



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

**SİSTEMİK İMMUN İNFLAMASYON İNDEKSİNİN KRONİK DİYALİZ
HASTALARINDA MORTALİTE VE MORBİDİTEYE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ KAAN AKIŞ

PROF. DR. RAMAZAN ÇETİNKAYA

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

ANTALYA 2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	1
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı	1
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri	2
2.1.3. Kronik böbrek hastalığında epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Risk faktörleri ve etyoloji	4
2.1.5. Progresyon ve mortalite	5
2.1.6. Son dönem böbrek hastalığı (SDBH)	6
2.1.7. Kronik böbrek hastalığı yönetimi ve tedavisi.....	7
2.2. Renal Replasman Tedavileri ve Tedavi Seçimi:	7
2.2.1. Renal replasman tedavisine başlama zamanı	8
2.2.2. Renal replasman tedavi seçenekleri.....	9
2.2.2.1. Transplantasyon.....	9
2.2.2.2. Diyaliz:.....	9
2.3. Hemodiyaliz.....	10
2.4 Hemodiyaliz yeterliliği	11
2.5. Hemodiyaliz Komplikasyonları	12
3.Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)	13
4. GEREÇ VE YÖNTEM	14
4.1 Hasta Seçimi	14
4.2. Dahil Edilme Kriterleri.....	14
4.3. Dışlama Kriterleri.....	14
4.4 Laboratuvar.....	15
5. VERİ ANALİZİ.....	15
6. BULGULAR	15
7.TARTIŞMA.....	30
8.KAYNAKÇA	36

Tablo 1 KBH Evrelemesi	2
Tablo 2 KBH Etiyolojisi.....	3
Tablo 3 Yaş ve Cinsiyet.....	15
Tablo 4 Etiyoloji.....	16
Tablo 5 Ek Hastalıklar.....	16
Tablo 6 Exitus	17
Tablo 7 Laboratuvar Değerleri	17
Tablo 8 Kreatin Ölçümleri	18
Tablo 9 Nötrofil Ölçümleri	18
Tablo 10 Trombosit Ölçümleri.....	18
Tablo 11 Lenfosit Ölçümleri.....	19
Tablo 12 SII İndeks Ölçümleri.....	19
Tablo 13 KAH Varlığına Göre SII İndeks Ölçümleri.....	20
Tablo 14 SII İndeks Ölçümlerinin KAH Varlığı Üzerindeki Etkisi	20
Tablo 15 SVO Varlığına Göre SII İndeks Ölçümleri.....	21
Tablo 16 SII İndeks Ölçümlerinin SVO Varlığı Üzerindeki Etkisi.....	22
Tablo 17 Exitus Varlığına Göre SII İndeks Ölçümleri.....	22
Tablo 18 SII İndeks Ölçümlerinin Exitus Varlığı Üzerindeki Etkisi.....	23
Tablo 19 SII İndeks Ölçümleri ile Bazı Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi.....	24
Tablo 20 HT ve DM Varlığına Göre KAH Varlığı.....	28
Tablo 21 HT ve DM Varlığının KAH Varlığı Üzerindeki Etkisi.....	29
Tablo 22 HT ve DM Varlığına Göre SVO Varlığı.....	29
Tablo 23 HT ve DM Varlığının SVO Varlığı Üzerindeki Etkisi.....	29
Tablo 24 HT ve DM Varlığına Göre Exitus Varlığı.....	30
Tablo 25 HT ve DM Varlığının Exitus Varlığı Üzerindeki Etkisi.....	30

Grafik 1 KAH Varlığına Göre SII İndeks 12. Ay Ölçümü	20
Grafik 2 SVO Varlığına Göre SII İndeks Ölçümleri	21
Grafik 3 Exitus Varlığına Göre SII İndeks 6. Ay ve 12. Ay Ölçümleri	23
Grafik 4 SII İndeks 0. Ay Ölçümü ile Albumin, HGB ve PTH Arasındaki Korelasyon.....	26
Grafik 5 SII İndeks 6. Ay Ölçümü ile KT/V Arasındaki Korelasyon.....	27
Grafik 6 SII İndeks 12. Ay Ölçümü ile KT/V Arasındaki Korelasyon.....	27

KISALTMALAR

AIS	:AKUT İNME SENDROMU
AV FİSTÜL	:ARTERİOVENÖZ FİSTÜL
BUN	:KAN ÜRE AZOTU
Ca	:KALSİYUM
CRP	:C- REAKTİF PROTEİN
CAD	:CORONARY ARTERY DISEASE
CVE	:CEREBROVASCULAR EVENT
DM	:DİYABETES MELLİTUS
GFH	:GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI
HGB	:HEMOGLOBİN
HIV	:HUMAN IMMUNDEFICIENCY VIRUS
HT	:HİPERTANSİYON
KAH	:KORONER ARTER HASTALIĞI
KBH	:KRONİK BÖBREK HASTALIĞI
KDOQI	:KIDNEY DISEASE OUTCOMES QUALITY INITIATIVE
KVH	:KARDİYOVASKÜLER HASTALIK
NLO	:NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI
P	:FOSFOR
PD	:PERİTON DİYALİZİ
PLO	:PLATELET- LENFOSİT ORANI
PTH	:PARATHORMON
RRT	:RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ
SDBY	:SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ
SII	:SİSTEMİK İMMUN İNFLAMASYON
SVO	:SEREBROVASKÜLER OLAY
TIA	:GEÇİCİ İSKEMİK ATAK
TND	:TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ
UF	:ULTRAFİLTRASYON
URR	:UREA REDUCTION RATE

ÖZET

Amaç: Değişik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda sistemik immun inflamasyon indeksinin, hastaların klinik ve laboratuvar sonuçları ile birlikte mortalite ve morbiditeleri üzerinde önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Diyaliz hastalarında bu konuda yapılan sınırlı sayıda çalışma vardır. Biz çalışmamızda sistemik immun inflamasyon indeksinin, hemodiyaliz merkezimizde diyalize giren kronik diyaliz programında olan hastalarda klinik ve laboratuvar sonuçlar ile mortalite ve morbidite üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Diyaliz merkezimizde 01.01.2014 ve 15.07.2023 tarihleri arasında kronik diyaliz programına alınarak diyalize giren 174 son dönem kronik böbrek hastası çalışmaya alındı. Bu hastalarda SII indeksi ile cinsiyet, yaş, hemoglobin, CRP, ALT, AST, serum albümin, serum kreatin, PTH, Kt/V, komorbid hastalıklar ve mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon analizinde, veri normal dağılım göstermediği için, Spearman Rho korelasyon analizi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım göstermeyen verilerde Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki-Kare Test, Fisher Exact Test ve Yates Düzeltmesi kullanılmıştır. KAH, SVO ve Exitus varlığı ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda SII indeksi, diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık bulunan hastalarda ve mortalite gelişen hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. *SII indeksi, serum albüminin, Kt/V, CRP ve hemoglobin düzeyleri ile anlamlı ilişkili bir faktör olarak görüldü.* Hemodiyaliz hastalarında mortalite ve morbiditeyi üzerinde anlamlı bir parametre olarak tespit ettiğimiz SII indeksinin prognoz ve komorbid

hastalıkları göstermede etkili bir belirteç olarak kullanılabilmesi için daha geniş hasta serilerinin alındığı prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Purpose: In studies conducted in different patient groups, it has been shown that the systemic immune inflammation index has significant effects on mortality and morbidity, as well as clinical and laboratory results of patients. There are a limited number of studies conducted on this topic in dialysis patients. In our study, we aimed to investigate the effects of systemic immune inflammation index on clinical and laboratory results, mortality and morbidity in patients on chronic dialysis program undergoing dialysis at our hemodialysis center.

Materials and Methods: In our dialysis center, 174 end-stage chronic kidney patients who were placed on chronic dialysis between Dec. 01.01.2014 and Dec. 15.07.2023 and entered dialysis were enrolled in the study. The relationship between SII index and gender, age, hemoglobin, CRP, ALT, AST, serum albumin, serum creatine, PTH, Kt/V, comorbid diseases and mortality was evaluated in these patients. The data have been analyzed by IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 software. The conformity of continuous variables to normal distribution was examined by Kolmogorov-Smirnov test. The categorical variables included in the study are presented with frequency (n) and percentage (%), as well as continuous variables with mean±standard deviation (SS), median (IQR 25-75) and minimum-maximum values. In the correlation analysis between continuous variables, Spearman Rho correlation analysis was used because the data did not show a normal distribution. Mann Whitney U Test was used for data that did not show normal distribution in two independent group analyses. Pearson Chi-Square Test, Fisher Exact Test and Yates Correction were used in the analysis of independent categorical variables. Logistic regression analysis was performed to determine the independent risk factors associated with the presence of CAD, CVE and Exitus. The results obtained are presented with a Odds ratio (OR) and a 95% confidence interval. The statistical significance level was accepted as 0.05 in the study.

Conclusion: In our study, the SII index was found to be significantly higher in patients with diabetes mellitus, hypertension, coronary artery disease and cerebrovascular disease and in the patient group that developed mortality. SII index was seen as a factor significantly associated

with serum albumin, Kt/V, CRP and hemoglobin levels. New prospective studies with larger patient series are needed so that the SII index, which we found to be a significant parameter on mortality and morbidity in hemodialysis patients, can be used as an effective marker in showing prognosis and comorbid diseases.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünyada sık ve yaygın olarak görülen genel bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. KBH erken evrelerden itibaren artmış kardiyak risk ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmesi nedeniyle yüksek ölüm oranı ve komorbiditeye sahiptir. Hipertansiyon, hiperglisemi ve proteinüri kronik böbrek hastalığının ilerlemesini hızlandıran önemli risk faktörleridir (1).

Kronik böbrek hastalığının giderek artan ekonomik ve sosyal yükünü azaltabilmek için erken tanı ve tedaviye ilişkin standart yaklaşımlar için çalışmalara gereksinim vardır (2).

Yapılan çalışmalarda KBH'nın inflamatuvar bir süreç olduğu ve takiplerde KBH evresi arttıkça nötrofil-lenfosit oranı (NLO) düzeyinin de arttığı gösterilmektedir (3,4).

Sistemik immünoinflamatuvar aktivitenin sık kullanılan belirteçlerinden olan nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve platelet-lenfosit oranı (PLO) rutin kan sayımından kolayca ölçülebilmektedir (3).

Ucuz, elde edilmesi kolay ve noninvaziv yeni bir prognostik gösterge olan sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ)'nin inflamatuvar yanıt ile hasta bağışıklığı arasındaki ilişkiyi daha efektif gösterdiği düşünülmektedir (5,6).

Başta malignite hastalarında olmak üzere değişik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda sistemik immün inflamasyon indeksinin, prognoz ve sağkalımı göstermede kullanılabilecek yeni bir belirteç olabileceği ile ilgili sonuçlar elde edilmiştir (6).

Çalışmamızda rutin hemodiyalize giren KBH'lı hastalarda komorbidite ve mortalite ve Sİİ indeksi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH) farkındalık ve erken tanı oranı düşük, aynı zamanda ek hastalıklara ve mortaliteye neden olan bir halk sağlığı sorunudur. Yaşam kalitesini kötü yönde etkileyen ve büyük ekonomik problemlere neden olan bir hastalıktır. Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından yapılan Türkiye KBH Prevalans Çalışmasına (CREDIT) göre ülkemizde KBH farkındalığı %2'nin altındadır (7).

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı

KBH, böbrek yapısı, fonksiyonu veya bunların her ikisinde birden gerçekleşen geri dönüşümsüz değişiklikler olarak tanımlanabilir. Yapısal anormalliklere örnek olarak; görüntüleme ile ortaya çıkarılmış kistler, tümörler, malformasyonlar, atrofi gösterilebilir

Buna karşın böbreklerdeki disfonksiyon generalize ödem, hipertansiyon, idrar miktar ve niteliğindeki değişiklikler şeklinde hastada bulgu verir. Bu değişiklikler hastada genellikle serum kreatinin, sistatin C ve kan üre azotu (BUN) düzeyinde artış ile tanınır. Hastalığı tetikleyen faktör ne olursa olsun KBH hastalarının böbrekte olan ortak patolojik bulgusu renal fibrozistir (8).

Üç aydan uzun süreli devam eden, tahmini glomerül filtrasyon hızının (tGFH) 60 mL/dk/1,73 m² 'den düşük olması veya üç aydan uzun süreli tGFH'dan bağımsız olarak, böbrekte yapısal ya da işlevsel bozukluklarla seyreden biyokimyasal, patolojik ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasarın varlığı KBH olarak tanımlanabilir (9).

GFH renal atılım fonksiyonunu; albüminüri ise renal bariyer fonksiyon bozukluğunu bir başka ifadeyle hastada mevcut olan glomerüler hasarı yansıtır. Her ikisi de KBH'nın uzun dönemde gelişen sonuçları yansıtmada güvenilir ölçümlerdir. GFH'nin 15 ml/dk/1,73 m² 'nin altında olması SDBH olarak isimlendirilir ve bu hastalar genelde RRT'ye ihtiyaç duyarlar (8).

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

KBH için 2002 yılına kadar ki süreçte ortak bir evreleme sistemi yapılmamıştır. 2002 yılında Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) çalışma grubu, evreleme konusunda kriterler ortaya çıkarmıştır. KBH, deneysel olarak belirlenen tGFH'ya göre 5 evreye ayrılmıştır (Tablo 1). Kılavuzların uygulanmasında ve medikasyon düzenlenmesinde kolaylık sağladığı için bu evreleme klinik pratikte genelde kullanılmaktadır (10).

Tablo 1 KBH Evrelemesi

Evre	Tanım	tGFH (ml/dk/1,73 m ²)
1	Normal veya artmış tGFH ile böbrek hasarı	≥90
2	Hafif tGFH azalması ile böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede böbrek yetmezliği	30-59
4	Şiddetli böbrek yetmezliği	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15

*tGFH: Tahmini Glomerül Filtrasyon Hızı, K/DOQI: *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

KBH'nin sistemik hastalığın varlığına göre ve böbrek hasarının anatomik olarak belirlendiği yere göre KBH etyolojisinin sınıflandırılması Tablo 2'de verilmiştir (9-11). Bu sınıflamanın eklenmesinin amaçları arasında, prognoz ve tedavi için sadece KBH tanısını koymanın yeterli olmadığı ve sebebinin belirlenmesinin gerekliliği vurgulanmaktadır (12).

