

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA,
TRANSPLANTASYON ÖNCESİ VE SONRASI NÖTROPİL-
LENFOSİT ORANININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Muhammet Faruk HEKİMOĞLU

Trabzon-2021

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA,
TRANSPLANTASYON ÖNCESİ VE SONRASI NÖTROFİL-
LENFOSİT ORANININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Muhammet Faruk HEKİMOĞLU

Tez Danışmanı
Dr.Öğr.Üyesi Muammer CANSIZ

Trabzon-2021

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında yol gösteren, baştan sona tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın hocam Dr.Öğr.Üyesi Muammer CANSIZ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimi ve deneyimleri ile yol gösterici olan tüm hocalarıma, uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma ve eğitim ortağımız intörn doktorlarımıza,

Bu meşakkatli yolculukta bizlere yardımcı olan tüm hemşire, posta ve teknik personel çalışanlarımıza,

Ve her zaman desteklerinin arkamda olduğundan emin olduğum aileme, tüm kalbi duygularıyla teşekkür ederim...

Dr. M. Faruk HEKİMOĞLU

Trabzon, 2021

ÖZET

Amaç: Son dönem böbrek yetmezliği için tercih edilen tedavilerden biri de böbrek naklidir. Nakil sonrası immunsupresif kullanımıyla birlikte hastalar enfeksiyon, malignite, diyabet, koroner arter hastalığı ve sistemik inflamasyon gelişimi açısından yakın takip edilmektedir. Birçok hastalıkta sistemik inflamasyonu belirlemek adına belirli parametrelere bakılmakta olup nötrofi-lenfosit ve platelet-lenfosit oranlarına dair çalışmalar artmaktadır. Çalışmamızda, böbrek nakli nedeniyle merkezimizde takipli olan hastaların nakil öncesi ve sonrası nötrofil-lenfosit, platelet-lenfosit oranları incelenmesi, inflamasyon seyri açısından farkındalığın artırılarak literatür verilerine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde 2009-2020 yılları arası böbrek nakli nedeniyle takipli hastaların listesi dosya ve bilgisayar kayıtlarından elde edildi. Olguların demografik bilgileri, laboratuvar parametreleri ve komorbid hastalıkları değerlendirildi. Araştırmaya, analiz edilecek verilerine retrospektif olarak erişebilen hastalar dahil edilirken; kontrolsüz diabetes mellitus, hematolojik veya solid organ kanseri, aktif enfeksiyon, inflamatuvar hastalık, böbrek nakli öncesinde steroid kullanımı olan hastalar dahil edilmemiştir. Çalışmaya 111'i erkek, 71'i kadın toplam 182 hasta dahil edildi.

Bulgular: Son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebi hipertansiyon(%34) olarak saptandı. Cinsiyete göre nötrofil-lenfosit oranının değişmediği tespit edildi. Nakil sonrası son poliklinik kontrollerinde hastalarımızın %47'sinin artmış, %42'sinin hipertansif, %11'inin de normotansif aralıkta seyretmesine rağmen nötrofil- lenfosit oranları arasında anlamlı fark izlenmedi(p:0,792). Nakil öncesi son bakılan nötrofil-lenfosit oranına göre preemtif nakillilerin ortalaması $2,9 \pm 1$, diyaliz öyküsü olanları ise $3,1 \pm 2,6$ olarak bulundu(p:0,627). Diyaliz süresiyle nakil sonrası 12.ay nötrofil-lenfosit oranlarına bakıldığında, 5,6 yıl ve üzerindeki hastaların ortalaması $2,8 \pm 1,5$, 5,6 yıl altında diyaliz öykülülerin ise $2,6 \pm 2$ olarak hesaplandı(p:0,291). Human Leukocyte Antigen'e göre %33,8'le en sık 2/6 uyumlu grup vardı. Doku uyumu <3/6 olan grubun 1.ay nötrofil-lenfosit ortalaması $4,7 \pm 3,3$ iken 3/6 ve üzeri uyumu olan grubun $4,2 \pm 2,6$ idi. Doku uyumu fazla olan grubun

1.ay nötrofil-lenfosit ortalaması daha düşük tespit edildi(p:0,649). Nakil olunan yaş ile 1.aydan 12.aya nötrofil-lenfosit seyri arasında ilişki saptanmadı. Fraksiyonel üre klirensi(Kt/V) ile 12.ay nötrofil-lenfosit ilişkisine bakılınca $\geq 1,3$ Kt/V olan grubun ortalaması $2\pm 1,1$ olup, Kt/V $< 1,3$ olan gruptan ($3,6\pm 1,6$) daha düşük saptandı(p:0,029). İndüksiyon rejimi olarak Basiliximab alan grubun 1.ay nötrofil-lenfosit ortalaması $3,3\pm 2,7$ olarak hesaplanıp, Anti-timosit globülin alan gruptan ($5,1\pm 3,1$) daha düşüktü(p:0,003). Hastalarımızın immunsupresif rejim olarak en sık %38,7 ile Tacrolimus+Mikofenolat Mofetil+Prednisolon kullandığı görüldü. Nakil sonrası 1.aydan 12.aya nötrofil-lenfosit seyrine bakıldığında Mikofenolat Sodyum alan grubun inflamatuvar göstergelerinin daha fazla düzeldiği görüldü(p:0,035). Nakil öncesi ve nakil sonrası 1.ay-6.ay-12.ay-5.yıl nötrofil-lenfosit oranı seyrine bakıldığında 1.ayda pik yaptıktan sonra takipte sürekli azaldığı görüldü(p<0,001). Benzer şekilde platelet-lenfosit oranının da 6.ayda pik yapıp takipte azalma eğiliminin devam ettiği görüldü(p<0,001).

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda nötrofil-lenfosit oranı ve platelet-lenfosit oranının özellikle ilk aylarda yükselip, kronik dönemde normal düzeye indiği ve renal nakil sonrası inflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: böbrek nakli, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı

SUMMARY

Objective: One of the preferred treatments for end-stage renal disease is kidney transplantation. With the use of immunosuppressives after transplantation, patients are followed closely for infection, malignancy, diabetes, coronary artery disease and systemic inflammation. Certain parameters are examined to determine systemic inflammation in many diseases, and studies on neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios are increasing. In our study, it was aimed to examine neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte ratios before and after transplantation of patients who were followed up in our center for kidney transplantation, and to contribute to the literature data by increasing awareness in terms of the course of inflammation.

Materials and Methods: The list of patients who were followed up for kidney transplantation between 2009 and 2020 at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Farabi Hospital was obtained from files and computer records. Demographic information, laboratory parameters and comorbid diseases of the patients were evaluated. While patients who can access their data to be analyzed retrospectively are included in the study; Patients with uncontrolled diabetes mellitus, hematological or solid organ cancer, active infection, inflammatory disease, and steroid use prior to kidney transplantation were not included. A total of 182 patients, 111 male and 71 female, were included in the study.

Findings: The most common cause of end-stage renal disease was hypertension (34%). It was found that neutrophil-lymphocyte ratio did not change according to gender. In the last polyclinic controls after transplantation, 47% of our patients increased, 42% were hypertensive and 11% were in the normotensive range, but no significant difference was observed between neutrophil-lymphocyte ratios ($p: 0.792$). According to the last neutrophil-lymphocyte ratio examined before transplantation, the mean of preemptive transplants was 2.9 ± 1 , and those with dialysis history were 3.1 ± 2.6 ($p: 0.627$). When the neutrophil-lymphocyte ratios at 12 months after transplantation with dialysis duration were examined, the mean of those 5.6 years and above was 2.8 ± 1.5 , and those with a history of dialysis below

5.6 years were calculated as 2.6 ± 2 (p: 0.291). According to Human Leukocyte Antigen, there was the most common 2/6 congruent group with 33.8%. The mean neutrophil-lymphocyte in the first month was 4.7 ± 3.3 in the group with tissue compatibility <3/6, while it was 4.2 ± 2.6 in the group with 3/6 or more concordance. The 1st month neutrophil-lymphocyte mean of the group with high tissue compatibility was lower (p: 0.649). There was no relationship between the age of transplantation and the neutrophil-lymphocyte course from the 1st to the 12th month. Considering the fractional urea clearance (Kt / V) and the neutrophil-lymphocyte relationship at the 12th month, the mean of the group with ≥ 1.3 Kt / V was 2 ± 1.1 , compared to the group with Kt / V <1.3 ($3.6 \pm 1, 6$) lower (p: 0.029). The mean neutrophil-lymphocyte in the 1st month of the group receiving Basiliximab as induction regimen was calculated as 3.3 ± 2.7 , and it was lower than the group receiving anti-thymocyte globulin (5.1 ± 3.1) (p: 0.003). It was observed that our patients mostly used Tacrolimus + Mycophenolate Mofetil + Prednisolone as an immunosuppressive regimen with 38.7%. When the neutrophil-lymphocyte progress was examined from the 1st to the 12th month after the transplantation, it was observed that the inflammatory indicators of the group receiving Mycophenolate Sodium improved more (p: 0.035). When the neutrophil-lymphocyte ratio was examined before and after transplantation in the 1st month-6th month-12th month-5th year, it was observed that it decreased continuously in the follow-up after peaking in the 1st month (p <0.001). Similarly, it was observed that the platelet-lymphocyte ratio peaked in the 6th month and continued to decrease in follow-up (p <0.001).

Results: As a result of our study, it has been shown that neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio increase especially in the first months and return to normal level in the chronic period and can be used as an indicator of inflammation after renal transplantation.

Keywords: renal transplantation, neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio,

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	3
2.1.1. Tanım ve Evreler	3
2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Etiyoloji.....	7
2.1.5. Tanı	10
2.1.6. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavileri	11
2.1.6.1. Hemodiyaliz.....	12
2.1.6.1.1. Avantajları-Dezavantajları.....	12
2.1.6.2. Periton Diyalizi	13
2.1.6.2.1. Avantajları-Dezavantajları.....	15
2.1.6.2.2. Komplikasyonlar	15
2.1.6.3. Böbrek Nakli	16
2.1.6.3.1. Doku Tiplendirme ve Klinik İmmunogenetik.....	17
2.1.6.3.2. Bağışıklık Baskılayıcı Tedavi.....	17
2.1.6.3.3. İndüksiyon Tedavisi	17
2.1.6.3.4. İdame Tedavisi.....	18
2.2. Nötrofil-Lenfosit ve Platelet-Lenfosit Oranı İle İnflamasyon İlişkisi	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	20

4. BULGULAR	21
5.TARTIŞMA	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
7. KAYNAKÇA	41



KISALTMALAR LİSTESİ

AAO	: Albumin atılım oranı
AKO	: Üriner albümin kreatinin oranı
APD	: Aletli periton diyalizi
ATG	: Anti timosit globülin
AZT	: Azatiopurin
BTx	: Böbrek transplantasyonu
BUN	: Kan üre azotu
CKD-EPI	: Chronic kidney disease epidemiology collaboration
CREDIT	: Chronic renal disease in Turkey
CRP	: C-reaktif protein
DKB	: Diyastolik kan basıncı
E	: Everolimus
eGFR	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
FGF-23	: Fibroblast growth factor
HD	: Hemodiyaliz
GAPD	: Gece aralıklı periton diyalizi
GFH	: Glomeruler filtrasyon hızı
HLA	: Human leukocyte antigen
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
kDa	: Kilodalton
KDIGO	: Kidney disease improving global outcomes
Kt/V	: Fraksiyonel üre klirensi
MDRD	: Modification of diet in renal disease

MIA	: Malnutrisyon-inflamasyon-ateroskleroz
MMF	: Mikofenolat mofetil
MPS	: Mikofenolat sodyum
MNB	: Milyonda bir
MPV/L	: Main platelet volüm/lenfosit oranı
MPZ	: Metilprednizolon
NLO	: Nötrofil-lenfosit oranı
P	: Prednizolon
PD	: Periton diyalizi
PLO	: Platelet-lenfosit oranı
PTH	: Parathormon
RRT	: Renal replasman tedavisi
S	: Sirolimus
SAPD	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SKB	: Sistolik kan basıncı
SS	: Siklosporin
SSPD	: Sürekli siklik periton diyalizi
T	: Tacrolimus
TBC	: Tüberküloz
TND	: Türk Nefroloji Derneği
TPD	: Tidal periton diyalizi
VUR	: Vezikoureteral reflü

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	2012 yılı KDIGO Klinik Uygulama Kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri.....	3
Tablo 2.	2012 KDIGO Klinik Uygulama Kılavuzuna göre KBH'ın evreleri....	4
Tablo 3.	2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri	5
Tablo 4.	Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbüminüri ve kronik böbrek hastalığı prevalansları	6
Tablo 5.	2018 yılı sonu itibarıyla prevalan HD ve PD hastalarının SDBH etyolojisine göre dağılımı	8
Tablo 6.	2018 yılı sonu itibarıyla kronik HD/PD programında veya fonksiyonel greftle izlenmekte olan tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı.....	12
Tablo 7.	Hemodiyalizin akut ve kronik komplikasyonları	13
Tablo 8.	Periton diyalizinin olumlu ve olumsuz yönleri	15
Tablo 9.	2018 yılı sonu itibarıyla fonksiyonel greftle izlenmekte olan böbrek transplantasyonu (BTx) hastalarının donör kaynağına göre dağılımı	17
Tablo 10.	Cinsiyete Göre NLO Seyri	22
Tablo 11.	Tansiyon Ölçümlerine Göre Sınıflandırma	22
Tablo 12.	Tansiyon Sınıflarına Göre 5.Yıl NLO Ortalaması	23
Tablo 13.	Tansiyon ve NLO Seyri Arasındaki İlişki	24
Tablo 14.	Diyaliz Tipi ile Nakil Öncesi ve 12.Ay NLO Ortalamaları İlişkisi... 24	
Tablo 15.	Diyaliz Yılı ve 12.Ay NLO Ortalamaları İlişkisi	25
Tablo 16.	Doku Uyumluları ve 1.Ay NLO Ortalamaları.....	26
Tablo 17.	Doku Uyumluları ve 12.Ay NLO Ortalamaları.....	26
Tablo 18.	1.Aydan 12.Aya NLO Seyri ile Nakil Yaşı Ortalamalarının Kıyaslanması	26

Tablo 19.	Kt/V ile 12.Ay NLO Ortalamaları İlişkisi.....	27
Tablo 20.	İndüksiyon Rejimlerine Göre Nakil Sonrası 1.Ay NLO Ortalaması..	27
Tablo 21.	İndüksiyon Rejimlerine Göre Nakil Sonrası 6.Aydan 12.Aya NLO Seyri.....	28
Tablo 22.	İmmünyosüpresif Rejimlere Göre Nakil Öncesi Son NLO'dan Nakil Sonrası 12.Aya NLO Seyri.....	29
Tablo 23.	İmmünyosüpresif Rejimlere Göre Nakil Sonrası 1.Aydan 12.Aya NLO Seyri	29
Tablo 24.	Nakil yaşı ve nakil öncesi son laboratuvar değerleri ortalamaları	30
Tablo 25.	NLO,PLO ve MPV/L Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	31

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Türkiye’de KBH sıklığı (CREDİT çalışması).....	6
Şekil 2.	Turkiye’de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması).....	7
Şekil 3.	Son Dönem Böbrek Yetmezliğinin Etyolojik Dağılımı	21
Şekil 4.	Tansiyon Sınıflarına Göre Dağılım	23
Şekil 5.	Doku Uyumlarına Göre Dağılım	25
Şekil 6.	İmmünyüpresif Rejimlerin Dağılımı.....	28
Şekil 7.	NLO,PLO ve MPV/L Ortalamalarının Seyri.....	31

1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı, temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m² nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır[1].

Ülkemizde 18 yaş üstü erişkinlerde KBH prevalansı % 15.7 olarak bulunmuştur. Etiyolojide en sık diabetes mellitus(%37,1), hipertansiyon(%23,6), glomerulonefrit(%5,7), polikistik böbrek hastalığı(%5) yer almaktadır[2].

