



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

MERKEZİMİZDE RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARDA
İDRAR YOLU ENFEKSİYONUNUN
BÖBREK SAĞKALIMI ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Musa Mert AĞAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özkan ULUTAŞ

MALATYA-2024



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MERKEZİMİZDE RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARDA
İDRAR YOLU ENFEKSİYONUNUN
BÖBREK SAĞKALIMI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Musa Mert AĞAN
ORCID ID: 0000-0002-6057-1492**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özkan ULUTAŞ**

MALATYA-2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
SUMMARY	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
GRAFİKLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.2.Renal Transplantasyon	6
2.2.1.İmmünsüpresif Tedavi.....	7
2.2.2.İndüksiyon Tedavisi	7
2.2.3.İdame İmmünsupresif Tedavi.....	7
2.2.4.Double- J stent	8
2.3.Renal Transplantasyon ve İdrar Yolu Enfeksiyonu.....	8
2.4. İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Böbrek Fonksiyonu Üzerindeki Fizyolojik Mekanizmaları.....	10
3.MATERYAL METOD.....	11
3.1.Amaçlar ve Hedefler.....	11
3.1.1.Spesifik Amaçlar ve Hedefler.....	11
3.2.Metodlar	12
3.2.1.Ver i Seti Açıklaması ve Toplanması	12
3.2.2.Etik Hususlar ve Ver i Anonimleştirme	12
3.3.İstatistiksel analiz.....	13
4.BULGULAR	14
5.TARTIŞMA.....	22

6.SONUÇ VE ÖNERİLER	28
KAYNAKLAR.....	30
EKLER	38
EK-1. Etik Kurul Onayı.....	38



TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, desteğini bizden esirgemeyen ve emeği geçen, başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve çalışmalarımda değerli fikirleri ile bana yol gösteren, tez sürecimde yardımını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Özkan ULUTAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Serhan Sinan AKBABA ve Sayın Dr. Onur Can ÖZTÜRK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm hekim arkadaşlarıma,

Bu zor ve stresli dönemim başta olmak üzere hayatımın her döneminde destekçim olan aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Merkezimizde Renal Transplantasyon Hastalarda İdrar Yolu Enfeksiyonunun Böbrek Sağkalımı Üzerine Etkisi

Çalışmamız, Ocak 2010'dan Aralık 2023'e kadar gerçekleştirilen nakilleri kapsayan, merkezimizdeki 345 renal transplantasyon alıcısından elde edilen titizlikle derlenmiş bir veri setini kullanmıştır. Bu çalışma renal transplantasyon alıcılarında glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değişikliklerini etkileyen faktörleri kapsamlı bir şekilde analiz etmekte ve özellikle idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) etkisine odaklanmaktadır. Bulgular, İYE'lerin, yaşın, cinsiyetin, vücut kitle indeksinin (BMI) ve immünosüpresif rejimlerin GFR sonuçlarını belirlemede önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Çalışma, İYE'lerin GFR'de önemli bir düşüşle ilişkili olduğunu doğrulamakta ve özellikle bu enfeksiyonlara karşı daha savunmasız olan yaşlı alıcılarda dikkatli izleme ve proaktif yönetimin gerekliliğini vurgulamaktadır. Yaş, GFR düşüşünün önemli bir belirleyicisi olarak tanımlanmış olup, yaşlı hastaların böbrek fonksiyonundaki yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler nedeniyle daha yüksek greft disfonksiyonu riski taşıdığı belirtilmektedir. Cinsiyet farklılıkları da gözlemlenmiş olup, erkeklerde kadınlara kıyasla daha belirgin bir GFR düşüşü yaşandığı görülmüştür. Bu durum, kadınlarda östrojenin koruyucu etkileri gibi biyolojik farklılıklara bağlanabilir. Ayrıca, BMI'nin önemli bir öngörücü olarak ortaya çıkması, yüksek BMI'nin GFR'deki daha büyük düşüşlerle ilişkilendirilmesiyle obezitenin böbrek sonuçları üzerindeki olumsuz etkisini vurgulamaktadır. Çalışma, ayrıca, kişiselleştirilmiş immünosüpresif tedavinin önemini vurgulamakta ve takrolimus bazlı rejimlerin siklosporin bazlı rejimlere göre daha iyi GFR sonuçları sağladığını göstermektedir. Bu bulgular, renal transplantasyon alıcılarında uzun vadeli böbrek sonuçlarını optimize etmek için kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının ve risk altındaki popülasyonların dikkatli izlenmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Renal transplantasyon, İdrar yolu enfeksiyonu

SUMMARY

The Effect of Urinary Tract Infection on Kidney Survival in Renal Transplantation Patients in Our Center

Our study utilized a meticulously compiled dataset obtained from 345 kidney transplant recipients at our center, covering renal transplants performed from January 2010 to December 2023. This study provides a comprehensive analysis of factors affecting glomerular filtration rate (GFR) changes in kidney transplant recipients, with a focus on the impact of urinary tract infections (UTIs). The findings highlight the significant role of UTIs, age, gender, body mass index (BMI), and immunosuppressive regimens in determining GFR outcomes. The study confirms that UTIs are associated with a significant decline in GFR, emphasizing the need for vigilant monitoring and proactive management, especially in older recipients who are more vulnerable to these infections. Age has been identified as a critical determinant of GFR decline, with older patients showing a higher risk of graft dysfunction due to age-related physiological changes in renal function. Gender differences were also observed, with males experiencing a more pronounced decline in GFR compared to females. This may be attributed to biological differences such as the protective effects of estrogen in females. Additionally, BMI emerged as an important predictor, with higher BMI linked to greater declines in GFR, highlighting the adverse impact of obesity on renal outcomes. The study further underscores the importance of personalized immunosuppressive therapy, showing that patients on tacrolimus-based regimens had better GFR outcomes than those on cyclosporine, though the latter is associated with a lower risk of nephrotoxicity. These findings suggest that targeted strategies, such as tailored immunosuppressive regimens and careful monitoring of at-risk populations, are crucial for optimizing long-term renal outcomes in kidney transplant recipients.

Keywords: Kidney transplantation, Urinary tract infection

KISALTMALAR DİZİNİ

ATG	: Anti-Timosit Globulin
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
cm	: Santimetre
CNI	: Kalsinörin inhibitörü
CRP	: C-reaktif protein
E.Coli	: Escherichia coli
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı.
HD	: Hemodiyaliz.
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonları
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
Kg	: Kilogram
MMF	: Mikofenolat mofetil
Nakil-Canlı	: Canlı donörden yapılmış olan renal transplantasyon
Nakil-Kadavra	: Kadavradan yapılmış olan renal transplantasyon
Nefrektomi-Klasik	: Klasik donör nefrektomisi
Nefrektomi-Laparoskopik	: Laparoskopik donör nefrektomisi
PD	: Periton diyalizi
RRT	: Böbrek (renal) replasman tedavisi
Sağ + Sol Böbrek	: Bilateral yapılmış renal nakil
Sağ Böbrek	: Sağ böbrekten yapılmış renal nakli
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
Sol Böbrek	: Sol böbrekten yapılmış renal nakli
Stent	: Üreteral stent
Takro	: Takrolimus
Tedavi –oral	: Oral antibiyotik tedavisi
Tedavi-IV	: İntravenöz antibiyotik tedavisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. CREDİT Çalışmasına Göre Erkek ve Kadında KBH sıklıkları	4
Şekil 4.1. Cinsiyet Dağılımı	14
Şekil 4.2. Yaş ve Nakil Yaşı Ortalaması ve Standart Sapması	14
Şekil 4.3. Hastaların antropometrik özellikleri	15
Şekil 4.4. Hastaların CRP ve GFR durumları	18



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik No	Sayfa No
Grafik 2.1. Ülkemizde KBH Prevelansı ve İnsidansı.....	6
Grafik 4.1. CKD-EPI'YE göre GFR değişimin korelasyonu.....	20



TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. KBH'nın GFR ve Albuminüri'ye göre sınıflandırılması.....	3
Tablo 2.2. Türkiye'de Evre 5 KBH'nın etyolojik dağılımı	5
Tablo 4.1. Hastaların RRT durumları	15
Tablo 4.2. Hastaların donörle ilgili özellikleri.....	16
Tablo 4.3. Hastaların tedavileri.....	17
Tablo 4.4. Hastaların İYE durumu.....	17
Tablo 4.5. Hastaların CRP ve GFR durumları.....	18
Tablo 4.6. Çeşitli parametrelerin GFR değişiminin karşılaştırılması	19
Tablo 4.7. CKD-EPI'YE göre GFR değişimin korelasyonu	20
Tablo 4.8. Çeşitli parametrelerin İYE durumuna göre karşılaştırılması	21

1.GİRİŞ

Renal transplantasyon, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalar için en önemli tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Renal transplantasyon, hastaların yaşam kalitesini ve hayatta kalma oranlarını belirgin bir şekilde artırsa da, nakil sonrası karşılaşılan komplikasyonlar, greft sağkalımı ve hasta sağlığı üzerinde ciddi etkiler yaratabilir. Bu komplikasyonlar arasında en sık rastlanılardan biri idrar yolu enfeksiyonları (İYE) olup, bu enfeksiyonlar, böbrek fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilmekte ve uzun vadede greft kaybına neden olabilmektedir. İYE'lerin nakil sonrası hastalar üzerindeki olumsuz etkileri, greft fonksiyonunun bozulması, hastaneye yatışların artması ve genel hasta sağkalımının düşmesi gibi sonuçlarla ilişkilidir.

Bu çalışma, renal transplantasyon yapılan hastalarda İYE'nin glomerüler filtrasyon hızı (GFR) üzerindeki etkilerini ve bu etkilerin diğer demografik ve klinik faktörlerle olan ilişkisini incelemektedir. GFR, böbrek fonksiyonunun önemli bir göstergesi olarak, hem greft sağkalımı hem de genel hasta sağlığı açısından kritik bir parametredir. Çalışmanın ana amacı, renal transplantasyon sonrası İYE'lerin GFR değişikliklerine olan etkilerini değerlendirmek ve bu etkileri yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (BMI) gibi demografik faktörler ve kullanılan immünosüpresif tedavi rejimleri ile ilişkilendirmektir.

Literatürde, İYE'lerin renal transplantasyon sonrası hastalarda yaygın bir sorun olduğu ve bu enfeksiyonların greft sağkalımı üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte, İYE'lerin GFR üzerindeki spesifik etkileri ve bu etkinin yaş, cinsiyet gibi diğer faktörlerle nasıl etkileştiği konusundaki bulgular sınırlıdır. Bu çalışma, bu alandaki bilgi boşluğunu doldurmayı ve İYE'lerin böbrek fonksiyonları üzerindeki uzun vadeli etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde incelemeyi amaçlamaktadır.

Ayrıca, çalışmada kullanılan veri seti, geniş bir hasta popülasyonunu kapsamaktadır ve bu sayede, renal transplantasyon yapılan hastalarda İYE ve GFR arasındaki ilişkinin daha genel geçer sonuçlar ortaya koymasına olanak tanımaktadır. Bu bağlamda, çalışmanın bulgularının, renal transplantasyon sonrası komplikasyonların yönetiminde klinik uygulamalara yönelik önemli katkılar sağlayabileceği öngörülmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, renal transplantasyon yapılan hastalarda İYE'lerin GFR üzerindeki etkilerini değerlendirerek, bu hastaların uzun vadeli yönetiminde dikkate alınması gereken önemli faktörleri ortaya koymayı hedeflemektedir. Özellikle, yaşlı hastalar

ve yüksek risk grubundaki diğ er hastalar için proaktif izleme ve yönetim stratejilerinin geliştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH) böbreğin, üç ay ve daha uzun süre devam eden yapısal ve fonksiyonel bozukluklarıdır (1). Aşağıdaki tablo-1 'de KBH'nın GFR ve albüminüriye göre evrelemesinden bahsedilmiştir. KBH tanımı, az miktarda bir proteinüriden son evre renal yetersizliğe kadar tüm evreleri kapsar. Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) ifadesiye, böbreklerin işlevlerini yerine getirememesi nedeniyle, toksik maddelerin, sıvı ve elektrolitlerin vücutta birikmesi ve HD(hemodiyaliz),PD(periton diyalizi) veya nakil gibi bir renal replasman tedavisi (RRT) uygulanmadığı durumda hastanın yaşamını yitireceği bir evreyi, yani KBH'nın 5. evresini tanımlar (2).

