

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA MONOSİT/LENFOSİT
ORANI GREFT SAĞKALIMI İÇİN BİR BELİRTEÇ MİDİR?**

Dr. Gül POLAT

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2023

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA MONOSİT/LENFOSİT
ORANI GREFT SAĞKALIMI İÇİN BİR BELİRTEÇ MİDİR?**

Dr. Gül POLAT

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi
Prof. Dr. Serpil Müge DEĞER

TEŞEKKÜR

Çalışmanın her aşamasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, yol gösteren, bütün soru ve sorunlarımda içtenlikle yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Serpil Müge Değer'e, Uzmanlık eğitimim boyunca katkılarını esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli tüm hocalarıma,

Tez yazımı ve düzenlenmesi sürecinde hiçbir bilimsel ve duygusal desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Gör. Yelda Deligöz Bildacı'ya ve Uzm. Dr. Özcan Uzun'a, Kendileriyle eğitimim süresince çalışmaktan son derece keyif aldığım, aynı yolu yürümekten gurur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Sayırsız fedakarlıklarla bugünlere gelmemi sağlayan annem Behiye Polat ve babam Sadık Polat'a, hekimliğimin stresli süreçlerinde yanımda olup desteklerini esirgemeyen kardeşlerim Gamze Polat ve Mehmet Ali Polat'a ve zorlukları beraber aştığım tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim

Gül Polat, 2023

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR.....	i
ŞEKİLLER.....	i
KISALTMALAR.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evrelemesi.....	3
2.2.Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisi	4
2.3.RENAL NAKİL.....	5
2.3.1.Hiperakut Rejeksiyon.....	6
2.3.2.Akut Rejeksiyon.....	7
2.3.3.Kronik Rejeksiyon	8
2.4.BÖBREK NAKLİ REJEKSİYON TEDAVİLERİ.....	9
2.5.TRANSPLANTASYON İMMÜNOLOJİSİ	12
2.6.NONİNVAZİV İNFLAMASYON MARKERLARI	15
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
3.1 Çalışma Dizaynı.....	19
3.2 İstatiksel Analiz	20
4.BULGULAR	21
4.1 Hasta Populasyonu	21
4.2 Laboratuvar Parametreleri	24
4.3 Uzun Dönem Greft Yetmezliğini Etkileyen Faktörler	29
5.TARTIŞMA	32
6.SONUÇ.....	34
7.KAYNAKÇA	35
8.ETİK KURUL ONAYI.....	39

TABLolar

Tablo 1:Böbrek Nakil Rejeksiyonunda Kullanılan Biyobelirteçlerin Tanısal Performansı.....	17
Tablo 2 : Greft yetmezliği olan ve olmayan hastalar arasında demografik ve laboratuvar analizlerinin karşılaştırılması	21
Tablo 3: Hastaların postoperatif birinci ay laboratuvar değerlendirmeleri	24
Tablo 4: Kreatinin, WBC, Lenfosit, Monosit, MLO ve CRP düzeylerinin ameliyat sonrası takibi.....	26
Tablo 5:Ölüm sansürlü greft yetmezliğini etkileyen faktörler, tek değişkenli cox modeli.....	29
Tablo 6: MLO ile greft başarısızlığı çok değişkenli cox modeli arasındaki ilişki	31

ŞEKİLLER

Şekil 1: KDIGO'ya Göre Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri	4
Şekil 2: Donör Alloantijenlerinin Alıcı T Hücreleri Tarafından Tanınma Yolları	12
Şekil 3: Allogreft Reddinin T Hücre Bağımlı Mekanizmaları	14
Şekil 4: Antikor Aracılı Rejeksiyon Mekanizması	15
Şekil 5: Renal Nakil Rejeksiyonunu Öngörmede Çalışılan Noninvaziv Biyobelirteçler	17
Şekil 6:Çalışma Hastaları	19
Şekil 7:Greft Yetmezliği Olan Grupta MLO, Kreatinin ve Monosit Çizelgesi	25

KISALTMALAR

ABO: A/B/O Kan Grupları

AMR: Antikor Aracılı Rejeksiyon

APC: Antijen Presente Eden Hücreler

ATG: Antitimosit Globulin

BK: Polyoma Virüs

BUN: Kan Üre Azotu

CMV: Sitomegalovirüs

CNI: Kalsinörin İnhibitörleri

CXCL: Kemokin Ligand

dd-cfDNA: Donör İlişkili Serbest DNA

DSA: Donör Spesifik Antijen

GFH: Glomerül Filtrasyon Hızı

HD: Hemodiyaliz

HLA: Human Leukocyte Antigen (Doku Antijenleri)

IL: İnterlökin

lncRNA: Kodlanmayan RNA

INF: İnterferon

IVIG: İntravenöz İmmunglobulin

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı)

KIM: Böbrek Hasar Molekülü

MHC: Majör Doku Uyum Kompleksi

MLO: Monosit/Lenfosit Oranı

mRNA: Haberci RNA

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin (Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi)

NGAL: Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin

NK: Doğal Öldürücü

NODAT: Böbrek Nakli Sonrası Gelişen Yeni Başlangıçlı Diyabet Mellitus

PRA: Panel Reaktif Antikor

RRT: Renal Replasman Tedavisi

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

TCRM: T Hücre Aracılı Rejeksiyon

Th: T Yardımcı Hücreler

TNF: Tümör Nekroz Faktör

WBC: Lökosit



ÖZET

GİRİŞ: Greft sağkalımında ve akut rejeksiyon önlenmesinde immünsupresyon ve doku uyumu araştırmaları ile kısa dönemde ciddi iyileşmeler sağlanmış olsa da halen uzun dönemde greft sağkalımının iyileştirilmesine ihtiyaç vardır. Terapötik ajan seçimi ve doz belirlenmesi kararında noninvaziv, ucuz, kolay ulaşılabilir ve spesifik belirteçlere olan ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır. Noninvaziv biyobelirteç arayışında rejeksiyon patofizyolojisinde rol alan immün belirteçler ön planda araştırılmıştır.

AMAÇ: Biz bu çalışmada düşük maliyete sahip ve rutin tetkiklerde bakılabilen monosit/lenfosit oranının (MLO) greft sağkalım belirteci olabilme ve immünsupresif tedaviyi yönlendirebilme özelliğini araştırarak literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda 1996 ile 2022 yılları arasında takip edilen 450 böbrek nakli hastası dahil edilmiştir. 18 yaş altı hastalar, ikinci nakil geçmiş olan, kanser öyküsü olan ve takipten çıkan hastalar taramada dışlandıktan sonra toplamda 186 hasta istatistiksel analize alınmıştır. Greft yetmezliği biyopsi sonucunun rejeksiyon olarak değerlendirilmesi, evre 3-4 kronik böbrek hastalığı olması veya herhangi bir diyaliz tedavisine başlamak olarak tanımlanmıştır.

BULGULAR: 186 böbrek nakli hastasının ortanca (çeyrekler arası aralık) 75 (49-110) aylık takip süresi boyunca 54'ünde (%28,3) greft yetmezliği geliştiği izlendi. Greft yetmezliği yaşayan hastalar yaş ortalaması açısından greft yetmezliği yaşamayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha genç bulundu ($p<0,001$). Cinsiyet açısından ise belirgin bir fark bulunamadı. Başlıca hastalıklar arasında greft yetmezliği yaşayan grupta diyabet ve polikistik böbrek hastalığı oranları nispeten daha düşük bulundu ($p=0,017$). Greft yetmezliği yaşamayan hastalarda diyabetes mellitus tanısı daha yaygın olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,13$). Hipertansiyon ve yeni başlayan diyabetes mellitus açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,57$, $p=0,07$ ve $p=0,14$). Hemodiyaliz (HD), nakil öncesi takip döneminde her iki grupta da tercih edilen diyaliz seçeneğiydi. Ortalama diyaliz süresi gruplar arasında benzerdi. Canlı donörden nakil yüzdesi her iki grupta da daha yüksekti ve HLA uyumsuzluk sonuçları karşılaştırmalı analizde benzerdi. Tüm çalışma popülasyonunda en belirgin indüksiyon tedavisi Anti-timosit globülin (ATG) idi. Grup karşılaştırmasında immünsupresif rejimler açısından anlamlı fark mevcuttu ($p=0,001$). Steroidle birlikte mikofenolat mofetil içeren ikili tedavi yüzdesi greft başarısızlığı yaşayan hastalarda belirgin

şekilde daha yüksekti. Greft yetmezliği yaşayan 50 hastada ve yetmezlik yaşamayan 15 hastada biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon gelişti ($p<0,001$). Takip süresince bir hastada BK nefropatisine bağlı greft yetmezliği gelişirken, greft yetmezliği olmayan grupta dokümanite edilmiş herhangi bir nefropati olmayan 8 hasta vardı. Gruplar arasında CMV(Sitomegalovirüs) enfeksiyonu açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Takip süresince toplam 74 hasta hayatını kaybetti, bunların 21'i greft yetmezliği yaşayan grupta iken 53'ü greft yetmezliği yaşamayan gruptandı. MLO düzeyi nakilden sonraki ilk ayda greft yetmezliği olan hastalarda belirgin derecede yüksekti ve 9. aya kadar kademeli olarak azaldı, 5 yıl boyunca bazı dalgalanmalar gösterdi ve greft yetmezliği olan hastalarda 5 ila 10 yıl arasında artış gösterdi ($p=0,42$). MLO değerleri greft yetmezliği olan grupta ilk 6 ay boyunca istatistiksel olarak önemli ölçüde yüksekti ancak 6 aydan 108. aya kadar olan süreçte istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermedi ve yeniden greft yetmezliği olan grupta yüksek seyretti (p değerleri; ay 1 için $p=0,01$, ay 3 için $p=0,001$, ay 6 için $p=0,018$, ay 9-ay 98 arasında $p>0,05$, hem ay 108 hem de ay 120 için $p=0,01$).