Tablo 2 KBH Etiyolojisi

	Sistemik Hastalıklar	Primer Böbrek Hastalığı
Glomerüler Hastalıklar	Sistemik enfeksiyonlar (bakteriyel endokardit, hepatit B ve C, HIV), otoimmün hastalıklar, diyabet, ilaçlar, neoplazi (amiloidoz dahil)	Diffüz-fokal-kresentrik proliferatif glomerülonefrit, minimal değişiklik hastalığı, fokal ve segmental glomerüloskleroz
Tübülointerstisyel Hastalıklar	Sistemik enfeksiyonlar, ilaçlar, sarkoidoz, otoimmün hastalıklar, neoplazi (miyelom), çevresel toksinler (kurşun, aristoloşik asit)	Böbrek taşı, üriner sistem enfeksiyonları, obstrüksiyon
Vasküler Hastalıklar	Kolesterol embolisi, ateroskleroz, sistemik skleroz, trombotik mikroanjyopati, iskemi, sistemik vaskülit	Fibromüsküler displazi, Anti-nötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit
Kistik ve Konjenital Hastalıklar	Alport sendromu, Fabry hastalığı, polikistik böbrek hastalığı, oksaloz	Medüller kistik hastalık, podositopati, renal displazi
Nakil Böbreği Etkileyen Hastalıklar	Böbrek hasarının yinelenmesi (oksaloz, Fabry hastalığı)	Kronik rejeksiyon, BK virüs nefropatisi, kalsinörin inhibitör toksisitesi

*HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü- *Human Immunodeficiency Virus*

2.1.3. Kronik böbrek hastalığında epidemiyoloji

Dünya'da SDBH prevalans ve insidansı, duruma göre değişkenlik göstermektedir. SDBH tedavisi gören hastaların %80'i, sağlık hizmetlerine ulaşımın kolay olduğu ve yaşlı nüfusun çoğunlukta yaşadığı ülkelerde de mevcuttur. KBH ile ilgili çalışmalarda prevalans ve insidans farklılıkları net değildir. Çünkü verilerin birçoğu kohort çalışmalarından gelmekte olup, çalışmaların taradığı popülasyonlar heterojendir. Tahmini GFH' ı ve proteinüri miktarını hesaplamak için farklı formüller mevcuttur (13).

Kliniği belirgin, ileri evre hastaların aksine; tüm olguların %80-90'ını oluşturan erken evre KBH hastaları sıklıkla asemptomatiktir. Erken evrelerde KBH insidans ve prevalansını saptamak göreceli olarak daha zordur (14).

Düşük sosyoekonomik seviyede olan ülkelerden gelen bilgiler ve veriler büyük ölçüde hastalardan kaynaklanmaktadır. Bu ülkelerdeki düşük rakamlar RRT'ye erişimi olmayan veya tedaviyi kabul etmeyen hastalardan kaynaklanmaktadır. Tüm dünyada RRT uygulanan hastaların %7,2 kadarı, düşük veya düşük-orta gelir düzeyine sahip olan ülkelere yaşamaktadır. Afrika ülkelerinde RRT'ye ihtiyacı olan hastaların %15'i, Asya ülkelerinde ise %35'i tedavi imkânlarına erişebilmektedir. Bu bölgelerde SDBH gelişen hastaların büyük bölümü RRT'ye ulaşmadan hayatını kaybetmektedir. Çin ve Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelere SDBH yaşlı popülasyondaki artış miktarının etkisiyle nüfusla orantısız şekilde artmaktadır. Diyabet ve hipertansiyon prevalansı arttıkça bu etki de devam edecektir (15).

Süleymanlar ve ark. 2011 yılında ülkemizde yaptığı Chronic Renal Disease in Turkey (CREDIT) çalışma verilerinde, KBH prevalansı 18 yaş ve üzerinde %15,7 (kadınlarda %18,4, erkeklerde %12,8) olarak tespit edilmiştir (7).

Ülkemizde 7,3 milyon kişinin KBH'dan etkilendiği ve GFH < 60 ml/dk olan hasta oranının %5,2 olduğu bulunmuştur. KBH prevalansında ülkemizde yerlerle göre coğrafi farklılıklar mevcuttur. Marmara ve Güneydoğu Anadolu'da en yüksek; İç Anadolu ve Akdeniz bölgesinde ise en düşüktür. TND 2021 veri sonuçlarına göre hemodiyalize giren hasta sayıları Marmara bölgesinde en yüksek iken Ege bölgesi ise ikinci sırada yer almaktadır (16).

2.1.4. Risk faktörleri ve etyoloji

KBH etyolojisinde birçok tanımlanmış neden mevcuttur. Ailede KBH öyküsü olması, ırk, böbrek kitlesinde azalma, düşük eğitim düzeyi ve düşük sosyoekonomik durum, diyabetes mellitus, obezite otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, proteinüri, kötü glisemik kontrol, üriner sistem taş-tümörleri, hipertansiyon, ilaç toksisitesi gibi faktörler KBH progresyonunu, morbidite ve mortalitesini negatif yönde etkilemektedir (11).

KBH tüm evrelerinde 65 yaş üstü popülasyonda sıklığı artmaktadır ancak SDBH'ye ilerleme olasılığı gençlerde (<65 yaş) daha yüksek saptanmıştır. KBH prevalansı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. Erkeklerin SDBH'ye ilerleme olasılığı kadınlara göre daha yüksektir (17).

Dünya'da KBH'nin önde gelen en önemli sebepleri diyabet ve hipertansiyondur. Dünya genelinde tüm kronik böbrek hastalarının %30- 50'si diyabetik hastalardan oluşmaktadır ve bu

yaklaşık 285 milyon kişidir. 2030 yılına kadarki süreçte, bu sayının gelişmiş ülkelerde %69, az ve orta gelişmiş ülkelerde %20 oranında artacağı düşünülmektedir. 2000 yılı itibariyle yetişkin popülasyonun çeyreğinden fazlasının hipertansif olduğu tahminleri, 2025 yılı itibariyle bu oranın %60 olacağı düşünülmektedir (18).

Gelişmekte olan ülkelerde ise KBH nedeni, daha çok glomerulonefritler, enfeksiyonlar potansiyel nefrotoksik geleneksel ilaçlar, non-steroid antiinflamatuvar ilaç ve nefrotoksik antibiyotikler nedeniyle kaynaklanmaktadır (14-19). Çin, Asya ve Afrika'da bitkisel ilaçlar ve nefrotoksik etkileri olan geleneksel ilaçların kullanımı buna sebep olabilir [19] .

HIV enfeksiyonu Afrika'da bazı bölgelerde endemiktir ve böbrek tutulum oranı %5-83 arasında değişim göstermektedir. Bu durumdan Afro-Amerikalılar, beyaz ve Asya ırkına göre daha fazla etkilenir. Ayrıca HIV tedavisinde kullanılan antiretroviral tedaviler kristal birikimi, interstisyel nefrit ve tübüler disfonksiyon gibi nefrotoksik etkilere neden olur (13).

Hepatit B ve C enfeksiyonlarının her biri dünya nüfusunun yaklaşık olarak %2- 4'ünü etkilemektedir ve her iki enfeksiyon da KBH etyoloji arasında bulunmaktadır. Suyun ağır metaller ile kontaminasyonu, toprağın organik bileşikler ile kontaminasyonu, bölgesel KBH epidemilerinden neden olabilir (13).

Ayrıca erken doğum olan veya intrauterin gelişme geriliği nedeniyle düşük doğum ağırlığına sahip (<2500 gr) kişiler KBH açısından ilerleyen dönemlerinde yüksek risk altındadır (8).

Ülkemizde de yaşlılarda, kadınlarda, kırsal bölgelerde yaşayanlarda, hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalarda KBH insidansı artmıştır (7).

TND Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre ülkemizde evre 5 KBH nedenleri arasında hipertansiyon ve diyabet oranlarının giderek yükseldiği; tübülointerstisyel nefrit ve glomerulonefrit oranlarının ise azaldığı dikkat çekmektedir. TND Böbrek Kayıt Sistemi 2016 verilerine göre SDBH olan hastaların %63'ünde etyolojik faktörün diyabet veya hipertansiyon olduğu gösterilmiştir (20).

2.1.5. Progresyon ve mortalite

KBH'nin tüm nedenlere bağlı ölümleri ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümleri artırdığı dikkat edilmesi gereken bir husustur. Bu oran SDBH'ye ilerleyenlerde 5-10 kat daha yüksektir. Artmış bu mortaliteden progresif bozulan böbrek fonksiyonu büyük ölçüde sorumludur (21).

Kardiyovasküler hastalık riski artışı GFH 60 ml/dk altına indiğinde artmaktadır ve hastalık ilerledikçe giderek ortaya çıkmaktadır (22,23).

Azalmış böbrek fonksiyonu ve böbrek fonksiyonu korunmuş olsa bile mikroalbuminüri varlığı, kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (24,25).

Yüksek albüminüri ve düşük GFR nedeniyle mortalite artış oranı yüksektir. RRT alan grupta ise bu oran en yüksektir. Yapılan çalışmalarda diyaliz tedavisi alan hastaların 5 yıllık sağkalımı %40-50 saptanmıştır. Periton diyalizi ve hemodiyalizde sağkalım benzer saptanmıştır(26-28).

Renal transplantasyon yapılmış hastalarda ise 5 yıllık sağ kalım oranları canlıdan nakillerde %93, kadavradan nakillerde %86 olarak saptanmıştır. Rutin diyalize giren hastalarda yaşam beklentisi normal popülasyonda aynı yaş cinsiyetteki grubun 1/3'ü kadar, transplant öyküsü olanlarda ise bu oran %45-85'i arasındadır (26,27).

Ülkeler arasında diyaliz popülasyonunun sağkalım oranında büyük farklılıklar mevcuttur. Örneğin nakil oranı yüksek olan ülkelerde diyaliz gören hastalar, nakil oranı düşük ülkelerdeki hastalardan daha yaşlıdır ve sağlıklı yaşam oranı daha azdır. Bundan dolayı bu ülkelerde diyalize giren hastaların hayatta kalma olasılığı daha düşük saptanmıştır. Fakat nakil oranı çok az olan Japonya için bu durumun tam tersidir (29).

2.1.6. Son dönem böbrek hastalığı (SDBH)

KDIGO 2012 rehberine göre GFH 15 ml/dk altında olan hastalar yüksek ihtimalle RRT adayı olmaktadır. SDBH epidemiyolojisi heterojendir, multifaktoriyel nedenlere bağlıdır. Bu yüzden prevalans ve insidansında ülkeler arasında büyük farklar mevcuttur (30).

Genel olarak, yüksek gelir düzeyi olan ülkelerde SDBH prevalans ve insidansı düşük ve orta gelirli ülkelere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, gelişmiş ülkelerdeki hastaların büyük çoğunun RRT'ye ulaşma imkanının daha fazla olmasıyla ilgilidir (31,32).

SDBH maliyeti önemli bir diğer konudur. Günümüzde dünyada RRT'lerin küresel maliyetinin 1 trilyon doların üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. ABD'de sağlık bütçesinin %6'sı, Tayvan'da %8'i, Japonya'da %5'i SDBH hastalarının giderleri için harcanmaktadır. Yine ABD'de 2015 yılında hemodiyalize giren 1 hastanın maliyeti 89.000 dolar, periton diyalizi maliyeti 74.000 dolar, transplantasyon ise 34.000 dolar olarak hesaplanmıştır. Hasta sayılarının giderek arttığı göz önünde bulundurulursa, ülkelerin sağlık bütçelerini giderek arttıran ve zorlayan bir ekonomik tablo ortaya çıkacaktır (27).

TND verilerine göre ülkemizde SDBH oranı giderek artmaktadır. Ülkemizde 2005 yılında milyonda 491 olan SDBH'li hasta sayısı, 11 yılda yaklaşık 2 kat artarak 2016 yılında 933, 2021'de ise 993 olmuştur. 2016 yılında SDBH oranı ise milyonda 140, 2021'de ise milyonda 150 olarak saptanmıştır. Diyabetin ülkemizde epidemi haline gelmesi ve toplumun yaş ortalamasının giderek yükselmesi, ülkemizde SDBH görülme sıklığının artmasındaki en önemli iki sebeptir. Son birkaç yılda prevalans ve insidans verileri yatay seyir gösterse de Türkiye 2001-2014 yılları arasında tüm dünya ülkeleri arasında SDBH prevalansı en fazla artış gösteren ilk 10 ülke arasında yer almaktadır (20).

2.1.7. Kronik böbrek hastalığı yönetimi ve tedavisi

National Kidney Foundation 2002 kılavuzuna göre ve KDIGO-Kidney International Supplements'e göre KBH yönetimi için yapılan öneriler şöyledir:

- Geri döndürülebilen nedenlerin tedavisi
- KBH'ın ilerlemesinin yavaşlatılması veya önlenmesi
- Böbrek fonksiyonlarında azalmaya bağlı ek komorbiditelerin önlenmesi ve komplikasyonların tedavisi
- Komorbiditelerin, böbrek fonksiyon azalması açısından risklerin ve kardiyovasküler riskin saptanması
- Hastanın ilgili klinik branşa yönlendirilmesi
- İlaç dozlarının eGFH'ye göre ayarlanması
- Renal replasman tedavi ihtiyacı gereken hastaların belirlenmesi, planlanması ve hazırlığı (yöntem seçimi, vasküler yolu yerleştirme bakımı, diyalize başlamadan transplantasyon)
- Psikososyal destek, gerektiğinde palyatif ve konservatif bakım seçenekleri (33,34).

2.2. Renal Replasman Tedavileri ve Tedavi Seçimi:

SDBH olan hastaların yaşamlarını devam ettirebilmeleri için RRT olarak adlandırılan diyaliz veya renal transplantasyonu tedavilerinin uygulanması gereklidir. RRT çeşitleri periton diyalizi, hemodiyaliz ve böbrek transplantasyonudur. Fakat yaşam beklentisi kısa ve yaşlı hastalarda konservatif tedavi alternatif bir seçenektir (35).

Diyaliz tedavisi kronik veya akut olarak uygulanabilir. Akut diyaliz ihtiyacı olan hastalara hemodiyaliz, periton diyalizi, yavaş sürekli yöntemler; kronik diyaliz tedavisinde ise hemodiyaliz veya periton diyalizi kullanılabilir (36).