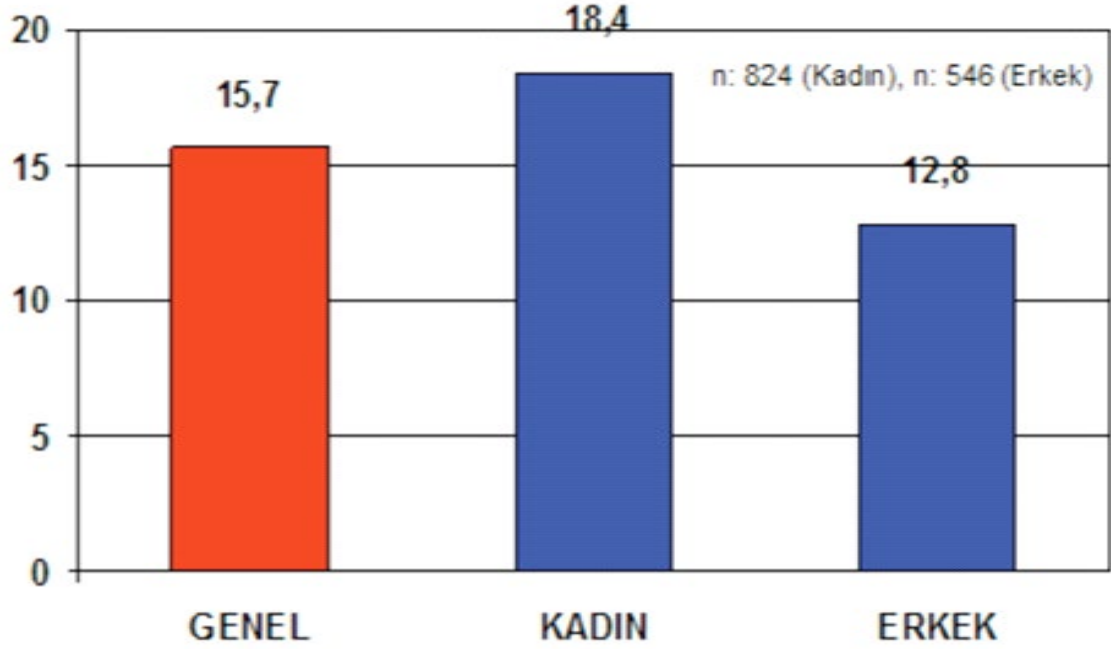
Tablo 2.1. KBH'nın GFR ve Albuminüri'ye göre sınıflandırılması

TABLO 1—KBH'nın GFR ve Albuminüri'ye göre sınıflandırılması						
KBH'nın GFR ve Albuminüri'ye göre sınıflandırılması						
GFR'ye göre Evreler (ml/dk/1.73m ²)	1	Normal ya da ↑	>90	Direkten Albuminüri (mg/gün)		
	2	Hafif ↓	60-89	A1	A2	A3
	3a	Hafif-Orta ↓	45-59			
	3b	Orta-ileri ↓	30-44	Normal ya da ↑	Orta ↑	İleri ↑
	4	İleri ↓	15-29	<30	30-300	>300
5	SDBY		<15			

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'den adapte edilmiştir.

KBH sık rastlanan, morbidite ve mortalitesi yüksek, farkındalığı ve erken teşhis oranı yüksek olmayan, önüne geçilebilen veya geciktirilebilin, yaşam kalitesini kötü yönde etkileyen, fazlaca ekonomik yüke neden olan bir hastalıktır. Başka bir ifadeyle KBH, halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir(3). KBH'nın insidans ve prevalansını tespit etmek hedefiyle toplum kökenli yapılan çalışmalarda serum kreatininin seviyesini esas alan tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) formülleri (CKD-EPI, MDRD) kullanılmaktadır. Dünyada 500 milyon civarında insan KBH olarak kabul edilmektedir(4). Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından Türkiye'de KBH prevalansını tespit etmeye yönelik olarak

yapılan CREDIT çalışmasında, 18 yaş üstü insanlarda KBH prevalansı % 15.7 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 2.1. CREDİT Çalışmasına Göre Erkek ve Kadında KBH sıklıkları

KBH yaygınlığı cinsiyet ve etnik kökene göre değişiklikler göstermektedir. Latin kökenlilerde ve Afro-Amerikalılarda KBH gelişme olasılığı beyaz ırka oranla daha yüksektir(5). Cinsiyet tipinin KBH üzerindeki etkisi ise tartışmaya açıktır. ABD datalarına göre kadın cinsiyette KBH görülme ihtimali erkeklere göre % 22 daha azdır(6). CREDIT çalışmasında ise KBH sıklığı kadınlarda % 18.4, erkeklerde ise % 12.8 bulunmuştur. Yaşlanmayla birlikte GFR düzeyi düşmektedir (40 yaşından sonra ortalama 1ml/dak/yıl)(7). KBH sıklığı yaşlanmayla birlikte artarmaktadır. CREDIT çalışmasında, 80 yaşın üzerindekielerde KBH sıklığı % 50'yi geçmektedir. Yine sonuçlara göre Türkiye'de KBH sıklığının kadınlarda, yaşlılarda, kırsal bölgede yaşayanlarda, bazı coğrafik bölgelerde (Marmara, Güneydoğu Anadolu) yaşayanlarda; hipertansiyon, diyabet ve kalp hastalığı olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

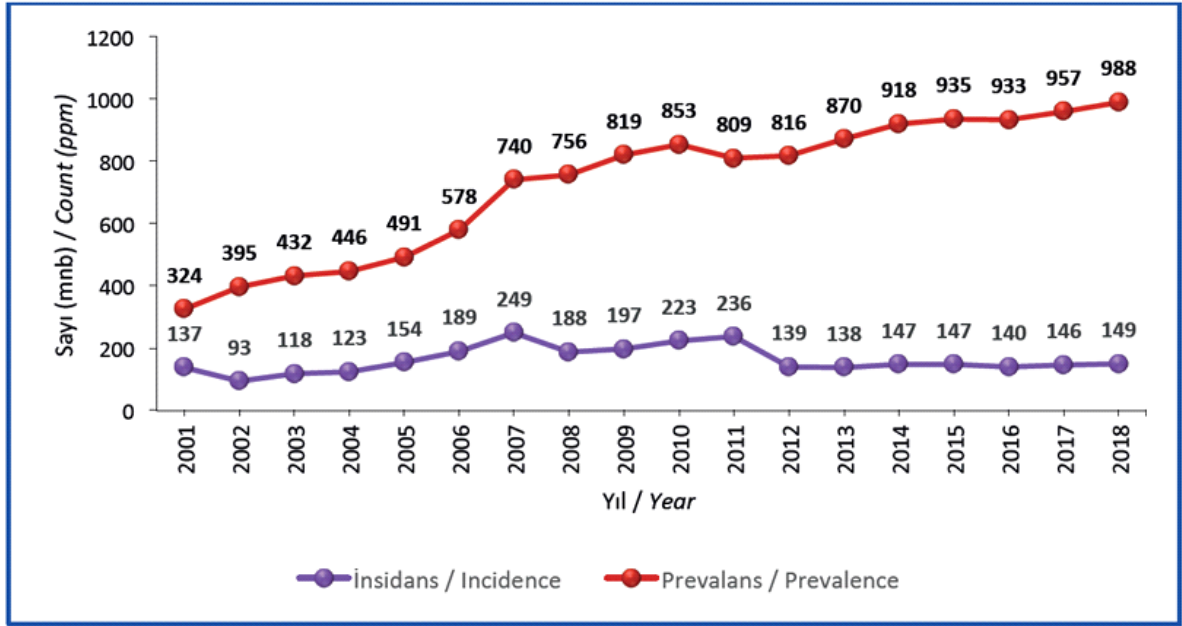
Tüm dünyada ve ülkemizde kronik böbrek hastalığının en sık nedeni Diyabetes Mellitustur (8). Bunu, hipertansiyon ve glomerüler hastalıklar izler (9). Tablo 2.2'de ülkemizin verilerine göre KBH'ya neden olan hastalıkların sıklıklarına göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 2.2. Türkiye’de Evre 5 KBH’nın etyolojik dağılımı

Tablo 2— Türkiye’de Evre 5 KBH’nın etyolojik dağılımı.	
KBH’nın nedenleri	%
Diyabetes Mellitus	28,8
Tip 1 DM	2,57
Tip 2 DM	26,2
Hipertansiyon	26.8
Glomerülonefrit	8,4
Polikistik böbrek hastalığı	3,3
Obstrüktif nefropati	1,8
Tübülointerstisyel nefrit	1,7
Renovasküler hastalık	0,7
Amiloidoz	0,7
Diğer	9,8
Nedeni bilinmeyen	18
Toplam	100

Türk Nefroloji Derneği 2017, Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry’sinden adapte edilerek alınmıştır.

KBH, toplum sağlığı açısından önemli ve ülkemizde zamanla renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı duyan hasta sayısının sürekli bir şekilde arttığı yaygın bir sorundur(10). Kalıcı böbrek hasarı oluşan hastalar, RRT (HD, PD ve renal transplantasyon) ihtiyacı duyan son dönem böbrek hastalığı (SDBH) evresine geçerler(11). Yalnızca SDBH’ye neden olmakla kalmayıp; hastaların önemli bir kısmında önemli kardiyovasküler, hematolojik ve metabolik komplikasyonlara yol açarak morbidite ve mortalite artışına yol açar (12). T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği raporuna göre 2018 senesinde Türkiye’de RRT ihtiyacı olan SDBH nokta prevalansı milyon nüfus başına 988.4 şeklinde tespit edilmiştir (bu sayıya çocuk hastalar dahildir). Türk Nefroloji Derneği 2018 senesine ait datalara göre, ülkemizde 81,055 hastaya RRT uygulanmaktadır. Bu hastaların %74.82’si HD, %21.24’ü renal transplantasyon ve %3.94’ü PD’dir (13). Grafik-2’de gösterilen prevalans artışı, KBH’nın dünya genelindeki gibi ülkemiz için de çok önemli bir halk sağlığı problemi olduğunu belirtmektedir(14). Bu yüzden RRT seçiminde hasta yaşam kalitesi ve tedavi maliyeti özen gösterilmelidir(15).



Grafik 2.1. Ülkemizde KBH Prevelansı ve İnsidansı

2.2. Renal Transplantasyon

Renal transplantasyon, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemlerinden birisidir (16) ve diyalizde kalmaya kıyasla hayatta kalma oranlarını ve yaşam kalitesini belirgin şekilde artırır (17).

Dünyada ilk kez 1954 senesinde ABD’de, hastanın monozigot ikizinden başarılı bir renal nakli ameliyatı yapılmıştır (18). Ülkemizde ise ilk renal transplantasyon 1975 senesinde canlı donörden yapılmış, ilk kadaverik renal nakil ise 1979’da yapılmıştır (19).

Renal transplantasyon, SDBY’nin en seçkin tedavisidir (20). Diyaliz tedavileri ile normal böbrek fonksiyonlarının %10-15’i sağlanabilirken, renal nakil ile böbrek fonksiyonları tama yakın oranlarda sağlanabilmektedir (21). Diyaliz tedavileri ile sadece renal ekskresyon işlevleri yerine getirilirken, renal transplantasyon ile böbreğin endokrin fonksiyonları da gerçekleştirilir. Bu yüzden ileri yaş dahil tüm yaş gruplarında renal transplantasyon, beklenen yaşam süresi ve yaşam kalitesi bakımından diyaliz tedavilerine göre üstündür (22). Renal nakilde canlı donörden veya kadaverik böbrekler kullanılabilir (23). Günümüzde 1 yıllık greft yaşam süresi, kadaverik nakillerde %92 iken, canlı vericiden nakillerde %97 civarındadır (24). Ülkemizde yılda yaklaşık 3.500 renal transplantasyon gerçekleştirilmektedir (25). Bu nakillerde %85 oranında canlı donörden alınan böbrek kullanılırken, %15 olguda kadaverik böbrekler kullanılmaktadır. Ülkemizde yaklaşık 30.000

hasta renal transplantasyon için böbrek beklemektedir. Mevcut nakil sayısı ihtiyacı karşılamaktan uzaktır (26).

Yıllar içinde rejeksiyon cevabının daha iyi anlaşılması, takrolimus ve siklosporinin daha mantıklı kullanımı ile rejeksiyonun engellenmesi, enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için uygulanan protokoller gibi gelişmeler renal transplantasyonun sonuçlarındaki gelişmeye önemli katkı vermiştir (27).

