

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN PERİTON DİYALİZİ
HASTALARINDA MORTALİTEYİ ÖNGÖRDÜRMEDEKİ ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SERCAN KAMALAK

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. MÜMTAZ YILMAZ

İZMİR

2023

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN PERİTON DİYALİZİ
HASTALARINDA MORTALİTEYİ ÖNGÖRDÜRMEDEKİ ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. SERCAN KAMALAK

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. MÜMTAZ YILMAZ

İZMİR

2023

ÖNSÖZ

Asistanlığım sürecinde ve tez yazımım sırasında yanımda olan ve yardımını esirgemeyen değerli tez danışmanım ve hocam Doç. Dr. Mümtaz YILMAZ'a ,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm Ege Dahiliye çalışanlarına,

Asistanlık eğitimine birlikte başladığımız ve 4 yıl boyunca arkadaşlıklarını ve desteklerini esirgemeyen eş kıdemlerim Dr. Selin Arslan Kirezli ve Dr. Tülay Yıldız'a,

Ege dahiliyede geçirdiğim süre boyunca her zaman yanımda hissettiğim , birlikte çalıştığım ve değerli anılar biriktirdiğim için mutluluk duyduğum 'karantina' ekibim Dr. Büşra Çetinel , Dr. Aslı Dilara Kip Çiftçi , Dr.Görkem Köymen, Dr. Mustafa Murat Mıdık , Dr. Zehra Tuba Karaman , Dr Denis Çetin ve Dr Asım Gurbanov'a ,

Hayatımın her alanında her daim yanımda olan , sevgili annem Zuhal Kamalak ve babam Ali Kamalak'a

Tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sercan Kamalak

İzmir

Ağustos-2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER	I
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI.....	2
2.2. PERİTON DİYALİZİ.....	3
2.2.1. PERİTONİT VE DİĞER ENFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLAR.....	4
2.2.2. NON-ENFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLAR.....	5
2.3. PERİTON DİYALİZİ VE İNFLAMASYON	6
2.4. PERİTON DİYALİZİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR.....	10
2.5. MORTALİTE BELİRTEÇLERİ.....	10
2.5.1. C-REAKTİF PROTEİN(CRP).....	10
2.5.2. NÖTROFİL LENFOSİT ORANI	11
2.5.3. MONOSİT LENFOSİT ORANI	11
2.5.4. PLATELET LENFOSİT ORANI.....	12
2.5.5. RDW.....	13
2.5.6. MPV.....	14
2.5.7. CRP ALBUMİN ORANI.....	14
2.5.8. FERRİTİN.....	15
2.5.9.SİSTEMİK İNFLAMATUAR-İMMUN İNDEKS (SII).....	15
3.MATERYAL VE YÖNTEM.....	16

3.1.VERİ KAYNAKLARI.....	16
3.2.HASTALARIN ÖZELLİKLERİ VE PARAMETRELER.....	17
3.3.HASTALARIN DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	17
3.4.HASTALARIN DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	17
3.5.İSTATİKSEL ANALİZ.....	18
3.6.ETİK KURUL ONAYI.....	18
4.BULGULAR.....	18
5.TARTIŞMA.....	21
6.SONUÇ.....	28
7.KAYNAKLAR.....	30
8.EKLER.....	37
Etik Kurul Onay Kararı	
Olgu Rapor Formu	
Bilgilendirilmiş Olur Formu	
Tez Çalışması Benzeşim Raporu	

ÖZET

Giriş ve Amaç; Periton diyalizi (PD) , son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında önemli renal replasman tedavisi (RRT) yöntemlerinden birisidir. Gelişmekte olan ülkelerde PD hastalarının sayısının artmasına karşın PD hastalarında uzun süreli sağ kalım oranları düşük seyretmektedir. PD hastalarında mortalite riski yüksek hasta profilinin saptanmasına yardımcı olacak prognostik markerların bulunması ve kullanılmasıyla bu hastalarda gerekli önlem ve tedavi değişikliklerinin önceden yapılması ve mortalitenin azaltılması mümkün olabilecektir. Hemogram parametrelerinin PD hastalarında mortaliteyi öngördürmede faydalı olabileceğine yönelik çalışmalar literatürde mevcuttur. Bu çalışmada hemogram parametrelerinin PD hastalarında mortaliteyi öngördürmedeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem; Bu çalışma 2000-2022 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji periton diyalizi polikliniğinde periton diyaliziyle takip edilen 262 hastanın verileri retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır. Hastaların eşlik eden hastalıkları, demografik verileri , hemogram ve biyokimyasal parametreleri saptanmıştır.

Bulgular; Çalışmamızda mortalite görülen grupta medyan RDW düzeyi ,görülmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (p 0,011) . İkili lojistik regresyon analizi yapıldıktan sonra da RDW düzeyinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyle istatistiksel olarak anlamlı biçimde ilişkili olduğu görülmüştür (p;0,009). Yine çalışmamızda CRP düzeyinin mortalite olan grupta olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu (p 0,003) ve albumin CRP oranının mortalite olan grupta olmayan gruptan anlamlı ölçüde düşük olduğu görülmüştür (P 0,002). NLR, MLR,PLR ve SII parametrelerininse mortalite olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür.

Sonuç; RDW PD hastaları da dahil inflamasyonun önemli yer tuttuğu hasta grupları ve hastalıklarda mortalite riskini belirlemede kullanılabilecek ucuz ve kolay bulunabilen önemli bir prognostik belirteçtir.

Anahtar kelimeler;RDW; nötrofil lenfosit oranı; monosit lenfosit oranı; platelet lenfosit oranı; sistemik inflamatuvar-immün indeks; Periton diyalizi; mortalite

ABSTRACT

Introduction; Peritoneal dialysis (PD) is one of the important renal replacement therapies for patients with end-stage renal disease (ESRD) . The number of PD patients has been increasing in developing countries , but long term survival rate of PD patients remains low. By finding and using prognostic markers that will help determine the patient profile with high mortality risk in PD patients, it will be possible to make necessary precautionary and treatment changes in these patients and to reduce mortality. There are studies in the literature showing that hemogram parameters may be useful in predicting mortality in PD patients. In this study, it was aimed to evaluate the effect of hemogram parameters in predicting mortality in PD patients.

Aims and Method; This study was carried out by retrospectively examining the data of 262 patients who were followed up with peritoneal dialysis in the Nephrology peritoneal dialysis outpatient clinic of Ege University Medical Faculty Hospital between 2000-2022. Concomitant diseases, demographic data, hemogram and biochemical parameters of the patients were determined.

Results; In our study, the median RDW level was found to be statistically significantly higher in the group with mortality compared to the group with no mortality (p 0,011). After performing the binary logistic regression analysis, it was observed that the RDW level was statistically significantly associated with all-cause mortality (p 0,009). Again, in our study, it was observed that the CRP level was significantly higher in the mortality group than the non-mortality group (p 0,003), and the albumin CRP ratio was significantly lower in the mortality group than the non-mortality group (p 0,002) . NLR, MLR, PLR and SII parameters were not statistically significantly different between the group with and without mortality.

Conclusion; RDW is an inexpensive and easily available prognostic marker that can be used to determine the risk of mortality in patient groups and diseases in which inflammation has an important place, including PD patients.

Keywords; RDW; neutrophil lymphocyte ratio; monocyte lymphocyte ratio; platelet lymphocyte ratio; systemic inflammatory-immune index; peritoneal dialysis :

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Mortalite varlığına göre değişkenlerin karşılaştırılması.....19

Tablo 2. Mortaliteye etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi.....21

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.KBH evrelemesi.....2

Şekil 2.İnflamasyon nedenlerinin birbiriyle etkileşimi.....9

Şekil 3.Çalışma akış şeması.....16

KISALTMALAR LİSTESİ

AGE'S:İlerlemiş glikasyon ürünleri

APD: Otomatik periton diyalizi

CAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi

CAR: CRP albumin oranı

CCPD: Sürekli döngülü periton diyalizi

CRP: C-reaktif protein

DM: Diabetes mellitus

GFR: Glomerüler filtrasyon oranı

HD: Hemodiyaliz

HT; Hipertansiyon

IL: İnterlökin

KAH: Koroner arter hastalığı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KV: Kardiyovasküler

MLR: Monosit lenfosit oranı

MPV: Ortalama trombosit hacmi

NIPD: Noktürnal intermittan periton diyalizi

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

PD: Periton diyalizi

PLR: Platelet(trombosit) lenfosit oranı

RDW; Eritrosit dağılım genişliği

RRF: Rezidüel renal fonksiyon

RRT:Renal replasman tedavisi

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

SII: Sistemik inflamatuvar-immun indeks

TGFB:Transforme edici büyüme faktörü

TNF: Tümör nekrozis faktör

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Periton diyalizi (PD) , son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında önemli renal replasman tedavisi (RRT) yöntemlerinden birisidir (1). PD dünya genelinde tüm renal replasman tedavilerinin %9'unu ve tüm diyalizlerin %11'ini oluşturmaktadır (2). Gelişmekte olan ülkelerde PD hastalarının sayısı artmaktadır. Buna karşın PD hastalarında uzun süreli sağ kalım oranları düşük seyretmeye devam etmektedir (1) .

PD hastalarında mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler (KV) nedenlerdir (3) . KV nedenler dışında PD ilişkisiz enfeksiyonlar, peritonit ve mekanik sorunlar (kateter ilişkili sorunlar, umbilikal herni vb) veya sosyal nedenlerle PD yapılamaması diğer önemli mortalite sebepleridir (3,4) .

SDBY hastaları KV hastalıklar için bilindik klasik risk faktörlerine (hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, tip 2 diabetes mellitus ve dislipidemi) hali hazırda sahip olmalarının yanı sıra RRT ile artan oksidatif stres, kronik inflamasyon ve endotelial disfonksiyon gibi ek risk faktörlerine de sahiptirler (5) . Ek olarak PD hastalarında diğer bir önemli mortalite nedeni olan peritonit de PD hastalarında kronik inflamasyon ve bununla bağlantılı olarak artan ateroskleroz ve KV mortalite ile ilişkilidir (6) . PD hastalarında üremik toksinlerin birikimi, artan oksidatif stres, endotoksin düzeylerinde artış, volüm yüklenmesi, proinflamatuvar sitokilerin klirensinde azalma ve PD kateterinin kendisi gibi inflamasyona katkı sağlayan çok sayıda etken mevcuttur(7). Sonuç olarak kronik inflamasyon SDBY hastalarındaki KV hastalıkların patogenezinde anahtar role sahiptir (8).

Günümüzde literatürde nötrofil lenfosit oranı (NLR), monosit lenfosit oranı (MLR), platelet lenfosit oranı (PLR) , eritrosit dağılım genişliği (RDW) , ortalama trombosit hacmi (MPV) gibi hemogram parametreleri inflamasyon markerı olarak değerlendirilmektedir ve hem KV hastalığı olan hasta popülasyonundaki mortaliteyi öngörmeye hem de PD hastalarında KV nedenli mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörmeye prognostik birer markır olarak kullanılacaklarını gösteren çalışmalar mevcuttur ancak bu alanda daha fazla çalışma yapılmasına gereksinim vardır.(7, 8, 9, 10,11,12,13) . PD hastalarında mortalite riski yüksek hasta profilinin saptanmasına yardımcı olacak prognostik markerların bulunması ve bunların kullanılmasıyla bu hastalarda gerekli önlem ve tedavi değişikliklerinin önceden yapılması ve böylece mortalitenin azaltılması mümkün olabilecektir.

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Polikliniği'nde 1999-2022 yılları arasında takip edilen PD hastalarında son poliklinik ziyaretinde bakılan hemogram parametrelerinin PD hastalarında mortaliteyi öngördürmedeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), sağlık üzerinde belirgin etkileri olacak biçimde 3 aydan daha uzun süredir böbrek yapısı veya fonksiyonlarında anormallik olmasıdır. Bu durum 3 aydan daha uzun süre glomerüler filtrasyon oranının (GFR) 60 ml/dk/1.73m²'nin altında olması veya albuminüri(24 saatlik idrarda albuminin 30mg'nin üstü olması veya albumin/kreatinin oranının 30mg/g'nin üzerinde olması), idrar sediment anormalliği, elektrolit bozuklukları ve tübüler hastalıklara bağlı diğer bozukluklar, histolojik anormallikler, görüntüleme yöntemleriyle saptanan yapısal anormallikler ve böbrek transplant öyküsünden herhangi birinin olması şeklinde tanımlanır (14).

KBH tahimin GFR'ye (eGFR) göre evrelere ayrılır bu evreler şekil 1'de gösterilmektedir.

GFR kategorisi	GFR (ml/dk/1,73 m ²)	Tanımlama
G1	≥90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif/orta azalmış
G3b	30-44	Orta/ciddi azalmış
G4	15-29	Ciddi azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

KDIGO 2012-CKD

Şekil 1. KBH evrelemesi

Tahmini olarak 2013-2016 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) nüfusunun %14,8'i KBH'tan etkilenmiştir, bunların çoğunluğu evre 3 KBH'tır . Aynı dönemde KBH prevalansı Diabetes mellitus (DM) hastalarında %36 , Hipertansiyon (HT) hastalarında %31'dir (14).

KBH'ın en sık görülen sebepleri DM, HT,Kronik glomerülonefritler, kronik pyelonefrit, kronik non-steroid antiinflamatuvar kullanımı, otoimmün hastalıklar, polikistik

böbrek hastalığı gibi nedenlerdir (15). ABD’de KBH’ın en sık iki nedeni DM ve HT’dir ve bunlar toplam vakaların yarısını oluşturmaktadır (14) .