RRT, hastanın demografik, tıbbi ve psikososyal özellikleri göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Periton diyalizinin avantajları; evde uygulanabilir olması, seyahat kolaylığının olması, rezidüel renal fonksiyonları daha iyi koruması, hepatit C bulaş ihtimalinin düşük olması, hemogloblin konsantrasyonunu hemodiyalize göre artırması, orta veya büyük boyutlu üremik toksin klirensinin daha yüksek şekilde olmasıdır. Hasta yakını desteği ve hasta uyumu periton diyalizinin başarısı için çok önemlidir. Hemodiyalizin avantajları ise eğitimli bir ekip tarafından uygulanması, malnütrisyonu daha az neden olması, hastane yatışının az olması, periton komplikasyonlarının olmaması, obez hastalara daha kolay şekilde uygulanabilmesidir. Bunun yanında vasküler yol gereksinimi ihtiyacı, yetersiz diyaliz ihtimali ve hemodiyaliz merkezine ulaşım gerektirmesi dezavantajlı taraflarıdır (37).

SDBH’de altın standart tedavi yöntemi, renal transplantasyondur. Ancak transplantasyon imkanlarındaki zorluklar nedeniyle hastaların büyük çoğunluğu yaşamını diyalize girerek sürdürmek zorunda kalmaktadır (38).

Ülkeler arasında genel farklılık göstermekle birlikte, tüm dünyada baskın olarak kullanılan diyaliz yöntemi %90 oran ile hemodiyaliz yöntemidir (27). İstisnai olarak Hong Kong’da periton diyalizi en sık tercih edilen yöntemdir (39).

2.2.1. Renal replasman tedavisine başlama zamanı

SDBH’de RRT’ye başlamak için bakılacak olan nesnel parametre GFH değeridir. GFH ölçümü için en sık kreatinin klirensi baz alınır. Ortalama kreatinin klirensi 0,1 - 0,15 ml/dk/kg seviyesine gerilediğinde diyaliz tedavisine başlamak gerektiği ifade edilebilir. Diyabeti olan hastalarda diyalize başlamadan önce tansiyonu kontrol etmek zor olacağı için, kreatinin klirensi 10 ml/dk üzerinde iken diyalize başlanması açısından değerlendirilebilir. Hastalarda üremik perikardit, nöropati, kanama ve malnütrisyon gibi bulguların olması durumunda, kreatinin klirensi 10 ml/dk/1.73 m² üzerinde olsa bile diyaliz tedavisine başlanması önerilir (36,40).

Son zamanlara kadar çalışmalar ve rehberler diyalize daha erken başlama yönündeydi. 1996’dan 2010 yılına kadar geçen sürede, GFH >10 ml/dk/1,73 m² iken diyalize alınan hasta oranı %12,9’dan %43’ü varan oranlara çıkmıştır. Geçtiğimiz yıllarda ise bu oran sabit kalmış veya düşme eğilimine geçmiştir. Önceden tanımlanmış bir eGFH baz alınan yaklaşımdan

ziyade günümüz rehberlerinde klinik bulgular ve semptomlar diyaliz tedavisine karar vermek için primer endikasyonlar olarak ön plana çıkmaktadır. Üremik bulgular ve belirti varlığında, medikal olarak tansiyon kontrol edilemiyorsa veya bilişsel bozukluklar eşlik ediyorsa diyaliz tedavisine öncelik verilmelidir (35).

Buna rağmen klinik yaklaşımda, RRT'nin optimum uygulanması için zamanlama konusunda hala belirsizlik vardır (41).

2010 yılında Cooper ve ark. (42) Yeni Zelanda ve Avustralya'da 32 merkezde 828 hasta ile yaptıkları çalışmada, diyalize geç ve erken başlayan gruplar arasında advers olay açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yapılan bir diğer çalışmada, Pan ve ark. (43) 2012 yılında yayınlanan retrospektif prospektif ve toplam 15 kohortu içeren toplamda 1.285.747 hasta ile yapılan meta analizde erken başlanan diyaliz ile artmış mortalite arasında ilişki bulunmuştur.

2.2.2. Renal replasman tedavi seçenekleri

2.2.2.1. Transplantasyon

Canlı donör veya kadavradan yapılabilir. SDBH olan bir hastanın hiç diyaliz tedavisi almadan nakil yapılmasına preemptif transplantasyon adı verilir (44).

Yaş ve komorbidite bakımından uygun olan hastalar transplantasyon açısından değerlendirilir. Kronik enfeksiyon, kanser, kardiyak ve periferik vasküler hastalıkları olan kişiler bu süreçte dikkatlice değerlendirilmelidir. Bağışlar, bölgeler arasında farklılık göstermekle birlikte, kadavra donörü bekleme süresi birkaç aydan, birkaç yıla kadar değişebilir. Bu durumlarda öncelikle canlı donörden nakil ihtimali değerlendirmeye alınmalıdır (8).

2.2.2.2. Diyaliz:

Diyaliz tedavisi hemodiyaliz ve periton diyalizi olarak iki farklı yöntemi içerir. Periton diyalizinde üremik toksinleri uzaklaştırmak için membran görevi için peritoneal kavite kullanılır. Cerrahi veya transkütanöz olarak peritoneal kaviteye bir kateter yerleştirilir. Kateter, periton kavitesinden sıvıyı dışarı boşaltmak ve yeni diyaliz sıvısını doldurmak için kullanılır. Solüsyon periton kavitesine verildikten sonra bir süre beklenir. Toksik madde diyalizata membran aracılığıyla geçer. Solüsyondaki maddelerin osmotik gücüyle sıvı hareketi olur. Periton kavitesinde bulunan solüsyon bir süre bekletildikten sonra üremik maddeleri içeren atık diyalizat boşaltılır. Periton diyalizinde, hemodiyaliz hastalarına göre ilk iki yılda rezidüel renal fonksiyonlar daha efektif korunmuştur, fakat iki yıldan sonra anlamlı fark tespit edilememiştir (45).

2.3. Hemodiyaliz

Hem kronik hem de akut böbrek hasarında kullanılabilen hemodiyaliz yöntemi ile böbreklerin metabolik artıkları vücuttan uzaklaştırması ve asit-baz ve elektrolit dengesini sağlama fonksiyonları kısmen yerine getirilebilmektedir (46).

Diyaliz ilk olarak 1854 yılında Thomas Graham tarafından tanımlanmıştır. 1912’de deney hayvanına diyaliz işlemi ilk kez uygulanmıştır. İnsanlarda hemodiyalizin ilk kez başarılı şekilde kullanımı ise 1944 yılında Kolff tarafından uygulandığı raporlanmıştır. İlk hemodiyaliz işlemi, bir vene ve artere yerleştirilen cam veya metal kanüller kullanılarak uygulanmıştır. 1960 yılında Scribner ve arkadaşları damar içine sürekli girişe imkan sağlayan bir shunt geliştirmişlerdir ve aynı yıl kronik hemodiyaliz uygulaması başlamıştır. AV fistül ise 1966 yılında ise Cimino ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur. Bu gelişmeyi geçici plastik kateterler, plastik diyaliz membranlarının keşfi ve hemodiyaliz makinelerinde ve diyalizörlerdeki teknolojik gelişmeler izlemiştir (17).

Hemodiyaliz sistemi, hemodiyaliz makinesi, diyalizör ve ekstrakorporeal mekanizmadan oluşur. Bu bileşenler diyalizat devresi ve kan devresi olarak iki ayrı sistemden oluşur. Kan devresinde damardan alınan kan arteriyel hattan geçerek diyaliz cihazına pompalanır. Kan, cihaz diyalizöründeki kılcal tüplerden geçer ve hastaya venöz yoldan pozitif basınç uygulanarak geri pompalanır. Diyalizat devresi ise suyla seyreltilmiş bikarbonat çözeltisinin ve diyalizatın kullanıldığı tek geçişli bir sistemdir (48).

Bu iki sistem, arada hemodiyaliz membranının olmasıyla beraber, diyalizörde birbirine ters akımda olacak şekilde karşı karşıya getirilir ve su ile çözünür madde geçişi sağlanır. Bu geçişler konveksiyon difüzyon ve adsorbsiyon olmak üzere 3 mekanizma ile sağlanır (46).

Hemodiyaliz tedavi uygulamalarını hemodiyaliz, hemofiltrasyon ve hemodiyafiltrasyon olarak ayırabiliriz. Hemodiyalizde diyalizat ve kan arasında solüt uzaklaştırılmasında temel iletim şekli difüzyondur. Kronik diyaliz hastalarında temel uygulanan modalite hemodiyalizdir. Hemofiltrasyon ise konveksiyonla solüt atılımının sağlandığı modalitedir. Ultrafiltrasyon 10-50 litre gibi çok yüksek hacimlerde hastaya uygulanır. Hemofiltrasyonda büyük ve orta moleküllerin atılımı daha yüksektir. Ağırlıklı olarak yoğun bakım ünitelerinde yatan ve hemodinamik olarak instabil olan akut böbrek hasarlı hastalarda tercih edilebilir. Hemodiyafiltrasyon ise hemodiyaliz ve hemofiltrasyonun kombinasyon şeklidir. Solütler difüzyon ve konveksiyonla vücuttan uzaklaştırılır (46).

Hemodiyalizler evde veya diyaliz merkezinde uygulanabilir. Merkezde yapılan diyalizler nokturnal ve konvansiyonel olarak ikiye ayrılır. Ülkemizde en sık kullanılan yöntem konvansiyonel hemodiyaliz uygulamasıdır (49).

2.4 Hemodiyaliz yeterliliği

Bir hastaya uygulanan diyaliz ve üremik toksin uzaklaştırma miktarı morbiditeyi ve mortaliteyi etkileyebilir. Sadece kan üre nitrojen (BUN) düzeyinin takip edilmesi diyaliz yeterliliği açısından yeterli sonucu göstermez. Çünkü protein alımı, katabolizması ve rezidüel renal fonksiyonlar gibi birçok faktörden etkilenme özelliği vardır. Düşük BUN düzeyleri diyaliz yeterliliğinden ziyade yetersiz beslenmenin bir göstergesi olabilir. Günümüzde diyaliz yeterliliğini efektif değerlendirebilmek için kt/V oranı ve Urea Reduction Rate (URR) kullanılmaktadır (50).

1980’li yıllarda Teehan ve ark. ‘Kt/V’ kavramını sunmuşlardır. Pay kısmı klirensi, payda kısmı ise dağılım hacmini ifade etmektedir. Bu formüle göre ‘K’ kullanılacak filtrenin in- vitro koşullarda saptanan klirensidir. ‘t’ diyaliz seansının dakika cinsinden süresidir. ‘V’ ise üre dağılım hacmidir. Total vücut sıvısını gösterir. Dağılım birimi ise litredir. Vücut ağırlığı, boy ve yaştan etkilenir. İlk diyaliz için zayıf bir hastada yaklaşık olarak kuru ağırlığın %55-65’i, şişman bir hastada ise %35-45’i kullanılabilir. İlk diyalizden sonra ise hemodiyaliz öncesi ve sonrası saptanan BUN değerlerinin oranlanmasıyla hesaplanabilir. Hipervolemik hastalarda dağılım hacmi yanlış çıkacağı için hastanın kuru ağırlığı baz alınmalıdır (51).

Kt/V oranı logaritmik bir denklemle hesaplanabilir: $Kt/V = -\ln(R-0,03) + ((4-3,5.R) \times (UF/W))$.

Denklemdaki UF, ultrafiltrasyonun litre cinsinden ifadesidir. W ise kilogram cinsinden kuru ağırlığı ifade eder. R ise diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası BUN düzeylerinin oranını gösterir. Diyaliz sonrası BUN değerinin ölçüm yöntemi ve zamanlaması kt/V oranını etkiler. Bunun nedeni ise arteriyel girişten alınan kandaki üre konsantrasyonunun, diyaliz bittikten sonra yaklaşık 30 dakika içinde yükselmesidir. Bu artışın nedeni, ürenin ekstrasvasküler bölümden intravasküler alana geçmesi ve diyaliz ile kardiyopulmoner resirkülasyon yolunun tamamlanmasından kaynaklanır. Hemodiyaliz sirkülasyonu venöz iğne ile vücuda dönen kanın sistemik dolaşım yerine yeniden arteriyel iğne ile hemodiyaliz devresine geçmesi olarak adlandırılabilir. Kardiyopulmoner resirkülasyon ise diyaliz sisteminden gelen kanın sistemik dolaşımı es geçerek direkt kalp ve akciğerlere gönderilmesi ile meydana gelir (52).

Vasküler boşluktaki ürenin dengeli konsantrasyona ulaşması 30 dakikayı bulabilir. Hemodiyaliz sonrası hastayı 30 dakika diyaliz merkezinde bekletmek klinikte kullanılan pratik bir yöntem değildir. Pratik uygulamada ise kan pompası 15 saniye boyunca 100 ml/dk olacak şekilde çalıştırılır ve sonrasında kan örneği alınana kadar pompa durdurulur. Kan akımını yavaşlatmak diyaliz ve kardiyopulmoner resirkülasyonu durdurur. Bu hesaplama tek havuzlu Kt/V olarak adı verilir. Bu yöntem 2006 KDOQI rehberinde mevcuttur (50).

URR ise tek bir diyaliz seansı sırasında BUN değerinin fraksiyonel azalışıdır. $URR = (1 - (\text{diyaliz sonrası BUN} / \text{diyaliz öncesi BUN}))$ formülü ile hesaplanabilir.

Bu denklem, BUN dağılım hacmini diyaliz sırasında sabit kabul ettiğinden (UF'yi ihmal ettiğinden) doğruluğu kt/V'den daha azdır. URR'nin olması gereken en düşük değeri %65'tir. Genel olarak önerilen oran ise %70'tir (50-53).

Kt/V ve URR formülleri yapılan çalışmalarda mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (54).

Klinik çalışmalarda ise kt/V oranının ise 1,2'den yüksek olması önerilmektedir ve önerilen oran ise 1,4'tür. Diyalizör boyutunu arttırarak, diyaliz seansını uzatarak veya diyalizörden geçen kan akış hızını arttırarak kt/V oranı artırılabilir. Bir çalışmada 3000'den fazla hemodiyaliz hastası incelenmiş olup, yüksek kt/V oranına sahip ancak yüksek 'kt' çarpımına sahip olmayan hastalarda rölatif mortalitede artış saptanmıştır (55).

