



T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREDİYALİZ EVRE 3-4-5 VE RUTİN HEMODİYALİZ KRONİK
BÖBREK HASTALARINDA LABORATUVAR
PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yunus DEMİRKOL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi Mehmet ERDEM

VAN-2023

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREDİYALİZ EVRE 3-4-5 VE RUTİN HEMODİYALİZ KRONİK
BÖBREK HASTALARINDA LABORATUVAR
PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yunus DEMİRKOL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi Mehmet ERDEM

VAN-2023

TEŞEKKÜR

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi süresi boyunca mesleki tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşan hocalarım; başta anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Ramazan ESEN olmak üzere, Prof.Dr. Mehmet ASLAN'a, Doç.Dr. Ali DOĞAN'a, Doç.Dr. Saliha Yıldız'a, Doç.Dr. Murat ALAY'a, Doç.Dr. Mehmet Naci ALDEMİR'e, Dr.Öğretim Üyesi Cebail KARACA'ya, Dr.Öğretim Üyesi Muslih ÜRÜN'e, Dr.Öğretim Üyesi Yonca Yılmaz ÜRÜN'e, Dr.Öğretim Üyesi Yaren DİRİK'e, tezimin yazım sürecinde desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Dr.Öğretim Üyesi Mehmet ERDEM'e ve her zorlukta yanımda olan ailem ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Yunus DEMİRKOL

VAN-2023

ÖZET

Demirkol Y, Prediyaliz Evre 3-4-5 ve Rutin Hemodiyaliz Kronik Böbrek Hastalarında Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Van, 2023.

Amaç: Kronik böbrek hastalığındaki (KBH) inflamatuvar süreci ve progresyonu gösterecek kolay ulaşılabilir, ucuz ve güvenilir yeni parametrelere ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, KBH'si olan hastalarda; hemogram ve biyokimya tetkiklerinden elde edilen; nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), MPV/Platelet oranı, MPV/Albumin oranı, MPV/Lenfosit oranı, RDW/Platelet oranı, nötrofil yüzdesi/albumin oranı (NYAO) ve monosit/lenfosit oranı (MLO) parametreleri hesaplandı. Bu parametrelerin KBH evreleri arasındaki değişimi ve glomerül filtrasyon hızı (GFH) düzeyiyle aralarındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi nefroloji polikliniğinde eylül 2020 – eylül 2022 tarihleri arasında düzenli takip ve tedavisi yapılan 18 yaş üzeri; Evre 3 KBH grubundan 130, evre 4 KBH grubundan 84, evre 5 KBH grubundan 75 olmak üzere toplamda 289 prediyaliz ve 68 rutin hemodiyaliz olmak üzere toplamda 357 hasta çalışmaya dahil edildi. Dosyalardan hastaların hemogram ve biyokimya parametreleri ile birlikte; yaş, cinsiyet, etiyoloji ve hastalık süreleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 357 hastanın 179'u (%50.1) erkek, 178'i (%49.9) kadındı. Hastaların primer hastalıkları toplam altı grupta toplandı. En yüksek oranı diyabetes mellitus (%36.13; n=129) ve sonrasında hipertansiyon (%30.25; n=108) ile KBH primeri bilinmeyenler (%12.32; n=44) oluşturdu. Prediyaliz hasta grubunda korelasyon analizinde; GFH ile NLO, PLO, NYAO, MLO, MPV/Albumin oranı ve MPV/Lenfosit oranı arasında ters yönlü düşük düzeyde anlamlı ilişki mevcuttu ($p<0.05$). MPV ile GFH arasında ise, pozitif yönlü, düşük sayılabilecek düzeyde bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$).

Sonuç: NLO, PLO, NYAO, MLO, MPV/Albumin oranı ve MPV/Lenfosit oranı parametrelerinin KBH progresyonunda yeni inflamatuvar belirteçler olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik parametreler, inflamasyon, kronik böbrek hastalığı

ABSTRACT

DEMİRKOL Y, Comparison of Laboratory Parameters in Predialysis Stage 3-4-5 and Routine Hemodialysis Chronic Kidney Patients, Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialization Thesis, Van, 2023

Objective: Easily accessible, inexpensive and reliable new parameters are needed to show the inflammatory process and progression in chronic kidney disease (CKD). In this study, in patients with CKD; obtained from hemogram and biochemistry tests; neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), MPV/Platelet ratio, MPV/Albumin ratio, MPV/Lymphocyte ratio, RDW/Platelet ratio, neutrophil percentage/albumin ratio (NPAR) and monocyte/lymphocyte ratio (MLR) parameters were calculated. It was aimed to investigate the change of these parameters between CKD stages and the relationship between them and the glomerular filtration rate (GFR) level.

Methods: People over the age of 18 who were regularly followed up and treated at the nephrology outpatient clinic of Van Yüzüncü Yıl University Dursun Odabaş Medical Center between September 2020 and September 2022; A total of 357 patients, 130 from the stage 3 CKD group, 84 from the stage 4 CKD group, and 75 from the stage 5 CKD group, 289 on predialysis and 68 on routine hemodialysis, were included in the study. Along with the patients' hemogram and biochemistry parameters from the files; Age, gender, etiology and disease duration were recorded.

Results: Of the 357 patients included in our study, 179 (50.1%) were men and 178 (49.9%) were women. The primary diseases of the patients were grouped into a total of six groups. The highest rate was made up of diabetes mellitus (36.13%; n=129), followed by hypertension (30.25%; n=108) and those with unknown CKD primary (12.32%; n=44). In the correlation analysis in the predialysis patient group; There was a low significant inverse relationship between GFR and NLR, PLR, NPAR, MLR, MPV/Albumin ratio and MPV/Lymphocyte ratio ($p<0.05$). There was a positive, low-level relationship between MPV and GFR ($p<0.05$).

Conclusion: We think that NLR, PLR, NPAR, MLR, MPV/Albumin ratio and MPV/Lymphocyte ratio parameters can be used as new inflammatory markers in CKD progression.

Keywords: Hematological parameters, inflammation, chronic kidney disease

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
KISALTMALAR DİZİNİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.1.1. Tanımı ve sınıflandırılması	2
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji ve risk faktörleri	6
2.1.4. Fizyopatoloji	7
2.1.5. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi	8
2.1.6. KBH belirti ve bulguları	10
2.1.7. KBH sistemik komplikasyonları	10
2.1.8. KBH progresyonunun önlenmesi	14
2.1.9. Renal replasman tedavileri (RRT)	18
2.1.10. KBH mortalite ve morbiditesi	19
2.2. KBH ve Hematolojik Parametreler	20
2.2.1. Tam Kan Sayımı (Hemogram)	21
2.3. Oranlar	26
2.3.1. Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO)	26

2.3.2. Platelet/Lenfosit oranı (PLO).....	26
2.3.3. Nötrofil yüzdesi/Albumin oranı (NYAO).....	26
2.3.4. RDW/Platelet Oranı.....	27
2.3.5. MLO (Monosit/Lenfosit oranı)	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Araştırmanın Yeri.....	28
3.2. Araştırmanın Zamanı.....	28
3.3. Dışlanma Kriterleri.....	28
3.4. Dahil Edilme Kriterleri.....	29
3.5. Veri Toplanması.....	29
3.6. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	39
SONUÇ	46
KAYNAKÇA	47

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1.	2012 senesi Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzuna göre KBH’de GFH ve albüminüri evreleri (132).....	3
Tablo 2.	TND 2019 senesi Registry Raporuna göre ilk RRT olarak HD'ye başlayan hastaların etiyolojiye göre dağılımı (60 merkezden elde edilen verilere göre).	6
Tablo 3.	KBH risk faktörleri.	7
Tablo 4.	İleri evre KBH ve üremik sendromda klinik ve laboratuvar anomalileri	10
Tablo 5.	KBH’de HT risk faktörleri.....	12
Tablo 6.	KBH progresyonu için modifiye edilebilen ve edilemeyen risk faktörler	16
Tablo 7.	KBH evrelerine göre eylem planı (10).	17
Tablo 8.	2016 senesinde Türkiye’de RRT uygulanan hasta sayıları (TND Böbrek Kayıt Sistemi 2016 yılı raporu).....	18
Tablo 9.	2019 senesi içinde ilk defa RRT’ye başlayan hastaların (çocuk hastalar dahil) uygulanan RRT türüne göre dağılımını gösteren tablo (TND 2019 Registry raporuna göre).....	18
Tablo 10.	KBH diyalize başlama endikasyonları (77,78).	19
Tablo 11.	Erişkinlerde normal kan sayımı değerleri.	22
Tablo 12.	Hastaların evrelere, primer etiyolojik sebeplere ve cinsiyete göre dağılımı.	31
Tablo 13.	Evrelere göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.	33
Tablo 14.	Prediyaliz hastalarda GFH ile laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon analizi.	36
Tablo 15.	Hastaların min. ve max. demografik ve laboratuvar değerleri.	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu (KDIGO, 2012).....	3
Şekil 2. Ülkemizde KBH sıklığı, CREDIT çalışmasına göre	5
Şekil 3. Ülkemizde yetişkin popülasyonda KBH prevelansı ve evrelere göre dağılım grafiği, CREDIT çalışmasına göre	5
Şekil 4. Nefronun yaranlanması, hiperfiltrasyonu ve hipertrofisi (37).	15
Şekil 5. Ülkemizde diyaliz hastalarında ölüm sebepleri (TND Böbrek Kayıt Sistemi 2016 yılı raporu).	20
Şekil 6. Hipokrom, mikrositer eritrositler; poikilositoz ve anizositoz varlığı.	22
Şekil 7. Hastaların cinsiyet oranları.	31
Şekil 8. Hastaların primer etiyolojilerine göre dağılımı.	32
Şekil 9. Hastaların evrelere göre dağılımı.	32

KISALTMALAR DİZİNİ

1,25D	1,25-Dihidroksivitamin D
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABH	Akut Böbrek Hasarı
BUN	Kan Üre Azotu
Ca	Kalsiyum
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CREDIT	Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diyabetes Mellitus
FGF-23	Fibroblast büyüme faktörü 23
GFH	Glomerül Filtrasyon Hızı
GFR	Glomerular Filtration Rate
GİS	Gastrointestinal Sistem
GN	Glomerülonefrit
HCT	Hematokrit
HD	Hemodiyaliz
HGB	Hemoglobin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HT	Hipertansiyon
İTP	İmmün Trombositopenik Purpura
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LYM	Lenfosit
MCH	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MİA	Malnütrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz

MLO	Monosit Lenfosit Oranı
MLR	Monocyte Lymphocyte Ratio
MNS	Mutlak Nötrofil Sayısı
MONO	Monosit
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi
NEU	Nötrofil
NK	Natural Killer
NLO	Nötrofil Lenfosit Oranı
NLR	Neutrophil Lymphocyte Ratio
NPAR	Neutrophil Percentage Albumin Ratio
NYAO	Nötrofil Yüzdesi Albumin Oranı
P	Fosfor
PD	Periton Diyalizi
PKBH	Polikistik Böbrek Hastalığı
PLO	Platelet Lenfosit Oranı
PLR	Platelet Lymphocyte Ratio
PLT	Platelet (Trombosit)
PTH	Parathormon
RAAS	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RBC	Eritrositler
RDW	Red cell distribution width (Ortalama eritrosit dağılım genişliği)
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TKS	Tam Kan Sayımı
TND	Türk Nefroloji Derneği
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WBC	White Blood Cell (Lökosit)
YTD	Yaşam Tarzı Değişikliği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) farklı etiyolojilere bağlı gelişen, dünyadaki nüfusun önemli bir kısmını etkileyen, sıklığı gittikçe artan önemli bir sağlık problemidir. KBH’de primer etiyoloji fark etmeksizin zemindeki temel problem böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz azalması ile son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerlemesidir. Yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden bu hastalık tedavi maliyetleri nedeniyle de ülkelerin sağlık bütçelerini tehdit etmektedir. KBH prevalansı, yapılan meta-analizlerde ortalama %13.4 olarak tahmini hesaplanmıştır (1). Etiyolojide en sık diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) olmak üzere; kistik böbrek hastalıkları, glomerülonefritler (GN) gibi etkenler yer almaktadır.

KBH; ucuz, kolay ulaşılabilir testlerle erken olarak saptanabilir. Erken saptanan olgularda ilerlemesi yavaşlatılabilir. Maalesef dünyada ve ülkemizde farkındalığının düşük olması erken teşhisi zorlaştırmaktadır. Ülkemizde yapılan 10748 kişinin dahil edildiği Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışmasında (CREDIT) KBH farkındalığının %2’nin altında olduğu tespit edilmiştir (2). KBH progresyonunu önleyen koruyucu etkenler kan basıncı kontrolü ve diyabetli hastalarda glisemik kontrol, sigaranın bırakılması, vücut ağırlığı kontrolüdür. KBH’li hastalarda çok sayıda komorbid durum eşlik edebileceğinden, komorbid hastalıkların kontrolü de büyük önem taşımaktadır.

KBH ve SDBY gelişiminde inflamasyon mevcuttur (3). SDBY’de normal popülasyonla karşılaştırıldığında inflamasyonun arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4). Hemogram ve biyokimya tetkikleri günümüzde oldukça kolay ulaşılabilir ve ucuz tetkiklerdir. Bu tetkiklerden elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranının (PLO) SDBY’de inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği yapılan çalışmalarda gösterildi (5,6).

Çalışmaya prediyaliz evre 3,4,5 ve rutin hemodiyaliz hastaları dahil edilmiştir. Bu çalışmanın amacı hemogram ve biyokimya tetkiklerinden elde ettiğimiz oranlar olan; NLO, PLO, MPV/Platelet, MPV/Albumin, MPV/Lenfosit, RDW/Platelet, NYAO ve MLO parametrelerinin KBH sürecindeki yerini ve glomerül filtrasyon hızı (GFH) düzeyiyle arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanımı ve sınıflandırılması

KBH; dünya genelinde ölümlerin en önemli nedenlerinden biri haline gelmiş prevelansı gittikçe artan, yaygın görülen bir kronik hastalıktır. Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Grubu (KDIGO) tarafınca hazırlanan kılavuz KBH'yi böbreğin işlevinde veya yapısında ortaya çıkan, 3 aydan uzun süren anormallikler olarak belirtir. Bir başka ifadeyle KBH; nefronlarda oluşan kalıcı hasar sonucu GFH'de ilerleyici azalmayla ortaya çıkan bir hastalıktır (7-9).

Bozulan böbrek fonksiyonlarının indikatörleri; 24 saatlik idrarda albuminürinin gösterilmesi, hematüri gibi idrar sediment anomalilerinin olması, tubuluslarda olan hastalıklara bağlı serum elektrolitlerinde anormalliklerin görülmesi, görüntüleme metodlarıyla tespit edilen yapısal patolojilerin olması, histolojik yönden tespit edilen patolojiler veya böbrek nakil öyküsünü içerir. Bu kriterlerden bir veya daha fazlasının 3 aydır mevcut olması hastanın KBH olarak kabul edilmesine yol açar (7,8).

KBH olanlar sıklıkla non-spesifik semptomlarla başvururlar. Çoğu zaman idrardaki ve serumdaki anormal laboratuvar bulguları (proteinüri, artmış serum kreatin seviyesi vb.) ile tanınır ve nefrologlara yönlendirilirler (10,11). Asemptomatik olan yetişkinlerde KBH için tarama önerilmemekle beraber, Amerikan Nefroloji Derneği KBH için yüksek riskli kişilerin taranması gerektiğini önermektedir (7).

Hastaların tedavi ve takibinde uluslararası bir standart oluşturulması için, GFH seviyesine göre KBH aşamalar halinde 5 farklı evreye ayrılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. 2012 senesi Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzuna göre KBH’de GFH ve albüminüri evreleri (132).

GFH Evreleri	GFH (ml/dk/1.73 m ²)	Tanım
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60 - 89	Hafif azalmış
G3a	45 - 59	Hafif-orta derecede azalmış
G3a	30 - 44	Orta-şiddetli derecede azalmış
G4	15 - 29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

Albüminüri Evreleri	AER (mg/gün)	Tanım
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

				Persistan Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal/yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
GFH Kategorileri (ml/dk/1.73 m ²)				<30 mg/gr <3 mg/mmol	30-300 mg/gr 3-30 mg/mmol	>300 mg/gr >30 mg/mmol
	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta-şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Şekil 1. GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu (KDIGO, 2012).

Yeşil: Düşük risk (Böbrek hastalığının diğer belirtileri, kronik böbrek yetmezliği yoksa)

Sarı: Orta derecede artmış risk

Turuncu: Yüksek risk

Kırmızı: Çok yüksek risk

2.1.2. Epidemiyoloji

KBH tüm dünyada ve yurdumuzda salgın olarak kabul edilebilecek bir halk sağlığı sorunu olmuştur. KBH prevelans ve insidansını tespit etmek amaçlı yapılan çalışmalarda serum kreatininin düzeyini baz alan tahmini GFH formülleri [The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)] ve idrarda mikroalbuminüri tayini kullanılmaktadır (12). KBH'nin dünya nüfusunun %10'undan fazlasını, 800 milyondan fazla kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Renal Veri Sistemi tarafından, ABD nüfusunun %14.8'inin KBH'den etkilendiği tahmin edilmekte olup bunların büyük bir kısmı evre 3 düzeyindedir (9,10,13) . Dünya nüfusunun yaklaşık %18'ini oluşturan Çin'de yürütülen 47204 kişinin dahil edildiği bir çalışmada ise KBH prevelansı %10.8 olarak saptanmıştır (14). Gözlemsel çalışmaların sistematik bir incelemesi ve meta-analizi, KBH'nin tahmini küresel yaygınlığının %11 ila %13 arasında olduğunu ve Brezilya'da bu yaygınlığın, nüfus ölçütlerine göre 3 ila 6 milyon insan arasında olduğunu ortaya koydu (87,88).