SONUÇ: Böbrek nakli hasta grubunda özellikle nakil sonrası ilk 6 ayda daha yüksek MLO değerlerine sahip olan hasta grubunda uzun vadeli greft kaybı riski daha yüksektir. Bu nedenle erken dönemde daha yüksek MLO saptanması uzun dönemde greft kaybı için basit, kolay erişilebilir bir biyobelirteç olabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Böbrek nakli, Rejeksiyon, Greft Yetmezliği, Monosit/Lenfosit Oranı

ABSTRACT

INTRODUCTION: Although significant advancements have been made in research on immunosuppression and tissue compatibility to improve graft survival and prevent acute rejection in the short term, there is still a need to enhance graft survival in the long term. The selection of therapeutic agents and dosage determination increasingly requires non-invasive, cost-effective, easily accessible, and specific biomarkers. In the quest for non-invasive biomarkers, immune markers involved in the pathophysiology of rejection have been prominently investigated

OBJECTIVE: We aimed to contribute to the literature by investigating the potential of the monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), which is low-cost and assessable in routine tests, as a biomarker for graft survival and its ability to guide immunosuppressive therapy in this study

MATERIALS AND METHODS: In this retrospective study, a total of 450 kidney transplant patients followed between 1996 and 2022 at the Department of Nephrology, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, were initially included. After excluding patients under 18 years old, those with a history of secondary transplantation, a cancer diagnosis, and individuals lost to follow-up, a total of 186 patients were considered for statistical analysis. Graft failure was defined as biopsy-proven rejection, stage 3-4 chronic kidney disease, or the initiation of any form of dialysis treatment.

RESULTS: In this text, findings from a study are presented. The study included 450 kidney transplant patients followed at the Department of Nephrology, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, between 1996 and 2022, revealing significant insights into graft survival. Out of 186 kidney transplant patients observed over a median follow-up period of 75 (interquartile range: 49-110) months, graft failure was observed in 54 individuals, constituting 28.3% of the cohort. Patients experiencing graft failure were statistically significantly younger in terms of age compared to those who did not encounter graft failure ($p < 0.001$). However, no significant difference was found concerning gender. Among primary diseases, patients experiencing graft failure had relatively lower rates of diabetes and polycystic kidney disease ($p = 0.017$). While diabetes mellitus was more common in patients without graft failure, this difference was not statistically significant ($p = 0.13$). There were no significant differences between the groups in terms of hypertension, incident diabetes mellitus, and the duration of hemodialysis prior to

transplantation ($p=0.57$, $p=0.07$, $p=0.14$, respectively). Hemodialysis was the preferred dialysis modality for both groups during the pre-transplant period. The mean duration of dialysis was similar between the groups. The percentage of kidney transplants from living donors was higher in both groups, and HLA mismatch results were comparable. The most prominent induction therapy across the entire study population was Anti-Thymocyte Globulin (ATG). There was a significant difference observed in immunosuppressive regimens between the groups ($p=0.001$). The percentage of dual therapy including mycophenolate mofetil with steroids was notably higher in patients experiencing graft failure. Biopsy-proven acute rejection was observed in 50 patients with graft failure and 15 patients without graft failure ($p<0.001$). Throughout the follow-up period, one patient in the graft failure group developed BK nephropathy, while eight patients in the non-graft failure group had no documented nephropathy. No significant difference was found between the groups concerning CMV (Cytomegalovirus) infection. Over the follow-up period, a total of 74 patients deceased, 21 of whom were from the graft failure group, while 53 were from the non-graft failure group. The monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) was significantly higher in patients with graft failure during the first month after transplantation and gradually decreased until the 9th month. It exhibited fluctuations over five years and increased between 5 to 10 years ($p=0.42$). MLR values were statistically significantly higher in the graft failure group during the first 6 months but did not show a statistically significant difference between 6 months and 108 months. They remained elevated in the graft failure group (p values; $p=0.01$ for month 1, $p=0.001$ for month 3, $p=0.018$ for month 6, $p>0.05$ between months 9-98, $p=0.01$ for both month 108 and month 120).

CONCLUSION: In the kidney transplant patient group, individuals with particularly higher MLR values during the first 6 months post-transplantation are at a greater risk of long-term graft loss. Therefore, detecting elevated MLR levels early in the course of transplantation may serve as a simple, easily accessible biomarker for long-term graft loss.

KEYWORDS: Renal Transplantation, Rejection, Graft Failure, Monocyte/Lymphocyte Ratio

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda renal replasman tedavisi (RRT) olarak en iyi tedavi seçeneği böbrek naklidir. Hemodiyaliz (HD) ve Periton Diyalizi (PD) tedavisi ile kıyaslandığında artmış hayat kalitesi, sağkalım, azalmış hastane yatışı ve sağlık giderleri açısından daha avantajlıdır (1)

Greft sağkalımında ve akut rejeksiyon önlenmesinde immünsupresif tedavi ve doku uyumu araştırmaları ile kısa dönemde ciddi iyileşmeler sağlanmış olsa da halen uzun dönemde greft sağkalımının iyileştirilmesine ihtiyaç vardır (2).

Düzenleyici T hücreler, B hücreler ve makrofajlar; dendritik hücreler ve mezenkimal kök hücreler organ nakillerinde tedavide hedef olarak kullanılması için araştırma ve deneme yapılan hücre kaynaklarındandır (3). Son dönemlerde T regülatör hücrelerin donör antijenlerine karşı yanıtı, inhibe edici etkileri gösterilerek kronik rejeksiyon üzerine etkileri araştırılmıştır(4).

Böbrek nakli olan hastalarda T Hücre ve antikör aracılı immün yanıt dışında makrofaj aracılı doğal bağışıklığın da immüntoleransta rol oynadığı belirtilmiştir (5). Hücresel düzeyde gerçekleşen bağışıklık yanıtları anlaşılmaya çalışılarak belirlenen immünsupresif tedavi yöntemleri greft sağkalımlarını arttırmakla beraber immün yanıtta rol oynayan nötrofil, monosit, lenfositlerin ise greft sağkalımını belirleyici biyobelirteç olarak kullanılması araştırılmaktadır.

Monosit/lenfosit oranı (MLO) ve nötrofil/lenfosit oranının sağkalım ve enflamasyon biyobelirteci olduğuna dair literatürde birçok yayın bulunmaktadır. Monosit sayısı ile glomeruler filtrasyon hızı (GFH) arasında ilişkiyi (6) ve MLO ‘nun akut böbrek hasarında biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (7).

Renal allogreft disfonksiyonunun araştırılmasında en kesin yöntem allogreft biyopsisidir (8).Ancak bu işlemin invaziv olması ve komplikasyonları nedeniyle böbrek allogreft sağkalımını gösteren; invaziv olmayan, ucuz, hızlı sonuç veren biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Akut allogreft rejeksiyonu ve/veya gecikmiş greft fonksiyonu ile Nötrofil/Lenfosit oranı ve Platelet/Lenfosit oranının ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (9–11). Aynı zamanda Nötrofil/Lenfosit oranı, Platelet/Lenfosit oranı ve Lenfosit /Monosit oranının sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve sepsis gibi inflamatuvar durumları öngörmede yararlı belirteçler olabileceğinin anlaşılmasının ardından kronik böbrek hastalığında (KBH) ve böbrek

nakilli hastalarda böbrek greft fonksiyon kaybını tahmin etmede anlamlı biyobelirteçler olup olmadığı araştırılmaya başlanmıştır (6,12,13).

Çalışmamızda; düşük maliyete sahip ve rutin tetkiklerde bakılabilen MLO' nun greft sağkalım belirteci olabilme ve immüsupresif tedaviyi yönlendirebilme özelliğini araştırarak literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evrelemesi

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), böbreğin yapısal veya işlevsel anormalliklerinin en az 3 ay boyunca sürdüğü, GFH ve albuminüriye göre kategorize edilen bir sağlık sorunudur. Başka bir deyişle 3 aydan uzun süren GFH' nin $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'nin altında olması veya $\geq 30 \text{ mg/gün}$ albüminin idrarda saptanması olarak tanımlanabilir (14).

Böbrekte yapısal ve işlevsel anormallikler; albuminüri, böbrek görüntülemesinde değişiklikler, hematüri/ lökositüri, böbrek biyopsisinde histolojik değişiklikler olarak sıralanabilir. KBH' nin başlıca nedenleri arasında diyabet, hipertansiyon, kronik glomerülonefrit, kronik piyelonefrit, antiinflamatuvar ilaçların uzun süreli kullanımı, otoimmün hastalıklar, polikistik böbrek hastalığı, Alport hastalığı, doğumsal malformasyonlar bulunmaktadır(15).

KDIGO tarafından yapılan KBH sınıflandırmasında hastalık evresi GFH ve albuminüriye göre kategorize edilmiştir (**Şekil 1**). Bu evreleme ilk aşamalarda daha yol gösterici olup ilerleyen evrelerde sensitivitesi serum kreatinin daha geç artmasından ötürü azalmaktadır. Örneğin G2-G4 evresinde GFH' nin artmış nefron kaybını karşılayabilmesi ve sabit kalabilmesi için mevcut nefronların filtrasyon kapasitesinin artması gerekmektedir. Ancak fizyolojik yaşlanma gereği bu kapasitenin karşılanması mümkün olmayabilir. Serum kreatininini hastalığın geç dönemlerinde GFH' ye göre tahmin edilenden daha fazla nefron kaybedildiğinde artmaya başlar (16).