2.2.1.İmmünsüpresif Tedavi

Akut rejeksiyonu ve allograft kaybını önlemek için, HLA identik monozigotik ikizler arasında yapılan nakiller dışında, tüm böbrek transplant alıcılarına immünsüpresif tedavi uygulamak gerekir (28). Bu tedavi indüksiyon tedavisi ve idame tedavi olarak ikiye ayrılır:

2.2.2.İndüksiyon Tedavisi

İndüksiyon tedavisi, allograft reddi ihtimalini düşürmek için renal transplantasyon sırasında uygulanan immünsüpresif tedavidir (29). Genel olarak iki stratejiden biri uygulanır. Bir tanesi, yüksek dozda geleneksel immünsüpresif ajanlara dayanırken, diğer ve daha yaygın olarak kullanılan yöntem ise, T hücre tüketen veya interlökin (IL) 2 reseptörünü bloke eden antikörleri, daha düşük dozda geleneksel ajanlarla kombine halde kullanmaktır (30). İndüksiyon tedavisinin diğer hedefleri ise steroid veya kalsinörin inhibitörleri gibi ilaçların kullanımını azaltma ve bu sayede ilaç toksisitelerinden korunmadır. İndüksiyon tedavisi olarak daha yaygın tercih edilen tedaviler sırasıyla: anti-lenfosit antikörler(ATG gibi), İL-2 reseptör antagonistleri (basiliximab gibi) ve anti-CD20 antikörleri (ritüksimab gibi) (31).

2.2.3.İdame İmmünsüpresif Tedavi

İndüksiyon tedavisini, hastanede başlatılan ve allograftın ömrü boyunca devam eden (Bu yaklaşımın bir istisnası, monozigotik bir ikizden insan lökosit antijeni (HLA) ile aynı allograftların alıcılarıdır) idame immünosupresyon tedavisi takip eder (32).İdame rejimleri, etki mekanizmasına göre farklılık gösteren immünosüpresif ajanların bir kombinasyonundan oluşur.Bu strateji, her bir ajan sınıfıyla ilişkili morbidite ve mortaliteyi en aza indirirken, farklı etki mekanizmaları aracılığıyla genel etkinliği en üst düzeye çıkarır (33). Spesifik rejimler hastaya, nakil merkezine ve coğrafi bölgeye göre değişebilir. Mevcut başlıca

immünosüpresif ajanlar: Glukokortikoidler, Kalsinörin inhibitörleri (CNI'ler: takrolimus veya siklosporin), Antimetabolit ajanlar (MMF: mikofenolat mofetil), Rapamisin (mTOR) inhibitörleri (sirolimus veya everolimus) (34). Önerilen yaklaşım: bir CNI (ön planda takrolimus seçilmesi öneriliyor), bir anti-metabolit (MMF öneriliyor) ve bir glukokortikoidden oluşan üçlü immünsüpresif tedavidir. Bu tedavi ile bir yılda allogreft sağkalımının %90'dan fazla olduğunu ve akut ret oranlarının %20'den düşük olduğunu gösteren çeşitli randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler bulunmaktadır (35).

2.2.4.Double- J stent

Hepperlen ve ark. (36) "pigtail" polietilen anjiyografik kateteri, distal ayrılmanın önüne geçecek biçimde modifiye ettiler. Finney (37) silikon tüpün her iki tarafına da "Js" veya "pigtail" ekleyerek stentin gelişimini tamamladı.

Pigtail kateterler (D-J stent) günümüzde yaygın biçimde kullanılmaktadır. Günümüzdeki kateterler, daha çok uzama kapasitesi eklenen daha yumuşak silikon kateterlerdir (38). Üriner sistemde yabancı bir madde varlığında artmış bir idrar yolu enfeksiyonu insidansı kaçınılmaz olmaktadır (39). Taş gelişimi, renal pelvik perforasyon, üreter duvarından erozyon gelişimi, stent kırılması ya da migrasyonu diğer olası yan etkilerdir (40). Pigtail stentlerin tutulma süresinin ne kadar olacağı konusunda farklı görüşler bulunmaktadır (41). Ayrıca ne zaman kullanılacağı ve hangi çeşit kateterin seçilmesi gerektiği konusunda da görüş ayrılıkları vardır (42). Üroloji'de tıkanıklık ve üreteral kaçakta D-J stentlerin yararı tam anlamıyla bilinmemektedir. Bu yüzden nakil yapan cerrahlar yaygın olarak D-J stent kullanımına yönelmiştir. Ancak D-J stentin renal transplantasyonda rutin kullanımı enfeksiyon, hematüri, stent unutulması, stent migrasyonu, taş oluşumu, stent kırılması gibi riskler ve ek maliyet nedeni ile tartışmalıdır (43).

2.3.Renal Transplantasyon ve İdrar Yolu Enfeksiyonu

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), renal nakilden sonra en sık görülen enfeksiyondur (44). İYE, bakteriyemi gelişimi,allograft fonksiyonunun bozulması, akut T hücreli aracılı ret ve allograft kaybı dışında hospitalizasyon ve mortalitenin artmasıyla ilişkilidir(45). İYE nedenli morbidite ve mortalite, rekürren ve/veya şiddetli sepsisten kaynaklanabilir(46).

Renal transplantasyon alıcıları arasında bildirilen İYE prevalansı yüzde 7 ila 80 arasında değişen geniş bir aralıkta değişmektedir (47). Bu değişkenlik, çalışmalar arasında İYE tanımı, coğrafi konum, takip süresi ve profilaktik antibiyotik rejimlerindeki farklılıklar

ile açıklanabilir(48). İYE'ler nakil sonrası herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir ancak en sık nakil sonrası ilk yılda görülür (49). Bakteriüri, asemptomatik bakteriüri, komplike olmayan İYE, komplike İYE ve tekrarlayan İYE şeklinde karşımıza çıkabilir(50). Risk faktörleri çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda incelenmiştir ve şunları içermektedir: Kadın cinsiyeti, ilerlemiş yaş, transplantasyon öncesinde tekrarlayan İYE, vezikoüreteral reflü, üretral kateterizasyon, üreteral stent yerleştirme, ölen donörden renal transplantasyon, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı öyküsü, gecikmiş greft fonksiyonu (51).

Renal transplantasyon sonrası İYE genellikle gram-negatif bakterilerden (%56 ila 90) kaynaklanır ve *Escherichia coli* en sık rastlanan organizmadır. Diğer sık görülen gram-negatif üropatojenler arasında *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae* bulunmaktadır (52).

Nakil tıbbında önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, alıcılar greft fonksiyonunu ve hasta sağlığını engelleyebilecek birçok komplikasyon riski altında kalmaya devam etmektedir (53). Özellikle yaygın bir komplikasyon olan idrar yolu enfeksiyonları (İYE'ler), nakil sonrası karşılaşılan en yaygın enfeksiyon sorununu temsil etmekle kalmaz, aynı zamanda uzun dönem greft sonuçları için bir prognostik gösterge olarak da hizmet eder (54). Renal transplantasyon alıcılarında İYE görülme sıklığı genel popülasyona göre belirgin derecede daha yüksektir ve nakil sonrası ilk yıl içinde %35 ile %79 arasında bildirilmiştir (55). Ek çalışmalar bu bulguları desteklemekte ve İYE tanımlarındaki farklılıklar ve immünosupresif rejimlerdeki farklılıklar nedeniyle bu hasta popülasyonunda İYE prevalansının geniş bir yelpazede değiştiğini öne sürmektedir (56). Bu enfeksiyonlar, asemptomatik bakteriüri'den hayatı tehdit eden ürosepsise kadar değişen karmaşık bir klinik sorun teşkil eder ve bu nedenle postoperatif bakım ve izlemde nüanslı bir yaklaşımı gerektirir. Nakil sonrası İYE'ler sadece alıcı morbiditesi ile ilgili değildir; akut piyelonefrit, greft reddi ve KBH potansiyeli ile de yakından ilişkilidir ve nihayetinde hem greft hem de hasta sağkalımı üzerinde etkileri vardır (57).

Renal transplantasyon alıcılarının İYE'lere olan yatkınlığı birkaç faktöre bağlanabilir. Organ reddini önlemek için kritik olan anti-rejeksiyon ilaçlarının immünomodülatör etkileri, hastaları enfeksiyon etkenlerine yatkın hale getiren immünoompromize bir durum yaratır. Bu durum, enfeksiyon odağı olabilecek üreteral stentlerin varlığı gibi cerrahi kaynaklı anatomik değişikliklerle daha da pekişir (58). Donör ve alıcı değişkenleri arasındaki etkileşim — yaş, cinsiyet, altta yatan komorbiditeler ve anatomik veya ürolojik anormallikler — da önemli bir rol oynar. Bu faktörler, nakil cerrahisinin kendisinin karmaşıklıklarıyla daha da belirginleşir ve İYE gelişimi için ek risk faktörleri ortaya çıkarabilir(59).

2.4. İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Böbrek Fonksiyonu Üzerindeki Fizyolojik Mekanizmaları

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), birkaç fizyolojik mekanizma aracılığıyla böbrek fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir(60). Bir İYE'nin tetiklediği enflamatuvar yanıt, böbrek fonksiyonunda ani bir düşüşle karakterize edilen akut böbrek hasarına yol açabilir. Kronik ve tekrarlayan İYE'ler, böbrek parankiminde skarlaşma ve fibroze neden olarak zamanla böbrek fonksiyonunda kademeli bir kayba yol açar (61). Yapışkanlar ve toksinler gibi virülans faktörlerine sahip olan E. Coli gibi bakterilerin varlığı, doku hasarını ve enflamasyonu şiddetlendirebilir (62). Ayrıca, şiddetli İYE'ler tarafından tetiklenen sistemik inflamatuvar yanıtlar, sitokin salınımına yol açarak böbrek hemodinamiği ve fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir(63).

3.MATERYAL METOD

3.1.Amaçlar ve Hedefler

Bu çalışma, nakil sonrası İYE kapsamlı bir şekilde anlaşılmasının, bu çeşitli risk unsurlarını entegre eden çok faktörlü bir analiz gerektirdiğini öne sürmektedir. Mevcut literatür, bu kohorttaki İYE'lerin tanımlayıcı epidemiyolojisi bakımından zengin olmasına rağmen, İYE'lerin renal greft fonksiyonu üzerindeki uzun vadeli etkisini, özellikle glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değişikliklerini inceleyen nicel bir sentezden yoksundur. GFR, nefron fonksiyonunun kritik bir göstergesi olmasının yanı sıra, naklin başarısı ve alıcının uzun ömürlülüğünün de belirleyicisidir(64).

3.1.1.Spesifik Amaçlar ve Hedefler

- Nakil sonrası renal transplantasyon alıcılarında İYE insidansını ve türlerini nicel olarak belirlemek.
- Nakil sonrası GFR değişiklikleri üzerinde İYE'lerin, özellikle belirli patojen organizmaların etkisini analiz etmek.
- GFR değişikliklerini etkileyebilecek demografik, klinik ve tedaviye bağlı değişkenleri belirlemek ve kontrol etmek.
- Renal transplantasyon alıcılarında greft fonksiyonunu ve hasta sonuçlarını optimize etmek için İYE yönetimine yönelik kanıta dayalı öneriler sunmak.

Araştırmamız, İYE'ler ve nakil sonrası GFR varyasyonu arasındaki ilişkiyi — belirli patojen organizmalar da dahil olmak üzere — incelerken, demografik, klinik ve tedaviye bağlı değişkenlerin bir dizi kontrolünü sağlar. Her bir değişkenin katkılarını ayrıştırarak, çalışma, İYE ile ilgili faktörlerin greft fonksiyonu üzerindeki öngörü kapasitesini aydınlatmayı amaçlamaktadır.

Ortaya çıkan kanıtlar, özellikle Escherichia coli ve Klebsiella türleri gibi belirli patojenleri içeren İYE türlerinin ve ardından uygulanan tedavi stratejilerinin, GFR sonuçları üzerinde farklı bir etki yaratabileceğini öne sürmektedir (65). Bu nedenle, bu değişkenlerin ayrıntılı bilgisinin nakil sonrası bakım için prognostik modelleri önemli ölçüde geliştirebileceğini hipotez ediyoruz. Bu analizin sonuçları, bağışıklık baskılayıcıların seçiminden izleme protokollerinin tasarımına kadar klinik uygulamalara rehberlik etme

potansiyeline sahiptir ve renal transplantasyon alıcılarında İYE'lerin olumsuz etkilerini azaltmayı amaçlamaktadır.