Uzamış diyaliz süresinin, üreden daha büyük olan toksinlerin atılımını arttırdığı ve hemodinamik instabiliteyi azaltarak Kt/V oranının ötesinde hastaya klinik yarar sağladığı saptanmıştır. Uzun diyaliz süresi uygulanan hastalarda kısa diyaliz süresine oranla daha iyi volüm kontrolü sağladığı, daha uzun sağkalım, daha iyi fosfor ve kan basıncı kontrolü sağladığı ve daha az kardiyovasküler olay ile ilişkili olduğu saptanmıştır (29).

2.5. Hemodiyaliz Komplikasyonları

Hastanın kan bileşenlerinin diyaliz membranı, malzemelerin üretim, tüpler ve veya dezenfeksiyonundaki süreçler diyaliz sırasında reaksiyonlara neden olabilir. Biyolojik uyumlu diyalizörlerin kullanımının artması, dezenfeksiyon ve üretim işlemlerindeki teknolojik gelişmeler diyaliz reaksiyonu sıklığını önemli ölçüde azaltsa da reaksiyonlar ölüme neden olabilmektedir. Akut komplikasyonlar arasında diyaliz reaksiyonları, hemoliz, hava embolisi, kardiyak aritmi, diyaliz disequilibrium sendromu, nöromusküler komplikasyonlar, kardiyak aritmi ve ani ölüm sayılabilir (47).

Diyaliz sonrası kas krampları, yorgunluk sendromu, bulantı ve kusma, huzursuz bacak sendromu, baş ağrısı, göğüs ve sırt ağrısı, kaşıntı sık görülen diğer komplikasyonlardır. Özellikle yaşlı ve diyabetik olmayan hastalarda, kas krampları %5-20 oranında genelde diyalizin ilk 1 ayında görülebilmektedir. Ultrafiltrasyon ile vücuttan maksimum sıvı uzaklaştırıldıktan hemen sonra iskelet kaslarındaki iskemiye sekonder ortaya çıkar. Genellikle 10 dakika içinde ağrı geçer fakat bazen hemodiyaliz sonrası birkaç saat sürebilir. Hemodiyalizin normal süreden daha erken bitirilmesinin sık nedenlerinden biridir (57).

Hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklar yaygın ölüm nedenleri arasındadır. Diyaliz sodyum ve sıvı kontrolü ile hipervolemiye bağlı hipertansiyonu engellerken bununla beraber hipertansiyona neden olan üremik toksinleri de ortadan kaldırır. Bunlara rağmen hemodiyalizin kendisinin getirdiği kardiyovasküler riskler de mevcuttur. AV fistüller altta yatan konjestif kalp yetmezliğini tetikleyebilir. Vitamin d analogları ve kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıları vasküler kalsifikasyonu indükleyebilir. Yüksek dozlarda D vitamininin kullanımı dinamik kemik hastalığına neden olabilir. Diyalizde yetersiz ultrafiltrasyon, hiperhomosisteinemi, hemodiyaliz boyunca hızlı elektrolit değişimi, üremik hastalarda artan hiperlipidemi, ateroskleroz, endokardit ve perikardit görülebilen diğer kardiyak komplikasyonlardır (57).

KBH, VLDL ve LDL'nin arttığı; HDL'nin düştüğü tip 4 dislipidemi ile beraber görülür. Üremik toksinler nedeniyle, sekonder hiperparatiroidizm, hiperinsülinizm etkisi ile hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma görülür. Şiddetli dislipidemi üremik hastalarda görülen artmış aterosklerozun nedenidir. Diyaliz tedavisi sonrasında dislipidemi düzelmez hatta artabilir. Çünkü hemodiyaliz membranından HDL geçişi olur ve lipoprotein lipaz inhibitörleri diyaliz ile vücuttan uzaklaştırılmış olur (57).

3.Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)

Periferik kandan elde edilen NLO, PLO ve monosit-lenfosit oranı gibi sistemik inflamatuvar biyomarkerlerin çeşitli kanser ve hastalıklarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Son çalışmalarda nötrofil, lenfosit ve trombosit değerlerine dayanan sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) olarak tanımlanan yeni bir indeks geliştirilmiştir (58).

SII, toplam periferik trombosit sayısı (P) $\times$ nötrofil-lenfosit oranı (N/L) ($SII = P \times N/L$ oranı) olarak hesaplanmıştır (59).

İlk olarak Bo Hu ve meslektaşları, Sİİ'nin ameliyattan sonra hepatoselüler karsinomlu hastalarda prognozla ilişkili olduğunu keşfettiler (58).

Bu indeks inflamatuvar hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, DM, KVH ve trombozla ilişkili hastalıkların ilerlemesi ve prognozu hakkında bilgi vermektedir (60).

Çalışmalarda postmenopozal osteoporotik kırık riski, meme kanseri, metastatik prostat kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, özofagus skuamöz hücreli karsinom, mide karsinomu, kolorektal karsinom ve germ hücreli karsinomda kötü prognozla ilişkili yüksek Sİİ değeri olduğu bulunmuştur (61-63).

Yeni bir prognostik gösterge olarak invaziv olmayan, düşük maliyetli, hesaplanması ve elde edilmesi kolay olan Sİİ değerindeki yükseliş, tümörün infiltrasyon, nüks veya metastaz ile ilişkili olduğunu ve hastaların prognozunun kötü yönde ilerlediğini göstermektedir (6).

Ancak Sİİ değeri bir popülasyondan diğerine değişiklik gösterdiği için, eşik değer belirleme ihtiyacı zorluk oluşturmaktadır (64).

Yüksek Sİİ değerleri, hastalarda genellikle daha güçlü bir inflamatuvar yanıtı ve hastaların daha zayıf bir immün cevabını göstermektedir. Bu nedenle Sİİ'nin inflamatuvar yanıt durumu ile immunité arasındaki dengeyi NLO'dan daha doğru yansıtan objektif bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (5).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1 Hasta Seçimi

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Hemodiyaliz Merkezinde 01.01.2014 ile 15.07.2023 tarihleri arasında en az 1 yıl hemodiyaliz tedavisi görmüş son dönem kronik böbrek hastalığı tanılı hemodiyaliz hastaları retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastalara ait hekim notları, laboratuvar değerleri ve hemodiyaliz verilerine hastanenin otomasyon sistemi ve hasta dosyaları aracılığı ile ulaşılmıştır.

4.2. Dahil Edilme Kriterleri

Taranan hastalar içinden son dönem böbrek hastalığı olan, verileri tam olan, 18 yaş ve üzeri, en az 1 yıldır hemodiyaliz ünitesinde tedavi hizmeti alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir

4.3. Dışlama Kriterleri

Taranan hastalar içinden 18 yaşından küçük olan, merkezimizde 1 yıldan kısa süre hemodiyaliz tedavisi gören ve verileri eksik olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

4.4 Laboratuvar

Çalışmada değerlendirilen hemogram, CRP, ALT, AST, albümin, kreatin, BUN, kalsiyum, fosfor ve PTH testleri, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında çalışılmış olan testlerdir.

Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi, toplam periferik trombosit sayısı (P) $\times$ nötrofil-lenfosit oranı (N/L) formülü ile hesaplanmıştır.

Hesaplanan Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi değeri ile laboratuvar değerleri, diyaliz yeterliliği, mortalite ve komorbid hastalıklar arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

5. VERİ ANALİZİ

Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon analizinde, veri normal dağılım göstermediği için, Spearman Rho korelasyon analizi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım göstermeyen verilerde Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki-Kare Test, Fisher Exact Test ve Yates Düzeltmesi kullanılmıştır. KAH, SVO ve Exitus varlığı ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Tablo 3’de çalışmaya katılan hastaların yaş ve cinsiyetlerine ilişkin dağılımlar görülmektedir. En genci 20, en yaşlısı ise 95 yaşında olan hastaların yaş ortalaması 59 $\pm$ 16 yıl olarak hesaplanmıştır. Katılımcıların %56,3’ü erkektir.

Tablo 3 Yaş ve Cinsiyet

Değişkenler (n=174)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Yaş (Yıl)	59±16	62(49-70)	20-95
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet			
Kadın	76	43,7	
Erkek	98	56,3	

En sık görülen etyoloji %33,9 ile HT olmuştur. HT'yi %19,5 ile DM takip ederken Tablo 4'de yer alan diğer etyolojiler %7,5 ve altında değerler almıştır.

Tablo 4 Etiyoloji

Değişkenler (n=174)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Etiyoloji		
HT	59	33,9
DM	34	19,5
Glomeruler hastalıklar	13	7,5
Hereditör	7	4,0
Ürolojik Nedenler	8	4,6
Bilinmeyenler	53	30,5

Çalışmada yer alan hastaların %92,5'inde HT, %56,3'ünde KAH, %44,3'ünde DM ve %28,7'sinde SVO görülmüştür (Tablo 5).

Tablo 5 Ek Hastalıklar

Değişkenler (n=174)	Sayı (n)	Yüzde (%)
HT		
Yok	13	7,5
Var	161	92,5
KAH		
Yok	76	43,7
Var	98	56,3
DM		

Yok	97	55,7
Var	77	44,3
SVO		
Yok	124	71,3
Var	50	28,7

Çalışmada yer alan hastaların %36,2’unda exitus gerçekleşmişken, sağ kalım oranı %63,8’dir (Tablo 6).

Tablo 6 Exitus

Değişkenler (n=174)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Exitus		
Yok	111	63,8
Var	63	36,2

Tablo 7’de laboratuvar değerlerine ilişkin istatistiki dağılımlara yer verilmiştir. Örneğin, CRP parametresi en düşük 0,6 olarak ölçülürken en yüksek değerinin 400 olduğu anlaşılmıştır. Çalışmada yer alan hastaların ortalama CRP değeri ise $47,84 \pm 73,93$ ’tür. Bir başka örnekte, 30 ile 142 arasında değişen değerler aldığı görülen BUN parametresinin ortalaması $68,49 \pm 25,09$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 7 Laboratuvar Değerleri

Değişkenler	n	Ort $\pm$ SS	Med(IQR)	Min-Max
CRP	174	$47,84 \pm 73,93$	17,5(7,3-54)	0,6-400
ALT	174	$19,45 \pm 21,47$	14(10-20)	5-205
AST	174	$22,46 \pm 28,24$	17(13-23)	4-338
ALBUMİN	173	$35,26 \pm 6,86$	37(31-40)	4,1-49
BUN	174	$68,49 \pm 25,09$	65(49-84)	30-142
KT / V	174	$1,36 \pm 0,25$	1,39(1,23-1,54)	0,72-1,87
PTH	174	$327,31 \pm 262,68$	254(148-436)	7-1860
Ca +	174	$8,63 \pm 0,76$	8,52(8,08-9,17)	6,45-11,6
P -	174	$5,28 \pm 1,5$	5,24(4,16-6,04)	2,02-9,8
Ca * P	174	$44,97 \pm 13,02$	44,31(36,79-53,14)	2,94-84,04
SODYUM	174	$134,54 \pm 10,51$	135(133-138)	9,8-148

POTASYUM	174	4,86±0,77	4,9(4,4-5,37)	3-7,53
HGB	174	10,27±1,84	10,1(9-11,5)	6,6-15,7

6. Ay ölçümünde en yüksek ortalama seviyesini (6,12±2,41) gören kreatinin 12. ayda ise en düşük seviyesine (6,09±2,23) ulaştığı görülmüştür (Tablo 8).

Tablo 8 Kreatin Ölçümleri

Değişkenler (n=174)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
0. Ay Kreatin	6,12±2,41	5,61(4,32-7,31)	2,3-15
6. Ay Kreatin	6,26±2,37	5,71(4,51-7,67)	2,38-14,25
12. Ay Kreatin	6,09±2,23	5,7(4,39-7,4)	2,22-15,2

6344,77±3157,01 ortalama değeri ile ölçümlere başlayan Nötrofil, 6. ayda 5679,54±2886,66 seviyesine gerilemiş ancak 12. ay ölçümünde yeniden yükselişe geçerek ortalama 5946,55±3213,05 olarak hesaplanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9 Nötrofil Ölçümleri

Değişkenler (n=174)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
0. Ay Nötrofil	6344,77±3157,01	5715(4180-7510)	1490-22170
6. Ay Nötrofil	5679,54±2886,66	4955(3930-6250)	1540-19040
12. Ay Nötrofil	5946,55±3213,05	5105(3900-6950)	2080-20340

Tablo 10’da ölçüm değerleri görülen trombositin zaman içerisinde sürekli bir düşüş gösterdiği anlaşılmıştır.

Tablo 10 Trombosit Ölçümleri

Değişkenler (n=174)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
0. Ay Trombosit	239,14±94,67	221,5(173-296)	16-552
6. Ay Trombosit	230,43±80,57	230(171-278)	35-563
12. Ay Trombosit	217,32±79,4	204,5(161-268)	38-524

Tüm ölçümlerde 280 ile 4500 arasında değişen değerler aldığı görülen lenfositin en yüksek ortalama değerine 6. ayda (1549,71±648,25), en düşük ortalama değerine ise 12. ayda (1485,63±703,68) ulaştığı anlaşılmaktadır (Tablo 11).

Tablo 11 Lenfosit Ölçümleri

Değişkenler (n=174)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
0. Ay Lenfosit	1505,11±728,9	1365(980-1810)	340-4030
6. Ay Lenfosit	1549,71±648,25	1440(1080-1920)	470-4500
12. Ay Lenfosit	1485,63±703,68	1430(970-1870)	280-4300

Tablo 12’de ise SII İndeks için yapılan ölçümlere ilişkin istatistiki dağılımlar yer almaktadır. En yüksek ortalama değerini ilk ölçümde alan SII İndeks’in 6. ayda en düşük ortalama değerini görmüş ancak sonrasında 12. ayda yeniden yükselişe geçmiştir.