SDBY böbrek fonksiyonlarının, diyaliz veya transplantasyon olmadan ölümcül olacak şekilde geri dönüşümsüz olarak gerilemesidir. SDBY’de GFR 15ml/dk/1.73m²’nin altındadır (16).

Günümüzde diyalize başlamaya tek başına GFR düzeylerine bakarak karar vermek önerilmemektedir. SDBY’de diüretiğe dirençli volüm yüklenmesi, sebat eden hiperkalemi, metabolik asidoz, iştahın kötü olması , bulantı, kusma,şiddetli kaşıntı olması RRT’ye başlama zamanının belirlenmesi için iyi göstergelerdir(17).

2.2 Periton diyalizi

Periton diyalizi hastanın peritonunu , kanla infüze edilen diyaliz solüsyonu arasında yarı geçirgen membran olarak kullanan bir renal replasman tedavisi türüdür. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında böbrek fonksiyonlarının bozulması nedeniyle vücutta biriken fazla volüm yükünü ve toksinleri vücuttan uzaklaştırmayı , böbrek fonksiyonları geriledikçe artan potasyum ve fosfor gibi elektrolitlerin düzeyini düşürmeyi hedefler (17) .

Dünya genelinde tahmini 3.8 milyon insan SDBY nedeniyle diyalize girmektedir. Periton diyalizinin prevalansı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, PD hastaları toplam diyalize giren hastaların yaklaşık %11’ini oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde PD hemodiyalize (HD) kıyasla daha düşük maliyetli bir tedavidir (18) .

Periton diyalizinde diyalizat sıvısı bir kateter aracılığıyla peritoneal kavitenin içerisine verilir ve üre , kreatinin, potasyum gibi solüt maddeler peritoneal kapillerler içerisindeki kandan diyalizata doğru diffüzyon yoluyla geçer. Benzer şekilde transmembran basınç gradiyenti sayesinde kapillerlerden diyalizata doğru sıvının ultrafiltrasyonu sağlanır. Basınç gradiyent farkını sağlamada ön planda hidrostatik basıncı kullanan hemodiyaliz aksine periton diyalizinde hipertonic diyalizat sıvısı tarafından sağlanan osmotik basınç kullanılır. Bu hipertonic diyalizat çoğunlukla %1,5 , %2,5 ve %4,25 dekstroz formlarındaki glukoz solüsyonudur. Yüksek glukoz konantrasyonları daha fazla osmotik basınç sağlar ve bu da daha çok ultrafiltrasyon yapılabilmesini sağlar (18).

PD sırasında diyalizat sıvısı kateter aracılığıyla peritoneal kavitenin içerisine verilir ve belirli bir süre için beklenir , ardından sıvı geri çekilir ve yeni diyalizat sıvısı verilir. Bütün değişimler steril bir şekilde yapılır. Bir defada verilen sıvı miktarı erişkinlerde çoğunlukla 2 litre kadardır. Diyalizat verildikten sonraki bekleme sürecinde solüt difüzyonu ve ultrafiltrasyon gerçekleşir , sonrasında kullanılan diyalizat atılır ve yeni diyalizat verilerek süreç tekrarlanır(18) .

PD günde 3-4 kez olacak şekilde hastalar tarafından manuel olarak yapılabilir bu yöntem sürekli ayaktan periton diyalizi (CAPD) olarak adlandırılır.. Alternatif olarak çoğu zaman “cycler” adı verilen mekanik bir cihaz otomatik olarak belirli zaman aralıklarıyla diyalizat değişimini yapabilir bu yönteme otomatik periton diyalizi (APD) adı verilmektedir. Rezidüel böbrek fonksiyonları iyi düzeyde olan bir APD hastasında yalnızca gece yapılan diyaliz yeterli solüt madde uzaklaştırılmasını ve ultrafiltrasyonu sağlayabilir bu şekilde yapılan APD noktürnal intermittan periton diyalizi (NIPD) olarak adlandırılır. Zamanla rezidüel böbrek fonksiyonu azalacağından bu hastalar gün boyunca da diyalize gereksinim duyarlar bu APD hastalarında yapılan diyalize de sürekli döngülü periton diyalizi (CCPD) adı verilir (18).

Periton diyalizinin az sayıda kontrendikasyonu mevcuttur. Bunlar diyalizat değişimlerini yapacak yeterli hijyenik çevrenin bulunmaması , periton diyalizini öğrenmesi ve gerçekleştirmesi gereken hastanın kendisinin veya hasta bakımını üstlenen kişinin yeterli bilişsel ve fiziksel yeteneklere sahip olmaması ve adhezyon, geniş skar vb nedenlerle uygun peritoneal kavitenin bulunmamasıdır (18) .

Periton diyalizinin komplikasyonları enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olmak üzere 2 gruba ayrılır. En yaygın enfeksiyöz komplikasyon bakteriyel peritonittir (18) .

2.2.1 Peritonit Ve Diğer Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Peritonit Periton diyalizinin yaygın ve ciddi komplikasyonlarındanıdır. PD ilişkili peritonit vakalarının %5'ten azı ölümlle sonuçlansa da, peritonit PD hastalarının yaklaşık %16'sında ölüme doğrudan veya majör olarak katkı sağlamaktadır. Ek olarak ağır ya da uzamış peritonit periton membranında yapısal ve işlevsel etkilenmelere yol açarak sonunda membran yetersizliğine sebep olmaktadır. Peritonit PD teknik başarısızlığının ve uzun süreli hemodiyalize geçilmesinin temel nedenlerindendir (19) .

PD ilişkili peritonitte periton sıvısı örneğinde mikrolitre başına 100 lökosit bulunması ve bunların %50 veya daha fazlasının nötrofil olması tanısaldır (18) .

PD ilişkili peritonitte en sık görülen etkenler bakterilerdir ve gram pozitif mikroorganizmalar gram negatiflerden daha sık görülür. PD ilişkili peritonitte gelişmiş ülkelerde mikobakteriyel peritonit daha nadirdir. En korkulan PD ilişkili peritonit etkeni fungal nedenlerdir ve kateterin uzaklaştırılmasını gerektirir (18) .

Diğer enfeksiyöz komplikasyonlar kateter çıkış yeri enfeksiyonları ve kateter tüneli enfeksiyonlarıdır.

2.2.2 Non-enfeksiyöz Komplikasyonlar

Periton diyalizinin yaygın non-enfeksiyöz komplikasyonları kateter malfonksiyonu gibi kateter ilişkili sorunlar, artmış intraabdominal basınç ve glukozdan zengin diyalizatın oluşturduğu metabolik sorunlardır. Sıvı kaçakları, kateterde yeterli akım sağlanamaması , diyalizatın infüzyonunun veya geri çekilmesinin ağırlı olması mekanik komplikasyonlardandır. Kateterdeki akım yetersizliği genellikle sıvının yetersiz geri çıkışıyla ilişkilidir ve en sık nedeni kabızlıktır. Bu durum kabızlıkta distandü bağırsak anslarının kateteri etkilemesinden kaynaklanır. Daha az olarak mesane distansiyonu da yetersiz geri çıkışa yol açabilir. Bazen omentum, appendiks epiploika veya fallop tüpünün fimbriası kateterin yan deliklerine çarpabilir ve bu durumda laparoskopik olarak tamir gerektirebilir. Kateter akımının iki yönlü olarak obstrüksiyonu az görülür , bu durum kateterin bükülmesinden veya pıhtı gibi nedenlerle lümen içinde tıkanıklık oluşmasından kaynaklanabilir (18) .

Metabolik sendrom ve kilo alımı metabolik komplikasyonlardandır. Ancak 1 yıllık periton diyalizi sonrası ortalama kilo alımı yalnızca 1.3 ila 2.3 kilogram arasındadır. Bu kilo alımının bir kısmı üremiye bağlı iştahsızlığın düzelmesine bağlıdır (18) .

Hipokalemi periton diyalizinin diğer bir yaygın metabolik komplikasyonudur. PD diyalizatında potasyum bulunmadığından PD hastaları hipokalemiye çok daha yatkındırlar. Bu nedenle PD hastalarının hemodiyaliz hastalarına oranla daha fazla potasyum içeren besinlerle beslenmesine dikkat etmek gerekir (18) .

Son olarak sklerozan enkapsüle peritonit uzun süre periton diyalizi alan hastalarda (genellikle 5 yıldan daha uzun) görülen önemli oranda mortalite ve morbiditeye yol açabilen

ağır ancak nadir bir komplikasyondur. Bu durum peritonun progresif fibrozisi ile ilişkilidir ve sonuçta barsak obstruksiyonu ve malnütrisyona yol amaktadırdır(18) .

2.3 Periton Diyalizi Ve İnflamasyon

PD hastalarındaki sistemik inflamasyonun tahmini prevalansı inflamatuvar markırların türüne ve cut-off değerine , kullanılan tetkiğin hassasiyetine göre %12 ila %65 arasında değişmektedir(20) .

C-reaktif protein (CRP), interlökin (İL) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi çeşitli inflamatuvar proteinler diyaliz hastalarında çalışılmaktadır. PD hastalarındaki inflamasyonu değerlendirmede en çok kullanılan markırlar CRP ve IL-6 düzeyidir. Sadece hepatositlerde üretilmekte olan CRP tanımlanan ilk akut faz proteinidir ve sistemik inflamasyonla doku hasarının iyi tanımlanmış ve sensitif bir gstergecedir. CRP retimi büyük oran IL-6'nın transkripsiyonel aktivitesiyle düzenlenmektedir. Öte yandan IL-6 pleiotropik bir sitokindir ve yalnızca immünolojik sistemi etkilemez , hematolojik ve endokrinolojik sistemi de etkiler. IL-6 T hücrelerinin proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu uyarır, B hücrelerinden immünglobulin üretimini düzenler ve CRP, haptoglobulin ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin hepatic sentezini indükler(20) .

Sistemik inflamasyon PD hastalarında olumsuz kardiyovasküler , metabolik ve nutrisyonel sonuçlarla ilişkilidir. Bunlar kliniğe hızlanmış ateroskleroz, vasküler kalsifikasyon , kas kaybı , iştahsızlık olarak yansıyabilir(21) . CRP ve IL-6 dzeyelerini ölçerek yapılan çeşitli çalışmalar hem HD hem PD hastalarında mortalite ve kardiyovasküler sonuçlar üzerinde inflamasyonun prognostik değeri olduğunu doğrulamaktadır(20) .

Periton diyalizinde inflamasyonun nedenleri böbrek fonksiyonlarında azalma ve diyalizin kendisiyle ilişkili nedenler olmak üzere kategorize edilebilir(20) .

Rezidüel renal fonksiyon (RRF) SDBY hastalarında inflamatuvar aktiviteyi düzenlemede önemli bir rol oynar. Geçmiş alışmalar hem prediyaliz hem de diyaliz hastalarında inflamasyonla RRF arasında negatif korelasyon olduğunu göstermektedir(22) . Prediyaliz hastalardaki bu ilişkinin proinflamatuvar sitokinlerin ekskresyonunda azalma ve üremik durum nedeniyle sitokin üretiminde artmayla alakalı olduğuna inanılmaktadır. 176 SDBY hastasında yapılan bir çalışma glomerüler filtrasyon oranı (GFR) ve dolaşan inflamatuvar markırlar arasında anlamlı düzeyde bir negatif korelasyon olduğunu göstermiştir(22) .

Endotoksinler inflamatuvar yanıtı uyarabilen ve hem non-diyaliz kronik böbrek hastalığında (KBH) hem de diyaliz hastalarında düzeyi artan maddelerdir. Endotoksin lipopolisakkarid olarak da bilinen ve gram-negatif bakterilerin dış membranında bulunan glikolipid yapıda bir maddedir ve reseptörü aracılığıyla inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve interferonların üretimini uyarır. Endotoksinlerin genel popülasyonda immün aktivasyon ve ateroskleroz üzerine etkisinin olduğuna dair gözlemler SDBY hastalarında endotoksinlerin etkileri hakkında bir ilgi uyanmasına yol açmıştır. 249 prediyaliz ve diyaliz hastasından oluşan bir kohortta kronik böbrek hastalarında endotoksin düzeyleri artmış bulunmuştur. Hem HD hem PD hastalarında serum endotoksin düzeyleri non-diyaliz hastalara göre yaklaşık 6 kat daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak PD hastalarındaki endotoksin düzeyleriyle serum CRP düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur(20) . PD hastalarında cilt bakterileri PD kateterinde biyofilm oluşturabilmektedir. Bu durum peritonit ve PD kateteri ilişkili enfeksiyonlar ve PD hastasındaki endotoksemiyle ilişkilidir(23) .

Son zamanlarda SDBY hastalarında gastrointestinal traktın endotoksemi ve inflamasyon açısından önemli bir kaynak olduğuna dair bulgular mevcuttur. SDBY hastasında bakteri ve mikrobiyal ürünlerin translokasyonu barsak bakterilerinin DNA'sının kan ve mezenterik lenf nodlarında saptanmasıyla desteklenmektedir. İnsan barsaklarında 100 trilyondan fazla mikrobiyal hücre bulunmaktadır. Barsaklardaki epitelyal bariyerin bütünlüğü , tight junction adlı yapıların restorasyonu, antimikrobiyal peptidlerin sekresyonu ve immün sistem sayesinde bu barsak mikrobiyotasının homeostazı sağlanmaktadır. Vaziri ve arkadaşlarının çalışmasında üremik ortamda barsak mikrobiyotasının etkilendiği ve intestinal disbiyozis gerçekleştiği gösterilmiştir. Daha da önemlisi SDBY hastalarında üreaz, ürikaz ve indole sahip olan bakteri ailelerinde artış gerçekleşir ve bunlar çok daha fazla üremik toksin oluşumuna ve inflamasyona yol açar. Üreazın artmış ekspresyonu ürenin amonyağa metabolizmasını artırır , bu da majör epitelyal tight-junction periteinlerine ve transepitelyal elektriksel rezistansa zarar verir. Tüm bu intestinal disbiyozis ve intestinal bariyerin bozulması inflamatuvar sitokin akınına ve lokal gastrointestinal sistemde lokal inflamasyona sebep olur. En nihayetinde bakteriyel translokasyon ve endotoksinleri ile üremik toksinlerin daha geçirgen hale gelen barsaktan kan dolaşımına geçişi sistemik inflamasyon ve olumsuz kardiyovasküler sonuçlara yol açar (20, 24) .