Özetle, bu araştırma, renal transplantasyon sonrası komplikasyonlar hakkında istatistiksel olarak doğrulanmış bir çerçeveye katkıda bulunmayı amaçlamaktadır. İYE'lerin varlığında GFR değişikliklerini etkileyen anahtar değişkenleri belirleyerek, hasta yönetim stratejilerini dönüştürebilecek ve nihayetinde nakil sonrası greft sağkalımı ve hasta yaşam kalitesini iyileştirebilecek uygulanabilir bilgiler sağlamayı umuyoruz.

3.2. Metodlar

3.2.1. Veri Seti Açıklaması ve Toplanması

Bu çalışma, Ocak 2010'dan Aralık 2023'e kadar gerçekleştirilen nakilleri kapsayan, merkezimizdeki 345 renal transplantasyon alıcısından elde edilen titizlikle derlenmiş bir veri setini kullanmıştır. Veri seti, merkezin ENLİL sisteminden elde edilen kapsamlı hasta tıbbi kayıtlarından derlenmiştir. Veri toplama, demografik bilgiler, ayrıntılı klinik geçmişler, post-operatif komplikasyonlar ve uzun vadeli tedavi sonuçları da dahil olmak üzere geniş bir değişken yelpazesini yakalamaya odaklanmıştır.

Veri seti, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (BMI) gibi demografik değişkenlerin yanı sıra renal replasman tedavisinin süresi ve türü, immünoşüpresif rejimler ve idrar yolu enfeksiyonları (İYE'ler) gibi pre-operatif durumlar / post-operatif komplikasyonlar da dahil olmak üzere klinik değişkenleri kapsamaktadır. Amaç, nakil sonrası sonuçları etkileyen çok yönlü faktörlere dair içgörüler sağlayabilecek kapsamlı bir veri seti oluşturmaktır.

Bu retrospektif analiz için etik onay, çalışmanın katı etik standartlara uygun olmasını sağlayan kurumun etik kurulundan alınmıştır. Tüm veri işleme prosedürleri, hasta gizliliğini ve veri güvenliğini sağlamak için Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (KVKK) ile uyumlu olarak gerçekleştirilmiştir. Analiz öncesinde, çalışmaya dahil edilen hastalarla ilgili tüm kişisel tanımlayıcılar kaldırılarak sıkı bir anonimlik sağlanmıştır. Bu etik çerçeve, araştırmanın bütünlüğünü ve güvenilirliğini korumada hayati öneme sahiptir.

3.2.2. Etik Hususlar ve Veri Anonimleştirme

Bu çalışmada etik hususlar ön planda tutulmuştur. Tüm hasta verileri, bireysel gizliliği korumak için anonimleştirilmiştir. Kişisel tanımlayıcılar kaldırılmış ve hasta gizliliğini sağlamak için yerine benzersiz kodlar konulmuştur. Veriler, yalnızca yetkili

araştırma personelinin erişebileceği güvenli, şifreli bir veritabanında saklanmıştır. Çalışma hasta gizliliğini ve veri güvenliğini korumak için KVKK düzenlemelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

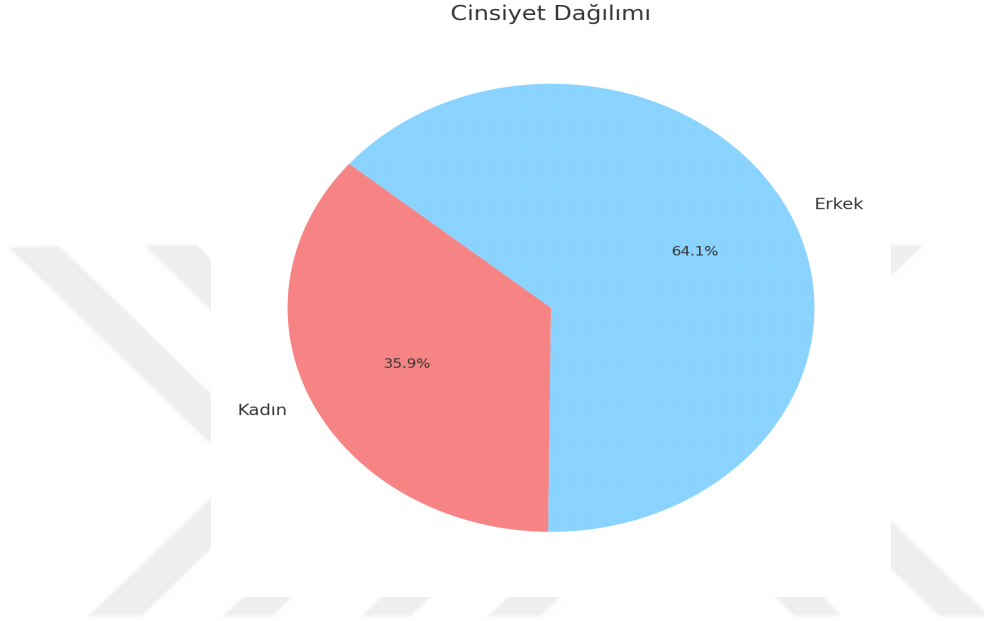
Güçlü veri anonimleştirmesini sağlamak için birkaç adım atılmıştır. İlk olarak, isimler, adresler gibi tüm doğrudan tanımlayıcılar veri setinden çıkarılmıştır. Yeniden tanımlamaya yol açabilecek dolaylı tanımlayıcılar da dikkatle gözden geçirilmiş ve yönetilmiştir. Anonimleştirilmiş veri seti daha sonra şifreli bir formatta saklanmış ve erişim yalnızca yetkili kişiler ile sınırlandırılmıştır. Veri koruma politikalarına uyumu sağlamak için düzenli denetimler yapılmıştır.

3.3.İstatistiksel analiz

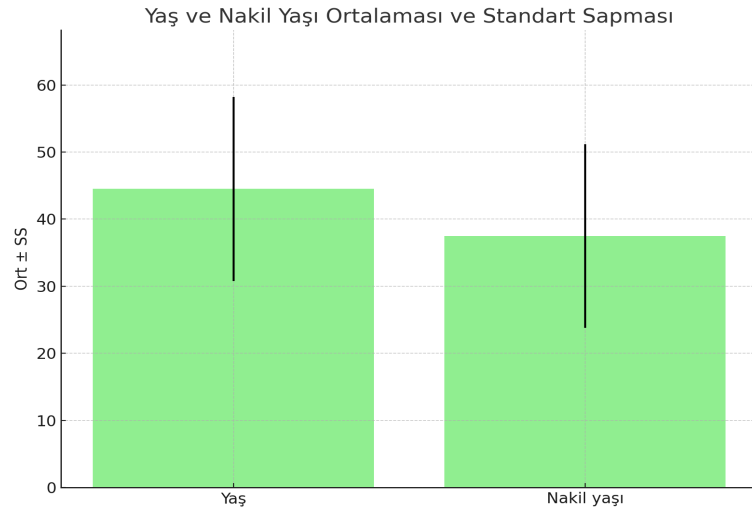
Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında student t testi, ikiden fazla değişkenlerin karşılaştırılmasında One Way ANOVA analizi yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde Pearson korelasyon testinden yararlanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya 124'ü (%35,9) kadın ve 221'i (%64,1) erkek olmak üzere toplam 345 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalamaları $44,5 \pm 13,7$ yıl olup nakil yaşı ortalaması $37,5 \pm 13,7$ yıldır (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2).

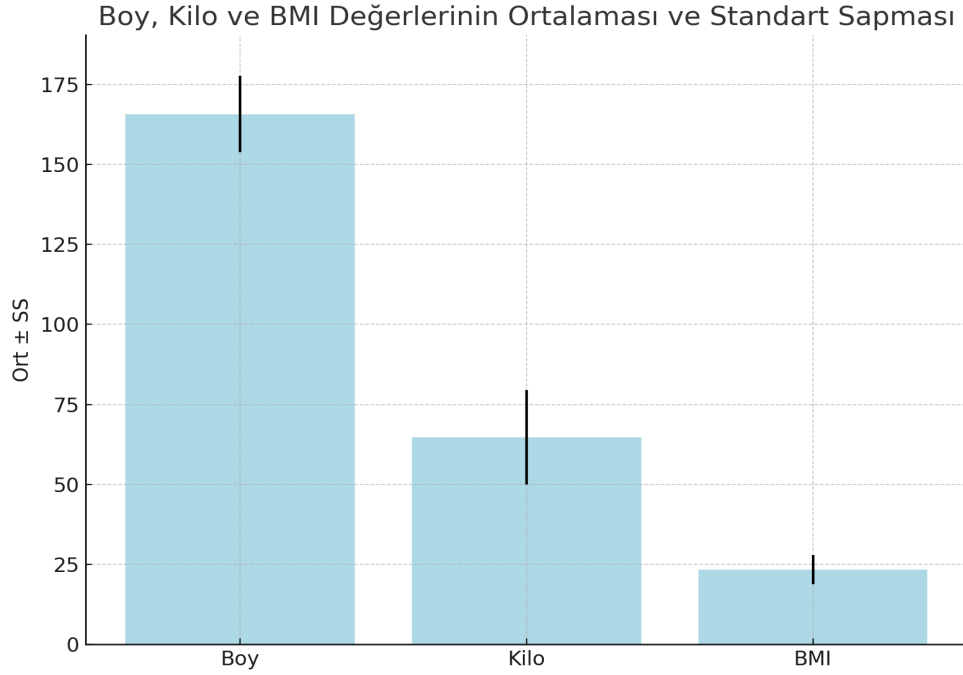


Şekil 4.1. Cinsiyet Dağılımı



Şekil 4.2. Yaş ve Nakil Yaşı Ortalaması ve Standart Sapması

Hastaların boy ortalaması $165,7 \pm 11,9$ cm, kilo ortalaması $64,7 \pm 14,7$ kg ve BMI ortalaması ise $23,4 \pm 4,5$ kg/m²'dir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Hastaların antropometrik özellikleri

Hastaların 258'i (%74,8) RRT almış olup bunların 188'i (%72,9) HD ve 70'i (%27,1) PD olmuş ve ortalama RRT süresi $45,4 \pm 56,2$ aydır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların RRT durumları

		n	%
RRT alma durumu	Evet	258	74,8
	Hayır	87	25,2
RRT tipi	HD	188	72,9
	PD	70	27,1
RRT süresi, Ort±SS		45,4±56,2	

Hastaların 262'sinin (%75,9) donörü canlı iken 83'ünün (%24,1) kadavradır. 107'si (%31) sağ, 231'i (%67) sol ve 7'si (%2) hem sağ hem de sol şeklindedir. Hastaların 288'ine

(%83,5) stent uygulanmış iken 227'si (%65,8) klasik, 118'i (%34,2) laparoskopik uygulanmıştır (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Hastaların donörle ilgili özellikleri

		n	%
Donör tipi	Canlı	262	75,9
	Kadavra	83	24,1
Lateralite	Sağ	107	31,0
	Sol	231	67,0
	Sağ+sol	7	2,0
Stent	Var	288	83,5
	Yok	57	16,5
Donör nefrektomi	Klasik	227	65,8
	Laparoskopik	118	34,2

Hastaların 320'si (%92,8) indüksiyon olarak ATG, 25'i (%7,2) Basiliximab almıştır. Hastaların 341'i (%98,8) immunsupresif olarak takrolimus, 4'ü (%1,2) siklosporin almıştır. Hastaların 275'i (%79,9) anti-proliferatif olarak MMF, 47'si (%13,6) azatiopirin, 23'ü (%6,7) everolimus almıştır. Hastaların 337'si (%97,7) steroid almıştır (Tablo 4.3.).

Hastaların 206'sında (%59,7) İYE üremiş olup 131'inde (%38) İYE nedeni ile yatış olmuştur. Yatış sayısı ortalama $2,6 \pm 2,6$ olup yatışta GFR'de düşme oranı ortalaması $35,6 \pm 18,9$ şeklindedir. Hastaların 142'sinin (%41,2) üreme olmuştur. Tedavi verilen hastaların 133'üne (%64,9) IV ve 72'sinde (%35,1) oral tedavi verilmiştir (Tablo 4.4.).

