

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
KONYA İLİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu
Prof. Dr. İbrahim GÜNEY

**KRONİK BÖBREK HASTALARINDA HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN HASTA VE BÖBREK
PROGRESYONU İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Hilal KAYMAZ
UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2018

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
KONYA İLİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu
Prof. Dr. İbrahim GÜNEY

KRONİK BÖBREK HASTALARINDA HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN HASTA VE BÖBREK
PROGRESYONU İLE İLİŞKİSİ

Dr. Hilal KAYMAZ
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. İbrahim GÜNEY

KONYA,2018

TEŐEKKÖRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimim boyunca desteğini ve yardımını esirgemeyen, yetişmemde büyük emeği olan değerli hocam İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr İbrahim GÜNEY'e saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Cevdet DURAN'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Şamil ECİRLİ'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca rotasyonlarımı tamamladığım bölümlerin değerli eğitim sorumlularına saygı ve teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlığım sırasında birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm uzman, asistan, hemşire arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hilal KAYMAZ

2018

ÖZET

Dr. Hilal KAYMAZ

KRONİK BÖBREK HASTALARINDA HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN HASTA VE BÖBREK PROGRESYONU İLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

KONYA, 2018

Giriş ve Amaç: Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünya genelinde hızla artan ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olabilen bir sağlık problemidir. Dünyada 500 milyondan fazla insanda KBH olduğu tahmin edilmektedir. KBH basit ve ucuz testlerle erken saptandığında önlenbilir veya ilerlemesi geciktirilebilir bir durumdur. Etken ne olursa olsun KBH ve SDBH gelişiminde akut ve kronik inflamasyon etkindir. Son zamanlarda nötrofil /lenfosit oranı (NLO) ve platelet /lenfosit oranı (PLO)nın, MPV, RDW, monosit /HDL oranının inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmeye başlanmıştır. Bu çalışmada kronik böbrek hastalığı olanlarda KBH progresyonuna hematolojik parametrelerin (hemoglobün, nötrofil, lenfosit, monosit, platelet, RDV, MPV, NLO, PLO, monosit /HDL oranı) ve komorbiditenin etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Sağlık Billimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniğinde KBH tanısı konulan 2000 hastadan çalışma şartlarını sağlayan 251 hasta dahil edildi. Hastaların ilk başvuru sırasındaki hemogram, biyokimya, demografik özellikleri kaydedildi. Hastalar ortalama 24 ay takip edildi. Başlangıç ve son GFR değerleri MDRD formülüne göre hesaplandı. 2 yıllık takip sonrası progresyon ile hematolojik parametreler arasındaki ilişki incelendi.

Çalışmanın analizleri SPSS 20.0 (IBM Inc., IL, Chicago, USA) paket programı ile gerçekleştirildi.

Bulgular ve tartışma: Bu prospektif kohort çalışmasında toplam 251 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve 24±2 ay takip edilmiştir. Takip sırasında 40 hastaya hemodiyaliz tedavisi başlanmış, 9 hasta ex olmuş, 3 hastaya renal transplant yapılmış ve 35 hasta poliklinik takiplerine devam etmediğinden çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma sonucunda hastalar progresyon durumun göre gruplara ayrıldığında gruplar arasında NLO (p=0,115), PLO (p=0,545), RDW (p=0,254), MPV (0,112) açısından fark olmadığı görülmüştür. Hemoglobün, potasyum, kalsiyum, fosfor, albumin, ferritin, spot idrarda protein / kreatinin progresyonla ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: KBH hastalarında progresyonla ilişkili az sayıda çalışma bulunmaktadır, bu nedenle çalışmamızın sonuçları önem taşımaktadır. Çalışmamızda NLO, PLO, RDW, MPV nin progresyonla ilişkisi olmadığı görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada proteinüri, potasyum, fosfor, ferritin değerlerinde artışın ve hemoglobün, kalsiyum, albumin değerlerinde azalmanın KBH progresyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, renal progresyon, nötrofil /lenfosit oranı, Platelet /lenfosit oranı, MPV, RDW, monosit /HDL

ABSTRACT

Dr. Hilal KAYMAZ

ASSOCIATION WITH HEMATOLOGICAL PARAMETERS AND PROGRESSION OF PATIENT AND KIDNEY DISEASE

Thesis of Specialty

KONYA, 2017

Objective:Chronic kidney disease (CKD) is a health problem that can cause serious morbidity and mortality that is rapidly increasing worldwide. Over 500 million people in the world are estimated to have CKD. CKD is a condition that can be prevented or delayed when detected early by simple and inexpensive tests. Whatever the cause, it affects acute and chronic inflammation in the development of CKD and ESRD. It has recently begun to be considered that the neutrophil / lymphocyte ratio (NLO) and platelet / lymphocyte ratio (PLO), MPV, RDW, monocyte / HDL ratio can be used as indicators of inflammation. In this study, we aimed to investigate the effect of haematological parameters (hemoglobin, neutrophil, lymphocyte, monocyte, platelet, RDV, MPV, NLO, PLO, monocyte / HDL ratio) and comorbidity on CKD progression in patients with chronic kidney disease.

Methods: The study included 251 patients at the Konya Education and Research Hospital Nephrology Clinic at Bilkent University of Health who provided 2000 patient-study conditions with CKD diagnosis. Hemogram, biochemistry, demographic characteristics of the patients were recorded at the first application. Patients were followed for a mean of 24 months. The initial and final GFR values were calculated based on the MDRD formula. After 2 years of follow-up, the relationship between progression and haematological parameters was examined. Analyzes of the study were performed with the SPSS 20.0 (IBM Inc., IL, Chicago, USA) package program.

Findings and discussion: A total of 251 patients were included in the study in the retrospective cohort study and 24 + -2 months follow up. 40 patients underwent hemodialysis treatment, 9 patients died, 3 patients underwent renal transplantation, and 35 patients were excluded from the study because they did not attend the polylink follow-ups. When the patients were divided into groups according to the progression state, there was no difference between groups in terms of NLO ($p = 0,115$), PLO ($p = 0,545$), RDW ($p = 0,254$), MPV (0,112). Hemoglobin, potassium, calcium, phosphorus, albumin, ferritin, protein / creatinine in spot urine have been associated with progression.

Conclusion: There are only a few studies related to progression in patients with CKD, so the results of our study are important. In our study, NLO, PLO, RDW, MPV were not associated with progression. It was also found that the increase in proteinuria, potassium, phosphorus ferritin levels and decrease in hemoglobin, calcium and albumin values were associated with CKD progression in this study.

Keywords: Chronic renal disease, renal progression, neutrophil / lymphocyte ratio, platelet / lymphocyte ratio, MPV, RDW, monocyte / HDL

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----------------------------------|
| TEŞEKKÜRLER..... | i |
| ÖZET..... | ii |
| ABSTRACT..... | iii |
| İÇİNDEKİLER..... | 4 |
| TABLO DİZİNİ..... | 6 |
| ŞEKİL DİZİNİ..... | 7i |
| KISALTMALAR DİZİNİ..... | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| 1.GİRİŞ ve AMAÇ..... | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| 2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI..... | 2 |
| 2.1.1. Tanım ve Evre..... | 2 |
| 2.1.2.Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi..... | 5 |
| 2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri ve Etyolojisi..... | 5 |
| 2.1.3.1.Kronik Böbrek Hastalığı Etyolojisi..... | 5 |
| 2.1.3.2. Kornik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri..... | 6 |
| 2.2.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE PROGRESYON MEKANİZMALARI..... | 7 |
| 2.3. MALNUTRİSYON-İNFLAMASYON-ATEROSKLEROZ SENDROMU..... | 8 |
| 2.3.1. MİA Sendromunun Bileşenleri..... | 8 |
| 2.3.1.1. Malnutrisyon..... | 8 |
| 2.3.1.2. İnflamasyon..... | 9 |
| 2.3.1.3. Ateroskleroz..... | 9 |
| 2.4. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER..... | 9 |
| 2.4.1. Nötrofil /lenfosit Oranı (NLO)..... | 10 |
| 2.4.2.Platelet /lenfosit oranı(PLO)..... | 10 |
| 2.4.3. Mean Platelet Volum(MPV)..... | 10 |
| 2.4.4. Red Blood Cell Distrubition Width(RDW)..... | 10 |
| 2.4.5. Monosit /HDL (mono/HDL)..... | 11 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 12 |
| 3.1.ÇALIŞMA GRUBU..... | 12 |
| 3.2.KOMORBİDİTE HESAPLAMA..... | 13 |
| 3.3. HEMATOLOJİK PARAMETRELER..... | 14 |
| 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ..... | 14 |
| 4. BULGULAR..... | 15 |
| 5. TARTIŞMA..... | 51 |
| 5.1.HEMATOLOJİK PARAMETRELER..... | 51 |
| 5.1.1.Hemoglobin seviyesi ile KBH Progresyonu İlişkisi..... | 51 |
| 5.1.2. NLO ile KBH Progresyonu İlişkisi..... | 52 |
| 5.1.3. PLO ile KBH Progresyonu İlişkisi..... | 52 |
| 5.1.4. Mono/HDL Oranı ile KBH Progresyonu İlişkisi..... | 53 |

| | |
|--|-----------|
| 5.1.5. MPV ile KBH Progresyonu İlişkisi..... | 53 |
| 5.1.6. RDW ile KBH Progresyonu İlişkisi..... | 54 |
| 5.2. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE KBH PROGRESYONU İLİŞKİSİ..... | 54 |
| | |
| 6. SONUÇ..... | 56 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 57 |



TABLO DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. K/DOQI kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığının evreleri..... | 3 |
| Tablo 2. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre KBH kriterleri | 4 |
| Tablo 3. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre GFH ve albüminüri kategorileri | 4 |
| Tablo4. 2016 yılı sonu itibarıyla prevaları HD hastalarının etyolojik nedenlere göre dağılımı (73 merkezden elden edilen verilere göre) | 6 |
| Tablo5. Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri | 6 |
| Tablo6. Charlson Komorbidite indeksi..... | 13 |
| Tablo 7. KBH evrelerine göre hastaların demografik özellikleri ve ilaç kullanımı..... | 19 |
| Tablo 8. KBH evrelerine göre hastaların demografik özellikleri ve fiziksel özellikleri..... | 20 |
| Tablo 9. KBH evrelerine göre hastaların klinik özellikleri ve lipid değerleri..... | 20 |
| Tablo 10 KBH evrelerine göre hastaların hemogram değerleri..... | 21 |
| Tablo 11 KBH evrelerine göre hastaların biyokimya değerleri..... | 22 |
| Tablo 12. Prediyaliz ve SDBY hastalarının demografik ve ilaç kullanımı özellikleri | 24 |
| Tablo 13. Prediyaliz ve SDBY hastalarının demografik ve fiziksel özellikleri..... | 25 |
| Tablo 14. Prediyaliz ve SDBY hastalarının klinik özellikleri ve lipid değerleri..... | 25 |
| Tablo 15. Prediyaliz ve SDBY hastalarının hemogram değerleri..... | 26 |
| Tablo 16. Prediyaliz ve SDBY hastalarının biyokimya ve mineral değerleri..... | 27 |
| Tablo 17. Prediyaliz grubu hastalarda MDRD azalma durumuna göre demografik özellikler ve ilaç kullanımı durumu..... | 32 |
| Tablo 18. Prediyaliz grubu hastalarda MDRD azalma durumuna göre demografik ve fiziksel Özellikler..... | 33 |
| Tablo 19. Prediyaliz grubu hastalarda MDRD azalma durumuna göre klinik özellikler ve lipid değerleri..... | 33 |
| Tablo 20. Prediyaliz grubu hastalarda MDRD azalma durumuna göre hemogram değerleri.. | 34 |
| Tablo 21. Prediyaliz grubu hastalarda MDRD azalma durumuna göre biyokimya ve mineral değerleri..... | 35 |
| Tablo22. Progresyon gösterme durumuna göre demografik özellikler ve ilaç kullanımı Durumu..... | 38 |
| Tablo 23. Progresyon gösterme durumuna göre demografik ve fiziksel özellikler..... | 39 |
| Tablo 24. Progresyon gösterme durumuna göre klinik özellikler ve lipid değerleri..... | 39 |
| Tablo 25. Progresyon gösterme durumuna göre hemogram değerleri..... | 40 |
| Tablo 26. Progresyon gösterme durumuna göre biyokimya ve mineral değerleri..... | 40 |
| Tablo 27. SDBY durumuna göre Cox regresyon modeli..... | 49 |
| Tablo 28. Progresyon gösterme durumuna göre Cox regresyon modeli..... | 50 |

ŞEKİL DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1: Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet oranları..... | 16 |
| Şekil 2: Çalışmaya alınan hastaların son durumları..... | 16 |
| Şekil 3: Çalışmaya alınan hastaların primer hastalıkları..... | 17 |
| Şekil 4: Çalışmaya alınan hastalarda son dönem böbrek yetmezliği oranı..... | 17 |
| Şekil 5: Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında MDRD azalma oranları..... | 18 |
| Şekil 6: KBH da evre 5 için cinsiyet ayrımında sağkalım eğrileri..... | 22 |
| Şekil 7: Hastaların son durumlarına göre MDRD değerleri..... | 27 |
| Şekil 8: Hastaların son durumlarına göre Üre değerleri..... | 28 |
| Şekil 9: Hastaların son durumlarına göre kreatinin değerleri..... | 28 |
| Şekil 10: Hastaların son durumlarına göre PTH değerleri..... | 29 |
| Şekil 11: Hastaların son durumlarına göre Hgb değerleri..... | 29 |
| Şekil 12: Hastaların son durumlarına göre prt/kre oranı değerleri..... | 30 |
| Şekil 13: Hastaların son durumlarına göre bel/kalça oranı değerleri..... | 30 |
| Şekil 14: MDRD azalma durumuna göre prt/kre oranı değerleri..... | 35 |
| Şekil 15: MDRD azalma durumuna göre Ca değerleri..... | 36 |
| Şekil 16: MDRD azalma durumuna göre P değerleri..... | 37 |
| Şekil 17: Progresyon durumuna göre bel/kalça oranı..... | 41 |
| Şekil 18: Progresyon durumuna göre PTH değeri..... | 41 |
| Şekil 19: Progresyon durumuna göre Hgb değeri..... | 42 |
| Şekil 20: Progresyon durumuna göre MDRD değeri..... | 42 |
| Şekil 21: Progresyon durumuna göre üre değeri..... | 43 |
| Şekil 22: Progresyon durumuna göre prt/kre oranı..... | 43 |
| Şekil 23: Progresyon durumuna göre NLR | 44 |
| Şekil 24: Progresyon durumuna göre PLR | 44 |
| Şekil 25: Progresyon durumuna göre MONO/HDL..... | 45 |
| Şekil 26: Progresyon durumuna göre RDW..... | 45 |
| Şekil 27: Progresyon durumuna göre MPV..... | 46 |
| Şekil 28: Progresyon durumuna göre Monosit | 46 |
| Şekil 29: SDBY durumuna göre cinsiyet ayrımında sağkalım eğrileri..... | 47 |
| Şekil 30: MDRD'de %30'dan fazla azalma durumuna göre cinsiyet ayrımında sağkalım Eğrileri..... | 48 |
| Şekil 31: Tedavi sonucu progresyon gösterme durumuna göre cinsiyet ayrımında sağkalım Eğrileri..... | 49 |

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı(KBH) dünya genelinde hızla artan, son dönem böbrek yetmezliği(SDBY) ve kardiyovasküler hastalıklarla sonuçlanabilen, ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olabilen bir sağlık problemidir. Kronik böbrek hastalarının küçük bir kısmı son dönem böbrek hastalığına ilerler ve bu hastaların diyaliz ihtiyacı olur. Dünyada 500 milyondan fazla insanda KBH olduğu tahmin edilmektedir. Diğer bir deyişle, genel olarak her 9-10 erişkinin birinde değişik derecelerde böbrek hastalığı olduğu düşünülmektedir (1).

Türkiye de 18 yaş üstü 10748 bireyin dahil edildiği Kronik Böbrek Hastalığı Çalışması(CREDIT) yapılmış ve yetişkinlerin %15,7 sinde diğer bir deyişle her 6-7 yetişkinden birinde KBH olduğu saptanmıştır(2).

KBH basit ve ucuz testlerle erken saptandığında önlenebilir veya ilerlemesi geciktirilebilir bir durum olmasına rağmen farkındalığın ve erken teşhisin az olması nedeniyle bu mümkün olmamaktadır. CREDIT çalışmasında Türkiye’de farkındalığın %2 nin altında olduğu tespit edilmiştir(2).

SDBY hastalarının tedavi maliyeti ciddi boyutta olup tedavi sunumunu etkilemektedir. 100 den fazla ülkede renal replasman tedavisi(RRT) sunulamamaktadır. Sonuçta her yıl bir milyondan fazla insan SDBY den hayatını kaybedecektir(3).

Etken ne olursa olsun KBH ve SDBY gelişiminde akut ve kronik inflamasyon mevcuttur(4, 5, 6). Yapılan çalışmalarda kronik inflamasyonun SDBY hastalarında normal popülasyona göre arttığı gösterilmiştir(7). Bu inflamasyon ateroskleroz patogenezinde rol oynar ve malnutrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu (MIA)nun parçasıdır. MIA sendromu olan hastalarda mortalite diğer hastalara göre artmıştır(8).

Daha önce yapılan bazı çalışmalar nötrofil /lenfosit oranı(NLO) ve platelet /lenfosit oranı(PLO)nun SDBY de inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğini göstermiştir (9,10). Yine yapılan bir çalışmada KBH hastalarında NLO nun renal hastalık progresyonu ilişkili olduğu(6) ve anemi, hipertansiyon, proteinüri gibi komorbid durumların varlığında progresyonun daha da hızlandığı görülmüş(11,12).

Biz bu çalışmada prediyaliz kronik böbrek hastalığı olanlarda KBH progresyonuna hematolojik parametrelerin (hemoglobin, nötrofil, lenfosit, monosit, platelet, RDW, MPV, NLO, PLO, monosit /HDL oranı) ve komorbiditenin etkisini incelemeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım ve evre

KBH tanım ve sınıflandırması kılavuzları, 2002 yılında Ulusal Böbrek Vakfı [National Kidney Foundation (NKF)] Böbrek Hastalığı Sonuçlarının Kalite Önceliği [Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)] kılavuzları ile başlatıldı(13). En son 2012 yılında Kronik Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçlarının İyileştirilmesi [Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)] uluslararası kılavuz grubu tarafından güncellendi(14). KBH, çeşitli sebeplere bağlı olarak, glomerül filtrasyon hızında (GFH) zamanla ortaya çıkan, ilerleyici ve genellikle geri dönüşümsüz bir azalmayı tanımlamaktadır. KBH böbrek hasarı varlığının ve böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın gösterilmesi ile tanı koyulmaktadır.

NKF-KDOQI tarafından hazırlanan 2002 yılı KBH değerlendirme ve sınıflama kılavuzuna göre KBH;

1) GFH'da azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 ay veya daha uzun süre devam eden yapısal veya fonksiyonel anormallikler olması,

2) Böbrek hasarı olsun ya da olmasın GFH'nın 3 ay veya daha uzun süredir 60 ml/dk/1,73 m²'den daha düşük olması olarak tanımlanmıştır (13).

Ortak bir dil ve hastaların tedavisinde uluslararası bir kriter oluşturulması için KBH,GFH değerine göre evrelere ayrılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. K/DOQI kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığının evreleri(13).

| EVRE | TANIM | GFH (ml/dk/1,73 m²) |
|-------------|---|---------------------------------------|
| 1 | Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı | ≥90 |
| 2 | Hafif GFH azalması ile birlikte böbrek hasarı | 60 – 89 |
| 3 | Orta derecede böbrek yetmezliği | 30 – 59 |
| 4 | Şiddetli böbrek yetmezliği | 15 – 29 |
| 5 | SDBY | <15 |

Ayrıca 2008 yılında Birleşik Krallık National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) grubu, prognoza etki ettiği düşünülen bazı faktörleri vurgulamak için K/DOQI kılavuzunda bazı değişiklikler yapılmasını önermiştir. NICE kılavuzunda evre 3 grubunun evre 3a (GFH 59-45 ml/dk/1,73 m²) , evre 3b (GFH 44-30 ml/dk/1,73 m²) şeklinde iki alt gruba ayrılması ve proteinürisi olan hastaların evresinin sonuna “p” harfi eklenmesi önerilmiştir (15).

Son olarak, 2012 yılında KDIGO KBH değerlendirme ve yönetim kılavuzunda KBH'nın tanımında değişiklikler yapılmıştır (14). Bu kılavuza göre KBH, 3 aydan uzun süredir devam eden, sağlığa etkileri olan böbreğin yapı ve fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmıştır (Tablo 2). Bu son klavuzdaki değişikliklerle birlikte Evre 3 olgular E3a ve E3b olmak üzere iki alt gruba ayrıldı ve albüminüriye dayanan KBH sınıflaması oluşturuldu(Tablo 3).

Tablo 2. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre KBH kriterleri(16).

| | |
|---|---|
| Böbrek hasarı göstergeleri (herhangi biri) | -Albüminüri (AER >30 mg/24 saat; ACR >30 mg/g) -İdrar sediment anormallikleri -Tubuler bozukluklara bağlı anormallikler -Histolojik olarak saptanmış anormallikler -Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler -Böbrek transplantasyonu öyküsü |
| Azalmış GFH | -GFH <60 ml/dk/1.73 m ² (GFH kategorisi G3a–G5) |

AER: Albümin atılım oranı

ACR: Albümin kreatinin oranı

Tablo 3. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre GFH ve albüminüri kategorileri (16).

| GFH Evresi | GFH (ml/dk/1.73 m²) | Tanım |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| E1 | ≥ 90 | Normal veya yüksek |
| E2 | 60-89 | Hafif azalmış |
| E3a | 45-59 | Hafif-orta azalmış |
| E3b | 30-44 | Orta-şiddetli azalmış |
| E4 | 15-29 | Şiddetli azalmış |
| E5 | < 15 | Böbrek yetmezliği |

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

AER: Albümin atılım oranı

Son KDIGO kılavuzunda KBH'nın evrelendirmesinin, progresyon ve komplikasyon risk tabakalandırmasına dayanan ve hastalık yönetimine yön verecek nitelikte olması gerektiği bildirilmiştir. Risk tabakalamasının hastaların izlenmesi, eğitimi ve uygun tedavilerinin seçiminde bir kılavuz olarak kullanılması gerektiği belirtilmektedir. KDIGO kılavuzunda önerilen bu yeni sınıflama, progresyon hızı ve komplikasyon riskleri açısından prognozun öngörülmesi, buna göre izlem sıklığının ve uzmana sevk zamanına karar verilmesi açısından yol gösterici niteliktedir . Ayrıca, KBH tanısı konulan her olguda progresyon hızını ve komplikasyon riskini önemli ölçüde etkileyebilmesi nedeniyle böbrek hastalığının etyolojisinin belirlenmesinin önemi vurgulanmıştır. Çünkü etyolojik nedenin saptanması, aynı zamanda etyolojiye yönelik tedavi yöntemlerinin uygulanmasına da olanak tanır(14).

2.1.2.Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığı dünya çapında bir halk sağlığı problemidir. Dünya genelinde SDBY tanısı olan hasta sayısı 1973 yılında 10 000 iken bu rakam 2013 yılında 661 648 olarak bildirilmiştir(16,17).

Kronik böbrek hastalığının erken ve orta evreleri genellikle asemptomatik olduğundan, toplum temelli çalışmalar yapılmaksızın hastalığın insidans ve prevalansını belirlemek zordur. Toplum temelli çalışmalarda KBH taramasında kullanılan testlerin (mikroalbüminüri, tahmini GFH hesaplama formülleri) bazı kısıtlılıkları ve GFH düşük olan yaşlıların toplumdaki oranının yüksekliği nedeniyle KBH sıklığının olduğundan yüksek bulunduğu yorumları yapılmaktadır. Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik araştırmalar genelde benzer sonuçlar vermiştir (17,19). Sonuç olarak, dünyada 500 milyondan fazla insanda KBH olduğu tahmin edilmektedir. Diğer deyişle, genel olarak her 9-10 erişkinin birinde değişik derecelerde böbrek hastalığı olduğu düşünülmektedir(1).

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri ve Etyoloji

2.1.3.1 Kronik Böbrek Hastalığı Etyoloji

KBH'ye yol açan nedenlerin dağılımı ülkeye, ırka, yaşa ve cinsiyete göre farklılıklar gösterir. ABD Böbrek Veri Sistemine göre SDBY'ye yol açabilen 50 farklı neden bildirilmiştir. Bununla birlikte, dünyanın her yerinde diyabete bağlı SDBY sıklığı giderek artmaktadır. Geçmişte KBH'ye götüren en önemli neden glomerülonefritler iken, günümüzde altta yatan en sık nedenler diyabet ve hipertansiyondur. Diyabetik nefropati tüm ırk ve etnik kökenlerde ilk sırada yer almaktadır (19) (Tablo 5).

Tablo 4. 2016 yılı sonu itibarıyla prevaları HD hastalarının etyolojik nedenlere göre dağılımı (73 merkezden elde edilen verilere göre) (20).

| | n | % |
|--|--------------|---------------|
| Diabetes mellitus / <i>Diabetes mellitus</i> | 2.519 | 35.36 |
| Tip 1 diabetes mellitus / <i>Type 1 diabetes mellitus</i> | 352 | 4.94 |
| Tip 2 diabetes mellitus / <i>Type 2 diabetes mellitus</i> | 2.167 | 30.42 |
| Hipertansiyon / <i>Hypertension *</i> | 1.817 | 25.51 |
| Glomerülonefrit / <i>Glomerulonephritis</i> | 487 | 6.84 |
| Polikistik böbrek hastalıkları / <i>Polycystic kidney diseases</i> | 350 | 4.91 |
| Amiloidoz / <i>Amyloidosis</i> | 156 | 2.19 |
| Tübülointerstisyel nefrit / <i>Tubulointerstitial nephritis</i> | 99 | 1.39 |
| Obstrüktif nefropati / <i>Obstructive nephropathy</i> | 95 | 1.33 |
| Renal vasküler hastalık / <i>Renal vascular disease</i> | 74 | 1.04 |
| Diğer / <i>Other</i> | 571 | 8.01 |
| Etyolojisi bilinmeyen / <i>Unknown etiology</i> | 956 | 13.42 |
| Toplam / <i>Total</i> | 7.124 | 100.00 |

2.3.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri

KBH'nin gelişimi ve olumsuz sonuçları açısından risk artışına yol açan durumlar ve etkenler "risk faktörleri" olarak tanımlanmaktadır. KBH için risk faktörlerini tanımlamak; gerek yüksek risk grubunda yer alan bireylere yapılacak tarama testleri ile hastalığı erken evrede saptamak ve ilerlemesini engellemek, gerekse KBH'nin olumsuz sonuçlarının azaltılması açısından çok önemlidir.