Tablo 12 SII İndex Ölçümleri

Değişkenler (n=174)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
0. Ay SII İndex	1264,4±1123,69	871,42(581,95-1516)	42,44-8062,17
6. Ay SII İndex	1007,37±854,24	771,17(490,72-1151,11)	111,18-6496,85
12. Ay SII İndex	1165,66±1241,43	714,9(461,16-1350,7)	110,71-7834,6

KAH görülen hastalar ile KAH bulgusu olmayan hastalar arasında SII İndeks ölçüm değerleri çerçevesinde istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık olup olmadığına dair yapılan analiz sonuçlarına göre 12. ay SII İndeks değeri, KAH görülen hastalarda [930,67(525-1488,38)], KAH görülmeyen hastalara [572,77(442,25-981,41)] göre istatistiki açıdan anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,001$). Bu anlamlı farklılık Grafik 1’de de görülmektedir. Bu grafikte, KAH görülen ve KAH görülmeyen iki grubun 12. aydaki SII İndeks skorlarının Mann-Whitney U testi dağılımları yer almaktadır. Grafiğin X eksenindeki değerler hasta sayısını, Y eksenindeki değerler ise 12. aydaki SII İndeks’in birleşik skorlarını ifade etmektedir. Grafikte yer alan “mean rank (sıra ortalaması)” ifadesi ise, Mann-Whitney U testinin iki grubu karşılaştırırken kullandığı temel parametredir. Bu test, tüm değerleri düşükten yükseğe olacak şekilde sıralar ve sonrasında iki grubu mean-rank parametresine göre karşılaştırır.

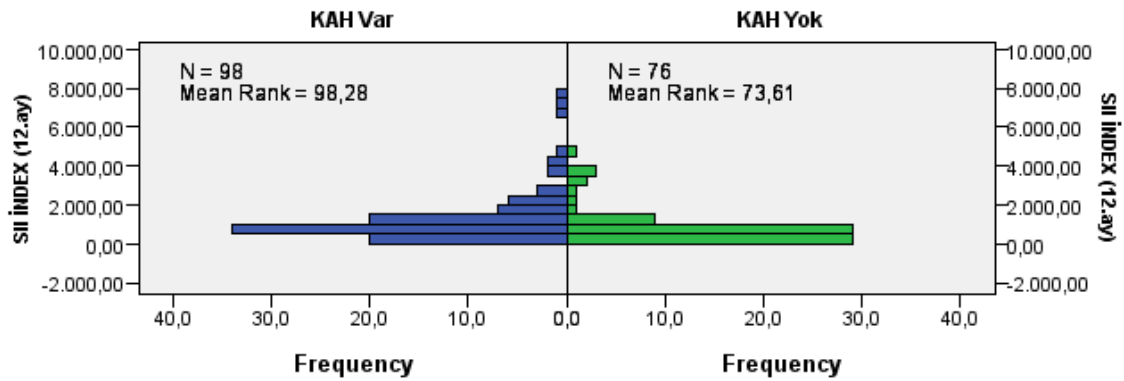
Tablo 13’de yer alan diğer ölçüm zamanlarındaki SII İndeks değerleri ise KAH varlığına göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 13 KAH Varlığına Göre SII İndeks Ölçümleri

Değişkenler (n=174)	KAH Varlığı		p ^u
	Yok (n=76)	Var (n=98)	
SII İndeks Ölçümleri			
0. Ay	870,85(494,76-1399,65)	873,19(612,15-1536,13)	0,583
6. Ay	727,71(437,81-1079,75)	864,38(513,21-1159,49)	0,239
12. Ay	572,77(442,25-981,41)	930,67(525-1488,38)	0,001

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

Grafik 1 KAH Varlığına Göre SII İndeks 12. Ay Ölçümü



KAH varlığını etkileyebilecek SII İndeks ölçümleri lojistik regresyon analiziyle incelenmiş ve bulgular Tablo 14 ile gösterilmiştir. Yapılan analiz sonuçlarına göre, GFR değişim olasılığını 12. aydaki ölçüm (OR: 1,000; %95 CI: (1,000-1,001); p=0,033) anlamlı şekilde etkilemektedir. Diğer ölçüm zamanlarında elde edilen SII İndeks değerlerinin ise KAH varlığı üzerinde herhangi bir etkisine rastlanmamıştır.

Tablo 14. SII İndeks Ölçümlerinin KAH Varlığı Üzerindeki Etkisi

Değişkenler	β	p ^L	OR	%95GA
SII İndeks 0. Ay Ölçümü	0,000	0,968	1,000	1,000 1,000
SII İndeks 6. Ay Ölçümü	0,000	0,559	1,000	1,000 1,000
SII İndeks 12. Ay Ölçümü	0,000	0,033	1,000	1,000 1,001

^LLojistik Regresyon Test

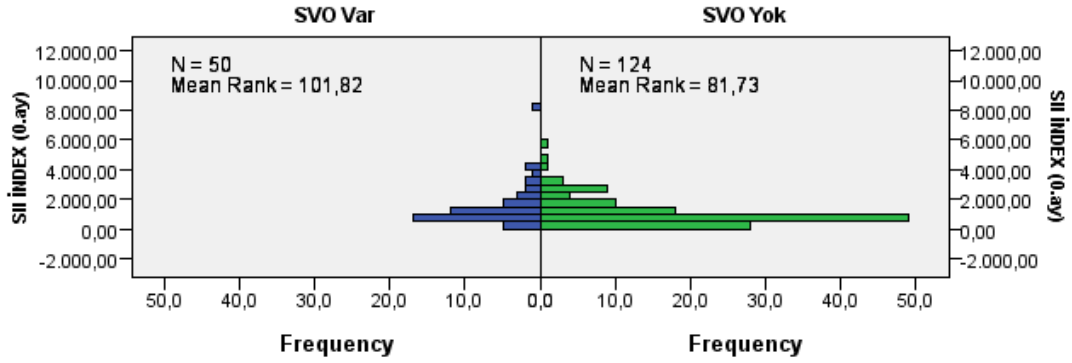
SVO görülen ve görülmeyen hastalar arasında tüm SII İndeks ölçümlerinde anlamlı farklılıklar görülmüştür ($p<0,05$, Tablo 15). Tüm ölçüm zamanlarında SVO tanısı alan hastaların SII İndeks değerleri, SVO görülmeyen hastaların değerlerine göre yüksek bulunmuştur (Grafik 2).

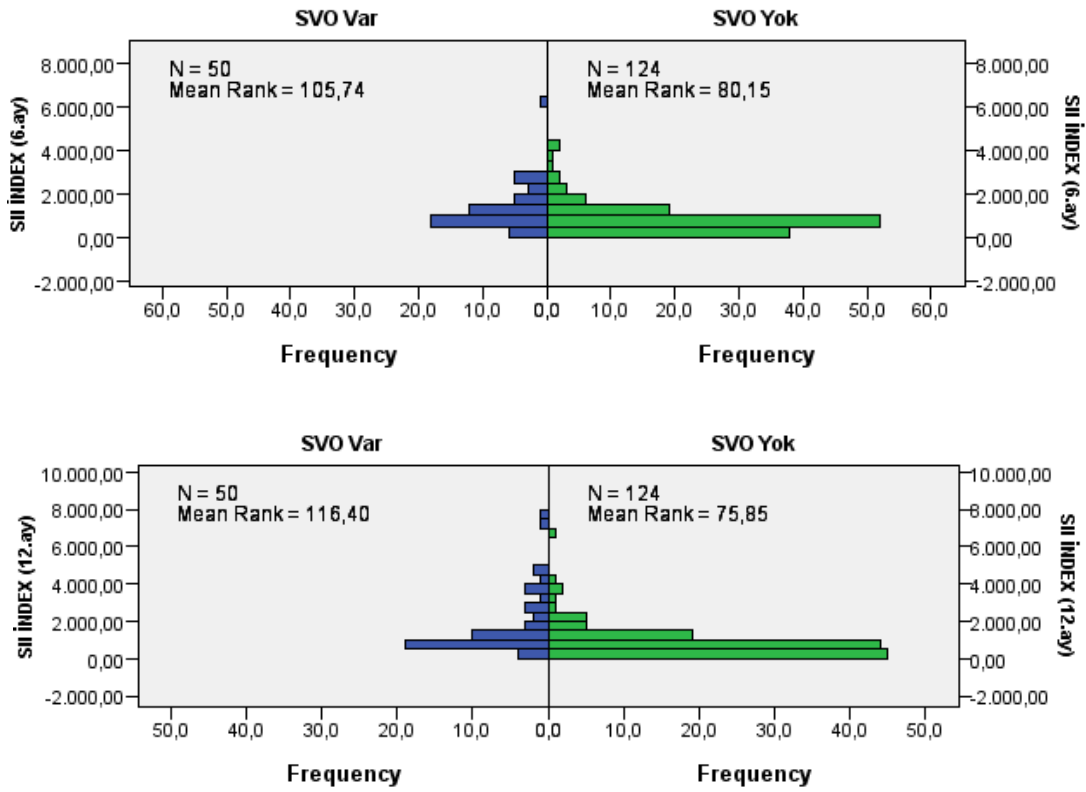
Tablo 15. SVO Varlığına Göre SII İndeks Ölçümleri

Değişkenler (n=174)	SVO Varlığı		p ^u
	Yok (n=124)	Var (n=50)	
SII İndeks Ölçümleri			
0. Ay	822,91(531,27-1441,57)	1112,19(719,39-1740,52)	0,017
6. Ay	727,71(428,81-1045,76)	1016,74(595,6-1606,68)	0,002
12. Ay	583,36(439,09-1083,59)	1072,49(773,05-2144,75)	<0,001

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

Grafik 2 SVO Varlığına Göre SII İndeks Ölçümleri





Tablo 16’te yer alan lojistik regresyon analizi sonuçları, tüm ölçümlerde ortaya çıkan SII İndeks değerlerinin SVO varlığı üzerinde anlamlı etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Örneğin, SII İndeks 12. ay ölçüm değeri bir birim arttığında SVO görülme olasılığı 1,001 kat artmaktadır (OR: 1,001; %95 CI: (1,000-1,001); $p<0,001$).

Tablo 16. SII İndeks Ölçümlerinin SVO Varlığı Üzerindeki Etkisi

Değişkenler	β	p^L	OR	%95GA
SII İndeks 0. Ay Ölçümü	0,000	0,048	1,000	1,000 1,001
SII İndeks 6. Ay Ölçümü	0,000	0,017	1,000	1,000 1,001
SII İndeks 12. Ay Ölçümü	0,001	<0,001	1,001	1,000 1,001

^LLojistik Regresyon Test

Exitus gerçekleşen hastaların 6. ay ve 12. ay SII İndeks değerleri, sağ kalan hastalara göre istatistiki açıdan anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır ($p<0,001$, Grafik 3). 0. ay ölçümünde ise exitus varlığına göre SII İndeks değeri anlamlı şekilde farklılaşmamıştır ($p=0,076$, Tablo 17).

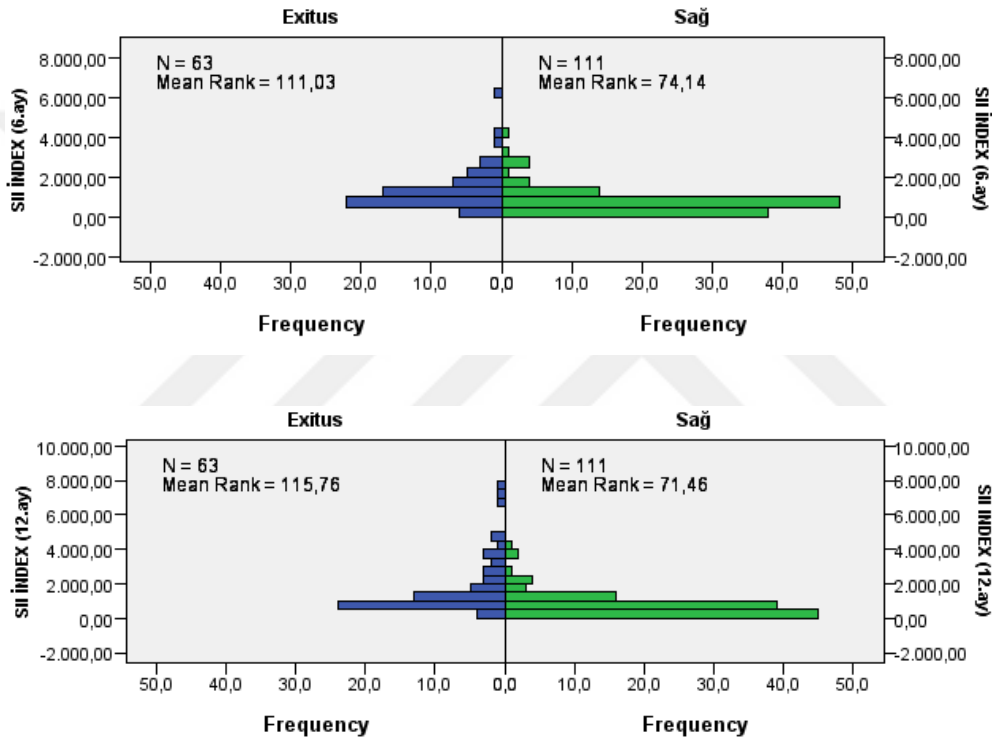
Tablo 17. Exitus Varlığına Göre SII İndeks Ölçümleri

Exitus Varlığı

Değişkenler (n=174)	Sağ (n=111)	Exitus (n=63)	p ^u
SII İndeks Ölçümleri			
0. Ay	841,27(519,09-1396,96)	1002,89(675,07-1704,79)	0,076
6. Ay	670,63(400,27-969,42)	1047,29(673,06-1606,68)	<0,001
12. Ay	560,73(427,55-988,55)	1071,6(691,16-2244,4)	<0,001

^uMann Whitney U test, Med(IQR)

Grafik 3 Exitus Varlığına Göre SII İndeks 6. Ay ve 12. Ay Ölçümleri



SII İndeks 6. ay (OR: 1,001; %95 CI: (1,000-1,001); p=0,001) ve 12. ay (OR: 1,001; %95 CI: (1,000-1,001); p<0,001) değerleri 1'er birim arttığında Exitus görülme ihtimali 1,001 kat artış göstermektedir. 0. ay SII indeks değeri ise, Exitus varlığı üzerinde etki sahibi bulunmamıştır (p=0,223, Tablo 18).