Tablo 4.3. Hastaların tedavileri

		n	%
İndüksiyon	ATG	320	92,8
	Basiliximab	25	7,2
İmmunsupresif	Takrolimus	341	98,8
	Siklosporin	4	1,2
Anti-proliferatif	MMF	275	79,7
	Azatiopirin	47	13,6
	Everolimus	23	6,7
Steroid	Var	337	97,7
	Yok	8	2,3

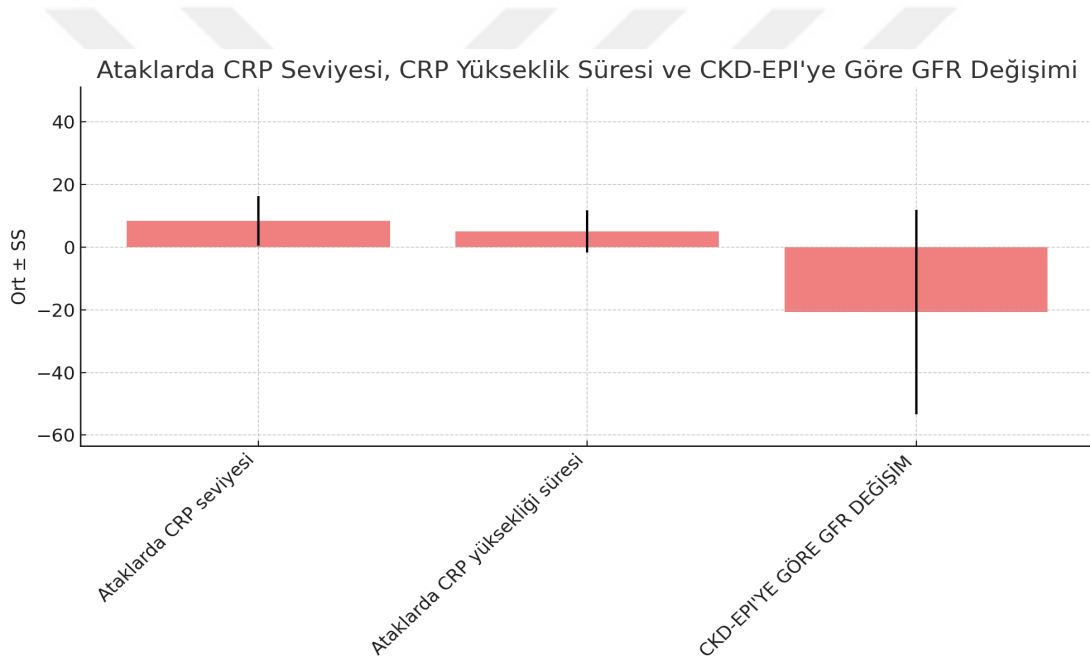
Tablo 4.4. Hastaların İYE durumu

		n	%
İYE	Var	206	59,7
	Yok	139	40,3
İYE nedeni ile yatış durumu	Var	131	38,0
	Yok	214	62,0
Yatış sayısı, Ort±SS		2,6±2,6	
Yatışta GFR'de düşme ..(CKD-EPI), Ort±SS		35,6±18,9	
Üreme	Var	142	41,2
	Yok	203	58,8
Ne üremiş	Acinetobacter	1	0,7
	Candida	4	2,8
	E.Coli	83	58,5
	Enterokok	12	8,5
	Klebsiella	32	22,5
	Morganella	2	1,4
	Proteus	2	1,4
	Pseudomonas	5	3,5
	Stenotrophomonas	1	0,7
Tedavi	IV	133	64,9
	Oral	72	35,1

Hastaların ataklarda CRP düzeyi ortalaması $8,4\pm7,9$ iken CRP yükseklik süresi ortalama $5,0\pm6,7$ gündür. Hastaların CKD-Epi'ye göre GFR değişim oranı ortalaması $-20,7\pm32,7$ şeklindedir (Tablo 4.5.)(Şekil 4.4.).

Tablo 4.5. Hastaların CRP ve GFR durumları

	Ort $\pm$ SS
Ataklarda CRP seviyesi	$8,4\pm7,9$
Ataklarda CRP yükseklik süresi	$5,0\pm6,7$
CKD-EPI'YE GÖRE GFR DEĞİŞİM	$-20,7\pm32,7$



Şekil 4.4. Hastaların CRP ve GFR durumları

Kadınların CKD-EPI'YE göre GFR değişim yüzdesi ortalaması erkeklerinkinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,027$). Anti-proliferatif türleri arasında GFR değişim yüzdesi ortalaması açısından anlamlı farklılık görülmüş olup bu farklılık sadece MMF alanlar ile Everolimus alanlar arasındaki farktan kaynaklanmış ve Everolimus alanların değişimi daha yüksektir ($p=0,003$). İYE nedeni ile yatış yapılanların CKD-EPI'YE göre GFR değişim yüzdesi ortalaması yatış yapılmayanlarınkinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Üreme olanların CKD-EPI'YE göre GFR değişim yüzdesi ortalaması üreme olmayanlarınkinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4.6. Çeşitli parametrelerin GFR değişiminin karşılaştırılması

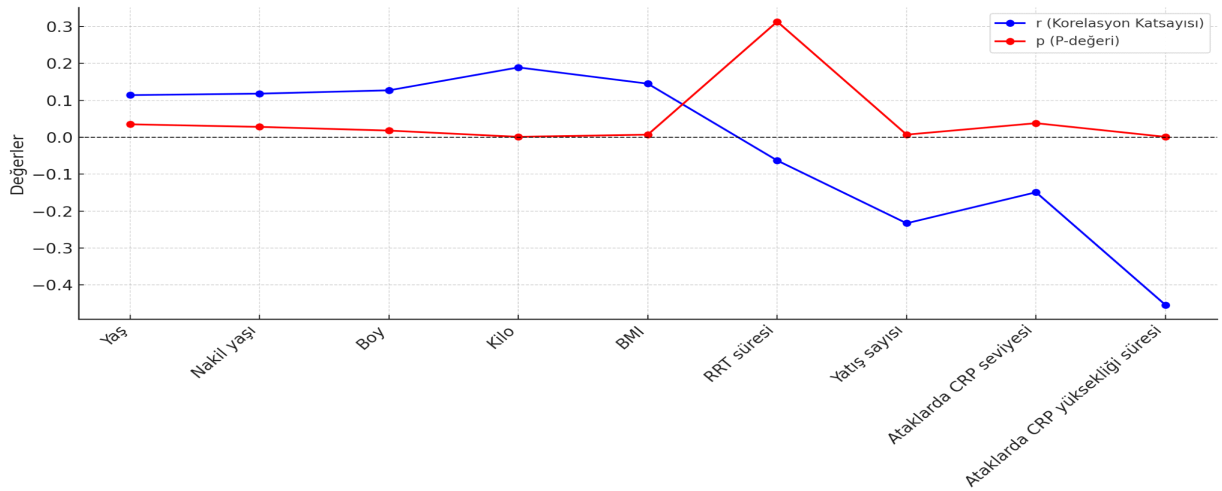
		CKD-EPI'YE göre GFR değişim	
		Ort±SS	p*
Cinsiyet	Kadın	-25,85±30,57	0,027
	Erkek	-17,76±33,61	
RRT alma durumu	Evet	-19,68±31,62	0,335
	Hayır	-23,60±35,87	
RRT tipi	HD	-18,41±31,64	0,290
	PD	-23,10±31,53	
Donör tipi	Canlı	-20,70±34,49	0,978
	Kadavra	-20,58±26,63	
Lateralite	Sağ	-19,47±28,89	0,902**
	Sol	-21,20±34,36	
	Sağ+sol	-21,51±37,56	
Stent	Var	-20,86±31,37	0,808
	Yok	-19,71±39,21	
Donör nefrektomi	Klasik	-20,33±34,10	0,793
	Laparoskopik	-21,31±30,07	
İndüksiyon	ATG	-20,58±32,12	0,863
	Basiliximab	-21,76±40,55	
İmmüsupresif	Takrolimus	-20,42±32,69	0,186
	Siklosporin	-42,20±33,44	
Anti-proliferatif	MMF	-17,74±32,21 ^a	0,003**
	Azatiopirin	-29,52±32,60 ^{a,b}	
	Everolimus	-37,57±32,29 ^b	
Steroid	Var	-20,70±33,04	0,918
	Yok	-19,49±16,47	
İYE nedeni ile yatış durumu	Var	-40,08±32,96	<0,001
	Yok	-8,78±26,34	
Üreme	Var	-39,22±30,84	<0,001
	Yok	-7,69±27,39	

* Student t testi, ** One Way ANOVA analizi uygulanmıştır.

Yapılan korelasyon analizinde CKD-EPI'YE göre GFR değişim ile yaş, nakil yaşı, boy, kilo ve BMI arasında pozitif yönde; CKD-EPI'YE göre GFR değişim ile yatış sayısı, ataklarda CRP seviyesi ve ataklarda CRP yükseklik süresi arasında ise negatif yönde anlamlı korelasyon görülmüştür (Tablo 4.7.) (Grafik 4.1.).

Tablo 4.7. CKD-EPI'YE göre GFR değişimin korelasyonu

CKD-EPI'YE göre GFR değişim		
	r	p
Yaş	0,114	0,035
Nakil Yaşı	0,118	0,028
Boy	0,127	0,018
Kilo	0,189	<0,001
BMI	0,145	0,007
RRT Süresi	-0,063	0,313
Yatış Sayısı	-0,233	0,007
Ataklarda CRP seviyesi	-0,149	0,038
Ataklarda CRP yükseklik süresi	-0,454	<0,001

**Grafik 4.1.** CKD-EPI'YE göre GFR değişimin korelasyonu

Kadınlarda İYE görölme oranı (%78,2) erkeklerin İYE olma oranından (%49,3) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). İYE olanların boy ortalaması İYE olmayanların boy ortalamasından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,002$). Stent takılanlarda İYE görölme oranı (%62,2) stent takılmayanlarda İYE olma oranından (%47,4) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,038$). Anti-proliferati olarak MMF kullanılanların %56,7'sinde, azatiopirin kullanılanların %66'sında ve everolimus kullanılanların ise %82,6'sında İYE görölmuş olup aralarında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,033$). İYE olanların CKD-EPI'YE göre GFR değişim ortalaması İYE olmayanların ortalamasından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)(Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Çeşitli parametrelerin İYE durumuna göre karşılaştırılması

		İYE var		İYE yok		p*
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	97	78,2	27	21,8	<0,001
	Erkek	109	49,3	112	50,7	
Yaş		44,7±14,2		44,1±13,0		0,695**
Nakil yaşı		37,8±14,2		37,0±13,0		0,580**
Boy		164,1±12,1		168,1±11,2		0,002**
Kilo		63,4±15,1		66,6±13,8		0,059**
BMİ		23,4±4,7		23,5±4,2		0,871**
RRT alma durumu	Evet	156	60,5	102	39,5	0,622
	Hayır	50	57,5	37	42,5	
RRT süresi		50,1±57,1		38,1±54,2		0,094**
RRT tipi	HD	109	58,0	79	42,0	0,181
	PD	47	67,1	23	32,9	
Donör tipi	Canlı	153	58,4	109	41,6	0,377
	Kadavra	53	63,9	30	36,1	
Lateralite	Sağ	59	55,1	48	44,9	0,459
	Sol	142	61,5	89	38,5	
	Sağ+sol	5	71,4	2	28,6	
Stent	Var	179	62,2	109	37,8	0,038
	Yok	27	47,4	30	52,6	
Donör nefrektomi	Klasik	131	57,7	96	42,3	0,293
	Laparoskopik	75	63,6	43	36,4	
İndüksiyon	ATG	191	59,7	129	40,3	0,976
	Basiliximab	15	60,0	10	40,0	
İmmüsupresif	Takrolimus	204	59,8	137	40,2	0,690
	Siklosporin	2	50,0	2	50,0	
Anti-proliferatif	MMF	156	56,7	119	43,3	0,033
	Azatiopirin	31	66,0	16	34,0	
	Everolimus	19	82,6	4	17,4	
Steroid	Var	200	59,3	137	40,7	0,482
	Yok	6	75,0	2	25,0	
CKD-EPI'YE göre GFR değişim		-34,69±31,76		,11±21,08		<0,001**

*Kikare analizi, **Student t testi uygulanmıştır.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmanın bulguları, renal transplantasyon alıcıları arasında GFR değişikliklerini etkileyen faktörler hakkında önemli katkılar sağlamaktadır. Özellikle, İYE rolü önemli bir endişe alanı olarak vurgulanmaktadır. Bu sonuçları mevcut literatürle, örneğin Yıldız, A. ve ark. 2020 tarihli çalışmasında ve Schnuelle, P. ve ark. çalışması ile karşılaştırarak, renal transplantasyon bağlamında demografik faktörler, klinik müdahaleler ve hasta sonuçları arasındaki karmaşık etkileşimi daha iyi anlayabiliriz(66)(67).