Tablo 5 Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri(19)

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

Risk faktörleri böbrek hasarına yatkınlık yaratan “duyarlılık faktörleri”, böbrek hasarını doğrudan başlatan “başlatıcı faktörler”, oluşmuş böbrek hasarının ilerlemesine katkıda bulunan “progresyon faktörleri” ve böbrek yetmezliğinde morbidite ve mortaliteyi arttıran “son dönem faktörleri” şeklinde gruplandırılabilir (13, 21, 22).

Duyarlılık Faktörleri: Böbrek hasarına sebep olabilecek durumla karşılaştıktan sonra KBH riskinde artışla ilişkili olabilecek kişisel faktörlerdir. KBH na ailesel yatkınlık, etnik köken, düşük sosyoekonomik düzey, gebelikte annenin yetersiz beslenmesine bağlı fetal malnutrisyon ,sonraki yetişkinlik döneminde HT, DM, metabolik sendrom; düşük doğum ağırlığı ve sonrasında hızlı büyüme , doğumda düşük nefron sayısı, erkek cinsiyet ve ileri yaş sahibi olmaktır.

Başlatıcı Faktörler: Hassas bir bireyde direkt olarak renal hasara sebep olabilen durumlardır. Bu faktörler arasında HT, DM, hiperlipidemi, obesite ve sigara sayılabilir ve bunlar genel popülasyonda proteinüri ve KBH gelişimi açısından risk faktörleridir.

Progresyon faktörleri: Bunlar hasar oluştuktan sonra ilerlemesine katkıda bulunan faktörlerdir. Progresyon faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri olarak gruplandırılabilir.

Değiştirilemeyen progresyon faktörleri içinde ileri yaş, erkek cinsiyet, etnik köken, böbrekte nefron kaybı sayılabilirken; değiştirilebilir progresyon faktörleri HT, proteinüri ve metabolik göstergeler (kötü glisemik kontrol, dislipidemi, obezite, hiperürisemi)dir. Ayrıca sigara ve alkol kullanımının , aşırı kafein alımının , analjezik ve NSAİİ kullanımının ve kurşuna maruziyetin KBH progresyonunda etkili olduğunu belirtir yayınlar da bulunmaktadır(23).

2.2.Kronik Böbrek Hastalığı ve Progresyon Mekanizmaları

Kronik böbrek hastalığının progresyonu temelde yatan sebep ne olursa olsun glomeruloskleroz ile olur. Hemodinamik , immun ve mekanik tüm etkenlere ilk maruz kalan endotel hücreleridir. Endotel hüce hasarı başladıktan sonra salgılanan kemokin ve sitokinlerle antiagregan ve antiinflamatuvar özellik azalır ya da ortadan kalkar. Hasarlı bölgeye platelet agregasyonu başlar ve mikrotrombus oluşumu gözlenir. Hasar oluşurken görülen adaptasyon mekanizmaları ve endotel hücre hasarı

nedeniyle salınan sitokinler bölgeye monosit göçünü de sağlar. Meydana gelen kronik inflamasyon ve mikrotrombuslar hastalık progresyonuna katkıda bulunur(23). Kronik ve persistan inflamasyon KBH hastalarında MIA sendromunun bir komponentidir.

2.3. Malnutrisyon – İnflamasyon- Ateroskleroz Sendromu

Stevinkel ve ark. tarafından bildirilen MIA sendromunun temelini, SDBY hastalarında serum proinflamatuvar düzeylerindeki artış ve bu hastalarda sıklıkla görülen malnütrisyon ve ateroskleroz arasındaki ilişki oluşturmaktadır (25,26). Kronik böbrek yetmezliğinde renal fonksiyonların kaybı sonucunda üremik sendrom semptomları ortaya çıkmaktadır. Üremik sendromun semptomları hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek transplantasyonları ile tedavi edilebilmektedir (27). Fakat diyaliz tedavisi alan hastalarda, tedaviden önce ve tedavinin hemen bitiminde malnütrisyon ile inflamasyon belirtileri kardiyovasküler hastalık gelişimine eşlik etmektedir (28).

Renal replasman tedavisi, renal bakım ve diyaliz teknolojisindeki gelişmeler sonucunda SDBY hastalarında sağ kalım artmaktadır. Bu yöntemler efektif ve iyi tolere edilen yöntemler olarak bilinmektedir (29). Tedavi yöntemlerindeki gelişme ve iyileşmeye rağmen SDBY hastalarındaki mortalite göstergelerinin ve mortalitenin yüksek olması MIA sendromunun bileşenleri ile ilişkilendirilmektedir (30,31).

2.3.1. MIA Sendromunun Bileşenleri

2.3.1.1.Malnutrisyon:

Diyaliz hastalarında sık görülen komplikasyonlardandır. Bir veya birden çok besin ögesinin eksik veya dengesiz alınması sonucu ortaya çıkan patoloji şeklinde tanımlanmaktadır (32,33). HD hastalarında malnütrisyon görülme oranı %23-76, PD hastalarında ise bu oran %18-50 arasında değişmektedir (25). Prevelanstaki farklılıklar çoğunlukla yaş, komorbiditeler ve diyaliz tedavisinin kalitesindeki farklılıklar ile açıklanmaktadır(33, 34).

KBY’de malnütrisyon etiyojisi karmaşık olup anoreksi nedeniyle yetersiz besin alımı, üremik toksisite nedeniyle ortaya çıkan bulantı ve kusma, hormonal değişiklikler, asidozis ve dinlenme enerji harcamasındaki artış gibi pek çok faktöre bağlı olarak görülmektedir (35). KBY hastalarında enerji ve protein alımının azalmasına neden olan anoreksi genellikle üremik toksisitenin bir belirtisi olarak düşünülmekte ve malnütrisyonun başlıca nedeni olarak görülmektedir (28). Aynı zamanda diyalizatla protein ve enerji kaybı, diyalizat biyoyuumsuzluğu, periton diyalizi boyunca abdominal rahatsızlık nedeniyle oluşabilecek iştahsızlık ve kronik inflamasyona bağlı olarak artmış katabolik süreç de malnütrisyon gelişimi sebepleri arasında sayılmaktadır (25,29,33). Diyaliz hastalarında artmış CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin direkt gastrointestinal sistemi veya dolaylı olarak iştahı ve dinlenme enerji harcamasını etkileyerek malnütrisyonu sebep olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca, sitokinler protein hidrolizini ve kas protein yıkımını artırarak malnütrisyonu yol açmaktadır (29).

2.3.1.2. İnflamasyon:

Konağın mikroorganizmalar, toksinler, fiziksel ve kimyasal iritanlar gibi zararlı uyarıcıların hücreye zarar vermesini engellemek ve organizmanın devamlılığını sağlamak amacıyla oluşturduğu koruyucu yanıtıdır (36). İnflamasyon genellikle proinflatuvar ve antiinflatuvar sitokinler arasındaki dengesizlik sonucu oluşsa da, KBH hastalarında birçok farklı parametre inflamasyon gelişimden sorumlu tutulmaktadır (28). Üremi ve üremik sendroma eşlik eden semptomlar proinflatuvar sitokinlerin aktivasyonuna neden olmakta , bu hastalarda normal popülasyona göre serum proinflatuvar sitokinlerinin 10 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir (28, 37). Ayrıca, SDBY olan hastalarda akut faz reaktanlarından olan C-reaktif proteinin diyaliz öncesi yüksek olduğu ve bu durumun kronik inflamasyonu başlatabileceği iddia edilmektedir (29). Bir başka neden olarak böbrek hastalarında ileri glikoliz ürünleri ve ileri protein oksidasyon ürünlerinin birikimi de söz konusu olup bu durumun da inflamasyona neden olabileceği düşünülmektedir (35, 38). Ek olarak inflamasyon için önemli bir belirleyici olarak tanımlanan D vitamini eksikliği de diyaliz hastalarında oldukça yüksek oranda görülmektedir (38).

2.3.1.3. Ateroskleroz :

Aterosklerozis sonrasında gelişen kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada en sık mortalite nedenlerindedir. SDBY olan hastalarda KVH'ye bağlı ölümler genel popülasyona oranla yüzde 10-20 kat daha fazla görülmektedir. SDBY hastalarında aterosklerozisin fazla görülmesinde geleneksel risk faktörlerinin yanında malnütrisyon-inflamasyon ve dirençli enfeksiyonlar gibi diğer nedenler de etkilidir (39). Hipertansiyon, anemi, insülin direnci, dislipidemi ve üremik toksinlerin birikimi gibi KVH risk faktörleri SDBY'nin ilerlemesiyle ciddileşmektedir. Böbrek hastalıklarının ilerlemesi aynı zamanda ateroskleroz için bir diğer risk faktörü olan inflamasyon prevalansını arttırmaktadır (40).

Hipoalbuminemi ve inflamasyon diyaliz hastalarında mortalitenin önemli belirleyicileri iken malnütrisyonun mortalite için bu komplikasyonlar kadar etkili olmadığı bildirilmektedir. Malnütrisyon böbrek hastalarında mortalitenin %5'inin daha azından sorumlu iken, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar diyaliz hastalarında en yaygın ölüm nedenidir (24).

2.4. Kronik Böbrek Hastalığı ve Hematolojik Parametreler

Tam kan sayımı kolaylıkla yapılabilen, hemen hemen tüm hastalardan istenen ve pahalı olmayan bir tetkiktir. Kan içeriği (Hemoglobin, eritrosit, platelet, lenfosit, lökosit ve alt grupları, RDW, MPV) hakkında bilgi vermektedir.

Etken ne olursa olsun KBH ve SDBY gelişiminde akut ve kronik inflamasyon mevcuttur(6, 41-44). Bazı sitokinler inflamasyon yolağını aktive eder, inflamasyon sonucunda endotel hasarı ve renal hasar oluşur.

Özellikle SDBY olmak üzere kronik böbrek hastalarında devamlı uyarılan immun sistem sonrası persistan inflamasyon ve yüksek mortalite görülmektedir. Lökosit ve alt grupları böbrek hastalığı progresyonu ve komplikasyonlarıyla ilişkilidir. Bu hastalarda immun sistem bozukluklarının mekanizması tam

aydınlatılmamış olmasına rağmen klinikle lökosit ve alt gruplarının ilişkisi ortaya çıkmaya başlamıştır(45).

2.4.1. Nötrofil/ Lenfosit Oranı(NLO)

Hemogramda ölçülen mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. NLO son zamanlarda subklinik inflamasyon belirteci olarak gündemde olan bir orandır. Nötrofil artışının inflamasyonla, lenfopeninin ise fizyolojik stres ve malnutrisyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir(46).NLO hesaplamak diğer inflamasyon parametreleri ile karşılaştırıldığında çok daha ucuz ve kolaydır(47). Ayrıca dehidratasyon, egzersiz gibi durumlarda daha az değişkendir(48). KBH oluşumunda inflamasyonun önemli bir rolü vardır. Yapılan çalışmalarda NLO ile inflamasyon parametreleri arasında korelasyon saptanmıştır. Ayrıca son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada KBH progresyonu ile ilişkili olduğu görülmüş(6, 11, 12).

2.4.2. Platelet /Lenfosit Oranı (PLO)

Hemogramda ölçülen mutlak platelet sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Platelet ateroskleroz, aterotromboz ve inflamasyonun patogenezinde anahtar rol oynamaktadır(49,50). Yapılan çalışmalarda platelet dağılımı , sayısı, hacmi ve PLO nun sistemik inflamatuvar hastalıklarda kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür (51,52). NLO ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen KBH prognozu ve PLO arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı çalışma bulunmaktadır. İnflamasyonu göstermede NLO dan daha kıymetli olduğunu iddia eden çalışmalar mevcuttur(53).

2.4.3. Mean Platelet Volum(MPV)

MPV; ortalama trombosit hacmi anlamına gelen, hemogramda trombosit boyutunu gösteren bir değerdir. Platelet hacmi arttıkça platelet daha fazla granüle ve dolayısıyla daha fazla vazoaktivite ve daha fazla protrombotik faktöre sahip olur. MPV yüksek olan plateletler daha fazla adezyon molekülü salgılar(54). Böylece aterotrombotik risk artar. Aterotrombotik risk arttıkça eGFR de azalma da hızlanır (55).

2.4.4. Red Blood Cell Distribution Width (RDW)

RDW dolaşımdaki eritrosit boyut dağılımını yüzde cinsinden belirten ve tam kan sayımında rutin olarak bildirilen bir ölçüttür. Bu değer mean corpuscular volüm (MCV) ile birlikte hipokrom mikrositer anemi ayırıcı tanısında MCV ile birlikte ilk bakılan parametrelerdendir. RDW nin yüksek değerlerinin proinflamatuvar durumlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir(56) .

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda RDW ile akut ve kronik kalp yetmezliği (57), akut pankreatit (58), sepsis ve septik şok (59), pulmoner emboli (60), akut böbrek

yetmezliği ve renal transplantasyonda mortalite ve hastalığın ortaya çıkışı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (61,62).

KBH oluşum mekanizması da proinflamatuvar durum , oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu ile açıklanmaktadır. Son zamanlarda mekanizması net aydınlatılmamış olsa da yüksek RDW ile renal yetmezlik ve SDBY seyri arasında ilişki olduğu söylenmektedir (63, 64).

2.4.5 Monosit / HDL oranı (mono/HDL)

Makrofajlar, aterosklerotik plak oluşumunun patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Plaklardaki lökositlerin çoğunluğu makrofajdır ve bu hücreler dolaşımdaki monositlerin farklılaşması ile oluşur(65). Aterosklerotik lezyonların gelişimi sırasında, kan monositleri damar duvarının intima ve subintimal katmanlarına yerleşir; burada bu hücreler düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve diğer lipidleri fagozite ederek köpük hücrelerini oluşturur(66,67). Dolaşımdaki monosit sayısı ile yeni plak oluşumu arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(68). Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) molekülleri, makrofajların migrasyonuna ve plak oluşumuna engel olur . Yapılan bir çalışmada HDL ve onun ana protein bileşeni-apolipoprotein A-I'in antiinflamatuvar özelliği olduğu gösterilmiş(69). Başka bir çalışmada hafif böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerin artmış monosit sayısı ve ciddi ateroskleroza sahip olduğu keşfedilmiş(70).

HDL kolesterol düşüklüğu, SDBY ile ilişkili dislipideminin önemli göstergelerindendir (71).Ayrıca, üremik ortam, ilerlemiş KBH de monositoz ve monosit aktivasyonunun ateroskleroza neden olduğu gösterilmektedir.

Bunlardan yola çıkılarak Mono/HDL oranında artışın kreatinin klirensinde azalma ve kronik inflamasyonla ilişkili olduğu düşünölmektedir(71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu retrospektif çalışma için Konya Eğitim ve Araştırma hastanesi nefroloji polikliniğinde ocak 2015 – haziran 2015 tarihleri arasında düzenli takip ve tedavisi yapılan 2000 prediyaliz kronik böbrek hastasının dosyası incelendi. Bu hastaların bu aralıktaki aktif enfeksiyonlarının olmadığı ve geniş rutin parametrelerinin(lipidler ,crp , kan gazı,pth gibi) bakıldığı kontrolleri başlangıç kabul edilerek bu hastalar yaklaşık 2 yıl (20-24 ay) takip edildi. Bu değerlendirme sonrasında prediyaliz kronik böbrek hastalarında hematolojik parametrelerin (neu /lenfosit, plt /lenfosit , MPW,RDW, Mono/HDL) hasta ve böbrek progresyonu ile ilişkisi incelendi. SDBY ne ilerleyen ve prediyaliz takip edilip MDRD de %30 dan fazla azalma olan hastalar progresyon göstermiş kabul edildi. Çalışmada komorbidite değerlendirmesi için Charlson Komorbidite İndeksi kullanıldı.

Dışlama kriterleri:

1-18 yaş altı hastalar

2-Evre 1-2 KBH olanlar

3- Ocak 2015 – haziran 2015 aralığındaki muayenelerinde aktif enfeksiyon bulgusu olan hastalar

4- HD ve periton diyalizi yapılan hastalar

Çalışma için N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 03.02.2017 tarihli 2017/799 sayılı kararla onay aldı. Tüm hastalar çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirildi ve kendilerine 'bilgilendirilmiş onam formu' imzalatıldı.

Çalışma grubunun ocak 2015 – haziran 2015 tarihleri arasında çalışma şartlarına uygun muayenesindeki yaş, cinsiyet, kan basıncı, boy, kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, kullandığı ilaçlar kaydedildi. Vücut kitle indeksi vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Rutin laboratuvar tetkiklerinden serum üre, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, albumin, ferritin, parathormon, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, CRP, hemogram, spot idrarda kreatinin ve protein ile venöz kan gazı değerleri kaydedildi. 2 yıllık takip sonrası üre, kreatinin, yaş ile MDRD formülüne göre GFH hesaplandı. Hastaların diyaliz, transplant, ex ve takipsiz olma durumu belirlendi.

GFH hesaplamasında kullanılan MDRD formülü (72)

Estimated GFR ($ml/min/1.73m^2$)

$$= 186 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times Age^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.210 \text{ if African - American})$$

$$= \exp(5.228 - 1.154 \times \ln(S_{Cr}) - 0.203 \times \ln(Age) - (0.299 \text{ if female}) + (0.192 \text{ if African - American}))$$

3.2 .Komorbidite Hesaplama

Hastaların hastalıkları sorgulandı ve dosya taraması yapılarak hastalıkları kaydedildi. Charlson komorbidite indeksi kullanılarak komorbidite puanları hesaplandı.

Tablo 6 Charlson Komorbidite indeksi(73)

| Charlson Komorbidite İndeksi | | | |
|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | var | yok |
| 1 | Miyokard enfarktüsü | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 | Konjestif kalp yetmezliği | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 | Periferik vasküler hastalık | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 | Serebrovasküler hastalık | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 | Demans | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 | Kronik Akciğer Hastalığı | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 | Konnektif doku hastalığı | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8 | Peptik ülser hastalığı | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9 | Hafif düzeyde karaciğer hastalığı | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10 | Diyabet | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11 | Hemipleji | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12 | Orta-şiddetli böbrek hastalığı | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13 | Son organ hasarı yapan diyabet | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14 | Herhangi tümör varlığı | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15 | Lösemi | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16 | Lenfoma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17 | Orta-şiddetli karaciğer hastalığı | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18 | Metastatik solid tümör | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19 | AIDS | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | var | yok |
| 1 | Koroner arter hastalığı | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 | Konjestif kalp yetmezliği | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 | Periferik vasküler hastalık | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 | Serebrovasküler hastalık | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 | Demans | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 | Kronik Akciğer Hastalığı | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 | Konnektif doku hastalığı | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8 | Peptik ülser hastalığı | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9 | Hafif düzeyde karaciğer hastalığı | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10 | Diyabet | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11 | Hemipleji | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12 | Orta-şiddetli böbrek hastalığı | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13 | Son organ hasarı yapan diyabet | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14 | Herhangi tümör varlığı | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15 | Lösemi | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16 | Lenfoma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17 | Orta-şiddetli karaciğer hastalığı | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18 | Metastatik solid tümör | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19 | AIDS | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83

40 yaşından sonra her 10 yıl için ilave 1 puan eklenir.

Charlson Komorbidite İndeksi komorbid durumlarla ilişkili olarak on yıllık mortalite ve sağkalım hakkında öngörü sahibi olunmasını sağlayan bir skorlama sistemidir. Toplam 19 parametreden oluşmakta, komorbiditelerin olması halinde 1-6, olmaması durumunda sıfır puan verilmektedir. İleri yaşın da komorbid durumlara katkıda bulunacağı da bilindiğinden 40 yaş üstü her 10 yıl için bir puan daha eklenerek yaşa göre adapte edilen modifiye Charlson komorbidite skoru kullanıldı. Hastanın her ek hastalığı için uygun puan verildi ve puanların toplamı ile skor elde edildi. Hastalar bu puanlara göre 2 puan ve altı hafif-orta, 3-4 puan ağır, 5 puan ve üstü çok ağır olarak gruplandırıldı(74).

3.3. Hematolojik Parametreler

Hastaların tam kan sayımından hemoglobin (Hgb),mutlak lökosit sayısı, nötrofil(neu) mutlak sayısı, lenfosit mutlak sayısı, monosit mutlak sayısı (MONO) , platelet sayısı, RDV, MPW değerleri kaydedildi. Tam kan sayımına göre mutlak nötrofil sayısı mutlak lenfosit sayısına bölünerek nötrofil /lenfosit oranı (NLO), mutlak platelet sayısı mutlak lenfosit sayısına bölünerek platelet /lenfosit oranı (PLO), mutlak monosit sayısı HDL ye bölünerek monosit /hdl (Mono/HDL) hesaplandı.

3.4.İstatistiksel Analiz

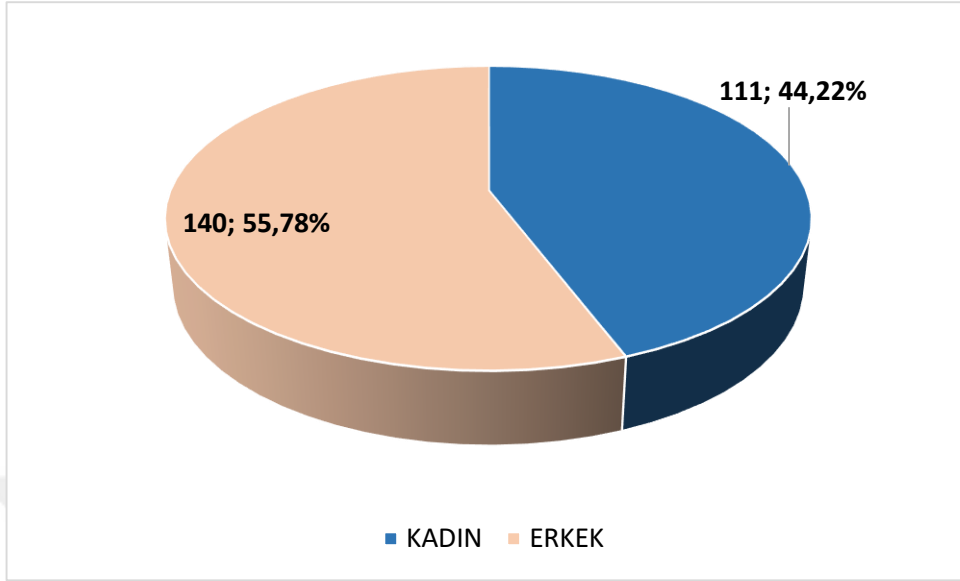
Çalışmanın analizleri SPSS 20.0 (IBM Inc., IL, Chicago, USA) paket programı ile gerçekleştirildi. Tüm değişkenlere ait tanımlayıcı ölçüler hesaplandı. İsimsel ölçekli değişkenler frekans ve yüzde oranı, oransal ölçekli değişkenler ise ortalama±S.Hata (medyan) şeklinde tablolar yardımıyla sunuldu. Oransal ölçekli değişkenler Kolmogorov-Smirnov yöntemi ile normal dağılım için analiz edildi. Değişkenlerin büyük çoğunluğunun normal dağılıma uymadığı görüldü. Bu nedenle grup karşılaştırmaları için parametrik olmayan test yöntemleri tercih edildi. İki bağımsız grup karşılaştırması için Mann-Whitney U testi, çoklu gruplar için Kruskal-Wallis testi tercih edildi. Pre ve post ölçümlerin karşılaştırılması için Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi kullanıldı. Takip edilen hastaların süre bilgisi kullanılarak Kaplan-Meier sağkalım analizleri yapıldı. Sağkalım üzerinde etken olan değişkenlerin belirlenmesi için Cox regresyon modelleri oluşturuldu. Anlamli sonuçlar ilgili grafikler ile görselleştirildi. Analizlerin tamamında tip-I hata değeri %5 alınarak $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

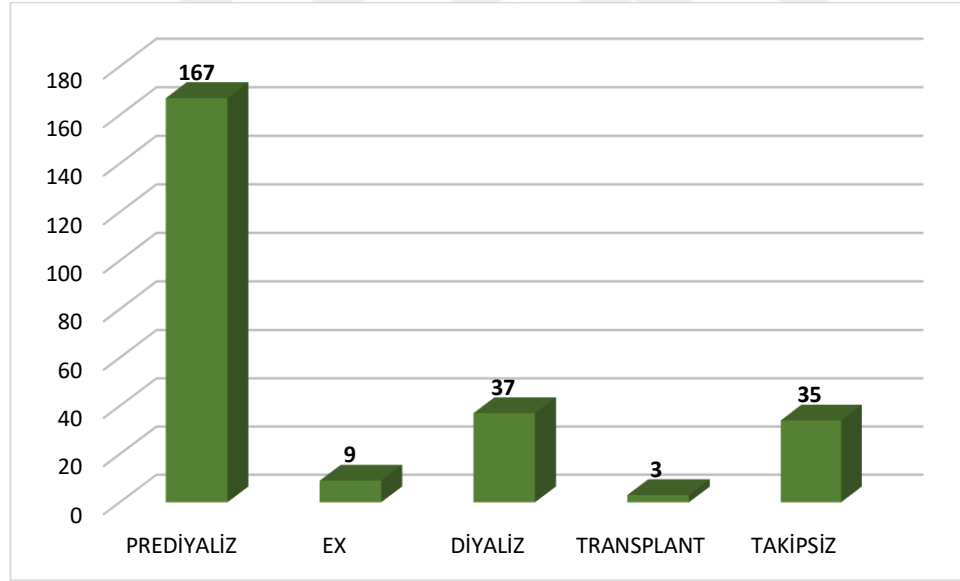
Çalışmamız için örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla belirli sayıda prediyaliz ve son dönem böbrek yetmezliği hasta gruplarından MDRD ölçüm değerleri alındı. %5 hata payı ile MDRD ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak örneklem sayısı belirlendi. Güç (power) değeri %96 ve minimum örnek büyüklüğü 107 olarak hesaplandı. Ancak gücü artırmak ve daha güçlü sonuçlar elde edebilmek için daha fazla sayıda denek çalışmaya dahil edildi. Toplam 251 hastaya ait değerler ile veri kümesi oluşturuldu. Hastalara ait çeşitli demografik özellikler, klinik ve biyokimyasal bulguların bilgileri alındı.

