



Tip 2 Diyabetli Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Sistemik İnflamasyon İndeksinin Mikroalbuminüri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship of Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Systemic Inflammation Index with Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes

Selma Özlem ÇELİKDELEN^{1*}, Ayşe GÜNAY², Önder AYDEMİR³, Oğuzhan AKSU⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Konya, Türkiye

²Konya Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği, Konya, Türkiye

³Konya İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Başkanlığı, Konya, Türkiye

⁴Konya Şehir Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, Konya, Türkiye

*Corresponding author: drozlemkoc@hotmail.com

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda tip 2 diyabetli (T2DM) hastalarda sistemik inflamasyon indeksi (SII) ve nötrofil/lenfosit oranının mikroalbuminüri gelişimi üzerindeki prediktif etkisini araştırmak amaçlandı. **Materyal ve Metot:** Retrospektif olarak planlanan çalışmaya Haziran/2023–Eylül/2023 tarih aralığında Konya Şehir Hastanesi endokrinoloji polikliniğine başvurmuş olan 18-70 yaş arası 140 T2DM hastası alındı, dosya ve laboratuvar verileri tarandı. Vaka grubuna (grup 1) spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı 30-300 mg/gün aralığında olan 70 T2DM hastası alındı. Kontrol grubuna (grup 2) mikroalbuminüri olmayan 70 T2DM hastası alındı. Hastaların açlık kan şekeri (AKŞ), kreatinin, glomeruler filtrasyon hızı (GFR), HbA1c, LDL ve HDL kolesterol, trigliserid, hemogram, spot idrarda albumin/kreatinin, tam idrar tetkiki parametreleri kaydedildi. Hasta dosyalarındaki verilerden yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi (VKİ) ve kullandıkları medikal tedavileri kaydedildi. Laboratuvar sonuçlarına göre NLO ve SII hesaplandı (NLO=nötrofil sayısı/lenfosit sayısı oranı; SII=trombosit sayısı/nötrofil sayısı/lenfosit sayısı oranı). İstatistiksel analizler iki grup üzerinden yapıldı. Bulgular: Gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı, VKİ, hemogram parametreleri, kreatinin, LDL ve HDL kolesterol gibi biyokimyasal parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Mikroalbuminüri olan T2DM’li hastaların AKŞ ve HbA1c değeri mikroalbuminüri olmayan T2DM’li hastalardan istatistiksel anlamlı yüksek iken GFR istatistiksel anlamlı düşük bulundu (p<0,05). Gruplar NLO ve SII açısından kıyaslandığında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi. Mikroalbuminüri olmayan hastalar SGLT-2 inhibitörü kullanımına göre değerlendirildiğinde SGLT-2 inhibitör tedavisi alan hastalarda NLO yüksek bulundu (p<0,05). Diğer grup ilaçlar açısından kıyaslandığında NLO ve SII ile ilişki saptanmadı. **Sonuç:** Çalışmamızın sonucunda mikroalbuminüri olan T2DM’li ve olmayan T2DM’li hastalar arasında NLO ve SII arasında anlamlı fark saptanmadı. Mikroalbuminüri olmayan ve SGLT-2 inhibitörü kullanan T2DM hastalarda NLO’nun istatistiksel anlamlı yüksek olduğu saptandı. Sonuç olarak diyabetik hastalarda nefropati gelişiminin erken dönem belirteci olarak kullanılabilen bu parametrelerin, diğer inflamasyon belirteçleri ve farmakolojik ajanlarla olan etkileşimlerinin değerlendirileceği daha geniş hasta popülasyonunda yapılacak prospektif çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik nefropati, Mikroalbuminüri, İnflamasyon

ABSTRACT

Objectives: The aim of our study was to investigate the predictive effect of the systemic inflammation index (SII) and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) on the development of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) **Materials and Methods:** A total of 140 patients aged 18-70 with T2DM who presented to the endocrinology outpatient clinic of Konya City Hospital between June 2023 and September 2023 were included in this retrospectively planned study. Patient files and laboratory data were screened. In the case group (group 1) 70 T2DM patients with spot urine microalbumin/creatinine ratio between 30-300 mg/g were included. In the control group (group 2), 70 T2DM patients without microalbuminuria were included. Fasting blood sugar (FBS), creatinine, glomerular filtration rate (GFR), HbA1c, LDL and HDL cholesterol, triglycerides, complete blood count, spot urine albumin/creatinine, and full urine analysis parameters were recorded. Patient data including age, gender, height, weight, body mass index (BMI), and medical treatments were also noted from patient files. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and systemic inflammation index (SII) were calculated based on laboratory results (NLR=neutrophil count/lymphocyte count ratio; SII=platelet count×neutrophil count/lymphocyte count ratio). Statistical analyses were performed on the two groups **Results:** There was no significant difference between the groups in terms of age, gender distribution, BMI, hemogram parameters, creatinine, LDL and HDL cholesterol, and other biochemical parameters. However, statistically significant differences were observed between T2DM patients with microalbuminuria and those without microalbuminuria in terms of fasting blood sugar (FBS) and HbA1c levels, which were higher in patients with microalbuminuria, while GFR was found to be significantly lower (p<0,05). When comparing groups based on NLR and SII, no statistically significant differences were observed. Among patients without microalbuminuria, those receiving SGLT-2 inhibitor therapy had higher NLR values (p<0,05). However, there was no association between NLR, SII, and other group medications. **Conclusions:** Our study found no significant difference in NLR and SII between patients with and without microalbuminuria in T2DM. However, among T2DM patients without microalbuminuria who were using SGLT-2 inhibitors, NLR was significantly higher. In conclusion, further prospective studies involving a larger patient population are needed to evaluate these parameters, which can serve as early indicators of nephropathy development in diabetic patients, along with their interactions with other inflammatory markers and pharmacological agents.