Son dönem böbrek yetmezliğinin ideal tedavisi, böbreğin tüm fonksiyonlarının düzeldiği böbrek transplantasyonudur. Ancak transplantasyon olanağındaki kısıtlılıklar nedeniyle, hastaların büyük kısmı diyaliz ile yaşamını sürdürmek zorundadır. Dünyada renal replasman tedavisi altındaki 2.6 milyonu aşkın hastanın sadece yüzde 22'si böbrek nakillidir[3].

İmmünolojik riskli hastalarda erken rejeksiyon riskini azaltmak, steroid veya kalsinörin inhibitörleri gibi ilaçların kullanımını azaltmak, böylece ilaç toksisitelerinden korunmak amacı ile indüksiyon ve idame tedavileri uygulanır[4]. İmmüsupresif kullanımıyla birlikte hastalar enfeksiyon, malignite, diyabet, koroner arter hastalığı ve sistemik inflamasyon gelişimi açısından yakın takip edilmektedir

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO),tam kan sayımından elde edilen,sistemik inflamasyonu baz alan bir parametredir. Genellikle inflamasyon progrese oldukça NLO artar ancak kaşeksi gibi durumlarda artmayıp, hastalığın progresyonunu değerlendirirken “yanlış negatif”liğe sebep olabilir. Lenfosit sayısı, hastanın immunitesini yansıtır ve inflamatuvar süreçlerde azalır ancak bu azalma rölatif olarak gecikebilir ve hastalığın progresyonunu doğru şekilde yansıtmayabilir[5], [6]. Son zamanlarda çalışmalar NLO nun, hastalık progresyonunu ön görmede tek başına nötrofil ve lenfosit sayımına üstün olduğunu göstermiştir[7], [8].

Birçok hastalıkta sistemik inflamasyonu belirlemek adına belirli parametrelere bakılmakta olup nötrofi-lenfosit ve platelet-lenfosit oranlarına dair çalışmalar artmaktadır. Çalışmamızda, böbrek nakli nedenli merkezimizde takipli olan hastaların nakil öncesi ve sonrası nötrofil-lenfosit, platelet-lenfosit oranları incelenmesi, inflamasyon seyri açısından farkındalığın artırılarak literatür verilerine katkıda bulunmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım ve Evreler

Kronik böbrek hastalığı(KBH), glomerüler filtrasyon değerinde azalma sonucunda böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir.

KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m² nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır[1].

Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir. Yapısal ve fonksiyonel anormallikler arasında; Albüminüri (Albumin Atılım Oranı (AAO) ≥ 30 mg/24 saat; Üriner Albumin - Kreatinin Oranı (AKO) ≥ 30 mg/gr), idrar sediment anormallikleri, tübüler bozukluklara bağlı anormallikler, histolojik olarak saptanmış anormallikler, görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler, böbrek nakli öyküsü sayılmaktadır[9].

Tablo 1. 2012 yılı KDIGO Klinik Uygulama Kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri[9]

Böbrek hasarının belirteçleri	Albuminüri (AAO ≥ 30 mg/24 saat; AKO ≥ 30 mg/gr) İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli öyküsü
GFH azalması	GFH < 60 ml/dk/1.73 m ²

KBH Kriterleri(en az biri 3 aydan uzun süredir var olmalı)

2002 KDIGO (Kidney Disease-Improving Global Outcomes, Böbrek Hastalığı- Küresel Sonuçların İyileştirilmesi) Klinik Uygulama Kılavuzuna göre KBH'nin evreleri 5 gruba ayrılmaktadır (Tablo 2). KDIGO grubu 2005 yılında söz konusu sınıflandırmayı gözden geçirmiş ve fonksiyonel allogrefti olan hastaları tanımlamak için T, diyalize giren evre 5 hastalar için D son ekinin eklenmesini önermiştir [10].

Tablo 2. 2012 KDIGO Klinik Uygulama Kılavuzuna göre KBH'nin evreleri[11]

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1.73m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte kronik böbrek hasarı	≥90
2	Hafif GFH azalması ile birlikte kronik böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede GFH azalması ile birlikte kronik böbrek hasarı	30-59
4	Ciddi derecede GFH azalması ile birlikte kronik böbrek hasarı	15-29
5	Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH)	<15

National Kidney Foundation/Kidney Disease Improving Global Outcomes (NKF- KDIGO) çalışmasının 2013 yılında yayınlanan raporuna göre KBY evreleme kriterleri düzenlenmiştir[9]. Bu kriterler hastalarda klavuzların uygulanması ve tedavinin değerlendirilmesi açısından kolaylık sağladığından pratik hayatta sıkça kullanılmaktadır. Kılavuzda KBH evreleri, hesaplanmış GFH'ye ve albuminüri düzeyine göre tanımlanmıştır[9].

Tablo 3. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri[9]

GFH Evreleri	GFH (ml/dk/1.73 m²)	Tanım
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği
Albüminüri Evreleri	Albumin Atılımı(mg/gün)	Tanım
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji

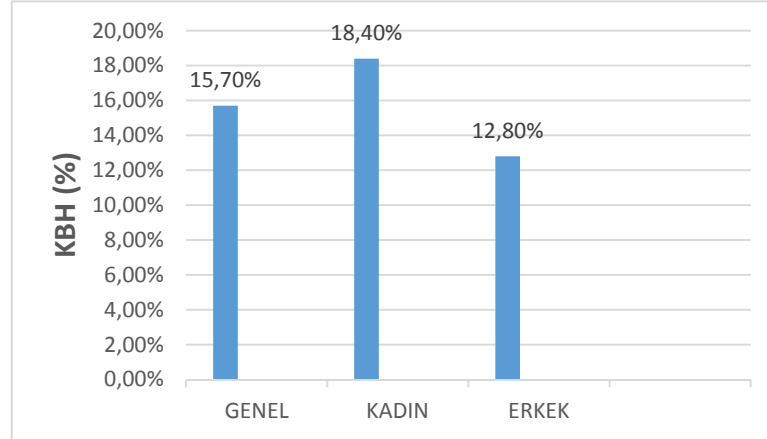
KBH'nın insidans ve prevalansını saptamak için toplum temelli yapılan çalışmalarda serum kreatininin düzeyini baz alan tahmini glomerüler filtasyon hızı (eGFR) formülleri (CKD-EPI, MDRD) ve idrarda mikroalbuminüri tayini kullanılmaktadır. Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar Tablo 4' te gösterilmiştir. Genel olarak KBH prevalansı %10-15 arasında değişmektedir. Buna göre dünyada yaklaşık 500 milyon insan KBH olarak kabul edilmektedir. Bu hastaların büyük bir çoğunluğu hastalığın erken evrelerinde(evre I,II) olan hastalardır. Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından Türkiye'de KBH prevalansını saptamaya yönelik olarak yapılan CREDIT(Chronic Renal Disease in Turkey) çalışmasında, 18 yaş üstü erişkinlerde KBH prevalansı % 15.7 olarak bulunmuştur (Şekil 1). Bir başka deyişle erişkin toplumdaki her 6-7 kişiden birinde değişik evrelerde KBH bulunmaktadır. Bu çalışma 23 ilde 10.748 birey üzerinde ev ziyaretleri yapılarak gerçekleştirilmiştir. Hastaların %5.43' ü Evre I, % 5.15'i Evre II, % 4.67'si ise Evre III böbrek hastasıdır (Şekil 2). KBH'nın daha semptomatik olduğu Evre IV ve V hastalar buzdağının görünen kısmını temsil etmektedir. eGFR < 60 ml /dak altında olan(evre III-V) ciddi KBH sayısı 2008 yılı Türkiye nüfusuna göre

2,3 milyon olarak öngörülmüştür. Bu veriler KBH'nın dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. [12]

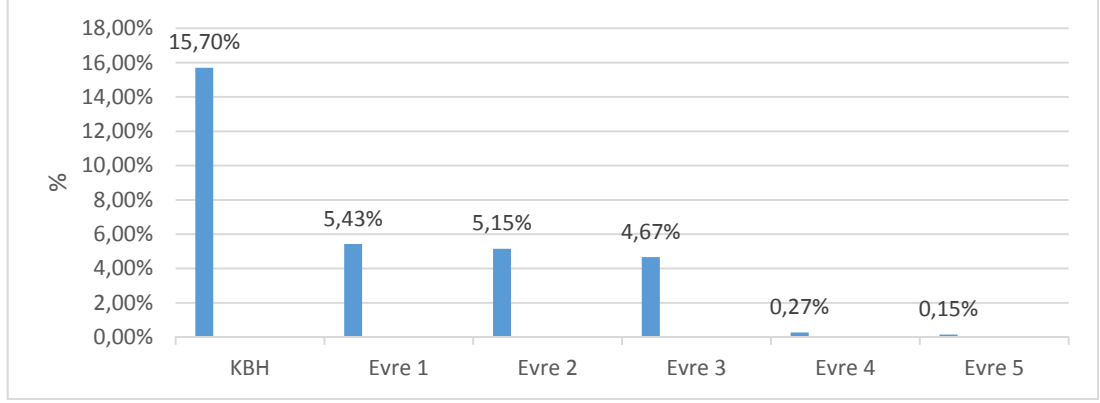
Tablo 4. Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbuminüri ve kronik böbrek hastalığı prevalansları[13], [14]

Çalışma	Ülke	Tasarım	Olgu Sayısı	MA (%)	KBH (%)
NHANES III	ABD	KÇ/L	15.626	12	11
PREVEND	Hollanda	KÇ/L	40.000	7	-
NEOERICA	İngiltere	KÇ/Hizmet bazlı	130.226	-	11(K), 6(E)
HUNT II	Norveç	KÇ	65.181	6	10
EPIC-Norfolk	İngiltere	KÇ	23.964	12	-
MONICA	Almanya	KÇ	2.136	8	-
AusDiab	Avustralya	KÇ	11.247	6	10
TAIWAN	Tayvan	KÇ/L	462.293	-	12
Beijing	Çin	KÇ	13.925	-	13
Takahata	Japonya	KÇ	2.321	14	-
CREDIT	Türkiye	KÇ/L	10.748	10.2	15.7

(KÇ:Kesitsel Çalışma; L:Longitudinal çalışma; MA:Mikroalbuminüri; KBH:Kronik böbrek hastalığı; K:Kadın; E:Erkek)



Şekil 1. Türkiye’de KBH sıklığı (CREDIT çalışması)[12]



Şekil 2. Türkiye’de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması)[12]

KBH sıklığı cinsiyet ve ırksal farklılıklar göstermektedir. Afrikan Amerikalılarda ve Latin kökenlilerde KBH gelişme riski beyaz ırka göre daha yüksektir. Cinsiyetin KBH üzerindeki etkisi ise tartışmalıdır. ABD verilerine göre kadınlarda KBH riski erkeklere göre % 22 daha azdır[15]. CREDIT çalışmasında ise KBH sıklığı kadınlarda % 18.4, erkeklerde ise % 12.8 bulunmuştur.

Yaşlanmayla birlikte GFR azalmaktadır (40 yaşından sonra ortalama 1ml/dak/yıl). KBH sıklığı yaşlanmayla birlikte artar. CREDIT çalışmasında, 80 yaşın üstünde olanlarda KBH sıklığı %50’nin üzerine çıkmaktadır. Yine çalışma sonuçlarına göre Türkiye’de KBH sıklığının kadınlarda, yaşlılarda, kırsal bölgede yaşayanlarda, bazı coğrafik bölgelerde (Marmara, Güneydoğu Anadolu) ikamet edenlerde; hipertansiyon, diyabet ve kalp hastalığı olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir[12].

2.1.3. Etiyoloji

KBY etiolojisinde bir çok faktörün rolü bulunmakta ve bu nedenler ırka, cinsiyete ve ülkeden ülkeye göre farklılıklar göstermektedir. KBH’nın en sık nedeni diyabetes mellitus nedeniyle gelişen diyabetik nefropatidir. Yaşlı popülasyonda hipertansif nefropati KBH’nın en yaygın nedenidir. Bu grup hastada küçük ve büyük renal arter hastalığı nedeni ile oluşan kronik renal iskemiyeye çoğu zaman tanı konulamamaktadır. Koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalıklara yol açan vasküler patolojilerin renal karşılığı, progresif nefrosklerozistir. Son dönemde yaşlılarda KBH sıklığının artışı ve bu hastalarda daha az oranda aterosklerotik

serebrovasküler ve kardiyak komplikasyonların varlığı, yaygın vasküler patolojinin kendini daha çok renal komponent ile gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ancak vasküler hastalık neticesi erken dönem renal hastalığı olan hastaların büyük bir kısmının da daha ileri renal patoloji oluşmadan, serebrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonlarla kaybedilebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle son zamanlarda albuminüri ve GFH’da hafif düzeyde azalma ile kendini gösterebilen erken evre KBH’nın kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörü olduğu kabul edilmektedir[16].

KBH’nın ilerlemesinde dikkat çekici şekilde bireysel farklılıkların olması kalıtsal faktörlerin önemine işaret etmiştir ve değişik sayıda genetik lokus KBH progresyonunda sorumlu olarak ileri sürülmüştür. Doğurganlık çağındaki kadınların rölatif olarak renal hasar progresyonuna karşı korundukları ve angiotensin 2 ve onun blokajına olan cevabın cinsiyet ile ilişkili değişiklik gösterebildiği saptanmıştır[16].

Ülkemizde 2019 yılı Türk Nefroloji Derneği (TND) yıllık raporuna göre son dönem böbrek hastalığı olgularında etiyolojik nedenlerin dağılımı Tablo 5 te verilmiştir.

Tablo 5. 2018 yılı sonu itibarıyla prevalan HD ve PD hastalarının SDBH etyolojisine göre dağılımı[2]

	N	%
Diabetes mellitus	2174	37.13
Hipertansiyon*	1387	23.68
Glomerulonefrit	336	5.73
Polikistik böbrek hastalığı	298	5.08
Amiloidoz	110	1.87
Tübülointerstisyel nefrit	81	1.38
Obstrüktif nefropati	69	1.17
VUR ve nörojenik/non-nörojenik mesane	76	1.29
Renal vasküler hastalık	46	0.78
Renal hipoplazi/displazi ve doğumsal ürolojik anomaliler(VUR dışı)	44	0.75
Diğer	485	8.28
Etyolojisi bilinmeyen	749	12.79
Toplam	5.855	100.00

*Hipertansiyonun primer değil,kronik böbrek yetmezliğine sekonder olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

2.1.4. Patofizyoloji

KBH'nın patofizyolojisi temelde iki ana hasar mekanizması içermektedir.

1- Altta yatan etyolojiye özgü başlatıcı/tetikleyici mekanizmalar (örn. Böbreğin gelişiminde ya da bütünlüğünde bozukluklar, bazı glomerülo nefritlerde inflamasyon ve immün kompleks birikimi, tübülointerstisyel alanın toksinlere maruziyeti, diyabetes mellitus ve hipertansiyonda glomerülleri oluşturan kapiller endotelinde değişiklikler gibi)

2-Uzun süren renal hasar sonunda, alttaki neden ne olursa olsun, böbrekte meydana gelen yapısal değişikliklerin sonucu olarak bazı glomerüllerde skleroz ve tübülointerstisyel alanda fibrozis gelişirken, kalan nefronlarda hiperfiltrasyon başlar ve hipertrofi gelişir. Nefron sayısındaki azalmaya karşı oluşan bu yanıtta çeşitli vazoaktif hormonlar, sitokinler ve büyüme faktörleri sorumlu tutulmaktadır. Sonunda, işlevlerini yitirmiş, skleroze nefronların görevlerini üstlenebilmeleri için, kalan sağlam nefronlarda bazı adaptif değişiklikler oluşur. Bu adaptif değişiklikler, glomerüllerden filtrasyon artışı (hiperfiltrasyon) ve glomerüllerde büyüme (hipertrofi), aslında fonksiyonel bir adaptasyondur. Glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi ile birlikte nefron içindeki kan basıncı ve kan akımının artması, glomerüler yapıyı bozarak, podosit işlevlerinde bozukluklara, filtrasyon bariyerinin yıkılmasına ve bunların sonucunda da kalan nefronların da skleroze olarak devre dışında kalmasına neden olur. Bu süreçte böbrek içinde, renin anjiyotensin sistemi (RAS) aktivitesi artar. RAS'daki bu artışın, hem başlangıçtaki hiperfiltrasyon gibi kompanse edici adaptif yanıtların geliştirilmesinde, hem de zaman içinde bunların hipertrofi ve skleroz ile sonuçlanan maladaptif kabul edilebilecek yanıtlara dönüşmesinde katkısı vardır. KBH'da, izole bir hasarın neden renal fonksiyonda yıllar içinde ilerleyici bir azalmaya yol açtığı, bu mekanizmalarla açıklanmaktadır[16].