Çalışmaya alınan hastaların yarısından fazlası erkek (%55,8; n=140), geriye kalanı kadındı (%44,2; n=111) (Şekil 1). Çalışmaya alınan hastaların son durumlarına bakıldığında en yüksek oranı (%66,5; n=167) prediyaliz hastalarına aitti. Geriye kalan hastalar içinde diyaliz hastaları daha fazla iken (%14,7; n=37) yalnızca 3 adet transplant hastası (%1,2) vardı. Ex olan 9 hasta(%3,6) ve çeşitli nedenler ile takip edilemeyen 35 (%13,9) hasta oldu (Şekil 2). Hastaların komorbiditesi Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi ile hesaplandı. Bu yöntemle hesaplandığında komorbidite puanları 12'ye kadar yükseliyordu. En yüksek oran (%17,9) komorbidite puanı 4 olan grupken, en düşük oran ise komorbidite puanı 1 olan gruptaydı. Genel olarak yüksek oranlar 2 ile 7 puanı arasındaydı. Hastaların primer hastalıkları toplam sekiz grupta toplandı. En yüksek oran DM (%29,5; n=74) ve sonrasında HT (%24,7; n=62) ile glomerulonefrit (%10,4; n=26) hastalıklarına aitti (Şekil 3). Kullanılan ilaçlar incelendiğinde ise en yüksek oranda kalsiyum kanal blokleri (%48,2) olduğu görüldü. Sonra sırasıyla ilaç kullanım oranları β -bloker (%35,1), ARB (%33,5), diüretik (%32,7), α -bloker (%21,5), ACE inhibitörü (%17,9) ve allopurinol (%17,5) şeklinde saptandı.

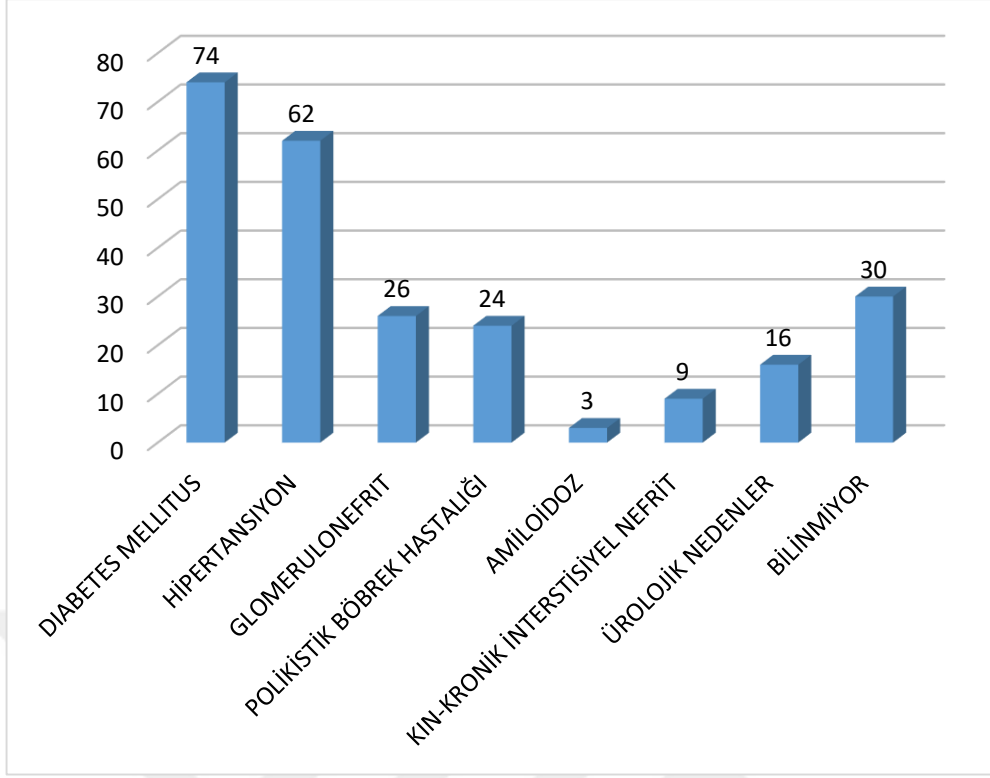
Hastaların son durumlarından ex olan ve takip edilemeyen hastalar dışlanarak prediyaliz ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) grupları oluşturuldu. Buna göre 167 hasta (%80,7) prediyaliz dönemde, 40 hasta (%19,3) ise son dönem böbrek yetmezliği evresindeydi (Şekil 4). Ayrıca prediyaliz hastalarında yapılan tedavi uygulamaları sonucunda %81,4 (n=136) oranında MDRD değerinde %30'dan az azalma, 31 hastada ise (%18,6) MDRD değerinde %30'dan fazla azalma tespit edildi (Şekil 5).



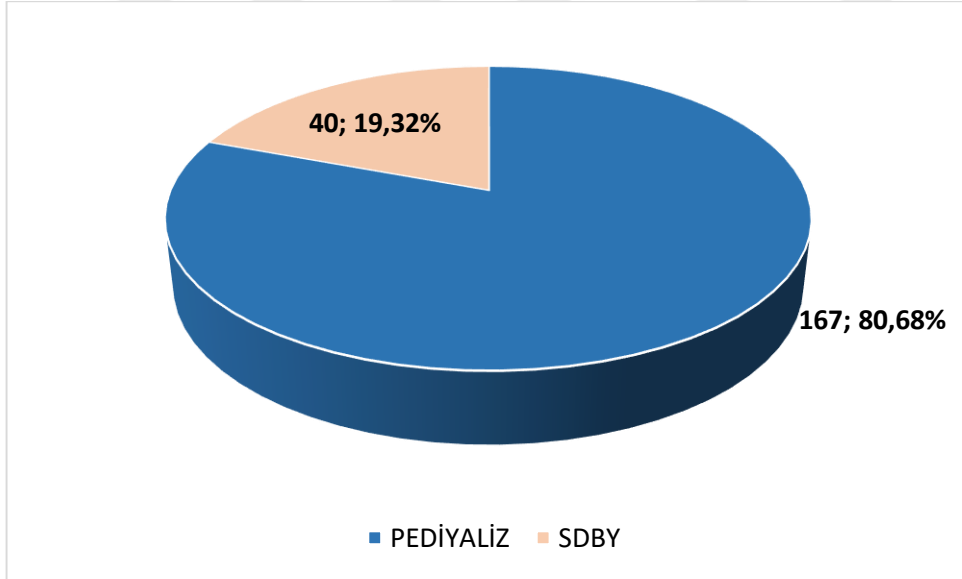
Şekil 1 Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet oranları



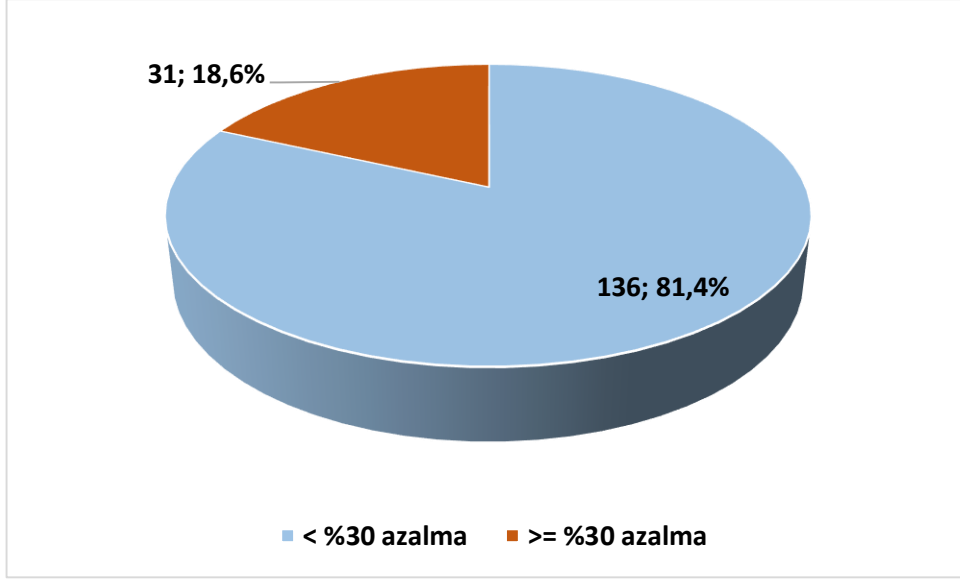
Şekil 2 Çalışmaya alınan hastaların son durumları



Şekil 3 Çalışmaya alınan hastaların primer hastalıkları



Şekil 4 Çalışmaya alınan hastalarda son dönem böbrek yetmezliği oranı



Şekil 5 Prediyaliz takip edilen hastalarda MDRD azalma oranları

Demografik özellikler MDRD evrelerine göre karşılaştırıldı.3.,4. ve 5. evreler için tüm demografik, klinik ve biyokimyasal karşılaştırmalar yapıldı. Cinsiyet evreler arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,006$). Kadın hastalarda evre arttıkça oran da artıyordu ancak erkek hastalarda evre arttıkça hasta oranı azalıyordu. Komorbidite sayıları, primer hastalıklar ile ilişkili değildi. İlaç kullanımları içerisinde yalnızca Ca kanal blokleri kullanımı evreler ile anlamlı ilişkiye sahipti ($p=0,022$). Evre arttıkça ilaç kullanan hastaların oranı da artış gösterdi. ACE inhibitörü ve ARB kullanan hastalarda evre arttıkça hasta oranı azalıyordu. β -bloker kullanan hastaların oranı da evreler ile doğru orantılıydı (Tablo.7). Hastaların oransal ölçekli demografik özellikleri ise evreler arasında anlamlı farklılık göstermedi. Bedensel özelliklerin tamamı 4.evrede düşüş gösterdi. Boy uzunluğu ise 4.evre hastalarında daha yüksekti (Tablo.8). Hastaların kan basıncı ve lipid ölçümleri evreler arasında farklı değildi. pH ve bikarbonat farkları anlamlıydı. 5.evre hastalarında bikarbonat daha düşüktü. Bunun yanı sıra PTH ölçümleri de evre ile birlikte artış gösterdi ($p<0,001$) (Tablo.9). Hemogram ölçümleri içerisinde Hgb, HbA1c ve RDW farklılık gösterdi. RDW, 4.evre hastalarında daha yüksekti. Oranlar içerisinde yalnızca PLR farkı anlamlıydı. 3. ve 4.evre hastaları arasında PLO değeri artış gösteriyordu (Tablo.10).

Tablo.7 KBH evrelerine göre hastaların demografik ve ilaç kullanım özellikleri

| MDRD evre | | 3 (Orta) | 4 | 5 | P |
|-----------------|------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|
| | | N (%) n= 124 | (Şiddetli) N (%) n=95 | (prediyaliz) N (%) n=32 | |
| Cinsiyet | <i>Kadın</i> | 48 (38,7) | 42 (44,2) | 21 (65,6) | 0,006* |
| | <i>Erkek</i> | 76 (61,3) | 53 (55,8) | 11 (34,4) | |
| Kororbidite | <i>Hafif-orta</i> | 17(13,7) | 8(8,4) | 4(12,5) | 0,480 |
| | <i>Ağır</i> | 41 (33) | 31 (32,6) | 12 (37,5) | |
| | <i>Çok Ağır</i> | 66(53,2) | 56(58,9) | 16(50) | |
| İkinci Hastalık | <i>DM</i> | 33 (26,6) | 36 (37,9) | 8 (25) | 0,806 |
| | <i>HT</i> | 31 (25) | 29 (30,5) | 5 (15,6) | |
| | <i>Glomerulonefrit</i> | 19 (15,3) | 4 (4,2) | 3 (9,4) | |
| | <i>PKBH</i> | 13 (10,5) | 5 (5,3) | 5 (15,6) | |
| | <i>Amiloidoz</i> | 2 (1,6) | 0 | 1 (3,1) | |
| | <i>Kin-Kronik</i> | 3 (2,4) | 3 (3,2) | 2 (6,3) | |
| | <i>İnterstisiyel</i> | | | | |
| | <i>Nefrit</i> | | | | |
| | <i>Ürolojik</i> | 10(8,1) | 2 (2,1) | 3 (9,4) | |
| | <i>nedenler</i> | | | | |
| | <i>Bilinmeyen</i> | 13 (10,5) | 16 (16,8) | 5 (15,6) | |
| ACE İn. | <i>Evet</i> | 27 (21,8) | 16 (16,8) | 5(15,6) | 0,452 |
| | <i>Hayır</i> | 97 (78,2) | 79(82,4) | 27 (84,4) | |
| ARB | <i>Evet</i> | 47 (37,9) | 33 (34,7) | 7 (21,9) | 0,174 |
| | <i>Hayır</i> | 77 (62,1) | 62 (65,3) | 25 (78,1) | |
| Diüretik | <i>Evet</i> | 42 (33,9) | 36 (37,9) | 8 (25) | 0,690 |
| | <i>Hayır</i> | 82 (66,1) | 59 (62,1) | 24 (75) | |
| β-bloker | <i>Evet</i> | 37 (29,7) | 36 (37,9) | 16 (50) | 0,124 |
| | <i>Hayır</i> | 87 (70,3) | 59 (62,1) | 16 (50) | |

| | | | | | |
|------------------|--------------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| Ca kanal blokeri | <i>Evet</i> | 52 (41,5) | 49 (51,6) | 22 (68,8) | 0,022* |
| | <i>Hayır</i> | 72(58,5) | 46 (48,4) | 10 (31,2) | |
| α -bloker | <i>Evet</i> | 24 (19,4) | 25 (26,3) | 5 (15,6) | 0,683 |
| | <i>Hayır</i> | 100(80,6) | 67 (73,7) | 27 (84,4) | |
| Allopurinol | <i>Evet</i> | 27 (21,8) | 18 (19) | 2 (6,2) | 0,145 |
| | <i>Hayır</i> | 97 (78,2) | 77 (81) | 28 (93,8) | |

Tablo. 8KBH evrelerine göre hastaların demografikve fiziksel özellikleri

| KBH evre | 3 (Orta) | 4 (Şiddetli) | 5(prediyaliz) | <i>P</i> |
|-----------------|------------------|--------------|-------------------------|-------------------|
| | (n=124) | (n=95) | (n=32) | |
| | Ortalama±St.Hata | | | |
| İlk yaş | 56,26±1,24 | 59,34±1,40 | 59,23±2,21 | 0,483 |
| Son yaş | 56,77±1,33 | 60,01±1,47 | 60,54±2,44 | 0,430 |
| Takip süresi | 24,24±0,24 | 21,44±0,64 | 13,56±1,92 ^a | <0,001* |
| Boy | 162,93±1,23 | 163,45±1,41 | 160,72±2,49 | 0,334 |
| Ağırlık | 79,77±1,79 | 75,79±2,22 | 77,89±3,58 | 0,351 |
| VKİ | 30,21±0,77 | 28,40±0,85 | 30,31±1,47 | 0,346 |
| Bel | 98,41±1,93 | 93,79±1,87 | 97,67±2,45 | 0,264 |
| Kalça | 102,56±1,87 | 97,40±2,27 | 106,0±4,06 | 0,244 |
| Bel/Kalça oranı | 0,96±0,01 | 0,97±0,01 | 0,93±0,03 | 0,494 |

Tablo.9KBH evrelerine göre hastaların klinik özellikleri ve lipid değerleri

| KBH evre | 3 (Orta) | 4 (Şiddetli) | 5 (prediyaliz) | <i>p</i> |
|------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------|
| | (n=124) | (n=95) | (n=32) | |
| | Ortalama±St.Hata | | | |
| SKB | 134,51±2,22 | 141,84±2,79 | 142,11±5,92 | 0,085 |
| DKB | 87,86±1,37 | 88,79±1,75 | 90,78±3,20 | 0,851 |
| Ph | 7,35±0,008 | 7,32±0,008 | 7,33±0,011 | 0,032* |
| HCO ₃ | 21,84±0,50 | 21,69±0,54 | 19,64±0,77 ^a | 0,025* |
| PTH | 111,29±11,59 ^a | 209,07±16,39 ^b | 373,22±72,92 ^{a,b} | <0,001* |
| Glukoz | 116,89±6,26 | 112,21±5,64 | 110,28±8,50 | 0,706 |
| T.Kolesterol | 208,59±5,65 | 203,90±6,11 | 197,25±8,03 | 0,441 |
| LDL | 132,59±4,44 | 128,21±4,73 | 126,99±6,83 | 0,492 |
| HDL | 41,94±1,24 | 42,04±1,67 | 42,73±0,73 | 0,498 |
| TG | 177,12±12,09 | 179,86±14,83 | 147,36±15,92 | 0,257 |

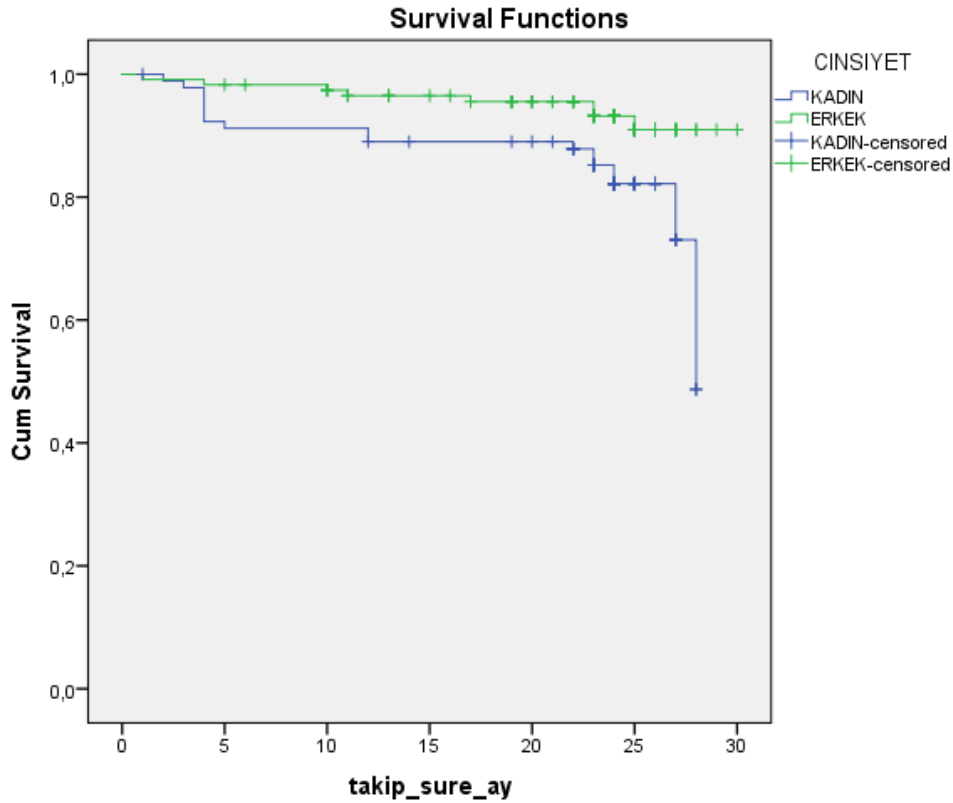
Tablo.10 KBH evrelerine göre hastaların hemogram değerleri

| KBH evre | 3 (Orta) (n=124) | 4 (Şiddetli) (n=95) | 5 (prediyaliz) (n=32) | |
|----------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| | Ortalama±St.Hata | | | p |
| Hgb | 13,93±0,19 ^a | 12,45±0,18 | 11,10±0,24 ^a | <0,001* |
| HbA1C | 8,33±0,69 | 6,23±0,44 ^a | 7,78±0,45 | 0,047* |
| Nötrofil | 4584±137 | 4595±154 | 4724±308 | 0,837 |
| Lenfosit | 2233±144 | 1888±82 | 1854±97 | 0,052 |
| Monosit | 588,5±23,5 | 519,1±20,6 | 589,0±37,2 | 0,058 |
| Platelet | 236,07±6,10 | 240,35±7,84 | 224,0±8,91 | 0,531 |
| RDW | 13,92±0,15 | 14,93±0,42 ^a | 13,88±0,16 | 0,020* |
| MPV | 11,67±0,94 | 10,59±0,10 | 10,45±0,18 | 0,471 |
| CRP | 5,69±0,76 | 5,42±0,40 | 5,26±0,86 | 0,061 |
| NLO | 2,39±0,10 | 2,66±0,11 | 2,77±0,29 | 0,084 |
| PLO | 0,122±0,004 | 0,138±0,005 ^a | 0,133±0,010 | 0,030* |
| Mono/HDL | 14,47±0,71 | 12,82±0,70 | 13,94±0,88 | 0,121 |

Biyokimya ölçümlerinden ürik asit, Na ve spot kreatinin evreler arasında farklı bulunmadı. Bunun dışında kalan tüm ölçümler anlamlı düzeyde farklıydı. Üre ve kreatinin değerleri evreler ile uyumlu olarak artış gösterdi. K ve Ca 4.evre hastalarında daha yüksek iken P değeri 5.evre hastalarında yüksek bulundu. Albümin 1.evre hastalarında daha yüksekti. Ferritin, spot protein ve prt/kre oranı evreler ile uyumlu olarak artış gösterdi (Tablo.11). Evreler içerisinde 5.evreye ait olduğundan hastalara ait takip süresi baz alınarak sağkalım analizleri yapıldı. Erkeklerin sağkalım ortalaması kadınlara göre daha yüksekti. Kadınların sağkalım ortalama değeri 25,1 ay iken erkeklerde 28,7 ay bulundu. Tüm hastalara ait sağkalım ortalaması ise 27,5 ay olarak hesaplandı (Şekil.6). 5. evre için Cox regresyon analizi uygulandı. Evre grupları arasında farklılığı anlamlı bulunan değişkenler için model oluşturuldu. Forward stepwise yöntemi ile modele anlamlı katkı yapan değişkenler belirlenmeye çalışıldı. Yalnızca kreatin değişiminin anlamlı olduğu gözlemlendi (p=0,017, HR=4,15 (%95 CI: 1,28-13,37)).

Tablo.11KBH evrelerine göre hastaların biyokimya değerleri

| KBH evre | 3 (Orta) (n=124) | 4 (Şiddetli) (n=95) | 5 (prediyaliz) (n=32) | |
|-----------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|----------|
| | Ortalama±St.Hata | | | p |
| Üre | 61,81±2,06 ^a | 99,45±3,49 | 155,90±9,05 ^a | <0,001* |
| Kreatinin | 1,71±0,023 ^a | 2,83±0,062 ^b | 5,16±0,29 ^{a,b} | <0,001* |
| Ürik asit | 7,21±0,17 | 7,16±0,18 | 7,00±0,31 | 0,584 |
| Na | 137,07±0,28 | 136,85±0,29 | 136,23±0,76 | 0,508 |
| K | 4,69±0,050 | 4,91±0,06 ^a | 4,69±0,103 | 0,042* |
| Ca | 9,21±0,052 | 9,58±0,654 | 8,71±0,167 ^a | 0,001* |
| P | 3,26±0,05 | 3,69±0,07 | 4,74±0,23 ^a | <0,001* |
| Albümin | 4,05±0,038 ^a | 3,88±0,047 | 3,81±0,080 | 0,011* |
| Ferritin | 100,93±14,42 | 130,60±20,24 | 225,08±54,24 ^a | 0,025* |
| PrtSPOT | 111,20±18,37 | 174,95±21,54 | 239,74±47,59 | <0,001* |
| KreSPOT | 89,80±5,94 ^a | 75,06±4,58 | 69,62±7,91 ^a | 0,263 |
| Prt/Kre | 1,309±0,17 | 2,431±0,28 | 3,367±0,44 ^a | <0,001* |



Şekil.6 KBH’de evre-5 için cinsiyet ayrımında sağkalım eğrileri

Takipte ex olan ve takibi bırakan hastalar çıkarıldıktan sonra hastalar prediyaliz ve SDBY olarak 2 gruba ayrıldı. Prediyaliz ve SDBY hasta gruplarında klinik tablo ve biyokimyasal ölçümler karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler olan demografik özellikler ve ilaç kullanımı oranları Tablo 12’de gösterildi. Cinsiyetin gruplar üzerinde etkisi bulunmadı. Her iki grupta da erkek oranı daha yüksekti. Komorbidite puanı 6 ve daha az olanların oranları her iki grupta da daha yüksekti. Primer hastalıklardan DM, glomerulonefrit ve kronik interstisiyel nefrit SDBY hastalarında, HT, amiloidoz ve ürolojik nedenler ise prediyaliz hastalarında daha yüksek oranlara sahiptiler. Kullanılan ilaçlarda ise diüretik, β -bloker ve Ca kanal blokeri kullanım oranları anlamlı düzeyde farklı bulundu. SDBY hasta grubunda bu ilaçların kullanım oranları daha yüksekti. Hastaların yaş ve fiziksel özelliklerine ait ölçümler Tablo 12’de karşılaştırıldı. Başvuru dönemi ve tedavi sonrası yaş ortalamaları farklı değildi. Genel olarak yaş ortalaması 56-58 yıl arasında hesaplandı. Takip süresi prediyaliz hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek idi. Boy uzunluğu prediyaliz hasta grubunda anlamlı düzeyde daha kısa, kalça ölçüsü ise daha fazla idi. Ayrıca bel/kalça oranı SDBY hasta grubunda daha yüksek bulundu (Şekil 13).