Sıvı yüklenmesi hem diyaliz hastalarında hem de non-diyaliz kronik böbrek hastalarında mortalite açısından önemli bir risk faktörüdür. Sıvı yüklenmesinin bu etkileri geleneksel olarak sol ventrikül hipertrofisi, sistolik disfonksiyon ve pulmoner hipertansiyon

gibi kardiyovasküler etkilere bağlanmıştır. Ancak son bulgular sıvı yüklenmesiyle mortalite arasındaki ilişkiyi açıklamada nonkardiyovasküler etkenlerin de önemli olabileceğini göstermektedir. Bunlardan birisi de inflamasyon olarak görünmektedir. Çeşitli çalışmalar hem HD hem de PD hastalarında sıvı yüklenmesiyle inflamasyon arasında bir ilişkiye işaret etmektedir. 57 PD hastasından oluşan bir çalışmada IL-6 düzeyleriyle sıvı yüklenmesi ve NT-pro BNP arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Yine başka bir çalışmada sıvı yüklenmesiyle CRP düzeyleri arasındaki ilişki doğrulanmıştır (25) .

Sıvı yüklenmesi ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek farklı açıklamalar mevcuttur. Örneğin albumin düzeyleri inflamasyonla belirgin olarak geriler, hipoalbuminemi intravasküler volümün intersistiyel alana kaçmasına bu nedenle diyaliz sırasında uzaklaştırılmamasına yol açarak sıvı yüklenmesine sebep olabilir. Ek olarak inflamasyon kapiller geçirgenliği artırarak da intersistiyel alanda sıvı birikimini artırabilir. Ancak bunların dışında sıvı yüklenmesinin bizzat kendisinin de inflamasyona yol açabileceğine dair bulgular mevcuttur. Sıvı yüklenmesiyle birlikte konjesyona uğramış barsak duvarından endotoksin fragmanlarının dolaşıma geçişi artabilmektedir. Sıvı yüklenmesinin inflamasyonu artırmasına katkı sağlayabilecek başka bir faktörse doku sodyumunun T-helper 17 hücrelerini uyararak proinflamatuvar etki gösterebilmesidir (25).

Geleneksel PD solüsyonu asidik Ph , yüksek glukoz konsantrasyonu ve osmolalite ve glukoz degradasyon ürünleri içermektedir. Bu nedenle geleneksel PD solüsyonu biyoyumsuz kabul edilmektedir , glukoz toksisitesine bağlı olarak peritonda hasar ve disfonksiyona yol açabilmektedir. Geleneksel PD solüsyonundaki yüksek glukoz konsantrasyonuna kronik olarak maruz kalmak proinflamatuvar ve profibrotik sitokinlerin ve faktörlerin üretimini artırmaktadır. Bunlar vasküler endotelial growth faktör (VEGF), transforming growth faktör- β (TGF- β) ve ilerlemiş glikasyon son ürünleridir (AGEs) . Tüm bu inflamatuvar mediatörler birlikte peritonda submesotelyal anjiogenez , vakülopati ve peritonial fibrozis oluşumuna katkı sağlar. Bu durum küçük solütlerin transporunu artırır ve sonuçta glukoz gradiyentini bozarak ultrafiltrasyonda yetersizliğe yol açar (20).

PD solüsyonunun biyoyumluluğundan bağımsız olarak, uzun süreli PD sürecinin kendisi de inflamasyonu artırmaktadır. balANZ çalışmasının subgrup incelemesi hem geleneksel hem de biyoyumlu solüsyonlarla yapılan periton diyalizinde 24 aydan daha uzun sürede peritonit varlığından bağımsız olarak serum ve diyalizat IL-6 düzeylerinin arttığını göstermektedir (20) .

Peritonit PD hastalarında inflamasyonu artıran başka bir etkidir. Serum CRP düzeyleri peritonitin başlangıcından 48 saat sonra yaklaşık 8 kat artar. Ayrıca Lai ve arkadaşlarının çalışmasında nötrofil ve proinflamatuvar sitokinlerin (dializat IL-1, IL-6 ve TGF- β) klinik düzelmeden sonra bile 3. ve 6.haftada yüksek seyretmeye devam ettiği gösterilmiştir. Peritonit sonrası peritoneal sitokinlerin devamlı salınımı peritoneal membranın yapısı ve fonksiyonlarının olumsuz şekilde bozulmasına katkı sağlamayı sürdürebilir(20) .

Periton mezotelyal hücreler ve onların altındaki adipoz doku, kan damarları ve lenfatiklerden oluşan tek katlı mezotelle kaplıdır. Adipoz doku önemli bir enerji depo alanı olmasının yanı sıra adipokinler, TNF- α , IL-6 ve VEGF gibi hormon ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılandığı bir endokrin organ işlevi görmektedir. PD hastalarında muhtemelen sürekli maruz kalınan glukoz yükünün de katkısıyla hem visseral hem subkutan yağ dokusu zamanla artabilmektedir. Böylece adipoz doku PD hastasında inflamatuvar sitokinler açısından bir kaynağa dönüşmektedir (20).

Yukarıda bahsedilen inflamasyona katkı sağlayan nedenlerin hiçbirisi inflamasyonu tetiklemekte tek başına etki etmeyip , her biri birbiriyle etkileşim halinde ve sinerjistik olarak çalışmaktadır. Dahası bu etkenlerin inflamasyonla ilişkisi çift yönlüdür. Bu şekil 2’de gösterilmiştir.

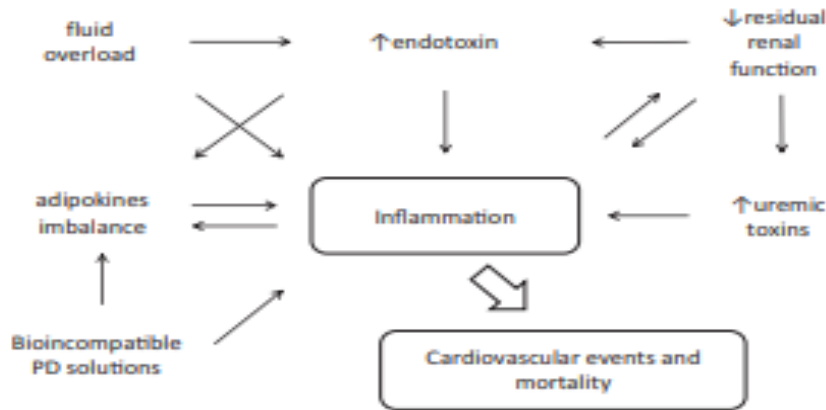


Figure 1. Interrelation between causes of inflammation in peritoneal dialysis

Şekil 2-inflamasyon nedenlerinin birbiriyle etkileşimi

İnflamasyonun nedenleri ve inflamasyon arasındaki ilişki çift yönlü olabilmektedir ve en sonunda bir kısır döngüye yol açmaktadır. Örneğin renal rezidüel fonksiyonlarda gerileme proinflamatuvar sitokinlerin klirensini azaltmakta, bunun da etkisiyle süregelen inflamasyon

renal tübül ve intersistiyuma daha da hasar vererek renal fonksiyonlarda kaybı artırmaktadır. Aynı Şekilde inflamasyon adipositleri farklılaŐmasını geciktirerek etkilemektedir. Bu durum preadipositlerin proinflamatuvar etki ve fonksiyonlar bakımından makrofajlara benzemesi nedeniyle inflamasyonu daha da artırabilmektedir (20) .

2.4 Periton Diyalizi Ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Kronik böbrek hastalarında ve özellikle de SDBY hastalarında kardiyovasküler hastalıklar en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Aynı Şekilde PD hastalarında da mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler (KV) nedenlerdir . Bu hasta grubu hali hazırda hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi , tip 2 diabetes mellitus ve dislipidemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olmalarının yanı sıra RRT ile artan oksidatif stres, kronik inflamasyon ve endotelyal disfonksiyon gibi ek risk faktörlerine de sahiptirler(3,5).

Daha nceki bölümlerde ayrıntılı biÇimde bahsedildiği üzere PD hastalarında üremik toksinlerin birikimi , artan oksidatif stres , endotoksemi , volüm yüklenmesi , proinflamatuvar sitokinlerin klirensinde azalma , PD kateterinin kendisi , PD solüsyonu , PD ilişkili peritonit ve adipoz dokuda artış gibi etkenler inflamasyona katkı sağlamaktadır ve kronik inflamasyon SDBY hastalarındaki KV hastalıkların patogenezinde önemli yer tutmaktadır(7,8,20) .

2.5 Mortalite BelirteÇleri

2.5.1 C-reaktif Protein (CRP)

CRP ilk tanımlanan akut faz proteinidir ve sistemik inflamasyonla doku hasarının sensitif bir belirtecidir. CRP yalnızca hepatositlerde üretilmektedir ve üretimi büyük oranda IL-6'nın transkripsiyonel aktivitesiyle düzenlenmektedir(20).

240 PD hastasıyla yapılan prospektif bir ŐalıŐmada geleneksel risk faktörleri ve albumin düzeyi ile homosistein düzeyi gibi diğer risk faktörlerine göre düzeltildikten sonra CRP bağımsız olarak kardiyovasküler olayları öngörebilmektedir. ŐalıŐmada kardiyovasküler olay görülmesi aÇısından rölatif riskin (RR) CRP düzeyi arttıŐa gitgide arttığı , CRP düzeyi en yüksek olan %25'lik hasta grubunda , en düşük olan %25'lik gruba oranla kardiyovasküler olay riskinin 5 kat arttığı gösterilmiştir. Ve ŐalıŐmada yüksek CRP düzeyleriyle ölüm arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır(26) .

2.5.2 Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)

NLR sistemik inflamasyonun belirteci olarak kullanılan bir hemogram parametresidir. Genellikle inflamatuvar hastalığın ilerleyişiyle beraber kan nötrofil düzeyi artar. Lenfosit sayısıysa hastanın immün durumunu yansıtır ve çoğunlukla inflamatuvar hastalık ilerledikçe düşer, ancak bu düşüş gecikebilir ve hastalığın ilerleyişini iyi bir biçimde yansıtmayabilir. Son zamanlarda çalışmalar NLR'nin hasta sağ kalımını öngörmeye tek başına nötrofil veya lenfosit sayısına oranla daha güvenilir olduğuna işaret etmektedir. NLR inflamatuvar hastalığın progresyonuyla birlikte artmaktadır. Ayrıca NLR ucuz ve kolay elde edilebilen bir parametredir. Forget ve arkadaşlarının sağlıklı ve geriatric olmayan popülasyonda yaptığı çalışmaya göre ortalama NLR değeri 1.65 olarak bulunmuştur. Ek olarak 12160 sağlıklı Güney Koreli popülasyonla yapılan bir çalışmada tüm yaşlarda ortalama NLR 1.65 , kadınlarda 1.63 ve erkeklerdeyse 1.66 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar NLR'nin farklı etnik gruplarda benzer olabileceğini ve normal referans değerinin 1.65 olabileceğini göstermektedir (27) .

NLR genel popülasyonda ve SDBY hasta popülasyonunda kardiyovasküler hastalık şiddeti ve mortaliteyi öngörmeye yeni bir inflamasyon belirteci olarak tanınmaktadır. Ancak PD hastalarında NLR'nin prognostik değeri ile ilgili çalışmalar daha az ve yeterli netlikte veriler kısıtlıdır (10).

2.5.3 Monosit Lenfosit Oranı

Monosit lenfosit oranı (MLR) yeni bir inflamasyon belirteci olarak kabul görmektedir. MLR tekrarlanabilir ve ucuz bir belirteçtir ve basit hemogram parametrelerinden hesaplanabilir. MLR'nin malignitelerde prognoz öngördürücüsü olarak kullanımı onaylanmıştır. Xiang F ve arkadaşları yüksek MLR değerinin HD hastalarında kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Daha sonraki çok merkezli retrospektif çalışmalarda yüksek MLR değerinin PD hastasında artmış kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili olduğuna dair bulgular mevcuttur (7).

Koroner anjiyografi uygulanan 543 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada MLR'nin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve lezyon şiddetini öngörmeye NLR'den daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Artmış lenfosit apoptozu lenfopeniye yol açmaktadır ki bu da kötü regüle olmuş immün yanıt ve bozulmuş koroner

mikrosirkülasyona işaret etmektedir . Monositler arter duvarına girerek makrofajlara farklılaşp matriks metalloproteinazlarının üretimini, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını ve reaktif oksidatif ürünleri aktive edip aterosklerotik plağın oluşumunda ve rüptüründe rol almaktadır. Bu nedenle MLR'nin her iki komponenti de kardiyovasküler hastalık için doğrulanmış birer prediktördür. MLR'nin ise ayrı ayrı monosit ve lenfositten daha iyi bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (7).