GFR ve albüminüriye göre KBH prognozu KDIGO 2012				Persistan albüminüri kategorileri Derece ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal - Hafif artmış	Orta derecede artmış	Ciddi şekilde artmış
				<30 mg/g >3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR kategorileri (ml/dk/1,73 m ²) Derece ve aralık	G1	Normal veya yüksek	>90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif - orta	45-59			
	G3b	Orta-şiddetli azalmış	30-44			
	G4	Ciddi azalmış	15-20			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			
				Düşük risk (başka işaret yoksa, KBH yok)	Orta derecede artmış risk	Yüksek risk
						Çok yüksek risk

Şekil 1: KDIGO' ya Göre Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri (17)

2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisi

Son dönem böbrek yetmezliğinde Renal replasman tedavi (RRT) kararı sadece GFH' ye göre değil kliniğe göre planlanmaktadır. Üremiye sekonder ensefalopati, perikardit ve plörit acil endikasyonlar olup medikal tedaviye refrakter bulantı, kusma, iştahsızlık gibi üremik semptomlar, hiperkalemi gibi elektrolit bozuklukları, metabolik asidoz gibi asit baz bozuklukları ve akciğer ödemi gibi volüm yükü olan durumlarda RRT yöntemlerinden birinin başlanması planlanmalıdır(18).

HD en çok kullanılan renal replasman tedavisi olup vasküler erişim sorunu olduğu durumlarda kullanılamamaktadır. Ciddi koagülopati varlığı ise HD' yi ilk tercih olmaktan uzaklaştırmaktadır (19).PD bazı ülkelerde hasta bazlı daha çok tercih edilen bir yöntem olup tedavi edilmemiş abdominal herni, plöroperitoneal şant, abdominal yapışıklık gibi durumlar ilk seçenek olmasını zorlaştırmaktadır (20).

Böbrek nakli ise SDBY' nin en tercih edilen tedavi şeklidir. Böbreğin boşaltım fonksiyonlarının yanı sıra endokrinolojik fonksiyonlarını da karşılaması nedeniyle ileri yaş gruplarına kadar uzamış yaşam süresi ve artmış hayat kalitesi nedeniyle diğer tedavilere üstünlük sağlamaktadır (21).

KBH grubu tedavi değerlendirmesi yapılırken multidisipliner olarak yaklaşılmalı ve hastalar beslenme, RRT seçenekleri, damar yolu erişimleri, böbrek nakli hakkında eğitilmelidir. Ülkelerin sağlık modelleri, hastaların sosyal desteği, toplumsal sağlık harcamaları tedavi seçeneklerinde birer etken olmaya devam ederken hastaya yaşam tarzı değişiklikleri (diyet önerileri, sigara bırakma, egzersiz) önerileri verilmelidir. Serozit, kaşıntı, asit baz ve elektrolit bozuklukları gibi böbrek yetmezliği belirtileri, kontrol edilemeyen kan basıncı yükseklikleri ve hipervolemi, nütrisyon ve kognitif durumda progresif bozulma gibi semptomlar varlığında hastaya RRT önerilmelidir. GFH 20 ml/dk/1.73 m² altında ve 6-12 aydır devam eden irreversibl, progresif KBH varsa hasta preemptif böbrek nakil açısından değerlendirilmelidir (22).

Böbrek nakli SDBY tedavisinde kontrendikasyon (operasyon açısından yüksek riskli kardiyak ve pulmoner hastalık, kontrol edilemeyen psikiyatrik hastalık, aktif enfeksiyon, aktif kanser, aktif madde kullanımı) yoksa öncelikli tercih edilen yöntemdir. Böbrek naklinin diğer RRT' lere göre uzamış sağkalım süresi, daha iyi yaşam kalitesi ve daha az yan etki profili sunması nedeniyle daha tercih edilebilir olduğu söylenebilir (23).

2.3.BÖBREK NAKLİ

Böbrek nakli, SDBY olan hastalar için yaşam kalitesi ve sağkalım açısından optimal tedaviyi sağlamaktadır. Cerrahi alanındaki gelişmeler ve immünsupresif rejim protokollerinde iyileşmeler nedeniyle yıllık böbrek allogreft sağkalımı %95 üzerine çıkmıştır. Antikor aracılı rejeksiyonlar uzun dönem allogreft yetmezliklerine sebep olmaya devam etmektedir. Aynı zamanda primer böbrek hastalığının tekrarlaması, enfeksiyonlar, sekonder maligniteler ve kardiyovasküler hastalıklar gibi immünolojik olmayan sebepler de hasta sağkalımını ve allogreft ömrünü azaltmaktadır (24).

Transplantasyon sonrası rejeksiyona neden olabilecek faktörleri anlamak böbrek greft sağkalımını uzatmak adına gereklidir. Donör ve verici arasındaki immünolojik uyum, yaş, ırk, cinsiyet, soğuk ve sıcak iskemi zamanı, immünsupresif rejim gibi risk faktörlerinin değerlendirilmesi greft sağkalımının uzamasına yardımcı olacaktır (25).

Böbrek greft rejeksiyonunu azaltmak amaçlı immünsupresif tedaviler böbrek nakli öncesinde başlanmalı ve nakil sonrasında devam edilmelidir. Nakil öncesi yapılan incelemeler ışığında rejeksiyon riskine göre indüksiyon tedavisi olarak İnterlökin-2 antagonistleri (Basiliksimab) veya antitimosit globulin (ATG) gibi lenfosit baskılayıcı tedaviler tercih

edilmelidir. Nakil sonrasında ise steroid, antiproliferatif ve kalsinörin inhibitör ajanlarından oluşan kombine immünsupresyon protokolleri önerilmektedir. Antiproliferatif ajan olarak ilk tercih mikofenolat mofetil iken kalsinörin inhibitörleri nakil sonrası idame tedavide köşe taşlarını oluşturmaktadır. Everolimus, sirolimus gibi mTOR inhibitörleri kullanılacaksa genellikle yara yeri iyileşmesinden sonra başlanması önerilmektedir (26).

Greft Fonksiyon Takibi

****Transplantasyondan sonraki ilk 24 saat boyunca 1-2 saatte bir idrar volümü değerlendirilmeli ve greft fonksiyonu stabil olana kadar her gün kontrol edilmelidir**

**** İdrar protein atılımı transplantasyondan bir ay sonrasında bazal proteinüriyi değerlendirmek amaçlı kontrol edilmeli ve ilk yıl içerisinde üç ayda bir değerlendirilmelidir**

****Serum kreatinin seviyesi transplantasyondan sonraki hafta boyunca her gün veya taburcu olana kadar günlük değerlendirilmelidir. Sonraki 2-4 hafta boyunca haftada 2-3 kez, 2. ve 3. ay boyunca haftada bir kez, 4. ve 6. Ay boyunca 2 haftada bir kez, 7. Ve 12. Ay boyunca ayda bir ve sonrasında 2-3 ayda bir kez ölçülmelidir. GFH ise kreatinin ölçüldüğü her seferde değerlendirilmelidir(26).**

Böbrek Greft Biyopsi Endikasyonları

****Açıklanamayan serum kreatinin yüksekliği olduğu durumlarda**

****Akut rejeksiyon tedavisinden sonra serum kreatinini bazal seviyesine gerilemediğinde**

****Böbrek greft fonksiyonunun 7-10 gün geciktiği durumlarda**

****Transplantasyondan 1-2 ay sonrasında böbrek fonksiyonları istenilen düzeyde olmadığına**

****Yeni başlayan proteinüri varlığında böbrek biyopsisi önerilmektedir (26).**

2.3.1.Hiperakut Rejeksiyon

Hiperakut rejeksiyon transplantasyondan dakikalar sonra gerçekleşen ve alıcıda önceden bulunan anti HLA (Human Leukocyte Antigen) antikorlarla veya ABO uyumsuzluğu ile ilgilidir. Günümüzde transplantasyon öncesi yapılan sensitivitesi yüksek cross-match işlemleri sayesinde sıklığı oldukça azalmıştır (27).

2.3.2.Akut Rejeksiyon

Akut rejeksiyon immünsupresif tedavi rejiminin gelişmesi nedeniyle son yıllarda oranı azalan bir antite olmakla birlikte uzun dönemde greft sağkalımını etkilediği için gecikmiş greft fonksiyonlarında akılda tutulmalıdır (28). Transplanttan günler ya da haftalar sonra gelişen akut rejeksiyon iki şekilde sınıflandırılır

1-Akut Antikor Aracılı Rejeksiyon

Antikor aracılı rejeksiyon genellikle vücutta dolaşan donöre özgü alloantikorlara ve böbrek üzerindeki antikor aracılı hasarın immünolojik hasarlarına bağlıdır. Bu hasarlar glomerüllerde (glomerülit) veya peritübüler kapillerlerde (peritübüler kapillarit) inflamasyon gibi belirtiler içerebilir (27).

Akut antikor aracılı rejeksiyon (AMR): Aşağıdaki üç kriterin tümü gereklidir.

1.Dokusal hasarın histolojik kanıtları, aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içerir:

- Mikrovasküler inflamasyon ($g>0$ ve/veya $ptc>0$)
- Arterit ($v>0$)
- Trombotik mikroanjiyopati
- Akut tübüler hasar

2.Endotel ile antikor etkileşiminin histolojik kanıtları, aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içerir:

- Peritübüler kapillerlerde pozitif C4d boyanma
- Orta mikrovasküler inflamasyon ($g+ptc \geq 2$)
- Biyopsi dokusunda AMR ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilen gen transkriptlerinin artmış ifadesi

3.Donör özgü antikorların serolojik kanıtları (DSA):

- Peritübüler kapillerlerde pozitif C4d boyanma veya AMR ile ilişkilendirilen gen transkriptlerinin varlığı, DSA'nın yerine kullanılabilir (29).