KBH'da, normalde böbrekler tarafından gerçekleştirilen bir dizi metabolik ve endokrin işlevde de bozukluk olur. Bunun sonucunda da anemi, malnutrisyon, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklar ortaya çıkar. Parathormon (PTH), FGF-23, D vitamini, insülin, glukagon, seks hormonları ve prolaktin düzeyleri de ya atılım bozulduğu için, ya da yapım ve salgılanma

mekanizmalarındaki çeşitli değişiklikler nedeniyle değişir. Son olarak da, KBH'da sistemik inflamasyon artar. KBH'da C-reaktif protein gibi bazı akut faz reaktanlarının arttığı buna karşılık negatif akut faz reaktanı olarak bilinen albumin gibi bazı proteinlerin ise azaldığı bilinmektedir. KBH'daki inflamasyon, malnutrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (MIA) sendromunda özellikle önem kazanır ve bu hastalardaki akselere aterosklerozun da nedeni olarak görülür[4].

2.1.5. Tanı

Kronik böbrek yetmezliği genellikle asemptomatiktir. Bulgular belirsizdir ve rutin bakılan serum kreatinini ile fark edilir. Çıkış noktası genellikle halsizlik, pozitif sodyum ve su dengesi nedeniyle ödem, ileri vakalarda da plevral/perikardiyal efüzyonlara bağlı dispnedir. Böbrek ağrısı atipik olup daha çok akut böbrek hastalıklarında organomegali veya kapsüler retansiyona bağlı ortaya çıkar[17].

Serum kreatinin düzeyi pratikliği ve ucuzluğu nedeniyle böbrek fonksiyonunun standart laboratuvar ölçütü olarak kullanılmakla birlikte, aslında GFH'nın iyi bir göstergesi değildir. Serum kreatinin düzeyi ile GFH arasında doğrusal olmayan bir ilişki vardır. Genellikle GFH yüzde 50'den fazla azaldığı zaman serumda kreatinin düzeyi yükselmeye başlar. Bu nedenle, erken evre böbrek hastalığının saptanmasında sıklıkla yetersiz kalmaktadır. Ayrıca kas kitlesindeki değişiklikler, kas yıkımına yol açan durumlar, kreatininin proksimal tübüler sekresyonunu inhibe eden bazı ilaçlar (simetidin gibi), diyetle et tüketimi kreatinin düzeyinde değişikliklere yol açar. Büyük oranda kas kitlesindeki değişikliklerin sonucu olarak cinsiyet ve yaş da kreatinin düzeyini etkiler[18].

eGFR de azalma belirlendiğinde ilk soru; akut mu? , farkedilmemiş kronik nefropati mi? olduğudur. Aşağıdaki kriterler, kronik böbrek yetmezliğinin uzun süredir mevcut olduğuna işaret eder:

- Böbrek parankiminde incelleme veya sonografik olarak ekojenitesinde artış olması
- Diğer anemi nedenleri dışlandıktan sonra belirgin normokromik normositik anemi

- Önemli ölçüde artmış paratiroid hormonu
- Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi
- Yaygın ürokromik cilt

Tek bir bulgu kronik bir formun kanıtı değildir. Ancak bulguların çakışması kronisiteye işaret eder. Böbreklerin uzunlamasına çapı <85 mm olup zaten önemli ölçüde küçülmüşse veya parankim hasarı gerçekleşmişse, biyopsi ile net bir teşhis genellikle mümkün değildir[17].

Böbrek fonksiyon bozukluğunun, etyolojiye dönük sınıflandırması idrar bulgularının değerlendirilmesiyle de yapılır. Çoğu durumda, glomerüler ve tubulointerstisyel hastalık paternleri birbirinden ayırt edilebilir. Fizyolojik olarak, küçük moleküllü proteinler glomerüler olarak filtrelenir ve tübüler olarak yeniden emilir. Bu nedenle idrarda α 1-mikroglobulin (moleküler ağırlık 33 kDa) gibi küçük moleküler proteinlerin görülmesi tubulointerstisyel bir bozukluğun işaretidir. Daha yüksek moleküler ağırlıklı proteinler, örneğin albümin (67 kDa) veya IgG (180 kDa), sadece glomerüler filtre işlevi bozulduğunda idrara geçer[17].

2.1.6. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavileri

SDBY gelişen hastaların yaşamını sürdürebilmesi için RRT olarak adlandırılan diyaliz veya böbrek transplantasyonu tedavilerinin uygulanması gerekir. SDBY'nin ideal tedavisi, böbreğin tüm fonksiyonlarının düzeldiği böbrek transplantasyonudur. Ancak transplantasyon olanağındaki kısıtlılıklar nedeniyle, hastaların büyük kısmı diyaliz ile yaşamını sürdürmek zorundadır. Dünyada RRT altındaki 2.6 milyonu aşkın hastanın sadece yüzde 22'si böbrek nakillidir[3]. Ülkeler arasında bazı farklılıklar olmakla beraber, tüm dünyada baskın olan diyaliz yöntemi yaklaşık yüzde 90'luk oran ile hemodiyalizdir[19].

Prensipite, hemodiyaliz ve periton diyalizi, renal replasman tedavisi için eşdeğer yöntemler olarak mevcuttur. Her ikisi de nasıl gerçekleştirildikleri konusunda önemli ölçüde farklılık gösterir. Vakaların >% 99'unda hemodiyaliz merkezi tedavi olarak diyaliz tesislerinde gerçekleştirilirken, periton diyalizi

genellikle hastanın kendi yaptığı bir evde diyaliz prosedürü olarak yapılmaktadır. İki terapi arasında herhangi bir prognostik farklılık yok gibi görünmektedir, bu nedenle prosedür seçimi, hastanın yaşam koşullarına ve tercihlerine göre hasta ile birlikte yapılmalıdır[20].

Tablo 6. 2018 yılı sonu itibarıyla kronik HD/PD programında veya fonksiyonel greftle izlenmekte olan tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı.[2]

	n	%
Hemodiyaliz	60.643	74.82
Periton diyalizi	3.192	3.94
Transplantasyon	17.220	21.24
Toplam	81.055	100.00

Genel prevalans : 988.4 / mnb

2.1.6.1. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz; yarı geçirgen bir zarıdan solüt difüzyonu ilkesine dayanır. Metabolik atık ürünlerin hareketi konsantrasyon farkı nedeniyle dolaşımdan diyalizata doğru olmaktadır. Difüzyona bağlı geçiş hızı, çeşitli faktörlerin etkisi ile artmaktadır: konsantrasyon gradienti, membran(zar) yüzey alanı ve membranın kitle transfer katsayısı, membran kalınlığı ve geçirgenliği, solütlerin büyüklüğü ve membranın her iki tarafındaki akım durumunun işlevidir. Difüzyon kurallarına göre, molekül ne kadar büyükse membrandan geçiş hızı da o derece yavaştır. Üre gibi küçük bir molekül (60 Da) iyi temizlenirken, kreatinin (113 Da) daha büyük bir molekül daha az temizlenmektedir. Difüzyonla temizlenmenin yanı sıra atık ürünlerin dolaşımdan diyalizata geçişleri ultrafiltrasyon sonucu ile de olabilir. Konveksiyonla klerenste çözücü ile sürüklenme yoluyla solütler yarı geçirgen diyaliz zarından su ile birlikte taşınabilirler[21].

2.1.6.1.1. Avantajları-Dezavantajları

Hemodiyaliz tedavisinin avantajları arasında; hastanın haftada 2-3 kez 4-6 saat meşgul olması ve diğer zamanlarda serbest olması, malnutrisyonun az görülmesi, hastane yatışı gerektirecek komplikasyon görülmesinin az olması sayılabilirken,

vasküler giriş yeri sorunları, diyet ve sıvı kısıtlaması, diyaliz esnasında görülebilen komplikasyonlar, artmış kan kaybı, heparinizasyon gereksinimi, maliyet yüksekliği ve özel yetişmiş personel gereksinimi gibi dezavantajları vardır[22].

2.1.6.1.2. Komplikasyonları

Tablo 7. Hemodiyalizin akut ve kronik komplikasyonları[2]

Akut komplikasyonlar	Kronik komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">•Hipotansiyon•Kas krampları• Bulantı, kusma• Baş, sırt, göğüs ağrısı• Titreme-ateş• Kanama-hemoliz• Lökopeni, akciğerde lökosit sekestrasyonu• Hipoksi• Elektrolit bozuklukları• Kaşıntı• Diyaliz disequilibrium sendromu• Hava embolisi• Aritmi, konvülsiyon• Kalp tamponadı	<ul style="list-style-type: none">•Kardiovasküler hastalıklarda artış• Hipertansiyon• Üremik kemik hastalıkları• Alüminyum intoksikasyonu• Serozit• Vasküler yol enfeksiyonları,• Tromboz• Nörolojik komplikasyonlar• Psödogut, tenosinovit, karpal tünel sendromu• Kaşıntı, cilt kuruluğu• Malnutrisyon• Hepatit• Diyaliz ile ilişkili amiloidoz• Edinsel kistik hastalık• Göz komplikasyonları

2.1.6.2. Periton Diyalizi

Periton diyalizinde 1,5-3 litre dekstroz içeren sıvı periton boşluğuna verilir ve genellikle 2-4 saat bekletilir. Hemodiyalizde olduğu gibi toksik materyaller ultrafiltrasyonun oluşturduğu konveksiyonla ve yoğunluk farkının sağladığı difüzyon yolu ile temizlenmektedir. Solüt ve suyun klirensi damar yatağından periton boşluğuna geçiş ve peritoneal boşluktan emilim arasındaki dengeye bağlıdır. Difüzyon oranı zamanla azalır ve plazma-diyalizat eşitlenmesi sağlandığında durur.

Solüt ve su emilimi periton boşluğundan periton zarı yoluyla periton kapiller dolaşımına, ayrıca periton lenfatikleri aracılığı ile de lenfatik dolaşıma doğru olmaktadır. Peritoneal solüt transportu hastadan hastaya farklıdır; enfeksiyonlar(peritonit), ilaçlar ve fiziksel faktörler(pozisyon, egzersiz) varlığında değişmektedir[21].

PD sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve aletli periton diyalizi (APD) olmak üzere ikiye ayrılır;

SAPD günde 4 kez 2–2,5 litre değişimin yapıldığı, doldurulan diyalizatın 5-6 saat kaldığı, elle değişimin yapıldığı daha yaygın olarak kullanılan türdür[23].

APD diyalizatın periton boşluğuna verilmesinin ve alınmasının cihaz yardımı ile yapıldığı formları kapsar. Aralıklı periton diyalizi, sürekli siklik periton diyalizi (SSPD), tidal periton diyalizi (TPD), gece aralıklı periton diyalizlerini (GAPD) içermektedir[23], [24].

APD ile gece otomatik bir makine kullanılarak 5 litrelik diyaliz solüsyonu torbaları takılarak 3 ile 10 kez değişim yapılır. En önemli avantajları solüsyon değişim saatlerinin günün aktif olmayan saatlerine özellikle uyku dönemine kaydırılabilmesi, kişisel katkının en aza indirgenmesi, peritonit sıklığının azaltılmasıdır[23].

2.1.6.2.1. Avantajları-Dezavantajları

Tablo 8. Periton diyalizinin olumlu ve olumsuz yönleri[4]

Avantaj	Dezavantaj
Ev tedavisi olması	Peritonit riski
Seyahat özgürlüğü	Hasta uyumu ve uygulama kapasitesi gerekliliği
İş ve okula devam konusunda kolaylık	Protein ve amino asit kaybı(günde 11 gr kadar)
Daha liberal sıvı ve gıda alımı	Kronik dönemde periton yapısının bozulması
Daha az kan kaybı, daha iyi ve ucuz anemi kontrolü	Teknik açıdan hemodiyalizden daha kısa kullanım süresi
Çocuklarda enjeksiyon korkusu	Kateter sorunları
Özellikle diyabetiklerde vasküler sorunlar	Metabolik sendrom riskinde artış
Hemodinamik tolerasyon	Yaşlılarda diyaliz ünitesine mobilizasyon
Kan biyokimyası sabit(sürekli diyaliz)	Aletli PD’de uyku sorunları
Akut komplikasyonu daha az	Sklerodermayı ağırlaştırır
Kalan bobrek işlevi daha uzun süre saklanır	Divertikülit, osteomyelit ve tbc de uygun değil.
Hepatit riski düşük	Malignitelerde tercih edilmez
Renal transplantasyonda daha yüksek erken başarı	Enkapsüle peritoneal skleroz riski Abdominal operasyon/yapışıklıkta uygun değil

2.1.6.2.2. Komplikasyonlar

Periton diyalizinin başlıca komplikasyonları peritonit, kateter ilişkili peritonit dışı enfeksiyonlar, kilo alımı, metabolik bozukluklar ve özellikle renal rezervi kalmayanlarda kalıcı üremidir[21].

Periton diyalizinde çeşitli metabolik komplikasyonlar da gelişebilir. Metabolik atıklarla birlikte albümin ve diğer proteinler de periton zarından kaybedilebilir. Periton diyalizine bağlı hipoproteinemide nitrojen dengesinin sağlanması için daha yüksek miktarda protein alımı gerekmektedir. Hiperglisemi ve kilo alımı da sık karşılaşılan komplikasyonlardır. Kullanılan deskroz yoğunluğuna bağlı olarak günde yüzlerce kalori periton zarından emilmektedir. Özellikle tip 2 diyabetes mellituslu periton diyaliz hastaları hipertrigliseridemi gibi insülin

direncinin diğer komplikasyonlarına maruz kalırlar. Pozitif yönden bakılacak olursa, periton diyalizi fizyolojisi gereği sürekli potasyum ve fosfor uzaklaştırılmasını sağlayarak daha özgür bir diyete izin vermektedir[21].

2.1.6.3. Böbrek Nakli

Böbrek nakli; cerrahi, nefroloji ve immünoloji alanındaki bir deneyden, son dönem böbrek hastalığında tercih edilen renal replasman tedavi yöntemine doğru ilerledi. Hasta ve greft sağ kalım oranları kısa vadede muhteşemdir ve uzun vadede de istikrarlı bir şekilde iyileşmektedir[25]. Günümüzde 1 yıllık greft yaşam süresi, kadavra nakillerde %92 iken, canlı donör transplantasyonlarında %97 civarındadır[4].

Böbrek nakli (transplantasyon) ileri evre böbrek yetersizliğinin en seçkin tedavisidir. Diyaliz tedavilerinde böbrek fonksiyonlarının %10-15'i yerine konulabilirken, böbrek transplantasyonu ile böbrek fonksiyonları tama varan oranlarda yerine konabilmektedir. Diyaliz tedavileri ile böbreğin sadece ekskresyon fonksiyonları yerine getirilirken, böbrek naklinde böbreğin endokrin fonksiyonları da gerçekleştirilir[4].

Ülkemizde yılda yaklaşık olarak 3.500 civarında böbrek nakli gerçekleştirilmektedir. Bu nakillerde %85 oranında canlı vericilerden alınan organlar kullanılırken, %15 olguda kadavra kaynaklı böbrekler kullanılmaktadır. Ülkemizde yaklaşık olarak 30.000 hasta böbrek nakli için organ beklemektedir. Mevcut nakil sayısı ihtiyacı karşılamaktan uzaktır[4].

HLA(human leukocyte antige doku antijenleri rejeksiyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Alıcı ve verici arasında insan 6. kromozomunda bulunan HLA antijenlerinin uyumu uzun dönem allograft sağkalımında önemlidir[4].