2.5.4 Platelet Lenfosit Oranı

Platelet lenfosit oranı (PLR) kardiyovasküler hastalıklar ve maligniteler gibi bazı hastalıklarda kötü prognozla ilişkili olan ve yaygın kullanılan bir inflamasyon belirteçidir. PLR ucuz, tekrarlanabilir ve kolaylıkla ölçülebilen bir hematolojik indekstir. İlk olarak kanser hastasındaki inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiş ve tümör prognozunda bir öngördürücü olarak geliştirilmiştir. Son çalışmalarda yüksek PLR değerinin sepsis vakalarında inflamasyon durumu ve kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. PLR diyalize giren ve girmeyen KBH hastalarında inflamasyonla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bazı çalışmalar KBH hastalarında PLR değerinin tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler olayların prognozu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak PLR ve PD hastasındaki mortalite ilişkisini gösteren çalışmalar kısıtlı sayıdadır (8, 28) .

Kardiyovasküler hastalıklar PD hastasında ölümün temel sebebidir ve kronik inflamasyon aterosklerozun patogenezinde anahtar önemdedir, SDBY hastalarındaki kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde hayati bir role sahiptir. Çeşitli inflamasyon belirteçleri arasında lökosit alt tiplerinin aterogenez ve aterotrombozun patogenezinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir ve bunlar kardiyovasküler advers olaylarla yakından ilişkilidir. Bunlara ek olarak ölçümlerinin kolay olması nedeniyle kan hücrelerinin birbirine oranı ve bu oranların pek çok hastalıkta prognozla olan ilişkisi günümüzde revaçta olan bir konudur. PLR de bu markerlardan birisidir (8) .

2.5.5 RDW

Eritrosit dağılım genişliği (RDW) , dolaşımdaki kan hücrelerinin boyutlarındaki heterojeniteyi veya anizositozu yansıtan bir parametredir. Yüksek bazal RDW düzeyi eritrosit boyutlarındaki çeşitliliğin göstergesidir ve disfonksiyonel eritropoezin varlığına işaret eder. RDW klinik pratikte mcv ile birlikte anemi markerlarından biri olarak kullanılır ve yaygın kullanılan bir kan testidir. Yaygınlığına karşın ancak son zamanlarda bir mortalite ve morbidite belirteci olarak çalışılmaya başlanmıştır. Bazı çalışmalar yüksek RDW düzeyinin , kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalizasyonlar dahil daha fazla hospitalizasyon riskiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Dahası çalışmalar genel popülasyon, kardiyovasküler hastalıkları olan hastalar, kanser hastaları ve hemodiyaliz alanlar da dahil olmak üzere SDBY hastaları dahil çeşitli kohortlarda yüksek RDW seviyesinin daha yüksek mortalite riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (11) .

Son dönemde vashistha ve arkadaşlarının Hd hastalarından oluşan geniş bir kohortta yaptığı çalışmada hem yüksek bazal RDW düzeyinin hem de zamanla artan RDW düzeyinin daha yüksek tüm nedenlere bağlı mortalite riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. SDBY hastalarının büyük çoğunluğu hemodiyalize girmekle birlikte , günümüzde artan sayıda hasta renal replasman tedavisi olarak periton diyalizini kullanmaktadır. Rdw düzeyinin PD hastasındaki mortaliteyle ilişkisine dair daha az çalışma bulunmaktadır. PD hastalarındaki bir çalışmada %15,5 ve üzerindeki RDW değerlerinin artmış kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili olduğu ancak tüm nedenlere bağlı mortalitede azalmayla seyrettiği bulunmuştur. Öte yandan Pd hastalarındaki başka iki çalışmadaysa yüksek RDW değerinin daha yüksek tüm nedenlere bağlı mortaliteyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak PD hastalarındaki bu çalışmalar küçük hasta gruplarında ve sadece asyali hastalar üzerinde yapılmıştır (11) .

RDW ve mortalite veya hospitalizasyon arasındaki ilişki net olmamakla birlikte , çalışmalar RDW'nin inflamasyon ve oksidatif stres dahil olmak üzere hastadaki bazı karmaşık süreçlerle ilişkili olduğunu göstermektedir. SDBY hastalarındaki artmış RDW inflamasyona atfedilebilir. PD hastaları dahil, SDBY hastalarında inflamasyon durumu yaygındır ve inflamasyon bozulmuş demir metabolizması ve eritropoetin yanıtında azalma yoluyla RDW düzeyi ve anizositozu artırabilir, böylece immatür eritrositlerin dolaşıma çıkmasına ve inefektif eritropoeze yol açar ve bu muhtemelen daha yüksek morbidite ve mortalite riskiyle sonuçlanır. Ayrıca daha yüksek RDW düzeyi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasından kaynaklı artan oksidatif ve inflamatuvar stresin bir sonucu olabilir (11) .

2.5.6 MPV

Trombositler trombüs formasyonu oluşumunda önemli rol oynar ve ayrıca inflamasyon, ateroskleroz gibi diğer süreçlere de katkı sağlar. Ortalama trombosit volümü (mpv) , kandaki trombositlerin ortalama boyutunu ve ayrıca trombositlerin kemik iliğinde üretim oranını yansıtır. Aktive trombositler psödopodlarını uzatarak ölçülen hacimlerini genişletirler ve daha aktif olan genç trombositler daha büyük MPV değerine sahiptir. Trombosit tüketimine bağlı yüksek trombosit turnoverı kemik iliğinin daha fazla trombosit üretimine sebep olur, bu da artmış trombosit aktivitesinin bir göstergesidir. Sonuçta MPV ölçümü rutin testleri kullanarak trombosit aktivitesini değerlendirmenin bir yoludur (29) .

MPV düzeyi miyokard infarktüsü (Mİ) ve stabil koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. Yüksek MPV ölçümü ST elevasyonu olsun yada olmasa Mİ'da yüksek mortaliteyle ilişkilidir. Perkutan koroner müdahale yapılan 208 Stabil koroner arter hastalığı hastasında yapılan bir çalışmada yüksek MPV düzeyinin daha yüksek mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (29) .

2.5.7 CRP Albumin Oranı (CAR)

Hem CRP hem albumin PD hastasında mortaliteyi değerlendirmede kullanışlı belirteçlerdir. CRP düzeyi inflamasyonun şiddetini yansıtırken albumin kritik derecede hasta olan hastalardaki nutrisyonel durumu değerlendirmede kullanılabilir. Önceki çalışmalar nutrisyonel durumla inflamasyonun derecesi arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir ve böylesi bir ilişki komplikasyon gelişme riskini etkileyebilir. CRP albumin oranı (CAR) inflamasyon ve nutrisyonel durumun birleşik bir göstergesidir ve son zamanlarda parenteral nutrisyonel destek alan kritik hastalarda, malignitelerde , enfeksiyonlarda, anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitlerde ve akut böbrek hasarında bağımsız bir prognostik belirteç olarak kabul görmüştür. Bununla birlikte PD hastalarında bu konuyla ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Ancak diğer çalışmalara bakarak yüksek CAR düzeyinin PD hastalarında artmış mortaliteyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (30) .

Liu ve arkadaşlarının 758 PD hastasıyla yaptığı retrospektif bir çalışmada yüksek CAR düzeyinin artmış tüm nedenlere bağlı mortaliteyle güçlü biçimde ilişkili olduğu saptanmıştır (30) .

2.5.8 Ferritin

Serum ferritin düzeyi yaygın olarak bir akut faz reaktanı olarak kabul görmektedir ve kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalıkları , kanser dahil olmak üzere inflamatuvar durumlar altındanonspesifik olarak düzeyi artmaktadır. İnflamasyon sırasında yüksek ferritin düzeyleri makrofaj birikimini uyarabilir ve reaktif oksijen ürünlerini artırabilir . Son zamanlarda serum ferritin düzeyinin HD hastalarında mortalite ve kardiyovasküler olaylarla büyük oranda ilişkili olduğunu gösteren bulgular mevcuttur. Ancak serum ferritin düzeyinin PD hastalarındaki etkisiyle ilgili veriler daha kısıtlıdır (31) .

Fu ve arkadaşlarının 221 PD hastasında serum ferritin konsantrasyonları ve high-sensitive CRP (hs-CRP) düzeylerini ölçerek yaptığı bir çalışmada yüksek serum ferritin düzeyinin ($\geq 100 \mu\text{g/L}$) , yalnızca hs-CRP düzeyi artmış olan ($> 3 \text{ mg/L}$) PD hastalarında artmış tüm nedenlere bağlı mortalite ve artmış kardiyovasküler mortalite riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (31) .

2.5.9 Sistemik İnflamatuvar-İmmün İndeks (SII)

Kardiyovasküler hastalıkların en önemli nedeni , aterosklerozdur. Ateroskleroz büyük arterlerin duvarındaki intima tabakasında lipid birikimiyle karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İmmün sistem endotel hasarından plak rüptürüne kadar aterogenezin tüm basamaklarında önemli rol oynar (32).

Ateroskleroz ve koroner arter hastalığının (KAH) kompleks patofizyolojik ilişkisi düşünüldüğünde , inflamatuvar belirteçlerin bu hastalıklarla ilişkisi incelenmeye değer bir konudur. Lökosit sayısı ve bunların alt tiplerine (nötrofil, lenfosit, monosit) dayanan hematolojik belirteçler de MI ve inme gibi kardiyovasküler komplikasyon riskleriyle ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyle ilişkili inflamatuvar belirteçlerdir. MLR, NLR ve PLR çeşitli immün yolakları ve hücre fonksiyonlarını temsil eden biyobelirteçlerdir. Bu belirteçler bir araya getirildikleri zaman genel kardiyovasküler hastalık ve mortalite öngörme değerleri sinerjistik olarak artmaktadır (32) .

Sistemik inflamatuvar indeks (SII) son zamanlarda tanımlanmış yeni bir inflamasyon belirteçidir. SII kolorektal kanser ve özefagus kanserinde kötü prognozu NLR ve PLR düzeylerinden daha kesin olarak öngörebilmektedir. SII üç kan hücresi alt tipini kullanır (nötrofil, lenfosit ve trombosit) ve böylece inflamasyon ve immün yanıt arasındaki dengeyi yansıtır.SII nötrofil sayısının trombositle çarpımının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde

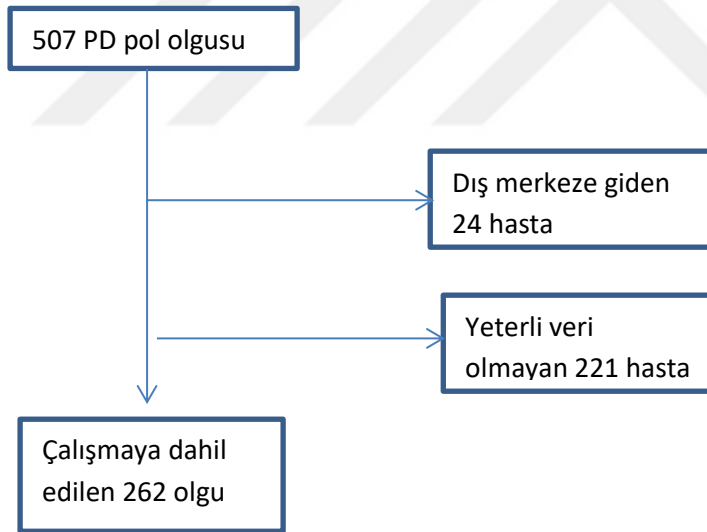
edilmektedir. Kardiyak hastalarda yüksek SII düzeyi daha ciddi ve artmış KAH riskiyle ilişkilendirilmiştir (32) .

SII ve kardiyovasküler hastalıkların ilişkisi ve PD hastalarında da en önemli mortalite nedenlerinden birinin kardiyovasküler hastalıklar olduğu düşünüldüğünde PD hastalarında da SII düzeyinin kardiyak olaylar ve mortalite ilişkisinin araştırılması faydalı olacaktır.

3- MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Veri Kaynakları

Bu çalışma 2000-2022 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji periton diyalizi polikliniğinde periton diyaliziyle takip edilen 507 hastanın takip dosyalarının retrospektif olarak incelenmesiyle yapılmıştır. Dosyalarında yeterli veri bulunmayan veya takip sırasında takipten çıkarak başka merkezlerde takibine devam edilen 245 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir ve böylece çalışmaya 262 hasta dahil edilmiştir.



Şekil-3 Çalışma akış şeması

3.2 Hastaların Özellikleri ve Parametreler

Çalışmaya alınmış olan 262 hastanın verileri bilgisayarda bulunan periton diyalizi hasta takip dosyalarından , hastane elektronik hasta dosyası sisteminden ve ölüm bildirim sistemi (ÖBS) üzerinden geriye dönük olarak taranmıştır. Hastaların yaş , cinsiyet , eşlik eden hipertansiyon, diabetes mellitus , koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği varlığı saptanmış ve periton diyalizine başlama ve tarama sırasında periton diyalizi(PD) sonlanmışsa PD sonlanma tarihleri, PD sonlanmışsa PD sonlanma nedeni olarak ölüm, ölümün nedeni, hemodiyalize geçiş ve renal transplant uygulanması gibi nedenlerin varsa belirlenmesi gerçekleştirilmiştir.

Hastaların son periton diyalizi poliklinik kontrolünde bakılan hemogram testlerinde lökosit sayısı (wbc) , nötrofil sayısı (Ans) , lenfosit sayısı (lenf) , monosit sayısı (mon) , hemoglobin düzeyi (hb) , ortalama eritrosit hacmi (mcv) , ortalama eritrosit dağılım genişliği(RDW) , trombosit sayısı (plt) , ortalama trombosit hacmi (MPV) , nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), monosit/lenfosit oranı (MLR) , sistemik inflamatuvar indeks (SII) , üre , kreatinin(Kre), glomerüler filtrasyon oranı (GFR) , c-reaktif protein (CRP) , ferritin , albumin , albumin/crp oranı (alb/crp) saptanmıştır.