Tablo 12 Prediyaliz ve SDBY hastalarının demografik ve ilaç kullanımı özellikleri

| Son durum | | Prediyaliz | SDBY | P |
|------------------|------------------------|------------|-----------|--------|
| | | n=167 | n=40 | |
| | | N (%) | N (%) | |
| Cinsiyet | <i>Kadın</i> | 77 (46,1) | 14 (35) | 0,205 |
| | <i>Erkek</i> | 90 (53,9) | 26 (65) | |
| Komorbidite | <i>Hafif-orta</i> | 19(82,6) | 4(17,4) | 0,647 |
| | <i>Ağır</i> | 57(82,6) | 12(17,4) | |
| | <i>Çok ağır</i> | 91(79,2) | 24(20,8) | |
| Primer Hastalık | <i>DM</i> | 47 (28,1) | 18 (45) | 0,120 |
| | <i>HT</i> | 46 (27,5) | 8 (20) | |
| | <i>Glomerulonefrit</i> | 18 (10,8) | 5 (12,5) | |
| | <i>PKBH</i> | 17 (10,2) | 3 (7,5) | |
| | <i>Amiloidoz</i> | 3 (1,8) | 0 (0) | |
| | <i>Kin-Kronik</i> | 6 (3,6) | 3 (7,5) | |
| | <i>İnterstisyel</i> | | | |
| | <i>Nefrit</i> | | | |
| | <i>Ürolojik</i> | 12 (7,2) | 1 (2,5) | |
| | <i>nedenler</i> | | | |
| | <i>Bilinmeyen</i> | 18 (10,8) | 2 (5) | |
| | | | 0,735 | |
| ACE İnhi | <i>Evet</i> | 30 (18) | 10 (25) | 0,276 |
| | <i>Hayır</i> | 137 (82) | 30 (75) | |
| ARB | <i>Evet</i> | 66 (39,5) | 13 (32,5) | 0,437 |
| | <i>Hayır</i> | 101 (60,5) | 27 (67,5) | |
| Diuretik | <i>Evet</i> | 52 (31,1) | 22 (55) | 0,004* |
| | <i>Hayır</i> | 115 (68,9) | 18 (45) | |
| β-bloker | <i>Evet</i> | 54 (32,3) | 22 (55) | 0,007* |
| | <i>Hayır</i> | 113 (67,7) | 18 (45) | |
| Ca kanal blokeri | <i>Evet</i> | 80 (47,9) | 26 (65) | 0,049* |
| | <i>Hayır</i> | 87 (52,1) | 14 (35) | |
| α-bloker | <i>Evet</i> | 33 (19,8) | 13 (32,5) | 0,086 |
| | <i>Hayır</i> | 134 (80,2) | 27 (67,5) | |
| Allopurinol | <i>Evet</i> | 33 (19,8) | 8 (20) | 0,986 |
| | <i>Hayır</i> | 134 (80,2) | 32 (80) | |

Tablo 13 Prediyaliz ve SDBY hastalarının demografik ve fiziksel özellikleri

| Son durum | Prediyaliz (n=167) | | SDBY (n=40) | P |
|-----------------|--------------------|---------------------------|-----------------|---------|
| | | Ortalama±St.Hata (Medyan) | | |
| İlk yaş | yl | 56,51±1,04 (57) | 56,20±2,16 (59) | 0,946 |
| Son yaş | yl | 58,20±1,06 (59) | 57,25±2,15 (60) | 0,707 |
| Takip süresi | Ay | 24,20±0,17 (24) | 13,62±1,28 (12) | <0,001* |
| Boy | Cm | 162,3±1,04 | 166,9±1,94 | 0,040* |
| Ağırlık | Kg | 77,95±1,59 | 77,18±2,88 | 0,659 |
| VKİ | kg/m ² | 29,66±0,67 | 27,95±1,32 | 0,204 |
| Bel | cm | 96,34±1,58 | 92,32±12,34 | 0,374 |
| Kalça | cm | 102,3±1,62 | 92,09±3,34 | 0,007* |
| Bel/Kalça oranı | -- | 0,95±0,015 | 1,01±0,027 | 0,016* |

Sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri farklı bulundu. SDBY hastalarında SKB 152,00±5,68 mmHg, DKB ise 94,38±2,54 mmHg hesaplandı. pH düzeyi prediyaliz hasta grubunda biraz daha yüksekti. PTH düzeyi SDBY hasta grubunda oldukça yüksek bulundu (Şekil 10). Glukoz ve lipid değerleri farklı değildi (Tablo 14). Hemogram parametrelerinden Hgb ve lenfosit prediyaliz hasta grubunda anlamlı düzeyde daha yüksekti (Şekil 11). Nötrofil, monosit ve platelet değerleri birbirine yakındı. Ancak nötrofil/lenfosit (NLO) oranı gruplar arasında farklı bulundu ve SDBY hasta grubunda daha yüksekti. PLO ve Mono/HDL oranları ortalamaları birbirine yakındı (Tablo 15)

Tablo 14 Prediyaliz ve SDBY hastalarının klinik özellikleri ve lipid değerleri

| Son durum | Prediyaliz (n=167) | | SDBY (n=40) | P |
|------------------|--------------------|------------------|--------------|---------|
| | | Ortalama±St.Hata | | |
| SKB | mmHg | 134,02±1,64 | 152,00±5,68 | 0,003* |
| DKB | mmHg | 86,67±1,17 | 94,38±2,54 | 0,010* |
| Ph | | 7,34±0,006 | 7,31±0,010 | 0,019* |
| HCO ₃ | | 21,39±0,39 | 20,81±0,81 | 0,314 |
| PTH | | 155,93±11,33 | 340,58±60,57 | <0,001* |
| Glukoz | | 112,21±4,29 | 120,0±10,78 | 0,662 |
| T.Kolesterol | | 204,19±3,87 | 204,68±11,49 | 0,740 |
| LDL | | 130,94±3,34 | 129,14±8,23 | 0,744 |
| HDL | | 43,51±1,09 | 41,16±1,79 | 0,232 |
| TG | | 166,97±8,71 | 196,13±29,76 | 0,642 |

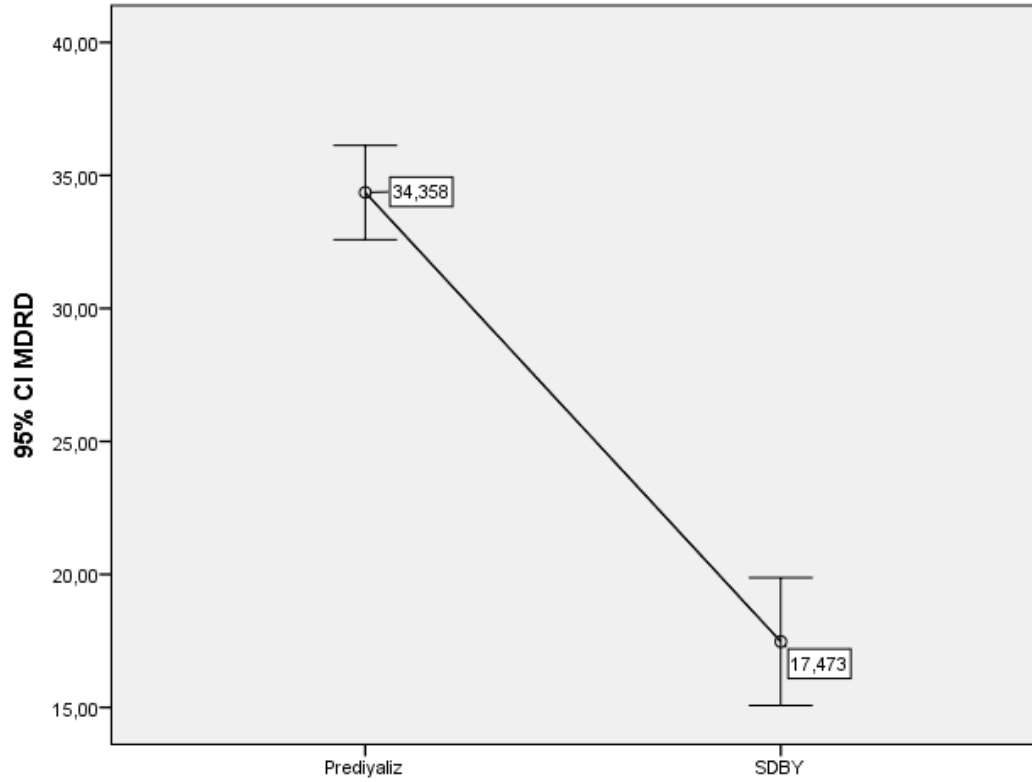
Tablo 15 Prediyaliz ve SDBY hastalarının hemogram değerleri

| Son durum | Prediyaliz (n=167) | SDBY (n=40) | | |
|-----------|-----------------------|--------------|------------------|---------|
| | | | Ortalama±St.Hata | P |
| Hgb | 13,53±0,16 | 11,71±0,25 | | <0,001* |
| HbA1C | 7,96±0,84 | 7,00±0,39 | | 0,536 |
| Nötrofil | 4566,6±123,3 | 4607,6±233,6 | | 0,658 |
| Lenfosit | 2087,1±95,5 | 1748,5±86,1 | | 0,031* |
| Monosit | 568,6±18,76 | 531,7±34,60 | | 0,187 |
| Platelet | 237,76±5,33 | 225,9±10,54 | | 0,349 |
| RDW | 14,26±0,24 | 14,14±0,19 | | 0,441 |
| MPV | 11,35±0,66 | 10,42±0,15 | | 0,166 |
| CRP | 5,60±0,56 | 5,09±0,63 | | 0,270 |
| NLO | 2,46±0,91 | 2,78±0,17 | | 0,020* |
| PLO | 0,12±0,004 | 0,13±0,006 | | 0,116 |
| Mono/HDL | 13,90±0,57 | 13,42±0,97 | | 0,856 |

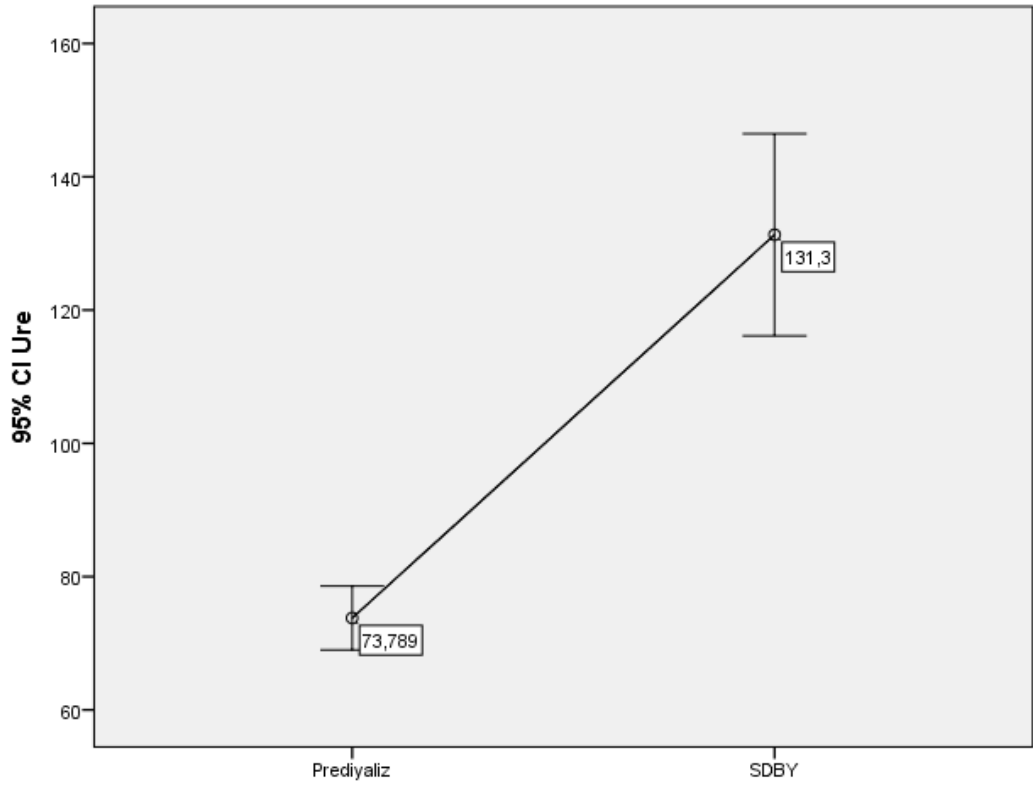
Çalışmanın temelini oluşturan MDRD ile diğer mineral ölçümleri karşılaştırmaları yapıldı. Sonuçlar Tablo 11’de sunuldu. Değişkenlerin çoğu gruplar arasında anlamlı farklılığa sahipti. MDRD değerleri prediyaliz hastalarında daha yüksek iken (Şekil 7) üre ve kreatinin ölçümleri SDBY hasta grubunda daha yüksekti (Şekil 8 ve 9). Ürik asit farklı bulunmazken Na ölçümleri farkı anlamlılığa yakın bulundu. K ve P ortalamaları SDBY hasta grubunda daha yüksek iken Ca ve albümin ölçümü prediyaliz hasta grubunda daha yüksekti. Ferritin değeri SDBY hastalarında oldukça yüksek bulundu. Prt/kre oranı SDBY hasta grubunda daha yüksek ölçüm değerine sahipti (Şekil 12).

Tablo 16 Prediyaliz ve SDBY hastalarının biyokimya ve mineral değerleri

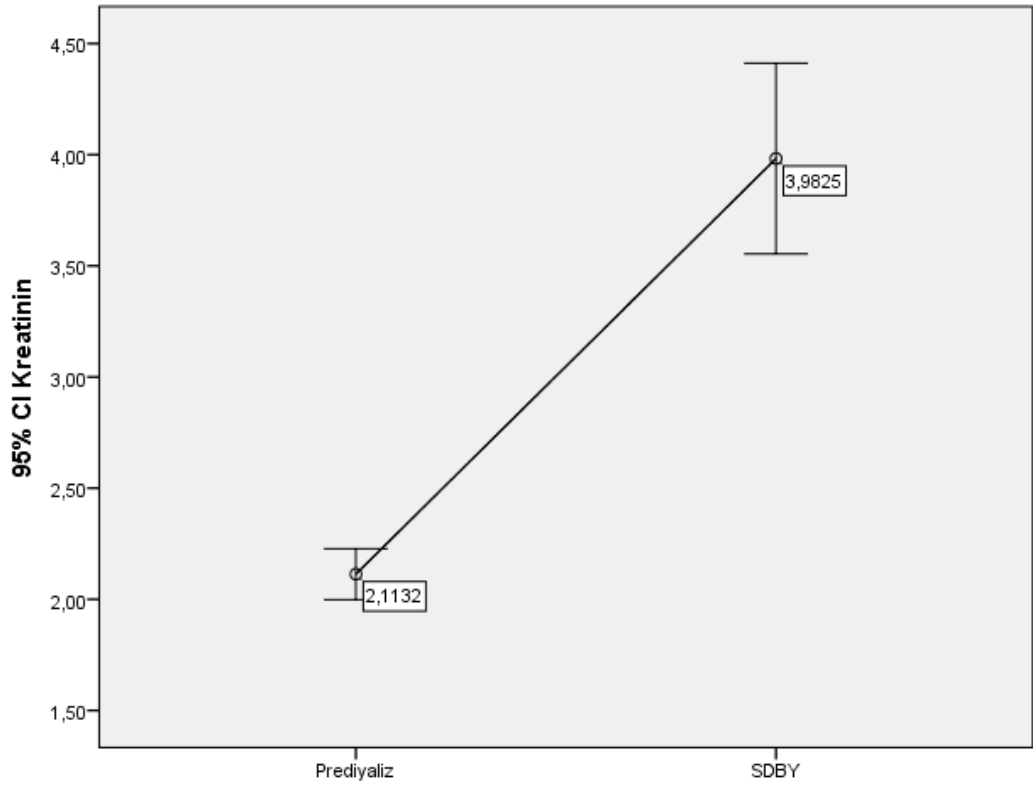
| Son durum | Prediyaliz (n=167) | SDBY (n=40) | P |
|-----------|-----------------------|--------------|---------|
| | Ortalama±St.Hata | | |
| MDRD | 34,35±0,89 | 17,47±1,18 | <0,001* |
| Üre | 73,79±2,42 | 131,30±7,49 | <0,001* |
| Kreatinin | 2,11±0,05 | 3,98±0,21 | <0,001* |
| Ürik asit | 7,15±0,13 | 7,53±0,25 | 0,386 |
| Na | 137,0±0,23 | 135,8±0,56 | 0,071 |
| K | 4,74±0,04 | 4,95±0,08 | 0,017* |
| Ca | 9,15±0,042 | 8,54±0,118 | <0,001* |
| P | 3,40±0,052 | 4,16±0,140 | <0,001* |
| Albümin | 4,02±0,032 | 3,75±0,074 | 0,001* |
| Ferritin | 98,77±11,67 | 197,54±46,55 | 0,007* |
| PrtSPOT | 102,46±12,40 | 296,0±45,08 | <0,001* |
| KreSPOT | 81,27±4,48 | 84,23±10,14 | 0,668 |
| Prt/Kre | 1,40±0,14 | 3,64±0,44 | <0,001* |



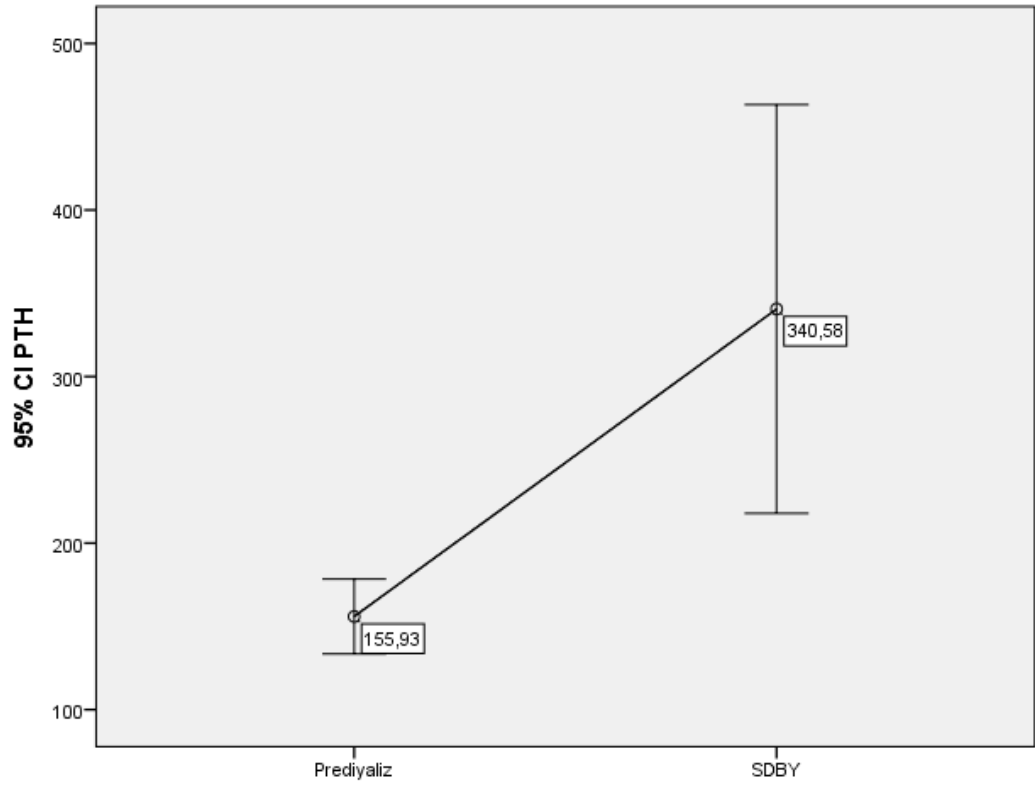
Şekil 7 Hastaların son durumlarına göre MDRD değerleri



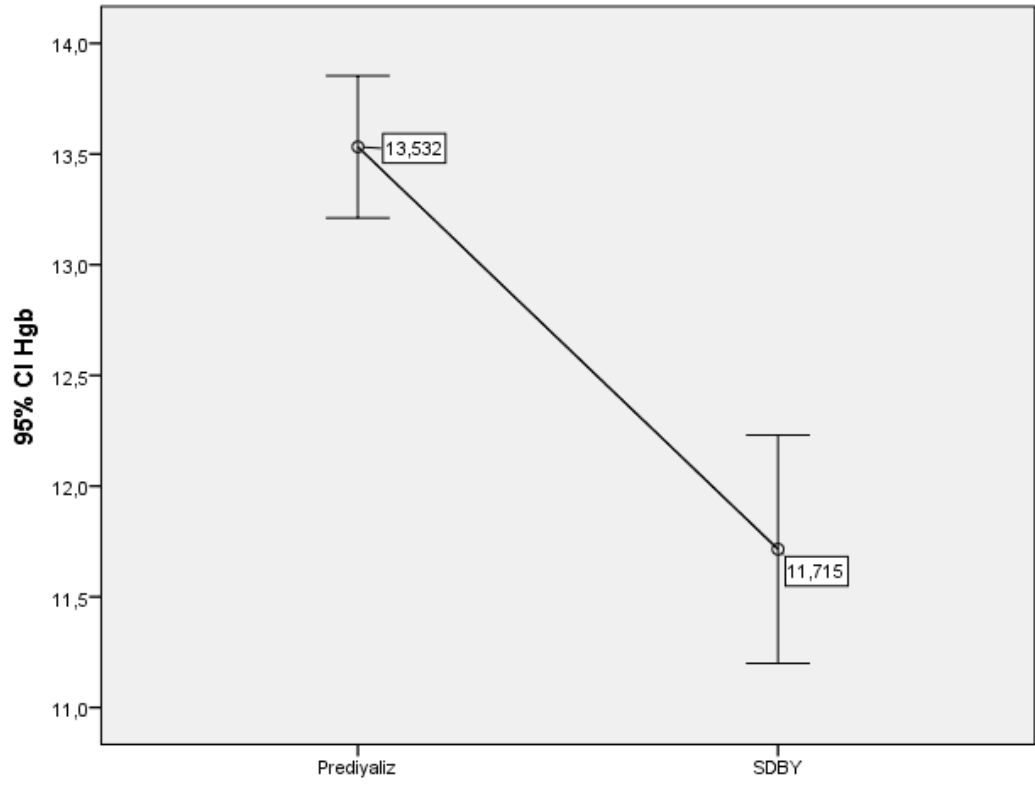
Şekil 8 Hastaların son durumlarına göre Üre değerleri



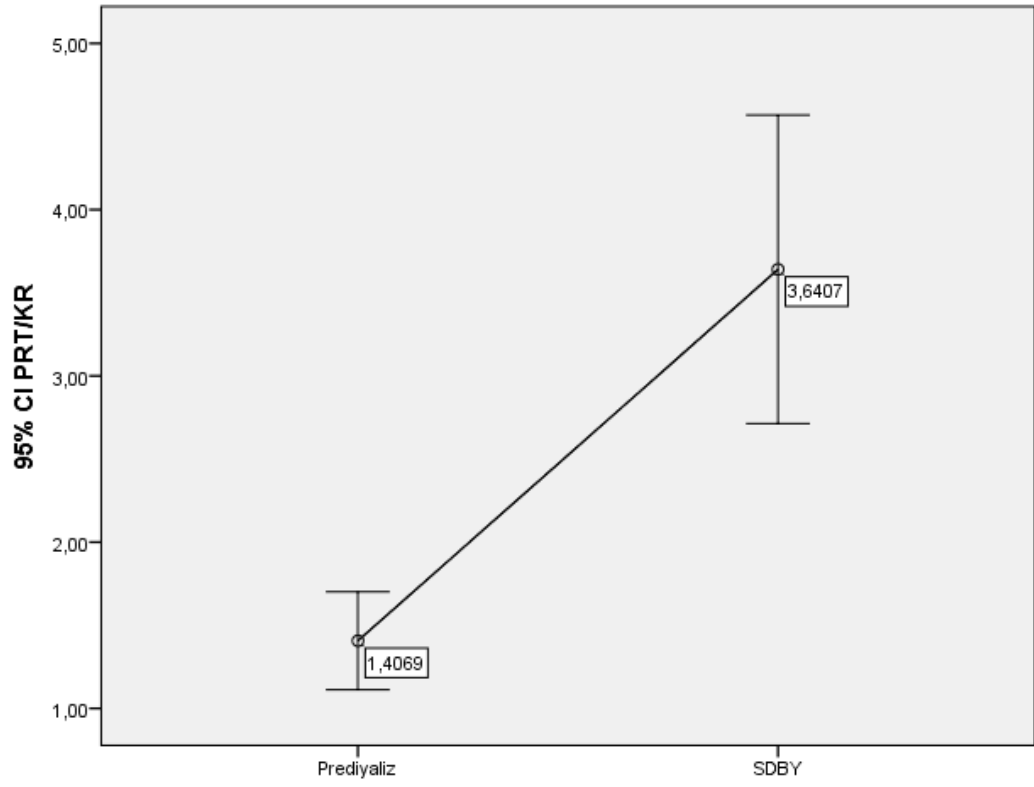
Şekil 9 Hastaların son durumlarına göre kreatinin değerleri



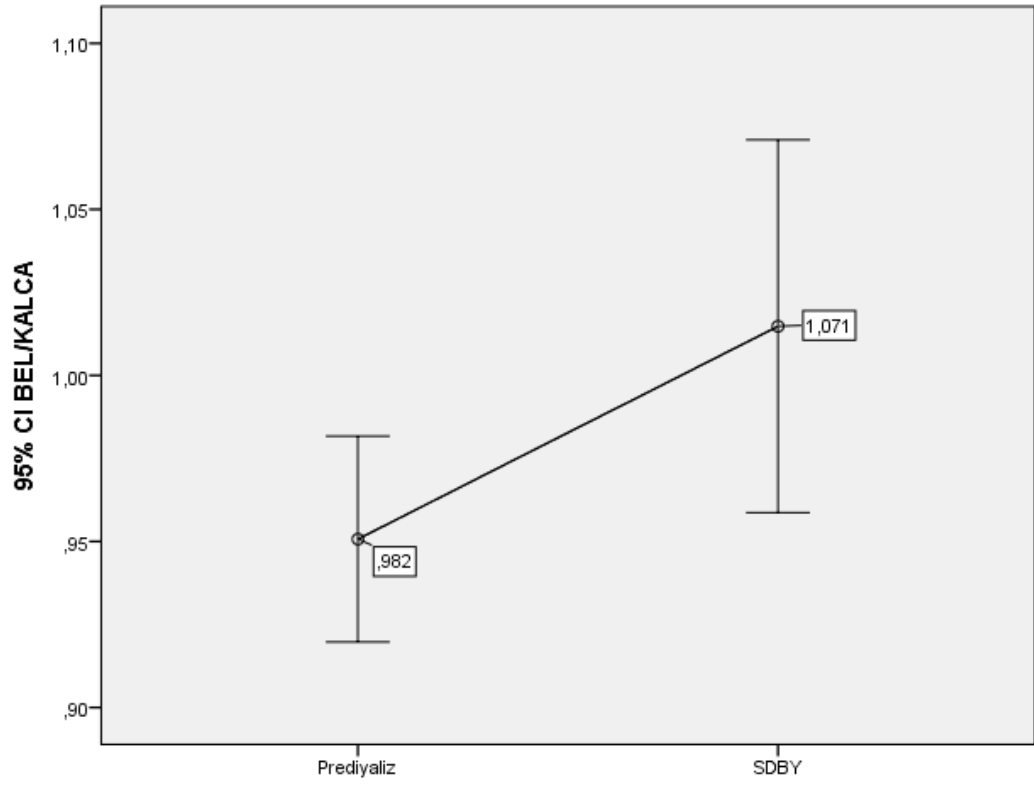
Şekil 10 Hastaların son durumlarına göre PTH değerleri



Şekil 11 Hastaların son durumlarına göre Hgb değerleri



Şekil 12 Hastaların son durumlarına göre prt/kre oranı değerleri



Şekil 13 Hastaların son durumlarına göre bel/kalça oranı değerleri

Prediyaliz grubu hastalar MDRD ölçüm değerlerine göre %30'dan az ve fazla azalma gösterenler şeklinde iki gruba ayrıldı ve tüm ölçüm parametreleri karşılaştırıldı. Cinsiyet, komorbidite ve primer hastalık oranlarının MDRD azalma durumu üzerinde etkisi saptanmadı. %30'dan fazla azalma görülen grupta DM, glomerulonefrit ve ürolojik nedenlere ait oranlar daha yüksekti. İlaç kullanımları genel olarak gruplar arasında birbirine yakın oranlara sahipti. Yalnızca diüretik kullanan hastaların oranları arasındaki fark anlamlılığa yakındı (Tablo 17). Başvuru dönemi ve takip sonrası belirlenen yaş ile VKİ bileşenlerine ait ölçümlerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak kalça çevresi değeri %30'dan az azalma görülen hastalarda $103,79 \pm 1,75$ cm iken %30'dan fazla azalama görülen hasta grubunda daha düşüktü ($93,15 \pm 3,91$ cm). Bel çevresi ve bel/kalça oranı değerleri farklı değildi (Tablo 18).