Keywords: Diabetic nephropathy, Microalbuminuria, Inflammation

GİRİŞ

Tip 2 diyabet mellitus (T2DM), doku ve organ hasarına sebep olan küresel açıdan endişe verici bir hastalıktır (1,2). Dünya nüfusunun %6,28'i diyabet tanısı almıştır ve yaklaşık olarak yılda 1 milyon ölüm bu hastalıktan kaynaklanmaktadır (2). 2045 yılına kadar, 693 milyon insanın diyabet tanısı alması beklenmektedir (3). Tüm nedenlere bağlı mortalite oranları, diyabetli kişilerde 2-3 kat artar ve kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, felç, kanser ve enfeksiyonlar, diyabet tanısının varlığı ile ilişkilendirilmiştir (4).

Uzun süreli diyabeti olan hastalar retinopati, nöropati ve nefropati gibi organ ve doku hasarı geliştirme riski altındadır (5). Diyabetik nefropati (DN), diyabet hastalarının %40'ını etkileyen ve son dönem böbrek hastalığına yol açabilen bir durumdur. Proteinüri ile karakterizedir ve kötü glisemik kontrolü olan hastalar bu komplikasyonu geliştirme riski altındadır (6). Diyabetik hastalarda DN'nin erken belirtilerine farkındalık ve mikroalbuminürinin erken tespiti oldukça önemlidir ve DN'yi tespit etmek için kullanılacak diğer klinik bulgular ve laboratuvar ölçümleri halen bilimsel çalışmalarda araştırılmaktadır (5,6).

Oksidatif stres, renin-angiotensin-aldosteron sistemi nedeniyle hemodinamik değişiklikler ve protein kinaz aktiviteleri, DN gelişiminde önemli roller oynamaktadır (7). DN patogenezinde inflamasyonun rolü önemli bir konu olarak kabul edilmektedir. Makrofajlar, lenfositler ve kemokinlerin bu durumun gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (8). Makrofajlar ve monositler gibi inflamatuvar hücreler, böbrek dokusunda birikir ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesine neden olur. Renin-angiotensin-aldosteron sisteminin inhibe edilmesi yoluyla yapılan tedavi yaklaşımlarının böbreklerdeki inflamasyon sürecini azaltmada olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (9).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) hesaplama, subklinik inflamasyonu tespit etmek için ucuz bir yöntemdir ve DN'de olası kullanımı umut vericidir (10). T2DM immunolojik değişikliklere yol açan kronik bir hastalık olduğundan, NLO, DN gelişim sürecinin güçlü bir belirleyicisi olmaktadır (11). 158 T2DM hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, DN'li hastalarda NLO düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür (12). 248 T2DM hastasını içeren başka bir çalışmada, artmış NLO'nun interstisyel fibroz ve tübüler atrofi ile ilişkili olduğu ve dolayısıyla DN ilerlemesine yol açtığı bulunmuştur (13). Yüksek NLO ayrıca T2DM hastalarında idrarda yüksek albumin atılımının bir belirleyicisi olarak bulunmuştur (14).

Mevcut çalışmalar ve literatüre dayanarak, T2DM hastalarında NLR ve sistemik inflamasyon indeksinin (SII) mikroalbuminüri ile ilişkisini değerlendirmeyi ve DN gelişimindeki prediktif etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma tek merkezli ve retrospektif olarak planlandı. Çalışmamıza Haziran/2023-Eylül/2023 tarih aralığında Konya Şehir Hastanesi endokrinoloji polikliniğinde takipte olan ve geçmiş laboratuvar verilerinde de mikroalbuminüri olduğu doğrulanmış, spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı 30-300 mg/gün aralığında olan 70 T2DM hastası alındı. Kontrol grubuna (grup 2) endokrinoloji poliklinik takibinde olan ve henüz mikroalbuminüri olmayan; beraberinde hipertansiyonu olmayan ve ACE/ARB grubu antihipertansif ilaç kullanımı olmayan 70 T2DM hastası alındı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların bilgilerine hastanemiz elektronik veri tabanından ulaşıldı ve hastaların tamamı en az 5 yıl ve üzerinde T2DM tanısı olan hastalardan seçildi.

Hastaların başvuruları sırasında alınan laboratuvar parametrelerinden; açlık kan şekeri (AKŞ), kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), ALT, AST, HbA1c, LDL ve HDL kolesterol, trigliserid, hemogram parametrelerine ait veriler, spot idrarda albumin/kreatinin, tam idrar tetkiki parametreleri kaydedildi. Hasta dosyalarındaki verilerden yaş, cinsiyeti, boyu, kilosu, vücut kitle

indeksi (VKİ) ve kullanmakta oldukları medikal tedavileri kaydedildi. Laboratuvar sonuçlarına göre NLO ve SII hesaplandı (NLO=nötrofil sayısı/lenfosit sayısı oranı; SII=trombosit sayısı x nötrofil sayısı/lenfosit sayısı oranı).

Gebeler, tam idrar tetkikinde aktif üriner sistem enfeksiyonu olduğu tespit edilenler, aktif malignitesi bulunanlar, primer hematolojik hastalığı olanlar, hemogram parametrelerinde lökositoz ($wbc > 10 \times 10^3/\mu L$) ve lökopenisi ($wbc < 4 \times 10^3/\mu L$) olan, hemoglobin < 12 g/dl olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Mikroalbuminüri olmayan grupta ACE/ARB grubu antihipertansif tedavi almakta olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesinden etik kurulundan onay alındı (Karar Sayısı:2023/30).

İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc0. Chicago0. IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) 0. frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için Bağımsız Örneklem T Testi (Student’s T Testi) istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı 0-0,30 arası “zayıf düzeyde”, 0,31-0,70 arası “orta düzeyde” ve 0,71-1,00 arası “güçlü düzeyde” ilişki olarak yorumlandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam 140 T2DM tanılı hasta incelendi. Bunların 70’inde mikroalbuminüri mevcut iken (Grup 1) geriye kalan 70’inde (Grup 2) mevcut değildi. Grup 1’de 26 erkek, 44 kadın hasta; grup 2’de 24 erkek, 46 kadın hasta mevcuttu. Grup 1’in VKİ ($32,0 \pm 5,3$), grup 2’nin VKİ ($31,4 \pm 6,6$) benzerdi. Grup 1’in yaş ortalaması $56,2 \pm 8,9$, grup 2’nin yaş ortalaması $55,1 \pm 9,1$ olarak benzer özellikte idi. Çalışma grupları arasında hemogram parametreleri, kreatinin, LDL ve HDL kolesterol, trigliserid, ALT, AST gibi biyokimyasal parametreler açısından anlamlı farklılık yoktu. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin ve laboratuvar değerlerinin dağılımı Tablo 1’de sunulmuştur.

Mikroalbuminüri olan T2DM’li hastaların AKŞ ve HbA1c değeri mikroalbuminüri olmayan T2DM’li hastalardan anlamlı olarak yüksek iken GFR değeri anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 1). Gruplar NLO ve SII açısından kıyaslandığında anlamlı farklılık gözlenmedi, mikroalbuminüri grubunun NLO ve SII ortalamaları, mikroalbuminüri olmayan hastalarla benzer bulundu.

Mikroalbuminüri olan ve olmayan DM tanılı hastalar metformin, pioglitazon, insülin, DPP4 inhibitörü, SGLT-2 inhibitörü, sülfonilüre grubu ilaç kullanımı açısından benzerdi ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma Grupları Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin ve Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı

	Toplam (n=140)	Mikroalbuminüri Var (n=70)	Mikroalbuminüri Yok (n=70)	P
Yaş (yıl)	55,7±9,0 (29-74)	56,2±8,9 (31-74)	55,1±9,1 (29-70)	0,498 ^a
Cinsiyet				
Erkek	50 (35,7)	26 (37,1)	24 (34,3)	0,724 ^b
Kadın	90 (64,3)	44 (62,9)	46 (65,7)	
Boy Uzunluğu(cm)	162,5±9,5 (145-191)	164,2±8,8 (150-191)	160,7±10,0 (145-185)	0,021 ^{*a}
Vücut Ağırlığı (kg)	83,5±15,9 (53-37)	86,0±14,3 (55-127)	81,0±17,1 (53-137)	0,015 ^a
VKİ (kg/m²)	31,7±6,0 (19,0-60,9)	32,0±5,3 (22,3-43,3)	31,4±6,6 (19,0-60,9)	0,313 ^a
AKŞ (g/dL)	164,9±68,1 (70-472)	178,9±81,5 (70-472)	151,0±47,8 (87-281)	0,015 ^{*c}
HbA1c (%)	8,5±1,9 (3,6-14,0)	8,9±2,1 (5,7-14,0)	8,1±1,6 (3,6-13,4)	0,014 ^{*c}
Kreatinin	0,74±0,25 (0,4-,1)	0,79±0,30 (0,5-2,1)	0,69±0,18 (0,4-1,3)	0,092 ^a
GFR	93,4±18,3 (30-29)	90,0±21,0 (30-129)	96,9±14,6 (43-126)	0,026 ^{*c}
LDL	112,2±36,7 (11-215)	113,1±38,1 (55-215)	111,3±35,6 (11-198)	0,935 ^a
HDL	49,1±30,2 (26-379)	50,3±41,2 (28-379)	47,9±11,7 (26-87)	0,189 ^a
Trigliserid	177,4±121,4 (34-1026)	191,4±133,1 (50-1026)	163,5±107,7 (34-720)	0,057 ^a
ALT	22,4±10,1 (7-70)	22,8±11,1 (7-70)	21,9±9,1 (9-62)	0,728 ^a
AST	20,0±7,7 (8-80)	20,6±9,6 (8-80)	19,4±5,0 (10-36)	0,818 ^a
Hb	14,2±1,7 (11,0-17,8)	14,1±1,8 (11,0-17,8)	14,2±1,5 (11,0-17,3)	0,636 ^a
WBC	8,2±1,9 (3,9-14,6)	8,2±1,9 (3,9-12,6)	8,2±1,9 (4,6-14,6)	0,945 ^a
Nötrofil	4,9±1,5 (1,5-10,8)	4,9±1,5 (1,5-8,4)	4,8±1,5 (2,1-10,8)	0,717 ^a
Lenfosit	2,5±0,8 (0,9-4,4)	2,5±0,8 (0,9-4,3)	2,6±0,7 (1,2-4,4)	0,459 ^a
NLO	2,1±0,8 (0,8-5,4)	2,2±0,9 (0,8-5,0)	2,0±0,8 (0,9-5,4)	0,262 ^a
PLT	278,8±80,3 (113-543)	280,0±77,0 (113-521)	277,6±84,0 (150-543)	0,574 ^a
İnflamasyon İndeksi	0,046±0,020 (0,01-0,12)	0,046±0,021 (0,01-0,12)	0,046±0,019 (0,02-0,1)	0,739 ^a
Spot İdrarda K/M	63,7±87,7 (1-300)	116,1±99,4 (30-300)	11,3±7,3 (1-27)	<0,001 ^{*a}
ACE/ARB	70 (50,0)	70 (100)	0	-----
Metformin	112 (80,0)	58 (82,9)	54 (77,1)	0,398 ^b
SGLT	61 (43,6)	31 (44,3)	30 (42,9)	0,865 ^b
DPP4	76 (54,3)	42 (60,0)	34 (48,6)	0,175 ^b
Gliklazid	34 (24,3)	20 (28,6)	14 (20,0)	0,237 ^b
Pioglitazon	10 (7,1)	7 (10,0)	3 (4,3)	0,189 ^b
İnsülin	79 (56,4)	41 (58,6)	38 (54,3)	0,609 ^b