2- Akut T Hücre Aracılı Rejeksiyon

Akut T-hücre aracılı rejeksiyon (TCMR) tübüllerin, interstisyumun ve bazen arteriyel intimanın lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir (27). Banff 2017 kılavuzuna göre akut allogreft rejeksiyon için histolojik kriterler şunlardır:

Akut T hücre aracılı rejeksiyon (TCMR):

- Ia: Orta şiddetli tubulit ile >25% interstisyel inflamasyon (t2)
- Ib: Şiddetli tubulit ile >25% interstisyel inflamasyon (t3)
- IIa: Hafiften orta dereceye intimal arterit (v1)
- IIb: Şiddetli intimal arterit (v2)
- III: Transmural arterit ve/veya fibrinoid nekroz

2.3.3.Kronik Rejeksiyon

Kronik rejeksiyon transplantasyondan aylar ya da yıllar sonra gerçekleşebilen akut rejeksiyon, ilaç toksisitesi (özellikle kalsinörin inhibitörleri) ve diğer nefropati yokluğunda akla gelmesi gereken interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi ile seyredabilen kronik allogreft nefropatisidir.

İlaç uyumsuzluğu veya immünsupresyon yetersizliği nedeniyle hücre aracılı veya humoral immün yanıt aktivasyonuna bağlı kronik hasar gelişebilir (30).Kronik antikor aracılı greft rejeksiyonu tanısında aşağıdaki kriterler bulunmalıdır:

1.Tüm kriterlerin mevcut olması gerekmektedir:

- Kronik doku hasarının histolojik kanıtı (aşağıdakilerden biri veya daha fazlası):
- Trombotik mikroanjiyopati veya glomerülonefritin kanıtı olmadan transplant glomerülopati
- Elektron mikroskopide glomerüler bazal membranın şiddetli çok tabakalı oluşumu
- Yeni başlayan arteriyel intimal fibrozisin kanıtı

2.Endotelial vasküler antikor aracılı etkileşimin kanıtı (aşağıdakilerden biri veya daha fazlası):

- Peritübüler kapillerlerde lineer C4d birikimi

- Glomerülonefritin olmadığı durumlarda orta veya şiddetli mikrovasküler inflamasyon
- Antikor aracılı rejeksiyonu güçlü şekilde işaret eden gen transkriptlerinde artışın kanıtı

3.HLA ve non-HLA antijenlerine karşı pozitif donör spesifik antikorlar.

Kronik Aktif T Hücre Aracılı Rejeksiyon aşağıdaki şekilde sınıflandırılır (İnterstisyel Fibrozis ve Tübüler Atrofinin diğer nedenlerinin dışlanmasıyla sonra):

Derece IA: Korteksin %25'ten fazlasında interstisyel inflamasyon ile beraber bir veya daha fazla tübülde orta derecede tübülitin eşlik etmesi (ciddi atrofik tübüller hariç)

Derece IB: Korteksin %25'ten fazlasında interstisyel inflamasyon ile beraber bir veya daha fazla tübülde şiddetli tübülitin eşlik etmesi (ciddi atrofik tübüller hariç)

Derece II: Neointima oluşumu, intimal arteriyel fibrozis ve mononükleer infiltrasyon ile kronik greft arteriyopatisi (30).

2.4.BÖBREK NAKLİ REJEKSİYON TEDAVİLERİ

Son yıllarda gelişen immünsupresif tedaviler greft sağkalımının artmasına fayda sağlamıştır. Ancak rejeksiyon tedavilerinde önemli olan parametre gecikmeden rejeksiyonun T hücre aracılı mı antikor aracılı mı olduğuna karar vermektir (29).

Böbrek naklinden sonraki 6 ay içerisinde olan rejeksiyonlar %10-20 civarında olup T hücre aracılı rejeksiyon (TCMR) ve antikor aracılı rejeksiyon (AMR) olmak üzere ikiye ayrılır. T hücre aracılı rejeksiyondan sitotoksik hasar ve sitokin salınımı sorumludur. Antikor aracılı rejeksiyondan ise HLA, kan grubu, endotelde eksprese edilen anjiyotensin tip 1 reseptörü gibi moleküllere karşı oluşan patolojik antikorlar sorumludur(31).

Yapılan kohort çalışmalarında greft yetmezliği ve gecikmiş greft fonksiyonu durumlarında yapılan biyopsilerde ağırlıklı olarak antikor aracılı rejeksiyon hasarı bulunmuştur (32,33). AMR uzun dönem greft sağkalımını etkileyen bir patoloji olup son zamanlarda patofizyolojisi ve tedavisi anlaşılmaya çalışılmaktadır. T hücre aracılı rejeksiyonla birlikte bulunabileceği gibi donör spesifik antikorların (DSA) mikrovasküler inflamasyon ve endotel hasarı yapmasıyla da kendisini gösterebilir. Kronikleştiğinde ise glomerüler hasar ve yeniden yapılanmaya neden olarak transplant glomerulopatisi ile karakterize olabilir (34).

Bu mekanizmalar ışığında TCMR tedavisinde ilk basamak tedavi glukokortikoid tedavisidir. Ciddi TCMR ve glukokortikoid rezistans TCMR tedavisinde ATG kullanılır. AMR tedavisinde ise inflamasyonu baskılamak için glukokortikoid, immün yanıtı değiştirmek için IVIG, patojen antikorları uzaklaştırmak için plazmaferez kullanılır (31).

AMR tedavisinde net bir konsensus bulunmamakla birlikte KDIGO tarafından steroid, plazmaferez, IVIG, anti CD20 antikorları ve lenfosit baskılayıcı tedaviler önerilmektedir. Son yıllarda ise kompleman bağımlı endotel hasar inhibisyonu, B hücreleri ve plazma hücreleri baskılayıcı tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır. CD20 monoklonal antikoru rituksimab, proteozom inhibitörü bortezomib, C1 inhibitörleri ve kompleman faktör 5 antikoru ekulizumab bu tedaviler arasında yer almaktadır (34).

Plazmaferez ve IVIG Tedavisi: AMR patofizyolojisinden DSA' ların sorumlu olması nedeniyle antikorların uzaklaştırılması veya azaltılmasını sağlayan en sık ortak kullanılan tedavilerin başında plazmaferez ve IVIG gelmektedir (35).

Kompleman İnhibitörleri: Kompleman inhibitörleri DSA'lara bağlı grefte karşı kompleman hasarını engellemek için kullanılmaktadır. Özellikle yapılan çalışmalar pozitif DSA saptanan hastalarda ekulizumabın erken AMR'yi önleyerek protektif etkisi olduğunu göstermiştir. Ancak bu umut verici sonuç kronik AMR'nin uzun dönem insidansını azaltma konusunda geleneksel tedavilerle benzer olarak bulunmuştur. Aynı zamanda IVIG ve plazmafereze dirençli olgularda C1 esteraz inhibitör kullanımı da klinik çalışma aşamasındadır (35).

Rituksimab: CD20 monoklonal antikoru olan rituksimab KDIGO tarafından önerilen tedavi seçenekleri içerisinde bulunmaktadır. B lenfosit baskılayıcı etkisi nedeniyle AMR tedavisinde kullanılacağı ön görülen rituksimabın yapılan çalışmalarda greft sağkalım süresi üzerine anlamlı katkısı olmadığı görülmüştür. IVIG ile kullanımında TCMR de etkin olmadığı görülmüş olup AMR' de vasküler invazyon komponenti olan durumlarda katkı sağlayabileceği öngörülmüştür ancak yan etki profili ve yararının kısıtlı olması nedeniyle değerlendirilmesi gereken bir tedavidir (29,31).

Bortezomib: Bir proteozom inhibitörü olan bortezomib plazma hücrelerinde protein inhibisyonu yaparak antikor üretimini engelleyeceği göz önünde bulundurularak AMR tedavisinde bir seçenek olarak düşünülmüştür. DSA yapımını azaltacağı düşünülerek geç AMR

tedavisinde denenmiş ancak greft sağkalımı ve GFH üzerine anlamlı etkisi gözlenememiştir. Ancak bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (31,35).

ATG: ATG daha çok T hücre aracılı rejeksiyon tedavisinde kullanılmakta olup yapılan çalışmalarda AMR tedavisinde anlamlı etkisi olmayıp B hücre baskılayıcı tedavilerle kullanımında toksik etkileri olduğu gösterilmiştir (35).

IL-6 İnhibitörleri: IL-6 akut faz protein sentezinde, lenfosit diferansiyasyonunda ve antikor sentezinde sorumlu sitokinlerden biridir. B hücrelerin plazma hücrelerine dönüşerek antikor sentezini azaltması ile AMR tedavisinde, CD8 T hücre popülasyonunu ve CD4 T hücrelerinin proinflatuar yardımcı T hücrelere dönüşümünü azaltması ile de TCMR tedavisinde kullanılması öngörülmüştür. Yapılan hayvan deneylerinde umut vadeci sonuçlar elde edilmiş olup Tocilizumab ile ilgili greft sağkalımını arttıran ve DSA seviyesinde azaltan çalışmalar mevcuttur. Bunun üzerine başka bir IL-6 monoklonal antikor olan Clazakizumab ile yapılan çalışmalarda erken, geç, kronik AMR tedavisi için kullanıldığında böbrek fonksiyonlarında stabilleşme ve biyopsilerde AMR hasarında azalma gözlenmiştir. Ancak bu alandaki çalışmalar devam etmektedir (31,35).

Diğer Tedaviler

Splenektomi: Ciddi erken AMR tedavisinde nadiren kullanılabilen bir yöntemdir (35).