İYE, Ünal, S. ve ark. tarafından yapılan 2018 yılındaki çalışmasında da bahsedilmiş olduğu üzere renal transplantasyon sonrası iyi belgelenmiş bir komplikasyon olup, greft fonksiyonunu önemli ölçüde etkileyebilir (68). Bu çalışma, İYE'lerin varlığı ile GFR'deki azalma arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiyi göstererek Eren, N. ve ark. 2021 yılındaki çalışması ve El Amari, E. B. ve ark 2011 yılındaki çalışmalardaki bulgularını desteklemektedir (69, 70). Çalışmada İYE'ler ile GFR arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmakla birlikte, bu ilişki daha önceki çalışmalar tarafından desteklenmektedir. Örneğin, Abbott ve ark., İYE'lerin sadece renal transplantasyon alıcılarında yaygın olmadığını, aynı zamanda daha yüksek greft disfonksiyonu ve hasta morbiditesi oranlarına katkıda bulunduğunu vurgulamıştır (71). Yine Kılıç, M. ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan çalışmada da bu duruma dikkat çekilmiştir (72).

İYE'lerin GFR üzerindeki olumsuz etkisinin olası bir açıklaması, enfeksiyonların tetiklediği enflamatuvar yanıttır. Özellikle İYE'ler, böbrek parankiminde doğrudan hasara yol açabilecek akut piyelonefrit ile sonuçlanabilir. Bu enflamatuvar yanıt, Sobel, J. D. ve ark. tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada da bahsedildiği gibi tekrarlayan veya tedavi edilmeyen durumlarda fibrozis ve kronik hasara yol açarak GFR'de kademeli bir düşüşe neden olabilir (73). Ayrıca, çalışmanın bulguları, yaşlı alıcılar ve tekrarlayan İYE'ler yaşayan kişilerin bu düşüşe karşı özellikle savunmasız olduğunu göstermekte olup, bu popülasyonlarda hedeflenmiş önleyici tedbirlerin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Yaş, bu çalışmada GFR azalmasının önemli bir öngörücüsü olarak ortaya çıkmıştır ve bu durum, Kasiske, B. L. ve ark. 2011 yılında yaptığı çalışmada olduğu gibi renal transplantasyon ile ilgili literatürde geniş bir şekilde belgelenmiştir. Yaşlanmanın böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisi iyi bilinmekte olup, birçok çalışma, yaşlı nakil alıcılarının karşılaştığı zorlukları vurgulamaktadır(74). Lentine ve ark. (2014), yaşlı hastaların greft disfonksiyonu yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu, bunun büyük ölçüde yaşa bağlı

böbrek fizyolojisindeki değişikliklerden kaynaklandığını belirtmiştir. Bu değişiklikler arasında glomerüloskleroz, azalan nefron sayısı ve tübüler fonksiyonun bozulması yer alır(75, 76).

Nakil bağlamında, bu yaşa bağlı değişiklikler, greftin konakçı ortamına adaptasyonunun getirdiği ek stresle daha da karmaşık hale gelmektedir. Yaşlı alıcılar, İYE gibi enfeksiyonlardan, akut reddedilme epizodlarından veya iskemi-reperfüzyon hasarından kaynaklanan böbrek hasarlarından kurtulma yeteneği açısından da daha zayıf olduğu, 2013 yılında Singh, P. ve ark. yaptığı çalışmada gösteildiği gibi literatürde yer almaktadır (77). Bu çalışmanın bulguları, yaşa özel nakil sonrası bakım stratejilerinin gerekliliğini pekiştirmektedir. Örneğin, yaşlı yetişkinlerde böbrek fonksiyonunun daha yakından izlenmesi, enfeksiyonlar ve hipertansiyon gibi değiştirilebilir risk faktörlerini erken müdahalelerle ele almak, greft fonksiyonunu korumada hayati öneme sahip olabilir.

Ayrıca, yaş ile immünosüpresif rejim ve komorbid durumlar gibi diğer faktörler arasındaki etkileşimlerin daha fazla araştırılması gerekmektedir. Yalçın, S. ve ark. 2018'de yaptığı çalışmada da bahsedildiği üzere yaşlı hastalar, immünosüpresif tedaviyle ilgili komplikasyonlar, nefrotoksisite, enfeksiyonlar ve kardiyovasküler olaylar gibi daha yüksek risk altındadır (78). Bu riskler, enfeksiyonlar ve maligniteler riskini artıran aşırı immünosüpresyon ile greft reddi riskini artıran yetersiz immünosüpresyon arasında dikkatli bir denge gerektiren bir yönetim stratejisi gerektirir.

Renal transplantasyon sonuçlarındaki cinsiyet farklılıkları literatürde önemli bir tartışma konusu olmuş ve bu çalışma, erkek ve kadın alıcılar arasındaki GFR azalmasında belirgin bir fark göstererek bu tartışmaya katkıda bulunmaktadır. Neugarten, J. ve ark. 2019 senesindeki çalışması, erkeklerin kadınlara kıyasla daha belirgin bir GFR düşüşü yaşadığı bulgusu, nakil sonrası böbrek sonuçlarını etkileyen biyolojik farklılıklar olduğunu göstermektedir(79).

Bu cinsiyet farklılığının olası bir açıklaması, östrojenin böbrek fonksiyonunu koruyucu etkisidir. Maric-Bilkan, C. ve ark. 2008 tarihli çalışmasında östrojenin enflamasyonu azaltarak, fibrozisi önleyerek ve immün yanıtları modüle ederek koruyucu etkiler gösterdiği tespit edilmiştir (80). Bu durum, özellikle premenopozal kadın alıcıların erkeklere göre daha iyi greft sonuçlarına sahip olmasını açıklayabilir.

Ayrıca, erkekler ve kadınlar arasındaki vücut kompozisyonu farkları, GFR ölçümlerini ve sonuçlarını etkileyebilir. Erkekler genellikle daha yüksek kas kütesine sahip

olup, bu durum serum kreatinin seviyelerini yükseltebilir ve gerçek böbrek fonksiyonunu tam olarak yansıtmayabilir. Bu durum, kreatinin bazlı denklemler kullanıldığında erkeklerde GFR'nin düşük tahmin edilmesine yol açabilir. Ayrıca, Özkan, G. ve ark. 2016 yılındaki çalışması ve Verhave, J. C. ve ark. tarafından yapılan çalışmada erkeklerin hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbid durumları daha sık yaşama olasılığı daha yüksek olup, bu durumlar nakil sonrası böbrek fonksiyon bozukluğunu şiddetlendirebilir(81, 82).

Bu bulguların klinik sonuçları önemli olup, renal transplantasyon sonrası cinsiyete özgü risklerin anlaşılması, post-transplant bakım yaklaşımlarının daha kişiselleştirilmesine yol açabilir. Örneğin, erkek alıcılarda kan basıncı ve kardiyovasküler sağlığın daha yakından izlenmesi ve immünosüpresif tedaviye yapılacak potansiyel ayarlamalar, bu popülasyonda daha kötü greft sonuçları ile ilişkili bazı riskleri hafifletebilir.

Bu çalışmanın en çarpıcı bulgularından biri, yaş ile İYE görülmesi arasındaki etkileşimdir. Özellikle İYE geçiren yaşlı alıcıların GFR'de daha belirgin bir düşüş yaşadığı gözlenmiştir. Bu bulgu, Butler, A. M. ve ark. yaptığı bir çalışmada ve Yavuz, M. ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışma olduğu gibi yaşlı bireylerin bağışıklık fonksiyonlarındaki yaşa bağlı değişiklikler nedeniyle enfeksiyonlardan sonra iyileşme yeteneklerinin azaldığını öne süren mevcut literatürle uyumludur(83, 84). Yende ve Tuomanen (2011), yaşlanmanın hem doğuştan gelen hem de edinilmiş bağışıklık yanıtlarında azalmaya neden olduğunu ve bu durumun yaşlı yetişkinleri enfeksiyonlara ve bunların komplikasyonlarına karşı daha savunmasız hale getirdiğini belirtmişlerdir (85).

Renal transplantasyon bağlamında, bu etkileşim yaşlı alıcıların İYE'lerin etkilerini daha agresif bir şekilde izlemelerinden yarar görebileceğini göstermektedir. Örneğin, rutin idrar kültürleri ve antibiyotiklerin erken başlanması, daha yüksek risk altındaki yaşlı hastalar için değerlendirilebilir. Ayrıca, immünosüpresif rejimlerin, enfeksiyon riskleri ile reddi önleme ihtiyacı arasında denge sağlamak için ayarlanması gerekebilir. Yaşlanmaya bağlı bağışıklık zayıflaması ve nakil sonrası bağışıklık baskılaması durumu, klinik yönetimde hassas bir denge gerektiren benzersiz bir zorluk oluşturmaktadır.

Bu çalışmada Vücut Kitle İndeksi (BMI) de GFR düşüşünün önemli bir belirleyicisi olarak ortaya çıkmış olup, daha yüksek BMI ile böbrek fonksiyonunda daha büyük düşüşler arasında ilişki bulunmuştur. Bu bulgu, obezitenin olumsuz böbrek sonuçlarıyla ilişkilendirildiği Hsu, C. Y. ve ark. yaptığı çalışmadaki bulgularla tutarlıdır (86). Hall ve ark.

(2011), obezitenin artan glomerüler filtrasyon basıncı ve hiperfiltrasyon ile ilişkili olduğunu ve zamanla glomerüler hasara ve GFR'de azalmaya yol açabileceğini vurgulamaktadır (87).

Nakil bağlamında, BMI'nin GFR üzerindeki etkisi hipertansiyon, insülin direnci ve kronik inflamasyon gibi faktörlerle ilişkilendirilebilir. Bu faktörlerin tümü, Praga, M. ve ark. tarafından yapılan 2001 tarihli çalışmada gösterildiği üzere yüksek BMI'ye sahip bireylerde daha yaygındır (88). Ayrıca, Karaca, C. ve ark. yaptığı bir çalışmada obezite, naklin cerrahi yönlerini zorlaştırdığı, yara enfeksiyonu riskini arttırdığı ve greft fonksiyonunda gecikmeye yol açtığı tespit edilmiştir (89). Bu komplikasyonlar, böbrek fonksiyonunu daha da bozabilir ve nakil öncesi ve sonrası BMI yönetiminin önemini vurgulamaktadır.

Bu bulguların klinik yansımaları açıktır: Transplantasyon alıcılarının yönetiminde vücut ağırlığının optimize edilmesine yönelik stratejiler öncelikli olmalıdır. Nakil öncesi kilo kaybı müdahaleleri faydalı olabilir ve nakil sonrası sağlıklı bir BMI'yi korumak için beslenme desteği ve yaşam tarzı danışmanlığı devam ettirilmelidir. Ayrıca, immünosupresif rejimlerin, yüksek BMI ile ilişkili metabolik komplikasyonları hesaba katacak şekilde ayarlanması, böbrek fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkileri hafifletmeye yardımcı olabilir.

Cinsiyet farklılıkları, bu çalışmada gözlemlenen erkek ve kadın alıcılar arasındaki sonuçların farklılaşmasında rol oynayabilir. Maric-Bilkan ve ark. çalışmasında gösterildiği üzere, kadınların genel olarak daha güçlü bir bağışıklık yanıtı geliştirdiğini ve bunun da İYE gibi enfeksiyonlara karşı koruma sağlayabileceğini, ancak aynı zamanda greft yaralanma riskini artırabileceğini öne sürülmektedir (90). Mevcut çalışmada, erkeklerin daha belirgin bir GFR düşüşü yaşadığı bulgusu, bu immünolojik farklılıklarla kısmen açıklanabilir.

Örneğin, erkekler, genellikle metabolik sendromla ilişkili olan kronik, düşük dereceli inflamasyona daha duyarlı olabilir. Bu kronik inflamasyonun, zamanla böbrek hasarını şiddetlendireceği ve GFR'de daha dik bir düşüşe yol açacağı Ünal, S., & Yavuz ve ark. çalışmasında gösterilmiştir(91). Ayrıca, Öztürk, R., & Demir ve ark. yaptığı bir çalışmada da gösterildiği üzere, erkekler ve kadınlar arasındaki immünosupresif ilaçların metabolizmasındaki farklılıklar da gözlemlenen cinsiyet farklarına katkıda bulunabilir(92).

Bu bulgular, nakil sonrası bakımda cinsiyete özgü yaklaşımların gerekliliğini önermektedir. Örneğin, erkeklerde inflamatuvar belirteçlerin daha yakından izlenmesi ve metabolik risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik müdahaleler, uzun vadeli sonuçları iyileştirebilir. Buna karşılık, kadınlar için bağışıklık yanıtını yönetmeye yönelik önlemler, greft reddini önlemede odak noktası olabilir.