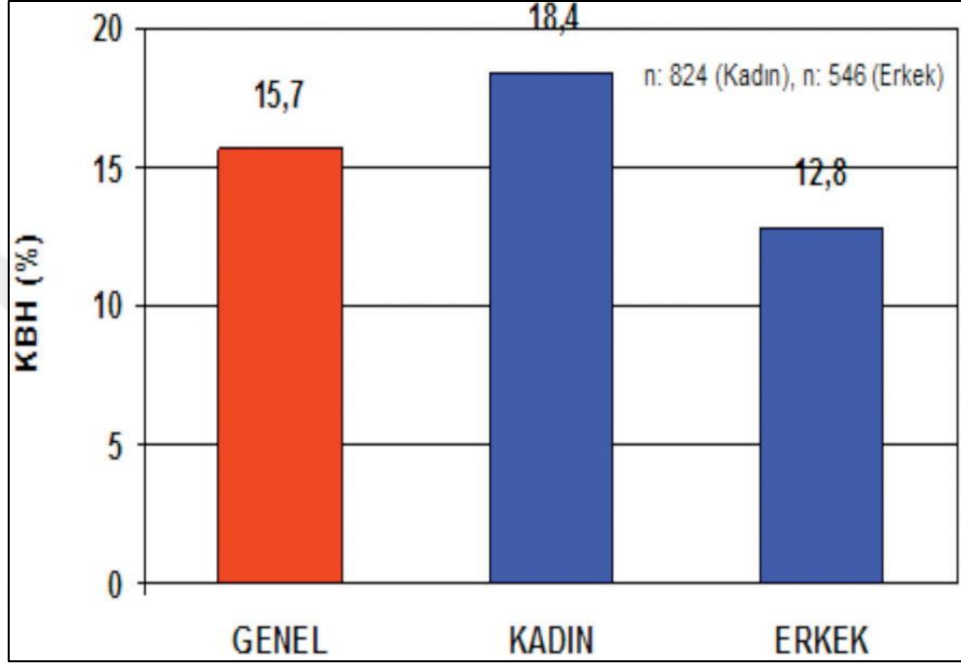
Ülkemizde yapılan, CREDİT çalışması sonuçlarına göreyse; erişkin popülasyonda KBH görülme oranı %15.7'dir (15). Bu çalışmadaki oranlar Türkiye'de yaklaşık 9 milyon insanın KBH'den etkilendiğini gösterdi. Bunlardan yaklaşık 3 milyon kişininse evre 3-5 KBH olduğu tahmin edilmektedir. KBH hastalarının büyük çoğunluğu, KBH'nin erken evrelerinde (evre I,II) olan hastalardır.

CREDIT çalışması ülkemizde KBH prevalansının kadınlarda (%18.4), erkeklere (%12.8) oranla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamıştır (şekil 2). Hill ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, tüm dünyada KBH sıklığı erkeklerde yüzde 12.8, kadın cinsiyette ise yüzde 14.6 olarak saptanmıştır (16). CREDIT verileri ülkemizde KBH'nin sıklığının kırsalda yaşayanlarda, yaşlılarda, kadın cinsiyette ve bazı bölgelerde (Marmara, Güneydoğu Anadolu) yaşayanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (12).

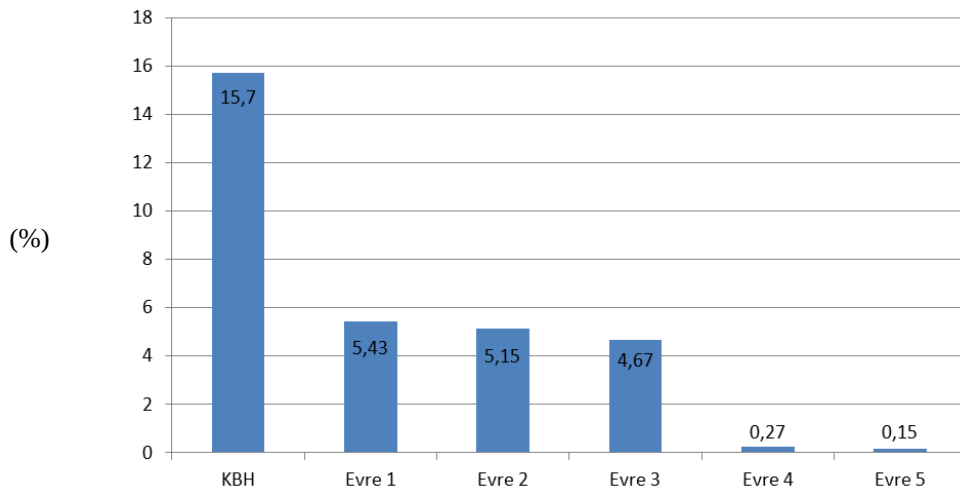
Yaşlanma ile beraber nefron kitlesindeki azalma bilinen bir gerçektir. Kreatinin ve yaş bazlı GFH hesabı nedeniyle yaşlı hastalar gereğinden fazla KBH tanısı almaktadırlar. GFH düşüklüğü bulunan yaşlı hastaların popülasyondaki oranının

yüksekliği sebebiyle KBH sıklığının bulunduğundan yüksek saptandığı yorumları yapılmaktadır (17-19).

Liyaneg ve ark. Dünya nüfusunun %93'ünü temsil eden 123 ülkeden elde ettikleri verilerde 2010'da dünyada 2 618 000 kişinin RRT gördüğünü bildirmiştir. 2 050 000 kişi diyalize girmekteydi, geri kalan hastalara da böbrek nakli yapılmıştı (20).



Şekil 2. Ülkemizde KBH sıklığı, CREDIT çalışmasına göre



Şekil 3. Ülkemizde yetişkin popülasyonda KBH prevalansı ve evrelere göre dağılım grafiği, CREDIT çalışmasına göre

2.1.3. Etiyoloji ve risk faktörleri

DM, tüm dünyada KBH'nin en sık sebebi olmakla beraber hipertansiyonla birlikte tüm dünyada KBH'nin önde gelen nedenlerini oluşturmaktadır (21,22). Polikistik böbrek hastalığı (PKBH) ve GN ile beraber bu dört hastalık KBH vakalarının %90'ına neden olmaktadır (15). Etiyolojide daha nadir gördüğümüz sebepler arasında ise; obstrüktif üropati, amiloidoz, tübulointerstisyel nefrit vb. hastalıklar bulunur.

KBH'ye sebep olan nedenlerin dağılımı bölgeye, cinsiyete, yaşa ve ırka göre çeşitlilik gösterir. ABD Renal Veri Sistemine göre SDBY'ye sebep olabilecek 50 farklı faktör bildirilmiştir (5,17). Bu faktörler nefron kaybına yol açan ve/veya şiddetlendiren senaryolarla hasarlanma döngüleri oluşturur (40). Gelişmiş ülkelerde diyabet, sigara, hipertansiyon ve artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ön planda olan risk faktörleridir (tablo3) (11). Gelişmekte olan ülkelerde glomerülonefritler, interstisyel nefrit, ürolitiazis, uzun süreli ilaç kullanımı ve çevre koşulları da KBH'ye neden olmaktadır (12).

Tablo 2. TND 2019 senesi Registry Raporuna göre ilk RRT olarak HD'ye başlayan hastaların etiyolojiye göre dağılımı (60 merkezden elde edilen verilere göre).

	n	%
Diabetes mellitus	505	39.00
Tip 1 DM	50	3.86
Tip 2 DM	455	35.14
Hipertansiyon	313	24.17
Glomerülonefrit	74	5.71
Polikistik böbrek hastalıkları	39	3.01
Amiloidoz	22	1.70
Tübulointerstisyel nefrit	18	1.39
Obstrüktif nefropati	14	1.08
Renal vasküler hastalık	7	0.54
Diğer	119	9.19
Etyolojisi bilinmeyen	184	14.21
Toplam	1.295	100.00

Tablo 3. KBH risk faktörleri.

İleri yaş	Diabetes Mellitus	Kontrolsüz hipertansiyon
Ailede KBH öyküsü	Hipertansiyon	Proteinüri
Böbrek kitlesinde azalma	Otoimmün hastalıklar	Kötü glisemik kontrol
Düşük doğum ağırlığı	Sistemik enfeksiyonlar	Obezite
İrk	Üriner enfeksiyonlar	Dislipidemi
Düşük sosyoekonomik durum	Üriner sistem taşları	Sigara içme
Düşük eğitim düzeyi	Üriner sistem obstrüksiyonu	İlaç toksisitesi

2.1.4. Fizyopatoloji

Nefronlar gebeliğin 12-36. haftalarında oluşmaktadır. İnsanlarda böbrek başına ortalama 950.000 (200.000-2.500.000 aralığında) nefron bulunmaktadır (23).

KBH'nin fizyopatolojisinde iki temel hasar mekanizması bulunmaktadır.

- 1) Zemininde bulunan etiyolojiye özgü başlatıcı/tetikleyici olan mekanizmalar
- 2) Uzun süreli renal hasar sonucunda, alttaki sebep fark etmeksizin, böbrekte oluşan yapısal değişikliklerin sonucunda bazı glomerüllerde skleroz ve tübülointerstisyel alanda fibrozis meydana gelir. Böbreğin fonksiyonel kitlesinde azalma olur. Geriye kalan nefronların fonksiyonlarında artış olur, hiperfiltrasyon oluşmaya başlar ve hipertrofi gelişir. Bu kompanzasyon mekanizmasına bağlı olarak renal fonksiyonda %70 kayıp gelişmesi durumunda bile kişi asemptomatik olabilir.

KBH'de karşılaşılan geri dönüşümsüz nefron kaybı ve GFH azalması şu anomalilere neden olur;

- 1) Sıvı, elektrolit ve pH dengesinde bozulmalar
- 2) Normalde böbrekle atılan toksinlerin vücutta birikmesi (ekskretuar işlevlerde bozulma)
- 3) Birçok metabolik ve endokrinolojik fonksiyonda bozulmalara sebep olur. Parathormon (PTH), aktif D vitamini, insülin, eritropoetin, seks hormonları, prolaktin gibi hormonların düzeyleri de üretim, salgılama veya atılım mekanizmalarındaki bozulmalar neticesinde değişir. Anemi, malnutrisyon gibi patolojiler ortaya çıkar. KBH'de bazı akut faz reaktanlarının yükseldiği, C-

Reaktif Protein (CRP) gibi, buna karşılık negatif akut faz reaktanı olan albumin gibi bazı serum proteinlerin ise düştüğü bilinmektedir. KBH’de gelişen inflamasyon, malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (MIA) sendromunda özellikle önem teşkil eder ve bu hastalarda akselere aterosklerozun da sebebi olarak bilinir (12,24,25).

2.1.5. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Böbrek fonksiyon testleri, böbrek hastalığının varlığını belirlemede, böbreklerin tedaviye yanıtını izlemede ve böbrek hastalığının ilerlemesini saptamada oldukça fayda göstermektedir.

Serum Kreatinin Seviyesi: Kolay ulaşılabilir ve ucuz olması sebebiyle renal fonksiyonlarının değerlendirilmesinde halen temel laboratuvar tetkiki olarak kullanılmaktadır. Sıklıkla GFH %50’den fazla düştüğü zaman kandaki kreatinin düzeyi artmaya başlar. Bundan kaynaklı özellikle erken evrelerdeki KBH’yi saptamada maalesef yetersiz kalmaktadır.

Öte yandan kas kitlesinde olan değişiklikler, kas yıkımına sebep olan durumlar, kreatininin proksimal tübüldeki sekresyonunda inhibasyona neden olan bazı ajanlar (simetidin gibi), et tüketimi kreatinin seviyesinde değişikliklere sebep olur. Cinsiyet, yaş gibi faktörler; kas kitlesinde farklılık oluşturarak kreatinin seviyesini etkilemektedir (26). Klinik olarak serumdaki kreatinin seviyesindeki yükselme önemlidir. Kreatinin düzeyinin düşmesinin ise klinik açıdan fazla değeri olmamakla birlikte kas kitlesi ile korele olduğundan dolayı özellikle kas kitlesinin azaldığı musküler distrofi ve yaşlılık gibi hallerde düşük saptanabilir (27).

Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH): KBH evresini belirlemek için GFH’nin belirlenmesi gerekir. GFH, renal fonksiyonu değerlendirmede kullanılan en kıymetli tanısal araçtır. GFH seviyeleri yaşamın 18. ayına kadar yükselmektedir. 2 yaş civarında erişkin seviyelerine ulaşır. 90 yaşına ulaşıldığında ise genç erişkin seviyelerinin yarısı hatta üçte birine yakın olur (28,29). Normal düzeyi genç erkeklerde 130 mL/dk/1.73m², genç kadınlarda ise 120 mL/dk/1.73m² olup, ortalama değerler yaş ilerledikçe azalmaktadır. 40 yaşın üzerinde GFH, yaklaşık 0.75-1 mL/dk/yıl hızında azalmaktadır

(30). Bundan kaynaklı 70'li yaşlara ulaşıldığında, GFH yaklaşık 70 mL/dk/1.73m² seviyelerine düşmüş olur. Dikkate alınması gereken yaşlı kişilerin bazal böbrek fonksiyonlarının, evre 2-3 KBH'si mevcut olan hastalar kadar olabileceğidir. GFH'nin belirlenmesi için kullanılan metodlar şunlardır;

İnülin Klirensi: GFH ölçümünün altın standartı olarak değerlendirilen ekzojen filtrasyon belirtecidir. Günümüzde teknik zorluklardan (az bulunması ve pahalı olması) dolayı klinik pratikten ziyade araştırma amacıyla kullanılmaktadır.

24 saatlik İdrarda Kreatinin Klirensi: GFH hesaplamasında güvenli ve en çok kullanılan metodlardan birisidir. GFH diürenal ritm gösterir. Bundan dolayı kreatinin klirensi ölçümünde kullanılacak idrar örneği 24 saatlik olmalı, beraberinde kan tetkiği de istenmelidir (35). Fakat kreatinin proksimal tübüllerden sekresyonu sebebiyle GFH'yi değerinden daha fazla gösterir. Hastaların bazılarının 24 saatlik idrarı doğru toplayamaması ve idrarın soğutulmadan uzun müddet bekletilmesi de hataya sebep olabilir.

Radyonüklid yöntemler: GFH'nin belirlenmesinde altın standart metodlardan birisidir. İki böbreğin de GFH'sinin ayrı ayrı hesaplanmasına olanak sağlamaktadır.

İdrar toplamaya gerek kalmadan kandaki kreatinin seviyesi ve cinsiyet, yaş, ırk, vücut ağırlığı gibi parametreler kullanılarak GFH tahmini olarak bulunabilir. Bu amaçla MDRD, CKD-EPI, Cockcroft-Gault gibi formülasyonlar geliştirilmiştir (31-33). Bu formüllere çok sayıda online site üzerinden ulaşarak kolaylıkla GFH hesaplaması yapılabilmektedir. Bu formüllerden CKD-EPI formülünün, diğerlerine oranla daha doğruya yakın sonuç verdiği tahmin edilmektedir (28). Bahsettiğimiz formülasyonlar ile serum kreatinin düzeyi bilinen hastalarda rutin GFH hesaplaması ile başta erken evredekiler olmak üzere KBH saptanmasında önemli fayda sağlanabilir (30,31). Cockcroft-Gault formülün ödemli ve fazla kilolu kişilerde kullanılması sonucu GFH gerçek değerinden daha yüksek saptanır. Plazmadaki üre seviyesi, GFH hesabı için uygun bir belirteç değildir. Diyetle fazla protein alındığında, gastrointestinal kanamada ve farmakolojik bir ajan olan tetrasiklin kullanımında üre seviyesi yükselir. Uzun süreli alkol kullanımı ve karaciğerin kronik hastalıklarında serumda üre seviyesi düşük bulunabilir.

2.1.6. KBH belirti ve bulguları

İlerleyen evrelere kadar KBH asemptomatik seyir gösterir. KBH'ye zemin hazırlayan etiyolojiye ve evreye göre belirti ve bulgularda değişiklikler gözlenmektedir. Özellikle SDBY olan grupta kırınglık, iştahsızlık, bulantı, kusma, konsantrasyon güçlüğü, uykusuzluk gibi spesifik olmayan semptomlar görülür (Tablo 4). KBH'de genellikle ilk oluşan renal fonksiyon bozukluğu idrarın yetersiz konsantrasyonudur. Buna bağlı olarak diurnal ritim bozulur ve hastalarda nokturnal idrara gelir (34,35).

Tablo 4. İleri evre KBH ve üremik sendromda klinik ve laboratuvar anomalileri

Sistem	Klinik bulgular
Nörolojik	Üremik ensefalopati, Serebrovasküler hadiseler, Periferik ve otonom nöropati, Konvülsiyonlar, Stupor-koma
Gastrointestinal (GİS)	Malnütrisyon, Bulantı ve kusma, İştahsızlık, Üremik fetor, GİS kanama
Deri	Kaşıntı ve tırnak izleri, Hiperpigmentasyon Solukluk, Hematom ve ekimozlar, Üremik frost
Hematolojik	Anemi, Enfeksiyonlara yatkınlık, Kanama diyatezi
Endokrinolojik	İnfertilite ve impotans, Glukoz intoleransı (insülin direncine bağlı), Hiperlipidemi
Kardiyovasküler	Hacim yüklenmesi, Sistemik hipertansiyon, Hızlanmış aterosklerozis, İskemik kalp hastalıkları, Kalp yetmezliği, Üremik perikardit, Sol ventrikül hipertrofisi, Ritim bozuklukları
İskelet	Renal osteodistrofi, Kas güçsüzlüğü, Amiloid artropatisi
Laboratuvar	Hiponatremi, Metabolik asidoz, Hiperkalemi, Hipermagnezemi, Hiperfosfatemi, Hiperürisemi, Hipokalsemi

KBH'de laboratuvar bulgularından hiperkalemi genellikle ileri evrelerde görülür. GFH 5 ml/dk altına inmediği müddetçe hiperpotasemi nadir olarak gelişir (36).