Sürekli değişkenler "ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)"⁰. kategorik değişkenler ise "sayı (sütun yüzdesi)" olarak sunulmuştur; ^aMann-Whitney U Testi; ^bPearson Ki-Kare Testi; ^cStudent's T Testi; *p<0,05

Gruplar kullandıkları oral antidiyabetik (OAD) ilaçların SII, NLO ve mikroalbuminüri üzerindeki etkileri açısından kıyaslandığında; kullanılan OAD grubunun mevcut parametreler üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. Yine insülin kullanımı ile mevcut parametreler arasında ilişki saptanmadı (Tablo 2 ve Tablo 3). Mikroalbuminürisi olan hastalar kendi içinde aldıkları antidiyabetik tedaviler ve NLO, SII oranları açısından kıyaslandığında kullanılan ilaçlar ile SII ve NLO ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Mikroalbuminüri olmayan hastalar SGLT-2 inhibitörü kullanımına göre değerlendirildiğinde SGLT-2 inhibitör tedavisi alan hastalarda NLO istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer grup ilaçlar açısından kıyaslandığında NLO ve SII ile ilişki saptanmadı. (Tablo 3).

Tablo 2. Mikroalbuminüri Olan DM Hastalarının İlaç Kullanma Durumları Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin ve Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Mikroalbuminüri VAR	Yaş	VKİ	HbA1c	NLO	İndex	K/M	
Metformin	Kullanıyor (n=58)	56,1±8,6 (31-74)	32,5±5,0 (23,0-43,3)	8,9±2,0 (5,8-14,0)	2,1±0,8 (0,8-5,0)	0,044±0,020 (0,01-0,09)	114,5±98,7 (30-363)
	Kullanmıyor (n=12)	56,7±10, 5 (39-69)	29,5±6,1 (22,3-40,4)	9,0±2,5 (5,7-13,4)	2,4±1,0 (1,0-4,0)	0,051±0,025 (0,02-0,12)	124,1±106,5 (41-310)
	p	0,834 ^a	0,082 ^a	0,882 ^b	0,265 ^b	0,445 ^b	0,427 ^b
İnsülin	Kullanıyor (n=41)	56,8±8,4 (35-74)	32,0±5,7 (22,3-43,3)	9,6±2,1 (5,8-14,0)	2,1±0,8 (0,8-3,9)	0,042±0,018 (0,01-0,09)	115,7±98,2 (30-363)
	Kullanmıyor (n=29)	55,2±9,7 (31-70)	32,0±4,8 (23,0-42,1)	7,8±1,6 (5,7-12,2)	2,2±0,9 (0,8-5,0)	0,051±0,023 (0,02-0,12)	116,8±102,6 (30-310)
	p	0,466 ^a	0,999 ^a	<0,001 ^{*b}	0,910 ^b	0,138 ^b	0,756 ^b
DPP4	Kullanıyor (n=42)	55,8±9,3 (31-70)	32,0±5,3 (23,0-43,3)	9,3±2,1 (5,7-14,0)	2,2±0,8 (0,8-4,0)	0,045±0,019 (0,02-0,09)	114,2±95,9 (30-363)
	Kullanmıyor (n=28)	56,8±8,3 (44-74)	31,8±5,4 (22,3-42,1)	8,3±2,0 (5,8-13,4)	2,1±1,0 (0,8-5,0)	0,046±0,024 (0,01-0,12)	119,0±106,0 (30-310)
	p	0,962 ^b	0,885 ^a	0,043 ^{*b}	0,294 ^b	0,857 ^b	0,853 ^b
SGLT-2	Kullanıyor (n=31)	57,8±8,1 (35-70)	32,9±5,4 (22,3-41,6)	8,9±2,0 (5,8-14,0)	2,3±1,0 (0,8-5,0)	0,040±0,016 (0,02-0,08)	111,2±100,4 (30-363)
	Kullanmıyor (n=39)	54,8±9,3 (31-74)	31,2±5,2 (23,5-43,3)	8,8±2,2 (5,7-13,4)	2,0±0,7 (0,8-4,0)	0,050±0,023 (0,01-0,12)	120,0±99,7 (30-310)
	p	0,114 ^b	0,126 ^b	0,763 ^b	0,141 ^b	0,092 ^b	0,882 ^b
Sülfonilüre	Kullanıyor (n=20)	54,7±7,9 (42-69)	30,9±4,6 (23,6-41,5)	8,9±1,8 (5,7-12,2)	2,3±1,0 (1,3-5,0)	0,050±0,024 (0,02-0,12)	123,6±106,2 (31-300)
	Kullanmıyor (n=50)	56,8±9,3 (31-74)	32,4±5,6 (22,3-43,3)	8,8±2,2 (5,8-14,0)	2,1±0,8 (0,8-4,0)	0,044±0,019 (0,01-0,09)	113,2±97,4 (30-363)
	p	0,385 ^a	0,306 ^a	0,451 ^b	0,559 ^b	0,356 ^b	0,850 ^b