Bu çalışmada gözlemlenen, takrolimus ile siklosporine karşı GFR üzerindeki farklı etkiler, renal transplantasyonunda kişiselleştirilmiş immünosupresif tedavinin önemini vurgulamaktadır. Takrolimus, Aydın, A ve ark. yaptığı 2017 tarihli çalışma ve Akbaş, S ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada gösterildiği gibi nefrotoksisite riskinin daha düşük olması ile ilişkilendirilmekle birlikte, metabolik yan etkileri açısından zorluklar yaratabilir, özellikle nakil sonrası ortaya çıkan diyabet (NODAT) durumunda(93,94). Çalışma, takrolimusun GFR'yi koruma açısından tercih edilebilir olduğunu ancak kullanımının dikkatle yönetilmesi gerektiğini önermektedir, özellikle de metabolik bozuklukları olan hastalarda.

Bu bulguların klinik uygulama için önemi büyüktür. Takrolimus kullanan hastalarda kan glukoz seviyelerinin düzenli olarak izlenmesi ve diyabet riskini azaltmaya yönelik yaşam tarzı müdahaleleri standart uygulama olmalıdır. Ayrıca, metabolik komplikasyon riski yüksek olan hastalar için alternatif immünosupresif rejimlerin değerlendirilmesi faydalı olabilir. Takrolimusun böbrek koruyucu etkilerini, daha elverişli bir metabolik profil ile birleştiren yeni immünosupresif etkenlerin geliştirilmesi, gelecekteki araştırmalar için değerli bir alan olacaktır.

Bu çalışmanın bulguları, renal transplantasyon alıcılarında GFR'yi etkileyen faktörlerle ilgili mevcut literatürle büyük ölçüde uyumludur. Ancak, bu çalışmanın katkısı, yaş, cinsiyet, BMI ve immünosupresif rejim gibi birçok etkileşen faktörün aynı kohort içinde kapsamlı bir analizini sunmasıdır. Bu sayede, bu değişkenlerin renal transplantasyon sonrası sonuçlar üzerindeki etkileri daha incelikli bir şekilde anlaşılmaktadır.

Örneğin, önceki çalışmalar İYE'ler, yaş ve BMI'nin GFR düşüşü ile ilişkili olduğunu bağımsız olarak ortaya koymuş olmasına rağmen, bu çalışmanın bu faktörleri eş zamanlı olarak analiz etmesi, bunların göreceli önemleri ve etkileşim etkileri hakkında yeni bilgiler sunmaktadır. Bu yaklaşım, yaşlı hastalar ve yüksek BMI'ye sahip olanlar gibi yüksek riskli alt grupları belirlemeye olanak tanır.

Bu çalışmanın bulguları, birkaç alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır. İlk olarak, gözlemlenen ilişkileri doğrulamak ve İYE'ler, yaş, BMI, cinsiyet ve GFR arasındaki ilişkilerin altında yatan nedenleri daha iyi anlamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Nakil anından uzun vadeli nakil sonrası döneme kadar hastaları izleyen longitudinal çalışmalar bu açıdan özellikle değerli olacaktır.

İkincisi, bu faktörlerin böbrek fonksiyonunu nasıl etkilediğine dair biyolojik yolları açıklamak için mekanistik çalışmalara ihtiyaç vardır. Örneğin, böbrek fonksiyonundaki

bozulmanın ilerlemesinde inflamasyon ve bağışıklık modülasyonunun rolü üzerine yapılacak araştırmalar, yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, immünosupresif tedaviye bireysel yanıt değişkenliğinin genetik temellerini araştıran çalışmalar, daha kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına yol açabilir.

Son olarak, BMI'nin optimize edilmesi, İYE'lerin yönetimi ve immünosupresif tedavinin kişiselleştirilmesine yönelik müdahale çalışmaları, renal transplantasyon alıcılarının sonuçlarını iyileştirmek için kanıta dayalı yönergeler sağlayabilir. Bu tür çalışmalar, yaşlı hastalar ve yüksek BMI'ye veya tekrarlayan İYE'lere sahip olanlar dahil olmak üzere bu çalışmada tanımlanan en hassas hasta gruplarına odaklanmalıdır.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, renal transplantasyon alıcılarında GFR değişikliklerini etkileyen başta İYE olmak üzere birçok faktörü kapsamlı bir şekilde inceleyerek önemli bulgular sunmaktadır. Özellikle İYE, yaşın, BMI ve cinsiyetin böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri, İYE gelişme riskini arttıran durumlar, bu faktörlerin klinik yönetimde nasıl dikkate alınması gerektiğine dair değerli bilgiler sağlamaktadır.

Çalışma sonuçları,

1. Kadınlarda İYE görülme oranı (%78,2) erkeklerin İYE olma oranından (%49,3) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).
2. İYE nedeni ile yatış yapılanların CKD-EPI'YE göre GFR değişim yüzdesi ortalaması yatış yapılmayanlarınkinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)
3. İYE geçiren renal transplantasyon hastalarında idrar kültüründe en çok üreyen mikroorganizma E. Coli olarak tespit edilmiştir.
4. İYE nedeni ile yatış yapılanların CKD-EPI'YE göre GFR değişim yüzdesi ortalaması yatış yapılmayanlarınkinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)
5. Üreme olanların CKD-EPI'YE göre GFR değişim yüzdesi ortalaması üreme olmayanlarınkinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)
6. CKD-EPI'YE göre GFR değişim ile yaş, nakil yaşı, boy, kilo ve BMI arasında pozitif yönde; CKD-EPI'YE göre GFR değişim ile yatış sayısı, ataklarda CRP seviyesi ve ataklarda CRP yükseklik süresi arasında ise negatif yönde anlamlı korelasyon görülmüştür
7. İYE olanların boy ortalaması İYE olmayanların boy ortalamasından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,002$)
8. Stent takılanlarda İYE görülme oranı (%62,2) stent takılmayanlarda İYE olma oranından (%47,4) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,038$)
9. Anti-proliferati olarak MMF kullanılanların %56,7'sinde, azatiopirin kullanılanların %66'sında ve everolimus kullanılanların ise %82,6'sında İYE görülmüş olup aralarında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,033$)
10. İYE olanların CKD-EPI'YE göre GFR değişim ortalaması İYE olmayanların ortalamasından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)

11. ATG indüksiyonunun basiliximab indüksiyonuna göre daha sık kullanıldığı ve bunun GFR üzerindeki etkilerinin dikkatle değerlendirilmesi gerektiği ortaya konulmuştur.

12. Takrolimus ve siklosporin gibi immünosüpresif ajanların GFR üzerindeki farklı etkileri de önemli bulgulardan biridir. Takrolimus kullanan hastalar, siklosporin kullananlara kıyasla daha az GFR düşüşü yaşamış, bu da tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

13. Erkek hastaların GFR'de kadınlara kıyasla daha belirgin bir düşüş yaşadığı bulunmuş, bu durumun, literatür ile de uyumlu olarak hormonal ve biyolojik farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Bu bulgular, renal transplantasyon alıcılarının uzun vadeli sonuçlarını iyileştirmek için kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının önemini vurgulamaktadır. Yaş, cinsiyet ve BMI gibi demografik faktörler dikkate alınarak, nakil sonrası dönemde daha hedeflenmiş ve etkili izleme stratejileri geliştirilmelidir. Ayrıca, immünosüpresif tedavi seçiminde, hastaların bireysel risk profilleri ve böbrek fonksiyonu dikkate alınarak optimal rejimler belirlenmelidir.

Gelecek araştırmalar, bu çalışmada tanımlanan ilişkilerin neden-sonuç bağlantılarını daha iyi anlamak ve bu bulguların klinik uygulamalara nasıl entegre edileceğini belirlemek için genişletilmelidir. Yeni tedavi stratejilerinin ve müdahalelerin geliştirilmesi, renal transplantasyon alıcıları için uzun vadeli böbrek sağlığını koruma potansiyeline sahiptir. Bu çalışmanın bulguları, renal transplantasyon topluluğuna yönelik yeni araştırma alanları ve klinik yenilikler için bir temel oluşturur ve gelecekteki çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 2013, 3(1): 1-150.
2. Levey, A. S., & James, M. T. Chapter 25: Chronic Kidney Disease Defined by Kidney Function Decline. In M. D. Brenner (Ed.), *Brenner and Rector's The Kidney Elsevier*, 2017, 11: 1167-1185.
3. Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B., Saran, R., Wang, A. Y.-M., & Yang, C. W. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *The Lancet*, 2013, 382(9888): 260-272.
4. Couser, W. G., Remuzzi, G., Mendis, S., & Tonelli, M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney International*, 2011, 80(12): 1258-1270.
5. Narva, A. S., & Sequist, T. D. Reducing health disparities in American Indians with chronic kidney disease. *Seminars in Nephrology*, 2015, 35(3); 242-249.
6. Hajar, R., & Solomon, S. D. Gender differences in chronic kidney disease. *Kidney International*, 2015, 88(2): 242-248.
7. Musso, C. G. Glomerular filtration rate, renal function, and aging. *Nephron Clinical Practice*, 2004; 96(4): c124-c128.
8. Tuttle, K. R., Bakris, G. L., Bilous, R. W., Chiang, J. L., de Boer, I. H., Goldstein-Fuchs, J., Hirsch, I. B., Kalantar-Zadeh, K., Narva, A. S., Navaneethan, S. D., Neumiller, J. J., Rasouli, N., Reusch, J. E. B., & Molitch, M. E. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care*, 2014, 37(10); 2864-2883.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 2013, 3(1): 1-150.
10. Arık, M., Yıldız, A., & Süleymanlar, G. Prevalence of chronic kidney disease in Turkey: The Credit study. *Kidney International Supplements*, 2019, 9(3): 236-241.
11. Collins, A. J., Foley, R. N., Gilbertson, D. T., & Chen, S. C. The state of chronic kidney disease, ESRD, and morbidity and mortality in the first year of dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2015, 10(12): 2198-2205.

- 12.Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., & Hsu, C. Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351(13): 1296-1305.
- 13.Turkish Society of Nephrology. Türkiye’de Böbrek Hastalıkları ve Diyaliz Raporu 2018. *Turkish Society of Nephrology*. 2018.
- 14.Turkish Society of Nephrology. Türkiye’de Böbrek Hastalıkları ve Diyaliz Raporu. *Turkish Society of Nephrology*. 2019.
- 15.National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Renal replacement therapy and conservative management. *NICE guideline* [NG107]. 2018.
- 16.Wolfe, R. A., Ashby, V. B., Milford, E. L., Ojo, A. O., Ettenger, R. E., Agodoa, L. Y. C., Held, P. J., & Port, F. K. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341(23): 1725-1730.
- 17.Tonelli, M., Wiebe, N., Knoll, G., Bello, A., Browne, S., Jadhav, D., Klarenbach, S., & Gill, J. Systematic review: Kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *American Journal of Transplantation*, 2011, 11(10): 2093-2109.
- 18.Merrill, J. P., Murray, J. E., Harrison, J. H., & Guild, W. R. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *Journal of the American Medical Association*, 1956, 160(4): 277-282.
- 19.Haberal, M. The history of organ transplantation in Turkey. *Experimental and Clinical Transplantation*, 2005, 3(2): 349-353.
- 20.Danovitch, G. M. (Ed.). Handbook of Kidney Transplantation (6th ed.). *Wolters Kluwer Health*. 2017.
- 21.Kasiske, B. L., Zeier, M. G., Chapman, J. R., Craig, J. C., Ekberg, H., Garvey, C. A., Green, M. D., Jha, V., Josephson, M. A., Kiberd, B. A., Kreis, H. A., McDonald, R. A., Newstead, C. G., Obrador, G. T., Vincenti, F. G., & Cheung, M. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: A summary. *Kidney International*, 2010, 77(4): 299-311.
- 22.Tonelli, M., Wiebe, N., Knoll, G., Bello, A., Browne, S., Jadhav, D., Klarenbach, S., & Gill, J. Systematic review: Kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *American Journal of Transplantation*, 2011, 11(10): 2093-2109.
- 23.Delmonico, F. L. A report of the Amsterdam Forum on the care of the live kidney donor: Data and medical guidelines. *Transplantation*, 2010, 79(6): 53-S66.