Tablo 9. 2018 yılı sonu itibarıyla fonksiyonel greftle izlenmekte olan böbrek transplantasyonu (BTx) hastalarının donör kaynağına göre dağılımı[4]

	n	%
Canlı vericiden BTx	2.418	69,66
Kadavra vericiden BTx	1.053	30,34
Toplam	3.471	100,00

*BTx:böbrek transplantasyonu

2.1.6.3.1. Doku Tiplendirme ve Klinik İmmunogenetik

Böbrek naklinde, HLA majör histokompatibilite gen kompleksi antijenlerinin uyumu, uygun alıcıların seçiminde önemli bir belirleyicidir. Her memeli türü majör transplantasyon antijenlerini kodlayan bir kromozom bölgesi taşır ve insanda 6.kromozom üzerindeki bu bölgeye HLA denir. Lenfositlerde ortak kullanılmayan endotel antijenleri ve ABH (0) antijenlerine ek olarak diğer “minör” antijenler de önemli rol oynayabilirler. Rh sistemi ise greft dokusu üzerinde bulunmaz. Minör antijenler ilk karşılaşıldığında kısmen daha zayıftırlar ve bu yüzden genel bağışıklık baskılayıcı tedavilerle baskılanabilirler. Ancak duyarlanma olduğu takdirde ikincil yanıtlar tedaviye daha çok dirençli olacaktır[26].

2.1.6.3.2. Bağışıklık Baskılayıcı Tedavi

İmmünolojik riskli hastalarda erken rejeksiyon riskini azaltmak, steroid veya kalsinörin inhibitörleri gibi ilaçların kullanımını azaltma, böylece ilaç toksisitelerinden korunma amacı ile indüksiyon tedavileri uygulanır[4].

2.1.6.3.3. İndüksiyon Tedavisi

Anti-timositik Globulin: Bu antikolar lenfosit sayısını baskılar ve immün sistemin düzelmesi aylar alabilir.

Alemtuzumab: Çok geniş yelpazedeki T hücresi, B hücresi, NK hücreleri ve makrofajlar gibi birçok hücrede bulunan CD52 antijenine karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur.

Basiliximab/Daclizumab: Aktive olmuş T hücrelerinde bulunan IL-2 reseptörünün alfa zincirine karşı hedeflenen seçici monoklonal bir antikordur. Düşük riskli hastalarda kullanılması önerilmektedir ve yan etki açısından daha avantajlıdır[4].

2.1.6.3.4. İdame Tedavisi

Antimetabolit: DNA ve RNA sentezini inhibe eder.

-Azatioprin: 1.5-2 mg/kg/gün dozunda hastaya uygulanır. Karaciğer toksisitesi ve pankreatite neden olabilir. Ksantin oksidaz enzimi ile metabolize olduğundan, Allopurinol tedavisi verildiğinde doz çok azaltılmalıdır. Fatal kemik iliği toksisitesine neden olabilir.

-Mikofenolat mofetil veya mikofenolat sodyum: Günümüzde Azatioprin yerine daha çok kullanılmaktadır. Daha az kemik iliği toksisitesine neden olmaktadır ancak gastrointestinal yan etkilerle daha çok karşılaşılır.

Steroid: Monosit ve makrofajlardan interlökin 1 ve 6 salınımını inhibe eder. Yan etkileri nedeni ile protokollerde daha hızlı doz azaltılması uygulanmaktadır. Akut rejeksiyonun tedavisinde ilk seçenektir ve 3 gün boyunca 0.5-1 g/gün dozda metilprednizolon intravenöz pulse tedavi olarak uygulanır.

Kalsinörin inhibitörleri: Siklosporin ve Takrolimus özellikle interlökin 2 transkripsiyonunu inhibe eden kalsinörin yolağı üzerine etkilidir. Nefrotoksiktir. Kan düzeyleri takip edilmelidir.

mTor inhibitörleri: İnterlökin 2 ve diğer sitokinlere yanıtı önleyerek T hücre büyüme faktörü sinyal yolağını inhibe eder. Oral ve deri ülserleri, yara iyileşmesinde gecikme, proteinüri, kemik iliği baskılanması gibi yan etkileri mevcuttur. Everolimus'un benzer etki mekanizması olup daha iyi biyoyararlanıma sahiptir.

Belatecept : Antijen sunan hücrelerde bulunan kostimülasyon moleküllerine

(CD80 ve CD86) bağlanan, böylece bu moleküllerin T hücre üzerindeki CD28'e bağlanmasını engelleyen bir füzyon proteindir. Bu inhibisyon T hücre anergi veya apoptozisine neden olur. Kalsinörün inhibitör toksisitesine karşın iyi bir alternatif olarak görünmektedir. Henüz ülkemizde pazarlanmamaktadır[4].

2.2. Nötrofil-Lenfosit ve Platelet-Lenfosit Oranı İle İnflamasyon İlişkisi

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), tam kan sayımından elde edilen, sistemik inflamasyonu baz alan bir parametredir. Genellikle inflamasyon progrese oldukça NLO artar ancak kaşeksi gibi durumlarda artmayıp, hastalığın progresyonunu değerlendirirken “yanlış negatif”liğe sebep olabilir. Lenfosit sayısı, hastanın immunitesini yansıtır ve inflamatuvar süreçlerde azalır ancak bu azalma rölatif olarak gecikebilir ve hastalığın progresyonunu doğru şekilde yansıtmayabilir[5], [6]. Son zamanlarda çalışmalar NLO(nötrofil-lenfosit oranı)'nun, hastalık progresyonunu ön görmede tek başına nötrofil ve lenfosit sayımına üstün olduğunu göstermiştir[7], [8].

Birçok çalışmada NLO'nun kardiyovasküler olaylardaki prognostik önemi görülmüş ve PLO(platelet-lenfosit oranı)'nun birkaç çalışmada akut miyokard enfarktüsü olan hastalarda mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiş olsa da, NLO ve PLO'nun özellikle KBH'ta inflamasyon ile ilişkili olarak değerlendirilmesine dair veriler oldukça sınırlıdır[27], [28]. NLO, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar ve çeşitli kanser türlerinde prognostik değerini kanıtlamıştır. Bununla birlikte, sağlıklı popülasyondan gelen referans değerlerde herhangi bir sınırlama önerilmemiştir. Literatürde farklı popülasyonlarda (kanserli veya değil) farklı yöntemlerle farklı NLO değerleri belirtilmiştir. Ancak şu anda evrensel bir referans değer mevcut değildir. Bu nedenle, bu markerın kullanımı için referans değerlere ihtiyaç vardır[29].

Böbrek nakilli hastaların da kullandığı steroidler, periferik kanda nötrofil üretimini indükler ve bu da NLO'nun yükselmesine katkıda bulunur. Öte yandan, steroidler dışındaki immünosupresif ilaçlar, NLO'nun yükselmesine katkıda bulunan lenfosit azaltıcı etkiye sahiptir. İmmünsupresif ajanların bazı etkileri olmasına rağmen, NLO üzerindeki uzun vadeli etkileri bilinmemektedir[30].

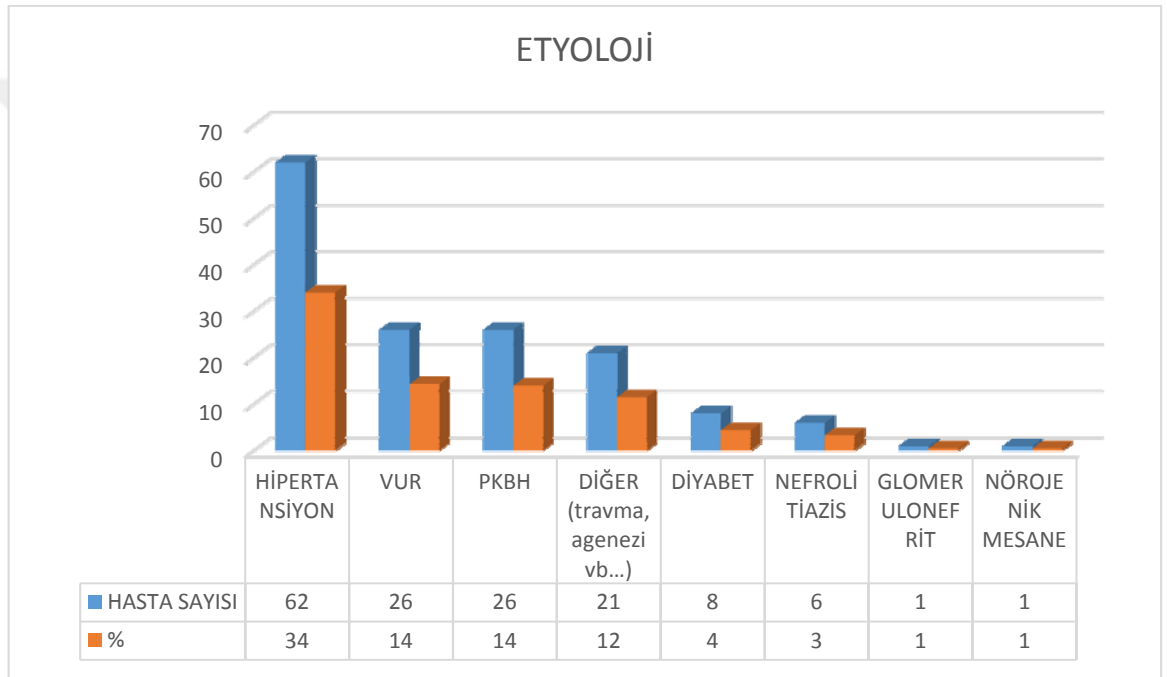
3.GEREÇ VE YÖNTEM

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde 2009-2020 yılları arası böbrek nakli nedeni takipli hastaların listesi dosya ve bilgisayar kayıtlarından elde edildi. Olguların demografik bilgileri, laboratuvar parametreleri ve komorbid hastalıkları değerlendirildi. Araştırmaya, analiz edilecek verilerine retrospektif olarak erişebilen hastalar dahil edilirken; kontrolsüz diabetes mellitus, hematolojik veya solid organ kanseri, aktif enfeksiyon, inflamatuvar hastalık, böbrek nakli öncesinde steroid kullanımı olan hastalar dahil edilmemiştir. Çalışmaya 111'i erkek, 71'i kadın toplam 182 hasta dahil edildi.

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, interval değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluk durumları One-sample Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelenmiştir. Bağımsız üç ve daha fazla grup arasında ölçümsel verilerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında One-way ANOVA, sağlanmadığında Kruskal-wallis testi ile yapılmıştır. Bağımsız iki grup arasında ölçümsel verilerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t Test, sağlanmadığında Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Bağımlı iki grup arasındaki karşılaştırmalarda ise; normal dağılım koşulu sağlandığında İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi (paired t testi), sağlanmadığı koşulda Wilcoxon Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleriyle olan korelasyonları Spearman testi ile incelenmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 111'i erkek (%61), 71'i kadın (%39) olmak üzere 182 hasta dahil edildi. Hastaların nakil yaşlarının ortalaması $39,5 \pm 14$ saptandı. Eşlik eden hastalık olarak hipertansiyonu olan 132 kişi(%72,5) , diyabeti olan 20 kişi (%11) vardı. SDBY etyolojisinde sıklığa göre hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığı ve veziköüreteral reflü tespit edildi.(Şekil 3)



(VUR:Veziköüreteral reflü, PKBH:Polikistik böbrek hastalığı)

Şekil 3. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinin Etiyolojik Dağılımı

Hastaların cinsiyetine göre NLO(nötrofil-lenfosit oranı)'nın nakil sonrası 1.aydan 12.aya artış-azalış seyirlerine bakıldı.Cinsiyetlere göre NLO seyirinde anlamlı fark gözlenmedi (p:1,000 Tablo 10)

Tablo 10. Cinsiyete Göre NLO Seyri

CİNSİYET	NAKİL SONRASI 1.AY→12.AY NLO				P
	ARTAN		AZALAN		
	N	%	N	%	
ERKEK	13	12,1	48	46,6	1,000
KADIN	10	9,3	36	34,9	
TOPLAM	23	21,5	84	78,5	

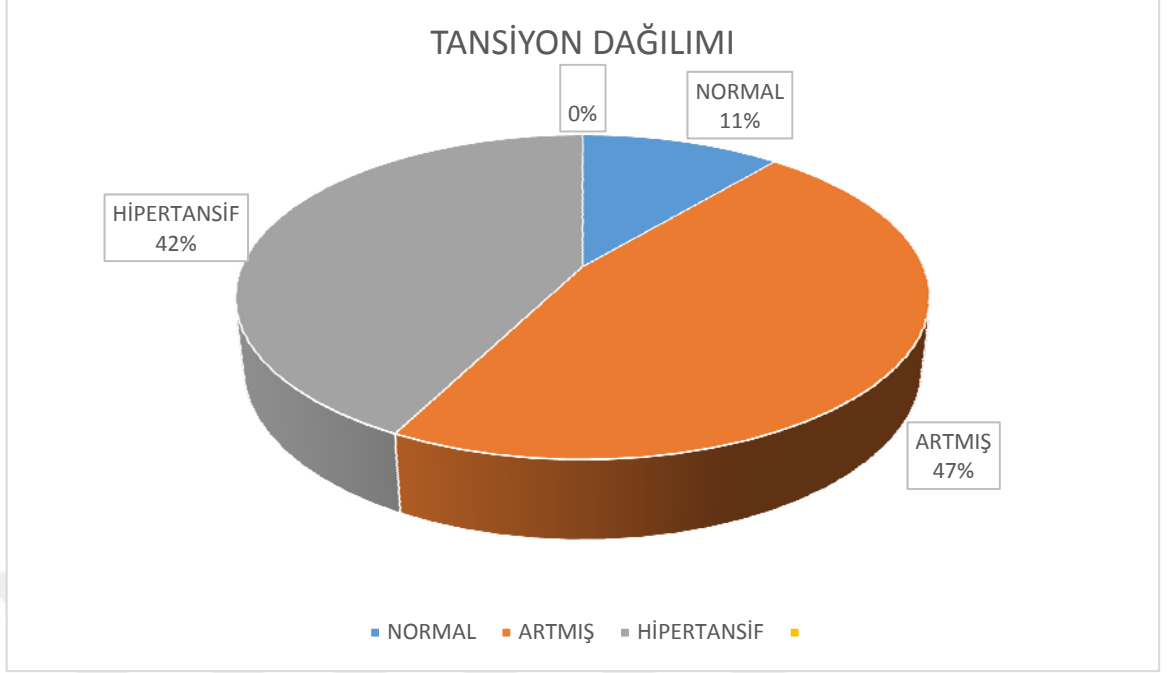
Renal transplantasyonu Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi'nde gerçekleştirilenlerin sayısı 68 (%37,4) iken, farklı merkezlerde gerçekleştirilenlerin sayısı 114 (%62,6) idi.

Hastalar, son poliklinik kontrollerindeki tansiyonlarına göre normal, artmış ve hipertansif olarak 3 sınıfa ayrıldı (Tablo 11) ve hastaların poliklinik takiplerindeki son muayenelerinde sıklıkla artmış tansiyonu olan grupta olduğu gözlemlendi(Şekil 4).

Tablo 11: Tansiyon Ölçümlerine Göre Sınıflandırma

TANSİYON	KAN BASINCI
NORMAL	SKB<120 mm Hg VE DKB<80 mm Hg
ARTMIŞ	SKB:120-139 mm Hg VE DKB:80-89 mm Hg
HİPERTANSİF	SKB≥140 mm Hg VEYA DKB≥90 mm Hg

(SKB:Sistolik kan basıncı , DKB:Diyastolik kan basıncı)



Şekil 4. Tansiyon Sınıflarına Göre Dağılım

Renal nakil sonrası tansiyon seyrinin inflamatuvar parametreler üzerindeki etkisini gözlemlemek amacıyla nakil sonrası 5.yıl NLO ortalamalarına bakıldı. Anlamlı bir fark gözlenmedi (p:0,792 Tablo 12).