Değişkenler "ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)" olarak sunulmuştur; ^aStudent's T Testi;

^bMann-Whitney U Testi; * $p<0,05$

Yapılan korelasyon analizlerinde mikroalbuminüri olmayan grupta kreatinin ile SII arasında pozitif korelasyon ($r 0,26 p<0,05$) saptandı (Tablo 4). Mikroalbuminüri grubunda yaş ile SII arasında negatif korelasyon ($r -0,292 p<0,05$), kreatinin ile SII arasında pozitif korelasyon ($r 0,267 p<0,05$), HDL kolesterol ile SII arasında negatif korelasyon ($r -0,29 p<0,05$) olduğu görüldü (Tablo 4).

Tablo 3. Mikroalbuminüri olmayan DM hastalarının ilaç kullanma durumları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin ve laboratuvar parametrelerinin dağılımı

Mikroalbuminüri YOK		Yaş	VKİ	HbA1c	NLO	SII	K/M
Metformin	Kullanıyor (n=54)	55,4±9,3	31,4±7,3	8,0±1,7	1,9±0,7	0,046±0,019	11,2±7,0
	Kullanmıyor (n=16)	54,1±8,9	31,5±3,1	8,2±1,4	2,4±1,1	0,048±0,018	11,9±8,4
		<i>p</i>	0,542 ^b	0,374 ^b	0,671 ^a	0,103 ^b	0,576 ^b
İnsülin	Kullanıyor (n=38)	55,8±9,0	32,4±7,3	8,6±1,8	2,0±0,7	0,046±0,018	12,3±7,7
	Kullanmıyor (n=32)	54,4±9,3	30,4±5,6	7,5±1,1	2,1±0,9	0,046±0,020	10,2±6,7
		<i>p</i>	0,522 ^a	0,222 ^b	0,002 ^{*a}	0,939 ^b	0,915 ^b
DPP4	Kullanıyor (n=34)	54,8±9,1	31,1±6,0	8,6±1,7	2,0±0,9	0,047±0,019	11,7±7,1
	Kullanmıyor (n=36)	55,4±9,3	31,8±7,2	7,6±1,4	2,0±0,7	0,046±0,019	10,9±7,6
		<i>p</i>	0,798 ^b	0,630 ^a	0,009 ^{*a}	0,897 ^b	0,823 ^b
SGLT-2	Kullanıyor (n=30)	54,1±7,9	33,3±7,7	8,3±1,6	2,3±0,9	0,050±0,019	12,0±7,3
	Kullanmıyor (n=40)	55,9±10,0	30,1±5,3	7,9±1,6	1,8±0,6	0,044±0,018	10,8±7,4
		<i>p</i>	0,324 ^b	0,083 ^b	0,265 ^a	0,010 ^{*b}	0,169 ^b
Sülfonilüre	Kullanıyor (n=14)	57,7±8,0	29,6±4,3	8,2±1,1	2,3±0,8	0,047±0,026	9,6±4,7
	Kullanmıyor (n=56)	54,5±9,4	31,9±7,0	8,0±1,8	1,9±0,8	0,046±0,017	11,8±7,8
		<i>p</i>	0,241 ^a	0,223 ^b	0,728 ^a	0,083 ^b	0,736 ^b

Değişkenler "ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)" olarak sunulmuştur; ^aStudent's T Testi; ^bMann-Whitney U Testi; *p<0,05

Tablo 4. Mikroalbuminüri Olan ve Olmayan DM Hastalarının Bazı Tanımlayıcı Özellikleri ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişki

	Mikroalbuminüri	Yaş	BKİ	HbA1c	NLO	İndex	K/M
Yaş (yıl)	Yok (n=70)	r	1,000	-0,049	-0,221	-0,139	0,225
		p	.	0,687	0,067	0,695	0,250
Var (n=70)		r	1,000	-0,032	-0,024	-0,023	-0,292
		p	.	0,792	0,841	0,850	0,014 [*]
BKİ (kg/m ²)	Yok (n=70)	r	-0,049	1,000	-0,061	-0,053	0,180
		p	0,687	.	0,617	0,663	0,136
Var (n=70)		r	-0,032	1,000	-0,078	0,187	0,151
		p	0,792	.	0,519	0,122	0,212
AKŞ (g/dL)	Yok (n=70)	r	-0,159	-0,013	0,768	0,143	0,009
		p	0,188	0,913	<0,001 [*]	0,238	0,944
Var (n=70)		r	-0,128	-0,079	0,576	-0,047	0,075
		p	0,292	0,515	<0,001 [*]	0,700	0,534
HbA1c (%)	Yok (n=70)	r	-0,221	-0,061	1,000	0,068	0,099
		p	0,067	0,617	.	0,579	0,413
Var (n=70)		r	-0,024	-0,078	1,000	-0,117	0,140
		p	0,841	0,519	.	0,336	0,246
Kreatinin	Yok (n=70)	r	0,221	0,023	0,055	0,083	0,269
		p	0,067	0,850	0,651	0,496	0,024 [*]
Var (n=70)		r	0,175	-0,081	-0,157	0,134	0,267
		p	0,148	0,506	0,194	0,269	0,025 [*]
GFR	Yok (n=70)	r	-0,612	-0,098	0,171	0,036	-0,125