Alemtuzumab: CD52 monoklonal antikorudur ve ATG' ye alternatif olabilecek bir lenfosit baskılayıcı bir ajan olarak çalışmaları devam etmektedir

Daratumumab: CD38 monoklonal antikorları, plazma hücrelerini baskılaması ve antikor aracılı hasarı azaltması nedeniyle tedavi seçenekleri arasında düşünülmüş ve birkaç vakada AMR tedavisinde kullanılmıştır. Her ne kadar AMR tedavisinde katkıları olduğu düşünülse de hastalarda TCMR' ye bağlı greft hasarı gelişmesine neden olduğu için tedavi seçenekleri arasında yerini alamamıştır (31).

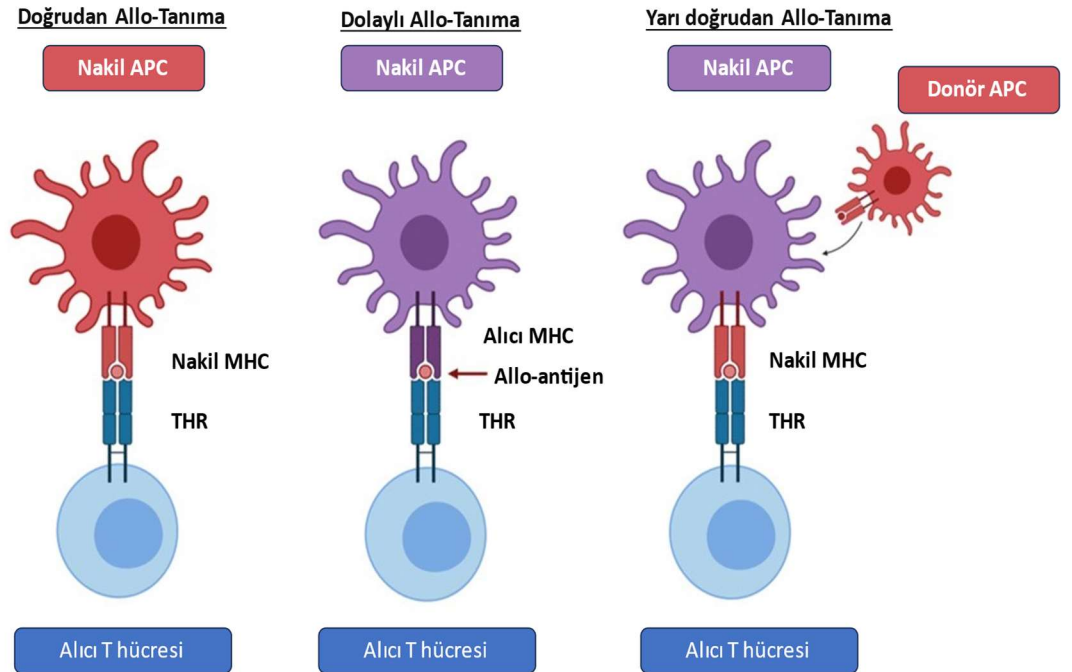
İmlifidase: Streptococcus pyogenes'ten elde edilen Ig G azaltıcı bir enzimdir. AMR' den sorumlu DSA' ları azaltması nedeniyle tedavide kullanılması planlanmıştır. Ancak ilaç uygulanmasından 7-10 gün sonra DSA' larda rebound artış olması nedeniyle şu aşamada yüksek sensitize hastalarda desensitizasyon amacıyla kullanılarak transplantasyonu mümkün kılmaktadır (31,35).

2.5. TRANSPLANTASYON İMMÜNOLOJİSİ

İmmün yanıtta daha çok humoral ve hücrel bağışıklık mekanizmaları rol almakla birlikte ön planda T ve B hücreler görevlidir. B lenfositler, makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreler yüzey reseptörlerine spesifik reaksiyonlar gösterirler ve antijenle karşılaştıklarında spesifik antikor sentezlenmesinde görev alırlar. Makrofaj ve B lenfositler tarafından kısa peptid zincirlerine kadar parçalanan antijenler MHC (Majör Doku Uyum Kompleksi) ile bağlanır ve T hücrelerine sunulur. T ve NK hücreleri tarafından yabancı antijenler varlığında immün sistem aktive edilir. B lenfositleri antijen spesifik antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşerek makrofajları aktifleştirir. Antikorlar antijenleri doğal halinde tanırken (humoral immünite), T hücreleri fragmente peptid şekline gelmiş antijenleri tanır (hücrel immünite) (36).

Hücrel rejeksiyon HLA antijenlerine cevap veren lenfositlere bağlı oluşur. CD4+ lenfositler MHC Class II (HLA DR) ye cevap vererek proinflamatuvar sitokinler salınmasına neden olurken, CD8+ sitotoksik lenfositler prekürsörleri MHC Class I (HLA A-B) e cevap vererek donör hücrelerine sitotoksik etki yaratan hücelere dönüşür (37).

Donör alloantijenleri alıcının T hücreleri tarafından 3 farklı yolla tanınabilir (Şekil 2).



Şekil 2: Donör Alloantijenlerinin Alıcı T Hücreleri Tarafından Tanınma Yolları (38)

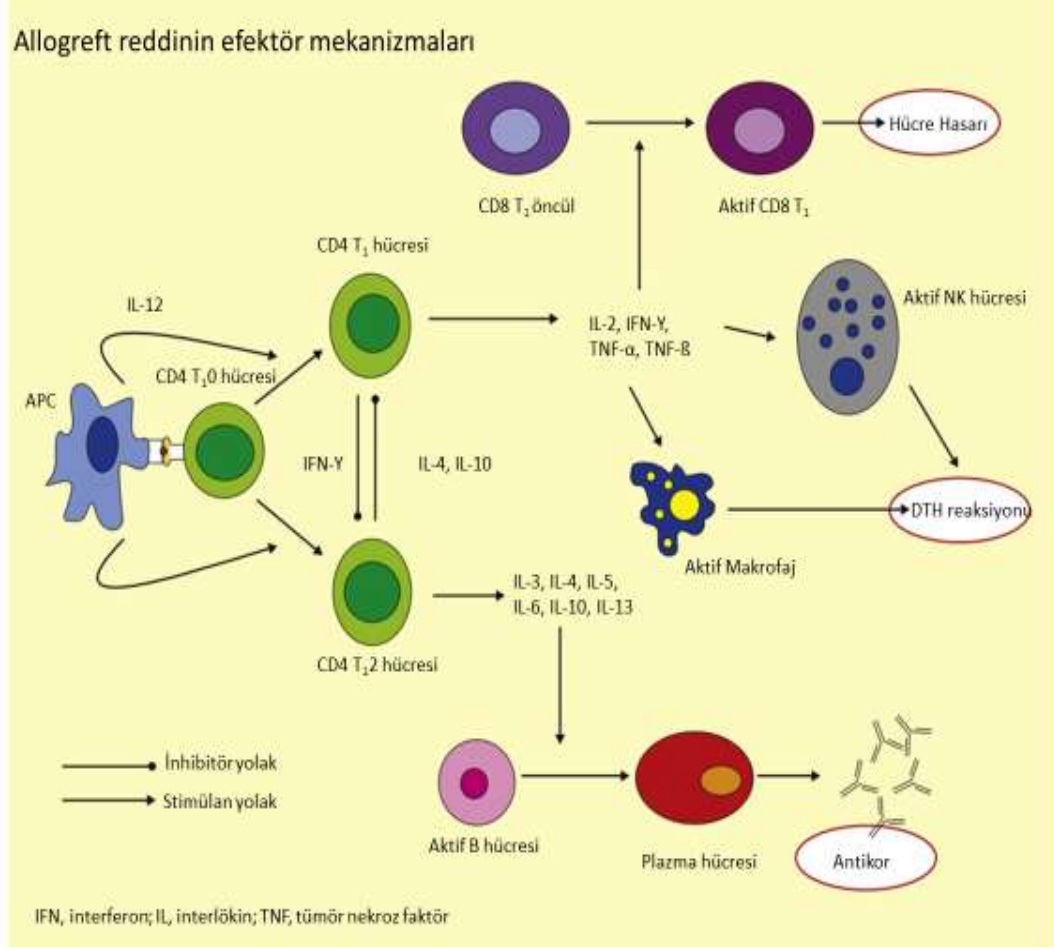
Direkt yolda donörün antijen sunan hücreleri alıcının T hücreleri ile direkt olarak etkileşirken, indirekt yolda alıcının antijen sunan hücreleri donörün antijenlerini işleyip allojenik peptidlere dönüştürerek T hücrelerine sunar. Semi direkt yol ise alıcının antijen sunan hücreleri (APC'leri) tarafından donör HLA (MHC) molekülleri ile yabancı peptitlerin işlenerek sunulduğu bir mekanizmayı ifade eder. Bu yolla alıcı T hücreleri greftteki donör HLA moleküllerini ve bunlar aracılığıyla sunulan yabancı peptitleri tanır. Bu tanıma ise donör ve alıcı arasındaki histokompatibilite uyumsuzluğuna (MHC uyumsuzluğuna) sebep olur.

Semi direkt yol, nakil greftin donör MHC moleküllerini içerdiği için greftin daha kolay tanınmasına ve dolayısıyla greft reddinin riskinin artmasına neden olabilir. Bu yolla alıcı T hücreleri, greftteki donör HLA moleküllerinin yabancı peptitleri sunmasıyla doğrudan uyarılabilir. Bu da hızlı ve güçlü bir immün yanıtı yol açabilir.

Semi direkt yol, greft reddi sürecinde önemli bir rol oynayabilir ve greft reddinin başlamasına katkıda bulunabilir. Bu nedenle transplantasyon sonrası donör HLA molekülleri ile alıcı T hücreleri arasındaki etkileşim, semi direkt yolu içeren bir greft reddi mekanizması olabilir (38).