Tablo 18. SII İndeks Ölçümlerinin Exitus Varlığı Üzerindeki Etkisi

Değişkenler	β	p ^L	OR	%95GA
SII İndeks 0. Ay Ölçümü	0,000	0,223	1,000	1,000 1,000

SII İndeks 6. Ay Ölçümü	0,000	0,001	1,001	1,000	1,001
SII İndeks 12. Ay Ölçümü	0,001	<0,001	1,001	1,000	1,001

^LLojistik Regresyon Test

Tablo 19’da SII İndeks ölçümleri ile bazı diğer parametreler arasındaki korelasyon analizlerinin sonuçları sunulmuştur. Analiz sonuçlarında belirtilen “r” değeri korelasyon katsayısıdır. Korelasyon katsayısı -1 ile +1 arasında değer alır. Buradaki +1 pozitif tam ilişki, -1 ise negatif yönlü tam ilişkiyi işaret eder. Korelasyon katsayısı sıfıra yaklaştıkça ilişkinin kuvvetinin zayıf olduğu, -1 veya +1’e yaklaştığında ise ilişkinin kuvvetlendiği bilinmektedir. Buna göre r=0,00 “ilişki yok”, r=0,01-0,29 “düşük düzeyde ilişki”, r=0,30-0,70 “orta düzeyde ilişki”, r=0,71-0,99 “yüksek düzeyde ilişki” ve r=1,00 “mükemmel ilişki” olarak yorumlanır. Burada bahsedilen pozitif yönlü ilişki, ilişkinin direkt ve doğrusal olduğu anlamına gelmektedir. Başka bir ifadeyle değişkenler birlikte artıyor veya azalıyorsa, burada pozitif yönlü bir ilişkiden bahsetmek mümkündür. İlişkinin negatif yönde olması ise, ters yönlü bir ilişkiyi ifade etmektedir. Aralarındaki hareket farklı yönlerde olan değişkenlerden birisinin değeri artarken, diğerinin değerinin düşmektedir.

SII İndeks 0. ay ölçüm değeri ile Albümin, HGB ve PTH arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu ilişkilerin tamamı negatif yönlü iken, SII İndeks’in Albümin ile olan ilişkisi orta kuvvetli (r=-0,300; p<0,001), HGB (r=-0,294; p<0,001) ve PTH (r=-0,190; p=0,012) ile olan ilişkileri ise düşük kuvvetlidir (Grafik 4).

SII İndeks 6. ay ölçüm değerinin anlamlı ilişkiye sahip olduğu tek parametre KT/V olmuştur (r=-0,158; p=0,038). Negatif yönlü olan bu ilişkinin kuvveti zayıftır (Grafik 5).

KT/V parametresinin anlamlı ilişkiye sahip olduğu bir diğer ölçüm ise 12. ay ölçümüdür. Negatif yönlü olan ilişkinin kuvvetinin yine düşük olduğu anlaşılmaktadır (r=-0,156; p=0,039).

Tablo 19. SII İndeks Ölçümleri ile Bazı Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi

Spearman Rho		SII İndeks 0. Ay	SII İndeks 6. Ay	SII İndeks 12. Ay
KT/V	r	0,088	-0,158*	-0,156*
	p	0,250	0,038	0,039
Albümin	r	-0,300**	-0,095	0,002
	p	<0,001	0,215	0,979

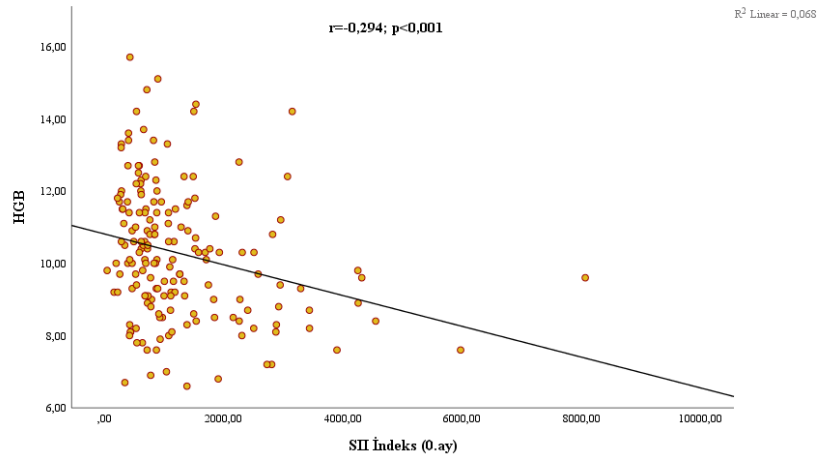
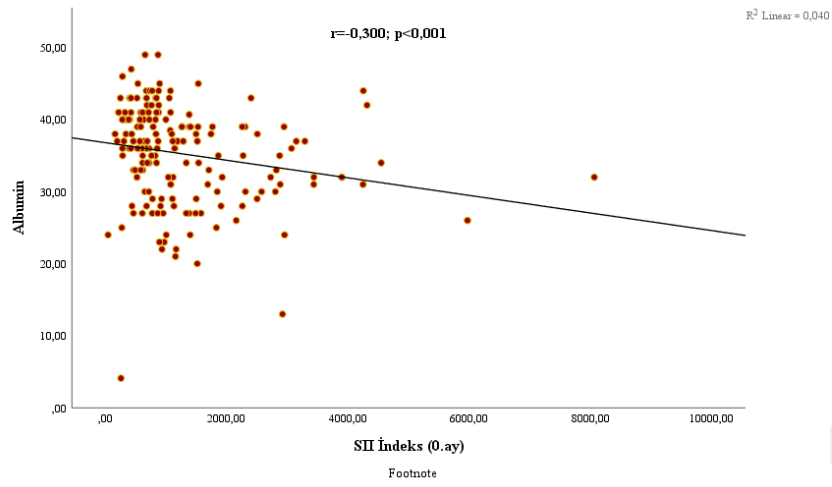
HGB	r	-0,294**	0,029	-0,033
	p	<0,001	0,700	0,662
Ca*P	r	-0,065	-0,056	-0,085
	p	0,395	0,461	0,263
PTH	r	-0,190*	-0,091	-0,025
	p	0,012	0,231	0,740

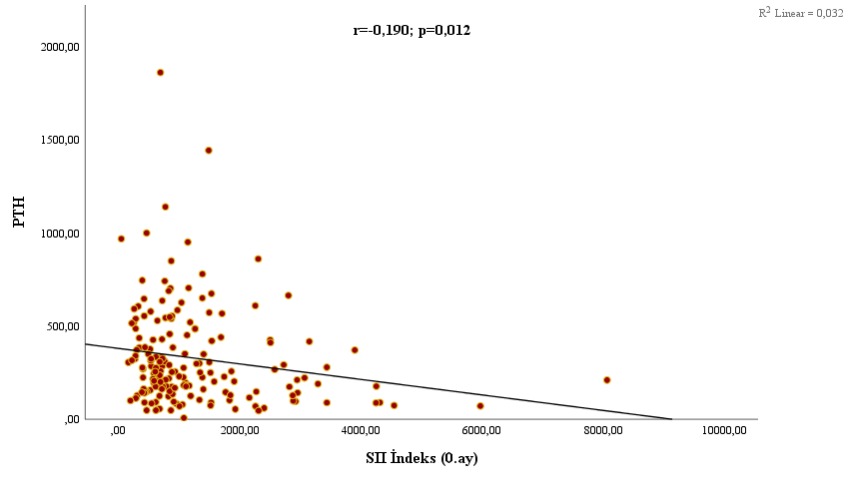
* Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

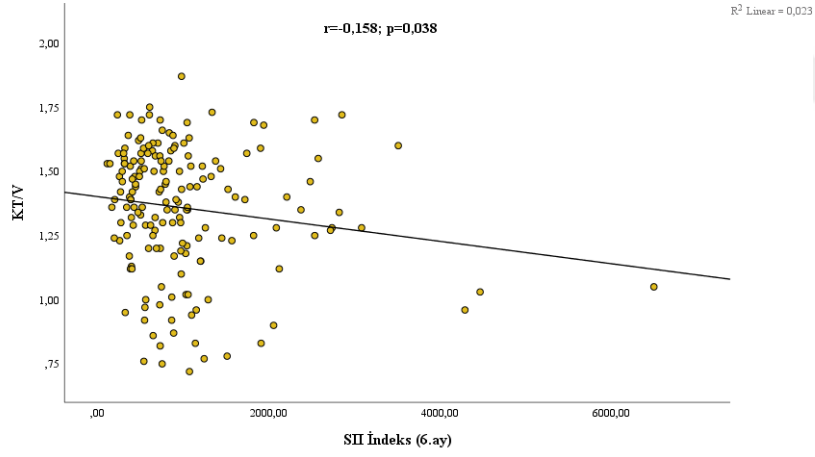


Grafik 4 SII İndeks 0. Ay Ölçümü ile Albümin, HGB ve PTH Arasındaki Korelasyon

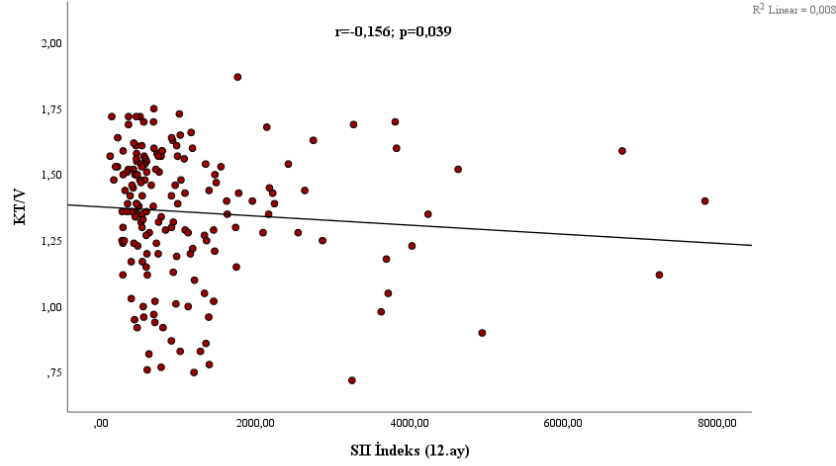




Grafik 5 SII İndeks 6. Ay Ölçümü ile KT/V Arasındaki Korelasyon



Grafik 6 SII İndeks 12. Ay Ölçümü ile KT/V Arasındaki Korelasyon



HT ve DM varlıkları KAH varlığı üzerinde istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık yaratmıştır ($p_{HT}=0,026$; $p_{DM}<0,001$, Tablo 20). HT'si olan hastalarda %59 olan KAH varlığı, HT'si olmayan hastalarda daha düşük düzeyde görülmüş ve %23,1 oranını almıştır. Benzer şekilde, DM varlığında %71,4 olarak hesaplanan KAH varlığı, DM görülmeyen hastalarda istatistiki açıdan anlamlı şekilde daha düşük oranlarda görülmüştür (%44,3).

Tablo 20. HT ve DM Varlığına Göre KAH Varlığı

Değişkenler (n=174)	KAH Varlığı		p*
	Yok (n=76)	Var (n=98)	
HT			0,026
Yok	10(76,9)	3(23,1)	
Var	66(41)	95(59)	
DM			<0,001
Yok	54(55,7)	43(44,3)	
Var	22(28,6)	55(71,4)	

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

Tablo 21'de yer alan lojistik regresyon sonuçlarına göre, HT görülen hastalarda KAH görülme olasılığı 4,798 kat artmaktadır (OR: 4,798; %95 CI: (1,272-18,103); $p=0,021$). DM varlığında ise KAH görülme olasılığının 3,140 kat arttığı anlaşılmaktadır (OR: 3,140; %95 CI: (1,662-5,932); $p<0,001$).

Tablo 21. HT ve DM Varlığının KAH Varlığı Üzerindeki Etkisi

Değişkenler	β	p^L	OR	%95GA
HT Varlığı	1,568	0,021	4,798	1,272 18,103
DM Varlığı	1,144	<0,001	3,140	1,662 5,932

^LLojistik Regresyon Test

DM'si olan hastalarda görülme sıklığı (%44,2), DM tanısı almamış hastalara (%16,5) göre istatistiki açıdan anlamlı şekilde yüksek çıkan SVO varlığı ($p<0,001$), HT varlığına göre herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,760$, Tablo 22).

Tablo 22. HT ve DM Varlığına Göre SVO Varlığı

Değişkenler (n=174)	SVO Varlığı		p^*
	Yok (n=124)	Var (n=50)	
HT			0,760
Yok	10(76,9)	3(23,1)	
Var	114(70,8)	47(29,2)	
DM			<0,001
Yok	81(83,5)	16(16,5)	
Var	43(55,8)	34(44,2)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Exact Test, Yates Düzeltmesi, Satır Yüzdesi, $n(\%)$

DM tanısı olan hastalarda SVO görülme ihtimali DM'si olmayan hastalara göre 4,003 kat daha yüksektir (OR: 4,003; %95 CI: (1,988-8,060); $p<0,001$). Tablo 23'te görülen HT parametresi ise SVO görülme ihtimali üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildir ($p=0,640$).

Tablo 23. HT ve DM Varlığının SVO Varlığı Üzerindeki Etkisi

Değişkenler	β	p^L	OR	%95GA
HT Varlığı	0,104	0,640	1,374	0,362 5,218
DM Varlığı	1,387	<0,001	4,003	1,988 8,060

^LLojistik Regresyon Test

Çalışmanın son bölümünde, HT ve DM varlığında exitus gerçekleşme durumunun istatistiki açıdan anlamlı bir şekilde farklılaşıp farklılaşmadığı analiz edilmiştir. Tablo 24'te yer alan analiz sonuçlarına göre, HT varlığının exitus olma üzerinde fark yaratıcı bir etkisi görülmezken

($p>0,999$), DM görülen hastalarda exitus olma oranının (%48,1), DM'si olmayan hastalardaki exitus olma oranına (%26,8) göre anlamlı şekilde yüksek olduğu anlaşılmıştır ($p=0,004$).

Tablo 24. HT ve DM Varlığına Göre Exitus Varlığı

Değişkenler (n=174)	Exitus Varlığı		p*
	Sağ (n=76)	Exitus (n=98)	
HT			>0,999
Yok	8(61,5)	5(38,5)	
Var	103(64)	58(36)	
DM			0,004
Yok	71(73,2)	26(26,8)	
Var	40(51,9)	37(48,1)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Exact Test, Satır Yüzdesi, n(%)

HT varlığının exitus varlığı üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur ($p=0,860$, Tablo 25). Ancak, DM varlığında exitus olma ihtimali DM'nin olmadığı duruma göre 2,526 kat artmaktadır (OR: 2,526; %95 CI: (1,340-4,761); $p=0,004$).