	Mikroalbuminüri	Yaş	BKİ	HbA1c	NLO	İndex	K/M
	p	<0,001*	0,422	0,156	0,766	0,304	0,188
	r	-0,683	0,057	0,023	0,021	0,035	0,186
	Var (n=70)	p	<0,001*	0,640	0,848	0,774	0,123
LDL	Yok (n=70)	r	-0,192	-0,029	0,166	-0,279	-0,065
		p	0,111	0,812	0,171	0,019*	0,594
	Var (n=70)	r	-0,033	-0,152	-0,001	-0,106	-0,183
		p	0,788	0,208	0,992	0,380	0,129
HDL	Yok (n=70)	r	0,103	-0,113	-0,090	0,013	-0,182
		p	0,397	0,353	0,458	0,917	0,131
	Var (n=70)	r	0,071	-0,077	0,036	0,117	-0,299
		p	0,561	0,524	0,766	0,334	0,012*
Trigliserid	Yok (n=70)	r	-0,114	0,253	0,184	-0,230	0,183
		p	0,346	0,034*	0,128	0,055	0,130
	Var (n=70)	r	-0,078	-0,030	0,067	-0,115	0,097
		p	0,521	0,803	0,579	0,343	0,424
ALT	Yok (n=70)	r	-0,336	0,149	-0,016	-0,140	-0,027
		p	0,004*	0,218	0,894	0,248	0,824
	Var (n=70)	r	-0,069	0,119	-0,004	0,018	0,145
		p	0,573	0,325	0,977	0,885	0,231
AST	Yok (n=70)	r	-0,154	0,250	-0,159	-0,167	-0,215
		p	0,203	0,036*	0,189	0,166	0,073
	Var (n=70)	r	0,015	0,037	0,036	0,055	0,184
		p	0,904	0,760	0,765	0,654	0,127
Hb	Yok (n=70)	r	-0,262	-0,096	0,097	0,197	0,206
		p	0,028*	0,427	0,426	0,103	0,087
	Var (n=70)	r	-0,329	-0,054	-0,067	0,056	0,414
		p	0,005*	0,655	0,581	0,644	<0,001*
WBC	Yok (n=70)	r	-0,224	0,211	0,061	0,178	0,778
		p	0,062	0,079	0,619	0,141	<0,001*
	Var (n=70)	r	-0,328	0,230	0,183	0,260	0,724
		p	0,006*	0,056	0,129	0,030*	<0,001*
Nötrofil	Yok (n=70)	r	-0,224	0,146	0,078	0,528	0,671
		p	0,062	0,228	0,522	<0,001*	<0,001*
	Var (n=70)	r	-0,263	0,289	0,067	0,609	0,643
		p	0,028*	0,015*	0,583	<0,001*	<0,001*
Lenfosit	Yok (n=70)	r	-0,102	0,143	-0,011	-0,678	0,613
		p	0,400	0,238	0,931	<0,001*	<0,001*
	Var (n=70)	r	-0,287	0,037	0,244	-0,567	0,547
		p	0,016*	0,760	0,042*	<0,001*	<0,001*
NLO	Yok (n=70)	r	-0,048	-0,053	0,068	1,000	-0,054
		p	0,695	0,663	0,579	.	0,658
	Var (n=70)	r	-0,023	0,187	-0,117	1,000	0,138
		p	0,850	0,122	0,336	.	0,254
PLT	Yok (n=70)	r	-0,136	0,106	-0,065	-0,054	-0,166
		p	0,260	0,381	0,592	0,659	0,169
	Var (n=70)	r	-0,191	0,142	0,075	-0,091	-0,127
		p	0,114	0,240	0,540	0,451	0,294
SII	Yok (n=70)	r	-0,139	0,180	0,099	-0,054	1,000
		p	0,250	0,136	0,413	0,658	.
	Var (n=70)	r	-0,292	0,151	0,140	0,138	1,000
		p	0,014*	0,212	0,246	0,254	.
Spot İdrarda K/M	Yok (n=70)	r	0,225	0,186	0,067	-0,009	0,330
		p	0,062	0,124	0,582	0,942	0,005*
	Var (n=70)	r	-0,057	-0,007	-0,065	0,094	-0,076
		p	0,642	0,957	0,591	0,438	0,533

r: Spearman korelasyon katsayısı; *p<0,05

TARTIŞMA

Diyabetik nefropatinin gelişiminde inflamasyon çok önemli bir rol oynar. İnterlökin-1, interlökin-6, interlökin-8 ve Tümör Nekroz Faktör- α diyabetik nefropati patogenezinde katkıda bulunan inflamatuvar mediatörlerdir (15). Ancak bu mediatörlerin günlük klinik pratikte kullanılması gerek pahalı olması gerek ölçüm tekniklerindeki zorluklar açısından mümkün olmamaktadır (16).

Çalışmamızın temel amacı T2DM hastalarda NLO ve SII'nin DN için prediktif değerini araştırmak ve değerlendirmektir. Örnekleme, spot idrar albümin/kreatinin oranına göre iki gruba ayrılan T2DM'li hastalardan oluşturuldu. İki grup NLO ve SII oranları açısından kıyaslandı, kullandıkları antidiyabetik tedavilerin bu parametreler üzerindeki etkisi araştırıldı. Her iki gruptaki hastalar yaş, cinsiyet dağılımı, VKİ, hemogram parametreleri açısından benzer özellikte idi. Sonuçlar mikroalbuminüri olan ve olmayan hastalarda NLO ve SII oranları açısından fark olmadığını gösterdi. 2021 yılında T2DM'li hastaların normoalbuminürik (kreatinin/albumin <30 mg /gün), mikroalbuminürik (kreatinin/albumin 30-300 mg/gün) ve makroalbuminüri (kreatinin/albumin >300 mg/gün) olanlar olarak 3 gruba ayrılarak yapılan bir çalışmada albuminüri düzeyi ile NLO arasında pozitif korelasyon olduğu ve en yüksek NLO seviyesinin makroalbuminüri olan hastalarda olduğu gösterilmiştir (12).