2.1.7. KBH sistemik komplikasyonları

Böbrek; kan homeoastazı, kemik bütünlüğü (sağlamlığı), asit-baz dengesi, kan basıncının düzenlenmesi, elektrolit seviyeleri gibi birçok karmaşık süreçte yer alır. Nefron sayısı azalırken, hastalar bu süreçlerin çoğunun düzensizliği ile ilgili komplikasyonlar yaşar. Hipervolemi, metabolik asidoz, arteriyel hipertansiyon, anemi, hiperürisemi, mineral ve kemik bozukluğu benzeri komplikasyonlar gelişir. Mineral bozuklukları; hiperfosfatemi, D vitamin düşüklüğü, hiperkalemi, hiperparatiroidizm ve hipokalsemiyi içerir (37).

Anemi; KBH’de normositik (normal boyuttaki kırmızı kan hücreleriyle) ve normokrom (kırmızı kan hücrelerinin içindeki normal hemoglobin düzeyleriyle) anemi görülür. KBH’de aneminin nedenleri çok faktörlüdür. Eritrositlerin ömrünün kısalması, renal eritropoetin üretiminin azalması, hepsidinin aracılık ettiği bozulmuş barsak demir emilimi, inflamasyon ve hemodiyaliz hastalarında tekrarlayan kan kayıpları anemiye neden olan mekanizmalar arasında yer alır. Karşılaştırıldığında; mikrositoz bulgusu demir eksikliği veya alüminyum fazlalığını yansıtabilir. Makrositoz ise folat veya B12 vitamin eksikliği ile ilişkilendirilebilir. KBH’de anemi; azalmış dikkat, uyuşukluk, yorgunluk, halsizlik ve düşük egzersiz toleransı gibi semptomlarla seyreder.

Metabolik Asidoz: KBH’de artmış anyon açığının mevcut olduğu metabolik asidoz görülmektedir. Vücutta oluşan asit yükü böbreklerden hidrojen iyonu olarak atılır. Genellikle amonyum ve fosforik asit yoluyla atılım gerçekleşir. GFH düzeyi < 40-50 ml/dk/1.73m² düştüğünde toplam renal amonyum atılımında düşüş gözlenir (37). Sağlıklı böbrekler günde 4.500 mEq bikarbonatı filtre edebilir ve glomerulustan filtrelenen bikarbonatın yaklaşık %80’i proksimal tübüllerde yeniden emilir (38,39). KBH’de metabolik asidoz genelde serumdaki bikarbonat düzeyleri ölçülerek değerlendirilir. Bikarbonat iyonu konsantrasyonu kan gazı analizi ile değerlendirilebilir (40,41). Kore’de yapılan KBH kohort çalışmasına göre, KBH’li hastaların %13.2’sinde metabolik asidoz saptandı. İlerlemiş KBH’li hastalarda metabolik asidoz prevalansı (4 ve 5. evre KBH’de sırasıyla %27.6 ve %46.4) daha yüksek olarak saptandı (42,43).

Metabolik asidozun çok sayıda olumsuz etkileri mevcuttur. Kas kaybına, kemik demineralizasyonuna, kardiyak kontraktilitede azalmaya, growth hormon ve insüline direnç, hiperlipidemi ve hiperkalemi, sistemik inflamasyon ve KBH’nin ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Tedavisinde “alkali tedavi” (sodyum sitrat veya sodyum bikarbonat) tavsiye edilmektedir (43).

2012’de KDIGO yönergeleri serumdaki bikarbonat düzeyinin <22 mmol/L olması durumunda, kontrendike olmadıkça serum bikarbonat seviyelerini normal aralıkta tutmak için oral bikarbonat takviyesi yapılmasını tavsiye etti (44).

Hipertansiyon : 2011–2014 ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi verileri, ABD’de erişkinlerin yaklaşık yarısının (%47) kontrolsüz hipertansiyona sahip olduğunu

göstermiştir (45). KBH'li hastalarda en yaygın görülen komorbitedir. Azalan böbrek fonksiyonu ile prevelansı artar (46). KBH ilişkili hipertansiyonun fizyopatolojisi çok faktörlüdür. Bu patojenik mekanizmalar arasında; artmış sempatik sistem aktivasyonu, sodyum düzensizliği (su ve sodyum atma becerisinde azalma) ve Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemindeki (RAAS) değişiklikler yer alır (47). Antihipertansif tedavi; KBH ilerlemesini yavaşlatmakta ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini düşürmektedir (48).

Tablo 5. KBH'de HT risk faktörleri

• İleri yaş • Obezite • Obstrüktif uyku apne sendromu • Diyabet	• Diyetle aşırı tuz alımı • Aşırı alkol tüketimi • Sigara • Vasküler ateroskleroz
--	--

Diyaliz tedavisi almayan KBH'lilerde; diyetle alınan tuz miktarının kısıtlanması, düzenli fiziksel aktivite, zayıflama ve alkol tüketiminin azaltılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri (YTD) hipertansiyonun kontrol altına alınmasında önemli bir yer alır. YTD ile birlikte, hedef seviyenin 20 mmHg üzerinde kan basıncı olan KBH'lilerin büyük kısmı 2 veya daha fazla antihipertansif ilaç kombinasyonu kullanmaktadır.

Hiperkalemi: Bozulmuş böbrek fonksiyonunu iyi gösteren bir komplikasyondur. KBH'deki prevalansı; (serum potasyum >5 mEq/L) %14-20'dir (49). KBH'lilerde, SDBY'ye ulaşmadıkça genellikle serum potasyum seviyesi yükselmez (12). Ayakta takipli KBH'lilerde hiperkalemi için majör risk faktörleri; azalmış GFH, RAAS blokerleri kullanımı, erkek cinsiyet, düşük VKİ, malignite, diyabet ve düşük serum bikarbonat seviyesi yer alır (49). Diyabetli bireylerde hiperkalemi görülme ihtimali %53 daha yüksektir (50). Serum potasyum konsantrasyonu ortalama olarak, erkeklerde kadınlardan 0.18 mEq/L daha yüksektir (51).

Kemik-Mineral Bozuklukları : Kalsiyum (Ca) ve fosforun (P) hücre içi ve serum seviyeleri, dar bir aralıkta tutulmaya çalışılır. Ca ve P dengesinin sağlanmasında 4 hormon sorumludur. Bunlar; Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), PTH, klotho ve 1,25 (OH)₂ vitamin D'dir. Mineral metabolizması ile ilgili serum biyokimyasındaki anormallikler; (P, Ca, PTH ve D vitamini gibi) KBH'de sık görülür ve önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Evre 3 KBH'den itibaren böbreklerden fosfat yükünün atılma kapasitesi azalmaya başlar; GFH 30 ml/dk altına inince nerdeyse standart hale gelir ve hiperfosfatemi oluşur (52). Normalde serum P seviyesi 2.5-4.5 mg/dl seviyesinde tutulur. ABD'de hemodiyaliz tedavisi gören 40.000'den fazla hastayı içeren geniş bir veri tabanının analizi, 5.0 mg/dL'den yüksek fosfor seviyelerinin artan mortalite ile ilişkisini gösterdi (53).

Sağlıklı kişilerde FGF-23, diyetle alınan fosfor yüklemesine veya 1,25-dihidroksivitamin D (1,25D) düzeylerinin artmasına yanıt olarak osteositler tarafından salgılanır ve fosfatüriyi uyarır, 1,25D ve PTH seviyelerini azaltır (54,55). Oluşan hiperfosfatemi PTH ve FGF-23 düzeylerinin artmasına sebep olur (56).

Bu iki düzeyin artışı belli bir noktadan sonra adaptif halden patolojik hale dönüşür; kemik kaybı, arteriyel kalsifikasyonlar ve sol ventrikülde hipertrofi gelişir. PTH artışına bağlı gelişen sekonder hiperparatiroidizm kemik mineralizasyonunda bozulmalara, kemik dansitesinde azalmalara ve sonucunda da kırıklara sebebiyet vermektedir.

Tedavi amacımız yükselmiş PTH ve bozulmuş olan Ca-P homeostazisine bağlı oluşan üremik kemik hastalığı ve kardiyak tutulumun sıklık ve şiddetini azaltmadır. Bu sebeple tedavi prensipleri aşağıdaki şekilde olmalıdır:

- 1) P retansiyonunun düzeltilmesi
- 2) Serum Ca seviyesinin normalleştirilmesi,
- 3) PTH sekresyonunun düşürülmesi

Bu amaçla diyetle düşük fosfor, fosfor bağlayıcı ajanlar (sevalemer, kalsiyum asetat, lantanyum karbonat gibi), aktif D vitamini olan kalsitriol, parikalsitol ve reseptörün kalsiyum duyarlılaştırıcılığını yükselten ilaçlar (sinakalset) kullanılabilir. Şiddetli seviyede hiperparatroidisi olan kişilerde paratroidektomi yapılabilir (12).

Hipervolemi: KBH hastalarında hipervolemi sık gözlenir. Hipervoleminin tedavisinde diyetle sıvı ve tuz kısıtlaması ve diüretik tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır.

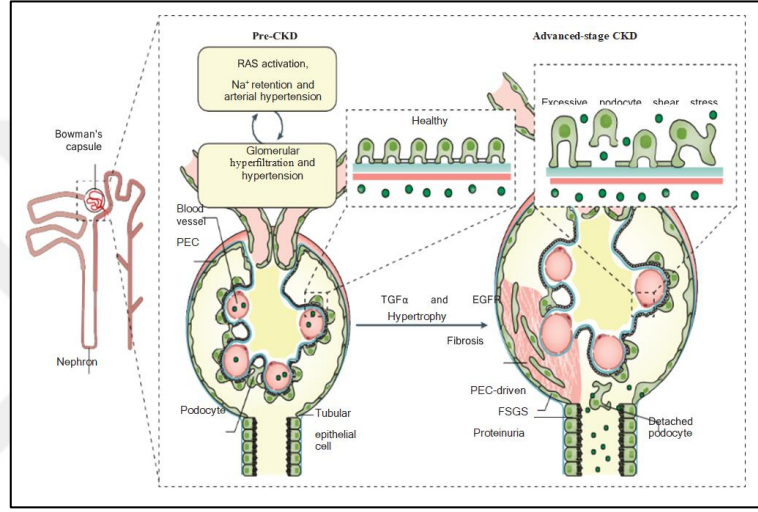
2.1.8. KBH progresyonunun önlenmesi

SDBY vakalarının çoğunluğu; KBH'nin aylar veya seneler içinde ilerlemesiyle olur (Şekil 4). KBH tanısı ile son evre arasında geçen süre, bize KBH ilerleme hızına müdahale için fırsat sunmaktadır.

KBH oluşmadan önceki aşamalar birincil korumayı, KBH ilerleme hızını yavaşlatmak ikincil koruma faaliyetlerini içerir. Birincil koruma, KBH'nin temel nedenlerini hedefler ve nefrotoksik ajanlara ve olaylara maruz kalmanın azaltılmasını içerir. Bulaşıcı hastalıkların (Human Immunodeficiency Virus (HIV), sıtma ve streptokok enfeksiyonları gibi) yükünün azaltılması KBH oranlarını azaltabilir, ancak bulaşıcı olmayan hastalıklara yönelik müdahalelerle KBH prevalansını azaltma arayışında birçok zorluk devam etmektedir. Örneğin, obeziteyi ve ilişkili tip 2 diabetes mellitusu önlemek küresel bir zorluktur (57), ancak obezitede şeker ve fruktoz alımının ve metabolizmanın merkezi rolünün keşfedilmesi, birincil koruma için çıkarımlar içeren bir ilerleme örneği olarak gösterilebilir. Aslında daha iyi glisemik kontrol, sonunda KBH'yi ve ilerlemesini de önleyebilir (58,59).

Diğer diyet faktörleri, birincil koruma için hedeflenecek değiştirilebilir risk faktörleri olabilir. Örneğin, hipertansiyonu olan hastalarda aşırı sodyum alımı, kan basıncı kontrolünü etkileyebilir ve belki de glomerüler hiperfiltrasyonu

şiddetlendirebilir. Diyabette aşırı protein alımı hiperfiltrasyonu teşvik edebilir ve KBH'ye ön hazırlık yapabilir. Bu bağlamda, düşük diyet asit yüküne sahip katı vejetaryen diyetler, gözlemsel retrospektif çalışmalarda daha düşük KBH yükü ile ilişkilendirilmiştir ve önleyici stratejiler olarak faydalı olabilir (60). Bununla birlikte, diyet kalitesi ve bileşiminin KBH insidansı üzerindeki etkisine ilişkin gözlemsel çalışmalar tutarsızdır (61-64).



Şekil 4. Nefronun yaralanması, hiperfiltrasyonu ve hipertrofisi (37).

Nefron kaybına yanıt olarak glomerüler hipertansiyon, telafi edici olarak nefron boyutunda bir artışa neden olur. Bunu RAAS aktivasyonu ve transforme edici büyüme faktörü- α ve epidermal büyüme faktörü reseptörü aktiviteleri yoluyla yapar. Toplam glomerüler filtrasyon hızını korumak ve intraglomerüler basıncı azaltmak için bu mekanizma devreye girer. Buna göre podositlerin, genişlemiş süzme yüzeyi boyunca süzme bariyerini korumak için hipertrofi geçirmesi gerekir. Bununla birlikte, podosit hipertrofisi sınırlıdır. Belirli bir eşiğin ötesinde, bariyer disfonksiyonu önce hafif proteinüri olarak kendini gösterir. KBH'nin sonraki aşamalarında, artan podosit kayma gerilimi, podosit ayrılmasını teşvik eder. Parietal epitel hücreleri varsayılan podosit progenitörleridir, ancak proteinüri ve potansiyel olarak diğer faktörler, bunların kayıp podositleri değiştirme potansiyellerini engeller; bunun yerine, fokal segmental glomerüloskleroz şeklinde skar oluşumu desteklenir (37).

Büyük prospektif kohort çalışmaları, "sağlıklı" beslenme modellerinin daha düşük SDBY insidansı ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür, ancak nedensellik henüz kanıtlanmamıştır (65). Asit-baz homeostazının KBH'nin gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki etkisi ana ilgi odağı olmuştur. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, KBH olayını önlemekten ziyade, öncelikle metabolik asidozun yerleşmiş KBH'nin ilerlemesi üzerindeki zararlı etkisini inceledi. Gerçekten de, düşük serum bikarbonat ve yüksek diyet asit yükünün (net üriner asit atılımı ile değerlendirildiği üzere), yerleşmiş KBH'si olan hastalarda SDBY riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66,67).

a) Primer Koruma:

Birincil korumadaki ana başlıklarımız;

- KBH gelişimi için risk altındaki kişileri tespit etmek
- KBH riski yüksek olan hastalıklarda izlem ve tedaviyle KBH gelişimini engellemek
- Yüksek riskli kişilerde yapılan taramalar ile KBH'nin erken aşamada tanısını sağlamak
- Böbrek hastalığının ilerlemesini engellemek, yavaşlatmak.

Tablo 6. KBH progresyonu için modifiye edilebilen ve edilemeyen risk faktörler

Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri
Yaş
Düşük doğum Ağırlığı
Monogenetik hastalık veya risk allelleri
İrk veya etnisite
Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri
Hipertansiyon
Dislipidemi
Metabolik Sendrom
Hiperürisemi
Sosyoekonomik düzeyde düşüklük
Nefrotoksine maruziyet
Obezite
Sigara
Kardiyovasküler Hastalık
Hiperglisemi

Serum kreatinin seviyesinin ölçülmesi, GFH hesaplanması ve albüminürinin saptanması gibi kolay testlerle KBH'nin erken tanısı mümkün olmaktadır. Yapılan çalışmalar, her bireyde rutin tarama yapmanın maliyet olarak etkin olmadığını düşündürmektedir. Ancak, KBH için yüksek riskli bireylerde taramaların öncelikli yeri vardır (68,69).

Farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda, özellikle diyabet ve hipertansiyonun etkili tedavi ve düzenli takibiyle KBH gelişiminin anlamlı olarak engellendiği gösterilmiştir (70,71).

b) Sekonder Koruma:

Hastalıkların seyri esnasında müdahale başlatılırsa en etkili yöntem olarak kabul edilir. Ana başlıkları şunlardır;

- KBH'nin farkındalığını artırmak, ilerlemesini önlemek veya yavaşlatmak,
- RRT ihtiyacını geciktirmek, morbidite ve mortalitede düşüş sağlamak ve yaşam kalitesini yükseltmek,
- Hastaları RRT'ye hazırlamaktır.

Tablo 7. KBH evrelerine göre eylem planı (10).

Evre	Yaklaşım	Hekim
Evre 0	Tarama ve risk azaltımı	Aile Hekimleri
Evre 1	Tanı Komorbid durumların tedavisi Progresyonu engelleme Kardiyovasküler risk azaltımı	Aile Hekimleri İç Hastalıkları ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanları
Evre 2	Progresyonu saptama ve yavaşlatma Kardiyovasküler risk azaltımı	İç Hastalıkları Uzmanları Pediatrik Nefroloji Uzmanları
Evre 3	Progresyonu saptama Komplikasyonların saptanması ve tedavisi Kardiyovasküler risk azaltımı	İç Hastalıkları Uzmanları Nefroloji Uzmanları
Evre 4	Komplikasyonların tedavisi Kardiyovasküler risk azaltımı Renal replasman tedavisine hazırlık	Nefroloji ve Pediatrik Nefroloji Uzmanları
Evre 5	Renal replasman tedavisi (üremi varsa) Komplikasyonların tedavisi Kardiyovasküler risk azaltımı	Nefroloji Uzmanları

2.1.9. Renal replasman tedavileri (RRT)

SDBY gelişen kişilerde yaşamın sürdürülebilmesi için RRT olarak tanımlanan diyaliz veya böbrek nakli tedavileri uygulanmalıdır. İdeal tedavi olarak transplantasyon kabul edilmektedir (72). Nakil olanağında kısıtlılıkların olması nedeniyle, hastaların çoğunluğu diyaliz ile yaşamını sürdürmektedir. Tüm dünyada 2010 senesinde RRT altında 2.6 milyon insan mevcuttu. Bunların %22'si nakilliydi (20). Coğrafyalar arasında farklılıklar mevcut olmakla birlikte, dünyanın genelinde yaygın olan diyaliz yöntemi %90'a yaklaşan oranla HD'dir (73). Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerinde 2016 sene sonu itibariyle Türkiye'de RRT görmekte olan 74.475 SDBY'li (Tablo 9) hasta bulunmaktadır (74).