Tablo 25. HT ve DM Varlığının Exitus Varlığı Üzerindeki Etkisi

Değişkenler	β	p^L	OR	%95GA
HT Varlığı	-0,104	0,860	0,901	0,282 2,882
DM Varlığı	0,927	0,004	2,526	1,340 4,761

^LLojistik Regresyon Test

7.TARTIŞMA

Sistemik immün inflamasyon indeksi, daha önce kalp hastalıklarında ve kanserlerde prognostic önemi olduğu gösterilen, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayılarından hesaplanan yeni bir belirteçtir.

Bu çalışmada, sistemik immün inflamasyon indeksinin diyaliz hastalarının mortalite ve morbidite riskini belirlemede kullanımını amaçlamaktadır.

Bir çalışmada, kalp hastalıklarının gelişiminde nötrofillerin infiltrasyonu gözlemlenmiştir (65).

Kalp yetmezliği olan bir hayvan modelinde miyokardiyal dokuda önemli ölçüde nötrofil saptandı. Çok sayıda yapılan çalışmada, yüksek miktarda nötrofillerin, miyokard enfarktüsü ve kalp ölümüne yol açan kardiyovasküler patolojilerle ilişkili olduğunu göstermiştir (66-68).

Nötrofil aynı zamanda trombositlerin agregasyonunu hızlandırabilir ve tromboza neden olabilir, renal ve koroner vazospazm artışına bağlı miyokard kontraktilitesi ve böbrek fonksiyonu bozularak kalp yetmezliği ve böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabilir (69).

Bir diğer çalışmada kalp yetmezliğinin sebep olduğu patolojik değişiklikler de lenfositlerin azalmasına neden olarak SII seviyesinin artmasına neden olur. İlk olarak, kalp hastalığı kaynaklı inflamasyonun sebep olduğu yüksek seviyeli endojen kortizol hormonu, lenfopeni gelişmesine yol açabilir. Daha da önemlisi, kronik inflamasyon aynı zamanda lenfositlerin apoptozunu da şiddetlendirmektedir (70).

Çalışmamızda KAH görülen hastalar ile KAH bulgusu olmayan hastalar arasında SII İndeks ölçüm değerleri çerçevesinde istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık olup olmadığına dair yapılan analiz sonuçlarına göre 12. ay SII İndeks değeri, KAH görülen hastalarda KAH görülmeyen hastalara göre istatistiki açıdan anlamlı şekilde yüksektir.

Yine çalışmamızda HT görülen hastalarda KAH görülme olasılığı 4,798 kat artmaktadır. DM varlığında ise KAH görülme olasılığının 3,140 kat arttığı anlaşılmaktadır.

SII seviyesi inflamatuvar reaksiyonları yansıtır ve sistemik inflamatuvar aktivite için yararlı bir tanısal biyobelirteç olabilir. Pek çok çalışma SII'nin dikkate değer bir öngörme yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir (71).

Bir diğer kesitsel çalışmada, periferik kan SII'sinin artan diyabetik böbrek hastalığı olasılığı ile ilişkili olduğunu ortaya çıktı (72).

Yine aynı çalışmada diyabetik böbrek hastalarında SII düzeylerinin diyabetik böbrek hastalığı olmayan hastalara göre açıkça daha yüksek olduğunu keşfedildi. Alt grup analizine göre bu bağlantı, çeşitli demografik ortamlarda tutarlıydı. Ayrıca, yüksek SII düzeyleri, daha fazla klinik ve temel araştırma için somut kanıt sağlayan, artan diyabetik böbrek hastalığı olasılığıyla ilişkilendirilmiştir (73).

Bir başka çalışmada Yang ve arkadaşları SII'nin, geleneksel risk faktörlerinden daha iyi performans gösteren koroner arter hastalığı olan hastalarda majör olumsuz kardiyovasküler olayların öngördürücüsü olduğunu bulmuşlardır (59).

Çalışmamızda, DM varlığında KAH görülme olasılığının 3,140 kat arttığı anlaşılmaktadır. DM tanısı olan hastalarda SVO görülme ihtimali DM'si olmayan hastalara göre 4,003 kat daha yüksektir. DM varlığında SII indeksi yüksekliği ile ek komorbidite arasında pozitif korelasyon görülmüştür.

Serebrovasküler hastalıkla ilgili bir çalışmada, yüksek SII'nin iskemik inme sonrası kötü fonksiyonel sonuçlarla ilişkili olduğunu ve yüksek SII'li hastalarda mortalite riskinin daha yüksek olduğunu gösterdi (74).

Yun ve ark, anevrizmal subaraknoid kanaması olan hastalarda SII yüksekliğinin kötü klinik sonuçlara yol açması açısından ilişki olabileceğini göstermiştir (72).

Bir başka çalışmada, akut iskemik inme sonrası daha yüksek nötrofil infiltrasyonu da inme şiddetiyle ilişkilendirilmiştir (75).

Akut iskemik inme sonrası kan akışındaki yavaşlama, kan hücresi yüzeylerinde adezyon moleküllü P-selektin ekspresyonu ile ilişkilidir. Trombositlerin, P-selektin molekülünü kullanarak trombosit-lökosit agregatları oluşturduğu ve bunun da iskemik hasara yol açan damar tıkanmasını daha da şiddetlendirdiği bilinmektedir (76).

Bir başka çalışmada, yüksek SII seviyelerinin, özellikle rüptüre fibröz kapaklara sahip inme hastalarında karotis plaklarının hassasiyeti üzerinde olumsuz etkilere sahip olabileceğini ve bunun da akut iskemik inme şiddetini artırabileceğini öne sürüyor. Ayrıca koroner kalp hastalığı ve yüksek SII düzeyi fibröz başlığın yırtılması için bağımsız risk faktörleriydi (77).

Luo ve diğerleri. nötrofil-lenfosit oranının (NLR), AIS veya geçici iskemik atak (TIA) hastalarında kötü erken prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (78).

Bizim çalışmamızda ise SVO görülen ve görülmeyen hastalar arasında tüm SII İndeks ölçümlerinde anlamlı farklılıklar görülmüştür . Tüm ölçüm zamanlarında SVO tanısı alan hastaların SII İndeks değerleri, SVO görülmeyen hastaların değerlerine göre yüksek bulunmuştur.

Tüm ölçümlerde ortaya çıkan SII değerlerinin SVO varlığı üzerinde anlamlı etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Örneğin, SII İndeks 12. ay ölçüm değeri bir birim arttığında SVO görülme olasılığı 1,001 kat artmaktadır.

Hipertansiyon ve SII indeksi arasındaki ilişki açısından yapılan bir çalışmada, yeni tanı alan HT grubunda medyan nötrofil ve ortalama trombosit düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek, ortalama lenfosit düzeyleri ise daha düşüktü. Medyan SII, yeni teşhis edilen HT grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Asemptomatik organ hasarı varlığı ve ciddiyeti ile ilişkili değişkenlerin dahil edildiği çok değişkenli regresyon modelleri, SII'nin asemptomatik organ hasarı varlığının ve tüm derecelerinin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu gösterdi (79).

Popülasyona dayalı bir çalışmada, yüksek SII değerleri idrar albümin atılımındaki artışın bağımsız belirleyicileri olduğu saptanmıştır (71).

Bir çalışmada hipertansif hastaların 55'inde karotis intima-media kalınlık artışı saptandı. Bu artışa mevcut olan hastalar daha yaşlıydı ve nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, C-reaktif protein, CRP/albumin oranı daha yüksekti oranı ve SII çok değişkenli lojistik regresyon analizinde artan karotis intima-media kalınlık artışı için bağımsız belirleyicileriydi (80).

Kendi çalışmamızda, HT ve DM varlıkları KAH varlığı üzerinde istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık yaratmıştır. HT'si olan hastalarda %59 olan KAH varlığı, HT'si olmayan hastalarda daha düşük düzeyde görülmüş ve %23,1 oranını almıştır. Benzer şekilde, DM varlığında %71,4 olarak hesaplanan KAH varlığı, DM görülmeyen hastalarda istatistiki açıdan anlamlı şekilde daha düşük oranlarda görülmüştür.

Çalışmamızda yer alan lojistik regresyon sonuçlarına göre, HT görülen hastalarda KAH görülme olasılığı 4,798 kat artmaktadır. DM varlığında ise KAH görülme olasılığının 3,140 kat arttığı anlaşılmaktadır .

Mortalite ve SII arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, yüksek SII değerinin genel popülasyonda artmış kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile yakından ilişkili olduğunu bulunmuştur. Tüm nedenlere bağlı ölüm riski, yüksek SII düzeyleri olan 60 yaş ve üstü kişilerde belirgin şekilde artmıştır (81).

Farklı bir çalışmada Lai ve arkadaşları, diyaliz almayan KBH'li hastalarda tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler spesifik mortaliteler için başvuruda yüksek bir SII'nin bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır (82). Yine benzer çalışmada Yüksek bir SII'nin tüm nedenlere

bağlı ve kardiyovasküler spesifik mortalite riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yüksek SII seviyesi, özellikle 65 yaşından küçükler için, PD uygulanan hastalarda, tüm nedenlere bağlı ve KVH mortalite risklerinin artmasıyla bağımsız olarak ilişkiliydi (83).

Bir çalışmada PD uygulanan hastalarda SII ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında bir ilişki olduğunu gösterdi ve daha yüksek bir SII'nin PD popülasyonunda artmış ölüm riskine karşılık geldiğini buldu. En yüksek SII üçüncül olan hastalar% 39.1 ile önemli ölçüde daha yüksek mortalite oranına sahipti. Ayrıca, başlangıç SII'si daha yüksek olan gruplardaki hastaların, inflamasyonun bir belirteci olan ve negatif prognoz ile önemli ölçüde ilişkili olan daha yüksek serum CRP seviyelerine sahip olma eğiliminde olduğunu bulmuştur. Yine aynı çalışmada, başlangıç SII'si daha yüksek olan gruplardaki hastaların, beslenme durumunu temsil eden bir parametre olan ve SII'nin beslenme durumu ile bir dereceye kadar ilişkili olabileceğini gösteren daha düşük serum albümin seviyelerine sahip olma eğiliminde olduğunu bulunmuştur (84).

Kendi çalışmamızda ise exitus gerçekleşen hastaların 6. ay ve 12. ay SII İndeks değerleri, sağ kalan hastalara göre istatistiki açıdan anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır fakat 0. ay ölçümünde ise exitus varlığına göre SII İndeks değeri anlamlı şekilde farklılaşmamıştır.

SII İndeks 6. ay değerleri 1'er birim arttığında Exitus görülme ihtimali 1,001 kat artış göstermektedir. 0. ay SII indeks değerinin ise, exitus varlığı üzerinde etkisi bulunmamıştır.

Çalışmamızda SII İndeks 0. ay ölçüm değeri ile Albumin, HGB ve PTH arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu ilişkilerin tamamı negatif yönlü iken, SII İndeks'in Albumin ile olan ilişkisi orta kuvvetli ve PTH ile olan ilişkileri ise düşük kuvvetlidir.

SII İndeks 6. ay ölçüm değerinin anlamlı ilişkiye sahip olduğu tek parametre KT/V olmuştur. Negatif yönlü olan bu ilişkinin kuvveti zayıftır. KT/V parametresinin anlamlı ilişkiye sahip olduğu bir diğer ölçüm ise 12. ay ölçümüdür. Negatif yönlü olan ilişkinin kuvvetinin yine düşük olduğu anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmamızda SII İndeksiyle hastaların komorbiditeler i üzerindeki ilişkiyi değerlendirdik. Özellikle bu indeksin, SVO DM HT KAH ve exitus üzerinde önemli ölçüde etkili olduğu ve bu indeksin yüksekliğinin mevcut komorbiditeler üzerinden mortaliteyi etkilediğini saptadık.

Bir yandan ise mevcut indeksin birçok parametreler üzerinden hastaları etkilediğini saptadık. Bu parametreler arasında özellikle KT/V, albumin, HGB ve PTH dikkat çekmektedir. Bu değerlerin

düşüklüğünün SII indeksinin yüksekliği ile ilişkili olduğunu saptadık. Bundan dolayı özellikle HD'in efektif yapılması ve KT/V değerinin optimal düzeye getirilmesi, anemik hastaların HGB değerinin istenen aralıkta olmasına dikkat edilmesi ve hastanın beslenme durumunun değerlendirilmesi, hastanın mortalite ve morbiditesini etkilemektedir. Fakat çalışmamızda Ca x P değeriyle SII indeksi arasında net bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Birincisi, bu tek merkezli bir çalışmaydı. Bu nedenle daha büyük ve çok merkezli katılımın sağlandığı, SII'nin rutin diyaliz hastalarında prognozu ve progresyonunu göstermede etkili bir belirteç olarak kullanıldığını gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır. İkincisi ise bu çalışma retrospektif bir çalışmaydı. Bu nedenle bu indeksle ilgili prospektif verilerle desteklenen çalışmalara ihtiyaç vardır. SII indeksiyle ilgili birçok komorbiditeler ve tetkikler üzerinde yapılmış çalışmalar mevcuttur. İleriye yönelik bu indeksin, ek faktörler, farklı tetkikler, klinik ve hastalıklar ile ilişkisinin saptanması için çalışmalara ihtiyaç vardır.

8.Kaynakça

1. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:3-15. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_1. PMID: 31399958..
2. Türkiye Böbrek Hastalığı Önleme ve Kontrol Programı.Eylem Planı (2018-2023). www.hsgm.saglik.gov.tr. 2018:7..
3. Binnetoğlu E, Şengül E, Halhallı G, Dindar S, Şen H. Is neutrophil lymphocyte ratio an indicator for proteinuria in chronic kidney disease? *J Clin Lab Anal.* 2014 Nov;28(6):487-92. doi: 10.1002/jcla.21715. Epub 2014 Mar 22.PMID: 24659410; PMCID: PMC6807452.
4. Altunoren O, Akkus G, Sezal DT, Ciftcioglu M, Guzel FB, Isiktas S, Torun GI, Uyan M, Sokmen MF, Sevim HA, Sarısık FN, Senel ME, Erken E, Gungor O. Does neutrophyl to lymphocyte ratio really predict chronic kidney disease progression? *Int Urol Nephrol.*, 2019 Jan; 51(1):129-137.doi: 10.1007/s11255*018-1994-7.Epub 2018 oct 1.PMID:3027600.
5. Ruta VM, Man AM, Alexescu TG, Motoc NS, Tarmure S, Ungur RA, et al. Neutrophil To Lymphocyte Ratio and Systemic Immune-Inflammation Index Biomarkers in Interstitial Lung Disease. *Medicina.* 2020;56(8):381..
6. Wang B, Huang Y, Lin T. Prognostic impact of elevated pre-treatment systemic immune-inflammation index (SII) in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine.* 2020;99(1):e18571..
7. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T, Yilmaz ME, Çamsarı T, Başçi A, Odabas AR, Serdengeçti K. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study., *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1862-71. doi: 10.1093/ndt/gfq656. Epub 2010 Nov 4. PMID: 21051501; PMCID: PMC3107767..
8. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17088..