Tablo 17 Prediyaliz grubu hastalarda MDRD azalma durumuna göre demografik özellikler ve ilaç kullanımı durumu

| Prediyaliz | | %30'dan az | %30'dan fazla | P |
|------------------|------------------------|---------------|---------------|-------|
| | | azalma(=136) | azalma (n=31) | |
| | | N (%) | N (%) | |
| Cinsiyet | <i>Kadın</i> | 62 (45,5) | 15 (48,4) | 0,883 |
| | <i>Erkek</i> | 74 (54,5) | 16 (51,6) | |
| Komorbidite | <i>Hafif-orta</i> | 15(78,9) | 4(21,1) | 0,698 |
| | <i>Ağır</i> | 49(84,5) | 9(15,5) | |
| | <i>Çok ağır</i> | 72(80,0) | 18(20) | |
| Primer Hastalık | <i>DM</i> | 36 (26,5) | 10 (32,3) | 0,937 |
| | <i>HT</i> | 40 (29,4) | 5 (16,1) | |
| | <i>Glomerulonefrit</i> | 13 (9,5) | 5 (16,1) | |
| | <i>PKBH</i> | 14 (10,3) | 3 (9,7) | |
| | <i>Amiloidoz</i> | 2 (1,5) | 1 (3,2) | |
| | <i>Kin-Kronik</i> | 5 (3,7) | 1 (3,2) | |
| | <i>İnterstisiyel</i> | | | |
| | <i>Nefrit</i> | | | |
| | <i>Ürolojik</i> | 9 (6,6) | 3 (9,7) | |
| | <i>nedenler</i> | | | |
| | <i>Bilinmeyen</i> | 17 (12,5) | 3 (9,7) | |
| ACE İn | <i>Evet</i> | 23 (16,9) | 8 (25,8) | 0,317 |
| | <i>Hayır</i> | 113 (83,1) | 23 (74,2) | |
| ARB | <i>Evet</i> | 52 (38,2) | 14 (45,2) | 0,481 |
| | <i>Hayır</i> | 84 (61,8) | 17 (54,8) | |
| Diuretik | <i>Evet</i> | 39 (28,7) | 14 (45,2) | 0,079 |
| | <i>Hayır</i> | 97 (71,3) | 17 (54,8) | |
| β-bloker | <i>Evet</i> | 46 (33,8) | 9 (29) | 0,549 |
| | <i>Hayır</i> | 90 (66,2) | 22 (71) | |
| Ca kanal blokeri | <i>Evet</i> | 64 (47,1) | 16 (51,7) | 0,674 |
| | <i>Hayır</i> | 72 (52,9) | 15 (48,3) | |
| α-bloker | <i>Evet</i> | 29(21,3) | 6(19,4) | 0,671 |
| | <i>Hayır</i> | 107(78,7) | 25(80,6) | |
| Allopurinol | <i>Evet</i> | 27 (19,9) | 8 (25,8) | 0,553 |
| | <i>Hayır</i> | 109 (80,1) | 23 (74,2) | |

Tablo 18 Prediyaliz grubu hastalarda MDRD azalma durumuna göre demografik ve fiziksel özellikler

| Prediyaliz | | %30'dan az | %30'dan fazla | P |
|-----------------|-------------------|---------------------------|-------------------|---------------|
| | | azalma (n=136) | azalma (n=31) | |
| | | Ortalama±St.Hata (Medyan) | | |
| İlk yaş | yıl | 52,27±1,10 (58) | 53,10±2,98 (54) | 0,239 |
| Son yaş | yıl | 58,90±1,13 (60) | 55,03±3,00 (56) | 0,283 |
| Takip süresi | ay | 24,36±0,16 (24) | 23,60±0,65 (23,5) | 0,244 |
| Boy | cm | 162,29±1,12 | 163,69±2,94 | 0,707 |
| Ağırlık | kg | 78,80±1,61 | 74,69±5,64 | 0,556 |
| VKİ | kg/m ² | 30,05±0,69 | 27,85±2,23 | 0,259 |
| Bel | Cm | 97,24±1,70 | 91,85±4,47 | 0,513 |
| Kalça | Cm | 103,79±1,75 | 93,15±3,91 | 0,025* |
| Bel/Kalça oranı | -- | 0,94±0,016 | 0,99±0,041 | 0,163 |

MDRD değerinde %30'dan az veya fazla azalma grupları arasında SKB ve DKB'nin belirgin farklılığı yoktu. pH ve bikarbonat düzeyleri gruplar arasında birbirine yakındı. PTH düzeyi %30'dan fazla azalma gösteren grupta daha yüksekti. Lipid değerleri belirgin farklılık göstermedi (Tablo 19). Aynı şekilde hemogram parametrelerinin de gruplar arasında farklı olmadığı görüldü. Genel olarak Hgb ve HbA1C ölçümleri %30'dan az azalma gösteren grupta daha yüksek iken diğer değişkenler %30'dan fazla azalma gösteren grupta daha yüksekti (Tablo 20).

Tablo 19 Prediyaliz grubu hastalarda MDRD azalma durumuna göre klinik özellikler ve lipid değerleri

| Prediyaliz | %30'dan az | %30'dan fazla | P |
|------------------|----------------|------------------|-------|
| | azalma (n=136) | azalma (n=31) | |
| | | Ortalama±St.Hata | |
| SKB | 133,87±1,81 | 135,36±4,41 | 0,441 |
| DKB | 86,58±1,30 | 86,79±2,84 | 0,696 |
| Ph | 7,34±0,007 | 7,33±0,014 | 0,872 |
| HCO ₃ | 21,26±0,41 | 21,83±1,13 | 0,492 |
| PTH | 152,21±12,60 | 170,64±27,24 | 0,320 |
| Glukoz | 112,35±5,09 | 112,80±7,48 | 0,845 |
| T.Kolesterol | 203,70±4,07 | 204,81±11,55 | 0,734 |
| LDL | 130,58±3,63 | 132,78±9,09 | 0,961 |
| HDL | 43,81±1,27 | 41,15±1,48 | 0,544 |
| TG | 169,01±10,01 | 154,19±17,05 | 0,520 |

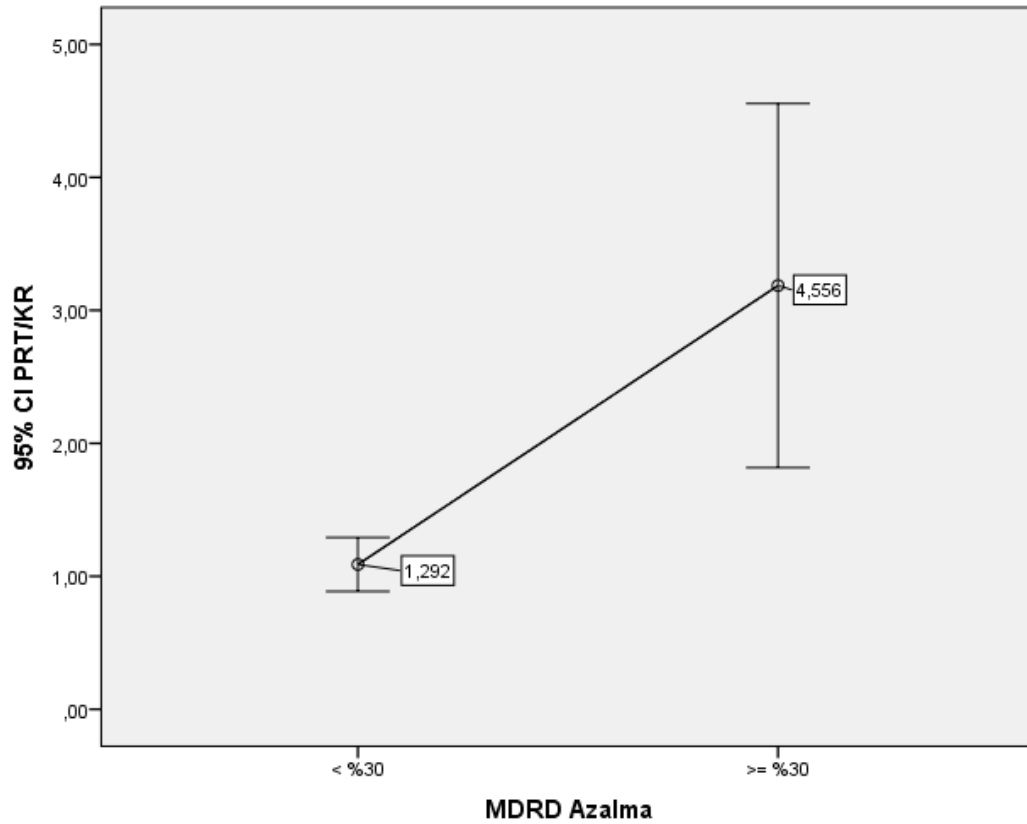
Tablo 20 Prediyaliz grubu hastalarda MDRD azalma durumuna göre hemogram değerleri

| Prediyaliz | %30'dan az | %30'dan fazla | <i>P</i> |
|------------|------------------|---------------|----------|
| | azalma (n=136) | azalma (n=31) | |
| | Ortalama±St.Hata | | |
| Hgb | 13,61±0,18 | 13,25±0,37 | 0,260 |
| HbA1C | 8,19±1,16 | 7,43±0,91 | 0,990 |
| Nötrofil | 4509,8±128,8 | 4800,0±364,8 | 0,416 |
| Lenfosit | 2069,8±112,02 | 2183±172,9 | 0,374 |
| Monosit | 586,3±21,64 | 587,0±37,55 | 0,340 |
| Platelet | 234,97±5,28 | 236,27±9,96 | 0,780 |
| RDW | 14,07±0,21 | 15,21±0,96 | 0,358 |
| MPV | 11,54±0,82 | 10,59±0,17 | 0,441 |
| CRP | 5,64±0,66 | 5,60±0,89 | 0,430 |
| NLO | 2,44±0,09 | 2,51±0,27 | 0,895 |
| PLO | 0,12±0,004 | 0,12±0,008 | 0,503 |
| Mono/HDL | 13,77±0,64 | 14,94±1,16 | 0,106 |

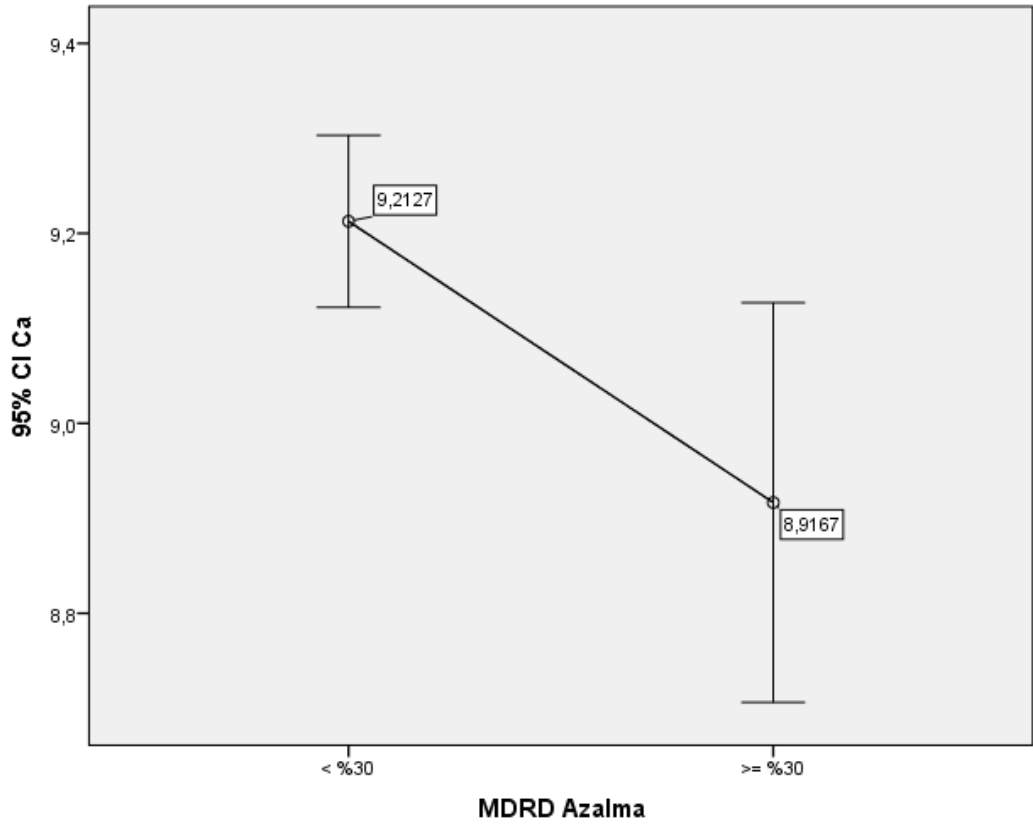
Biyokimyasal ölçümler ve mineral değerleri içerisinde Ca, P ve albümin ortalamaları arasında anlamlı fark tespit edildi. %30'dan fazla azalma gösteren grupta Ca ve P daha düşük, albümin ise daha düşük bulundu (Tablo 21). MDRD, üre, kreatinin ve ürik asit gibi biyokimya ölçümleri farklı bulunmadı. SPOT protein MDRD'de %30'dan fazla azalma gösteren grupta oldukça yüksek ve 230,65±48,18 bulundu . Ayrıca prt/kre oranı da %30'dan fazla azalama gösteren grupta diğer grubun yaklaşık üç katı bir değere sahipti (Şekil 14).

Tablo 21 Prediyaliz grubu hastalarda MDRD azalma durumuna göre biyokimya ve mineral değerleri

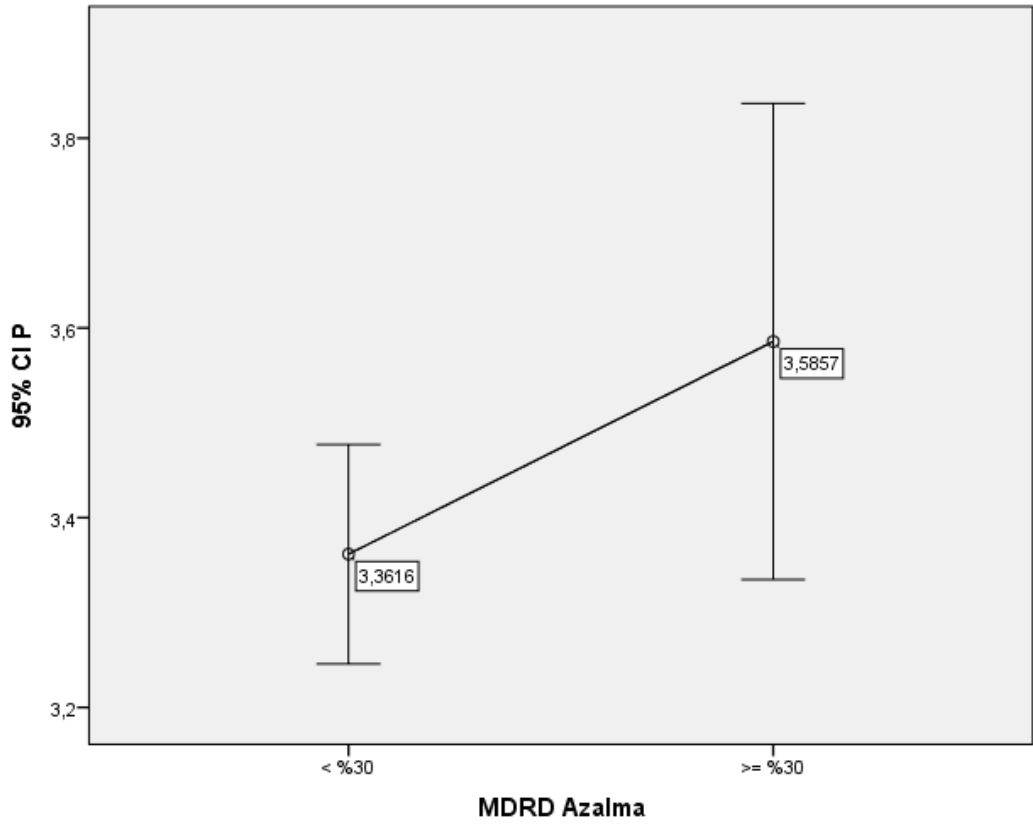
| Prediyaliz | %30'dan az azalma (n=136) | %30'dan fazla azalma (n=31) | P |
|------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | Ortalama±St.Hata | | |
| MDRD | 35,14±0,99 | 31,81±2,05 | 0,108 |
| Üre | 71,95±2,64 | 80,80±5,65 | 0,062 |
| Kreatinin | 2,06±0,06 | 2,27±0,12 | 0,120 |
| Ürik asit | 7,23±0,15 | 6,84±0,27 | 0,422 |
| Na | 137,07±0,26 | 136,69±0,56 | 0,385 |
| K | 4,73±0,042 | 4,74±0,128 | 0,593 |
| Ca | 9,21±0,04 | 8,91±0,10 | 0,006* |
| P | 3,36±0,05 | 3,58±0,12 | 0,039* |
| Albümin | 4,09±0,03 | 3,80±0,06 | <0,001* |
| Ferritin | 92,90±11,85 | 96,81±22,33 | 0,748 |
| PrtSPOT | 79,48±10,25 | 230,65±48,18 | 0,001* |
| KreSPOT | 82,61±5,00 | 73,95±10,50 | 0,426 |
| Prt/Kre | 1,08±0,102 | 3,18±0,646 | <0,001* |



Şekil 14. MDRD azalma durumuna göre prt/kre oranı değerleri



Şekil 15. MDRD azalma durumuna göre Ca değerleri



Şekil 16 MDRD azalma durumuna göre P değerleri

SDBY hastaları ve MDRD azalma durumu göz önüne alınarak progresyon gösteren ve göstermeyen gruplar elde edildi. Buna göre demografik ve klinik özellikler karşılaştırıldı. Yaş, cinsiyet, primer hastalık, ve diüretik ilaç kullanımı hariç diğer kullanılan ilaç oranları ile ilgili herhangi bir ilişkili değişken tespit edilmedi. Diüretik ilaç kullanımı progresyon gösteren hasta grubunda %50,7 olarak belirlendi (Tablo 22). Fiziksel özellikler içerisinde kalça çevresi ölçüsü ve buna bağlı olarak bel/kalça oranı gruplar arasında anlamlı farklılığa sahip bulundu. Kalça çevresi progresyon gösteren hasta grubunda anlamlı düzeyde daha düşük, bel/kalça oranı ise (Şekil 17) daha yüksekti (Tablo 23). SKB ve PTH (Şekil 18) değerleri progresyon gösteren hasta grubunda anlamlı düzeyde daha yüksekti. Ancak lipid ölçümleri içerisinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 24). Hemogram ölçümleri arasında yalnızca Hgb (Şekil 19) progresyon gösteren grupta belirgin şekilde düşük bulundu (Tablo 20). Biyokimya ölçümleri içerisinde çok sayıda değişkenin anlamlı farklılığa sahip olduğu görüldü (Tablo 26). Progresyon gösteren grupta MDRD (Şekil 20) daha düşük, üre (Şekil 21) ve kreatinin daha yüksekti. Ca ile albümin progresyon göstermeyen grupta daha yüksek bulunurken P ve ferritin progresyon gösteren grupta daha yüksekti. Spot protein progresyon gösteren grupta oldukça yüksek bir değere sahipken prt/kre oranı da anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (Şekil 22).

Tablo 22 Progresyon gösterme durumuna göre demografik özellikler ve ilaç kullanımı durumu

| Progresyon | | Progresyon göstermeyen | Progresyon gösteren | P |
|------------------|--------------------------|------------------------|---------------------|--------|
| | | (n=136) | (n=71) | |
| | | N (%) | N (%) | |
| Cinsiyet | <i>Kadın</i> | 62 (44,8) | 29 (40,8) | 0,479 |
| | <i>Erkek</i> | 74 (55,2) | 42 (59,2) | |
| Komorbidite | <i>Hafif-orta</i> | 16 (11,8) | 9(12,7)) | 0,762 |
| | <i>Ağır</i> | 48(35,3) | 21(29,6) | |
| | <i>Çok ağır</i> | 72(53) | 41(57,7) | |
| Primer Hastalık | <i>DM</i> | 36 (26,5) | 28 (39,4) | 0,142 |
| | <i>HT</i> | 40 (29,3) | 14 (19,7) | |
| | <i>Glomerulonefrit</i> | 13 (9,6) | 11 (15,6) | |
| | <i>PKBH</i> | 14 (10,3) | 6 (8,5) | |
| | <i>Amiloidoz</i> | 2 (1,5) | 1 (1,4) | |
| | <i>Kin-Kronik</i> | 5 (3,7) | 4 (5,6) | |
| | <i>İnterstisiyel</i> | | | |
| | <i>Nefrit</i> | | | |
| | <i>Ürolojik nedenler</i> | 9 (6,6) | 4 (5,6) | |
| | <i>Bilinmeyen</i> | 17 (12,5) | 3 (4,2) | |
| ACE İn | <i>Evet</i> | 22 (16,2) | 18 (25,4) | 0,153 |
| | <i>Hayır</i> | 113 (83,8) | 53 (74,6) | |
| ARB | <i>Evet</i> | 52 (38,2) | 27 (38) | 0,989 |
| | <i>Hayır</i> | 84 (61,8) | 44 (62) | |
| Diuretik | <i>Evet</i> | 39 (28,7) | 36 (50,7) | 0,002* |
| | <i>Hayır</i> | 97 (71,3) | 35 (49,3) | |
| β-bloker | <i>Evet</i> | 46 (33,8) | 31 (43,7) | 0,156 |
| | <i>Hayır</i> | 90 (66,2) | 40 (56,3) | |
| Ca kanal blokeri | <i>Evet</i> | 65 (47,8) | 42 (59,1) | 0,105 |
| | <i>Hayır</i> | 71 (52,2) | 29 (40,9) | |
| α-bloker | <i>Evet</i> | 28 (20,6) | 19 (26,8) | 0,389 |
| | <i>Hayır</i> | 108 (79,4) | 52 (73,2) | |
| Allopurinol | <i>Evet</i> | 27 (19,9) | 16 (22,5) | 0,677 |
| | <i>Hayır</i> | 109 (80,1) | 55 (77,5) | |

Tablo 23 Progresyon gösterme durumuna göre demografik ve fiziksel özellikler

| | | Progresyon göstermeyen (n=136) | Progresyon gösteren (n=71) | |
|-----------------|--------------------------|---|---------------------------------------|-------------------|
| | | Ortalama±St.Hata (Medyan) | | P |
| İlk yaş | <i> yıl</i> | 57,27±1,10 (58) | 54,87±1,77 (59) | 0,377 |
| Son yaş | <i> yıl</i> | 58,90±1,13 (60) | 56,30±1,77 (59) | 0,303 |
| Takip süresi | <i> ay</i> | 24,36±0,16 (24) | 17,96±0,98 (22) | <0,001* |
| Boy | <i> cm</i> | 162,29±1,12 | 165,30±1,63 | 0,079 |
| Ağırlık | <i> kg</i> | 78,80±1,61 | 76,94±2,73 | 0,461 |
| VKİ | <i> kg/m²</i> | 30,05±0,69 | 27,91±1,15 | 0,078 |
| Bel | <i> cm</i> | 97,24±1,70 | 92,14±2,30 | 0,263 |
| Kalça | <i> cm</i> | 103,79±1,75 | 92,49±2,52 | <0,001* |
| Bel/Kalça oranı | <i> --</i> | 0,94±0,016 | 1,00±0,022 | 0,007* |