Rejeksiyon mekanizmalarına neden olan immün yanıtta hem hücre (lenfosit aracılığıyla) hem humoral (antikor aracılığıyla) bağışıklık mekanizmaları rol alsa da greft rejeksiyonunun merkezinde T lenfositler bulunmaktadır (**Şekil 3**)(39)

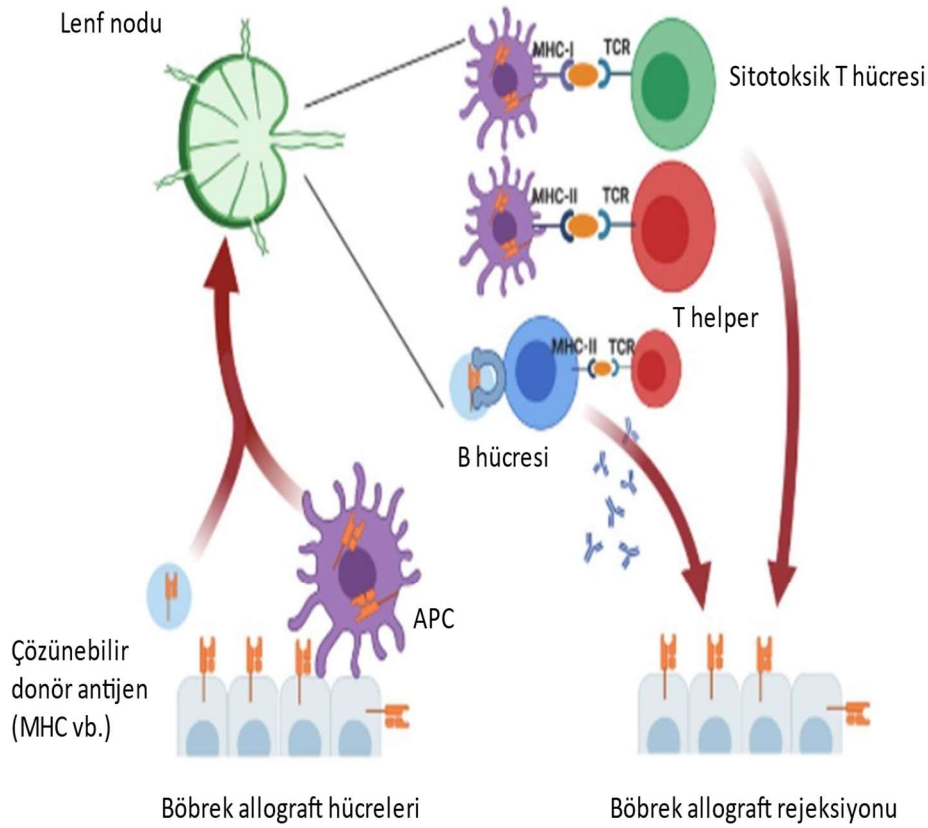
Akut rejeksiyon T hücre bağımlı bir süreç olmasına rağmen greft hasarı geniş bir etki mekanizması dizisinden kaynaklanır. Hücre-hücre etkileşimleri ve Th'lar tarafından salgılanan çeşitli türdeki sitokinler (IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-15, TNF- α ve interferon- γ), sadece immünkompetan donör özgül CD4⁺ T hücrelerini, CD8⁺ sitotoksik T hücrelerini ve antikor oluşturan B hücrelerini değil, aynı zamanda spesifik olmayan inflamatuvar hücreleri de greft infiltrasyon bölgesine yönlendirir (40).



Şekil 3: Allogreft Reddinin T Hücre Bağımlı Mekanizmaları (42)

Çözünabilir antijenler B hücreleri tarafından periferik lenfoid organlara taşınır ve hafıza B hücreleri oluşumunu indükler. Hafıza B hücreler donör antijenlerine karşı (çoğunlukla anti-MHC antikor) antikor sekrete eder ve greft hücrelerini opsonize eder. Antikor aracılı hücresel toksisitede yer alan fagositler (NK hücreleri, makrofaj, nötrofil ve eozinofil) ve kompleman

sistemi opsonize hücrelere saldırır. Bu süreç ise antikor aracılı rejeksiyona sebep olur (Şekil 4) (41).



Şekil 4: Antikor Aracılı Rejeksiyon Mekanizması (41)

2.6. NONİNVAZİV İNFLAMASYON MARKERLARI

Transplantasyon sonrası takiplerde KDIGO tarafından belirtilen parametreler belli aralıklarla greft takibi için değerlendirilse de akut rejeksiyonu tespit etmekte yeterli spesifikiteye sahip değildir. İdrar miktarı, serum kreatinini gibi parametreler her türlü stres mekanizmasından etkilenebileceği için rejeksiyon varlığını göstermekte hala böbrek biyopsisi altın standart olup Banff kriterlerinden yararlanılmaktadır. Ancak terapötik ajan seçimi ve doz belirlenmesi kararında noninvaziv ve spesifik belirteçlere olan ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır (Şekil 5) (42).

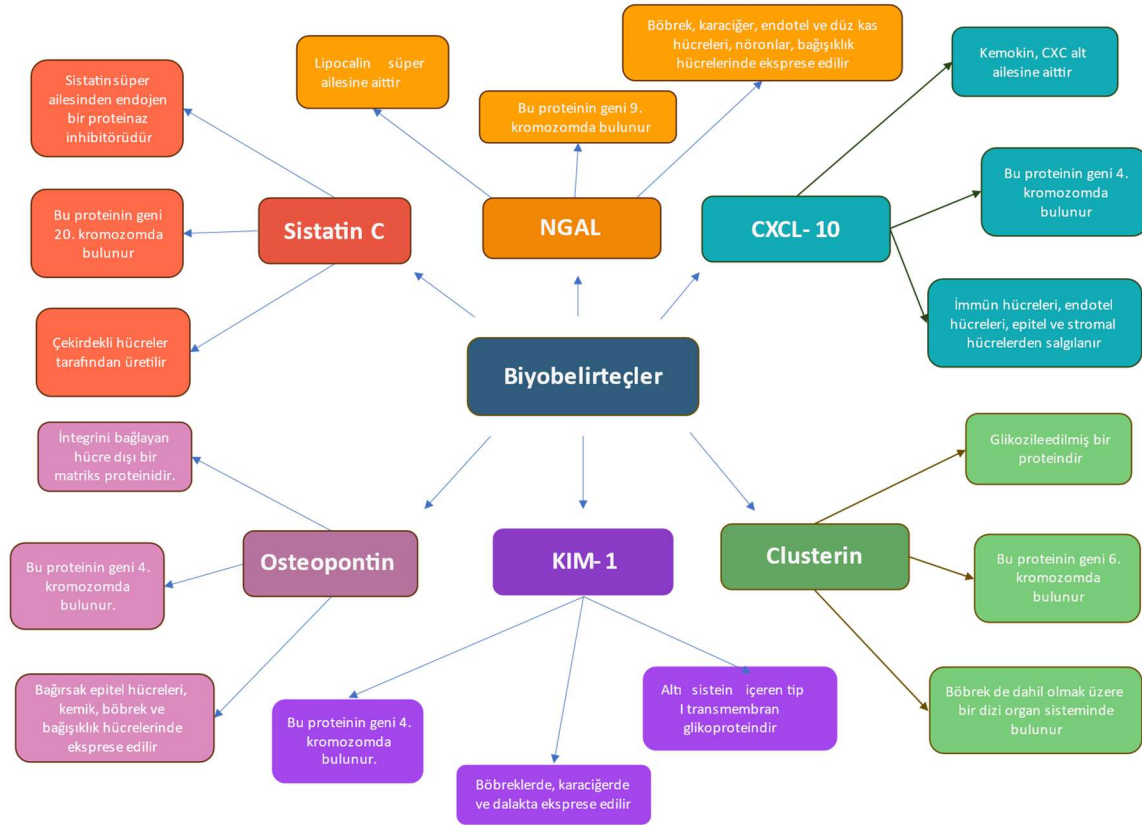
Noninvaziv belirteç arayışında rejeksiyon patofizyolojisinde rol alan immün markerlar ön planda araştırılmıştır. İmmün aktivasyona yol açan kemokinler (CXCL-9, CXCL -10), sitotoksik T hücre immün efektörleri (granzim B, perforin, fas L), donör spesifik antijenler,

renal parankim hasarını gösteren moleküller (KIM-1, NGAL), dd-cf DNA çalışılmaktadır (Tablo 1) (42).