TND 2022 Registry raporuna göre 2022 senesi içinde ilk RRT olarak HD başlanılan tüm hastaların etiyolojilerine göre dağılımı incelendiğinde ilk altı sırayı sırasıyla; DM, HT, etiyolojisi bilinmeyenler, PKBH, GN ve amiloidoz oluşturdu.

Tablo 8. 2016 senesinde Türkiye'de RRT uygulanan hasta sayıları (TND Böbrek Kayıt Sistemi 2016 yılı raporu).

	Sayı	%
Hemodiyaliz (HD)	56.687	76.1
Periton diyalizi (PD)	3.508	4.7
Böbrek transplantasyonu	14280	19.2
Toplam	74.475	100.00

Tablo 9. 2019 senesi içinde ilk defa RRT'ye başlayan hastaların (çocuk hastalar dahil) uygulanan RRT türüne göre dağılımını gösteren tablo (TND 2019 Registry raporuna göre).

	Sayı	%
Hemodiyaliz (HD)	9.630	76.93
Periton diyalizi (PD)	1.109	8.86
Böbrek transplantasyonu	1.779	14.21
Toplam	12.518	100.00

TND 2019 Registry raporuna göre 2019 sene sonu itibariyle pediatrik hastalar dahil 83.783 kişi RRT görmekteydi. Bunların 61.341'i HD (%73.21), 3.292'si PD (%3.93) görmekteyken 19.150'si ise renal nakilliydi. Türkiye'de renal nakillerinin çoğunluğu canlı vericiden yapılmaktadır. Kadavradan nakil yüzdesi, bazı senelerde

%30'un üzerine çıkmış olmakla birlikte, son 5 senede yaklaşık % 20 civarında seyretmektedir. Bunun önemli sebeplerinden birisi de Türkiye'de beyin ölümü bildiriminin ve organ bağışının yetersiz olmasıdır (75).

Sürekli diyaliz tedavisinin başlanması için kullanılmakta olan en kıymetli parametre GFH'dir. GFH'nin ölçümünde en tercih edilen yöntem kreatinin klirensidir. Kreatinin klirensi 0.1-0.15 ml/dakika/kg seviyelerine düşünce (70 kg bir hastada 7-11 ml/dakika) sürekli diyaliz tedavisine başlanmalıdır (76). Klinik pratikte kreatinin klirensi 10 ml/dk seviyesinin altına düşünce veya serum kreatinin seviyesi 12 mg/dl'yi ve kan üre azotu (BUN) 100 mg/dl seviyesinin üzerine çıkınca sürekli diyaliz tedavisine başlanır. DM hastalarında tedaviye dirençli yüksek kan basıncı, bu hastalarda 10 ml/dk üzerindeki seviyelerde de diyalize başlanmasına sebep olabilir (76).

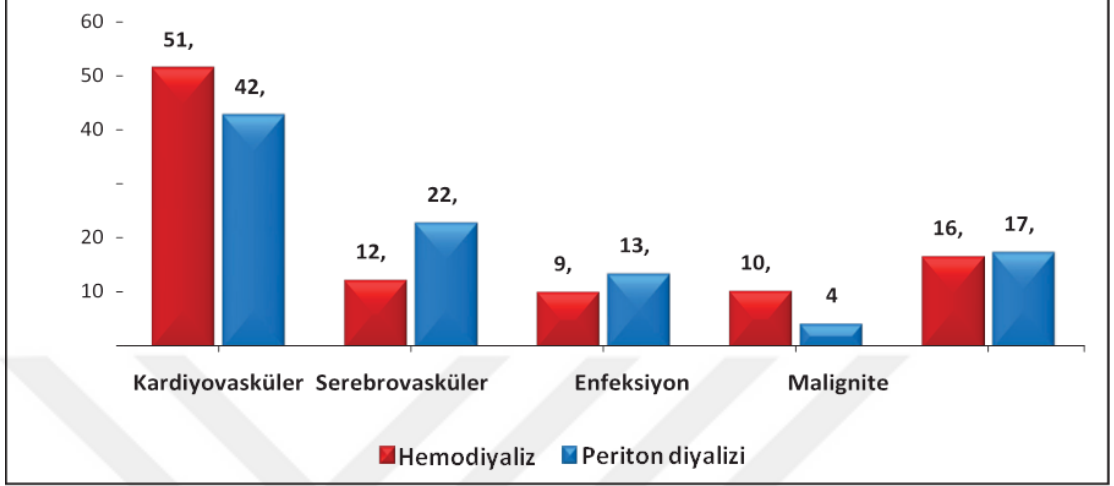
Tablo 10. KBH diyalize başlama endikasyonları (77,78).

Kesin Endikasyonlar	Rölatif Endikasyonlar
Üremik ensefalopati ve nöropati	İnatçı kaşıntı
Üremik perikardit	Eritropoetin tedavisine dirençli anemi
Tıbbi tedaviye yanıtız hipervolemi ve akciğer ödemi	Hafızada ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmalar
Kontrolsüz hipertansiyon	Diüretik yanıtız periferel ödem
Üremik kanamalar	Ca ve P serum düzeylerinin iyi kontrol edilememesi
Sık bulantı-kusma	
Malnütrisyon	

2.1.10. KBH mortalite ve morbiditesi

KBH'nin erken evrelerinden itibaren KVH riski artmıştır. Çoğu hasta RRT gerektirecek SDBY evresine ulaşmadan KVH sebebiyle hayatını kaybetmektedir. Diyaliz evresine ulaşabilen hastalarda mortalite %20'nin üzerinde seyrederek (79). Riskin boyutu GFH 60 ml/dk'nın aşağısına indiğinde başlangıç göstermekte ve hastalık progresyonuyla belirginleşmektedir (80,81). Bundan kaynaklı böbreğin azalmış fonksiyonu bağımsız bir KVH risk etkeni olarak tanımlanmaktadır. Böbrek yetmezliğine eşlik etmekte olan sistemik komplikasyonlar sebebiyle SDBY'de mortalite ve morbidite oranları artmaktadır. Yapılan çalışmalar, diyalize giren hastaların mortalite oranlarının genel popülasyona oranla 10-30 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (73,82). KBH yüksek morbiditeye sahiptir ve dünya çapında yılda 5 ila 10 milyon ölüm

ve ardından enfeksiyonlarla artan kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. Enflamatuvar süreçler, KBH'de önemli bir rol oynar ve bu patoloji için iyi bilinen bir risk faktörü olarak kabul edilir (83,84).



Şekil 5. Ülkemizde diyaliz hastalarında ölüm sebepleri (TND Böbrek Kayıt Sistemi 2016 yılı raporu).

2.2. KBH ve Hematolojik Parametreler

Tam kan sayımı (TKS) kolay ulaşılabilir ve ucuz bir tetkiktir. Kan içeriği (lökosit ve alt grupları, eritrosit sayısı, hemoglobin, MCV, RDW, trombosit sayısı ve MPV gibi değerler) hakkında bilgi sağlamaktadır. KBH'deki kronik sistemik inflamasyon, bazen düşük dereceli kronik inflamasyon olarak anılır, akut faz proteini ve inflamatuvar mediatörlerin 2-3 kat artması, yavaş gelişen, kalıcı ve çok faktörlü orijinli olarak karakterize edilir (83-85). KBH'de kronik inflamasyonun kaynağı/kaynakları değişkenlik gösterebilse de, artmış inflamatuvar belirteçlerin azalmış böbrek fonksiyonu ve yüksek mortalite şansı gibi olumsuz etkileri açıktır. Diyaliz öncesi KBH popülasyonunda inflamasyonun prevalansı yüksektir ve hasta sağlığı ve sonucunun önemli bir göstergesidir. Enflamasyonun erken ve spesifik olarak saptanmasının, bu kişilerin yaşam kalitelerini iyileştirebileceği ve mortalite ve morbidite oranlarını azaltılabileceği tahmin edilmektedir. Günümüzde; CRP, interlökin 1, interlökin 6 ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi yaygın olarak tanınan teşhis ve izleme belirteçlerine sahibiz (86,87).

Bununla birlikte, mevcut sosyoekonomik durumda, uygun maliyetli biyolojik belirteçler aramamız önemlidir. Önceki çalışmalar, NLO ve PLO'nun sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılmaya başladığını ve malignitelerde, hipertansiyonda, kalp hastalıkları ve damar hastalıklarında yaygın olarak çalışıldığını göstermiştir (88,89). NLO ve PLO ucuzdur, kullanışlıdır ve kolayca ölçülür ve kardiyak olaylardan ve kanser için prognostik faktörden kaynaklanan mortaliteyi sınıflandırmada fayda göstermiştir (90-93).

2.2.1. Tam Kan Sayımı (Hemogram)

TKS, kolay ulaşılır ve ucuz bir laboratuvar testidir. Bu nedenle klinik pratikte önemli bir yer edinmektedir. TKS çalışılması için taze alınan kapiller, venöz veya arteriyel kan kullanılabilir. Günün her vaktinde kan alınabilmekle birlikte, aslında farklı vakitlerde değerlerde küçük oynamalar olabildiğinden, önerilen sabah alınmasıdır (94). Kan örneği almadan önce cilt temizliği için % 70'lik izopropil alkol kullanılır. TKS ile HGB, HCT, MCV, RBC, MCHC, anizotuzu gösteren eritrosit dağılım genişliği (RDW), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), lökositlerin (WBC) farklı alt tiplerinin (nötrofil, lenfosit, monosit, bazofil, eozinofil) sayı ve oranları, platelet sayısı ve MPV açısından değerlendirme yapılabilir (95,96).

TKS;

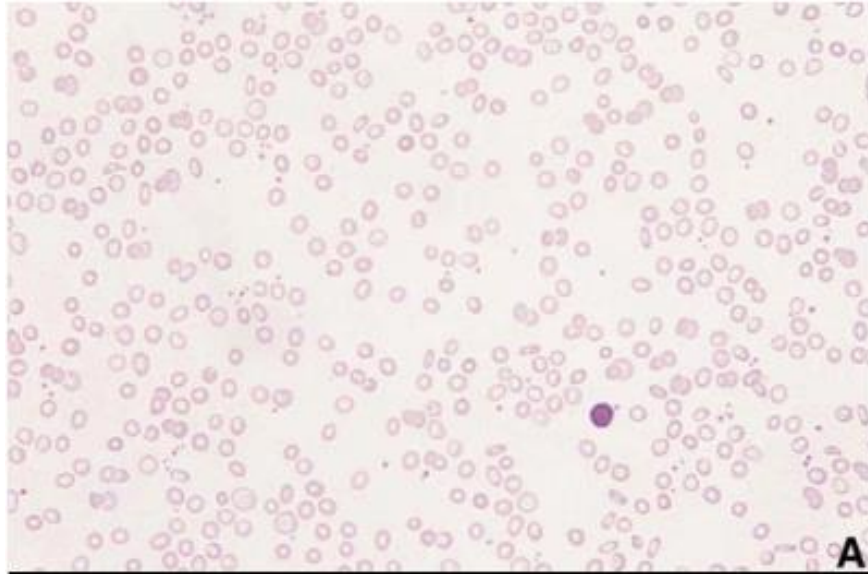
- 1) Anemiler
- 2) Hemoglobinopatiler
- 3) Trombositopeniler
- 4) Nutrisyonel eksiklikler
- 5) Kemik iliği yetmezliği
- 6) Enfeksiyonlar
- 7) Otoimmün durumlar
- 8) Kanserler, ilaçlara yanıt, kemoterapi etkinliğini değerlendirme vb. durumlarda tanısal olarak kullanılmaktadır.

Tablo 11. Erişkinlerde normal kan sayımı değerleri.

	ERKEK	KADIN
Lökosit sayısı (bin/μL)	7.8 (4.4-11.3)	
Eritrosit sayısı (milyon/μL)	5.21 (4.52-5.90)	4.60 (4.10-5.10)
Hemoglobin (g/dL)	15.7 (14.0-17.5)	13.8 (12.3-15.3)
Hematokrit (%)	46 (42-50)	40 (36-45)
MCV (fL)	88.0 (80-96.1)	
MCH (pg)	30.4 (27.5-33.2)	
MCHC (g/dL)	34.4 (33.4-35.5)	
RDW-CV (%)	13.1 (11.5-14.5)	
Trombosit sayısı (bin/μL)	311 (172-450)	
Retikülosit sayısı (bin/μL)	88 (18-158)	

2.2.1.1. Eritrositler (RBC)

Bikonkav disk şeklindedirler. Çapları 6-9 mikrometre arasında olmakla birlikte; ortalama 7.8 mikrometredir. Esas işlevleri oksijen taşınmasında görevli hemoglobini taşımaktır. Ayrıca asit-baz dengesini sağlarlar. Kapillerlerden geçerken belirgin olarak şekilleri değişebilir. Kan dolaşımındaki ömürleri 120 gün kadardır (95,97). Farklı şekillerde olan eritrositlerin bir arada saptandığı duruma poikilositoz denmektedir. Farklı boyutlarda eritrositlerin bir arada olmasına anizositoz, büyük boyutlu (9 mikron) eritrositlerin varlığında makrositoz, küçük boyutlu (6 mikron) eritrositlerin saptanmasına ise mikrositoz denilir (Şekil 6).

**Şekil 6.** Hipokrom, mikrositer eritrositler; poikilositoz ve anizositoz varlığı.

2.2.1.2. Hemoglobin (HGB)

Fotometrik olarak siyanmethemoglobin yöntemi ile ölçülür. Anemiyi tespit etmede hematokrit parametresine göre daha doğru sonuç vermektedir. Erişkinde normal aralık kadınlarda 12-15.5 mg/dl; erkeklerde 13.5-16.5 mg/dl olarak kabul edilebilir. Rakım olarak çok yüksekte yaşayanlarda ve sigara içen kişilerde yükselebilir (98).

2.2.1.3. Hematokrit (HCT)

TKS cihazlarında HCT ölçülmemekte, MCV ve RBC sayımı kullanılarak formülle hesaplanmaktadır. Eritrositlerin tüm kan hacmine oranın % olarak ifadesi edilmesine hematokrit denir (99).

$$\text{HCT: } \frac{\text{RBC (mil/}\mu\text{L)} \times \text{MCV (fL)}}{10}$$

2.2.1.4. Ortalama eritrosit hacmi (MCV)

Erişkindeki normal aralığı 80–100 fL’dir. MCV eritrositlerin ortalama boyutu olarak tanımlanmaktadır. MCV, anemilerin morfolojik sınıflamasında kullanılan parametrelerden bir tanesidir (94,98).

2.2.1.5. Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH)

Eritrositin içerdiği ortalama hemoglobin miktarını belirtir. Normal aralığı 30–34 pikogramdır. Düşük MCH düzeyi kendini periferik yaymada hipokromi olarak gösterir. Çoğu zaman MCV ile paralel bir eğilim göstermektedir. Açıklamak gerekirse mikrositozu olan eritrositlerin çoğu aynı zamanda hipokromdur.

$$\text{MCH: } \frac{\text{HGB (g/dL)}}{\text{RBC (mil/}\mu\text{L)}} \times 10$$

2.2.1.6. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC)

Eritrositin içindeki hemoglobinin % olarak ifade edilmesidir. Normal aralığı %30-36’dır. Demir eksikliğinde düşük bulunur. Herediter sferositozda ise RDW ile beraber yükseldiği görülür.

$$\text{MCH: } \frac{\text{HGB (g/dL)}}{\text{HCT (\%)}} \times 100$$

2.2.1.7. Eritrosit büyüklüğü dağılım genişliği (RDW)

Yükselmiş RDW parametresi eritrositlerin büyüklüklerinin farklı olduklarını ifade ederken, RDW'nin azalmış olması daha birbirine yakın boyuttaki bir eritrosit topluluğu anlamına gelir. Klinik pratikte talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliğini ayırt etmede sıklıkla kullanılmaktadır. Artmış RDW değerinin proinflatuar süreçlerle ilişkili olduğu söylenmektedir (100). KVH için prognostik bir parametre olabileceği farklı çalışmalarda gösterilmiştir (101,102). RDW'nin kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon inme gibi hastalıkların prognozunu gösterebilecek bir parametre olabileceği düşünülmektedir (103-105). Akut böbrek hasarı (ABH), pulmoner emboli ve böbrek naklinde morbidite ve mortalite ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (106-108).

2.2.1.8. Lökositler (WBC)

Vücut savunmasında görev alan hareketli birimlerdir. Çoğunlukla μL 'de 4500 – 11000 arasındadır. Lökosit sayısında artma lökositoz azalma ise lökopeni olarak tanımlanır. Lökopeni nedenleri arasında viral enfeksiyonlar, maligniteler, konjenital hastalıklar (kostmann sendromu), otoimmün hastalıklar ve malnutrisyon bulunur. Lökositoz en sık nötrofil sayısının artmasıyla bağlantılıdır. TKS'deki oranlarına göre sırasıyla; nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil olmak üzere farklı çeşitleri vardır (97,109).

2.2.1.8.1. Nötrofil (NEU)

Akut ve kronik inflamasyon fizyopatolojisinde ve enfeksiyona karşı vücut savunmasında merkezi bir rol oynar. Granülleri antimikrobiyal potansiyele sahip lizozimler ve oksidatif etkili ürünler içerir (110). Nötropeni mutlak nötrofil sayısının (MNS) Kafkas toplumlarında $2000/\mu\text{L}$ 'nin, Afrika kökenlilerde ise $1500/\mu\text{L}$ 'nin altında olması olarak tanımlanır. Nötrofili ise MNS'nin $7000/\mu\text{L}$ 'nin üzerinde olmasıdır. Nötrofili etyolojinde; enfeksiyon, enflamasyon, stres, metabolik bozukluk, steroid tedavisi, lityum tuzları, splenektomi, myeloproliferatif hastalık gibi nedenler bulunur.