24. Meier-Kriesche, H. U., & Kaplan, B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: *A paired donor kidney analysis. Transplantation*, 2002, 74(10): 1377-1381.
25. Haberal, M., Akdur, A., & Moray, G. Organ transplantation in Turkey: An updated overview. *Experimental and Clinical Transplantation*, 2019, 17(1): 9-14.
26. Turkish Society of Nephrology. Türkiye’de Böbrek Hastalıkları ve Diyaliz Raporu. *Turkish Society of Nephrology*. 2020.
27. Nankivell, B. J., & Kuypers, D. R. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *The Lancet*, 2020, 378(9800): 1428-1437.
28. Halloran, P. F. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351(26): 2715-2729.
29. Stegall, M. D., Morris, R. E., & Alloway, R. R. Induction therapy for renal transplantation. *Kidney International*, 2001, 59(1): 20-27.
30. Vincenti, F., & Kirk, A. D. What's next in the pipeline for transplant immunosuppression? *American Journal of Transplantation*, 2008, 8(10): 1972-1981.
31. Larsen, C. P., & Knechtle, S. J. Clinical transplant immunology: Induction therapy in renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2013, 24(9): 1351-1357.
32. Ojo, A. O., Held, P. J., Port, F. K., Wolfe, R. A., Leichtman, A. B., Young, E. W., & Arndorfer, J. A. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349(10): 931-940.
33. Chapman, J. R. The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Transplantation*, 2013, 95(7): 657-659.
34. Vincenti, F., & Ghiggeri, G. M. New insights into the pharmacology and toxicity of modern immunosuppressants. *Nature Reviews Nephrology*, 2017, 13(9): 542-558.
35. Webster, A. C., Woodroffe, R. C., Taylor, R. S., & Chapman, J. R. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: Meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *BMJ*, 2010, 340, c275.
36. Hepperlen TW, Mardis HK, Kammandel H. Self-retained internal ureteral stents: a new 75 approach. *J Urol*, 1978, 119:731-4.
37. Finney RP. Experience with new double J ureteral catheter stent. *J Urol*, 1978, 120:678-81.
38. Pinto, J. M., & García, S. L. Evolution and current trends in the use of ureteral stents in urological practice. *Urology Annals*, 2012, 4(3): 154-158.

39. Tenke, P., Kökény, G., & Hultgren, S. J. Urinary tract infections and ureteral stents: current clinical applications and strategies for prevention and control. *BJU International*, 2017, 119(2): 303-309.
40. Monga, M., Klein, E., Castañeda-Zúñiga, W. R., & Thomas, R. The forgotten ureteral stent: A urological dilemma. *Journal of Clinical Imaging*, 2000, 24(2): 116-121.
41. Krocak, T., Hiremath, S., & Koyle, M. A. The conundrum of the indwelling double-J ureteral stent: When to pull and when to exchange? *Journal of Endourology*, 2016, 30(S1): S51-S56.
42. Denstedt, J. D., & Reid, G. So what's new in ureteral stent technology? *Current Opinion in Urology*, 1998, 8(6): 501-507.
43. Gandhi, H. R., & Patel, B. R. Ureteral stents: The debate of routine use in renal transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2016, 48(3): 861-863.
44. Golebiewska, J. E., Debska-Slizien, A., Rutkowski, B., & Kwiatkowski, A. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings*, 2014, 46(8): 2800-2803.
45. Origüen, J., López-Medrano, F., Fernández-Ruiz, M., Polanco, N., Gutiérrez, E., González, E., Andrés, A., Navarro, M. D., & Aguado, J. M. Urinary tract infection in kidney transplant recipients: Role of gender, urological procedures, and antimicrobial prophylaxis. *American Journal of Transplantation*, 2016, 16(3): 1079-1087.
46. Golebiewska, J., Debska-Slizien, A., & Rutkowski, B. Urinary tract infections in renal transplant recipients: Morbidity, mortality, and risk factors. *Transplantation Proceedings*, 2014, 46(8): 2794-2799.
47. Coffey, L. C., Cox, G. M., & Teal, V. L. Prevalence and risk factors for urinary tract infections among kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*, 2018, 19(1): 313.
48. Abbott, K. C., Swanson, S. J., Richter, E. R., Bohen, E. M., Agodoa, L. Y., & Cruess, D. F. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, 2004, 44(2): 353-362.
49. Hellemans, R., Meysman, M., & Evenepoel, P. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: A recurrent challenge. *Transplantation Reviews*, 2017, 31(2): 94-101.
50. Cohn, L. A., & Carreno, J. J. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2011, 22(1): 142-153.

51. Golebiewska, J. E., Debska-Slizien, A., Rutkowski, B., & Kwiatkowski, A. Urinary tract infections in renal transplant recipients: Morbidity, mortality, and risk factors. *Transplantation Proceedings*, 2014, 46(8): 2800-2803.
52. Green, H., Rahamimov, R., Goldberg, E., Leibovici, L., Gafter, U., & Bishara, J. Urinary tract infection in kidney transplant recipients: Incidence, risk factors, and complications. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 53(10): 1027-1034.
53. Hariharan, S., Israni, A. K., Danovitch, G., & Cecka, J. M. Long-term survival after kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366(4): 344-353.
54. Coussement, J., Scemla, A., Touzot, M., Guillemain, R., Marliot, F., Lavoute, C., ... & Legendre, C. Urinary tract infections after kidney transplantation: A risk factor analysis and implication for long-term outcomes. *Clinical Kidney Journal*, 2021, 14(9): 2107-2115.
55. Cohn, L. A., & Carreno, J. J. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2011, 22(1): 142-153.
56. Saxena, A. K., & Panhotra, B. R. The susceptibility of renal transplant recipients to urinary tract infection with the emergence of high level ciprofloxacin resistance. *Journal of Urology*, 2004, 171(3): 1045-1049.
57. Coussement, J., Scemla, A., Touzot, M., Guillemain, R., Marliot, F., Lavoute, C., ... & Legendre, C. Urinary tract infections after kidney transplantation: A risk factor analysis and implication for long-term outcomes. *Clinical Kidney Journal*, 2021, 14(9): 2107-2115
58. Oğuz, E., Kılıçarslan, H., & Sevinç, M. Böbrek nakli sonrası gelişen idrar yolu enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Urology*, 2017, 43(1): 87-92.
59. Abbott, K. C., Swanson, S. J., Richter, E. R., Bohen, E. M., Agodoa, L. Y., & Cruess, D. F. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, 2004, 44(2): 353-362.
60. Gülcan, E., Türkmen, A., & Sever, M. S. Böbrek nakli hastalarında idrar yolu enfeksiyonları. *Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal*, 2011, 20(1): 67-74.
61. Özçelik, Ü., & Akçay, A. İdrar yolu enfeksiyonlarının böbrek fonksiyonu üzerindeki uzun dönem etkileri. *Turkish Journal of Pediatric Nephrology*, 2015, 19(2): 58-64.
62. Gür, D. Escherichia coli'nin virülans faktörleri ve klinik önemi. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 2013, 47(2): 301-309.

63. Harrison, T. R., & Kasper, D. L. Harrison's Principles of Internal Medicine. *McGraw-Hill Education*. 2015, 19.
64. Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A. T., Levin, A., Steffes, M. W., ... & Eknoyan, G. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 139(2): 137-147.
65. Foxman, B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious Disease Clinics*, 2014, 28(1): 1-13.
66. Schnuelle, P., Lorenz, D., Trede, M., & Van Der Woude, F. J. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1998, 9(11): 2135-2141.
67. Yıldız, A., & Arıcı, M. Renal transplantasyon Sonrası Gelişen İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi. *Türk Nefroloji Dergisi*, 2020, 29(3): 216-223.
68. Ünal, S., & Demir, T. Renal transplantasyon sonrası gelişen idrar yolu enfeksiyonları ve etkileri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2018, 27(4): 453-460.
69. Eren, N., & Soylu, A. Renal transplantasyon Sonrası Gelişen İdrar Yolu Enfeksiyonlarının GFR Üzerine Etkisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2021, 30(1): 112-119.
70. El Amari, E. B., Hadaya, K., Bühler, L., Berney, T., Martin, P. Y., & Wildhaber, B. E. Impact of urinary tract infections on long-term graft and patient survival in kidney transplantation: A 20-year follow-up. *Transplantation Proceedings*, 2011, 43(9): 3449-3453.
71. Abbott, K. C., Swanson, S. J., Richter, E. R., Bohen, E. M., Agodoa, L. Y., & Cruess, D. F. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, 2004, 44(2): 353-362.
72. Kılıç, M., & Yıldız, A. Renal transplantasyon sonrası idrar yolu enfeksiyonlarının greft fonksiyonuna etkisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2017, 26(2): 174-181.
73. Sobel, J. D., & Kaye, D. Urinary tract infections. In G. L. Mandell, J. E. Bennett, & R. Dolin (Eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Elsevier*. 2014, 886-913.

74. Kasiske, B. L., Anjum, S., Shah, R., Skaro, A., & Ghobrial, R. M. Age and kidney transplantation: A decreasing barrier? *American Journal of Transplantation*, 2011, 11(6): 1275-1281.
75. Lentine, K. L., Lam, N. N., Segev, D. L., Axelrod, D. A., Tuttle-Newhall, J. E., & Henderson, M. L. Risks and outcomes of kidney transplantation in older adults. *American Journal of Kidney Diseases*, 2014, 63(6): 939-951.
76. Özkan, G., & Demir, T. Yaşa Bağlı Böbrek Fizyolojisi ve Renal transplantasyon Sonuçları. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2015, 24(3): 243-249.
77. Singh, P., & Rickert, C. G. Aging and kidney transplantation: An individualized approach to immunosuppression. *Drugs & Aging*, 2013, 30(5): 347-360.
78. Yalçın, S., & Koçak, M. Yaşlı Renal transplantasyon Alıcılarında İmmünoşüpresif Tedavi ve İlişkili Komplikasyonlar. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2018, 29(2): 158-164.
79. Neugarten, J., & Golestaneh, L. Gender and the prevalence and progression of renal disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2019, 26(5): 342-350.
80. Maric-Bilkan, C., & Gilbert, E. L. Estrogen modulation of renal function: Implications for kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2008, 15(5): 336-341.
81. Özkan, G., & Yıldırım, A. Renal transplantasyon Sonrası Kreatinin Tabanlı GFR Hesaplamalarının Cinsiyet ve Vücut Kompozisyonuna Bağlı Olarak Değerlendirilmesi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2016, 25(2): 138-144.
82. Verhave, J. C., Fesler, P., Ribstein, J., du Cailar, G., & Mimran, A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: Influence of age and body mass index. *American Journal of Kidney Diseases*, 2005, 46(2): 233-241.
83. Butler, A. M., Olshan, A. F., Kshirsagar, A. V., & Edwards, J. K. Infectious complications and survival in elderly kidney transplant recipients. *Transplantation*, 2016, 100(1): 158-164.
84. Yavuz, M., & Altun, E. Yaşlı Renal transplantasyon Alıcılarında İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2018, 27(3): 205-211.
85. Yende, S., & Tuomanen, E. Aging and immunity: Implications for infection, immunity, and inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(12): 4904-4912.
86. Hsu, C. Y., McCulloch, C. E., Iribarren, C., Darbinian, J., & Go, A. S. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Annals of Internal Medicine*, 2006, 144(1): 21-28.

87. Hall, J. E., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Wang, Z., & Hall, M. E. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: Mechanistic links. *Nature Reviews Nephrology*, 2011, 7(8): 441-452.
88. Praga, M., Morales, E., Herrero, J. C., Pérez-Campos, A., & Andrés, A. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney International*, 2001, 60(1): 211-217.
89. Karaca, C., & Arslan, H. Obezite ve Renal transplantasyon: Cerrahi Zorluklar, Enfeksiyon Riski ve Greft Fonksiyonu Üzerine Etkileri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2017, 28(4): 325-331.
90. Maric-Bilkan, C., & Gilbert, E. L. Estrogen modulation of renal function: Implications for kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2008, 15(5): 336-341.
91. Ünal, S., & Yavuz, A. Metabolik Sendrom, Kronik Enflamasyon ve Böbrek Fonksiyonları: Erkeklerde GFR Üzerine Etkileri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2018, 27(2): 156-162.
92. Öztürk, R., & Demir, T. İmmünoşüpresif İlaçların Cinsiyetler Arasında Metabolik Farklılıkları ve Renal transplantasyon Sonuçlarına Etkileri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2016, 25(4): 289-294
93. Aydın, A., & Yalçın, S. Renal transplantasyon Sonrası Takrolimus Kullanımının Metabolik Yan Etkileri ve Yeni Başlayan Diyabet (NODAT) Üzerine Etkileri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2017, 26(3): 221-227.
94. Akbaş, S., & Karaca, C. Renal transplantasyonda Takrolimus Kullanımı ve Nefrotoksisite Risklerinin Değerlendirilmesi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2015, 24(4): 302-308.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