Tablo 12. Tansiyon Sınıflarına Göre 5.Yıl NLO Ortalaması

TANSİYON	NAKİL SONRASI 5.YIL NLO		P
	N	ORT±SS	
NORMAL	11	2,2±0,9	0,792
ARTMIŞ	46	2,2±1	
HİPERTANSİF	42	2,±0,8	

Renal nakil sonrası hipertansif seyrin inflamatuvar parametreler üzerindeki artırıcı ya da azaltıcı etkisini gözlemlemek amacıyla 1.aydan 12.aya NLO'nun artış-azalış seyrine bakıldı. Anlamlı bir ilişki gözlenmedi(p:0,635 Tablo 13).

Tablo 13. Tansiyon ve NLO Seyri Arasındaki İlişki

TANSİYON	NAKİL SONRASI 1.AYDAN 12.AYA NLO				P
	ARTAN		AZALAN		
	N	%	N	%	
NORMAL	3	3,3	7	7,7	0,635
ARTMIŞ	13	14,4	28	3,1	
HİPERTANSİF	16	17,7	23	25,5	
TOPLAM	32	35,6	58	64,4	

Renal nakil öncesi hastaların 36'sı (%19,8) hiç diyalize girmemişken; 108'i (%59,3) hemodiyaliz, 33'ü (%18,1) de periton diyalizi yapmaktaydı. Renal nakil öncesi preemtif ve preemtif olmayan(hemodiyaliz+periton diyalizi yapmış) gruba dahil olmanın inflamasyonla ilişkisi incelenmek amacıyla nakil öncesi son NLO'ları(preemtif:2,9±1, preemtif olmayan:3,1±2,6; p:0,627) ve nakil sonrası 12.ay NLO'ları(preemtif:2,8±1,4, preemtif olmayan:2,7±1,8; p:0,56) kıyaslandı. Preemtif grubun renal nakil öncesi son NLO ortalamasının preemtif olmayan gruba göre daha düşük iken istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(p:0,627). Nakil sonrası 12.ayda da anlamlı fark gözlenmedi(p:0,56 Tablo 14).

Tablo 14. Diyaliz Tipi ile Nakil Öncesi ve 12.Ay NLO Ortalamaları İlişkisi

DİYALİZ TİPİ	NAKİL ÖNCESİ SON NLO		P	NAKİL SONRASI 12.AY NLO		P
	N	ORT±SS		N	ORT±SS	
PREEMPTİF	19	2,9±1	0,627	31	2,8±1,4	0,56
PREEMPTİF OLMAYAN	83	3,1±2,6		130	2,7±1,8	

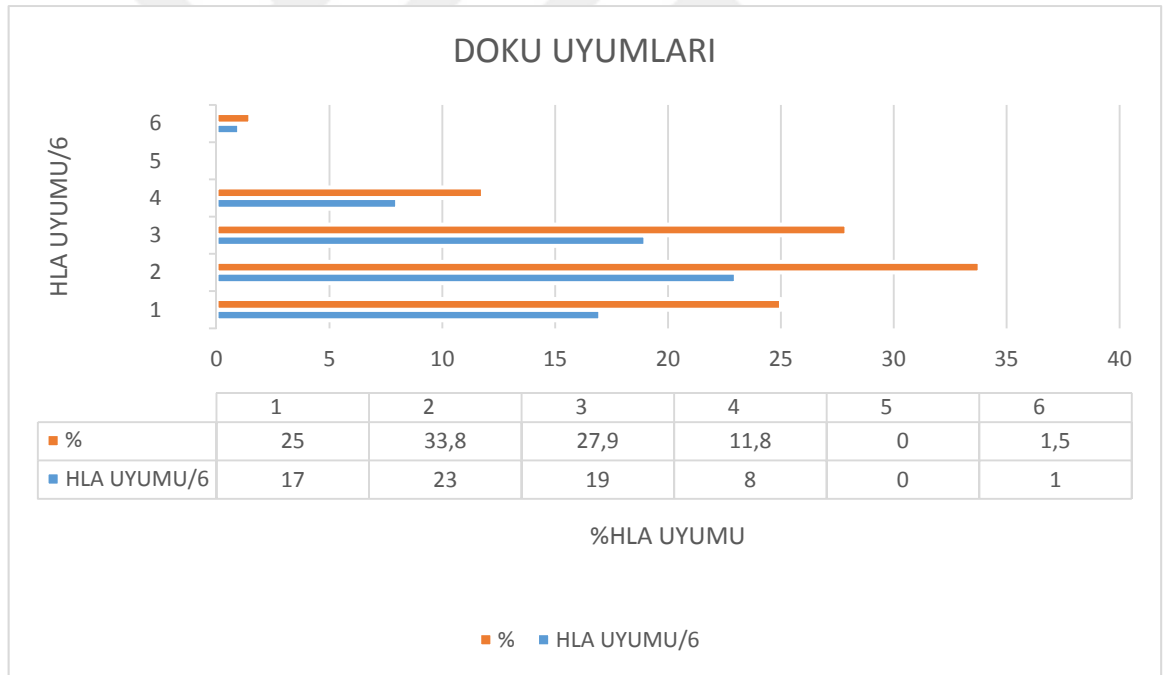
Hastalar 6.aydan 12.aya NLO seyirleri artan ve azalan olarak iki gruba ayrıldı. Artan ve azalan grubun ortalama diyalize girme süreleri 5,6 yıl olarak belirlendi. 5,6 yıl ve üzerinde diyaliz öyküsü olan 47 hasta ve 5,6 yıldan az diyalize giren 83 hastanın 12.ay NLO ortalamaları değerlendirildi. Eşik olarak belirlenen 5,6

yılın üzerinde veya altında diyaliz süresi olan hastaların 12.ay NLO ortalamalarının düşüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı(p:0,291 Tablo 15).

Tablo 15. Diyaliz Yılı ve 12.Ay NLO Ortalamaları İlişkisi

DİYALİZ YILI	NAKİL SONRASI 12.AY NLO		P
	N	ORT±SS	
5,6 YIL VE ÜSTÜ	47	2,8±1,5	0,291
5,6 YIL ALTI	83	2,6±2	

182 hastadan Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi'nde renal nakli gerçekleştirilen 68 hastanın doku uyumlarına bakıldı ve en sık %33,8 oranla 2/6 uyum saptandı(Şekil 5).



(HLA: Human leukocyte antigen)

Şekil 5. Doku Uyumlarına Göre Dağılım

Hastalar, doku uyumlarına göre 2 gruba ayrıldı. 1/6 ve 2/6 uyumu olanlar 1.grup, daha yüksek uyum saptananlar 2.grup olarak değerlendirildi. Bunların nakil sonrası 1.ay ve 12.ay NLO ortalamalarına bakıldı.Doku uyumunun artışıyla 1.ayda

NLO ortalamasının daha düşük olduğu(1.grup:4,7±3,3 2.grup:4,2±2,6) görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p:0,649 Tablo 16). 12.ay NLO ortalamalarına bakıldığında 1.aya göre ters bir ilişki saptandı(1.grup:2,2±0,8 2.grup:2,4±1,3). İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi(p:0,869Tablo17).

Tablo 16. Doku Uyumları ve 1.Ay NLO Ortalamaları

DOKU UYUMU	1.AY NLO		P
	N	ORTALAMA±SS	
1/6 VE 2/6	40	4,7±3,3	0,649
3/6 ,4/6 VE 6/6	28	4,2±2,6	

Tablo 17. Doku Uyumları ve 12.Ay NLO Ortalamaları

DOKU UYUMU	12.AY NLO		P
	N	ORTALAMA±SS	
1/6 VE 2/6	39	2,2±0,8	0,869
3/6 ,4/6 VE 6/6	28	2,43±1,3	

Hastaların nakil oldukları yaş ile NLO seyrinin ilişkisi incelenmek istendi. Nakil olduğu yaş ile NLO'nun 1.aydan 12.aya seyrine bakıldı ancak nakil olunan yaş ortalamasıyla NLO'nun 1.aydan 12.aya seyrindeki artış-azalış arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı(p:0,357 Tablo 9).

Tablo 18. 1.Aydan 12.Aya NLO Seyri ile Nakil Yaşı Ortalamalarının Kıyaslanması

NAKİL SONRASI 1.AYDAN 12.AYA NLO				P
ARTAN		AZALAN		
N	YAŞ ORT.	N	YAŞ ORT.	0,357
23	34±16,4	84	37,2±14,4	

Hastaların nakil öncesi diyaliz etkinliği ile nakil sonrası inflamatuvar parametrelerin seyri arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek açısından son Kt/V değerlerine bakıldı. Ortalama olarak 1,3 eşik alındı. Nakil öncesi Kt/V ortalaması 1,3 ve üstü olan grupta 1,3 altı olan grubun nakil sonrası 12.ay NLO ortalamaları(1,3≤ grup: 2±1,1 <1,3 grup: 3,6±1,6) kıyaslandı. Nakil öncesi öyküsüne bakıldığında

diyalizi daha etkin olan grubun yani son Kt/V'si 1,3 ve üstü olanların 12.ay NLO ortalamalarının istatistiksel anlamda daha düşük olduğu gözlemlendi(p:0,029 Tablo23).

Tablo 19. Kt/V ile 12.Ay NLO Ortalamaları İlişkisi

Kt/V	12.AY NLO		P
	N	ORTALAMA±SS	
1,3≤	11	2±1,1	0,029
<1,3	8	3,6±1,6	

(K=Diyalizerin kan üre klirensi (Litre/saat) t=Diyaliz seans süresi (saat). • V=Dağılım hacmi (litre) Kt/v:Fraksiyonel üre klirensi)

Hastaların almış oldukları indüksiyon rejimlerine göre 1.aydaki NLO ortalamaları değerlendirildi. İndüksiyonda Metiprednizolon+Basiliximab alan grubun 1.ay NLO ortalamasının metilprednizolon+anti timosit globülin alan gruptan anlamlı şekilde daha az olduğu görüldü(p:0,003 Tablo 24).

Tablo 20. İndüksiyon Rejimlerine Göre Nakil Sonrası 1.Ay NLO Ortalaması

İNDÜKSİYON REJİMİ	1.AY NLO		P
	N	ORTALAMA±SS	
MPZ+ATG	42	5,1±3,1	0,003
MPZ+BASİLİXİMAB	22	3,3±2,7	

(MPZ: Metiprednizolon ATG:Anti timosit globülin)

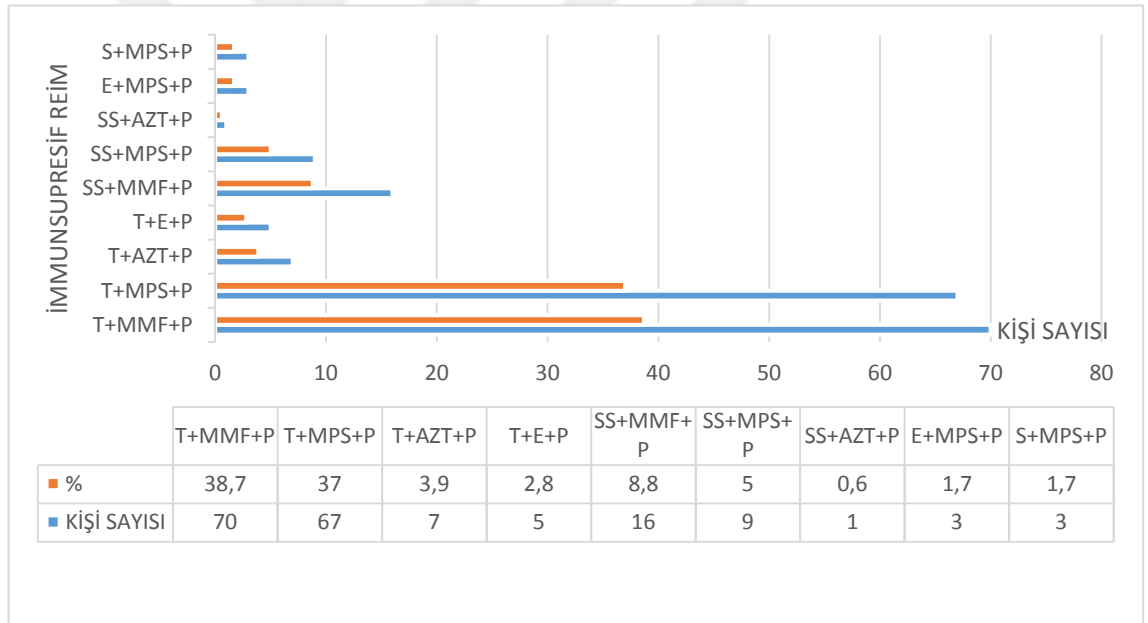
Hastaların almış oldukları indüksiyon rejimleri değerlendirildi. Hastalardan 41'i (%65,1)Metiprednizolon+Antitimosit globülin almışken, 22 hasta (%34,9) Metiprednizolon+Basiliximab almıştı. İki farklı rejim alan hastaların nakil sonrası 6.aydan 12.aya NLO seyirlerine bakıldığında Metiprednizolon+Antitimosit globülin alan grubun inflamatuvar parametrelerindeki azalmanın anlamlı şekilde daha fazla olduğu bulundu(p:0,046 Tablo25).

Tablo 21. İndüksiyon Rejimlerine Göre Nakil Sonrası 6.Aydan 12.Aya NLO Seyri

İNDÜKSİYON REJİMİ	NAKİL SONRASI 6.AYDAN 12.AYA NLO				P
	ARTAN		AZALAN		
	N	%	N	%	
MPZ+ATG	9	14,2	32	50,7	0,046
MPZ+BASİLİXİMAB	11	17,4	11	17,4	
	20	31,7	43	68,2	

(MPZ: Metiprednizolon ATG:Anti timosit globülin)

Hastaların kullanmakta oldukları immunsupresif rejimler değerlendirildiğinde en sık Tacrolimus+Mikofenolat Mofetil+Prednizolon kullanmakta oldukları görüldü(Şekil 6).



(T:Tacrolimus , MMF:Mikofenolat mofetil , MPS:Mikofenolat sodyum , P:Prednizolon , AZT:Azatiopurin , SS:Siklosporin,E:Everolimus,S:Sirolimus)

Şekil 6. İmmunsupresif Rejimlerin Dağılımı

İmmunsupresif rejim olarak takrolimus+mikofenolat mofetil+prednizolon alanlar ile takrolimus+mikofenolat sodyum+prednizolon alan gruplara dahil yeterli hasta sayısı mevcut olduğundan,bu grupların nakil öncesi son NLO değerlerinden nakil sonrası 12.ay NLO değerlerine dek seyirleri kıyaslandığında

takrolimus+mikofenolat sodyum+prednizolon kullanan hastaların diğer gruba nazaran NLO düşüşün daha fazla olduğu anlamlı bulundu(p:0,017 Tablo 26).

Tablo 22. İmmünespresif Rejimlere Göre Nakil Öncesi Son NLO'dan Nakil Sonrası 12.Aya NLO Seyri

İMMUNSUPRESİF REJİM	NAKİL ÖNCESİ SON NLO'DAN 12.AYA NLO				P
	ARTAN		AZALAN		
	N	%	N	%	
T+MMF+P	18	26,4	14	20,5	0,017
T+MPS+P	9	13,2	27	39,7	
TOPLAM	27	39,7	41	60,3	

(T:Tacrolimus , MMF:Mikofenolat Mofetil , MPS:Mikofenolat Sodyum , P:Prednizolon)

İmmünespresif rejim olarak takrolimus+mikofenolat mofetil+prednizolon alanlar ile takrolimus+mikofenolat sodyum+prednizolon alan grupların nakil sonrası 1.ay NLO'dan 12.ay NLO değerine seyirleri kıyaslandığında takrolimus+mikofenolat sodyum+prednizolon grubunda azalmanın anlamlı şekilde daha fazla olduğu bulundu (p:0,035 Tablo 27).