Tablo 24 Progresyon gösterme durumuna göre klinik özellikler ve lipid değerleri

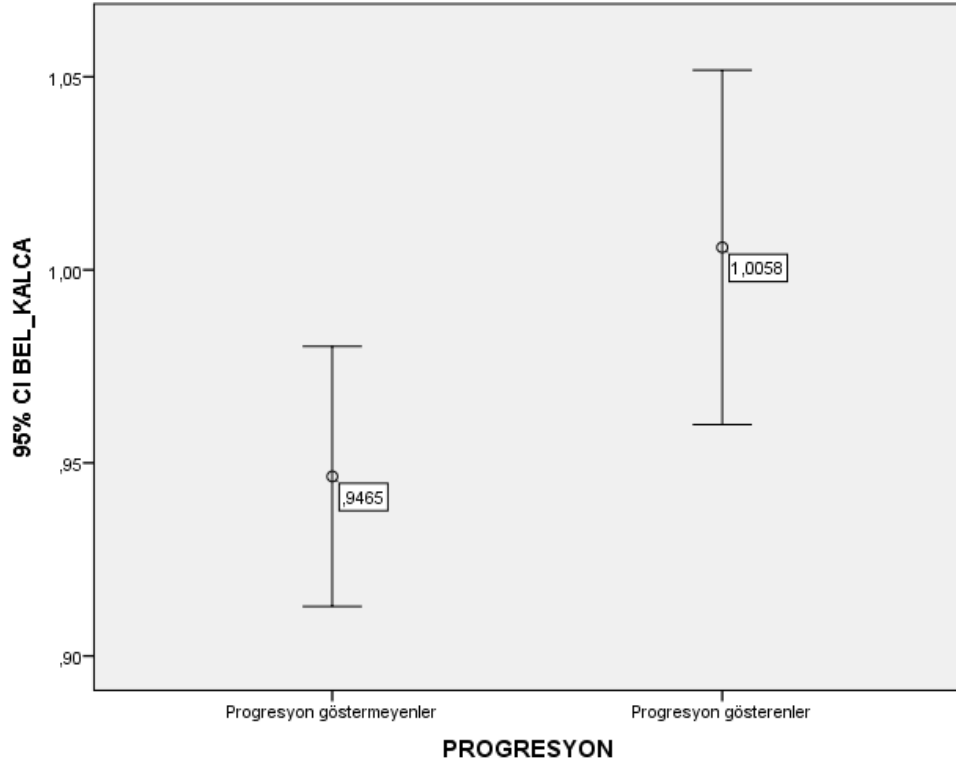
| | Progresyon göstermeyen (n=136) | Progresyon gösteren (n=71) | |
|------------------|---|---------------------------------------|-------------------|
| | Ortalama±St.Hata | | p |
| SKB | 133,87±1,81 | 145,86±4,07 | 0,007* |
| DKB | 86,58±1,30 | 91,58±1,98 | 0,096 |
| Ph | 7,34±0,007 | 7,32±0,008 | 0,080 |
| HCO ₃ | 21,26±0,41 | 21,18±0,65 | 0,795 |
| PTH | 152,21±12,60 | 274,80±39,80 | <0,001* |
| Glukoz | 112,35±5,09 | 116,95±6,94 | 0,674 |
| T.Kolesterol | 203,70±4,07 | 204,47±8,19 | 0,667 |
| LDL | 130,58±3,63 | 130,67±6,07 | 0,788 |
| HDL | 43,81±1,27 | 41,15±1,21 | 0,220 |
| TG | 169,01±10,18 | 178,71±18,84 | 0,439 |

Tablo 25 Progresyon gösterme durumuna göre hemogram değerleri

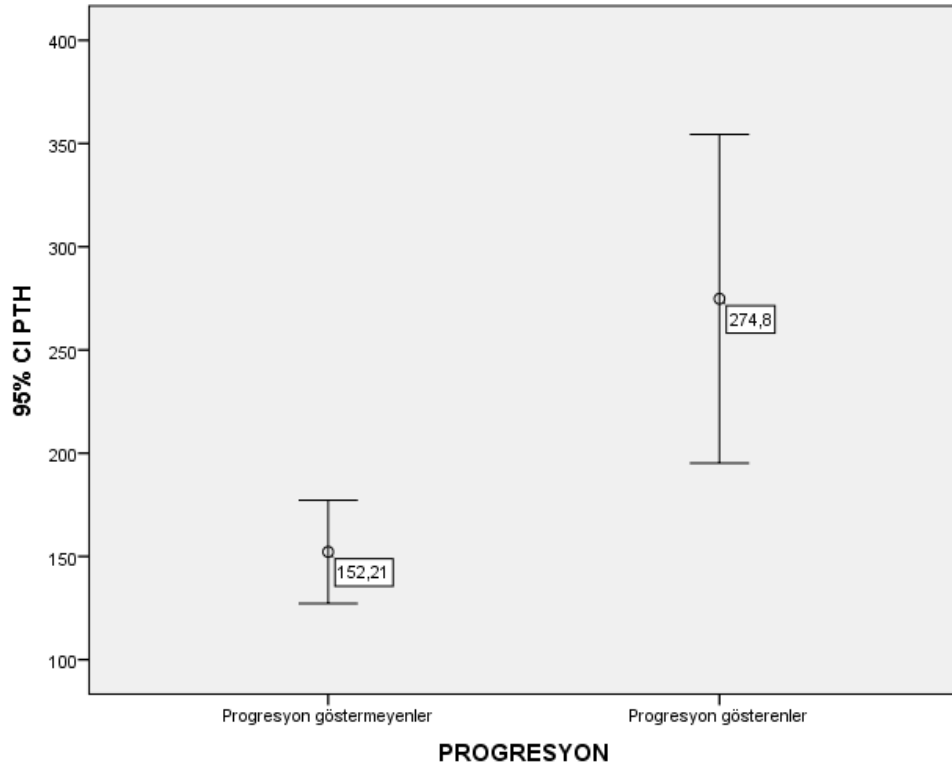
| | Progresyon göstermeyen (n=136) | Progresyon gösteren (n=71) | |
|----------|---------------------------------------|-----------------------------------|----------|
| | Ortalama±St.Hata | | p |
| Hgb | 13,61±0,18 | 12,37±0,23 | <0,001* |
| HbA1C | 8,19±1,16 | 7,13±0,36 | 0,887 |
| Nötrofil | 4509,8±128,8 | 4690,1±204,31 | 0,358 |
| Lenfosit | 2069,8±112,02 | 1934,6±91,32 | 0,405 |
| Monosit | 568,3±21,64 | 555,4±25,05 | 0,768 |
| Platelet | 234,97±5,28 | 230,34±7,36 | 0,681 |
| RDW | 14,07±0,21 | 14,60±0,42 | 0,254 |
| MPV | 11,54±0,82 | 10,49±0,11 | 0,112 |
| CRP | 5,64±0,66 | 5,30±0,52 | 0,183 |
| NLO | 2,44±0,09 | 2,67±0,15 | 0,115 |
| PLO | 0,128±0,004 | 0,129±0,005 | 0,545 |
| Mono/HDL | 13,77±0,64 | 14,05±0,75 | 0,349 |

Tablo 26 Progresyon gösterme durumuna göre biyokimya ve mineral değerleri

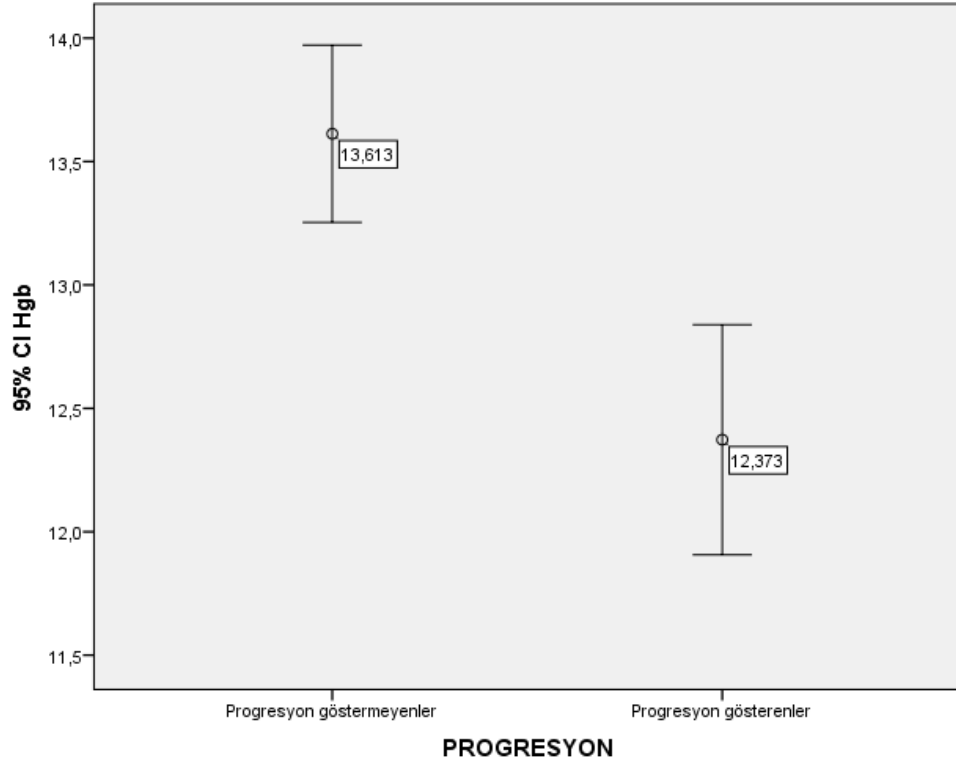
| | Progresyon göstermeyen (n=136) | Progresyon gösteren (n=71) | |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------------|----------|
| | Ortalama±St.Hata | | p |
| MDRD | 35,14±0,99 | 23,61±1,39 | <0,001* |
| Üre | 71,95±2,64 | 109,66±5,74 | <0,001* |
| Kreatinin | 2,06±0,06 | 3,24±0,16 | <0,001* |
| Ürik asit | 7,32±0,15 | 7,52±0,18 | 0,966 |
| Na | 137,0±0,26 | 136,1±0,40 | 0,062 |
| K | 4,73±0,04 | 4,86±0,07 | 0,167 |
| Ca | 9,21±0,04 | 8,70±0,08 | <0,001* |
| P | 3,36±0,05 | 3,92±0,10 | <0,001* |
| Albümin | 4,09±0,03 | 3,77±0,05 | <0,001* |
| Ferritin | 92,90±11,85 | 162,74±31,93 | 0,023* |
| PrtSPOT | 79,48±10,25 | 269,55±33,16 | <0,001* |
| KreSPOT | 82,61±5,00 | 80,03±7,33 | 0,798 |
| Prt/Kre | 1,08±0,102 | 3,45±0,37 | <0,001* |



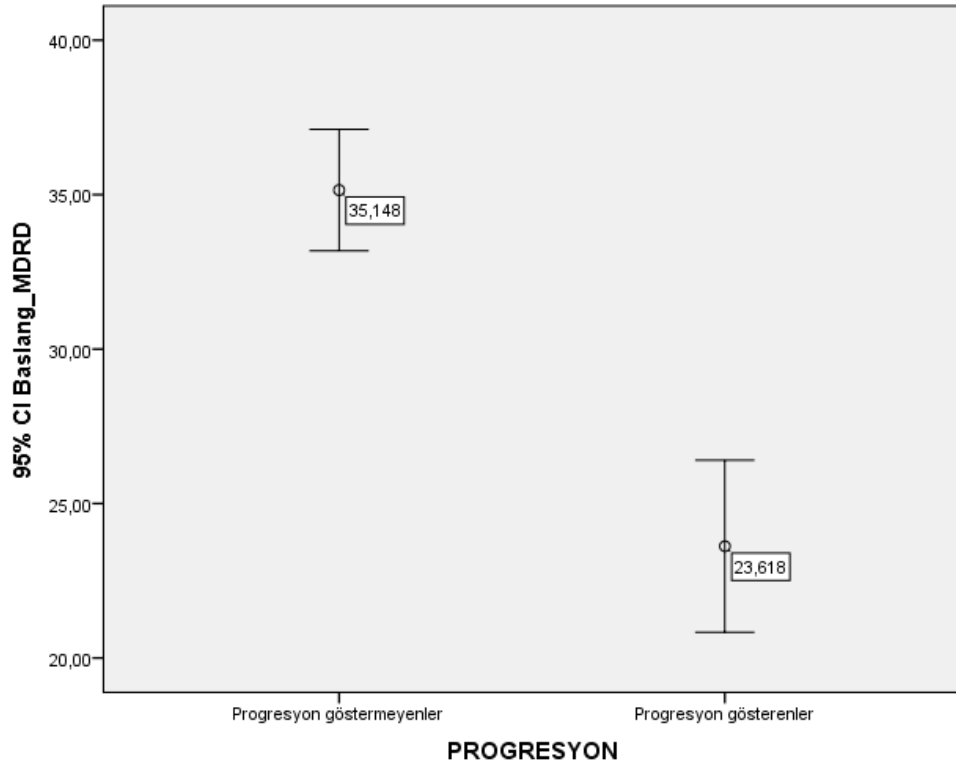
Şekil 17 Progresyon durumuna göre bel/kalça oranı



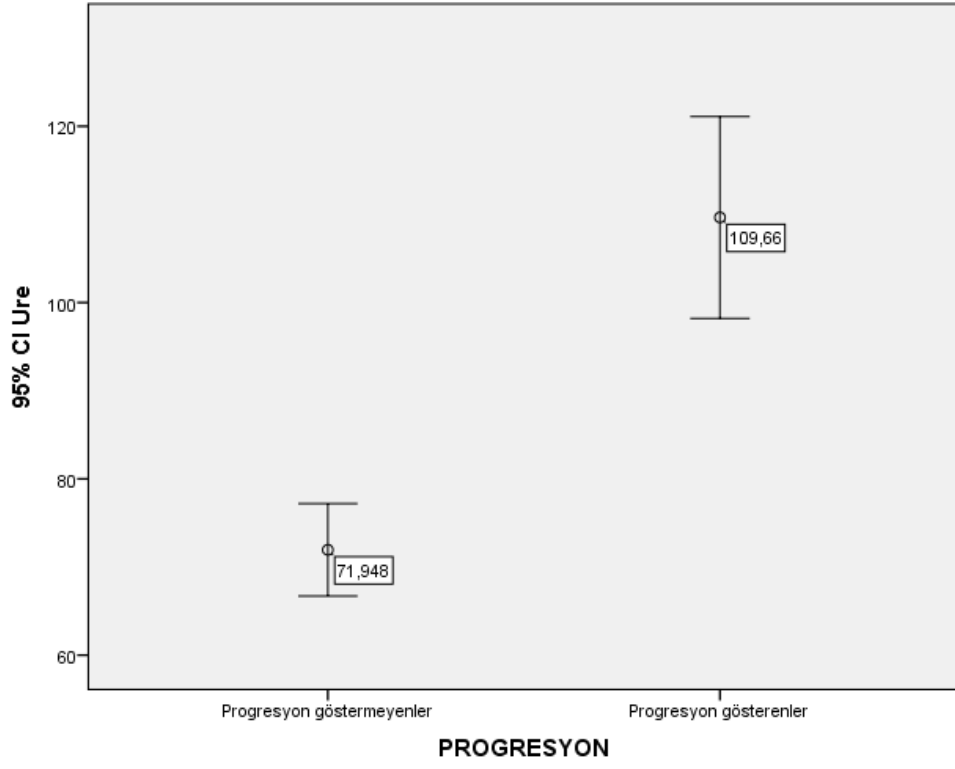
Şekil 18 Progresyon durumuna göre PTH değeri



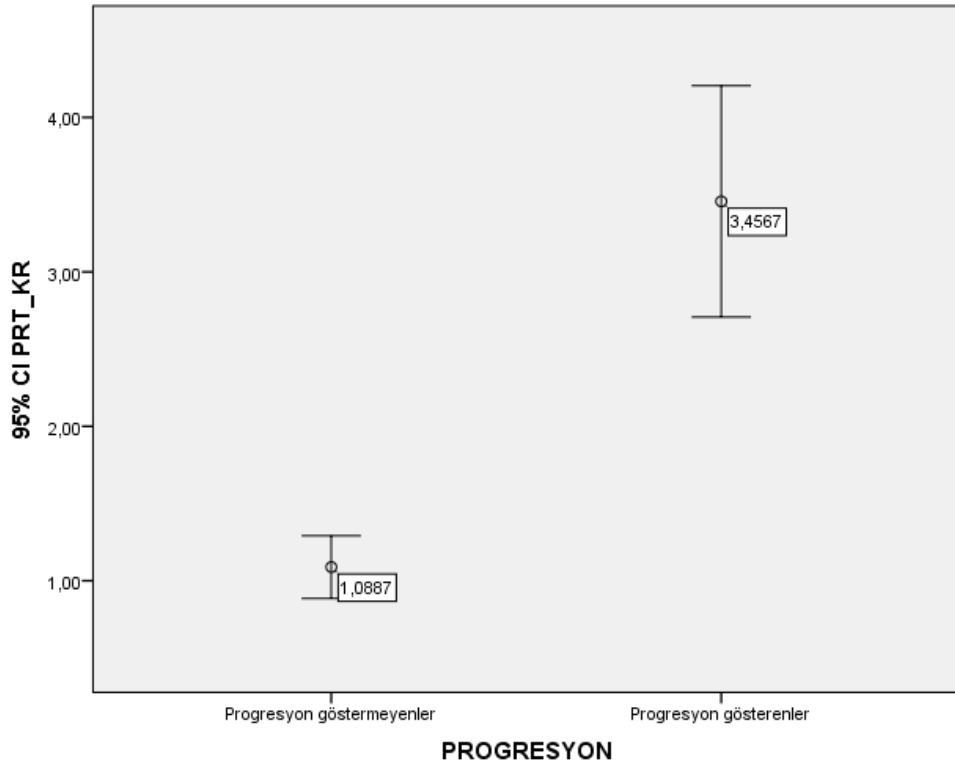
Şekil 19 Progresyon durumuna göre Hgb değeri



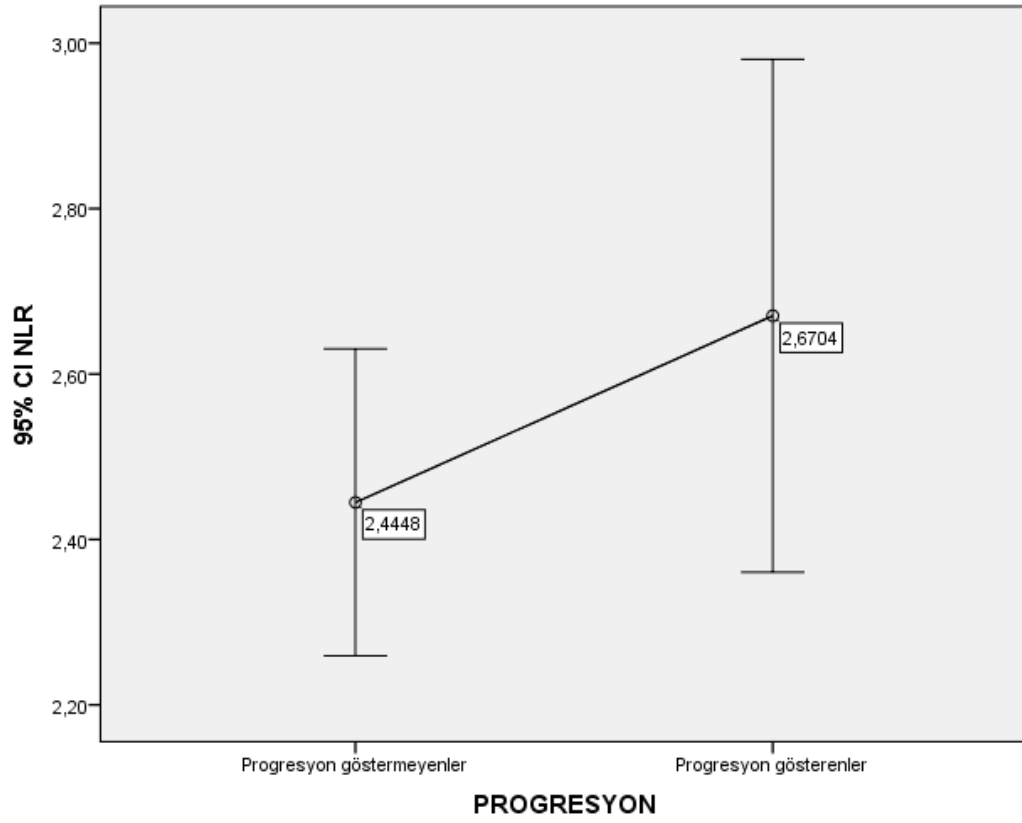
Şekil 20 Progresyon durumuna göre MDRD değeri



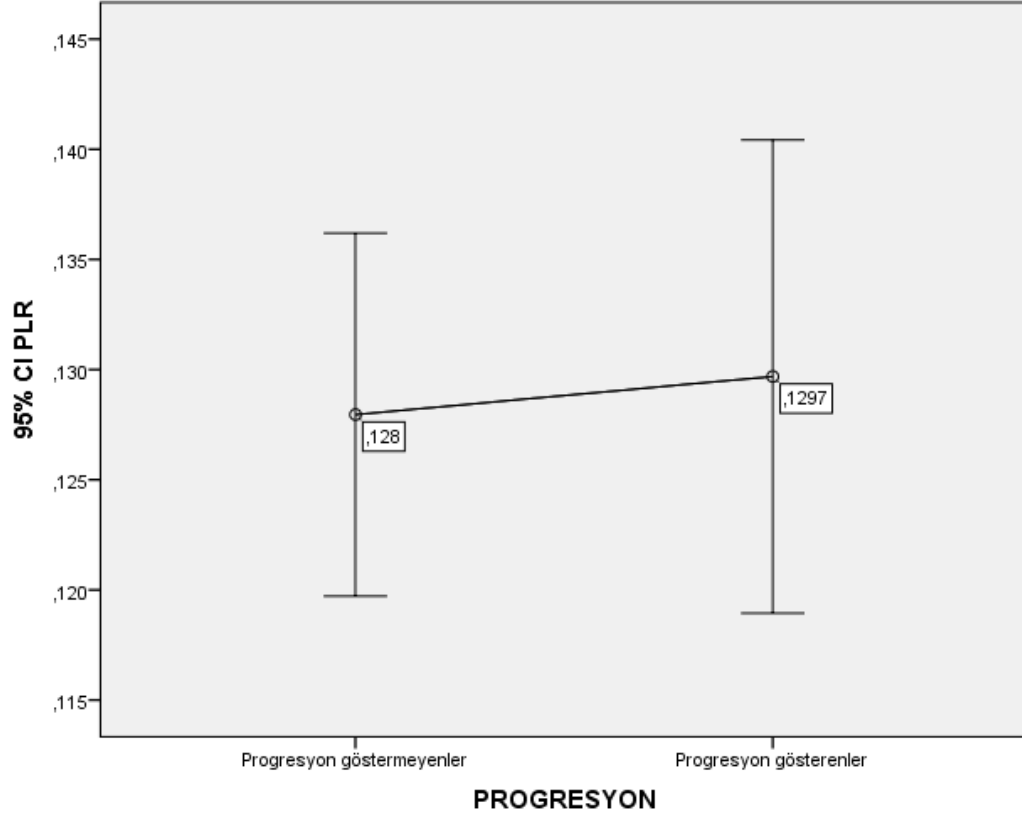
Şekil 21 Progresyon durumuna göre üre değeri



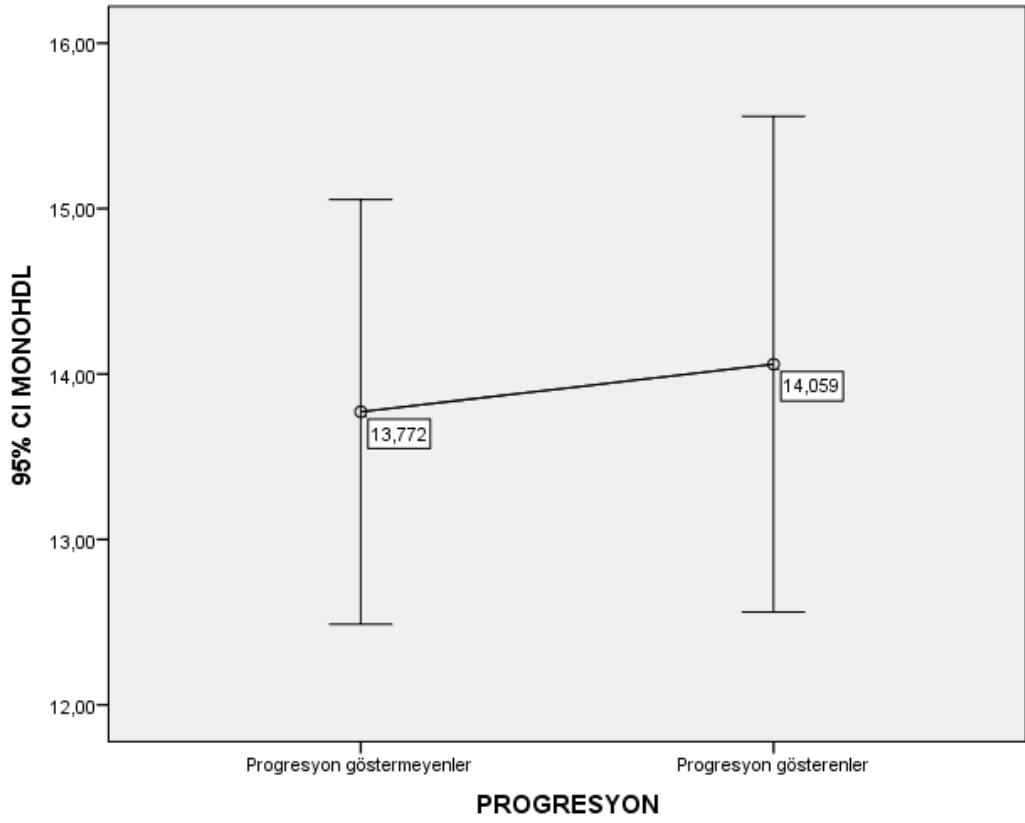
Şekil 22 Progresyon durumuna göre prt/kre oranı