2.2.1.8.2. Lenfosit (LYM)

Lökositlerin yaklaşık % 30'unu oluştururlar. Kanda bulunan lenfositler T, B ve natural killer (NK) hücrelerinden oluşur. Yaklaşık %60-80 ile periferik kandaki lenfositlerin büyük çoğunluğunu T hücreleri oluşturur. Lenfopeni, mutlak lenfosit sayısının (MLS) 1500/ μ L'nin altında olması olarak adlandırılır. Lenfositoz ise MLS'nin 4000/ μ L'nin üzerinde olması olarak adlandırılır.

2.2.1.8.3. Monosit (MONO)

Nötrofillerden biraz daha büyük olup, at nalı biçimindeki çekirdeği nötrofillerden daha az yoğun görünümde olan bir kromatine sahiptir. Dolaşımdaki monositler; fagositoz-imha, kemotaksis ve granül salıverme gibi yeteneklere sahiptir. Monositoz, periferik kanda 1000/ μ L'nin üstünde monosit bulunmasıyla karakterizedir. Monositoz nedenleri arasında; miyelodisplastik sendrom, akut myeloid lösemi (M4-M5 alt tipi), kronik myeloid lösemi, polisitemia vera, non-hodgkin ve hodgkin lenfoma, immün trombositopenik purpura (İTP), konnektif doku hastalıkları ve enfeksiyonlar gibi etkenler sayılabilir.

2.2.1.9. Trombosit (PLT)

Normal aralığı 150.000-450.000/ μ L'dir. Hacimleri 7.8-11 fL arasındadır. Platelet yaşam süresi 7-10 gündür. İTP, dissemine intravasküler koagülasyon, sepsis enfeksiyonlar, ilaçlar gibi durumlarda trombositopeni görülebilir. Demir eksikliği, akut enfeksiyon ve malignite gibi durumlarda trombositoz görülebilir.

2.2.1.10. Ortalama trombosit hacmi (MPV)

MPV, plateletlerin ortalama boyutunu gösteren hemogram parametresidir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi sıklıkla incelenmiştir (143).

2.3. Oranlar

2.3.1. Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO)

NLO; TKS'de ölçülen MNS'nin MLS'ye bölünmesiyle hesaplanır. Sistemik inflamasyonun ve stres yanıtının belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Stres durumundaki fizyolojik yanıt nötrofili (nötrofil artışı) ve lökopeni(lenfosit azalması) şeklinde olmaktadır. Bu iki parametrenin oranlanması inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilir. Çalışmalar, yüksek NLO ve PLO seviyelerinin bazı neoplazmalarda ve KVVH'de klinik patolojik durumlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (111-115). Enflamasyonun KBH ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır ve KBH hastalarının düşük dereceli inflamatuvar duruma sahip olduğu gösterilmiştir(116). Yapılan çalışmalarda NLO sadece hemodiyaliz alan hastalarda değil, aynı zamanda prediyaliz döneminde de artmış bulundu (117-119). Bazı araştırmacılar, SDBY'li hastalarda NLO ve PLO oranlarının inflamatuvar belirteçlerle pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (5,120).

2.3.2. Platelet/Lenfosit oranı (PLO)

PLO; TKS'de ölçülen mutlak platelet sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. NLO ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen KBH hastalarında prognoz vb. durumlarla PLO arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı çalışma bulunmaktadır. Tatar ve ark. 2016 yılında yaptıkları çalışmada PLO ile KBH hastalarındaki inflamatuvar sürecin ilişkili olduğunu bildirdiler (121). PLO'nun; KVVH'de kritik uzuv iskemisinin yeni bir belirteci olduğu bildirildi (122).

2.3.3. Nötrofil yüzdesi/Albumin oranı (NYAO)

Nötrofil yüzdesi-albümin oranı (NYAO), inflamasyon ve oksidatif stresin ortaya çıkan bir belirteçidir. NYAO'nun kanser, omurilik yaralanması, ABH, akut miyokard infarktüsü ve kardiyojenik şok hastalarında prognostik öneme sahip olduğu bildirilmiştir (123-128). Literatür tarandığında KBH grubunda çalışması olmadığı görülmüştür.

2.3.4. RDW/Platelet Oranı

Eritrosit dağılım genişliği(RDW)-trombosit(PLT) oranı, yetişkinlerin enflamatuvar hastalıklarında yüksek prediktif değere sahip olduğu gösterilen oldukça yeni, kolayca hesaplanabilen bir parametredir (129,130). Ayrıca bazı çalışmalar, RDW/Platelet oranının kronik hepatit hastalarında belirgin fibrozis ve sirozun öngörücüsü olduğunu göstermektedir (130).

2.3.5. MLO (Monosit/Lenfosit oranı)

MLO; TKS’de ölçülen mutlak monosit sayısının (MNS), MLS’ye bölünmesiyle hesaplanır. KBH riskini öngörmede MLO’nun rolü belirsizdir. Son zamanlarda, boylamsal bir çalışma, küçük ölçekli bir kohorta dayalı olarak, daha yüksek MLO’nun hemodiyaliz hastalarının tüm nedenlere bağlı kardiyovasküler mortalitesinin güçlü ve bağımsız öngörücüsü olduğunu gösterdi (131).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri

Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda 17/03/2023 tarihinde alınan 2023/03-06 nolu onay sonrası, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi nefroloji polikliniğine başvuran hastalar ile yapılmıştır. 18 yaş üzeri; Evre 3 KBH grubundan 130, evre 4 KBH grubundan 84, evre 5 KBH grubundan 75 olmak üzere toplamda 289 prediyaliz ve 68 rutin hemodiyaliz olmak üzere toplamda 357 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2. Araştırmanın Zamanı

Bu retrospektif çalışma için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hastanesi nefroloji polikliniğinde eylül 2020 – eylül 2022 tarihleri arasında takip ve tedavisi yapılan 1040 kronik böbrek hastasının dosyası incelendi.

3.3. Dışlanma Kriterleri

- GFH 60 ml/dak üzerinde olan hastalar
- Akut enfeksiyon durumu gözlenen hastalar
- Romatolojik hastalığı olanlar
- Malignitesi olan hastalar
- Karaciğer sirozu olan hastalar
- İmmüsupresyon kullanan hastalar
- Splenektomi yapılan hastalar
- İTP olan hastalar
- Böbrek nakilli olan hastalar
- 18 yaş altı ve 90 yaş üzeri olan hastalar

3.4. Dahil Edilme Kriterleri

18-90 yaş arası olan hastalar.

GFH 60 ml/dak altında olan hastalar.

3.5. Veri Toplanması

Hastaların dosyalarındaki rutin laboratuvar tetkiklerinden serum üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, albumin, ferritin, parathormon, hemoglobin, hematokrit, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, platelet, RBC, MCV, RDW, MPV, nötrofil yüzdesi değerleri kaydedildi. Tam kan sayımına göre mutlak platelet sayısı mutlak lenfosit sayısına bölünerek PLO, mutlak nötrofil sayısı mutlak lenfosit sayısına bölünerek NLO, nötrofil yüzdesi, serum albumin değerine bölünerek NYAO, mutlak monosit sayısı mutlak lenfosit sayısına bölünerek MLO, MPV değeri mutlak platelet sayısına bölünerek MPV/Platelet, MPV değeri serum albümine bölünerek MPV/Albumin, MPV değeri mutlak lenfosit sayısına bölünerek MPV/Lenfosit, RDW değeri mutlak platelet sayısına bölünerek RDW/Platelet değeri hesaplandı. CKD-EPI formülüne göre tahmini GFH hesaplandı. Ayrıca dosyalardan hastaların yaş, cinsiyet, etiyoloji, ve hastalık süreleri kaydedildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

“..... göre karşılaştırılması” amacıyla yapılan bu çalışmanın örnek büyüklüğünü hesaplamada, her değişken için Power (Testin Gücü) en az %80 ve Tip-1 hata %5 alınarak belirlenmiştir. Çalışmadaki sürekli ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov ($n > 50$) ve Skewness-Kurtosis testleri ile bakılmış ve ölçümler normal dağıldığından dolayı Parametrik testler uygulanmıştır. Çalışmadaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Gruplara göre ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında “Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)” yapılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede “Duncan testi” kullanılmıştır. Ölçümler arası ilişkiyi belirlemede Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi

$p < 0.05$ olarak alınmış ve analizler için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.26) istatistik paket programı kullanılmıştır.

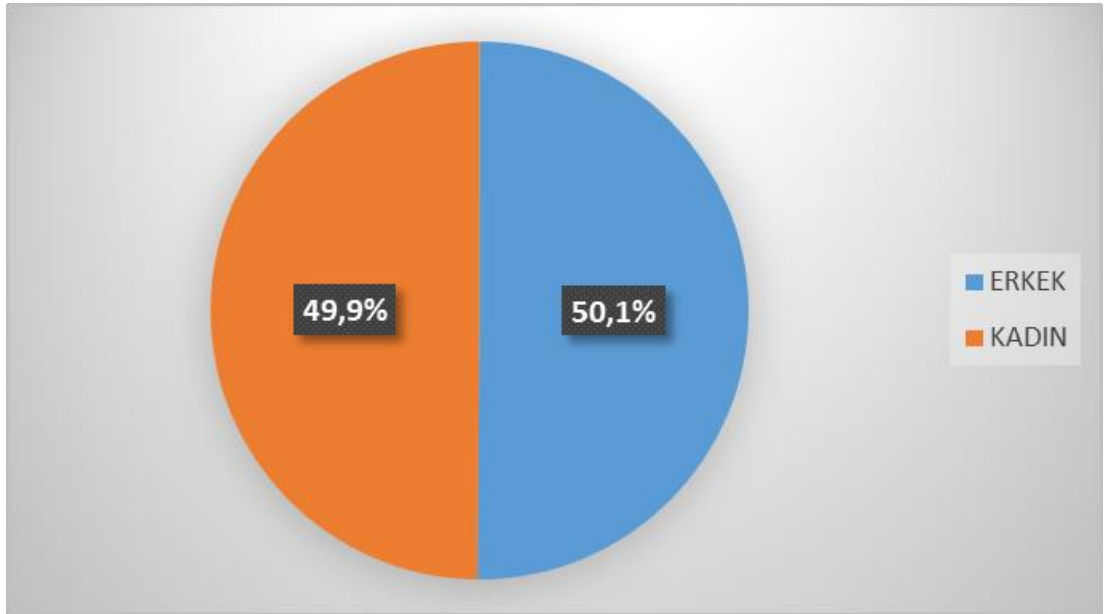


4. BULGULAR

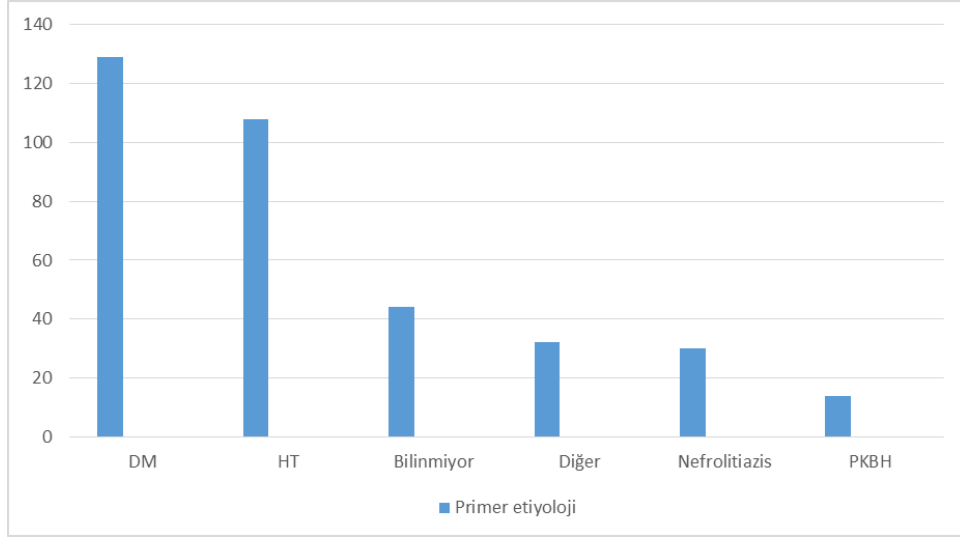
Çalışmamıza dahil edilen 357 hastanın 179'u (%50.1) erkek, 178'i (%49.9) kadındı. Prediyaliz hastalardan 130'u (%36.4) evre 3 KBH, 84'ü (%23.5) evre 4 KBH, 75'i (%21) evre 5 KBH ve 68'i (%19) rutin HD hastasıydı. Hastaların primer hastalıkları toplam altı grupta toplandı. En yüksek oranı DM (%36.13; n=129) ve sonrasında HT (%30.25; n=108) ile KBH primeri bilimeyenler (%12.32; n=44) oluşturdu.

Tablo 12. Hastaların evrelere, primer etiyolojik sebeplere ve cinsiyete göre dağılımı.

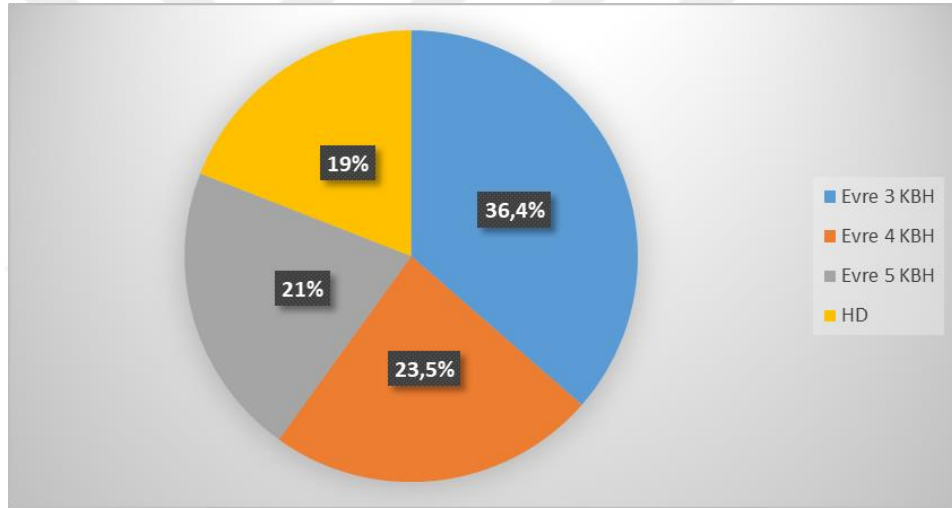
		Sayı (Yüzde)
Grup	Evre 3	130(%36.4)
	Evre 4	84(%23.5)
	Evre 5	75(%21)
	HD	68(%19)
Cinsiyet	Erkek	179(%50.1)
	Kadın	178(%49.9)
Etiyoloji	DM	129(%36.13)
	HT	108(%30.25)
	BİLİNMIYOR	44(%12.32)
	DİĞER	32(%8.96)
	NEFROLİTİAZİS	30(%8.4)
	PKBH	14(%3.92)



Şekil 7. Hastaların cinsiyet oranları.



Şekil 8. Hastaların primer etiyolojilerine göre dağılımı.



Şekil 9. Hastaların evrelere göre dağılımı.

Tablo 13. Evrelere göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	Evre 3	Evre 4	Evre 5	HD	*p.
	Mean±Std. Dev.	Mean±Std. Dev.	Mean±Std. Dev.	Mean±Std. Dev.	
Yaş (Yıl)	61.35a±14.62	63.30a±12.86	58.08a±15.25	54.69b±16.96	0.002
Süre (Yıl)	4.42b±3.25	6.41a±4.07	6.83a±3.86	7.18a±6.09	0.001
GFH (%)	44.55a±7.95	23.18b±4.49	11.09c±2.72	6.48d±2.32	0.001
Sodyum (mmol/L)	139.11a±2.83	138.82a±2.75	138.74a±3.65	137.47b±2.79	0.003
Potasyum (mmol/L)	4.51b±0.43	4.69b±0.54	4.64b±0.57	5.11a±0.65	0.001
Üre (mg/dl)	58.72c±18.09	101.85b±31.4	144.55a±39.49	133.64a±34.61	0.001
Kreatinin (mg/dl)	1.58d±0.27	2.70c±0.66	5.19b±1.31	8.53a±2.55	0.001
Magnezyum (mg/dl)	1.97c±0.22	2.05b±0.25	2.09b±0.34	2.33a±0.37	0.001
Kalsiyum (mg/dl)	9.26a±0.44	9.10a±0.53	8.49b±0.9	8.73b±0.72	0.001
Fosfor (mg/dl)	3.50b±0.8	3.78b±0.77	4.55a±0.86	4.50a±1.24	0.001
HGB (g/dl)	13.97a±1.74	13.02b±1.97	11.22c±2.12	11.11c±1.77	0.001
WBC (10 ³ /uL)	7.72a±2.06	7.85a±2.2	7.77a±1.85	6.95b±2.23	0.034
HCT (%)	42.58a±5.04	40.14b±6.13	34.46c±6.57	34.50c±5.88	0.001
RBC (10 ⁶ /uL)	4.97a±0.64	4.67b±0.68	3.94c±0.78	3.77c±0.73	0.001
MCV (fL)	84.77b±10.9	86.21b±4.88	86.81b±8.34	91.92a±5.09	0.001
PLT (10 ³ /uL)	252.95a±66.35	251.00a±79.05	254.94a±87.03	193.59b±58.39	0.001
PTH (pg/ml)	114.21c±64.65	212.99b±135.35	416.37a±218.77	417.33a±294.52	0.001
RDW (%)	14±1.87	14.28±2.16	13.89±1.78	14.18±1.64	0.534
Albumin (g/L)	43.23a±4.1	41.27b±4.85	38.33c±5.82	38.19c±3.83	0.001
Monosit (10 ³ /uL)	0.56±0.17	0.57±0.17	0.53±0.19	0.55±0.21	0.539
Nötrofil (10 ³ /uL)	4.72b±1.65	5.03a±1.56	5.15a±1.42	4.42b±1.77	0.026
Lenfosit (10 ³ /uL)	2.19a±0.95	2.04b±0.97	1.82b±0.61	1.63c±0.63	0.001
Eozinofil (10 ³ /uL)	0.21b±0.13	0.20b±0.13	0.24b±0.19	0.36a±0.48	0.001
Bazofil (10 ³ /uL)	0.04±0.04	0.04±0.02	0.03±0.03	0.04±0.07	0.531
Nötrofil Yüzdesi (%)	60.43b±9.34	62.40a±12.08	65.11a±9.57	61.53b±12.33	0.026
MPV (fL)	10.20b±1.35	9.94b±1.19	9.52c±1.6	10.70a±1.05	0.001
Ferritin (ng/ml)	91.62c±75.67	180.45c±159.56	389.29b±442.77	961.39a±1005.89	0.001
NLO	2.39b±1.1	2.77a±1.1	3.16a±1.61	2.98a±1.39	0.001
PLO	126.65b±44.41	140.04b±63.05	152.67a±62.26	130.36b±50.5	0.008
NYAO	1.42c±0.3	1.54b±0.39	1.75a±0.48	1.63a±0.39	0.001
MPV/Platelet	0.04b±0.01	0.04b±0.01	0.04b±0.02	0.06a±0.02	0.001
MPV/Albumin	0.24b±0.04	0.24b±0.04	0.26b±0.06	0.28a±0.04	0.001
MPV/Lenfosit	5.26b±1.99	5.69b±2.38	6.06b±3.16	7.43a±2.64	0.001
RDW/Platelet	0.06b±0.02	0.06b±0.02	0.06b±0.02	0.08a±0.03	0.001
MLO	0.28b±0.12	0.32a±0.16	0.32a±0.16	0.36a±0.16	0.004
Kt/V	..	..	..	1.650	
URR	..	..	..	73.627	

Evre 3-4-5 arasında yaş ortalamaları açısından farklılık yoktur. HD grubu, evre 3-4-5'e göre anlamlı farklılık göstermiştir.