Tablo 23. İmmünespresif Rejimlere Göre Nakil Sonrası 1.Aydan 12.Aya NLO Seyri

İMMUNSUPRESİF REJİM	NAKİL SONRASI 1.AY NLO→12.AY NLO				P
	ARTAN		AZALAN		
	N	%	N	%	
T+MMF+P	12	15,3	21	26,9	0,035
T+MPS+P	6	7,7	39	50	
	18	23,1	60	76,9	

(T:Tacrolimus , MMF:Mikofenolat Mofetil , MPS:Mikofenolat Sodyum , P:Prednizolon)

Hastaların nakil yaşları ve nakil öncesi son laboratuvar değerleri ortalamaları tablodaki gibi bulundu(Tablo 28).

Tablo 24. Nakil yaşı ve nakil öncesi son laboratuvar değerleri ortalamaları

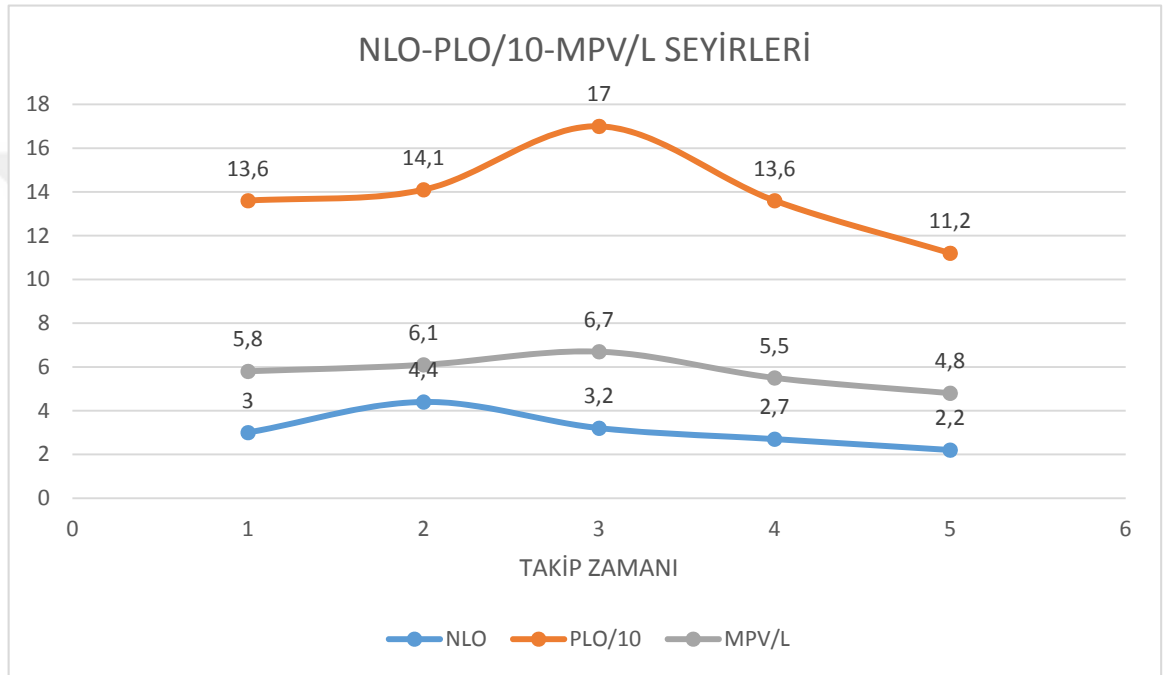
PARAMETRE	ORTALAMA±SS	PARAMETRE	ORTALAMA±SS
YAŞ	39,5±14	HEMOGLOBİN	11,7±1,8
SON KT/V	1,45±0,5	PLATELET	203±63,4
BUN	52±20,2	MPV	8,6±1,3
KREATİNİN	7,27±3		
ALBUMİN	41,2±6,1		
Ca*P	44,7±14,8		
iPTH	414±561		
FERRİTİN	316±420		
SEDİMENTASYON	23±25,1		
CRP	5,8±6,7		
LÖKOSİT	7,08±2,2		
NÖTROFİL	4,37±1,9		
LENFOSİT	1,62±0,6		
NLO	2,67±2,3		
PLO	125,7±58,1		
MPV/L	5,3±2,9		

(KT/V:Fraksiyonel üre klirensi , BUN:Kan üre azotu , iPTH:intakt parathormon , CRP:c-reaktif protein , NLO:Nötrofil-lenfosit oranı , PLO:Platelet-lenfosit oranı , MPV/L: Mpv-lenfosit oranı)

Çalışmamızda NLO,PLO ve MPV/L değerlerinin kendi içinde seyirleri ve birbirleriyle kıyaslanması amacıyla nakil öncesi, nakil sonrası 1.ay, 6.ay, 12.ay ve 5.yıl değerlerine bakıldı. NLO'nun nakil sonrası 1.ayda en yüksek değere ulaşır, nakil sonrası 6.ayda da nakil öncesi değerlere kadar düştüğü ve ardından da 5.yıla kadar azalmalarının devam ettiği bulundu($p<0,001$). PLO ve MLO'nun ise NLO'dan farklı olarak 6.ayda en yüksek değere ulaştıktan sonra azalma fazına geçtiği görüldü(sırasıyla $p<0,001$ ve $p:0,011$). İfade edilen parametreler tablo 29 ve şekil 7 de görsel hale getirildi.

Tablo 25. NLO,PLO ve MPV/L Ortalamalarının Karşılaştırılması

	TX ÖNCESİ	1.AY	6.AY	12.AY	5.YIL	P
NLO	3±2,3	4,4±3,3	3,2±2,3	2,7±1,7	2,2±0,9	<0,001
PLO	136,3±58,1	141,7±121,3	170,3±106,5	136,5±64,8	112,1±46,6	<0,001
MPV/L	5,8±2,9	6,1±4,9	6,7±3,9	5,5±2,7	4,8±2,1	0,011



(NLO:Nötrofil-lenfosit oranı, PLO:Platelet-lenfosit oranı, MPV/L:Main platelet volume-lenfosit oranı)

Şekil 7. NLO,PLO ve MPV/L Ortalamalarının Seyri

94 hastanın renal nakil öncesi son kreatinin değeri ile nakil sonrası 12.ay NLO su değerlendirildiğinde, parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı(p:0,899).

72 hastanın renal nakil öncesi iPTH değeri ile nakil sonrası 12.ay NLO su değerlendirildiğinde, parametreler arasında ters yönlü bir ilişki tespit edildi(p:0,018).

76 hastanın renal nakil öncesi son CRP değeri ile nakil sonrası 12.ay NLO su değerlendirildiğinde, parametreler arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi(p:0,443).

94 hastanın renal nakil öncesi son nötrofil sayısı yüksekliğiyle nakil sonrası 12.ay NLO yüksekliği arasında doğru orantılı bir ilişki saptandı(p:0,006).

89 hastanın renal nakil öncesi son nötrofil sayısı ile nakil sonrası 1.ay NLO su değerlendirildiğinde, parametreler arasında doğru orantılı bir ilişki saptandı(p:0,035).

89 hastanın renal nakil öncesi son lenfosit sayısı ile nakil sonrası 1.ay NLO su değerlendirildiğinde, parametreler arasında ters orantılı bir ilişki saptandı(p:0,003).

89 hastanın renal nakil öncesi son hemoglobin değeri ile nakil sonrası 1.ay NLO su değerlendirildiğinde, parametreler arasında doğru orantılı bir ilişki saptandı(p:0,008).

Hastaların nakil öncesi son NLO değeri ile nakil sonrası 5.yıl NLO ları kıyaslandığında, 40 hastanın(%28) NLO su azalmışken, 12 hastanın(%21,4) NLO yüksekliği sebat etmekteydi(p <0,001).

5.TARTIŞMA

Son yıllarda ,sistemik inflamasyona işaret etmesi adına nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranlarına dair çalışmalar artmakta olup, merkezimizde böbrek nakli nedeni takip olan hastaların nakil öncesi ve sonrası öncelikle bahsedilen parametrelerinde düzelme olup olmadığını irdeledik. Sürekli, düşük dereceli inflamasyon KBH'nin önemli bir bileşeni olarak kabul edilmekte, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite için sorumlu olmakla birlikte protein-enerji kaybının gelişimine de katkıda bulunmaktadır. Üremik ortam, yüksek dereceli inflamasyon sebebiyle oksidatif[31] ve karbonil stres [32] üretir. Metabolik asidoz da KBH'da görülen inflamasyonun bir sebebidir[33]. KBH'daki kronik inflamatuvar duruma katkıda bulunan diğer faktörler kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlar, adipoz dokunun değişen metabolizması ve bağırsak florasının bozulmasıdır[34]–[37].

Türk Nefroloji Derneği 2018 verilerine göre son dönem böbrek yetmezliği etyolojisinde sıklığa göre diabetes mellitus %36,7 , hipertansiyon %30,4 , glomerulonefrit %5,3 , polikistik böbrek hastalıkları %3,1 ile yer alırken[2] bizim çalışmamızda etyolojiye göre hipertansiyon %34, vezikoüreteral reflü %14, polikistik böbrek hastalığı %14, diğer nedenler %12 , diabetes mellitus %4, glomerulonefrit %1 ile sıralanmaktaydı. Ulusal kayıt sistemine benzer sonuçlar elde edilememesinin nedeni olarak, özellikle diabetes mellitus ve glomerulonefrit oranına dair azalma, dışlama kriterlerimiz sorumlu tutulmaktadır. Nakil sonrası takipte kötü kontrollü diyabeti olması ($hba1c > 10$), nakil öncesi herhangi sebeple kortikosteroid kullanımı, hematolojik veya solid organ kanseri gelişmesi, inflamatuvar hastalık öyküsü olması, rejeksiyon gelişmesi nedeni çalışma dışı bırakılan hastalar nedeniyle etyolojik dağılımın farklı çıktığı düşünülmektedir.

Hipertansiyon, inflamatuvar bir durum olarak kabul edildiğinden, C-reaktif protein (CRP) ve interlökin (IL) 6 dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinler, kan basıncı ile yakından ilişkilidir[38]. Hastaların son poliklinik kontrollerindeki tansiyon ölçümleri değerlendirildi. Buna göre 3 sınıfa ayrıldı. Normal olan grupta sistolik KB<120 mm Hg ve diyastolik KB<80 mm Hg, artmış olan grupta sistolik

KB:120-139 mm Hg ve diyastolik KB:80-89 mm Hg, hipertansif olan grupta da sistolik KB \geq 140 mm Hg veya diyastolik KB \geq 90 mm Hg eşik değerleri Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019 a göre belirlendi[39]. Çalışmamızda inflamasyon açısından stabil dönem olarak değerlendirilebilecek olan nakil sonrası 5.yıl NLO larına bakıldığında normal,artmış ve hipertansif grubun ortalamaları arasında literatürün aksine anlamlı fark elde edilmedi(p:0,792). Hasta sayısının yeterli olmaması nedeni istatistiksel fark oluşmadığı düşünüldü. Huan Wang ve arkadaşlarının hipertansiyon alt tiplerinde nötrofil-lenfosit oranı ile arter sertliği arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmaya göre 217 hipertansiyon hastası ve 132 hipertansiyonu olmayan katılımcı incelendi. Hastalar kan basınçlarına göre izole sistolik hipertansiyon, izole diyastolik hipertansiyon ve sistolik-diyastolik hipertansiyon olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Kan basıncına göre normotansiyon; sistolik KB <140 mm Hg ve diyastolik KB <90 mm Hg olarak, izole sistolik hipertansiyon; sistolik KB> 140 mm Hg ve diyastolik KB <90 mm Hg olarak, izole diyastolik hipertansiyon; sistolik KB <140 mm Hg ve diyastolik KB> 90 mm Hg olarak, sistolik-diyastolik hipertansiyon; sistolik KB> 140 mm Hg ve diyastolik KB> 90 mm Hg olarak tanımlandı. Hipertansiyonlu hastalar, normal kontrol grubuna göre daha yüksek nötrofil sayısına sahiptiler.NLO seviyelerine göre sistolik-diyastolik(1,9 \pm 0,4) ve izole sistolik(2,2 \pm 0,5) hipertansiyon grubunun NLO seviyeleri kontrol grubundaki(1,6 \pm 0,3) kişilere göre yüksekti(p:0,004)[40]. Barbaro ve arkadaşlarının çalışmasında, IL-1 β ve IL-10'un normotansiyon ve kontrollü hipertansiyonu olanlara kıyasla dirençli hipertansiyonu olan hastalarda yükseldiğini ortaya çıkarmıştır[41]. Azalmış CRP, hedef organların daha az hasar görmesini ifade etmektedir[42]. Belen ve arkadaşları, dirençli hipertansiyonu olan hastalarda kontrollü hipertansiyonu ve normotansiyonu olan hastalara kıyasla NLO ve nötrofil sayısının arttığını göstermiştir[43]. Öte yandan, artan nötrofiller ve azalmış lenfositler, hipertansiyon gelişimi ile ilişkilidir[44]–[46]. NLO, inflamasyonun ekonomik, etkili ve tekrarlayan bir göstergesidir[47].

Diyaliz hastalarında, renal transplantasyondan sonra bile normale dönmeyen, irreversibl şekilde hasar gören immun sistem yanıtları mevcuttur[48]. Örneğin; akut pankreatit [49], akut mezenterik iskemi [50], koroner arter hastalığı [51], kalp yetmezliği[52], Diabetes Mellitus[53] ve malignite[54], [55] gibi akut veya kronik

inflamasyonun olduğu hastalıklarda yüksek NLO bildirilmektedir. E.Çankaya ve arkadaşlarının çalışmasına göre preemptif böbrek naklinin, preemptif olmayana kıyasla inflamatuvar durumu daha hızlı iyileştirebileceği tezine dayanarak 137 SDBY (son dönem böbrek yetmezliği) ve 34 sağlıklı kontrol birey kıyaslandı. Sağlıklı kontrollere göre tüm SDBY hastalarının NLO'ya göre artmış inflamasyona sahip olduğu gösterildi. 137 SDBY nin 52'si(%38) preemptif iken, 85'i (%62) hemodiyaliz veya periton diyalizi yapmaktaydı. Nakil sonrası 1.yıl NLO'ları(preemptif:3,08±1,32 ,diğerleri:3,71±2,33; p:0,01) ve nakil öncesi son ölçülen NLO'ları kıyaslandı. Her iki durumda da preemptif olan grubun inflamatuvar durumdaki iyileşmesinin anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterildi[48] Merkezimizdeki çalışmada da hastaların 36'sı(%19,8) preemptif iken, 141'i(%77,4) hemodiyaliz veya periton diyalizi yapmaktaydı. Nakil öncesi son NLO'ları(preemptif:2,9±1, preemptif olmayan:3,1±2,6; p:0,627) ve nakil sonrası 12.ay NLO'ları(preemptif:2,8±1,4, preemptif olmayan:2,7±1,8; p:0,56) kıyaslandı. Preemptif grubun renal nakil öncesi son NLO ortalamasının preemptif olmayan gruba göre daha düşük iken istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi(p:0,627).Nakil sonrası 12.ay ise anlamlı fark gözlenmedi(p:0,56). Preemptif grupta literatüre benzer sonuç elde edilirken, istatistiksel manada hasta sayısı azlığı nedenli anlamlı sonuç elde edilemedi.

Çalışmamızda nakil öncesi NLO ortalamasının 3±2,3 olduğu, NLO ortalamasının 1.ayda belirgin şekilde yükseldiği(4,4±3,3) ve nakil sonrası 6.ayda(3,2±2,3) stabil hale gelene dek kademeli olarak azaldığı ve 5.yıla kadar(2,2±0,9) da azalmanın anlamlı olarak sürdüğü görüldü(p<0,001). Çalışmamız, Ohtaka M. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile örtüşür niteliktedir. İlgili çalışmada renal nakil yapılan 137 hastada malignite gelişen hastalar ve NLO'daki değişim incelendi. Nötrofil-lenfosit oranı, tam kan sayımındaki nötrofil ve lenfosit sayılarına göre hesaplandı. Böbrek transplantasyonundan önce ve 1, 3, 6 ve 12.aylarda ve 3 yıl sonra nötrofil-lenfosit oranları değerlendirildi. Nötrofil-lenfosit oranı, böbrek naklinden 1 hafta ve 1 ay sonra belirgin şekilde yüksekti ve nakil sonrası 3. ayda stabil hale gelene kadar kademeli olarak azaldı. Bu fenomen, postoperatif steroid tedavisi kullanımına bağlı düşünüldü. Steroidler, interlökin 2 gelişimini baskılar ve T hücre lenfositlerinin sayısında bir azalmaya neden olurlar. Steroidler ayrıca makrofajlar üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir ve daha sonra hem

interlökin 1 hem de interlökin 6'yı inhibe ederek immünosupresif etki meydana getirirler. Steroidler, periferik kanda nötrofil üretimini indükler ve bu da NLO'nun yükselmesine katkıda bulunur. Öte yandan, steroid haricindeki immünsüpresif ilaçlar, NLO'nun yükselmesine katkıda bulunan lenfosit azaltıcı etkiye sahiptir. İmmünsüpresif ajanların bazı etkileri bilinse dahi, NLO üzerindeki uzun vadeli etkileri bilinmemektedir[30].

Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO), sistemik inflamasyonun güvenilir bir ölçümüdür[56]. inflamasyon döneminde artmış aterogenezin önemli bir parçası olabileceği gösterilmiştir. Trombositlerin, arter duvarında endotel hücreleri, dendritik hücreler, T lenfositler ve nötrofillerle etkileşerek inflamatuvar yanıtı artırdığı gösterilmiştir[57]. Tatar ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları çalışmada artan NLO ve PLO'nun KBY hastalarının izlemleri sırasında hastalığın kötü prognozu ile ilgili önemli ipuçları verdiğini belirtmişlerdir[58]. Yüksek NLO ve PLO'nun akut koroner sendrom, kanser, hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz hastalarında artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[59]–[61]. Çalışmamızda NLO ve PLO'nun, inflamatuvar parametrelerin, nakil sonrası azaldığı gösterilmiştir. NLO'nun nakil sonrası 1.ayda en yüksek değere ulaşmış, nakil sonrası 6.ayda da nakil öncesi değerlere kadar düştüğü ve ardından da 5.yıla kadar azalmalarının devam ettiği bulundu($p<0,001$). MLO ve PLO'nun ise NLO'dan farklı olarak 6.ayda en yüksek değere ulaştıktan sonra 5.yıla kadar azalmakta olduğu görüldü(sırasıyla $p<0,001$ ve $p:0,011$). Yani, NLO'nun PLO ya göre daha erken bir inflamatuvar belirteç olduğu görüldü. Avcı ve arkadaşlarının Behçet Hastalığı olanlarda ön üveit tanısında NLO, PLO ve MPV değerlerinin kullanılabilirliklerini değerlendirdikleri çalışmasında 151 sağlıklı birey, Behçet+ üveitli 71 hasta ve üveiti olmayan 69 Behçet tanılı hasta değerlendirildi. NLO'nun Behçet tanılı hastalarda anterior üveitin saptanması için MPV veya PLO'dan daha iyi bir belirteç olduğu bulundu[56]. Gogoi ve arkadaşlarının NLO, PLO ve trombosit indekslerini değerlendirdikleri çalışmayla benzer sonuç elde edildi. 67 preeklampsili ve 67 normotansif gebe incelenmiş olup, preeklampsili gebelerde kontrol grubuna göre NLO daha yüksekti. Çalışma grubunda hem PLO ($14,1\pm 14,4$ 'e karşı $9,5\pm 3,6$; $p:0,012$) hem de MPV($9,4\pm 1,1$ 'e karşı $9\pm 1,1$; $p:0,029$) kontrol grubuna göre daha yüksekti. Sonuç olarak NLO,PLO,RDW ve MPV bir inflamatuvar belirteç olarak

yüksek olduğu saptandı[62]. Yine benzer bir çalışma da Lalosevic ve arkadaşları tarafından yürütülmüş olup kolorektal kanserli 300 hasta ile sağlıklı 300 kişinin NLO, PLO ve MPV değerleri karşılaştırıldı. Hastalar, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak oldukça anlamlı farklı NLO ve PLO değerlerine sahipti($p < 0,001$)[63]. Lee ve arkadaşlarının Behçet hastalarında NLO, PLO ve MPV'nin hastalık aktivitesi ve trombozla ilişkisinin varlığını araştırmak üzere yaptıkları 14 çalışmayı içeren meta-analize göre inflamatuvar hastalık grubunda MPV yüksekliği($p:0,268$) , NLO yüksekliği ($p:0,003$) saptanırken, PLO ile anlamsız bir ilişki eğrisi elde edildi[64].

Hastaların doku uyumu arttıkça inflamatuvar parametrelerin daha düşük seyredeceği düşünöldü. HLA uyumuna ulaşılabilen 68 hasta mevcuttu. İstatistiksel anlamda yeterli hasta sayısına ulaşabilmek adına doku uyumlarına göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Bunların nakil sonrası 1.ay ve 12.ay NLO ortalamalarına bakıldı. Doku uyumunun artışıyla 1.ayda NLO ortalamasının daha düşük olduğu(1.grup: $4,7 \pm 3,3$ 2.grup: $4,2 \pm 2,6$) göröldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p:0,649$). 12.ay NLO ortalamalarına bakıldığında 1.aya göre ters bir ilişki saptandı(1.grup: $2,2 \pm 0,8$ 2.grup: $2,4 \pm 1,3$) ancak bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi($p:0,869$). Elde edilen bu verilerle ilgili olarak literatürde kıyaslama yapılabilecek bizim çalışmamıza benzer bir çalışma bulunamamıştır.

Kt/V (fraksiyonel üre klirensi) diyaliz yeterliliği göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Kt/V oranı HD hastalarının surveyini etkileyen en önemli faktörlerden biri olarak bilinmektedir[65], [66]. NKF-KDOQI(Ulusal Böbrek Vakfı-Böbrek Diyalizi Sonuç Kalitesi Girişimi) son verilerine göre kabul edilen sınır değer 1.3'tü. Nakil öncesi etkin diyaliz yapan hastalar, diyaliz yetersizliğine sekonder komplikasyonlarla daha az karşılaşmış olacağından, nakil sonrası inflamatuvar parametrelerinin de daha düşük seyredeceği düşünöldü. Son Kt/V değerlerine bakarak nakil sonrası inflamatuvar olaylar hakkında öngöröde bulunmayı hedefledik. Kt/v değeri 1,3 olarak alındığında 1,3 ve üzeri Kt/V'si olan grubun 12.ay NLO ortalamasının $2 \pm 1,1$ olduğu, 1,3 den az Kt/V'si olan grubun ise 12.ay NLO ortalamasının $3,6 \pm 1,6$ olduğu göröldü. Kt/V si 1,3 ve üstü olanların, nakil sonrası 12.ay NLO ortalamasının istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha düşük seyrettiği

görüldü(p:0,029). Elde edilen bu verilerle ilgili olarak literatürde kıyaslama yapılabilecek bizim çalışmamıza benzer bir çalışma bulunamamıştır.

İndüksiyon tedavisi, nakil sonrası akut red sıklığını ve gecikmiş greft fonksiyonunu azaltır. Tavşan antitimosit poliklonal antikoru(ATG) veya interlökin-2 reseptör(CD25) monoklonal antikoru olan Basiliximab, en yaygın şekilde indüksiyon için kullanılır[67]. Liu ve arkadaşlarının yapmış oldukları 853 hastayı içeren ATG ve Basiliximab'ın karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmaların meta-analizine göre 12 ay sonunda biyopsi ile kanıtlanmış akut red olaylarında anlamlı fark saptanmazken (p:0,31), Basiliximab anlamlı derecede daha düşük(p:0,02) enfeksiyon insidansına sahipti[68]. Ancak bazı randomize kontrollü çalışmalar ve retrospektif çalışmalar, akut rejeksiyon insidansının ATG grubunda daha düşük olduğunu[67], [69] , bazı çalışmalar Basiliximab'ın daha düşük olduğunu[70], [71], diğer çalışmalar da aralarında fark bulunmadığını göstermektedir[72]–[76]. Çalışmamızda akut rejeksiyon öyküsü dışlama sebebi olup, akut rejeksiyon gelişimi öncesinde inflamatuvar sürecin olduğu düşünüldüğünde ATG veya Basiliximab ile indüksiyon sağlanan hastalarımızın 1.ay NLO ortalamaları değerlendirildi. Basiliximab alan grubun 1.ay NLO ortalamasının (3,3±2,7) ATG alanların 1.ay NLO ortalamasından(5,1±3,1) anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu(p:0,003). Literatürde yer alan Basiliximab bazlı indüksiyon alanların enfeksiyon ve akut rejeksiyon oranlarının ATG ye göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmaları destekler sonuçlar elde ettik.

Güçlü bağışıklık baskılayıcı maddelerdeki son yenilikler, rejeksiyon olmaksızın daha uzun bir dönem sunmaktadır[30]. Çalışmamızdaki hastalarda immunsupresif ajan olarak en sık (%38,7) Takrolimus+Mikofenolat Mofetil(MMF)+Prednizolon kullanılmaktayken, ikinci sırada (%37) Takrolimus+Mikofenolat Sodyum(MPS)+Prednizolon kullanılmaktaydı. Hans W. ve arkadaşlarının yaptığı 1709 hastayı içeren MMF ve EC-MPS'yi karşılaştıran retrospektif çalışmaya göre hastaların 1111'i MMF ve 598'i MPS kullanılmaktaydı. 2 yılda biyopsi ile kanıtlanmış akut red insidansı MMF grubunda daha yüksekti(%30,2 MMF'ye karşı %21,9 EC-MPS , P>0,001).EC-MPS hastaları ayrıca daha düşük bir enfeksiyon insidansına(%64,7 MMF'ye karşı %59 EC-MPS, p:0,065) ve önemli

ölçüde daha düşük bir mantar enfeksiyonu insidansına doğru eğilim sergiledi[77]. Çalışmamızda, rejeksiyon öyküsünün dışlama kriteri olması nedeniyle organ reddi açısından kıyaslama yapılamadı ancak literatüre benzer şekilde EC-MPS alan grupta inflamatuvar parametreler MMF alan gruba göre daha düşük seyretme eğilimindeydi. EC-MPS ve MMF alan grupların nakil sonrası 1.ay NLO değerinden nakil sonrası 12.aya dek NLO seyirleri incelendiğinde, EC-MPS alan gruptaki inflamatuvar parametrelerin MMF grubuna göre daha fazla azalma eğiliminde olduğu gözlemlendi(%26,9 MMF'ye karşı %50 EC-MPS, p:0,035). Yine benzer çalışma Cooper ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmişti. MMF ve EC-MPS'de transplantasyondan 3 ay sonrasına kadar 379 renal transplant alıcısında retrospektif bir çalışma yürütüldü. Biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon olayı açısından EC-MPS ile tedavi edilen hastaların, MMF ile tedavi edilenlere göre önemli ölçüde daha az epizod yaşadığı saptandı(%14 EC-MPS'ye karşı %23,1 MMF; p:0,022)[78].

Çalışmamızın,tartışılması gereken sınırlılıkları vardı. Retrospektif olması, kısıtlı sayıda hasta üzerinde gerçekleştirilmesi sınırlandırıcı faktörlerden biriydi. NLO ve PLO yu bir inflamasyon belirteci olarak kullanmamıza rağmen, aralarındaki doğruluğu ve etkinliği değerlendirmek için bir yöntem uygulanmadı. Hastaların nakil öncesi son laboratuvar verileri başlangıç noktası olarak alınırken, takibinde sadece NLO ve PLO larına bakıldı, diğer veri değişiklikleri dikkate alınmadı.

Çalışmamızdaki SDBY etyolojisinde, dışlama kriterlerimiz nedeniyle ulusal kayıt sisteminden farklı oranlarıda sonuçlar elde ettik. Doku uyumuyla inflamasyon arasında, nakil sonrası 1.ayda beklenen bir ilişki varken, 12.ayda umulanın aksi durumla karşılaşılması; verilen retrospektif elde edilmesi nedeniyle dinamik değişikliklerin gözden kaçırılmasına bağlandı.

72 hastanın renal nakil öncesi iPTH değeri ile nakil sonrası 12.ay NLO su değerlendirildiğinde, parametreler arasında ters yönlü bir ilişki tespit edilmesine rağmen(p:0,018) neden-sonuç ilişkisini açıklayacak doğrudan bir kanıtımız yoktu.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Organ Nakli Polikliniği'nde böbrek nakli nedeniyle takip edilen 182 hastanın dahil edildiği bu retrospektif çalışmada hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası inflamatuvar parametrelerindeki değişimleri değerlendirdik. Özellikle inflamasyon ile hastaların tansiyon regülasyonunun, metabolik durumdaki düzelmenin, preemtif nakil yapılmanın, doku uyum derecesinin, Kt/v düzeyinin, indüksiyon ve immunsupresif rejimlerin arasındaki ilişkiyi inceledik. Bunun için de inflamasyonun güvenilir ve ucuz belirteçleri olan NLO ve PLO değerlerini kullandık.

Hastaların SDBY etyolojisi, cinsiyet ve nakil olduğu yaş ile inflamatuvar düzelme arasında ilişki saptamadık.

Son dönem böbrek yetmezliğinin bizim çalışmamızdaki en sık nedeninin hipertansiyon olduğunu tespit ettik.

Tansiyon regülasyonu ile hipertansif grubun inflamasyon göstergelerinin normotansif kişilerle eş düzeye indirilebileceğini farkettilik.

NLO ve PLO nun nakilden sonra uzun dönemli takiplerde normal aralığa gerilediklerini gözlemledik. NLO'nun 1. aydan sonra, PLO'nun ise 6. aydan sonra düşüş eğilimine geçmesi bizlere NLO nun daha erken bir belirteç olduğunu düşündürdü.

NLO ve PLO'nun akut dönemde yükselip, kronik dönemde normal düzeye inmesi, renal nakil sonrası inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilmesini göstermiştir. Ancak daha geniş çaplı çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKÇA

- [1] G. Suleymanlar, “Kronik Böbrek Hastalığı ve Yetmezliği: Tanımı, Evreleri ve Epidemiyolojisi”, *Türkiye Klin. J Int Med Sci*, c. 3, sayı 38, ss. 1–7, 2007.
- [2] Suleymanlar G, *Türk Nefroloji Derneği Yayinlari, Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2018.* .
- [3] T. Liyanage *vd.*, “Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: A systematic review”, *Lancet*, c. 385, sayı 9981, 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61601-9.
- [4] Yeniçerioglu Y, Güngör Ö, Arıcı M, *Temel Nefroloj 2019.* 2019.
- [5] A. C. Vidal *vd.*, “Neutrophil, lymphocyte and platelet counts, and risk of prostate cancer outcomes in white and black men: results from the SEARCH database”, *Cancer Causes Control*, c. 29, sayı 6, 2018, doi: 10.1007/s10552-018-1031-2.
- [6] R. Taneja, J. Parodo, H. J. Song, A. Kapus, O. D. Rotstein, ve J. C. Marshall, “Delayed neutrophil apoptosis in sepsis is associated with maintenance of mitochondrial transmembrane potential and reduced caspase-9 activity”, *Crit. Care Med.*, c. 32, sayı 7, 2004, doi: 10.1097/01.CCM.0000129975.26905.77.
- [7] C. Kumarasamy *vd.*, “Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer - A protocol for systematic review and meta-analysis”, *Medicine (United States)*, c. 98, sayı 24. 2019, doi: 10.1097/MD.00000000000014834.
- [8] T. Menges *vd.*, “Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: Association with posttraumatic complications”, *Crit. Care Med.*, c. 27, sayı 4, 1999, doi: 10.1097/00003246-199904000-00026.
- [9] et al. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, “Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.”, *Kidney Int. Suppl.*, c. 2013;3, sayı 1, ss. 1–150.
- [10] et al Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, “Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)”, *Kidney Int.*, c. 67 :, sayı 2089-, s. 100, 2005.
- [11] A. S. Levey *vd.*, “K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification”, *Am. J. Kidney Dis.*, c. 39, sayı 2 SUPPL. 1, 2002.