3.3 Hastaların Dahil Edilme Kriterleri

- EÜTF İç hastalıkları Nefroloji Polikliniğinde periton diyalizi ile takip edilmesi
- 18 yaşın üzerinde olması
- Çalışmaya katılmayı kabul etmesi

3.4 Hastaların Dışlanma Kriterleri

- Onay alınamayan hastalar
- Verilerine ulaşılamayan hastalar
- Takipten çıkan hastalar
- 18 yaşın altındaki hastalar

3.5 İstatiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), medyan (M), çeyreklikler arası uzaklık (IQR), ortalama ve standart sapma değerleri olarak verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında, bağımsız örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher exact testleri kullanıldı. Mortaliteyi tahmin etmede etkili olan faktörler ikili lojistik regresyon analizi (binary logistic regression analysis) ile araştırıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

3.6 Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul onayı alınarak yapılmıştır. (Etik Kurul Karar No; 23-5T/48 onay tarihi;15.05.2023)

4.BULGULAR

Çalışmaya periton diyalizi hastası olan 262 hasta dahil edilmiştir. 262 hastanın yaş ortalaması $56 \pm 14,7$ yıldır. Hastaların 148 (%56,5)' i kadın, 114 (%43,5)' i erkektir.

Mortalite varlığıyla cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir.

Mortalite görülen hastaların %28.9'unda DM vardır, bu oran görülmeyen gruptaysa %13,8'dir. Ancak mortalite ve DM arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

HT ve KKY varlığıyla mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.

KAH varlığı olan hastalardaysa mortalite görülme oranı daha fazladır ($p=0,003$).

Mortalite varlığıyla peritonit arasındaysa istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Bulgular tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Mortalite varlığına göre değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	Mortalite		p
	Yok	Var	
Cinsiyet, <i>n</i> (%)			
Kadın	126 (56,3)	22 (57,9)	0,850*
Erkek	98 (43,8)	16 (42,1)	
DM, <i>n</i> (%)			
Yok	193 (86,2)	27 (71,1)	0,019*
Var	31 (13,8)	11 (28,9)	
HT, <i>n</i> (%)			
Yok	134 (59,8)	18 (47,4)	0,150*
Var	90 (40,2)	20 (52,6)	
KKY, <i>n</i> (%)			
Yok	216 (96,4)	34 (89,5)	0,079**
Var	8 (3,6)	4 (10,5)	
KAH, <i>n</i> (%)			
Yok	205 (91,5)	28 (73,7)	0,003**
Var	19 (8,5)	10 (26,3)	
Peritonit, <i>n</i> (%)			
Yok	96 (42,9)	19 (50,0)	0,412*
Var	128 (57,1)	19 (50,0)	
Hd geçiş nedeni, <i>n</i> (%)			
Yetersiz PD	29 (21,0)	0 (0,0)	
Peritonit	49 (35,5)	0 (0,0)	-
Mekanik nedenler	14 (10,1)	0 (0,0)	
Diğer	46 (33,3)	0 (0,0)	

*Pearson ki-kare testi, **Fisher exact test

Tablo 1. Mortalite varlığına göre değişkenlerin karşılaştırılması (devam ediyor)

Değişkenler	Yok	Var	p
Yaş	55,2±14,5	61±15,8	0,025*
Hb	10,8 (2,3)	11,4 (2,9)	0,006**
Mcv	90,4 (6,7)	89,4 (6,2)	0,201**
Rdw	14,2 (1,9)	15,2 (3,4)	0,011**
Wbc	7925 (3452,5)	9880 (5385)	0,005**
Ans	5120 (3000)	6200 (4130)	0,014**
Lenf	1600 (910)	1520 (750)	0,399**
Mon	600 (320)	650 (500)	0,246**
Plt	272000 (114750)	264000 (117750)	0,544**
Mpv	9,7±1,3	9,9±1,6	0,353*
NLR	3,2 (2,5)	3,4 (4,2)	0,051**
MLR	0,3 (0,3)	0,4 (0,2)	0,408**
PLR	162,8 (97,5)	154,9 (90,4)	0,630**
SII	881,8 (781,6)	949,5 (904,2)	0,231**
Üre	97 (46)	93 (51,3)	0,446**
Kre	8,8 (3,8)	7,5 (3,8)	0,009**
GFR	5,5 (3)	6,3 (3,2)	0,136**
CRP	6,3 (16,6)	19,1 (63,8)	0,003**
Ferritin	258,6 (333,2)	451 (587,6)	0,136**
Albumin	38 (7)	35 (8,6)	0,081**
Alb/crp	6,3 (16,6)	1,8 (11,1)	0,002**

*Bağımsız örneklem t testi, **Mann-Whitney U testi

Mortalite görülen hastaların yaş ortalaması 61±15,8, görülmeyenlere göre 55,2±14,5 daha büyüktür (p=0,025). Mortalite varlığı olan hastaların Hb medyanı 11,4 (2,9), görülmeyenlere göre 10,8 (2,3) daha fazladır. Buna rağmen mortalite ile Mcv arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Rdw, Wbc ve Ans değerlerinin mortalite görülen hatalarda daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla p=0,011; p=0,005; p=0,014). Bunun yanı sıra Lenf, mon, plt, mpv, NLR, MLR, PLR, SII, Üre değişkenleriyle mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Mortalite varlığı olan hastalarda Kre değerleri daha düşükken; GFR ile mortalite arasında anlamlı fark görülmemektedir (sırasıyla p=0,009; p=0,136).

CRP değerleri mortalite varlığında daha yüksek bulunmuşken; Alb/crp oranının mortalite varlığında daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla p=0,003; p=0,002).

Mortalite varlığıyla Ferritin ve Albumin değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 2. Mortaliteye etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi

Değişkenler	OR	%95 GA	p
DM			
Yok (Ref)			0,740
Var	1,206	0,399;3,649	
KAH			
Yok (Ref)			0,021
Var	3,666	1,221;11,008	
Yaş	1,021	0,991;1,053	0,173
Hb	1,224	1,008;1,485	0,041
Rdw	1,330	1,075;1,646	0,009
wbc	1,000	1,000;1:000	0,503
Ans	1,000	1,000;1:000	0,914
Kre	,886	0,746;1,051	0,165
CRP	1,002	0,994;1,009	0,619
Alb/crp	1,004	0,986;1,022	0,680

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı. Method: Enter. Model anlamlılığı: p<0,001.

Mortalite varlığıyla yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunanlar (p<0,05) ikili lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. İkili lojistik regresyon analizi sonucunda KAH, HB ve RDW değişkenlerinin mortalite varlığı için risk faktörü olduğu görülmektedir (sırasıyla p=0,021; p=0,041; p=0,009). KAH varlığı mortalite riskini 3,666 kat arttırmaktadır. Bununla birlikte Hb de meydana gelecek 1 birimlik artış mortalite riskini 1,224 kat; Rdw de meydana gelecek 1 birimlik artış ise mortalite riskini 1,330 kat arttırmaktadır.

5.TARTIŞMA

Periton diyalizi , SDBY hastalarında önemli RRT yöntemlerinden birisidir (1). PD dünya genelinde tüm renal replasman tedavilerinin %9'unu ve tüm diyalizlerin %11'ini oluşturmaktadır (2). Dünya genelinde tahmini 3.8 milyon insan SDBY nedeniyle diyalize girmektedir (18) . Ancak PD hastalarında uzun süreli sağ kalım oranları düşük seyretmeye devam etmektedir (1). . PD hastalarında gerekli önlem ve tedavi değişikliklerinin önceden yapılabilmesi için mortalite riski yüksek hasta profilinin belirlenmesini sağlayacak prognostik markerların bulunmasına gereksinim vardır (8) .

Günümüz literatüründe NLR, MLR, PLR , RDW , MPV gibi hemogram parametreleri inflamasyon markerı olarak değerlendirilmektedir ve PD hastalarında KV nedenli mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörmeye prognostik birer marker olarak kullanılabileceklerini gösteren çalışmalar mevcuttur (7, 8, 9, 10,11,12,13) .

Bu çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bölümü periton diyalizi polikliniğinde PD ile takip edilmekte olan 262 hastanın en son poliklinik kontrolünde bakılan hemogram parametrelerinden NLR, MLR, PLR, SII değerleri hesaplanmış, bu değerlerin ve ek olarak RDW ve MPV düzeylerinin mortaliteye etkisi incelenmiştir.

NLR periferik kanda ölçülen nötrofil ve lenfosit sayıları kullanılarak kolayca hesaplanmaktadır ve immün sistemin iki farklı yüzünü birleştiren bir biyobelirteçtir. Nötrofiller temelde doğal immün sistemde rol oynamaktayken, lenfositler edinsel immün sistemde rol almaktadır (33,34,35). Nötrofiller konağın patojene karşı ilk sıra immün yanıtıdır ve bunu kemotaksis, fagositoz, reaktif oksijen türlerinin salınımı, sitokinlerin üretim ve salınımı gibi mekanizmalarla gerçekleştirir(36). Lenfositlerse spesifik patojenleri, enfekte hücreleri, premalign ve malign hücreleri elimine etmek için edinilmiş immün yanıtı sağlar (34). Nötrofiller ve lenfositler arasındaki ilişki ayrıca karmaşık mekanizmalar yoluyla düzenlenebilir. Kronik inflamasyon kemik iliğinden immünregülatuar granülositik myeloid kaynaklı süpresör hücrelerin salınımını uyarabilir, bu da lenfosit sayısını ve işlevini baskılayabilir. Yüksek miktardaki dolaşan nötrofil, T lenfositler ve doğal katil hücreleri gibi diğer immün hücrelerin aktivitesini baskılayabilir(34). Artan nötrofil şiddetli inflamasyonla ilişkiliyken, azalan lenfosit sayısı bozulan immün yanıtla ilintilidir. Sonuçta NLR değerinin mortalite ve çeşitli hastalıklardaki kötü prognozla olan olumsuz ilişkisi, şiddetli inflamasyon ve zayıf immüitenin bu hastalıkların ilerleyişine olan katkısını yansıtır olabilir (34).

Peng He ve arkadaşlarının 2013-2018 yılları arasında 202 hastaya ait 337 PD ilişkili peritonit (PDİP) olayı üzerine yaptığı tek merkezli bir retrospektif çalışmada NLR düzeyinin PDİP'te tedavi başarısızlığı ile olan ilişkisi incelenmiştir. Tedavi başarısızlığının geçici veya kalıcı olarak HD'ye geçiş de dahil olmak üzere kateterin çekilmesi veya tüm nedenlere bağlı mortalite olarak tanımlandığı çalışmada yüksek NLR düzeyinin etkenin monobakteriyel olduğu PDİP vakalarında tedavi başarısızlığıyla anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Subgrup analizlerinde NLR ve tedavi başarısızlığı arasındaki ilişkinin yaş, cinsiyet, PD süresi gibi diğer faktörlerden etkilenmediği ancak enfeksiyon tipinden etkilendiği gösterilmiştir. Gram negatif bakterilerin etken olduğu peritonitlerde NLR ve tedavi başarısızlığı arasındaki ilişki anlamlı ve yüksekken gram pozitif etkenlerde ilişki anlamlı düzeyde bulunmamıştır (37).

Zhang L ve arkadaşlarının ocak 2013 ve aralık 2015 arasında en az 3 aydır PD yapılmakta olan 140 hastayla yaptığı bir çalışmada hastaların bazal NLR düzeyleri ölçülmüş

ve hastalar ölüm, PD'nin sonlanması (HD'ye geçiş, böbrek transplantı ve başka merkeze transfer dahil) veya çalışmanın sonuna kadar (31 haziran 2018) prospektif olarak takip edilmiş. Çalışmada düşük NLR düzeyi olan hastaların yüksek NLR düzeyine sahip olanlara göre daha uzun sağ kalım oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Ve ek olarak yüksek NLR düzeyine sahip olanların anlamlı oranda artmış kardiyovasküler mortalite riskine sahip olduğu , ayrıca yüksek NLR düzeyinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (38) .

Lu x ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmadaysa PD hastalarında NLR damar sertliği ile ilişkili bulunmuştur. Yine aynı çalışmada artan NLR düzeyinin hastanın klinik durumu ile diğer biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerden bağımsız olarak PD hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalitenin ve kardiyovasküler mortalitenin önemli bir belirteci olduğu saptanmıştır (10) .

Bizim çalışmamızdaysa mortalite olan grupta NLR medyanı 3,4(4,2) olmayan gruptan 3,2(2,5) daha fazla olmakla birlikte istatikselsel olarak anlamlı bulunmamıştır (p 0,051).

Nötrofil ve lenfositler dışında monositler de inflamasyonda anahtar role sahiptir ve aterosklerozun patogenizinde önemli bir işlevi vardır (39) . SDBY hastalarında dolaşımdaki monosit miktarıyla sitokin üretimi ve reaktif oksijen ürünleri artar (40,41). Bu durum da bu hastalardaki mevcut sistemik inflamasyon ve oksidatif strese katkıda bulunur (39). Öte yandan bu duruma monositlerin fagositik kapasitesinde azalma eşlik eder (42). Ayrıca monositlerin antijen sunma kapasitesi de azalır (43) . Sonuçta bu antijen sunma kapasitesindeki bozulma durumu T ve B lenfosit fonksiyonlarında defekte yol açar ve yardımcı stimulan moleküllerin bozulmuş ekspresyonu da bu duruma katkı sağlar (44) . Monosit ve lenfositlerin inflamasyondaki ve immün yanıtındaki bu rolleri düşünüldüğünde MLR değerinin tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortaliteyle olan ilişkisinin değerlendirilmesi faydalı olacaktır.

Wen Y ve arkadaşlarının kasım 2005 ve haziran 2017 arasında 1753 PD hastasıyla yaptığı ve bazal MLR düzeyinin kullanıldığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada yüksek bazal MLR düzeyinin kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (45) .