Süre açısından, evre 3 grubu diğer gruplardan farklılık gösterdi, Evre 4-5 ve HD grubu benzer özellik göstermekteydi.

Sodyum değerinde HD grubu, Evre 3-4-5'e göre anlamlı farklılık göstermiştir. Ortalama olarak daha düşük olduğu gözükmemektedir. Sodyum değerinde HD grubu, Evre 3-4-5'e göre anlamlı farklılık göstermiştir. Ortalama olarak daha yüksek olduğu gözükmemektedir.

Magnezyum ölçümünde Evre 3 ve HD diğer iki gruptan anlamlı olarak farklılık göstermiştir. Evre 4 ve evre 5 benzer özelliktedir.

HGB’de ise yine gruplar arasında anlamlı farklılık vardır. Evre 5 ve HD grupları benzer özellik gösterirken diğer iki grup farklı özellikler göstermiştir. Evre 3’ün ortalama değeri en yüksektir.

WBC için anlamlı farklılığı gösteren grup HD grubuydu, diğer gruplar kendi içlerinde benzer özellik göstermekteydi.

HCT ve RBC için Evre 3 ve Evre 4 benzer özellik gösterirken Evre 5 ve HD grupları bu iki gruptan farklı özellik göstermekteydi. Evre 3’ün ortalama değeri diğer gruplara göre en yüksek değerindeydi.

MCV için Evre 3-4-5 benzer özellik gösterirken, HD grubu anlamlı olarak farklılaşmıştır. HD grubunun ortalama değeri daha yüksekti.

PLT için, Evre 3-4-5 benzer özellik gösterirken HD grubu anlamlı olarak farklılaşma göstermişti ve bu diğer 3 gruba göre ortalama değeri daha düşüktü.

PTH için gruplar arasındaki farklılık, Evre 5 ve HD grubunun kendi aralarındaki benzerliğinden, Evre 3 ve Evre 4’ün bu iki gruptan ve kendi aralarında farklılaşmasından meydana gelmiştir. Evre 5 ve HD grubunun ortalaması bu iki gruba göre oldukça yüksekti.

RDW için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Albumin için gruplar arasındaki farklılık, Evre 5 ve HD grubunun kendi aralarındaki benzerliğinden, Evre 3 ve Evre 4 ’ün bu iki gruptan ve kendi aralarında farklılaşmasından meydana gelmiştir. Evre 3 ortalaması diğer gruplara göre yüksekti.

Monosit için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Nötrofil ölçümündeki gruplar arasındaki anlamlı farklılığın sebebi; kendi aralarında Evre3 ile HD grubu benzer özellik gösterirken, evre 4 ve 5 de kendi aralarında benzer özellik göstermesiydi.

Lenfosit ölçümünde gruplar arasında anlamlı farklılık; evre 3 ve HD grubu diğer gruplardan anlamlı farklılık göstermesiyle olmuştur. Evre 4 ve 5 benzer özellik göstermişti. Evre 3 en yüksek ortalama sahip gruptu.

Eozinofil ölçümünde HD grubu diğer gruplardan farklı özellik sergilemiştir ($p<0.05$). Evre 3-4-5 benzer özellik göstermekteydi.

Bazofil ölçümünde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$).

Nötrofil yüzdesi, evre 3 ve HD grubunda benzer özellik gösterirken, diğer iki gruptan farklılaşmıştır. Evre 4 ve 5 kendi aralarında benzer özellik göstermekteydi. Evre 4 ve 5'in ortalaması diğer gruplara göre daha yüksekti.

MPV için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttur.

Ferritin değeri HD grubunda anlamlı olarak diğer gruplara göre çok yüksek bir ortalama ile farklılık göstermiştir.

NLO için evre 3 grubu daha düşük bir ortalama değer göstererek, diğer gruplardan anlamlı olarak farklılaşmıştır.

PLO için evre 5 grubu daha yüksek bir ortalama değer göstererek, diğer gruplardan anlamlı olarak farklılaşmıştır.

NYAO için anlamlı farklılık mevcuttur. Evre 5 ve HD diğer gruplara göre daha yüksek bir ortalama ile kendi aralarında benzerlik göstermekteydi.

MPV/Platelet, MPV/Albumin, MPV/Lenfosit ve RDW/Platelet sonuçlarında HD grubu, daha yüksek değer alarak Evre 3-4-5'e göre anlamlı farklılık göstermiştir. Evre 3-4-5 arasında ortalamaları açısından farklılık yoktur.

MLO için Evre 3 grubu daha düşük bir ortalama değer ile diğer 3 gruptan farklılık göstermişti ($p<0.05$).

Tablo 14. Prediyaliz hastalarda GFH ile laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon analizi.

	GFH	
	r	p
Üre (mg/dl)	-0.799	0.001
Kreatin (mg/dl)	-0.840	0.001
HGB (g/dl)	0.520	0.001
WBC (10 ³ /uL)	-0.021	0.721
RBC (10 ⁶ /uL)	0.529	0.001
MCV (fL)	-0.141	0.017
PLT (10 ³ /uL)	-0.027	0.645
PTH (pg/ml)	-0.637	0.001
RDW (%)	-0.018	0.765
Albumin (g/L)	0.410	0.001
Nötrofil (10 ³ /uL)	-0.130	0.027
Lenfosit (10 ³ /uL)	0.171	0.004
Eozinofil (10 ³ /uL)	-0.052	0.375
Bazofil (10 ³ /uL)	0.065	0.274
Nötrofil Yüzdesi (%)	-0.192	0.001
MPV (fL)	0.189	0.001
Ferritin (ng/ml)	-0.411**	0.001
NLO	-0.259**	0.001
PLO	-0.216**	0.001
NYAO	-0.360**	0.001
MPV/Platelet	0.085	0.151
MPV/Albumin	-0.170**	0.004
MPV/Lenfosit	-0.152**	0.01
RDW/Platelet	-0.016	0.791
MLO	-0.138**	0.019

HGB ile GFH arasında, pozitif yönlü (birbirlerinin artmasına sebep olacak şekilde) anlamlı orta düzeyde bir ilişki vardı ($p<0.05$, $r:0.520$).

RBC ile GFH arasında, pozitif yönlü (birbirlerinin artmasına sebep olacak şekilde) anlamlı orta düzeyde bir ilişki vardı ($p<0.05$, $r:0.529$).

MCV ile GFH arasında anlamlı, negatif yönlü, düşük sayılabilecek düzeyde bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$, $r:-0.141$).

PTH ile GFH arasında, negatif yönlü anlamlı orta düzeyde bir ilişki vardı ($p<0.05$, $r:-0.637$).

Albumin ile GFH arasında, pozitif yönlü (birbirlerinin artmasına sebep olacak şekilde) anlamlı orta düzeyde bir ilişki vardı ($p<0.05$, $r:0.410$).

Nörofil ile GFH arasında, negatif yönlü, düşük sayılabilecek düzeyde bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$, $r:-0.130$).

Lenfosit ile GFH arasında anlamlı, pozitif yönlü, düşük sayılabilecek düzeyde bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$, $r:0.171$).

Nötrofil yüzdesi ile anlamlı, negatif yönlü, düşük sayılabilecek düzeyde bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$, $r:-0.192$).

MPV ile GFH arasında, pozitif yönlü, düşük sayılabilecek düzeyde bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$, $r:0.189$).

Ferritin ile GFH arasında, negatif yönlü anlamlı orta düzeyde bir ilişki vardır ($p<0.05$, $r:-0.411$).

NLO ($p<0.05$, $r:-0.259$) ve PLO ($p<0.05$, $r:-0.216$) için, ters yönlü düşük düzeyde anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$).

NYAO ($p<0.05$, $r:-0.360$), MPV/Albumin ($p<0.05$, $r:-0.170$), MPV/Lenfosit ($p<0.05$, $r:-0.152$) ve MLO ($p<0.05$, $r:-0.138$) ile GFH arasında, negatif yönlü anlamlı düşük sayılabilecek düzeyde bir ilişki saptandı.

Tablo 15. Hastaların min. ve max. demografik ve labaratuvar değerleri.

	Mean±Std. Dev.	Min-Max
YAŞ (Yıl)	59.85±15.09	21-90
SÜRE (Yıl)	5.92±4.37	1-23
GFH (%)	25.24±16.64	2.59-59.49
Sodyum (mmol/L)	138.65±3.04	124-150
Potasyum (mmol/L)	4.69±0.57	3.2-6.5
Üre (mg/dl)	101.17±46.41	27-285.5
Kreatin (mg/dl)	3.93±2.91	1.15-19.61
Magnezyum (mg/dl)	2.08±0.32	1.26-3.37
Kalsiyum (mg/dl)	8.96±0.7	5.9-11
Fosfor (mg/dl)	3.98±1.01	1.4-8.7
HGB (g/dl)	12.62±2.25	6.2-19.4
WBC (10 ³ /uL)	7.61±2.1	3-19.3
HCT (%)	38.76±6.83	20.9-57.8
RBC (10 ⁶ /uL)	4.46±0.86	2.39-6.94
MCV (fL)	86.9±8.63	6.14-108.8
PLT (10 ³ /uL)	241.6±76.25	73-587
PTH (pg/ml)	258.22±223.71	26.1-1273.3
RDW (%)	14.08±1.88	9.2-26.2
Albumin (g/L)	40.78±5.12	17-53
Monosit (10 ³ /uL)	0.55±0.18	0.1-1.35
Nötrofil (10 ³ /uL)	4.82±1.62	1.8-11.31
Lenfosit (10 ³ /uL)	1.97±0.86	0.59-10.07
Eozinofil (10 ³ /uL)	0.24±0.25	0-2.96
Bazofil (10 ³ /uL)	0.04±0.04	0-0.6
Nötrofil Yüzdesi (%)	62.09±10.78	4.46-83
MPV (fL)	10.09±1.37	0.05-16.1
Ferritin (ng/ml)	341.5±586.55	5.02-5240.46
NLO	2.75±1.31	0.49-10.05
PLO	135.97±55.02	27.51-420.34
NYAO	1.56±0.4	0.1-3.94
MPV/Platelet	0.05±0.02	0-0.13
MPV/Albumin	0.25±0.05	0-0.53
MPV/Lenfosit	5.94±2.6	0.02-19.83
RDW/Platelet	0.06±0.02	0.02-0.2
MLO	0.32±0.15	0.04-1.02
Kt/V	1.65±0.33	0.83-2.7
URR	73.62±7.74	48-90

5. TARTIŞMA

KBH tüm dünyada ve ülkemizde salgın halini almış yüksek mortalite ve morbiditesi olan önemli bir halk sağlığı problemidir. Erken tespitinde sıklıkla önlenabilir veya progresyonu geciktirilebilir olmasına rağmen, farkındalığının ve erken tanısının düşük olması çoğu vakada buna imkan vermemektedir. KBH'ye bağlı birden fazla belirteci mevcut olan olgularda bile farkındalık maalesef yüzde 10'u geçmemektedir (133) . TND tarafından yapılan CREDIT çalışmasına göre Türkiye'de KBH'nin farkındalığı %2'nin altındadır (2).

2030 senesinde RRT altındaki hastaların sayısının 5.5 milyona ulaşması ve tedavi maliyetinin 2 trilyon Amerikan dolarını aşacağı tahmin edilmektedir. Bu nedenle, 10 sene içinde gelişmiş ülkelerin sağlık harcamalarına ayırdığı bütçelerini ciddi şekilde zorlayan, düşük gelir düzeyine sahip ülkelerde ise altından kalkılması imkansız bir maliyet ortaya çıkacaktır.

KBH etyolojisinde birçok farklı neden olmakla birlikte, en sık etken diyabetik nefropatidir (12). Bizim çalışmamızda da en sık primer neden diğer çalışmalarla uyumlu olarak %36.13 ile diyabetik nefropatidir. Çalışmamızda ikinci en sık etken %30.25 ile HT olarak tespit edildi. Dünya genelinde KBH'nin prevalansı %10 ile %15 arasında değişmektedir. Buna göre dünyada 500 milyon civarında insan KBH olarak kabul edilmektedir. KBH olanların çoğunluğu erken evrelerde (evre 1 ve 2) olan hastalardır (12). TND tarafından Türkiye'de yapılan CREDIT çalışmasına göre ülkemizde erişkin popülasyonda KBH prevalansı %15.7'dir. Ülkemizde KBH sıklığının, diğer ülkelerde olduğu gibi ileri yaştaki popülasyonda arttığı, 40 yaşın altında prevalansın <%10, 80 yaşın üzerinde ise >%50 olduğu gösterildi (2).

KBH belirti ve bulguları evre 3'e kadar sinsi olarak seyretmektedir. Sistemik komplikasyon olarak; anemi, hipertansiyon, metabolik asidoz, hiperkalemi, hipervolemi vb. durumlar gözlenebilir. Etken fark etmeksizin KBH ve SDBY gelişmesinde akut ve kronik inflamasyon mevcuttur. Yapılan çalışmalarda kronik inflamasyonun evre 5 KBH grubunda normal popülasyona göre arttığı görülmüştür (133). Bunlarla beraber son dönemde yapılan çalışmalarda KBH süreci ile hematolojik parametreler arasındaki ilişkiler ortaya konmuştur (121).

KBH'nin en sık görülen komplikasyonlarından biri anemidir. KBH'de anemi tipik olarak normositik, normokromik ve hipoproliferatiftir. Yapılan çalışmalarda KBH progresyonu ile ilişkisi ortaya konmuştur (134). Böbrek hastalığı ilerledikçe anemi prevalansı artar ve evre 5 KBH olan hemen hemen tüm hastaları etkiler. Rutin hemodiyaliz uygulananlarda ise kan kayıpları, kronik inflamasyon ve eritropoetin yetmezliğine bağlı anemi oluşmaktadır (6). Dmitrieva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normositik anemi %80.5 ile en sık anemi tipi olarak görüldü (135). Levin ve arkadaşlarının çalışmasına KBH ile takip edilen, RRT başlanmamış 3028 hasta dahil edilmiş. Yaklaşık 27 ay takip edilen hastalarda hemoglobin düzeyi ile sağkalım arasındaki ilişki araştırılmış ve arasında ilişki olduğu saptanmış (136).

Bizim çalışmamızda benzer şekilde GFH ile HGB arasında pozitif yönlü anlamlı orta düzeyde bir ilişki vardı. ($p<0.05$) . Evrelere göre HGB düzeyi karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü. Evre 5 ve HD grupları benzer özellik gösterirken diğer iki grup farklı özellikler göstermiştir. Evre 3'ün ortalama değeri en yüksektir. MCV değerleri karşılaştırıldığında Evre 3-4-5 benzer özellik gösterirken, HD grubu anlamlı olarak farklılaşmıştır. HD grubunun ortalama değeri daha yüksekti.

NLO; endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun dolayısıyla hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların kabul edilen belirticidir. Çeşitli kanser türlerinde, NLO'nun mortalite ve nüks riskini sınıflandırmak için uygun maliyetli bir biyobelirteç olduğu bulunmuştur. Kardiyovasküler araştırmalarda farklı hasta gruplarında (miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği gibi) mortalitenin bir göstergesi olabilir (117). Son zamanlarda, NLO ile KBH hastalarının prognozu arasındaki ilişki çok fazla ilgi görmektedir. KBH patogenezinde, kronik inflamasyon bulunduran bir süreç olduğundan NLO'nun progresyonu predikte edebileceği rapor edilmiştir (136). KBH ve diyaliz hastalarında önemli ölçüde prognostik olduğu gösterilmiştir (137). KBH hastalarında NLO'nun tüm nedenlere bağlı ölümlerin ve kardiyovasküler olayların bir göstergesi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (138).