2015 yılında 253 T2DM'li hastanın (115'i mikroalbuminüri olmayan), 210 sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığı bir çalışmada T2DM'li hastalarda NLO'nun sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada T2DM'li hastalar mikroalbuminüri olan ve olmayanlar olarak kendi içinde kıyaslandığında mikroalbuminüri olanlarda NLO'nun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (17).

Geçmiş çalışmaların NLO'nun diyabetik nefropati açısından erken dönemde prediktif değeri olan bir parametre olduğunu desteklediği görülmektedir. Fakat bizim çalışmamızda hem NLO hem de SII açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bu durumu çalışmamıza alınan hastaların yaş, cinsiyet dağılımı, VKİ gibi özelliklerinin benzer olması, karaciğer fonksiyon testleri, HDL ve LDL kolesterol, kreatinin gibi biyokimyasal parametreleri arasında anlamlı fark bulunmaması, yine hemogramdaki alt parametreler değerlendirildiğinde benzer bulgulara sahip olmaları ile ilişkilendirebileceğimizi düşünüyoruz. Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunun karakteristik özellikleri diğer çalışmalara göre homojenite göstermektedir. Çalışmamızda mikroalbuminüri olan ve olmayan hastaların ortalama kreatinin değerleri sırasıyla $0,79\pm 0,30$ ve $0,69\pm 0,18$ olarak ölçülmüş olup Assulyne ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu değerler sırasıyla $1,11\pm 0,47$ ve $0,80\pm 0,19$ olarak kaydedilmiştir. Kontrolsüz diyabeti olan mikroalbuminüri hastalarda ise $0,82\pm 0,24$ olarak tespit edilmiştir ve gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir (10). Yine çalışmamızda mikroalbuminüri olan ve olmayan hastaların kaydedilen WBC değerleri benzerlik göstermektedir ve iki grubun ortalaması da $8,2\pm 1,9$ olarak belirlenmiştir. Huang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada T2DM'li komplikasyon gelişmemiş hastalar, diyabetik nefropatili hastalar ve kontrol grubu dahil edilmiştir ve bu hasta gruplarının WBC değerleri ortalamaları sırasıyla $6,49\pm 1,88$, $6,95\pm 2,11$ ve $5,81\pm 1,65$ olarak tespit edilerek istatistiksel anlamlı fark ortaya konmuştur (11). Çalışmamıza alınan hastaların homojen özellikte olması ve farklı olan tek parametrenin mikroalbuminüri düzeyi olması yapılan istatistiksel analizin güven aralığının da yüksek olduğunu düşündürmektedir.

NLO'nun diyabetik hastalarda kullanımının güvenilir bir araç olmadığını savunan kaynaklar mevcuttur. 389 diyabetik hastayı inceleyen bir çalışmada hastalar HbA1C değerlerine göre kategorize edilmiştir ve NLO yönünden incelenmişlerdir. Hastaların verileri açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiş ve NLO'nun glisemik kontrol açısından kıymetli araçlar olmadığı vurgulanmıştır (18).

2022 yılında diyabetik nefropati ile SII'nin ilişkisinin araştırıldığı 3937 diyabetik hasta ile yapılan bir çalışmada yüksek SII'nin T2DM'li hastalarda diyabetik böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (19). Bizim çalışmamızda da tüm örnekleme kreatinin ile SII arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü, fakat mikroalbuminüri düzeyi ile SII arasında ilişki saptanmadı.

Yaş artışı ile birlikte inflamatuvar yanıtın azaldığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (20). Bizim çalışmamızda da mikroalbuminüri grubunda yaş ile SII'nin negatif korele olduğu görüldü. Geçmiş çalışmalar HDL kolesterolün antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği ve düşük HDL seviyelerinin yüksek NLO ve artmış inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğunu göstermiştir (21). Bizim çalışmamızda da mikroalbuminüri grubunda HDL kolesterol ile SII arasında negatif korelasyon olduğu görüldü.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer durum hastaların kullandıkları antidiyabetik tedaviler ve bu farmakolojik ajanların SII ve NLO ile ilişkisi olmuştur. Vaka ve kontrol grubu metformin, sülfonilüre, DPP4 inhibitörü, pioglitazon, SGLT-2 inhibitörü ve insülin kullanımları açısından değerlendirildi. Hastaların tamamı kombine farmakoterapi almakta olduğundan, istatistiksel analiz her bir ajan için ayrı değerlendirildi. Yapılan analizler sonucu yalnızca mikroalbuminüri olmayan T2DM'li hastalar içerisinde SGLT-2 inhibitörü kullananlarda NLO'nun yüksek olduğu görüldü.

2019 yılında yapılan bir çalışmada SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda NLO ve nötrofil sayısının arttığı, lenfosit sayısının azaldığı tespit edilmiştir. Çalışmada SGLT-2 inhibitör tedavinin diyabetik hastalarda inflamasyon üzerine etkisi olduğu görülmüştür (22). 2023 yılında 73 T2DM'li hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada tedavilerine SGLT-2 inhibitörü eklenen hastaların NLO düzeyi SGLT-2 inhibitör tedavisi almadan önceki NLO seviyeleri ile kıyaslanmış ve SGLT-2 inhibitörü alımı ile NLO seviyelerinde artış görülmüştür (23). Bizim çalışmamızda da mikroalbuminüri grubunda SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile NLO ve SII arasında ilişki izlenmezken, mikroalbuminüri olmayan grupta SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile yüksek NLO düzeyi tespit edildi.