- [12] et al. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, “Apopulation-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey-the CREDIT Study.”, *Nephrol Dial Transplant.*, c. 26, ss. 1862–1871, 2011.
- [13] A. Bello, B. Kawar, M. El Kossi, ve M. El Nahas, “Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Kidney Disease”, içinde *Comprehensive Clinical Nephrology*, 2010.
- [14] S. I. Hallan vd., “International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk”, *J. Am. Soc. Nephrol.*, c. 17, sayı 8, 2006, doi: 10.1681/ASN.2005121273.
- [15] et al Coresh J, Selwin E, Stevens LA, “Prevalance of chronic kidney disease in the United States”, *JAMA*, c. 298, ss. 2038–2047, 2007.
- [16] L. J. Fauci AS, Braunwald E, Kasper D, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, *Harrison’s Principles of Internal Medicine, 16th edition, Part 9: Disorders of the Kidney and Urinary Tract :Chapter 305: ChronicKidney Disease J M. Bargman; K Skorecki. .*
- [17] M. Girndt, “Diagnostik und Therapie der chronischen Nierenerkrankung”, *Internist*, c. 58, sayı 3, 2017, doi: 10.1007/s00108-017-0195-2.
- [18] M. H. Rosner ve W. K. Bolton, “Renal function testing”, *Am. J. Kidney Dis.*, c. 47, sayı 1, 2006, doi: 10.1053/j.ajkd.2005.08.038.
- [19] United States Renal Data System, “USRDS 2018 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, Chapter 5: Mortality”, *Am. J. Kidney Dis.*, c. 2, 2019.
- [20] M. Robinski, W. Mau, A. Wienke, ve M. Girndt, “The Choice of Renal Replacement Therapy (CORETH) project: Dialysis patients’ psychosocial characteristics and treatment satisfaction”, *Nephrol. Dial. Transplant.*, c. 32, sayı 2, 2017, doi: 10.1093/ndt/gfv464.
- [21] L. J. Fauci AS, Braunwald E, Kasper D, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, “Harrison’s Principles of Internal Medicine, 16th edition Chapter: Dialysis treatment in chronic kidney failure Kathleen D, Liu, Gleen MC”, .
- [22] Akpolat T, Utaş C., *Nefroloji El Kitabı, Renal replasman tedavisi, Diyaliz hakkında genel bilgiler, hemodiyaliz. In: Akpolat T., Utaş C., Süleymanlar G, editor. 4. Baskı: Nobel Yayınevi; 2007, 324-339. .*
- [23] S. G. Erek E, *Renal Hastalıklar, Temel İç Hastalıkları. GÜNEŞ KİTAP EVİ, 1996.*
- [24] Z. J. Twardowski ve W. K. Nichols, “Peritoneal dialysis access and exit-site care including surgical aspects”, içinde *Textbook of Peritoneal Dialysis*, 2000.

- [25] V. Ramanathan, S. Goral, ve J. H. Helderman, “Renal Transplantation”, *Seminars in Nephrology*, c. 21, sayı 2. 2001, doi: 10.1053/snep.2001.21213.
- [26] L. J. Fauci AS, Braunwald E, Kasper D, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, “Harrison’s Principles of Internal Medicine, 16th edition Chapter: transplantation in the treatment of renal failure Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH”, .
- [27] T. A. Pearson *vd.*, “Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association”, *Circulation*, c. 107, sayı 3. 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45.
- [28] E. Akkaya, M. Gul, ve M. Ugur, “Platelet to lymphocyte ratio: A simple and valuable prognostic marker for acute coronary syndrome”, *Int. J. Cardiol.*, c. 177, sayı 2, 2014, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.143.
- [29] P. Forget, C. Khalifa, J. P. Defour, D. Latinne, M. C. Van Pel, ve M. De Kock, “What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?”, *BMC Res. Notes*, c. 10, sayı 1, 2017, doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
- [30] M. Ohtaka *vd.*, “Neutrophil-to-lymphocyte ratio in renal transplant patients”, *Exp. Clin. Transplant.*, c. 16, sayı 5, ss. 546–549, Eki. 2018, doi: 10.6002/ect.2017.0098.
- [31] H. J. Kim ve N. D. Vaziri, “Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure”, *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.*, c. 298, sayı 3, 2010, doi: 10.1152/ajprenal.00421.2009.
- [32] P. R. Aveles *vd.*, “Association between biomarkers of carbonyl stress with increased systemic inflammatory response in different stages of chronic kidney disease and after renal transplantation”, *Nephron - Clin. Pract.*, c. 116, sayı 4, 2010, doi: 10.1159/000318792.
- [33] Y. Ori *vd.*, “Cytokine secretion and markers of inflammation in relation to acidosis among chronic hemodialysis patients”, *Blood Purif.*, c. 35, sayı 1–3, 2013, doi: 10.1159/000346689.
- [34] M. Adamczak, J. Chudek, ve A. Więcek, “Adiponectin in patients with chronic kidney disease”, *Semin. Dial.*, c. 22, sayı 4, 2009, doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00587.x.
- [35] H. J. Anders, K. Andersen, ve B. Stecher, “The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease”, *Kidney International*, c. 83, sayı 6. 2013, doi: 10.1038/ki.2012.440.
- [36] K. Shi *vd.*, “Gut Bacterial Translocation May Aggravate Microinflammation in Hemodialysis Patients”, *Dig. Dis. Sci.*, c. 59, sayı 9, 2014, doi: 10.1007/s10620-014-3202-7.

- [37] R. Natarajan *vd.*, “Randomized Controlled Trial of Strain-Specific Probiotic Formulation (Renadyl) in Dialysis Patients”, *Biomed Res. Int.*, c. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/568571.
- [38] S. Yamada *vd.*, “Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population: Jichi Medical School Cohort Study”, *Am. J. Epidemiol.*, c. 153, sayı 12, 2001, doi: 10.1093/aje/153.12.1183.
- [39] S. Aydogdu *vd.*, “2019 Turkish hypertension consensus report”, *Turk Kardiyol. Dern. Ars.*, c. 47, sayı 6, 2019, doi: 10.5543/tkda.2019.62565.
- [40] H. Wang *vd.*, “The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and artery stiffness in subtypes of hypertension”, *J. Clin. Hypertens.*, c. 19, sayı 8, 2017, doi: 10.1111/jch.13002.
- [41] N. R. Barbaro *vd.*, “Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers”, *Blood Press.*, c. 24, sayı 1, 2015, doi: 10.3109/08037051.2014.940710.
- [42] P. M. Ridker *vd.*, “Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein”, *Obstetrical and Gynecological Survey*, c. 64, sayı 3. 2009, doi: 10.1097/01.ogx.0000344393.60303.0a.
- [43] E. Belen, A. Sungur, M. A. Sungur, ve G. Erdoğan, “Increased Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients With Resistant Hypertension”, *J. Clin. Hypertens.*, c. 17, sayı 7, 2015, doi: 10.1111/jch.12533.
- [44] N. Tian, A. D. Penman, A. R. Mawson, R. D. Manning, ve M. F. Flessner, “Association between circulating specific leukocyte types and blood pressure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study”, *J. Am. Soc. Hypertens.*, c. 4, sayı 6, 2010, doi: 10.1016/j.jash.2010.09.005.
- [45] M. S. Sabatine *vd.*, “Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: A TACTICS-TIMI 18 substudy”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, c. 40, sayı 10, 2002, doi: 10.1016/S0735-1097(02)02484-1.
- [46] Y. Tatsukawa *vd.*, “White blood cell count, especially neutrophil count, as a predictor of hypertension in a Japanese population”, *Hypertens. Res.*, c. 31, sayı 7, 2008, doi: 10.1291/hypres.31.1391.
- [47] B. Azab, V. Chainani, N. Shah, ve J. T. McGinn, “Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: A 4-year follow-up study”, *Angiology*, c. 64, sayı 6, 2013, doi: 10.1177/0003319712455216.

- [48] E. Çankaya, Y. Bilen, M. Keles, A. Uyanik, N. Bilen, ve B. Aydinli, “Neutrophil-Lymphocyte Ratio is Significantly Decreased in Preemptive Renal Transplant Patients”, içinde *Transplantation Proceedings*, Haz. 2015, c. 47, sayı 5, ss. 1364–1368, doi: 10.1016/j.transproceed.2015.04.052.
- [49] A. Suppiah *vd.*, “The Prognostic Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) in Acute Pancreatitis: Identification of an Optimal NLR”, *J. Gastrointest. Surg.*, c. 17, sayı 4, 2013, doi: 10.1007/s11605-012-2121-1.
- [50] R. Aktimur, S. Cetinkunar, K. Yildirim, S. H. Aktimur, M. Ugurlucan, ve N. Ozlem, “Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic biomarker for the diagnosis of acute mesenteric ischemia”, *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.*, c. 42, sayı 3, 2016, doi: 10.1007/s00068-015-0546-4.
- [51] H. Kaya *vd.*, “Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease”, *Clin. Appl. Thromb.*, c. 20, sayı 1, 2014, doi: 10.1177/1076029612452116.
- [52] S. Uthamalingam *vd.*, “Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure”, *Am. J. Cardiol.*, c. 107, sayı 3, 2011, doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.039.
- [53] M. Lou *vd.*, “Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients”, *BMC Endocr. Disord.*, c. 15, sayı 1, 2015, doi: 10.1186/s12902-015-0002-9.
- [54] H. Cho *vd.*, “Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment”, *Cancer Immunol. Immunother.*, c. 58, sayı 1, 2009, doi: 10.1007/s00262-008-0516-3.
- [55] T. Yamanaka, S. Matsumoto, S. Teramukai, R. Ishiwata, Y. Nagai, ve M. Fukushima, “The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer”, *Oncology*, c. 73, sayı 3–4, 2008, doi: 10.1159/000127412.
- [56] A. Avci *vd.*, “Can we use the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume values for the diagnosis of anterior uveitis in patients with Behcet’s disease?”, *Ther. Clin. Risk Manag.*, c. 13, 2017, doi: 10.2147/TCRM.S135260.
- [57] J. J. Cragg, V. K. Noonan, L. Noreau, J. F. Borisoff, ve J. K. Kramer, “Neuropathic pain, depression, and cardiovascular disease: A national multicenter study”, *Neuroepidemiology*, c. 44, sayı 3, 2015, doi: 10.1159/000377726.
- [58] E. Tatar *vd.*, “The association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with clinical outcomes in geriatric patients with stage 3–5 chronic kidney disease”, *Acta Clin. Belgica Int. J. Clin. Lab. Med.*, c. 71, sayı 4, 2016, doi: 10.1080/17843286.2016.1159797.

- [59] E. Erdem, C. Kaya, A. Karatas, M. Dilek, ve T. Akpolat, “Neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short-term mortality in hemodialysis patients”, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*, c. 30, sayı 2, 2013, doi: 10.5835/jecm.omu.30.02.008.
- [60] X. An *vd.*, “Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts overall and cardiovascular mortality in maintenance peritoneal dialysis patients”, *Int. Urol. Nephrol.*, c. 44, sayı 5, 2012, doi: 10.1007/s11255-012-0130-3.
- [61] M. Çakici *vd.*, “Neutrophil to lymphocyte ratio predicts Poor functional capacity in patients with heart failure”, *Türk Kardiyol. Dern. Ars.*, c. 42, sayı 7, 2014, doi: 10.5543/tkda.2014.16363.
- [62] P. Gogoi, P. Sinha, B. Gupta, P. Firmal, ve S. Rajaram, “Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia”, *Int. J. Gynecol. Obstet.*, c. 144, sayı 1, 2019, doi: 10.1002/ijgo.12701.
- [63] M. Stojkovic Lalosevic *vd.*, “Combined Diagnostic Efficacy of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Mean Platelet Volume (MPV) as Biomarkers of Systemic Inflammation in the Diagnosis of Colorectal Cancer”, *Dis. Markers*, c. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/6036979.
- [64] Y. H. Lee ve G. G. Song, “Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet-to-lymphocyte ratio in Behçet’s disease and their correlation with disease activity: A meta-analysis”, *Int. J. Rheum. Dis.*, c. 21, sayı 12, 2018, doi: 10.1111/1756-185X.13404.
- [65] F. Moreno, D. Sanz-Guajardo, J. M. López-Gómez, R. Jofre, ve F. Valderrábano, “Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients”, *J. Am. Soc. Nephrol.*, c. 11, sayı 2, 2000.
- [66] F. K. Port, R. A. Wolfe, T. E. Hulbert-Shearon, K. P. McCullough, V. B. Ashby, ve P. J. Held, “High dialysis dose is associated with lower mortality among women but not among men”, *Am. J. Kidney Dis.*, c. 43, sayı 6, 2004, doi: 10.1053/j.ajkd.2004.02.014.
- [67] D. C. Brennan, J. A. Daller, K. D. Lake, D. Cibrik, ve D. Del Castillo, “Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation”, *N. Engl. J. Med.*, c. 355, sayı 19, 2006, doi: 10.1056/nejmoa060068.
- [68] Y. Liu, P. Zhou, M. Han, C. B. Xue, X. P. Hu, ve C. Li, “Basiliximab or Antithymocyte Globulin for Induction Therapy in Kidney Transplantation: A Meta-analysis”, *Transplant. Proc.*, c. 42, sayı 5, 2010, doi: 10.1016/j.transproceed.2010.02.088.

- [69] S. liang Yang *vd.*, “Comparison of single bolus ATG and Basiliximab as induction therapy in presensitized renal allograft recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimen”, *Transpl. Immunol.*, c. 18, sayı 3, 2008, doi: 10.1016/j.trim.2007.08.002.
- [70] M. Heifets, M. I. Saeed, M. H. Parikh, D. Sierka, ve M. S. A. Kumar, “Induction immunosuppression in kidney transplant recipients older than 60 years of age: Safety and efficacy of ATGAM®, OKT3® and simulect®”, *Drugs and Aging*, c. 21, sayı 11, 2004, doi: 10.2165/00002512-200421110-00005.
- [71] G. Clark, G. Walsh, P. Deshpande, ve G. Koffman, “Improved efficacy of basiliximab over antilymphocyte globulin induction therapy in paediatric renal transplantation”, *Nephrol. Dial. Transplant.*, c. 17, sayı 7, 2002, doi: 10.1093/ndt/17.7.1304.
- [72] H. Sollinger *vd.*, “Basiliximab versus antithymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection”, *Transplantation*, c. 72, sayı 12, 2001, doi: 10.1097/00007890-200112270-00008.
- [73] Y. Lebranchu *vd.*, “Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy”, *Am. J. Transplant.*, c. 2, sayı 1, 2002, doi: 10.1034/j.1600-6143.2002.020109.x.
- [74] L. E. Kyllönen, B. H. Eklund, E. J. Pesonen, ve K. T. Salmela, “Single bolus antithymocyte globulin versus basiliximab induction in kidney transplantation with cyclosporine triple immunosuppression: Efficacy and safety”, *Transplantation*, c. 84, sayı 1, 2007, doi: 10.1097/01.tp.0000268084.64888.f3.
- [75] S. G. Tullius *vd.*, “ATG versus basiliximab induction therapy in renal allograft recipients receiving a dual immunosuppressive regimen: One-year results”, içinde *Transplantation Proceedings*, 2003, c. 35, sayı 6, doi: 10.1016/S0041-1345(03)00679-1.
- [76] A. Al Najjar *vd.*, “Long-Term Results of Monoclonal Anti-IL2-Receptor Antibody Versus Polyclonal Antilymphocyte Antibodies as Induction Therapy in Renal Transplantation”, *Transplant. Proc.*, c. 38, sayı 7, 2006, doi: 10.1016/j.transproceed.2006.06.133.
- [77] H. W. Sollinger, A. K. Sundberg, G. Levenson, B. J. Voss, ve J. D. Pirsch, “Mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium: A large, single-center comparison of dose adjustments and outcomes in kidney transplant recipients”, *Transplantation*, c. 89, sayı 4, 2010, doi: 10.1097/TP.0b013e3181ca860d.

- [78] M. Cooper *vd.*, “Comparing outcomes associated with dose manipulations of enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients”, *Transplantation*, c. 88, sayı 4, 2009, doi: 10.1097/TP.0b013e3181b0e65e.