Binnetoğlu ve arkadaşlarının ocak 2011 ve aralık 2012 arasında yapmış oldukları retrospektif çalışmada KBH'si olup proteinürisi olmayan 27 kişiyi grup 1, proteinürisi ve KBH'si olan 42 kişiyi grup 2 ve sağlıklı kontrol grubunda 30 kişiyi grup

3 olarak çalışmaya dahil etmişler. Sonuç olarak NLO'nun KBH'li hastalarda proteinürinin bağımsız bir belirleyicisi olduğu görülmüş (136). An ve arkadaşlarının yaptığı 138 PD ve 60 kontrol grubu dahil edilen çalışmada PD hastalarında kontrol grubuna göre NLO'nun önemli ölçüde arttığını gösterdiler ve ayrıca bu basit hesaplamayı, genel ve KVH ile ilişkili mortalitenin bir göstergesi olarak tanımladılar (139).

Koçyiğit ve arkadaşlarının çalışmasında evre 4 KBH'si olan 156 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastalar NLO hesaplamasına göre yüksek NLO (>3) ve düşük NLO (<3) olmak üzere 2 gruba ayrılmış. Yüksek NLO olan grubun hızlı progresyon ve kötü prognoza sahip olduğu görülmüş (3). Tonyalı ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmaya 224 kişi dahil edilmiş. Parametrik olmayan korelasyon analizinde NLO, GFH ile negatif, KBH evresi ile pozitif korelasyon göstermiş (140).

Bizim çalışmamızda NLO ile GFH arasında ters yönlü düşük düzeyde anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$).

Plateletler ateroskleroz, aterotromboz ve inflamasyonun patogenezinde anahtar rol oynar. PLO'nun; aterosklerotik kalp hastalığı ve maligniteler dahil olmak üzere kötü prognozla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (141,142). Yaprak ve arkadaşlarının yaptığı, 18-90 yaş aralığındaki, en az 3 aydır HD'ye giren toplamda 80 hastanın dahil edildiği prospektif çalışmada; PLO ve NLO'nun HD'ye giren hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu ve mortaliteyi tahmin etmede PLO'nun NLO'dan üstün olduğu bulundu (142).

Tatar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya GFH <60 ml/min/1.73 m² altında olan 165 tane evre 3-5 KBH ile takip edilen hasta dahil edildi. Hastalar GFH ≥ 29 (erken evre) ve GFH <29 (ileri evre) olarak 2 gruba ayrıldı. İki grup arasında PLO karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık yoktu. Yine bu çalışmada PLO ile mortalite arasında ilişki saptanmadı (121).

Binnetoğlu ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada evre 3-4 KBH'si olan hastalarda PLO ile proteinüri arasından anlamlı korelasyon olduğunu gösterdi (136). Turkmen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Grup 1 SDBY (n=62), Grup 2 PD

(n=34) ve Grup 3 HD (n=28) olarak belirlendi. 3 grubun PLO değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.01$).

Bizim çalışmamızda PLO ile GFH arasında ters yönlü düşük düzeyde anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$).

MPV'deki artışın KVH riskinde artışa sebep olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (143). KBH olanlarda GFH ve MPV ilişkisini inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Verdoia ve arkadaşlarının yaptığı 3712 hastanın 1044'nün KBH olduğu çalışmada; KBH olan grupta MPV değerinin yüksek olduğu görüldü. Korelasyon analizinde ise GFH ile negatif korelasyon mevcuttu (144).

Bizim çalışmamızda ise GFH ile MPV arasında pozitif yönlü düşük sayılabilecek düzeyde bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$).

İnflamatuvar hastalıkların seyrinin tahmin edilmesinde MPV/Platelet oranının kullanılabileceği farklı çalışmalarda gösterilmiştir Yapılan retrospektif bir çalışmada şiddetli sepsisli hastalarda acil servise kabülde ve 1 gün sonra bakılan MPV/Platelet oranının 28 günlük mortalite için umut verici bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (145).

Türel ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada evre 3-5 KBH'si olan diyaliz tedavisi almayan hastaların 1 yıllık progresyonuna bakılmış. İlk başvuru anındaki MPV/Platelet oranı ile GFH arasında negatif korelasyon olduğu görülmüş. Evre 3-4 KBH olan gruplarda 1.yıl MPV/Platelet oranı başlangıç değerinden anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (146).

Bizim çalışmamızda ise MPV/Platelet oranı ile GFH arasında korelasyon saptanmadı.

Literatür taramasında MPV/Albumin oranı ile ilgili sadece bir çalışmaya rastlandı. Şahiner ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada MPV/Albumin oranı ile akut kolanjit şiddeti arasında bir ilişki olduğunu tespit ettiler (147).

Albuminin negatif akut faz reaktanı olması, MPV'deki artışın inflamatuvar olaylarla ilişkisinin önceki çalışmalarda gösterilmesinden kaynaklı, MPV/Albumin

oranının enflamatuvar hastalıklarda kullanılabileceğini düşünerek KBH grubundaki prediktif değerini araştırdık.

Bizim çalışmamızda MPV/Albumin oranı ile GFH arasında negatif yönlü anlamlı düşük sayılabilecek düzeyde bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$).

Son zamanlarda sadece MPV değil, aynı zamanda MPV/Lenfosit oranı, enflamatuvar ve metabolik durumlarda bir belirteç olarak tanıtıldı (148,149). Kocak ve arkadaşlarının 162 kişiyi dahil ettikleri çalışmalarında MPV/Lenfosit oranının diyabetik hastalarda diyabetik nefropatinin güçlü ve bağımsız bir öngörücüsü olarak kabul edilebilecek, kolayca hesaplanabilen ve etkili bir indeks olduğunu gösterdiler (148).

Bilgin ve ark. çalışmasında hepatosteatoz ve kontrol grubu olarak 2 grup oluşturulmuş. Hepatosteatoz grubunda MPV/Lenfosit oranının daha yüksek olduğu ve 2 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görülmüş ve yüksek MPV/Lenfosit oranının artmış hepatostetatoz riski ile ilişkili olduğunu gösterdiler (150). MPV/Lenfosit oranının KBH grubundaki prediktif değeri bilinmemektedir.

Bizim çalışmamızda MPV/Lenfosit oranının GFH ile arasında negatif yönlü anlamlı düşük sayılabilecek düzeyde bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda RDW'nin; oksidatif stres, kronik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili durumlarda bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (151,152).

Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda mortaliteyi tahmin etmede RDW'nin prediktif değerini inceleyen bir araştırmada daha yüksek RDW'nin mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterildi (157). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında yüksek RDW'nin KBH grubunda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırdığını öne sürdü (153).

Türel ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada RDW ile GFH arasında korelasyon bulunmadığını gösterdiler (146). Bizim çalışmamızda da RDW ile GFH arasında korelasyon görülmedi.

RDW/Platelet oranı, erişkinlerin inflamatuvar hastalıklarında yüksek prediktif değere sahip olduğu gösterilen oldukça yeni bir parametredir. RDW/Platelet oranı son zamanlarda neonatal sepsis, akut pankreatit ve meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların prognozu ile ilişkilendirilmiştir (154-156).

Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başvuru esnasında yüksek RDW/Platelet oranı ile ABH'li hastalarda tüm nedenlere bağlı hastane içi mortalite riskinin büyük ölçüde ilişkili olduğunu gösterdi (131). Bunun yanı sıra KBH grubunda RDW/Platelet oranının prediktif değeri bilinmemektedir.

Bizim çalışmamızda RDW/Platelet oranı ile GFH arasında korelasyon saptanmadı.

Nötrofil yüzdesi-albümin oranı (NYAO), birçok hastalığın sonuçlarıyla ilişkili sistemik inflamasyona dayalı bir belirteçtir. Bununla birlikte, NYAO ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki hakkında çok az çalışma vardır ve daha da önemlisi KBH olan hastalarda NYAO'nun prognostik değeri bilinmemektedir.

5850 kişinin katıldığı bir çalışmada yüksek NYAO'nun diyabetik hastalarda retinopati gelişme riski ile ilişkili olduğu gösterildi (157). Retrospektif bir çalışmada perkütan koroner girişim yapılan, KBH olmayan 5083 kişi çalışmaya dahil edildi. Kontrast ilişkili ABH insidansı %5.6 olarak tespit edildi. NYAO'nun; KBH olmayan elektif perkütan koroner girişim yapılan hastalarda uzun dönemli mortalite ve kontrast ilişkili ABH'nin bağımsız bir göstergesi olduğu görüldü (123). Wang ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada artan NYAO, ABH'li kritik hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitenin artmasıyla ilişkili olduğu görüldü (126).

Gong ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada; yüksek NYAO, ciddi sepsis veya septik şoku olan kritik hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin artmasıyla ilişkilendirildi (127).

Bizim çalışmamızda ise NYAO ile GFH arasında negatif yönlü anlamlı düşük sayılabilecek düzeyde bir ilişki mevcuttu. Ayrıca grupların karşılaştırılmasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.01$). Evre 5 ve HD diğer gruplara göre daha yüksek bir ortalama ile kendi aralarında benzerlik göstermekteydi.

MLO, çeşitli kliniklerdeki çalışmalarda kullanılmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada preoperatif artmış MLO'nun üretelyal karsinomlu olgularda kötü prognozla ilişkisini ortaya koymuştur (158). Kamiya ve ark. yaptığı çalışmada MLO'nun tıbbi bir görüşme ve fizik muayeneden sonra bile etiyolojinin belirsiz olduğu periferik lenfadenopatili erişkinlerde lenfoma için yararlı bir tanısal belirteç olabileceğini ifade ettiler (159).

Zhang ve ark. yaptığı çalışmaya 14.033 kişi dahil edilmiş. Ve çalışmanın sonucunda MLO'nun yeni başlayan KBH riskini tahmin edebildiği sonucuna ulaşmışlar (160).

Bizim çalışmamızda GFH ile MLO arasında negatif yönlü anlamlı düşük sayılabilecek düzeyde bir ilişki saptandı.

SONUÇ

KBH'deki inflamatuvar süreci ve progresyon sürecini gösterecek kolay ulaşılabilir, ucuz ve güvenilir yeni parametrelere ihtiyaç vardır. Hemogram ve biyokimya incelemeleri günümüzde neredeyse tüm sağlık kurumlarında yapılabilen tetkiklerdir. Bizim çalışmamızda prediyaliz hastalarda GFH azaldıkça yani KBH ilerledikçe; MCV, PTH, ferritin, NLO, PLO, NYAO, MPV/Albumin, MPV/Lenfosit ve MLO değerlerinin arttığını gördük. NLO, PLO, NYAO, MPV/Albumin, MPV/Lenfosit ve MLO parametrelerinin KBH progresyonunda yeni belirteçler olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olması limitleyici özelliklerindendir. Çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Levey, Andrew S., et al. "Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)." *Kidney international* 67.6 (2005): 2089-2100.
2. Süleymanlar, Gültekin, et al. "A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study." *Nephrology Dialysis Transplantation* 26.6 (2011): 1862-1871.
3. Kocyigit, Ismail, et al. "Role of neutrophil/lymphocyte ratio in prediction of disease progression in patients with stage-4 chronic kidney disease." *J Nephrol* 26.2 (2013): 358-65.
4. Ikeda, Uichi. "Inflammation and coronary artery disease." *Current Vascular Pharmacology* 1.1 (2003): 65-70.
5. Turkmen, Kultigin, et al. "Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients." *Hemodialysis International* 17.3 (2013): 391-396.
6. Turkmen, Kultigin, et al. "The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients." *Renal failure* 34.2 (2012): 155-159.
7. Charles, Cornelia, and Allison H. Ferris. "Chronic kidney disease." *Primary Care: Clinics in Office Practice* 47.4 (2020): 585-595.
8. Inker, Lesley A., et al. "KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD." *American Journal of Kidney Diseases* 63.5 (2014): 713-735.
9. Kovesdy, Csaba P. "Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022." *Kidney International Supplements* 12.1 (2022): 7-11.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı 2014 – 2017, Ankara 2014; 4-5.
11. Braun, Michael M., and Maurice Khayat. "Kidney Disease: Chronic Kidney Disease." *FP essentials* 509 (2021): 20-25.
12. Temel Nefroloji kitabı 2019/nefroloji.org, 285-317
13. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018. Available at: https://www.usrds.org/2018/download/v1_c01_GenPop_18_usrds.pdf. Accessed January 12, 2020

14. Zhang, Luxia, et al. "Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey." *The lancet* 379.9818 (2012): 815-822.
15. Süleymanlar, Gültekin, et al. "A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey—the CREDIT study." *Nephrology Dialysis Transplantation* 26.6 (2011): 1862-1871.
16. Hill, Nathan R., et al. "Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis." *PloS one* 11.7 (2016): e0158765.
17. Roderick, Paul J., et al. "CKD and mortality risk in older people: a community-based population study in the United Kingdom." *American journal of kidney diseases* 53.6 (2009): 950-960.
18. McIntyre, Natasha J., et al. "Risk profile in chronic kidney disease stage 3: older versus younger patients." *Nephron Clinical practice* 119.4 (2011): c269-c276.
19. Hallan, Stein I., et al. "International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk." *Journal of the American society of nephrology* 17.8 (2006): 2275-2284.
20. Liyanage, Thaminda, et al. "Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review." *The Lancet* 385.9981 (2015): 1975-1982
21. Jha, Vivekanand, et al. "Chronic kidney disease: global dimension and perspectives." *The Lancet* 382.9888 (2013): 260-272.
22. Lerma, Edger, Jeffrey S. Berns, and Allen R. Nissenson. *CURRENT diagnosis & treatment nephrology & hypertension*. McGraw Hill Professional, 2008.
23. Bertram, John F., et al. "Human nephron number: implications for health and disease." *Pediatric nephrology* 26 (2011): 1529-1533.
24. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th edition, J. L Jameson, A S. Fauci, D L. Kasper, S L. Hauser, D L. Longo, J Loscalzo: Part 9: Disorders of the Kidney and Urinary Tract :Chapter 305: Chronic Kidney Disease J M. Bargman; K L. Skorecki
25. R J. Johnson, J Feehally, J Floege, M Tonelli. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 6th edition, 2018; Section XVI Chronic Kidney Disease and the Uremic Syndrome : Chapter 78 Ariela Benigni, Norberto Perico, Giuseppe Remuzzi Pathophysiology of Disease Progression in Proteinuric and Nonproteinuric Kidney Disease, 913-923
26. Rosner, Mitchell H., and W. Kline Bolton. "Renal function testing." *American Journal of Kidney Diseases* 47.1 (2006): 174-183.
27. Luiz, Rafael da Silva, et al. "Exercise attenuates renal dysfunction with preservation of myocardial function in chronic kidney disease." *PLoS One* 8.2 (2013): e55363.

28. Summerville, D. A., C. S. Potter, and S. T. Treves. "The use of radiopharmaceuticals in the measurement of glomerular filtration rate." *Nuclear medicine annual 1990*. 1990.
29. USTAALİOĞLU, Yunus Emre, Ahmet Selim BAL, and Arzu Yilmaztepe ORAL. "Glomerüler filtrasyon belirteçleri ve hesaplama formülleri." *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 41.2 (2015): 95-102
30. Stevens, Lesley A., et al. "Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate." *New England Journal of Medicine* 354.23 (2006): 2473-2483.
31. Levey, Andrew S., et al. "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation." *Annals of internal medicine* 130.6 (1999): 461-470.
32. Levey, Andrew S., et al. "A new equation to estimate glomerular filtration rate." *Annals of internal medicine* 150.9 (2009): 604-612.
33. Levey, Andrew S., et al. "Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate." *Annals of internal medicine* 145.4 (2006): 247-254.
34. Süleymanlar G., Kronik böbrek hastalığının epidemiyolojisi ve fizyopatolojisi,TND Nefroloji el kitabı, 2021, Cilt:2: S:1097-30
35. Stevens, Paul E., Adeera Levin, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members*. "Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline." *Annals of internal medicine* 158.11 (2013): 825-830.
36. Neff K,Le Roux C: Chronic kidney disease and inflammation. In: Immunonutrition.New York :CRC Press 2014; 167-180
37. Romagnani, Paola, et al. "Chronic kidney disease." *Nature reviews Disease primers* 3.1 (2017): 1-24.
38. Kraut, Jeffrey A., and Ira Kurtz. "Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment." *American journal of kidney diseases* 45.6 (2005): 978-993.
39. Chen, Wei, David S. Levy, and Matthew K. Abramowitz. "Acid base balance and progression of kidney disease." *Seminars in nephrology*. Vol. 39. No. 4. WB Saunders, 2019
40. Batlle, Daniel, Jamie Chin-Theodorou, and Bryan M. Tucker. "Metabolic acidosis or respiratory alkalosis? Evaluation of a low plasma bicarbonate using the urine anion gap." *American Journal of Kidney Diseases* 70.3 (2017): 440-444.