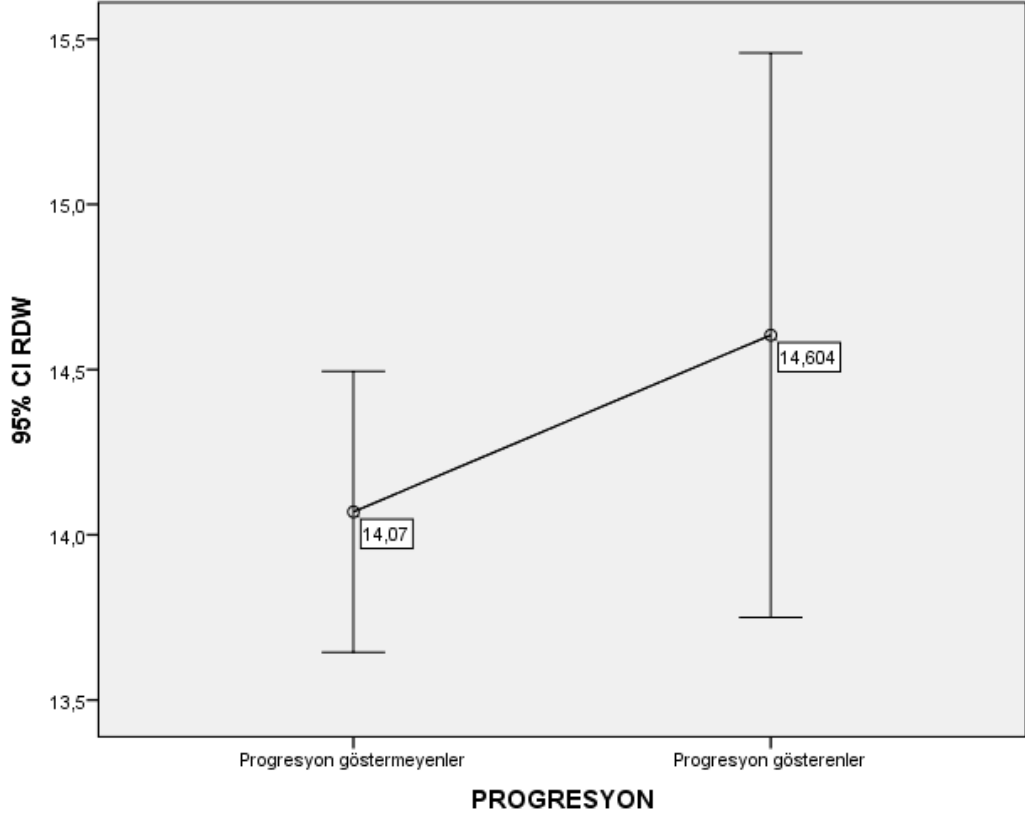
Şekil 23 Progresyon durumuna göre NLO



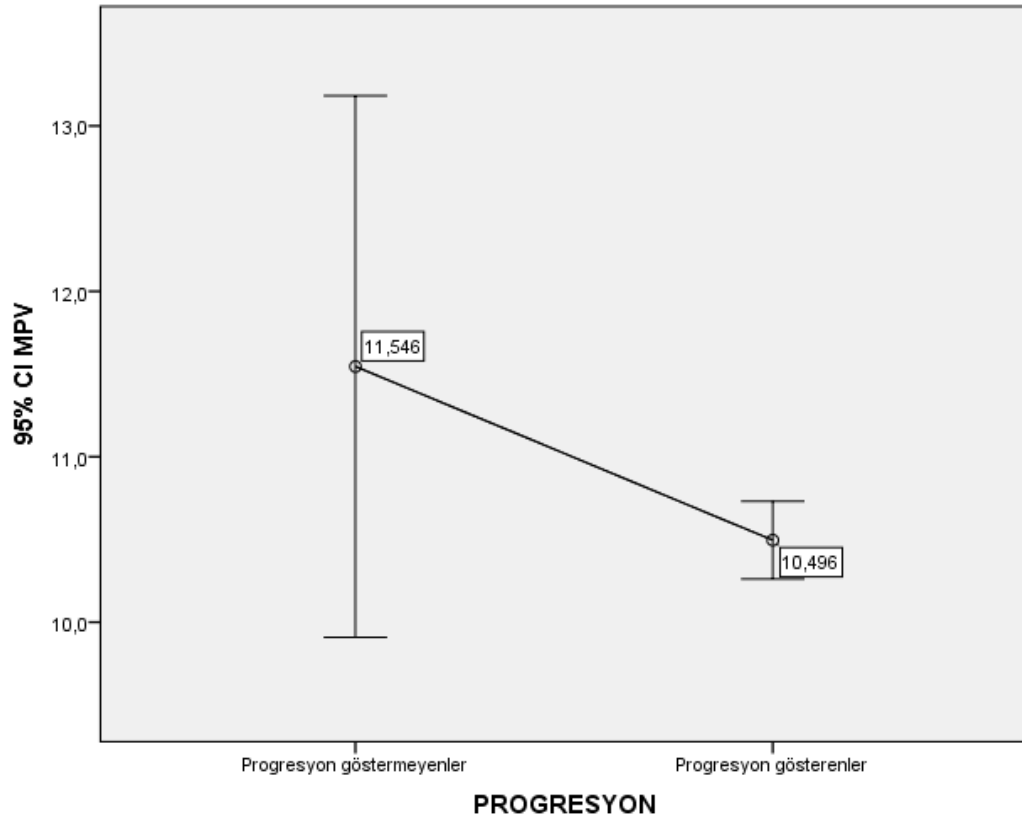
Şekil 24 Progresyon durumuna göre PLO



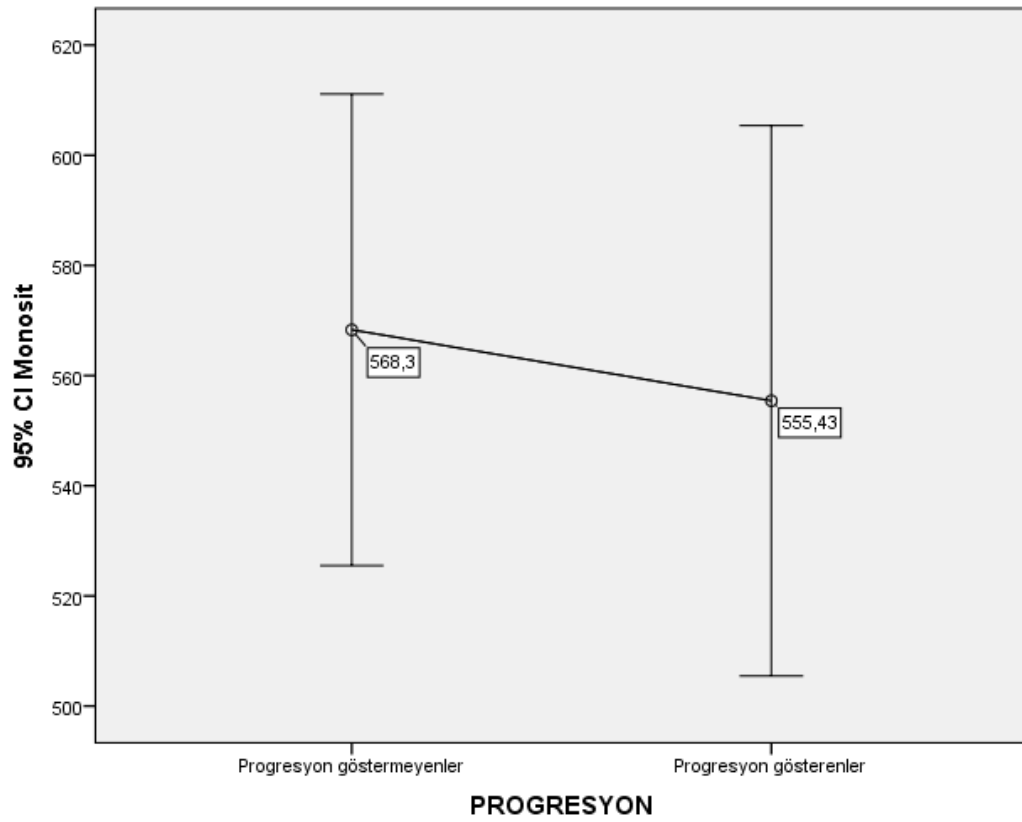
Şekil 25 Progresyon durumuna göre Mono/HDL



Şekil 26 Progresyon durumuna göre RDW

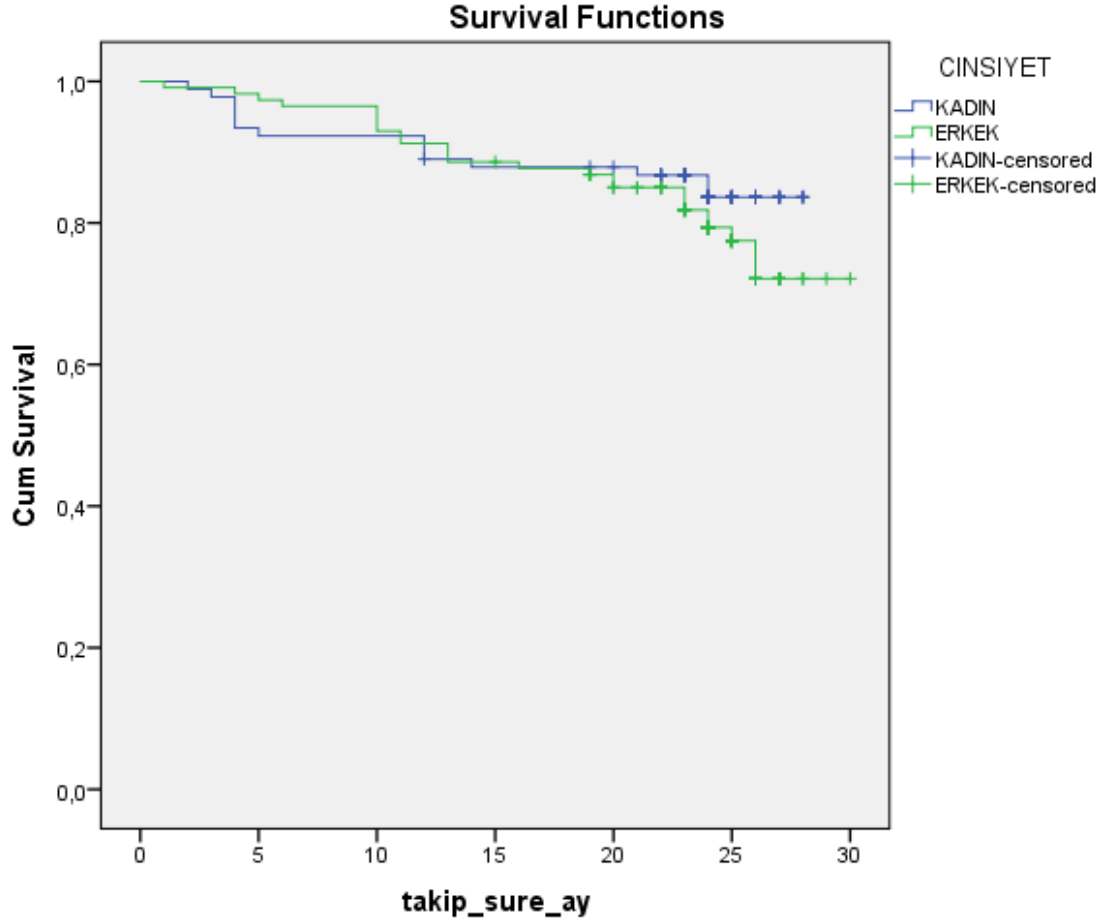


Şekil 27 Progresyon durumuna göre MPV



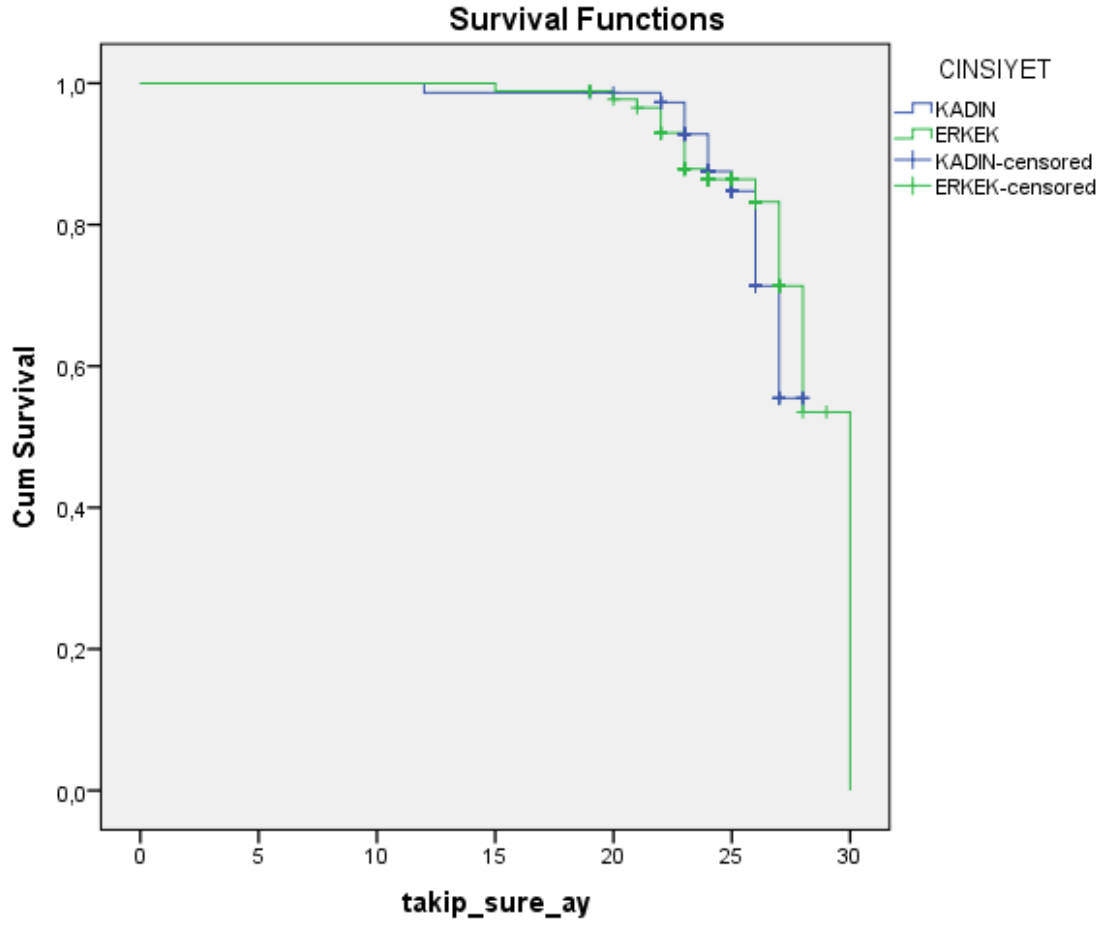
Şekil 28 Progresyon durumuna göre Monosit

Prediyaliz ve SDBY gruplarındaki hastalar için takip süreleri esas alınarak Kaplan-Meier sağkalım analizi yapıldı. Cinsiyet ayrımında ve SDBY durumu baz alınarak yapılan analizde kadınlar için sağkalım ortalaması 25,24 (%95 CI:23,79-26,69) ay ve erkekler için 26,52 (%95 CI: 25,21-27,83) ay olarak hesaplandı. Cinsiyetler arasındaki fark anlamlı değildi (Şekil 29).



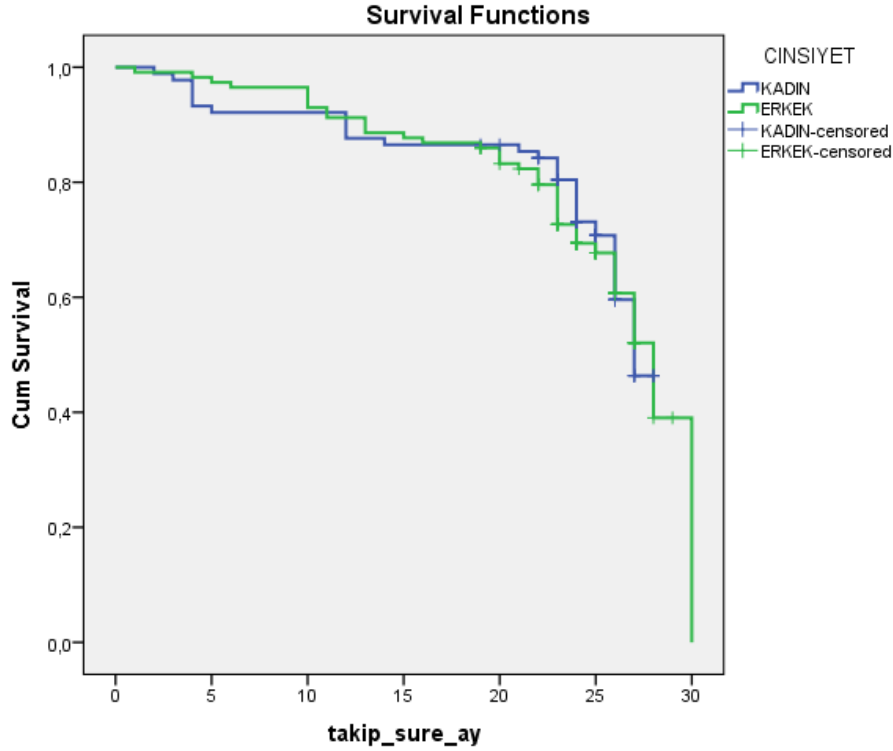
Şekil 29 SDBY durumuna göre cinsiyet ayrımında sağkalım eğrileri

MDRD'de %30'dan az veya fazla azalma durumuna göre yapılan gruplar için %30'dan fazla azalma durumuna göre cinsiyet ayrımında sağkalım analizi yapıldı. Erkek hastaların sağkalım ortalaması biraz daha fazlaydı, ancak aradaki fark anlamlı değildi. Kadınlar için 26,75 (%95 CI: 26,15-27,36) ve erkekler için 28,03 (%95 CI: 27,07-29,01) ay olarak hesaplandı (Şekil 30).



Şekil 30 MDRD'de %30'dan fazla azalma durumuna göre cinsiyet ayrımında sağkalım eğrileri

Uygulanan tedavi sonucunda progresyon gösteren hastalar baz alınarak yapılan sağkalım analizinde takip süresi ortalaması kadınlar için 24,15 (%95 CI: 22,67-25,63) ve erkek hastalar için 25,11 (%95 CI: 23,74-26,48) ay olarak hesaplandı (Şekil 31). Genel olarak incelendiğinde erkek hastaların takip süresi ortalamalarının yaklaşık bir ay daha fazla olduğu görüldü.



Şekil 31 Tedavi sonucu progresyon gösterme durumuna göre cinsiyet ayrımında sağkalım eğrileri

SDBY hastaları için Cox Hazard regresyon modeli oluşturuldu. Gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren değişkenler için Forward Conditional yöntemi ile HR değerleri hesaplandı. Kreatinin, albümin, β -bloker ve Ca kanal bloker kullanımı anlamlı etkiye sahip bulundu. Albümin negatif katsayıya sahipti. Kreatinin değerindeki artış ile albümin değerindeki azalmanın SDBY için risk faktörü olduğu görüldü. Ayrıca SDBY hastalarında β -bloker ve Ca kanal bloker kullanımı yaygınlığı nedeniyle risk değerinin yüksek olduğu görüldü (Tablo 27).

Tablo 27 SDBY durumuna göre Cox regresyon modeli

| Forward Conditional | | -2LL=96,675 | |
|---------------------|--------|-------------|----------------------|
| | Beta | p | HR (%95 CI) |
| Kreatinin | 0,802 | <0,001* | 2,231 (1,650-3,017) |
| Albümin | -2,099 | 0,001 | 0,123 (0,036-0,421) |
| β -bloker | 0,903 | 0,045 | 2,467 (1,022-5,953) |
| CAC-bloker | 1,426 | 0,025 | 4,162 (1,198-14,460) |

MDRD düzeyinde azalma durumuna göre yapılan Cox regresyon analizinde yalnızca bir değişkenin anlamlı etkisi görüldü. Prt/kre oranı pozitif katsayıya sahipti. Yani oran değerindeki artışı MDRD'de %30'dan fazla azalma oranını artırdığı anlaşıldı (-2LL=87,35; $p<0,001$, HR(%95 CI)=1,462 (1,225-1,744)). Progresyon gösteren hasta grubunda ise yalnızca kreatinin ve prt/kre oranı değişkenlerinin anlamlı etkiye sahip olduğu görüldü. HR değerleri 1'den büyük olduğundan kreatinin ve prt/kre oranındaki artışın progresyon gösterme oranını artırdığı anlaşıldı (Tablo 28).

Tablo 27 Progresyon gösterme durumuna göre Cox regresyon modeli

| Forward Conditional | | -2LL=204,89 | |
|----------------------------|-------------|--------------------|---------------------|
| | Beta | P | HR (%95 CI) |
| Kreatinin | 0,8703 | <0,001 | 2,020 (1,586-2,573) |
| Prt/kre oranı | 0,288 | <0,001 | 1,333 (1,198-1,484) |

5.TARTIŞMA

Böbrek hastalığı etken ortadan kaldırılrsa bile ilerlemeye devam edebilen bir durumdur. Progresyonu hızlandıran sebepleri tahmin edebilmek ve progresyonun önüne geçebilmek uzun yıllardır ilgilenilen bir konudur. Progresyonu hızlandıran sebepler araştırıldığında proteinüri artışı , hipertansiyon , hiperglisemi ve siyah ırk önümüze çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda HDL seviyesinin normalin altında olması ,sigara , DM , anormal glukoz seviyesi, obezite ve metabolik sendrom, analjezik kullanımı da olası progresyon nedenleri arasında sayılmaktadır(75-79). Bunlarla birlikte son dönemlerde bazı çalışmalarda hematolojik parametreler ve KBH progresyonu arasındaki ilişki ön plana çıkmaktadır(9, 80-82).

5.1. Hematolojik Parametreler

5.1.1. Hemoglobin Seviyesi ile KBH Progresyonu İlişkisi

Anemi KBH nin en sık görülen komplikasyonlarından ve birçok çalışmada KBH için progresyon faktörü olduğu gösterilmiştir(83).

RENAAL çalışmasında basal hemoglobinde her 1 gr/dl lik azalmanın SDBY ne ilerleyiş riskini %11 arttırdığı, bu nedenle aneminin SDBY ne ilerleyişte bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(84).

Yapılan bir kohort çalışmada evre 4 bir başka kohort çalışmada da evre 3-4 KBH tanısı olan hastalarda düşük hemoglobinin GFR de daha hızlı düşüş için risk faktörü olduğu saptanmış. Bu iki çalışmadan yola çıkarak aneminin KBH progresyonunda direkt etkili olduğu hipotezi öne sürülmüş ve anemi tedavisinin renoprotektif olacağı iddia edilmiş(85,86).

Levin ve arkadaşlarının çalışmasına nefrologlar tarafından kronik böbrek hastalığı tanısı ile takip edilen renal replasman tedavisine başlanmamış yaş ortalaması 65,2 olan 3028 hasta dahil edilmiş, hastalar yaklaşık 27 ay takip edilmiş ve bu hastalarda hemoglobin düzeyi ile sağkalım arasındaki ilişki araştırılmış. Sonuçta hemoglobin değeri ile sağ kalım arasında ilişki olduğu saptanmış(87).

Bir başka çalışmada diyabetik nefropatisi olan ve losartan kullanan 1513 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastaların bazal hemoglobin değeri ile son dönem böbrek yetezliğine gidiş arasındaki ilişki incelenmiş. Hastalar hemoglobin değerine göre 4 gruba ayrılmış. Sonuçta hafif anemi durumu dahil (hb <13,8g/dl) tüm değerlerde hemoglobin düşüklüğünün nefropatinin SDBY ne ilerlemesinde bağımsız değişken olduğu görülmüş(88).

Biz de çalışmamızda anemi ile KBH progresyonu arasındaki ilişkiye baktık ve bazal hemoglobin değerini progresyon gösteren grupta anlamlı derecede düşük bulduk.

5.1.2. NLO ile KBH Progresyonu İlişkisi

Nedeni ne olursa olsun KBH ve SDBY nin ortaya çıkışında akut ve kronik inflamasyon önemli bir rol oynamaktadır. Bu inflamasyon durumu daha sonra mortalite ve morbiditeye de sebep olmaktadır(4-6).

Malhotra ve ark in yaptığı çalışmada toplam 43,272 hastalık 2 kohort çalışması birleştirilmiş , bu hastaların NLO ve CRP değerleri kaydedilmiş. Bu hastalar NLO ve CRP ye göre gruplandırıldığında NLO ile CRP arasında korelasyon olduğu ve bu nedenle NLO nun sistemik inflamasyonla ilişkili olduğu, rutin olarak CRP bakılmayan merkezlerde NLO nun inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği iddia edilmiş(89).

Koçyiğit ve ark. in yaptığı tek merkezli bir çalışmada evre 4 KBH tanısı olan 156 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Bu hastaların NLO değeri hesaplanmış. NLO >3 ve NLO<3 olmak üzere 2 grup oluşturulmuş ve bu gruplarda hastalık progresyonu takip edilmiş. Kreatinin klirensinde 5 ml/dk/yıldan fazla azalma olan hastaların progresyonunun hızlı olduğu kabul edilmiş. Sonuçta NLO>3 olan hastalarda progresyonun hızlı, prognozun daha kötü olduğu görülmüş(6).

Başka bir tek merkezli prospektif çalışmada, 2007-2012 yılları arasında en az 3 aydır HD e giren 107 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve hastalar ortalama 34 hafta takip edilmiş. NLO; CRP ile pozitif, hemoglobin ve albüminle negatif korele bulunmuş. Burdan yola çıkarak NLO ile inflamasyonun ilişkili olduğu düşünülmüş (43).