Geçmiş çalışmalarda da SGLT-2 inhibitörlerinin inflamasyon parametrelerinde değişiklik yarattığı gösterilmiş ancak bu durumun pozitif veya negatif etkisi hakkında herhangi bir yorum söz konusu olmadığı gibi bizim çalışmamızın amacı da bu durumun olumlu veya olumsuz yansımaları ile ilgili bir sonuca ulaşmak değildir.

SONUÇ

İnflamasyon belirteci olarak kullanılan NLO ve SII gibi parametreler rutin olarak yapılan, uygun maliyetli ve kolay hesaplanabilen belirteçlerdir ve inflamasyon belirteci olarak yüksek NLO'nun diyabetik nefropati açısından prediktif olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda aksi bir sonuç çıkması çalışmamızın retrospektif olması, sınırlı hasta sayısı (n=140), sağlıklı kontrol grubunun olmaması, 24 saatlik idrarda protein bakılmamış olması gibi çalışmamızın sınırlayıcı faktörleri ile ilişkili olabileceği gibi çalışmamızdaki vaka ve kontrol grubunun diğer değişkenler açısından oldukça homojen olması NLO ve SII'nin T2DM'li hastalarda tek başına güvenilir bir inflamasyon belirteci olamayacağını da düşündürmektedir. Ek olarak çalışmamız NLO ve SII'nin antidiyabetik ajanlarla ilişkisinin de araştırıldığı az sayıda çalışmalardan biridir. Çalışmamızda her iki grupta NLO ve SII'nin benzer olması belki de kullanılan antidiyabetik ajanların da inflamasyon üzerinde henüz netleştirilmemiş etkinliklerinin olması nedeniyle olabilir. Sonuç olarak diyabetik hastalarda nefropati gelişiminin erken dönem belirteci olarak kullanılabilen bu parametrelerin, diğer inflamasyon belirteçleri ve farmakolojik ajanlarla olan etkileşimlerinin değerlendirileceği daha geniş hasta popülasyonunda yapılacak prospektif çalışmalar gereklidir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışmada, “Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi” kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin “Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler” başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz. Çalışmaya başlamadan önce TC. KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi ilaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulundan 27/10/2023 tarih 2023/030 sayılı ‘Etik Kurul Onayı’ alınmıştır.

KAYNAKÇA

1. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojazadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2020;10(2):98.
2. Abdul Basith Khan M, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes—global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107-11.
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-281.
4. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-11.
5. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2021;18(6):14791641211058856.
6. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28(1):164-76.
7. Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Biomed Res Int*. 2021;2021:1-10.
8. Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Diabetic nephropathy and inflammation. *World J Diabetes*. 2014;5(3):393.
9. Donate-Correa J, Luis-Rodríguez D, Martín-Núñez E, Tagua VG, Hernández-Carballo C, Ferri C, et al. Inflammatory targets in diabetic nephropathy. *J Clin Med*. 2020;9(2):458.
10. Assulyn T, Khamisy-Farah R, Nseir W, Bashkin A, Farah R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width as predictors of microalbuminuria in type 2 diabetes. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(7):e23259.
11. Huang Q, Wu H, Wo M, Ma J, Fei X, Song Y. Monocyte-lymphocyte ratio is a valuable predictor for diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Medicine*. 2020;99(19):e20190.
12. Jaaban M, Zetoune AB, Hesenow S, Hesenow R. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as novel risk markers for diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Heliyon*. 2021;7(7):e07371.
13. Zhang J, Zhang R, Wang Y, Wu Y, Li H, Han Q, et al. Effects of neutrophil-lymphocyte ratio on renal function and histologic lesions in patients with diabetic nephropathy. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(11):1115-21.
14. Kawamoto R, Ninomiya D, Kikuchi A, Akase T, Kasai Y, Kusunoki T, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with early renal dysfunction and albuminuria among diabetic patients. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(3):483-90.
15. Uwaezuoke SN. The role of novel biomarkers in predicting diabetic nephropathy: a review. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:221-231.
16. Wan H, Wang Y, Fang S, Chen Y, Zhang W, Xia F, et al. Associations between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic complications in adults with diabetes: a cross-sectional study. *J Diabetes Res*. 2020;2020:1-8.
17. Huang W, Huang J, Liu Q, Lin F, He Z, Zeng Z, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(2):229-33.
18. Shashikala MD. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio: A screening tool for diabetic nephropathy and an alternative to assessing glycemic control. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2022;12(10):1719.
19. Guo W, Song Y, Sun Y, Du H, Cai Y, You Q, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1071465.
20. Akha AAS. Aging and the immune system: An overview. *J Immunol Methods*. 2018;463:21-26.
21. Varol E, Bas HA, Aksoy F, Ari H, Ozaydin M. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and isolated low high-density lipoprotein cholesterol. *Angiology*. 2014;65(7):630-3.
22. Eren MA, Cindoğlu Ç, Gökçe BD, Gökçe A, Sabuncu T. Tip 2 diyabetli hastalarda dapagliflozin tedavisinin trombosit fonksiyonları ve inflamasyon üzerine etkisi. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg*. 2019;45(3):291-4.
23. Karatoprak K, Yaşar M, Hocaoğlu E, Mercan Sarıdaş F, Ateş C, Cander S, et al. Tip 2 diyabetli hastalarda SGLT2 inhibitörü tedavisinin hematolojik inflamatuvar parametreler üzerine etkisi. *Endokurs-7 Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu*. 2023;47-9.