41. Kraut, Jeffrey A., and Kalani L. Raphael. "Assessment of acid-base status: beyond serum bicarbonate." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 16.9 (2021): 1429.
42. Thomas, Bernadette, et al. "Global cardiovascular and renal outcomes of reduced GFR." *Journal of the American Society of Nephrology* 28.7 (2017): 2167-2179.
43. Kim, Hyo Jin, et al. "Metabolic acidosis is associated with pulse wave velocity in chronic kidney disease: Results from the KNOW-CKD Study." *Scientific reports* 9.1 (2019): 16139
44. Andrassy, Konrad M. "Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'." *Kidney international* 84.3 (2013): 622-623.
45. Yoon, Sung Sug, Cheryl D. Fryar, and Margaret D. Carroll. *Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011-2014*. Hyattsville, MD, USA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, 2015.
46. Muntner, Paul, et al. "Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study." *American Journal of Kidney Diseases* 55.3 (2010): 441-451.48
47. Hamrahian, Seyed Mehrdad, and Bonita Falkner. "Hypertension in chronic kidney disease." *Hypertension: from basic research to clinical practice* (2017): 307-325
48. Kadiroğlu, Ali Kemal, Ş. İ. T. Dede, and M. Emin YILMAZ. "Kronik Böbrek Hastalığında Antihipertansif Tedavi İlkeleri." *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 17.2 (2008).
49. Gilligan, Sarah, and Kalani L. Raphael. "Hyperkalemia and hypokalemia in CKD: prevalence, risk factors, and clinical outcomes." *Advances in chronic kidney disease* 24.5 (2017): 315-318.
50. Nakhoul, Georges N., et al. "Serum potassium, end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease." *American journal of nephrology* 41.6 (2015): 456-463.
51. Korgaonkar, Sonal, et al. "Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study." *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 5.5 (2010): 762-769
52. Taal, Maarten W., et al. *Brenner and Rector's The Kidney E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2011
53. Block, Geoffrey A., et al. "Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis." *Journal of the American Society of Nephrology* 15.8 (2004): 2208-2218

54. Prié, Dominique, Pablo Urena Torres, and Gérard Friedlander. "Latest findings in phosphate homeostasis." *Kidney international* 75.9 (2009): 882-889.
55. Komaba, Hirotaka, and Masafumi Fukagawa. "FGF23–parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease." *Kidney international* 77.4 (2010): 292-298.
56. Isakova, Tamara, et al. "Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease." *Kidney international* 79.12 (2011): 1370-1378.
57. Kovesdy, Csaba P., et al. "Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic." *Physiology international* 104.1 (2017): 1-14.
58. Perkovic, Vlado, et al. "Management of patients with diabetes and CKD: áconclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes”(KDIGO) Controversies Conference." *Kidney international* 90.6 (2016): 1175-1183.
59. Oellgaard, Jens, et al. "Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits." *Kidney international* 91.4 (2017): 982-988.
60. Rebholz, Casey M., et al. "Dietary acid load and incident chronic kidney disease: results from the ARIC study." *American journal of nephrology* 42.6 (2015): 427-435.
61. Asghari, Golaleh, et al. "Adherence to the Mediterranean diet is associated with reduced risk of incident chronic kidney diseases among Tehranian adults." *Hypertension Research* 40.1 (2017): 96-102.
62. Dunkler, Daniela, et al. "Dietary risk factors for incidence or progression of chronic kidney disease in individuals with type 2 diabetes in the European Union." *Nephrology Dialysis Transplantation* 30.suppl_4 (2015): iv76-iv85.
63. Liu, Yang, et al. "Dietary habits and risk of kidney function decline in an urban population." *Journal of Renal Nutrition* 27.1 (2017): 16-25.
64. Snelson, Matthew, Rachel E. Clarke, and Melinda T. Coughlan. "Stirring the pot: can dietary modification alleviate the burden of CKD?." *Nutrients* 9.3 (2017): 265.
65. Smyth, Andrew, et al. "Diet and major renal outcomes: a prospective cohort study. The NIH-AARP Diet and Health Study." *Journal of Renal Nutrition* 26.5 (2016): 288-298.
66. Dobre, Mirela, Mahboob Rahman, and Thomas H. Hostetter. "Current status of bicarbonate in CKD." *Journal of the American Society of Nephrology* 26.3 (2015): 515-523.
67. Banerjee, Tanushree, et al. "High dietary acid load predicts ESRD among adults with CKD." *Journal of the American Society of Nephrology* 26.7 (2015): 1693-1700.
68. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; 379: 165-80.

69. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007; 72: 247-59
70. Mani, Muthu Krishna. "Experience with a program for prevention of chronic renal failure in India." *Kidney International* 67 (2005): S75-S78.
71. Chen, N. A. N., et al. "Challenging chronic kidney disease: experience from chronic kidney disease prevention programs in Shanghai, Japan, Taiwan and Australia." *Nephrology* 15 (2010): 31-36.
72. Schnuelle, Peter, et al. "Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up." *Journal of the American Society of Nephrology* 9.11 (1998): 2135-2141.
73. U. S. Renal Data System, USRDS 2016 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 2016.
74. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2016. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara, 2017
75. Süleymanlar G. Türkiye’deki böbrek naklinde organizasyonel ve finansal faktörlerin rolü. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2013; 22 (Ek sayı 1): 148.
76. Tanrıverdi, Mehmet Halis. "Kronik böbrek yetmezliği." *Konuralp Medical Journal* 2.2 (2010): 27-32.
77. Davison, A. M. "Options in renal replacement therapy. Replacement of renal function by dialysis. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF." (1996): 1304-15.
78. Mallick, N. P. "Structure and outcome measurements-EDTA-ERA registry. Replacement of renal function by dialysis. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF." (1996): 1388-1397.
79. US, R. "enal Data System: USRDS 2003 Annual Data Report, Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States." (2003).
80. Go, Alan S., et al. "Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization." *New England Journal of Medicine* 351.13 (2004): 1296-1305.
81. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta- analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-81

82. Foley, Robert N., Patrick S. Parfrey, and Mark J. Sarnak. "Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease." *American Journal of Kidney Diseases* 32.5 (1998): S112-S119.
83. Dungey, Maurice, et al. "Inflammatory factors and exercise in chronic kidney disease." *International journal of endocrinology* 2013 (2013).
84. Rath, Thomas, ed. *Chronic Kidney Disease: from Pathophysiology to Clinical Improvements*. BoD—Books on Demand, 2018.
85. Akchurin, M., and Frederick Kaskel. "Update on inflammation in chronic kidney disease." *Blood purification* 39.1-3 (2015): 84-92.
86. Tucker, Patrick S., Aaron T. Scanlan, and Vincent J. Dalbo. "Chronic kidney disease influences multiple systems: describing the relationship between oxidative stress, inflammation, kidney damage, and concomitant disease." *Oxidative medicine and cellular longevity* 2015 (2015).
87. Vianna, Heloisa R., et al. "Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas." *Brazilian Journal of Nephrology* 33 (2011): 351-364.
88. Liu, Xing, et al. "Blood neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of hypertension." *American journal of hypertension* 28.11 (2015): 1339-1346.
89. Wagdy, Sherif, Mohamed Sobhy, and Mohamed Loutfi. "Neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of in-hospital major adverse cardiac events, new-onset atrial fibrillation, and no-reflow phenomenon in patients with ST elevation myocardial infarction." *Clinical Medicine Insights: Cardiology* 10 (2016): CMC-S35555
90. Brito, Gysllene, et al. "Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in nondialysis chronic kidney patients." *International Journal of Inflammation* 2021 (2021).
91. Ethier, Josee-Lyne, et al. "Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis." *Breast Cancer Research* 19 (2017): 1-13.
92. Huang, Qi-tao, et al. "Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies." *Cellular Physiology and Biochemistry* 41.6 (2017): 2411-2418.
93. Zheng, Jun, et al. "Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as prognostic predictors for hepatocellular carcinoma patients with various treatments: a meta-analysis and systematic review." *Cellular Physiology and Biochemistry* 44.3 (2017): 967-981.
94. Celkan, Tülin Tiraje. "Hemogram bize neler söyler?." *Turkish Archives of Pediatrics* 55.2 (2020).

95. Jakubik, Louise D., et al. "The ABCs of pediatric laboratory interpretation: understanding the CBC with differential and LFTs." *Pediatric nursing* 29.2 (2003): 97.
96. Buttarello, Mauro, and Mario Plebani. "Automated blood cell counts: state of the art." *American journal of clinical pathology* 130.1 (2008): 104-116.
97. Hall, John E. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Jordanian Edition E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2016.
98. Görpelioğlu S. Aile Hekimliğinde Tanımlar, Kavramlar ve Türkiye'ye Özgü Durumlar. Birinci Basamakta Tanı ve Tedavi'de Ed: Bozdemir N, Kara İH Nobel Kitabevi. 2010:327.
99. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/971/bolum-ii-tam-kan-sayimi.pdf>
Erişim Tarihi:14.08.2023
100. Özcan, Firat, et al. "Red cell distribution width and inflammation in patients with non-dipper hypertension." *Blood pressure* 22.2 (2013): 80-85.
101. Haybar, Habib, Seyed Mohammad Sadegh Pezeshki, and Najmaldin Saki. "Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: an early indicator of prognosis?." *Experimental and molecular pathology* 110 (2019): 104267.
102. Lippi, Giuseppe, et al. "Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes." *Clinical chemistry and laboratory medicine* 47.3 (2009): 353-357.
103. Cauthen, Clay A., et al. "Progressive rise in red cell distribution width is associated with disease progression in ambulatory patients with chronic heart failure." *Journal of cardiac failure* 18.2 (2012): 146-152.
104. Adamsson Eryd, Samuel, et al. "Red blood cell distribution width is associated with incidence of atrial fibrillation." *Journal of internal medicine* 275.1 (2014): 84-92.
105. Ramírez-Moreno, Jose M., et al. "Relation between red blood cell distribution width and ischemic stroke: a case-control study." *International Journal of Stroke* 8.6 (2013): E36-E36.
106. Sen, Hadice Selimoglu, et al. "Is a complete blood cell count useful in determining the prognosis of pulmonary embolism?." *Wiener klinische Wochenschrift* 126 (2014).
107. Mucsi, Istvan, et al. "Red cell distribution width is associated with mortality in kidney transplant recipients." *International urology and nephrology* 46 (2014): 641-651.

108. Oh, Hyung Jung, et al. "Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy." *Nephrology Dialysis Transplantation* 27.2 (2012): 589-594.
109. <https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/lokositoz.pdf>
Erişim Tarihi:14.08.2023
110. Nathan, Carl. "Neutrophils and immunity: challenges and opportunities." *Nature reviews immunology* 6.3 (2006): 173-182.
111. Bath, P. M. W., and R. J. Butterworth. "Platelet size: measurement, physiology and vascular disease." *Blood coagulation & fibrinolysis* 7.2 (1996): 157-161.
112. Halazun, K. J., et al. "Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases." *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 34.1 (2008): 55-60.
113. Bhatti, Imran, et al. "Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio." *The American Journal of Surgery* 200.2 (2010): 197-203.
114. Azab, Basem, et al. "Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction." *Journal of thrombosis and thrombolysis* 34 (2012): 326-334.
115. Sunbul, Murat, et al. "Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension." *Clinical and Experimental Hypertension* 36.4 (2014): 217-221.
116. Stenvinkel, Peter, et al. "Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure." *Kidney international* 55.5 (1999): 1899-1911.
117. Okyay, Gülay Ulus, et al. "Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease." *Renal failure* 35.1 (2013): 29-36.
118. Stenvinkel, Peter, et al. "Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure." *Kidney international* 55.5 (1999): 1899-1911.
119. Cankaya, Erdem, et al. "Neutrophil-lymphocyte ratio is significantly decreased in preemptive renal transplant patients." *Transplantation Proceedings*. Vol. 47. No. 5. Elsevier, 2015.
120. Ahbap, Elbis, et al. "Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in end-stage renal disease." *Clinical nephrology* 85.4 (2016).

121. Tatar, Erhan, et al. "The association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with clinical outcomes in geriatric patients with stage 3–5 chronic kidney disease." *Acta Clinica Belgica* 71.4 (2016): 221-226.
122. Gary, Thomas, et al. "Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients." *PloS one* 8.7 (2013): e67688.
123. He, Hao-Ming, et al. "Association between neutrophil percentage-to-albumin ratio and contrast-associated acute kidney injury in patients without chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention." *Journal of Cardiology* 79.2 (2022): 257-264.
124. Wang, Xue, et al. "Association between the neutrophil percentage-to-albumin ratio and outcomes in cardiac intensive care unit patients." *International Journal of General Medicine* (2021): 4933-4943.
125. Dai, Kai, et al. "Neutrophil percentage-to-albumin ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio as predictors of free-wall rupture in patients with acute myocardial infarction." *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 36.1 (2022): e24136.
126. Wang, Benji, et al. "The neutrophil percentage-to-albumin ratio is associated with all-cause mortality in critically ill patients with acute kidney injury." *BioMed research international* 2020 (2020).
127. Gong, Yuqiang, et al. "Increased neutrophil percentage-to-albumin ratio is associated with all-cause mortality in patients with severe sepsis or septic shock." *Epidemiology & Infection* 148 (2020).
128. Cui, Hehe, et al. "The neutrophil percentage to albumin ratio as a new predictor of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction." *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 25 (2019): 7845
129. Wang, Huan, et al. "Red blood cell distribution width to platelet ratio is related to histologic severity of primary biliary cirrhosis." *Medicine* 95.11 (2016).
130. Taefi, Amir, et al. "Red cell distribution width to platelet ratio, a useful indicator of liver fibrosis in chronic hepatitis patients." *Hepatology international* 9 (2015): 454-460.
131. Wu, Jiayuan, et al. "Red cell distribution width to platelet ratio is associated with increasing in-hospital mortality in critically ill patients with acute kidney injury." *Disease Markers* 2022 (2022).
132. T KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1-150.
133. Ikeda U. Inflammation and coronary artery disease. *Curr Vasc Pharmacol*.2003; 1:65–70

134. Taal WM. Epidemiology and risk factor 's in kidney disease. Skorecki K, Chertow MG, Marsden PA (eds). Brenner& Rector's The Kidney, 10 th edition, 2017, p:683
135. Dmitrieva, Olga, et al. "Association of anaemia in primary care patients with chronic kidney disease: cross sectional study of quality improvement in chronic kidney disease (QICKD) trial data." *BMC nephrology* 14 (2013): 1-9.
136. Binnetoğlu, Emine, et al. "Is neutrophil lymphocyte ratio an indicator for proteinuria in chronic kidney disease?." *Journal of clinical laboratory analysis* 28.6 (2014): 487-492.
137. Lee, Tae Won, et al. "The neutrophil-to-lymphocyte ratio may indicate when to start hemodialysis." *Renal Failure* 44.1 (2022): 1401-1408.
138. Zhao, Wen-Man, Shu-Man Tao, and Gui-Ling Liu. "Neutrophil-to-lymphocyte ratio in relation to the risk of all-cause mortality and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis." *Renal failure* 42.1 (2020): 1059-1066.
139. An, Xin, et al. "Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts overall and cardiovascular mortality in maintenance peritoneal dialysis patients." *International urology and nephrology* 44 (2012): 1521-1528.
140. Tonyali, Senol, et al. "Does neutrophil to lymphocyte ratio demonstrate deterioration in renal function?." *Renal Failure* 40.1 (2018): 209-212.
141. Iijima, Raisuke, et al. "Relationship between platelet count and 30-day clinical outcomes after percutaneous coronary interventions." *Thrombosis and haemostasis* 98.10 (2007): 852-857.
142. Smith, Richard A., et al. "Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma." *The American Journal of Surgery* 197.4 (2009): 466-472.
143. Zalawadiya, Sandip K., et al. "Gender and ethnic differences in red cell distribution width and its association with mortality among low risk healthy United State adults." *The American journal of cardiology* 109.11 (2012): 1664-1670.
144. Verdoia, Monica, et al. "Impact of renal function on mean platelet volume and its relationship with coronary artery disease: A single-centre cohort study." *Thrombosis research* 141 (2016): 139-144.
145. Oh, Geun Ho, et al. "Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis." *Shock: Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical Approaches* 47.3 (2017): 323-330.
146. TÜREL, Sultan, Uğur ERGÜN, and Ali KIRIK. "Diyaliz Tedavisi Almayan Evre 3-4-5 Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Hematolojik Parametrelerin

Progresyon İle İlişkisi." *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 11.4 (2020): 161-175.

147. Şahiner, Enes Seyda, et al. "The role of MPV/albumin ratio in determining disease severity in acute cholangitis in the emergency medicine." *Journal of Health Sciences and Medicine* 5.5 (2022): 1378-1384
148. Kocak, Mehmet Zahid, et al. "Mean platelet volume to lymphocyte ratio as a novel marker for diabetic nephropathy." *Jcpssp-Journal Of The College Of Physicians And Surgeons Pakistan* (2018).
149. Bozlu, Gulcin, et al. "Role of mean platelet volume-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis." *Arch Argent Pediatr* 117.6 (2019): 375-80.
150. Bilgin, Satılmış, and Ozge Kurtkulagi. "A novel laboratory marker for hepatosteatosis: mean platelet volume to lymphocyte count ratio." *The Journal of Tepecik Education and Research Hospital* 31.1 (2021): 80-83.
151. Ye, Zi, Carin Smith, and Iftikhar J. Kullo. "Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease." *The American journal of cardiology* 107.8 (2011): 1241-1245.
152. Al-Najjar, Yahya, et al. "Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure." *European journal of heart failure* 11.12 (2009): 1155-1162
153. Zhang, Tao, et al. "Association between red blood cell distribution width and all-cause mortality in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis." *Archives of medical research* 48.4 (2017): 378-385
154. Karabulut, Birol, and Baran Cengiz Arcagok. "New diagnostic possibilities for early onset neonatal sepsis: red cell distribution width to platelet ratio." *Fetal and pediatric pathology* 39.4 (2020): 297-306.
155. Çetinkaya, Erdinç, et al. "Red cell distribution width to platelet ratio: new and promising prognostic marker in acute pancreatitis." *World Journal of Gastroenterology: WJG* 20.39 (2014): 14450.
156. Takeuchi, Hideya, et al. "Elevated red cell distribution width to platelet count ratio predicts poor prognosis in patients with breast cancer." *Scientific reports* 9.1 (2019): 3033.
157. He, Xiaojie, et al. "The neutrophil percentage-to-albumin ratio is related to the occurrence of diabetic retinopathy." *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 36.4 (2022): e24334.
158. Zhu, Xuan, et al. "The evaluation of monocyte lymphocyte ratio as a preoperative predictor in urothelial malignancies: a pooled analysis based on comparative studies." *Scientific Reports* 9.1 (2019): 6280.

159. Kamiya, Naoko, et al. "Monocyte-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of lymphoma in adult patients." *International Journal of General Medicine* (2022): 4221-4226.
160. Zhang, Meng, et al. "Monocyte lymphocyte ratio predicts the new-onset of chronic kidney disease: a cohort study." *Clinica Chimica Acta* 503 (2020): 181-189.