Tatar ve ark. tarafından 65 yaş üstü evre 3-5 165 hasta deltaNLO ya göre azalan ve artan şeklinde 2 gruba ayrılmış. Hastalar klinik bulgular(renal replasman tedavisi ihtiyacı, ölüm) açısından ortalama 30 ay takip edilmiş. NLO yüksek grupta mortalite %24 ken diğer grupta %11, renal replasman tedavisi ihtiyacı NLO düşük grupta %5,7 iken diğer grupta bu oran %19 olarak tespit edilmiş. Sonuç olarak NLO nun mortalite ve renal replasman tedavisi ihtiyacı açısından bağımsız değişken olduğu görülmüş(80).

Bizim çalışmamızda da SDBY ye ilerleyen hasta grubunda NLO prediyaliz takip edilen hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

5.1.3. PLO ile KBH Progresyon İlişkisi

Platelet sayısındaki artışın özellikle tromboksan yolağı olmak üzere birçok yolağı uyararak KBH etyolojisinde rol alabileceği düşünülmüştür(80).

HD e giren 80 hastanın dahil edildiği bir çalışmada mortaliteyi tespit etmekte PLO nun NLO den daha iyi bir belirteç olduğu savunulmuş. Hastalar 24 ay takip edilmiş ve sonuçta PLO ve NLO yüksek olan her iki grupta da mortalitenin yüksek olduğu görülmüş. Ancak Cox Regresyon analizi yapıldığında mortalite ile NLO ilişkisinin kaybolduğu ama PLO mortalite ilişkisinin devam ettiği bulunmuş. Buradan yola çıkarak mortalite tahmininde PLO nin NLO den daha iyi bir belirteç olabileceği fikri öne sürülmüş (81).

Tatar ve ark. 65 yaş üstü 165 KBH ında yaptıkları çalışmada ise PLO ile renal replasma tedavisi ve mortalite arasında ilişki olmadığını söylemekte (80).

Biz de yaptığımız çalışmada hem SDBH ile prediyaliz grubu hastalar hem de KBH açısından progresyon gösteren ve göstermeyen hasta gruplarını karşılaştırdığımızda PLO açısından aralarında anlamlı fark olmadığını gördük.

5.1.3. Mono /HDL Oranı ile KBH Progresyon İlişkisi

Dislipidemi KBH hastalarında sık karşılaşılan bir durumdur. HDL değerindeki azalmanın KBH progresyonunda etkili olduğunu belirten çalışmalar(90,91) bulunmaktadır.

MDRD çalışmasında düşük HDL seviyesinin KBH progresyonu için bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilmiş(92).

Ancak 3939 KBH hastasının dahil edildiği CRIC çalışmasında dislipidemi tedavisi sonrasında proteinürinin azaldığı ancak GFR de azalmanın yavaşlamadığı görülmüş ve bu sonuç dislipidemi ile KBH progresyonu arasında ilişki olmadığı şeklinde yorumlanmıştır(93).

Kanbay ve ark.ın çalışmasında evre 1-5 KBH tanısı olan 340 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Bu hastaların takibinde görülen fatal ya da nonfatal kardiyovasküler olaylarla Mono/hdl oranı arasındaki ilişki araştırılmış. Hastalar ortalama 33 (2-44 ay aralığında) takip edilmiş, Mono/HDL oranına göre 3 gruba ayrılmış ve sonuçta KBH hastalarında Mono /hdl oranının GFR ile negatif korele olduğu görülmüş. Ayrıca bu oran arttıkça kardiyovasküler olay ve mortalite de arttığı saptanmış (94).

Biz de çalışmamızda Mono /HDL oranı ile renal hastalık progresyonu arasındaki ilişkiye baktık. KBH açısından progresyon gösteren ve göstermeyen grup arasında anlamlı fark olmadığını gördük.

5.1.4. MPV ile KBH Progresyon İlişkisi

Plateletler vasküler hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Volumü yüksek olan platelet daha aktiftir ve daha çok trombotik faktör salınımına neden olur. MPV artışının kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda risk artışına sebep olduğu gösterilmiştir(82,96,97).

Verdoia ve arkadaşlarının 1044 ü KBH tanılı 3712 hastayı kapsayan çalışmasında renal fonksiyonun MPV üzerine etkisi ve bunun koroner arter hastalığı ile ilişkisine bakılmış bu çalışmada KBH hastalığı tanısı olan hastalarda MPV nin yüksek olduğu görülmüş(98).

Yılmaz ve ark. in çalışmasında 53 KBH tanılı hasta ile 30 kişilik sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve MPV nin proteinüri ve inflamasyonla ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda sağlıklı kontrol grubu ile KBH tanısı olan hastalar arasında MPV açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır. Sonuçta MPV nin KBH larında düşük olduğu ama bu farkın anlamlı olmadığı görülmüş(82) .

Biz de çalışmamızda progresyon gösteren ve göstermeyen grupları MPV açısından karşılaştırdık ve arada anlamlı bir fark olmadığını gördük.

5.1.5 RDW ile KBH Progresyon İlişkisi

Anemi KBH tanısı olan hastalarda en sık görülen komplikasyonlardandır. RDW dolaşımdaki eritrosit boyut farkını(anizositoz) gösteren ve diğer hematolojik

parametrelerle birlikte aneminin ayırıcı tanısında kullanılan en önemli parametrelerden biridir(97). Son zamanlarda birçok popülasyonda yapılan çalışmalarda RDW nin kronik inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu ile bağlantılı durumlarda bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir(99-100). Burdan yola çıkarak KBH etyoloji ve prognozunda da RDW nin önemli bir belirteç olabileceği öngörülmüştür(101).

Hsieh ve ark. ın yaptığı retrospektif gözlemsel kohort şeklinde tasarlanmış çalışmada evre 3-5 KBH tanısı olan 1075 hastanın demografik özellikleri, laboratuvar bulguları , kullandıkları ilaçlar ve komorbid durumlar kaydedilmiş. RDWnin üst sınırı %14,9 kabul edilmiş ve bu değere göre hastalar iki gruba ayrılmış. Ortalama 2,35 yıllık takipte 158 hasta ölmüş. Bu hastalar RDW grubuna göre değerlendirildiğinde RDW si yüksek olan grupta mortalitenin yüksek olduğu görülmüş (102).

Sicaja ve ark. tek merkezli prospektif çalışmasında ocak 2011 de 100 hastanın fizik muayenesi, rutin kan tahlilleri, brain natriüretik peptid(BNP) ve karotid intima media kalınlığı ölçülmüş. Hastalar bir yıl takip edilmiş. Takipte 25 hasta ölmüş. Ölen hastalarda RDW nin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüş(103) .

RDW ve kronik böbrek hastalarında mortalite ile ilgili çalışmalar yapılmış olmasına rağmen RDW ve KBH larında progresyon ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda bu ilişkiye baktık ve RDW ile KBH progresyonu arasında anlamlı ilişki olmadığını gördük.

5.2.Demografik özellikler ve Biyokimyasal Parametrler ile KBH Progresyonu İlişkisi

Çalışmamızda hematolojik parametreler yanında bazı biyokimyasal parametreler ile demografik özellikleri de kaydettik ve bunlarla KBH progresyonu arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışmamızda sistolik kan basıncı, , spot idrarda protein /kreatinin oranının, diüretik kullanımı, bel /kalça oranı, PTH, başlangıç MDRD, üre, kreatinin, kalsiyum , fosfor, albümin, ferritin değerinin de KBH progresyonunda ilişkili olabileceğini gördük.

Hipertansiyon dünya genelinde renal fonksiyon kaybına en sık neden olan durumlardandır. Sistemik kan basıncının artmasıyla glomerüler basınçta da artış olduğu ve buna bağlı olarak glomerüler hasar meydana geldiği bilinmektedir(83).

MDRD çalışmasında yüksek sistemik arter basıncının yüksek GFR için bağımsız risk faktörü olduğu görülmüş. Ayrıca bu hastaların takipte mortalitesinin de fazla olduğu, ayrıca hipertansiyon kontrol altına alındığında GFR de azalma hızının da azaldığı gösterilmiştir(92).

African American Study of Kidney disease and hipertension çalışmasında hipertansiyon ile GFR de azalma arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Ancak bu çalışmada hastaların başlangıç proteinürileri de düşüktü. Buradan yola çıkılarak

proteinüri ve hipertansiyonun KBH progresyonunda birlikte ilişkili, olduğu savunuldu(104).

Proteinüri uzun yıllardır KBH progresyonunda risk faktörü olarak bilinmektedir ve bunu destekleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır(105).

Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak KBH da sistolik kan basıncı ve proteinürinin(spot idrarda protein /kreatinin oranı) progresyon üzerine etkisi olduğu sonucuna ulaştık.

Kocyigit ve ark.ın çalışmasında kullanılan antihipertansiflerle progresyon arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiş(6).

Wright ve arkadaşlarının çalışmasında ACE inhibitörü kullanımının renal fonksiyon koruyucu etkisi olduğu söylenmektedir(104). Biz çalışmamızda kullanılan antihipertansifler açısından hastaları gruplandırdığımızda progresyon açısından ACE inhibitörü kullanan hastalarda anlamlı bir fark olmadığını ancak diüretik kullanımının KBH progresyonu ile ilişkili olduğunu gördük.

Obezite ,hipertansiyon ve proteinüri ile birlikte renal hastalık progresyonunu arttırmaktadır (104). Metabolik sendromun bir parçası olarak hormonal ve inflamatuvar süreçler aracılığıyla KBH progresyonunu hızlandırmaktadır (106).

Obezitenin bir göstergesi kabul edilen vücut kitle indeksi ile KBH progresyonu arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır(90, 107).

Biz de çalışmamızda obezitenin bir göstergesi olan bel /kalça oranı progresyon gösteren grupta göstermeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek bulduk.

Serum albumin seviyesi malnutrisyonun kuvvetli bir göstergesidir ancak aynı zamanda enfeksiyon ve kronik inflamasyon durumlarında da azalır. MDRD çalışmasında yüksek albumin seviyesinin GFR de daha yavaş azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiş(92).

RENAAL çalışmasında 343 hastanın uzun süreli takibi sonrasında bazal albumin seviyesinin KBH progresyonu için bağımsız risk faktörü olduğu görülmüş(84).

Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak progresyon gösteren grupta albumin seviyesini anlamlı derecede düşük bulduk.

Toapanta ve ark. ın çalışmasında 70 yaş üzeri evre 3-5 olan 125 hasta dahil edilmiş ve retrospektif olarak taranmış. KBH progresyonu için risk faktörlerinin saptanmasının amaçlandığı çalışmada PTH bazal değeri renal progresyonla ilişkiliyken, fosfor değerinin progresyonla ilişkili olmadığı görülmüş (108).

Biz ise çalışmamızda hem PTH nin hem de serum fosfor seviyesinin progresyon için bağımsız değişken olduğunu saptadık.

6.Sonuç

Çalışmamızda hematolojik parametrelerden yalnızca NLO nun SDBY' ye ilerleyen hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğunu fakat SDBY yi belirleyen bağımsız parametrelerden de olmadığını gördük. Diğer hematolojik parametreler(PLO, Mono/HDL, MPV, RDW) in KBH progresyonu üzerine etkisinin olmadığını tespit ettik. KBH progresyonunda asıl belirleyici faktörlerin kreatinin yüksekliği ve proteinüri olduğu ve progresyon gösteren hastalarda ACE inhibitörü ve ARB kullanımının daha az olduğunu tespit ettik. Bu çalışma sonunda proteinüri tedavisinin etkili ve yeterli yapılması(ACE inhibitörü ve ARB nin kontrendike olmadığı sürece kullanılmasıyla) ile KBH progresyonunun azaltılabileceğini düşünüyoruz.



7.KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı 2014 – 2017, Ankara 2014; 4-5.
2. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, et a. A population based survey of chronic renal disease in Turkey- The CREDIT study .Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26; 1862-71
3. Barsoum RS: Tropical acut renal failure. Contrib Nephrol 2004; 144;44-52
4. Sharfuddin AA, Weisbord SD, Palevsky PM. Acut Kidney Injury. Skorecki K, Chertow MG, Marsden PA (eds). Brenner& Rector's The Kidney, 10 th ed.2017, p:975
5. El Nahas AM: Mechanism of experimental and clinical renal scarring. In Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J, et al(eds). Oxford textbook of Clinical Nephrology,3rd ed. 2005,p:1647-1686
6. Kocyigit I , Eroglu E , Unal A,et al. Role of neutrophil/lymphocyte ratio in prediction of disease progression in patients with stage–4 chronic kidney disease. JNEPHROL. 2013; 26(02) :358-365
7. Ikeda U. Inflammation and coronary artery disease. Curr Vasc Pharmacol.2003; 1:65–70
8. Stenvinkel P, Chung SH, Heimbürger O, et al. Malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int. 2001; 21(Suppl 3):157–162
9. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH,et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. Ren Fail. 2012; 34: 155–159
10. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. Hemodial Int. 2013; 17:391–396
11. Okyay GU, Inal S, Oneç K, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. Ren Fail. 2013; 35 :29–36.

12. Binnetoğlu E, Őengöl E, Halhallı G, et al. Is neutrophil lymphocyte ratio an indicator for proteinuria in chronic kidney disease? *J Clin Lab Anal.* 2014; 28:487–92.
13. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39 (2 Suppl 1):1-266.
14. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1-150.
15. Crowe E, Halpin D, Stevens P; Guideline Development Group. Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;29:337.
16. United States Renal Data System. *USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States.* National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2010.
17. United States Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States.* National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2013.
18. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2275-84.
19. Obrador GT, Pereira BJ, Kaust AT. Chronic kidney disease in the United States: an underrecognized problem . *Semin Nephrol* 2002; 22:441
20. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu, Ankara 2017; 11
21. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; 379: 165-80.
22. Lederer E, Ouseph R. Chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 162-71.
23. El Kossi M, El Nahas M. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi ve Fizyopatolojisi: Doğal Hikayesi, Risk Faktörleri ve Yönetimi. Feehally J, Flooege J, Johnson RJ(eds). *Comprehensive Clinical Nephrology.*3th ed .2014; p814

24. Zyga S, Cristopoulou G, Malliarou M. Malnutrisyon –inflammation-atherosclerosis syndrome in patients with end stage renal disease. *Journal of Renal Care*. 2011; 37:12-15
25. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Are the two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:953-960
26. Heaf J: High transport and malnutrition-inflammationatherosclerosis (MIA) syndrome. *Peritoneal Dialysis International* 2003; 23:109-110
27. Mercanlıgil SM: Böbrek hastalıklarında beslenme. In: Baysal A, Aksoy M, Besler HT, Bozkurt N, Keçecioglu S, Mercanlıgil SM, Merdol TK, Pekcan G, Yıldız E (ed), *Diyet El Kitabı*. Ankara: Hatipoğlu Yayıncılık, 2011; 215-257
28. Zyga S, Christopoulou G, Malliarou M. Malnutrition-inflammationatherosclerosis syndrome in patients with end-stage renal disease. *Journal of Renal Care* 2011; 37:12-15
29. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:28-31
30. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Hoff CM, et al. Genetic approaches in the clinical investigation of complex disorders: Malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) as a prototype. *Kidney International* 2003; 63:162-167
31. Küçükkatırcı S ve Şanlıer N. Malnütrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz (MIA) Sendromu, *Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal*. 2016; s25
32. Altaş B, Kuloğlu Z: Malnütrisyonlu çocuğa yaklaşım. *Turkish J Pediatr Dis* 2011; 5:54-64 33.
33. Karbasi-Afshar P, Taheri S: Malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA Syndrome) in dialysis patients: A literature review. *Iranian Heart Journal* 2013; 13:18-26
34. O'Keefe A, Daigle NW. A new approach to classsifying malnutrition in the hemodialysis patient. *J Ren Nutr*.2002;12:248-255

35. Rao P, Reddy GC, Kanagasabapathy AS: Malnutritioninflammation-atherosclerosis syndrome in Chronic Kidney disease. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2008; 23:209-217
36. Şentürk N: Kütanöz inflamasyon. *Turkderm* 2013; 47:28-36
37. Demir M, Kucuk A, Sezer MT, et al. Malnutrition- inflamation score and endotelial disfunction in hemodialiysis patients.2010.20(6):377-83
38. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: Could it be treated? *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:33-38
39. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Riella MC, Stenvinkel P: Inflammation, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: A global perspective. *Blood Purification*. 2002; 20:454-458
40. Türkmen K, Tonbul HZ: Kronik böbrek hastalığında vasküler kalsifikasyon. *Turk Neph Dial Transpl* .2010; 19:82-87
41. Locatelli F, Del Vecchio L: Natural history and factors affecting the progression of renal failure.In Nahas AM, Anderson S, Harris KPG(eds): *Mechanism and Managment of Progressive Renal Failure*.2000,pp:20-79
42. Sugimoto H, Miller CA, Gattone VH , Kalluri R. Lymphocytes are dispensable for glomerulonephritis but required for renal interstitial fibrosis in matrix defect-induced Alport renal disease. *Lab Invest*. 2008; 88:284–292.
43. Brendon L. Neuen, Nicole Leather, Alice M. Greenwood, Ronny Gunnarsson, Yeoungjee Cho & Murty L. Mantha. Neutrophil–lymphocyte ratio predicts cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients, *Renal Failure*. 2016; 38:1, 70-76
44. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32:2045–2051.
45. Bal Z, Bal U, Okyay K, et al.Hematological parameters can predict the extent of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Int Urol Nephrol*. 2015; 47:1719–1725
46. Bhat T, Teli S, Rijal J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013; 11: 55-9. (Review)
47. Huang W, Huang J, Liu Q, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is a reliable marker for early –stage diabetic nephropaty. *Clinical Endocrinology*. 2015,82(2),229-233

48. Azab B, Zaher M, Weisberg K, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short and long term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction . *American Journal of Cardiology*. 2010; 106(4), 470-476.
49. Xiao WK, Chen D, Li SQ, Fu SJ, Peng BG, Liang LJ. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2014; 14:1–10.
50. Wei Y, Jiang YZ, Qian WH. Prognostic role of NLR in urinary cancers: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(3):e92079.
51. Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, et al. Relationship between platelet count and 30-day clinical outcomes after percutaneous coronary interventions. Pooled analysis of four ISAR trials. *Thromb Haemost*. 2007; 98:852–7.
52. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, et al. Preoperative platelet lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2009; 197:466–72.
53. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F et al. Platelet to lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil to lymphocyte ratio in end stage renal disease patients. *Hemodial Int*. 2013;17:391-6.
54. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size :measurement,physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*.1996; 7(2):157-61
55. Henning BF, Zidek W, Linder B,et al. Mean Platelet Volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Pressure Res*. 2002; 25: 103-108
56. Ozcan F., Turak O., Durak A., et al: Red cell distribution width and inflammation in patients with non-dipper hypertension. *Blood Press* 2013; 22: 80-85
57. Shao Q., Li L., Li G., et al: Prognostic value of red blood cell distribution width in heart failure patients: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 179: 495-499
58. Senol K., Saylam B., Kocaay F., et al: Red cell distribution width as a predictor of mortality in acute pancreatitis. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 687-689

59. Kim C.H., Park J.T., Kim E.J., et al: An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care* 2013; 17: R282
60. Sen H.S., Abakay O., Tanrikulu A.C., et al: Is a complete blood cell count useful in determining the prognosis of pulmonary embolism? *Wien Klin Wochenschr* 2014; 126: 347-354
61. Mucsi I., Ujszaszi A., Czira M.E., et al: Red cell distribution width is associated with mortality in kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 641-651
62. Oh H.J., Park J.T., Kim J.K., et al: Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 589-594
63. Ujszaszi A., Molnar M.Z., Czira M.E., et al: Renal function is independently associated with red cell distribution width in kidney transplant recipients: A potential new auxiliary parameter for the clinical evaluation of patients with chronic kidney disease. *Br J Haematol* 2013; 161: 715-725
64. Peng F., Li Z., Zhong Z., et al: An increasing of red blood cell distribution width was associated with cardiovascular mortality in patients on peritoneal dialysis. *Int J Cardiol* 2014; 176: 1379-1381
65. Wollard KJ, Geissman F. Monocytes in atherosclerosis: subset and functions. *Nat Rev Cardiol.* 2010, 7(2):77-86
66. Imhof BA, Aurrand-Lions M. Adhesion mechanisms regulating the migration of monocytes. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4(6):432-444
67. Greaves DR, Gordon S. The macrophage scavenger receptor at 30 years of age: current knowledge and future challenges. *J Lipid Res.* 2009; 50:282-286
68. Johnsen SH, Fosse E, Joakimsen O et al. Monocyte count is a predictor of novel plaque formation: a 7 years follow up study of 2610 persons without carotid plaque at baseline the Tromso study. *Stroke.* 2005; 36(4): 715-719
69. Murphy AJ, Wollard KJ, Hoang A et al. High-density lipoprotein reduced the human inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28(11): 2071-2077

70. Ganda A, Magnusson M, Yvan-Charvet L et al. Mild Renal Dysfunction and metabolites tied to low HDL cholesterol are associated with monocytosis and atherosclerosis. *Circulation*. 2013; 127(9): 988-996
71. Moradi H, Vaziri ND, Kasyap ML et al. Role of HDL Dysfunction in end-stage renal disease: a double edged sword. *J Ren Nutr*. 2013; 23(3):203-206
72. Levey AS, Greene T, Kusek JW et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinin. *J Am Soc Nephrol*. 2000 (abst).11:A0828
73. Charlson ME, Pompei P, Ales KL. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5),373-83
74. Chang CM, Yin WY, Wei CK. Adjusted Age-adjusted Charlson Comorbidity Index Score As a risk measure of preoperative mortality before cancer surgery. *PloS One* .2016; 11(2): e0148076
75. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med*. 2003; 163:1417.
76. Hebert LA, Greene T, Levey A, et al. High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41:962.
77. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14:2934.
78. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:2134.
79. Brantsma AH, Atthobari J, Bakker SJ, et al. What predicts progression and regression of urinary albumin excretion in the nondiabetic population? *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18:637.
80. Tatar E, Mirili C, Isikyakar T, Yaprak M et al. The association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/ lymphocyte ratio with clinical outcomes in geriatric patients with stage 3–5 chronic kidney disease, *Acta Clinica Belgica*. 2016;71(4):221-6

81. Yaprak M, Turan MN, Dayanan R, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio predicts mortality better than neutrophil-to-lymphocyte ratio in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2016; 48(8):1343-1348
82. Yilmaz G, Sevinc C, Ustundag S, et al. Relationship between Mean Platelet Volume and Neutrophil/Lymphocyte Ratio with Inflammation and Proteinuria in Chronic Kidney Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017; 28(1):90-04
83. Taal WM. Epidemiology and risk factor 's in kidney disease. Skorecki K, Chertow MG, Marsden PA (eds). *Brenner& Rector's The Kidney*, 10 th edition,2017, p:683
84. Keane WF, Zhang Z, Lyle P, et al. Risk score for predicting outcomes in patients with tip 2 diabetes and nephropaty: The RENAAL Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:761-767
85. Johnson ES, Thorp MI, Platt RW, et al. Predicting the risk of the dialysis and transplant among patinets with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52: 653-660
86. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, et al. Variability and risk factors for kidney disease progression and death followivg attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis*. 2008;52: 661-671
87. Levin A, Djurdjev O, Duncan J, et al. Hemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an association of hemoglobin with long-term outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21:370.
88. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66:1131.
89. Malhotra R, Daniele Marcelli D,Gero von Gersdorff, et al. Relationship of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Serum Albumin Levels with C-Reactive Protein in Hemodialysis Patients: Results from 2 International Cohort Studies . *Nephron*. 2015;130:263–270
90. Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community- based population. *JAMA* 2004; 291:844-850
91. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC,et al. Cholesterol and the risk of renal disfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2084-2091

92. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al. Predictor of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997; 51: 1908-1919
93. Rahman M, Yang W, Akkina S, et al. Relation of serum lipid and lipoproteins with progression of CKD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9: 1190-1198
94. Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2014; 46(8):1619-25
95. Pereg D, Berlin T, Mosseri M. Mean platelet volume on admission correlates with impaired response to thrombolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Platelets.* 2010; 21:117-21.
96. Güldiken B, Özkan H, Kabayel L. Mean platelet volume and peripheral blood count response in acute ischemic stroke. *Trakya Univ Tıp Fak Derg.* 2008 ;2:130-5.
97. Zalawadiya SK, Veeranna V, Panaivh SS, et al. Gender and Ethnic differences in red cell distribution width and its association with mortality among low risk healthy United State adults. *Am J Cardiol* 2012; 109(11):1664-1670
98. Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A. Impact of renal function on mean platelet volume and its relationship with coronary artery disease. A single –center cohort study. 2016; 141:139-144
99. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J et al. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1155-1162
100. Ye Z, Smith C, Kullo IJ. Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patient with peripheral artery disease. *Am J Cardiol* 2011; 107:1241-1245
101. Mucsi I, Ujaszasi A, Czira ME et al. Red cell distribution width is associated with mortality in kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol.* 2014; 46(3): 641-651
102. Hsieh YP, Chang CC, Kor CT et al. The predictive role of red cell distribution width in mortality among chronic kidney disease patients. *PLOS one.* 2016; 11:12

103. Sicaja M, Pehar M, Derek L, et al. Red blood cell distribution width as a prognostic marker of mortality in patients on chronic dialysis: a single center, prospective longitudinal study. *Croat Med. J.* 2013;54,25
104. Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive chronic kidney disease: result from AASK trial. *JAMA.* 2002; 288,2421-2431
105. Ishani A, Grandis GA, Grimm RH, et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate and hematocrit with 25-years incidence of end stage renal disease in the multiple risk factor interventional trial. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:1444-1452
106. Wolf G. After all those fat years: renal consequences of obesity. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:2471-2471
107. MacLaughlin HL, Hall WL, Sanders TA, et al. Risk for chronic kidney disease increases with obesity: Health Survey for England 2010. *Public Health Nutr.* 2015;1:6
108. Toapanta Gaibor NG, Nava perez NC, Martinez Echeveris Y et al. PTH levels and not serum phosphorus levels are a predictor of the progression of kidney disease in elderly patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrologia.* 2017; 37(2) ,149-157