Tablo 1:Böbrek Nakil Rejeksiyonunda Kullanılan Biyobelirteçlerin Tanısal Performansı üzerine çalışmalar (42)

	Biyobelirteçler	Örneklem büyüklüğü	Rejeksiyon türü	AUC	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
Suthanthiran ve ark.(28)	İdrar hücresi peletlerinde üç gen imzası	N = 485 böbrek nakli hastası N = 4.300 idrar örneği	Akut TCMR	0,74	71	72	-	-
Roedder ve ark.(29)	kSORT	N = 436 böbrek nakli hastası N = 558 kan örneği	Akut rejeksiyon (hem TCMR hem de ABMR)	0,94	83.0	90.6	93.2	-
Hricik ve ark.(30)	CXCL9 protein	N = 255 böbrek nakli hastası	Banff ≥ 1 rejeksiyon	0,86	85.2	80.7	67.6	92
Rabant ve ark.(31)	CXCL9	N = 247 böbrek nakli hastası N = 290 eşleşen böbrek biyopsisi ve idrar örneği	TCMR	0,86	80	87	23.5	98.9
Rabant ve ark.(31)	CXCL10	N = 247 böbrek nakli hastası N = 290 eşleşen böbrek biyopsisi ve idrar örneği	ABMR	0.70	73	61.6	25.7	92.6
Rabant ve ark.(31)	CXCL10	N = 247 böbrek nakli hastası N = 290 eşleşen böbrek biyopsisi ve idrar örneği	Mix rejeksiyon	0,80	74.2	83.3	40.4	95.5
Bloom ve ark.(32)	dd-cfDNA	N = 102 böbrek nakli hastası N = Biyopsi ile eşleşen 107 plazma örneği.	Aktif rejeksiyon	0,74	59	85	61	84

Tablo 1: Böbrek Nakil Rejeksiyonunda Kullanılan Biyobelirteçlerin Tanısal Performansı üzerine çalışmalar (42) ark: Arkadaşları, AUC: Eğri altında kalan alan, NPV: Negatif prediktif değer, PPV: Pozitif prediktif değer, CXCL: Kemokin (CXC motifi) ligandı, ABMR: Antikor aracılı rejeksiyon, TCMR: T hücre aracılı rejeksiyon, dd-cfDNA: Donör ilişkili serbest DNA



Şekil 5: Renal Nakil Rejeksiyonunu Öngörmeye Çalışılan Noninvaziv Biyobelirteçler (43)

Çalışılan noninvaziv biyobelirteçlerden INF γ tarafından indüklenen CXCL 9/10 oranı akut rejeksiyonla ilgili iken kronik rejeksiyon göstergesi olabilecek belirteçlere de ihtiyaç duyulmaktadır. Kan dd-cfDNA düzeyleri, idrar ve kan mRNA düzeyleri rejeksiyondan 2 hafta önce yükselmeye başlaması nedeniyle rejeksiyonu predikte edip tedavi revizyonunu değerlendirmede yüksek öneme sahiptir (42).

Bazı proteinler, metabolitler, kodlanmayan uzun RNA'lar (lncRNA), genetik belirteçler, mitokondriyal DNA'lar akut rejeksiyonu öngörmeye önemli belirteçler olarak ön plana çıkmaktadır(43).

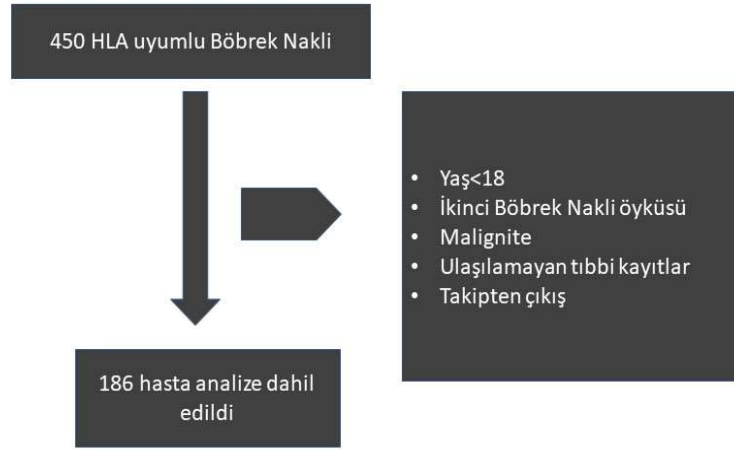
Akut allogreft rejeksiyonu ve/veya gecikmiş greft fonksiyonu ile Nötrofil/Lenfosit oranı ve Platelet/Lenfosit oranının ilişkisini araştıran çalışmalar da bulunmaktadır (9–11). Aynı zamanda Nötrofil/Lenfosit oranı, Platelet/Lenfosit oranı ve Lenfosit /Monosit oranının SIRS ve sepsis gibi inflamatuvar durumları öngörmeye yararlı belirteçler olabileceğinin anlaşılmasının ardından KBH’ da ve böbrek nakilli hastalarda böbrek greft fonksiyon kaybını tahmin etmede anlamlı biyobelirteçler olup olmadığı araştırılmaya başlanmıştır (6,12,13).

Yukarıda da özetlenmeye çalışıldığı gibi, greft kaybı nedenleri öngörülmesi çok kompleks bir fizyolojiye sahip olup, çalışılmış olan belirteçlerin her merkezde yapılabilme şansı düşük ve aynı zamanda maliyeti yüksektir. MLO ve nötrofil/lenfosit oranının sağkalım, enflamasyon biyobelirteci olduğuna dair literatürde birçok yayın bulunmaktadır. Monosit sayısı ile GFH arasında ilişkiyi (6) ve monosit/lenfosit oranının akut böbrek hasarında biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (7). Biz bu çalışmada basit, kolay ulaşılabilir ve ucuz bir belirteç olarak MLO’ nun kronik dönemde greft kaybını öngörebilme etkisini değerlendirmeyi hedefledik.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Çalışma Dizaynı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bölümü'nde 1996 ile 2022 yılları arasında takip edilen 450 HLA uyumlu böbrek nakli hastasını retrospektif olarak inceledik. 18 yaş altı hastalar, ikinci nakil geçmişi olanlar, kanser öyküsü olanlar ve takipten çıkanlar çalışmadan dışlandı. Belirtilen kriterlere göre, toplamda 186 hasta istatistiksel analize dahil edildi (Şekil 6).



Şekil 6:Çalışma Hastaları

Hastaların tıbbi kayıtlarından yaş, cinsiyet, primer böbrek hastalığı nedenleri, KBH tanısından nakil yapılana kadar geçen süre, transplantasyon öncesi diyaliz yöntemi, donör tipi (kadaverik veya canlı), indüksiyon rejimleri ve immünsupresif protokoller, böbrek biyopsileri ve ölüm kayıtları elde edildi. Bu çalışmada yapılan biyopsiler sonucu rejeksiyon tanısı alan, takipler sırasında herhangi bir RRT’ ye başlamak durumunda kalan hastalar greft kaybı olan kişiler olarak kabul edilmiştir.

İndüksiyon rejimi açısından tüm hastalar Dokuz Eylül Üniversitesi Böbrek Nakli prosedüründen geçti. Bu prosedür kapsamında 1,5 gr./kg/gün 3 gün boyunca gerektiği takdirde

5 güne kadar ATG veya iki doz basiliksimab uygulandı. Basiliksimab verilen hastalarda ilk doz nakil işleminden iki saat önce, ikinci doz ise nakil sonrası dördüncü gün verildi. Ayrıca 1000 mg metilprednizolon ilk üç gün boyunca intravenöz olarak uygulandı, daha sonra oral idame doz rejimine geçildi. İdame tedavide, tüm hastalar kalsinörin inhibitörü, mikofenolat mofetil aldı ve gerektiğinde tedavi azatiyoprin veya mTOR inhibitörleri olarak değiştirildi.

Tam kan sayımı, mutlak lenfosit ve monosit sayıları, C-reaktif protein, serum kreatinin, kan üre azotu (BUN) ve idrar protein atılımı, nakil sonrası kontrollerde (1, 3, 6, 9 ay ve 10 yıla kadar yıllık olarak) kaydedildi. Yüksek doz immüsupresyonun ve operasyonun lökosit, lenfosit ve monosit seviyelerine olası etkisini dışlamak için nakilden hemen sonra veri alınmadı. Enfeksiyon kayıtları, polyoma virüs (BK) ve CMV pozitifliği de kontroller sırasında kaydedildi. MLO, her zaman dilimi için mutlak monosit sayısı mutlak lenfosit sayısına bölünerek hesaplandı.

Ölümle sonuçlanmayan greft kaybı, biyopsi ile kanıtlanmış kronik allogreft nefropatisi veya herhangi bir kalıcı diyaliz modalitesinin başlanması veya ölüm birincil sonlanım noktası olarak belirlendi.

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (7479-GOA) ve protokoller Helsinki Bildirgesi'nin etik kurallarıyla uyumludur.

3.2 İstatiksel Analiz

Araştırma popülasyonu greft yetmezliği olan ve olmayan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup arasında laboratuvar ve tüm demografik değişkenler, ki-kare testi veya iki örneklem t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde) kullanıldı, sayısal değişkenler için dağılıma göre ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca çeyrekler arası aralık kullanıldı. Sayısal değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlayan ölçümler için varyans analizi yapılarak değişikliklerin anlamlılığı analiz edildi. Ölüm ve greft yetmezliği süreleri, kovaryantları içeren Cox oransal risk regresyonu kullanılarak analiz edildi. Çok değişkenli Cox modeli için seçilen değişkenler, aşırı uyuma (overfitting) engel olmak için 10 olay başına bir değişken kuralıyla izin verilen değişken sayısı içinde öncelikli olarak seçildi. Parametrelerin tekrarlayan değerleri için varyans analizi yapılarak değişiklikler analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ düzeyi kabul edildi. Analizler için SPSS istatistik programı sürüm 24 kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1 Hasta Popülasyonu

186 böbrek nakli hastasının ortanca 75 (49-110) aylık takip süresi boyunca 54'ünde (%28,3) greft yetmezliği gelişti. Graft yetmezliği yaşayan hastalar yaş ortalaması açısından greft yetmezliği yaşamayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha genç bulundu ($p<0,001$). Cinsiyet açısından belirgin bir fark bulunamadı. Başlıca hastalıklar arasında greft yetmezliği yaşayan grupta diyabetes mellitus ve polikistik böbrek hastalığı oranları nispeten daha düşük bulundu ($p=0,017$). Graft yetmezliği yaşamayan hastalarda diyabetes mellitus tanısı daha yaygın olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,13$). Hipertansiyon ve yeni başlayan diyabetes mellitus açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,57$, $p=0,07$ ve $p=0,14$). HD' nin nakil öncesi takip döneminde her iki grupta da tercih edilen RRT seçeneği olduğu izlendi. Ortalama diyaliz süresi gruplar arasında benzerdi. Canlı donörden nakil yüzdesi her iki grupta da yüksekti ve HLA uyumsuzluk sonuçları karşılaştırmalı analizde benzerdi. Soğuk iskemi süresi ve panel reaktif antikor seviyeleriyle ilgili eksik veri olması nedeniyle analize dahil edilemedi.