Yang Y ve arkadaşlarının 369 PD hastasıyla yapılan bir çalışmasındaki bulgular yüksek başlangıç MLR(>0,2168) değerinin yaş, diabetes mellitus varlığı, hiperlipidemi, sigara

kullanımı , kardiyovasküler hastalık gibi geleneksel risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında bile kardiyovasküler olay ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörmede bağımsız bir belirteç olduğuna işaret etmektedir (7).

Bizim çalışmamızdaysa mortalite olan grupta medyan MLR değeri 0,4(0,2) olmayan gruptan 0,3(0,3) daha yüksek çıkmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p 0,408).

PLR değerinin PD hastalarındaki mortaliteyle olan ilişkisinin altındaki mekanizmalar net değildir fakat bunun inflamatuvar süreçlerle ilişkili olması muhtemeldir (8). Daha önceki çalışmalar trombositlerin, lenfositler, mononükleer fagositik hücreler ve nötrofiller gibi farklı inflamatuvar hücre tipleriyle etkileşebildiğini göstermektedir(46). Ve bahsedilen bu hücrelerle trombositlerin etkileşimi arter duvarındaki inflamasyonu başlatabilir ve şiddetlendirebilir(8).SDBY hastalarında yaygın olan kronik inflamasyon süreci , diyaliz hastalarında yüksek mortaliteyle ilintilidir (47). Dahası İnflamasyon sırasında , interlökin 1,İnterlökin 3 ve interlökin 6 gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörler salınmaktadır ve bunlar megakaryositleri uyarıp proliferasyonunu sağlayıp dolaşımdaki trombosit seviyesini artırmaktadır (48). Aktive olmuş trombositler, sitokin ve koagülasyon faktörlerini sekrete ederek proinflamatuvar ortamı destekler ve ateroskleroz sürecinin başlamasında ve ilerleyişinde önemli rol oynar (49) . Bu nedenle artmış trombosit sayısının , özellikle de inflamasyon çevresinde hızlanmış olan aterosklerozun önemli bir sebebi olabileceği gösterilmiştir (50,51). Ateroskleroz kardiyovasküler hastalıkların progresyonunda önemli rol oynamaktadır ki kardiyovasküler hastalıklar SDBY hastalarının önde gelen ölüm nedenlerindedir (52) . Ek olarak bir belirteç olarak PLR yalnızca artmış trombositleri değil azalmış lenfositleri de temsil eder . Önceki çalışmalar azalmış lenfositlerin baskılanmış bir immün sistemle ilişkili olduğuna ve bunun da olumsuz sonuçlarla bağlantılı olduğuna işaret etmektedir (53) . Sonuç olarak yukarıda bahsedilen bu mekanizmalar PLR değerinin PD hastalarındaki mortaliteyle olan ilişkisiyle bağlantılı olabilir.

Liu ve arkadaşlarının 939 PD hastasıyla yapılan bir çalışmada PLR değerinin PD hastasında tüm nedenlere bağlı mortalitenin öngörülmesinde bağımsız bir belirteç olabileceği bulunmuştur. Ve ek olarak daha yüksek PLR değerine sahip olan hastaların daha yüksek mortalite risklerinin olduğu gösterilmiştir (8) .

Su ve arkadaşlarının 1378 Çinli PD hastasında yapılan çok merkezli bir retrospektif çalışmada PLR değerinin PD hastasındaki yeni başlangıçlı PD ilişkili peritonitle ilişkisi

incelenmiş ve yüksek PLR düzeyinin daha yüksek PD ilişkili peritonitle ilişkili olduğu saptanmıştır (28) .

Bizim çalışmamızdaysa istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte mortalite olan grupta medyan PLR düzeyi 154,9(90,4) olmayan gruptan 162,8(97,5) daha düşük bulunmuştur (p 0,630)

Hsieh YP ve arkadaşlarının 2006 ve 2015 yılları arasında 313 PD hastasıyla yaptığı retrospektif bir çalışmada yüksek bazal RDW düzeyinin daha yüksek kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyle ilişkili olduğu saptanmıştır (54) .

ABD’de Soohoo M ve arkadaşlarının 14323 PD hastasıyla yaptığı bir çalışmada hem yüksek bazal RDW düzeyinin hem de zamanla artan RDW düzeyinin daha yüksek tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili olduğu ayrıca ilk hospitalizasyon zamanlamasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ek olarak yüksek RDW düzeyinin daha yüksek hastaneye yatış oranıyla bağlantılı olduğu bulunmuştur (11).

Sun IO ve arkadaşlarının 136 PD hastasıyla yapmış oldukları bir çalışmada hastalar çalışmanın yapıldığı hastanedeki normal RDW düzeyi olan %14,8’e göre düşük RDW grubu(RDW<%14,8) ve yüksek RDW grubu (>%14,8) olmak üzere iki gruba bölünmüştür.Bu çalışmada yüksek RDW grubunda (n=42) tüm nedenlere bağlı mortalite ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olaylar düşük RDW grubundan (n=94) anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (55) .

Yine Cao HX ve arkadaşlarının 138 PD hastasını RDW>%15(n=104) olanlar ve RDW<%15 (n=34) olanlar biçiminde iki gruba ayırarak yaptıkları bir çalışmada RDW>%15 olan grupta RDW<%15 olan gruba göre kardiyovasküler olay insidansı anlamlı ölçüde yüksek çıkmıştır (56).

Bizim çalışmamızda da mortalite görülen grupta medyan RDW düzeyi 15,2(3,4) görülmeyen gruba göre 14,2(1,9) istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (p 0,011) . İkili lojistik regresyon analizi yapıldıktan sonra da RDW düzeyinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyle istatistiksel olarak anlamlı biçimde ilişkili olduğu görülmüştür (p;0,009). RDW düzeyinde meydana gelecek her 1 birimlik artışın mortalite riskini 1,330 kat artırdığı saptanmıştır.

Yüksek RDW düzeyi ve PD hastalarındaki olumsuz sonuçlar arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam anlamıyla anlaşılammakla birlikte çeşitli mekanizmalar öne sürülebilir. Öncelikle artmış RDW bozulmuş demir metabolizmasına işaret edebilir ve eritropoez sürecini bozabilecek bir inflamasyon süreciyle ilişkili olabilir (55,57,58). Bozulmuş demir metabolizmasının kalp yetmezliğiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (59) . Ek olarak inflamatuvar yanıt , kalp yetmezliğinin gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (60) ve eritrosit matürasyonunu inhibe edip retikülositlerin periferik dolaşıma katılmasını hızlandırarak RDW düzeyini artırmaktadır(61). Ayrıca inflamatuvar strese cevap olarak sitokinler salınmaktadır. Bu sitokinler de eritropoetin aktivitesini bloke edebilir, eritrosit matürasyonunu inhibe edebilir ve inefektif eritrositlerin üretimine yol açarak RDW'yi artırabilir (57). Bu nedenle RDW, inflamasyonla kötü kalp yetmezliği prognozu arasındaki ilişkiyi yansıtabilmektedir.

Son zamanlarda Nötrofil, lenfosit ve trombosit sayılarını kullanarak hesaplanan SII düzeyinin , hastaların inflamatuvar ve immün durumunu kapsamlı biçimde yansıtan prognostik bir belirteç olduğu öne sürülmektedir (62) . SII, toplam trombosit sayısının , nötrofil lenfosit oranıyla çarpılmasıyla hesaplanmaktadır (63) .

KBH dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biri olarak ortaya çıkmaktadır (64) . KBH hastalarındaki mortalitenin arkasında yatan mekanizma incelendiğinde inflamasyon ve immün disfonksiyon bunda önemli bir rol alıyor olabilir (65) . Artmış trombosit düzeyleri daha yüksek mortalite ve kardiyovasküler olay riskiyle ilişkilidir , ek olarak trombosit sayısı kardiyovasküler risk ve mortalite riskini öngörmeye yararlı bir belirteç olabilir (66). Ayrıca daha önceki araştırmalar kan nötrofil sayısının aterosklerozu hızlandırmada önemli bir rol oynadığına ve tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili görüldüğüne işaret etmektedir (67) . Bunların yanı sıra christelle ve arkadaşlarının pankreas kanserinde toplam sağ kalımı inceledikleri çalışmalarında lenfopeninin toplam sağ kalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur (68). Bu nedenle yukarıda bahsedilen bu üç seriyi de içeren , inflamasyonun yeni hematolojik belirteci SII , kanser ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda olumsuz sonuç riskini tahmin etmede üstün bir belirteç olarak görülmektedir(69, 70). PD hasta grubundaysa SII ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır.

KAH nedeniyle tanısal koroner anjiyografi uygulanan 699 hastada Dziedzic EA ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada stabil koroner arter hastalarına oranla akut koroner sendrom hastalarında (ST-eleve MI, NON-ST eleve MI ve unstabil anjına pektoris) SII düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür (32) .

Çalışmamızda mortalite olan grupta medyan SII düzeyi 949,5(904,2) , mortalite olmayan gruptan 881,8(781,6) daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p 0,231) .

Herzig ve arkadaşlarının 50 PD hastasından oluşan prospektif çalışmasında yükselen CRP düzeyleri artmış miyokardiyal infarktüs ve hem artmış kardiyovasküler mortalite hem de artmış tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştur(26) .

Kronik inflamasyon SDBY hastalarındaki KV hastalıkların patogenezinde önemli role sahiptir (8). . CRP düzeylerini ölçerek yapılan çeşitli çalışmalar hem HD hem PD hastalarında mortalite ve kardiyovasküler sonuçlar üzerinde inflamasyonun prognostik değeri olduğunu doğrulamaktadır(20)

Bizim çalışmamızda mortalite görülen hasta grubunda medyan CRP düzeyi 19,1(63,8), görülmeyen gruptan 6,3(16,6) istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur (p 0,003).Ancak ikili lojistik regresyon testi uygulandıktan sonra CRP düzeyiyle mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (P 0,619).

CRP albumin oranı (CAR) hem inflamasyondan hem de nutrisyonel durumdan etiklenen bir belirteç olarak son dönemlerde , malignitelerde , enfeksiyonlarda ve akut böbrek hasarında bağımsız bir prognostik belirteç olarak kabul görmüştür. Bununla birlikte PD hastalarında bu konuyla ilgili çalışmalar kısıtlıdır (30).

Çalışmamızda mortalite görülen grupta albumin CRP oranı 1,8(11,1) , mortalite görülmeyen gruptan 6,3(16,6) istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur (p 0,002) . Ancak ikili lojistik regresyon testi uygulandıktan sonraysa albumin CRP oranıyla mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p 0,680).

Çalışmamızın tek merkezli , retrospektif bir çalışma olması ve hasta takip dosyalarının geriye dönük taranması nedeniyle yeterli veriye ulaşılabilen , çalışmaya alınmaya uygun hasta sayısı kısıtlıdır.Ayrıca hastaların bir kısmının evde veya hastanemiz dışındaki başka merkezlerde exitus olması nedeniyle , hastaların ölüm tarihine ulaşılabildiyse de ölüm

nedenine ulaşmak her hasta için mümkün olamamıştır. Bu sebeple kardiyovasküler nedenle ölen hasta sayısı azdır (n=10) ve bu yüzden incelediğimiz potansiyel mortalite belirteçleri için kardiyovasküler mortaliteyle olan ilişkiye yönelik bir analiz yapmak istatistiksel olarak anlamlı olmayacağı için yapılmamıştır ve çalışmamızda tüm nedenlere bağlı mortaliteyle olan ilişki incelenmiştir.

Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması zayıf yönleridir. Ayrıca Periton diyalizi hastaları, sağlık durumları kötüye gittiğinde, rezidüel renal fonksiyonları daha da bozulduğunda ve genel durumları kendi periton diyalizlerini gerçekleştirmeye elverişli olmadığında hemodiyalize geçirilmektedir. Çünkü ülkemizde PD çoğunlukla evde hastanın veya varsa yakının gerçekleştirdiği bir RRT yöntemidir ve hastaların evlerine yakın , PD için gerekli eğitime sahip tıbbi personelin olduğu PD merkezleri yaygın değildir. Oysa eğitilmiş sağlık çalışanlarının bulunduğu hemodiyaliz merkezleri çok daha yaygındır ve bu nedenle artık kendi PD seanslarını gerçekleştiremeyen , diyaliz süreci sağlık personellerince takip edilmesi gereken hasta gruplarının hemodiyalize geçmesi daha kolay bir çözüm olmaktadır. Bu nedenle PD hastalarının azımsanmayacak bir kısmı sağlık durumlarının bozulduğu süreçte hemodiyalize geçip sonrasında exitus olmaktadır, bu hastalar çalışmamızda PD mortalitesi olarak alınmadığından mortalite gerçekleşen hasta sayımız da mortalite belirteçlerini etkin biçimde değerlendirmek için kısıtlı olmuş olabilir.

6.SONUÇ

RDW , eritropoez sürecinin sağlıklı işleyip işlemediğini yansıtan bir hematolojik parametre olarak yalnızca aneminin değerlendirilmesinde sınırlı olarak kullanılacak bir belirteç değildir. RDW inflamasyonun önemli yer tuttuğu hasta grupları ve hastalıklarda mortalite riskini belirlemede kullanılabilecek önemli bir prognostik belirteçtir. RDW'nin günlük pratikte sıklıkla kullanılan ve kolay ulaşılabilen bir hemogram parametresi olması dolayısıyla da, RDW bakmak ekstra bir maliyet tablosu yaratmamaktadır.