9. Inker LA. Staging and Management of Chronic Kidney Disease. National Kidney Foundation Primer on Kidney Disease, sixth edition. Philadelphia: Saunders Elsevier. ed: Weiner DE, Gipson DS, Tonelli M, Gilbert S, Perazella MA; 2014..
10. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. American Journal of Kidney Diseases. 2002 Feb..
11. Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease. Annals of internal medicine. 2015;162(11):ITC1-ITC16..
12. Akcay A, Kronik Börek Hastalığının Tanım ve Sınıflandırması: KDIGO 2012. http://www.turkhipertansiyon.org/kongre2013/Kongre27/Ali_Akcay.pdf..
13. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. The Lancet. 2017;389(10075):1238-52..
14. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. The Lancet. 2013;382(9888):260-72..
15. Rajapurkar MM, John GT, Kirpalani AL, Abraham G, Agarwal SK, Almeida AF, et al. What do we know about chronic kidney disease in India: first report of the Indian CKD registry. BMC Nephrol. 2012;13:10..
16. Ateş K, Seyahi N, Kocyigit I. Türk Nefroloji Derneği Kayıt Raporları 2021 [Available from: <https://nefroloji.org.tr/tr/tnd-kayit-raporlari>]..
17. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and MetaAnalysis. PLoS One. 2016;11(7):e0158765..
18. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005;365(9455):217-23..
19. Stanifer JW, Kilonzo K, Wang D, Su G, Mao W, Zhang L, et al. Traditional Medicines and Kidney Disease in Low- and Middle-Income Countries: Opportunities and Challenges. Semin Nephrol. 2017;37(3):245-59..

20. Ateş K, Süleymanlar G, Seyahi N. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon-Registry 2016. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği. 2017;1-30..
21. Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S, et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. J Am Soc Nephrol. 2015;26(10):2504-11..
22. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis., Lancet. 2010;375(9731):2073-81..
23. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351(13):1296-305..
24. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation. 2002;106(14):1777-82..
25. Plantinga LC, Tuot DS, Grubbs V, Hsu CY, Powe NR. Chronic kidney disease identification in a high-risk urban population: does automated eGFR reporting make a difference? J Urban Health. 2012;89(6):965-76..
26. Pippias M, Kramer A, Noordzij M, Afentakis N, Alonso de la Torre R, Ambühl PM, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary. Clin Kidney J. 2017;10(2):154-69..
27. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Albertus P, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2017;69(3 Suppl 1):7-8..
28. Van De Luijngaarden MW, Jager KJ, Segelmark M, Pascual J, Collart F, Hemke AC, et al. Trends in dialysis modality choice and related patient survival in the ERA-EDTA Registry over a 20-year period. Nephrology Dialysis Transplantation. 2016;31(1):120-8..

29. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R, Pisoni RL. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices., *The Lancet*. 2016;388(10041):294-306..
30. System URD. 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 Digestive and Kidney Diseases, Vol 2014. 2013., .
[Available from:
https://www.researchgate.net/publication/307888287_2013_USRDS_Annual_D88ata_Report_Atlas_of_chronic_kidney_disease_and_endstage_renal_disease_in_the_United_States.
31. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379(9811):165-80..
32. El Nahas M. The global challenge of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68(6):2918-29..
33. Chapter 5: Referral to specialists and models of care. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):112-9..
34. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):1-266..
35. Sumida K, Kovesdy CP. Disease Trajectories Before ESRD: Implications for Clinical Management. *Semin Nephrol*. 2017;37(2):132-43..
36. Davison A. Options in renal replacement therapy. Replacement of renal function by dialysis. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht; 1996: 1304-15.
37. Tanrıverdi MH. Kronik böbrek yetmezliği. *Konuralp Medical Journal*. 2010;2(2):27-32..
38. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975-82..

39. Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, Ortiz A, Sarafidis P, Dekker FW, et al. The systemic nature of CKD. *Nature Reviews Nephrology*. 2017;13(6):344-58..
40. Mallick NP. Part D: Structure and Outcome Measurements—EDTA-ERA Registry. *Replacement of Renal Function by Dialysis*: Springer; 1996; 1388-97..
41. Wong SP, Vig EK, Taylor JS, Burrows NR, Liu CF, Williams DE, et al. Timing of Initiation of Maintenance Dialysis: A Qualitative Analysis of the Electronic Medical Records of a National Cohort of Patients From the Department of Veterans Affairs., *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):228-35.
42. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2010;363(7):609-19.
43. Pan Y, Xu XD, Guo LL, Cai LL, Jin HM. Association of early versus late initiation of dialysis with mortality: systematic review and meta-analysis. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(3):121-31..
44. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease., *Kidney international supplements*. 2013;3(1):1-150. .
45. Leurs P, Machowska A, Lindholm B. Timing of dialysis initiation: when to start? Which treatment? *J Ren Nutr*. 2015;25(2):238-41..
46. Temel Nefroloji. Prof. Dr. Yavuz Yeniçeroğlu DDÖG, Prof. Dr. Mustafa Arıcı, editor2019. 408 p..
47. Jameson MD, Wiegmann TB. Principles, uses, and complications of hemodialysis. *Med Clin North Am*. 1990;74(4):945-60..
48. Elliott DA. Hemodialysis. *Clin Tech Small Anim Pract*. 2000;15(3):136-48..

49. Seyahi N, Ateş K, Süleymanlar G. Türkiye’de renal replasman tedavilerinin güncel durumu: Türk nefroloji derneği kayıt sistemi 2017 yılı özet raporu current status of renal replacement therapy in turkey.
50. Wajeh Y Qunibi M. Prescribing and assessing adequate hemodialysis 2021, 2021 [updated Sep 23, 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/prescribing-and-assessing-adequatehemodialysis?search=hemodialysis%20adequacy&source=search_result&select e dTitle=1~27&usage_type=default&display_rank=1#H11150568..
51. Akpolat T, Utaş C. Hemodiyaliz hekimi el kitabı. Türk Nefroloji Derneği Yayını, Erciyes Üniv mat Kayseri. 1997..
52. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. J Am Soc Nephrol. 1993;4(5):1205-13..
53. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, Suri RS, et al. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. American Journal of Kidney Diseases. 2015;66(5):884-930..
54. National Kidney Foundation report on dialyzer reuse. Task Force on Reuse of Dialyzers, Council on Dialysis, National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis. 1997;30(6):859-71..
55. Chertow GM, Owen WF, Lazarus JM, Lew NL, Lowrie EG. Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. Kidney Int. 1999;56(5):1872-8..
56. Song JH. Complications of hemodialysis. The essentials of clinical dialysis: Springer; 2018. p. 105-26..
57. Checheriță I, Turcu F, Dragomirescu R, Ciocâlțu A. Chronic complications in hemodialysis: correlations with primary renal disease. Rom J Morphol Embryol. 2010;51(1):21-6.

58. Meng, Xianchun, et al. "Determinant roles of gender and age on SII, PLR, NLR, LMR and MLR and their reference intervals defining in Henan, China: A posteriori and big-data-based." *Journal of clinical laboratory analysis* 32.2 (2018): e22228..
59. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. 2020;50(5):e13230..
60. Waldschmidt, T.J., R.T. Cook, and E.J. Kovacs, Alcohol and inflammation and immune responses: summary of the 2005 Alcohol and Immunology Research Interest Group (AIRIG) meeting. *Alcohol*, 2006. 38(2): p. 121-125..
61. Liao, K.P., L. Alfredsson, and E.W. Karlson, Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*, 2009. 21(3): p. 279..
62. Patel, S., et al., Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2007. 56(7): p. 2143-2149..
63. Brown, J.M., et al., Silica, apoptosis, and autoimmunity. *Journal of immunotoxicology*, 2005. 1(3-4): p. 177-187.
64. Carpio-Orantes LD, García-Méndez S, Hernández-Hernández SN. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia. *Gaceta medica de Mexico*. 2020;156(6):527-31..
65. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group., Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646. Epub 2008 Nov 9. PMID: 18997196.
66. Wang Y, Sano S, Oshima K, Sano M, Watanabe Y, Katanasaka Y, Yura Y, Jung C, Anzai A, Swirski FK, Gokce N, Walsh K. Wnt5a-Mediated Neutrophil Recruitment Has an Obligatory Role in Pressure Overload-Induced Cardiac Dysfunction. *Circulation*.,

2019 Aug 6;140(6):487-499. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038820. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31170826; PMCID: PMC6684855..

67. Valiente-Alandi I, Potter SJ, Salvador AM, Schafer AE, Schips T, Carrillo-Salinas F, Gibson AM, Nieman ML, Perkins C, Sargent MA, Huo J, Lorenz JN, DeFalco T, Molkentin JD, Alcaide P, Blaxall BC., Inhibiting Fibronectin Attenuates Fibrosis and Improves Cardiac Function in a Model of Heart Failure. *Circulation*. 2018 Sep 18;138(12):1236-1252. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034609. PMID: 29653926; PMCID: PMC6186194..
68. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa, PMID: 28845751., H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914. Epub 2017 Aug 27. .
69. Reichlin T, Socrates T, Egli P, Potocki M, Breidthardt T, Arenja N, Meissner J, Noveanu M, Reiter M, Twerenbold R, Schaub N, Buser A, Mueller C. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem*. 2010 Jun;56(6):944-51, doi: 10.1373/clinchem.2009.142257. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20413430..
70. Targher G, Dauriz M, Tavazzi L, Temporelli PL, Lucci D, Urso R, Lecchi G, Bellanti G, Merlo M, Rossi A, Maggioni AP; IN-HF Outcome Investigators., Nov 11. PMID: 26574932., Prognostic impact of in-hospital hyperglycemia in hospitalized patients with acute heart failure: Results of the IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome registry. *Int J Cardiol*. 2016 Jan 15;203:587-93. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.207. Epub 2015.
71. Qin Z, Li H, Wang L, Geng J, Yang Q, Su B, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with increased urinary albumin excretion: a population-based study. *Front Immunol*. 2022;13:863640..

72. Yun S, Yi HJ, Lee DH, Sung JH. Systemic inflammation response index and systemic immune-inflammation index for predicting the prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021;30:105861..
73. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018 Wencong Guo¹ , Yancheng Song² , Yan Sun¹ , Huasheng Du¹ *, Yan Cai¹ , Qingqing You¹, Haixia Fu¹ and Leping Shao¹ *.
74. Han J, Yang L, Lou Z, Zhu Y. Association between Systemic Immune-Inflammation Index and Systemic Inflammation Response Index and Outcomes of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2023 Sep-Oct;26(5):655-662..
75. Akopov SE, Simonian NA, Grigorian GS. Dynamics of polymorphonuclear leukocyte accumulation in acute cerebral infarction and their correlation with brain tissue damage. *Stroke* 1996;27:1739–43..
76. Denorme F, Rustad JL, Campbell RA. Brothers in arms: Platelets and neutrophils in ischemic stroke. *Curr Opin Hematol* 2021;28:301–7..
77. Zhang L, Lyu Q, Zhou W, Li X, Ni Q, Jiang S, Shi G. High systemic immune-inflammation index is associated with carotid plaque vulnerability: New findings based on carotid ultrasound imaging in patients with acute ischemic stroke., *Front Neurol*. 2022 Sep 1;13:959531. doi: 10.3389/fneur.2022.959531. PMID: 36158955; PMCID: PMC9505015..
78. Luo Y, Xia LX, Li ZL, Pi DF, Tan XP, Tu Q. Early neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic marker in acute minor stroke or transient ischemic attack. *Acta Neurol Belg*. 2021 Dec;121(6):1415-1421. doi: 10.1007/s13760-020-01289-3. Epub 2020 Feb 8., PMID: 32036555..
79. IH, Sabanoglu C. Systemic Immune-Inflammation Index as a Predictor of Asymptomatic Organ Damage in Patients with Newly Diagnosed Treatment-Naive Hypertension. *Rev Invest Clin*. 2022;74(5):258-267. doi: 10.24875/RIC.22000167. PMID: 36328003..

80. Çırakoğlu ÖF, Yılmaz AS. Systemic immune-inflammation index is associated with increased carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2021 Aug 18;43(6):565-571. doi: 10.1080/10641963.2021.1916944. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33.
81. Xia Y, Xia C, Wu L, Li Z, Li H, Zhang J. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *J Clin Med*. 2023 Jan 31;12(3):1128. doi: 10.3390/jcm12031128. PMID: 36769776; PMCID: PMC9918056.
82. Lai W, Xie Y, Zhao X, Xu X, Yu S, Lu H, Huang H, Li Q, Xu JY, Liu J, Chen S, Liu Y. Elevated systemic immune inflammation level increases the risk of total and cause-specific mortality among patients with chronic kidney disease: a large multi-center longitudinal study. *Inflamm Res*. 2023 Jan;72(1):149-158. doi: 10.1007/s00011-022-01659-y. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36352033.
83. Li G, Yu J, Jiang S, Wu K, Xu Y, Lu X, Wang Y, Lin J, Yang X, Li Z, Mao H. Systemic Immune-Inflammation Index Was Significantly Associated with All-Cause and Cardiovascular-Specific Mortalities in Patients Receiving Peritoneal Dialysis. *J Inflamm Res*. 2023 Aug 31;16:3871-3878. doi: 10.2147/JIR.S426961. PMID: 37671129; PMCID: PMC10476662.
84. Tang R, Chen J, Zhou Q, Deng J, Zhan X, Wang X, Wen Y, Su N, Feng X, Xu Q. Association between systemic immune inflammation Index and all-cause mortality in incident peritoneal dialysis-treated CKD patients: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2024 Jan 3;25(1):8. doi: 10.1186/s12882-023-03451-4. PMID: 38172773; PMCID: PMC10765751.