Kronik inflamasyon sürecinin mortaliteye büyük ölçüde katkı sağladığı periton diyalizi hasta grubunda da RDW mortalite riskini öngörmede değerli bir belirteçtir. Periton diyalizinin , gelişmekte olan ülkelerde kullanımı artan bir renal replasman tedavisi modalitesi olduğu düşünülürse , RDW gibi ucuz ve yaygın bir hemogram parametresinin bu hasta grubunda mortalite riski daha yüksek olan hastaları belirlemede kullanılabilir olması önemlidir. Mortalite riski daha yüksek olan PD hastalarının zamanında belirlenebilmesi, gerekli önlem ve tedavi revizyonlarının gecikmeden yapılabilmesine olanak tanıyacaktır.



7.KAYNAKLAR

- 1-Jialing Zhang, Xiangxue Lu, Han Li & Shixiang Wang (2021) Risk factors for mortality in patients undergoing peritoneal dialysis: a systematic review and meta-analysis, *Renal Failure*, 43:1, 743-753, DOI: 10.1080/0886022X.2021.1918558
- 2-Bello, A.K., Okpechi, I.G., Osman, M.A. et al. Epidemiology of peritoneal dialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol* 18, 779–793 (2022).
- 3-de Moraes TP, Figueiredo AE, de Campos LG, Olandoski M, Barretti P, Pecoits-Filho R; BRAZPD Investigators. Characterization of the BRAZPD II cohort and description of trends in peritoneal dialysis outcome across time periods. *Perit Dial Int.* 2014 Nov-Dec;34(7):714-23. doi: 10.3747/pdi.2013.00282. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25185014; PMCID: PMC4269497.
- 4-Chen JHC, Johnson DW, Hawley C, Boudville N, Lim WH. Association between causes of peritoneal dialysis technique failure and all-cause mortality. *Sci Rep.* 2018 Mar 5;8(1):3980. doi: 10.1038/s41598-018-22335-4. PMID: 29507305; PMCID: PMC5838094.
- 5-Innico G, Gobbi L, Bertoldi G, Rigato M, Basso A, Bonfante L et al. Oxidative stress, inflammation, and peritoneal dialysis: A molecular biology approach. *Artif Organs.* 2021 Oct;45(10):1202-1207. doi: 10.1111/aor.14001. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34037984; PMCID: PMC8519152.
- 6-Lam MF, Leung JC, Lo WK, Tam S, Chong MC, Lui SL et al. Hyperleptinaemia and chronic inflammation after peritonitis predicts poor nutritional status and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 May;22(5):1445-50. doi: 10.1093/ndt/gfl788. Epub 2007 Feb 3. PMID: 17277343.
- 7-Yang, Y., Xu, Y., Lu, P., Zhou H, Yang M, Xiang L.. The prognostic value of monocyte-to-lymphocyte ratio in peritoneal dialysis patients. *Eur J Med Res* **28**, 152 (2023). <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01073-y>
- 8-Liu S, Yang M, Zhao Q, Zhang L, Chen Q, Wang Y. Platelet-to-Lymphocyte Ratio is Associated with the Mortality in Peritoneal Dialysis Patients. *Iran J Kidney Dis.* 2021 May;15(3):206-212. PMID: 33994380.
- 9-Zeng Y, Chen Z, Chen Q, Zhan X, Long H, Peng F,et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Adverse Cardiovascular Outcome in Peritoneal Dialysis Patients Younger than 60 Years Old. *Mediators Inflamm.* 2020 May 20;2020:4634736. doi: 10.1155/2020/4634736. PMID: 32565726; PMCID: PMC7256716.
- 10-Lu X, Wang S, Zhang G, Xiong R, Li H. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is a Significant Predictor of Cardiovascular and All-Cause Mortality in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(2):490-499. doi: 10.1159/000488696. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29627842.

- 11-Sooahoo M, Molnar MZ, Ujszaszi A, Obi Y, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, et al. Red blood cell distribution width and mortality and hospitalizations in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Dec 1;34(12):2111-2118. doi: 10.1093/ndt/gfy196. PMID: 30032278.
- 12-Roumeliotis S, Neofytou IE, Maassen C, Lux P, Kantartzi K, Papachristou E, et al. Association of Red Blood Cell Distribution Width and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Calcification and Cardiovascular Markers in Chronic Kidney Disease. *Metabolites*. 2023 Feb 17;13(2):303. doi: 10.3390/metabo13020303. PMID: 36837922; PMCID: PMC9966770.
- 13-Bilen Y, Cankaya E, Keles M, Gulcan E, Uyanik A, Turkeli M, et al . Does decreased mean platelet volume predict inflammation in chronic renal failure, dialysis, and transplanted patients? *Ren Fail*. 2014 Feb;36(1):69-72. doi: 10.3109/0886022X.2013.832310. Epub 2013 Sep 13. PMID: 24028675.
- 14-Charles C, Ferris AH. Chronic Kidney Disease. *Prim Care*. 2020 Dec;47(4):585-595. doi: 10.1016/j.pop.2020.08.001. Epub 2020 Sep 25. PMID: 33121630.
- 15-Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s03-s09. doi: 10.1590/1806-9282.66.S1.3. PMID: 31939529.
- 16-Abbasi M, Chertow G, Hall Y. End-stage Renal Disease. *Am Fam Physician*. 2010 Dec 15;82(12):1512. PMID: 21166372.
- 17-Steven Cheng, Anita Vijayan (2012) THE WASHINGTON MANUEL; Nephrology Subspeciality Consult Handbook (3.bs.) İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi
- 18- Teitelbaum I. Peritoneal Dialysis. *N Engl J Med*. 2021 Nov 4;385(19):1786-1795. doi: 10.1056/NEJMra2100152. PMID: 34731538.
- 19- Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE,et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int*. 2016 Sep 10;36(5):481-508. doi: 10.3747/pdi.2016.00078. Epub 2016 Jun 9. Erratum in: *Perit Dial Int*. 2018 Jul-Aug;38(4):313. PMID: 27282851; PMCID: PMC5033625.
- 20- Li PK, Ng JK, Mcintyre CW. Inflammation and Peritoneal Dialysis. *Semin Nephrol*. 2017 Jan;37(1):54-65. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.10.007. PMID: 28153195.
- 21-Kaysen GA. Biochemistry and biomarkers of inflamed patients: why look, what to assess. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Dec;4 Suppl 1:S56-63. doi: 10.2215/CJN.03090509. PMID: 19996007.
- 22-Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bárány P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B,et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jun;41(6):1212-8. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00353-6. PMID: 12776273.

- 23-Dasgupta MK. Biofilms and infection in dialysis patients. *Semin Dial.* 2002 Sep-Oct;15(5):338-46. doi: 10.1046/j.1525-139x.2002.00084.x. PMID: 12358638.
- 24-Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int.* 2013 Feb;83(2):308-15. doi: 10.1038/ki.2012.345. Epub 2012 Sep 19. PMID: 22992469.
- 25-Dekker MJE, van der Sande FM, van den Berghe F, Leunissen KML, Kooman JP. Fluid Overload and Inflammation Axis. *Blood Purif.* 2018;45(1-3):159-165. doi: 10.1159/000485153. Epub 2018 Jan 26. PMID: 29478061; PMCID: PMC6492921.
- 26- Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Kribs M, Abdelfatah A, Chalopin JM. C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2002 Oct;62(4):1417-22. doi: 10.1111/j.1523-1755.2002.kid562.x. PMID: 12234314.
- 27-Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2020 Mar;38(3):641-647. doi: 10.1016/j.ajem.2019.10.023. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31785981.
- 28-Su N, Zheng Y, Zhang X, Tang X, Tang LW, Wang Q, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio and the first occurrence of peritonitis in peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol.* 2022 Dec 30;23(1):415. doi: 10.1186/s12882-022-03038-5. PMID: 36585653; PMCID: PMC9803258.
- 29-Pafili K, Penlioglou T, Mikhailidis DP, Papanas N. Mean platelet volume and coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.* 2019 Jul;34(4):390-398. doi: 10.1097/HCO.0000000000000624. PMID: 30950847.
- 30-Liu S, Qiu P, Luo L, Jiang L, Chen Y, Yan C, et al. Serum C-reactive protein to albumin ratio and mortality associated with peritoneal dialysis. *Ren Fail.* 2020 Nov;42(1):600-606. doi: 10.1080/0886022X.2020.1783680. PMID: 32602387; PMCID: PMC7946068.
- 31-Fu S, Chen J, Liu B, Liang P, Zeng Y, Feng M, et al. Systemic inflammation modulates the ability of serum ferritin to predict all-cause and cardiovascular mortality in peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol.* 2020 Jun 23;21(1):237. doi: 10.1186/s12882-020-01892-9. PMID: 32576274; PMCID: PMC7310354.
- 32-Dziedzic EA, Gąsior JS, Tuzimek A, Paleczny J, Junka A, Dąbrowski M, et al. Investigation of the Associations of Novel Inflammatory Biomarkers-Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)-With the Severity of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome Occurrence. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 23;23(17):9553. doi: 10.3390/ijms23179553. PMID: 36076952; PMCID: PMC9455822.
- 33- Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 26;23(7):3636. doi: 10.3390/ijms23073636. PMID: 35408994; PMCID: PMC8998851.

- 34- Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep.* 2021 Jan 11;11(1):464. doi: 10.1038/s41598-020-79431-7. PMID: 33431958; PMCID: PMC7801737.
- 35-Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I, Udovicic I, Andjelic T, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia? *Mediators Inflamm.* 2018 Jul 15;2018:3758068. doi: 10.1155/2018/3758068. PMID: 30116146; PMCID: PMC6079471.
- 36- Mortaz E, Alipoor SD, Adcock IM, Mumby S, Koenderman L. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. *Front Immunol.* 2018 Oct 2;9:2171. doi: 10.3389/fimmu.2018.02171. PMID: 30356867; PMCID: PMC6190891.
- 37-He P, He LJ, Huang C, Hu JP, Sun SR. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Treatment Failure in Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jul 26;8:699502. doi: 10.3389/fmed.2021.699502. PMID: 34381800; PMCID: PMC8350030.
- 38-Zhang L, Nie Y, Guo M, Wang L, Shi Y, Jiang X, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Long-Term Outcome in Peritoneal Dialysis Patients: A 5-Year Cohort Study. *Blood Purif.* 2021;50(6):772-778. doi: 10.1159/000510552. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33508833.
- 39-Xiang F, Chen R, Cao X, Shen B, Liu Z, Tan X, et al. Monocyte/lymphocyte ratio as a better predictor of cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients: A prospective cohort study. *Hemodial Int.* 2018 Jan;22(1):82-92. doi: 10.1111/hdi.12549. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28403540.
- 40-Yoon JW, Pahl MV, Vaziri ND. Spontaneous leukocyte activation and oxygen-free radical generation in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2007 Jan;71(2):167-72. doi: 10.1038/sj.ki.5002019. Epub 2006 Nov 15. PMID: 17136029.
- 41-Gollapudi P, Yoon JW, Gollapudi S, Pahl MV, Vaziri ND. Leukocyte toll-like receptor expression in end-stage kidney disease. *Am J Nephrol.* 2010;31(3):247-54. doi: 10.1159/000276764. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20090311.
- 42-Alexiewicz JM, Smogorzewski M, Fadda GZ, Massry SG. Impaired phagocytosis in dialysis patients: studies on mechanisms. *Am J Nephrol.* 1991;11(2):102-11. doi: 10.1159/000168284. PMID: 1951470.
- 43-Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Sep;3(5):1526-33. doi: 10.2215/CJN.00950208. Epub 2008 Aug 13. PMID: 18701615; PMCID: PMC4571158.

- 44-Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Köhler H. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int Suppl.* 2001 Feb;78:S206-11. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.59780206.x. PMID: 11169012.
- 45-Wen Y, Zhan X, Wang N, Peng F, Feng X, Wu X. Monocyte/Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Mortality in Peritoneal Dialysis Patients. *Mediators Inflamm.* 2020 Feb 14;2020:9852507. doi: 10.1155/2020/9852507. PMID: 32214908; PMCID: PMC7048939.
- 46- Borissoff JI, Spronk HM, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011 May 5;364(18):1746-60. doi: 10.1056/NEJMra1011670. PMID: 21542745.
- 47- Kalantar-Zadeh K. Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next? *Semin Dial.* 2005 Sep-Oct;18(5):365-9. doi: 10.1111/j.1525-139X.2005.00074.x. PMID: 16191172.
- 48- Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M, Duran M, Ergun G, Acikgoz SK, et al. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with severity and complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2014 Oct 1;114(7):972-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.005. Epub 2014 Jul 16. PMID: 25118117.
- 49- Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003 Jul;9(3):177-90. doi: 10.1177/107602960300900301. PMID: 14507105.
- 50- Koyama H, Maeno T, Fukumoto S, Shoji T, Yamane T, Yokoyama H, et al. Platelet P-selectin expression is associated with atherosclerotic wall thickness in carotid artery in humans. *Circulation.* 2003 Aug 5;108(5):524-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000081765.88440.51. Epub 2003 Jul 14. PMID: 12860908.
- 51- Langer HF, Gawaz M. Platelet-vessel wall interactions in atherosclerotic disease. *Thromb Haemost.* 2008 Mar;99(3):480-6. doi: 10.1160/TH07-11-0685. PMID: 18327395.
- 52- Modi ZJ, Lu Y, Ji N, Kapke A, Selewski DT, Dietrich X, et al. Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Young Adults With End-stage Renal Disease: An Analysis of the US Renal Data System. *JAMA Cardiol.* 2019 Apr 1;4(4):353-362. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0375. PMID: 30892557; PMCID: PMC6484951.
- 53- Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1997 Mar 15;79(6):812-4. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00878-8. PMID: 9070569.
- 54- Hsieh YP, Tsai SM, Chang CC, Kor CT, Lin CC. Association between red cell distribution width and mortality in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Sci Rep.* 2017 Apr 3;7:45632. doi: 10.1038/srep45632. PMID: 28367961; PMCID: PMC5377316.

- 55-Sun IO, Chung BH, Yoon HJ, Kim JH, Choi BS, Park CW, et al. Clinical significance of red blood cell distribution width in the prediction of mortality in patients on peritoneal dialysis. *Kidney Res Clin Pract.* 2016 Jun;35(2):114-8. doi: 10.1016/j.krcp.2016.03.003. Epub 2016 May 24. PMID: 27366667; PMCID: PMC4919502.
- 56-Cao HX, Zhao XD, Yan L, Fan XG, Shao FM. Correlation between red blood cell distribution width and cardiovascular events in the patients receiving peritoneal dialysis: A Strobe-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2019 Feb;98(6):e14376. doi: 10.1097/MD.00000000000014376. PMID: 30732173; PMCID: PMC6380868.
- 57-Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion.* 2005 Mar;20(2):83-90. doi: 10.1191/0267659105pf793oa. Erratum in: *Perfusion.* 2005 May;20(3):183. PMID: 15918445.
- 58-Chiari MM, Bagnoli R, De Luca PD, Monti M, Rampoldi E, Cunietti E. Influence of acute inflammation on iron and nutritional status indexes in older inpatients. *J Am Geriatr Soc.* 1995 Jul;43(7):767-71. doi: 10.1111/j.1532-5415.1995.tb07047.x. PMID: 7602028.
- 59-Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013 Apr;165(4):575-582.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.017. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23537975.
- 60-Yndestad A, Damås JK, Øie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Role of inflammation in the progression of heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2007 May;9(3):236-41. doi: 10.1007/BF02938356. PMID: 17470337.
- 61-Okonko DO, Marley SB, Anker SD, Poole-Wilson PA, Gordon MY. Suppression of erythropoiesis in patients with chronic heart failure and anaemia of unknown origin: evidence of an immune basis. *Int J Cardiol.* 2013 Jul 1;166(3):664-71. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.081. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22192286.
- 62- Tosu AR, Biter Hİ. Association of systemic immune-inflammation index (SII) with presence of isolated coronary artery ectasia. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2021 Sep 20;6:e152-e157. doi: 10.5114/amsad.2021.109253. PMID: 34703943; PMCID: PMC8525247.
- 63- Lai W, Xie Y, Zhao X, Xu X, Yu S, Lu H, et al. Elevated systemic immune inflammation level increases the risk of total and cause-specific mortality among patients with chronic kidney disease: a large multi-center longitudinal study. *Inflamm Res.* 2023 Jan;72(1):149-158. doi: 10.1007/s00011-022-01659-y. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36352033.
- 64- Rhee CM, Kovesdy CP. Epidemiology: Spotlight on CKD deaths—increasing mortality worldwide. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Apr;11(4):199-200. doi: 10.1038/nrneph.2015.25. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25734769; PMCID: PMC4379111.
- 65- Machowska A, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P. Therapeutics targeting persistent inflammation in chronic kidney disease. *Transl Res.* 2016 Jan;167(1):204-13. doi: 10.1016/j.trsl.2015.06.012. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26173187.

66- Patti G, Di Martino G, Ricci F, Renda G, Gallina S, Hamrefors V, et al. Platelet Indices and Risk of Death and Cardiovascular Events: Results from a Large Population-Based Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2019 Nov;119(11):1773-1784. doi: 10.1055/s-0039-1694969. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31430798.

67- Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Atherothrombosis. *Circ Res.* 2017 Feb 17;120(4):736-743. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309692. PMID: 28209798.

68- d'Engremont C, Vernerey D, Pointet AL, Simone G, Fein F, Heyd B, et al. Additive value of pre-operative and one-month post-operative lymphocyte count for death-risk stratification in patients with resectable pancreatic cancer: a multicentric study. *BMC Cancer.* 2016 Oct 26;16(1):823. doi: 10.1186/s12885-016-2860-6. PMID: 27782813; PMCID: PMC5080693.

69- Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer.* 2018 Sep 7;9(18):3295-3302. doi: 10.7150/jca.25691. PMID: 30271489; PMCID: PMC6160683.

70- Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2020 May;50(5):e13230. doi: 10.1111/eci.13230. Epub 2020 May 11. PMID: 32291748.

8. EKLER

BAŞVURU BİLGİLERİ	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hemogram Parametrelerinin Periton Diyalizi Hastalarında Mortaliteyi Öngördürmedeki Etkisinin Değerlendirilmesi
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doc. Dr. Mümtaz YILMAZ
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Prof. Dr. Meltem Seziş Demirci Dr. Sercan Kamalak
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı , Nefroloji Bilim Dalı
DESTEKLEYİCİ	
ARAŞTIRMA TİPİ	Niceliksel Analitik

KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 23-5T/48	Tarih: 11.05.2023
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üyelerince Oy birliği ile karar verilmiştir.	

HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA MORTALİTEYİ ÖNGÖRDÜRMEDEKİ ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VERİ TOPLAMA FORMU

NO

A) DEMOGRAFİK VE BAZAL VERİLER

Yaş

Cinsiyet(kadın 1 erkek 2)

Eşlik eden komorbid hastalıklar

B) POLİKLİNİK ZİYARETİNDE SON BAKILAN

Lökosit

Nötrofil

Lenfosit %,

Monosit %

Eozinofil %

Bazofil %

İmmatür Granülosit %

Nötrofil #

Lenfosit #

Monosit #

Eozinofil #

Bazofil #,

İmmatür Granülosit #

NRBC%

NRBC#

Eritrosit

Hemoglobin
Hematokrit
MCV
MCH
MCHC
RDW
Trombosit
MPV
nötrofil/lenfosit oranı (NLR)
trombosit/lenfosit oranı (PLR)
monosit oranı/LENFOSİT ORANI (MLR)

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU	
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!	
Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.	
Bu çalışmanın adı ne?	Hemogram Parametrelerinin Periton Diyalizi Hastalarında Mortaliteyi Öngördürmedeki Etkisinin Değerlendirilmesi
Bu çalışmanın amacı ne?	Bu çalışmanın amacı;periton diyalizi hastalarında poliklinik ziyaretinde son bakılan tam kan sayımı(hemogram testi) denilen kan örneklerinin hastalardaki ölüm riskini saptamada yararı olup olmadığını incelemek
Size nasıl bir uygulama yapılacak?	Bu çalışmada hastaların verileri elektronik hasta dosyaları üzerinden (bilgisayar) taranacaktır ve bilgi toplanacaktır.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?	Grupların rastgele ataması olmayacaktır.
Ne kadar zamanınızı alacak?	Bu çalışma bilgisayar ortamında yapılacağından vakit ayırmanız gerekmemektedir.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır?	300
Sizden alınacak biyolojik materyallere (kan, idrar ve doku örnekleriniz) ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (Analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceği açıklanmalı),	Sizden daha önce alınmış olan tam kan sayımı (hemogram) testleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı bölümünde değerlendirilecektir.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir?	Sizin çalışmaya katılma onayı dışında bir sorumluluğunuz olmayacaktır.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?	Çalışmaya katılmanız, bilimsel veri üretilmesi dışında size bir yarar sağlamayacaktır.

Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Gönüllülüğün vazgeçmeniz dışında katılımı sona erecek bir durum olmayacaktır.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Çalışmaya katılmanız size herhangi bir zarar oluşturmayacaktır.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Çalışmaya katılmak istemezseniz veya çalışmaya katılmanız halinde, çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılmak isterseniz, ceza almayacaksınız, hiçbir hukuki yaptırımla karşılaşmayacaksınız veya çalışmaya başlamadan önce sahip olduğunuz haklarınızı kaybetmeyeceksiniz. Verileriniz kullanılmayacaktır.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir? Bu çalışmada alternatif bir yöntem yoktur.

Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Çalışmaya katılmanız durumunda herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim? Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.
Bu çalışmada size ait hangi kişisel veriler ve kişisel sağlık verileri kullanılacaktır? Bu çalışmada ad-soyad, cinsiyet, yaş, hipertansiyon varlığı, diabetes mellitus (şeker hastalığı) varlığı, koroner arter hastalığı (kalp-damar hastalığı) varlığı, kalp yetmezliği varlığı, son poliklinik kontrolünde bakılan hemogram testlerindeki; lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin düzeyi, hematokrit değeri, monosit sayısı, trombosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), monosit/lenfosit oranı (MLR), ortalama trombosit hacmi (MPV), ortalama eritrosit dağılım genişliği (RDW) gibikan sonuçlarınız kullanılacaktır.
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. Kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. Araştırma kapsamında toplanacak kişisel verilerin, 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na uygun toplanıp işlenecek, toplama/işleme amacından başka bir amaç için kullanılmayacak ve paylaşılmayacak, gönüllünün oluru geri çekmesi, araştırmanın sonlanması veya kişisel verilerin işlenmesinin son bulmasıyla veriler imha edilecek ve toplanan kişisel verilerin destekleyici, sözleşmeli araştırma kuruluşları ve iştirakleri ile paylaşılmayacak, söz konusu hizmet, Kişisel Sağlık Verileri Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve yürürlükteki mevzuata uygun yürütülecektir.
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri 1- Adı, soyadı: Mümtaz YILMAZ

HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA MORTALİTEYİ ÖNGÖRDÜRMEDEKİ ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLIK RAPORU

% **9**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **8**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **3**

2

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

3

Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% **1**

4

www.utsakcongress.com

İnternet Kaynağı

<% **1**

5

kongre.akademikiletisim.com

İnternet Kaynağı

<% **1**

6 Jialing Zhang, Xiangxue Lu, Han Li, Shixiang Wang. "Risk factors for mortality in patients undergoing peritoneal dialysis: a systematic review and meta-analysis", Renal Failure, 2021
Yayın <% 1

7 Akkan Avci, Serdar Biricik, Begum Seyda Avci, Onder Yesiloglu et al. "The new prognostic factor for pulmonary embolism: The ratio of

u belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

monocyte count to HDL cholesterol", The American Journal of Emergency Medicine, 2020
Yayın

8 www.selcukmedj.org
İnternet Kaynağı <% 1

9 daahk.org
İnternet Kaynağı <% 1

10 www.researchgate.net
İnternet Kaynağı <% 1

11 uroonkolojikongresi.org <% 1
İnternet Kaynağı

12 "Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish
Journal of Biochemistry, 2015 <% 1
Yayın

13 acikerisim.uludag.edu.tr <% 1
İnternet Kaynağı

14 Submitted to Marmara University <% 1
Öğrenci Ödevi

15 Gizem GENÇ, Fevzi KAVRIK, Melih Kaan
SÖZMEN, Ebru KÜÇÜKYILMAZ. "Use of
Antibiotics in Pediatric Dental Problems: a
Cross-Sectional Study", Türkiye Klinikleri
Journal of Dental Sciences, 2020 <% 1
Yayın

ia804606.us.archive.org

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

16 İnternet Kaynağı <% 1

17

VARIM, Ceyhun, AKÇAY ÜLKÜ, Emine, KAYA, Tezcan, NALBANT, Ahmet, TAMER, Ali, UYANIK, Mehmet Şevki, VARIM, Perihan, VATAN, Mehmet Bülent, YAYLACI, Selçuk and GÖKOSMANOĞLU, Feyzi. "Yeni Tanı Tip 2 Diabetes Mellitus lu hastalarda DPP-4 inhibitörlerinin HbA1c, Hematolojik ve İnflamasyon Parametreleri Üzerine Etkileri", Orrtadoğu Reklam ve Yayıncılık A.Ş., 2015.

Yayın

<% 1

18

acikerisim.aku.edu.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

19

AYTEKİN, Ahmet and TUNALI, Duygu. "ÖYP ARAŞTIRMA GÖREVLİLERİNİN YAŞAM DOYUMLARININ İKİLİ LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ İLE İNCELENMESİ", Bülent Ecevit Üniversitesi, 2017.

Yayın

<% 1

20

BERK, Ahmet, DOKUMACI, Alim Hüseyin and KAYMAZ, Mustafa Bahadır. "YARA İYİLEŞMESİ VE DİYABETİK YARA TEDAVİSİNDE KULLANILAN TIBBİ BİTKİLER", Fırat Üniversitesi, 2015.

Yayın

<% 1

21 docplayer.biz.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

22 dspace.kocaeli.edu.tr:8080
İnternet Kaynağı

<% 1

23 imcidu.idu.edu.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

24 www.halksagligiokulu.org
İnternet Kaynağı

<% 1

25 idmc.mehmetakif.edu.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

26 psychiatry-psychopharmacology.com
İnternet Kaynağı

<% 1

27 tkb.dergisi.org
İnternet Kaynağı

<% 1

28 abakus.inonu.edu.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

29 acikerisim.baskent.edu.tr <% 1
İnternet Kaynağı

30 es.scribd.com <% 1
İnternet Kaynağı

31 geriatri.dergisi.org <% 1
İnternet Kaynağı

32 impnc2022.org <% 1
İnternet Kaynağı

33 jotags.org <% 1
İnternet Kaynağı

İ belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

34 tgd.org.tr <% 1
İnternet Kaynağı

35 www.akademikgeriatri.org <% 1
İnternet Kaynağı

36 www.egeromatoloji.com <% 1
İnternet Kaynağı

37 www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 <% 1
İnternet Kaynağı

38 Junyan Fang, Haixia Su, Ahui Song, Yan Tong, Zehui Huang, Feng Ding, Yingli Liu. "Evaluation of inflammatory and cardiac-electrophysiological markers in patients undergoing peritoneal dialysis", Biomarkers in Medicine, 2020
Yayın