Tüm çalışma popülasyonunda en belirgin indüksiyon tedavisi ATG idi. Grup karşılaştırmasında idame immüsupresif rejimler açısından anlamlı bir fark mevcuttu ($p=0,001$). Steroidle birlikte mikofenolat mofetil içeren ikili tedavi yüzdesi, greft başarısızlığı yaşayan hastalarda belirgin şekilde daha yüksekti. Graft yetmezliği yaşayan 50 hasta ve yetmezlik yaşamayan 15 hasta biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon geliştirdi ($p<0,001$). Takip süresince bir hastada BK nefropatisine bağlı greft yetmezliği gelişirken, greft yetmezliği olmayan grupta dokümanite edilmiş herhangi bir nefropati olmayan sekiz hasta vardı. Gruplar arasında CMV enfeksiyonu açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Takip süresince toplam 74 hasta hayatını kaybetti, bunların 21'i greft yetmezliği yaşayan grupta iken 53'ü greft yetmezliği yaşamayan gruptandı. Seçilen bazal hasta özelliklerinin dağılımı Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: Graft yetmezliği olan ve olmayan hastalar arasında demografik ve laboratuvar analizlerinin karşılaştırılması

			Greft Yetmezliği Olan (n=54)	Greft Yetmezliği Olmadan (n=132)	P değerleri
Transplantasyon yaşı (yıl, ortalama±sd)			44±14	35±12	P<0.001
Cinsiyet (n,%)					
Kadın			21 (39%)	50 (38%)	0.05
Erkek			33 (61%)	82 (62%)	
KBH'nin Primer Bozukluğu (n,%)					
Şeker Hastalığı (Diabetes Mellitus)			1 (2%)	7 (5%)	0.017
Hipertansiyon			7 (12%)	28 (21%)	
Glomerülonefrit			27 (50%)	33 (25%)	
Polikistik böbrek hastalığı			1 (2%)	13 (10%)	
Bilinmeyen			9 (17%)	30 (23%)	
Diğer			9 (17%)	21 (16%)	
Diabetes mellitus (n,%)			3 (%6)	19 (14%)	0.13
Hipertansiyon (n,%)			41 (76%)	100 (76%)	0.57
Kardiyovasküler hastalık (n,%)			7 (13%)	7 (5%)	0.07
Transplantasyon öncesi renal replasman tedavisi tipi (n,%)					
Hemodiyaliz			42 (84%)	92 (82%)	0.86
Periton Diyalizi			5 (10%)	17 (15%)	
Transplantasyona kadar olan diyaliz süresi (medyan, IQR)			15 (8, 36)	17(6, 36)	0.57
NODAT (n, %)			4 (7%)	19 (14%)	0.14
Donör tipi (n,%)					
Kadavra			21 (39%)	57 (43%)	

Yaşayan akraba donör	33 (61%)	75 (57%)	0.35
Uyumsuzluk (n,%)			
0 veya 1	9	14	
2,3 veya 4	39	96	
5 veya 6	6	22	0.42
İndüksiyon tedavisi (n,%)			
Antitimosit globulin	49 (91%)	118 (89%)	
Basiliximab	5 (9%)	14 (11%)	0.50
İmmünsüpresif rejimler (n,%)			
Steroid + takrolimus + mikofenolat mofetil	25 (46%)	90 (68%)	
5+siklosporin+ mofetil mikofenolat	18 (33%)	35 (27%)	
Steroid + mikofenolat mofetil			
20015 + Azatioprin + cysloprine	9 (17 %)	2 (1.5%)	
	1 (2%)	3 (2 %)	
Steroid + mtor inh + mikofenolat mofetil			
	1 (2%)	2 (1.5%)	0,001
Akut rejeksiyon (% n)	51 (94%)	15 (11%)	<0,001
BK (n, %)	1 (1,8%)	8 (6%)	0.51
CMV (n, %)	3 (11%)	20 (16%)	0.40
Takip süresi (medyan, IQR)	77.5 (28.5, 116.2)	75.5 (49,8, 107.8)	0.75
Ölüm (n,%)	21(38%)	53 (%40)	0.55

KBH; kronik böbrek hastalığı, NODAT; transplantasyon sonrası yeni başlangıçlı diabetes mellitus, CMV;sitomegalovirüs

4.2 Laboratuvar Parametreleri

Tablo 3, her iki grubun postoperatif ilk ay laboratuvar sonuçlarını göstermektedir. İki grup arasındaki karşılaştırma, serum kreatinin, albumin, ürik asit, hemoglobin, lenfosit ve C-reaktif protein düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığını gösterdi. Ancak, ilk ayın ortanca monosit sayısı greft başarısızlığı olan grupta anlamlı derecede yüksekti ($p=0.04$) ve lökosit sayıları ($p=0.05$), greft yetmezliği olmayan hastalara kıyasla daha yüksek eğilimdeydi.

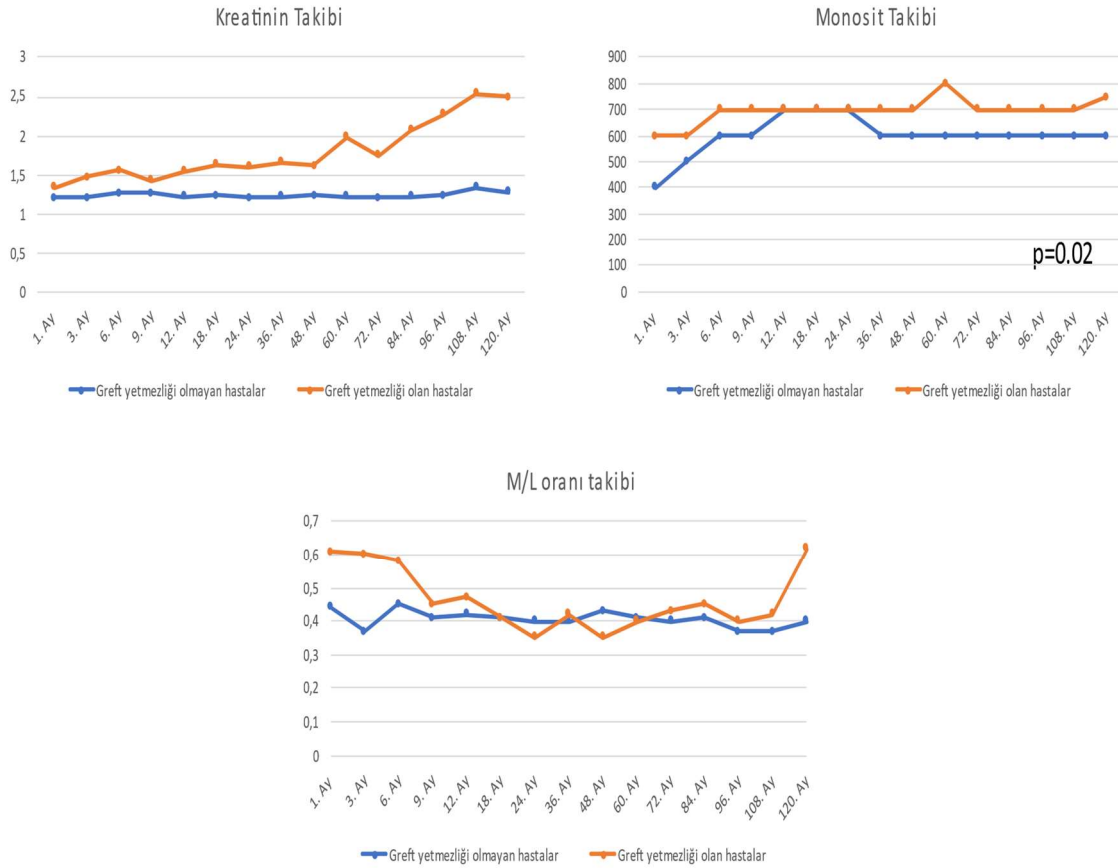
Tablo 3: Hastaların postoperatif birinci ay laboratuvar değerlendirmeleri

	Greft Yetmezliği Olan (n=54)	Greft Yetmezliği Olmadan (n=132)	P değerleri
Kreatinin	1.34 (1.03, 1.65)	1.2 (0.98, 1.4)	0.88
Albümin	4.3 (3.8, 4.6)	4 (4.2, 3.8)	0.27
Ürik asit	5.2 (4.2, 6.2)	5.1 (4.1, 6.5)	0.40
Spot idrar pro/kreatinin oranı	310 (180, 1.43)	385 (207, 515)	0.54
Hemoglobin	11.4 (9.3, 12.8)	10.9 (9.8, 12.2)	0.91
Beyaz kan hücresi	8800 (7200, 12.800)	7400 (5700, 9900)	0.05
Lenfosit	1000(400, 1700)	900 (550, 1400)	0.70
Monosit	600 (400,750)	400 (300, 600)	0.04
CRP	1.5 (0.4, 2.3)	0.9 (0.2, 3)	0.90

CRP; C- reaktif protein

Nakil sonrası seçilen zaman noktalarındaki serum kreatinin, lökosit, lenfosit, monosit, MLO ve C-reaktif protein düzeylerinin ortanca değerleri Tablo 4'te gösterilmektedir. Serum monosit seviyeleri, greft yetmezliği olan grupta her zaman noktasında anlamlı derecede yüksekti ve kreatinin seviyeleri arttıkça ardışık bir artış gösterdi ($p=0,026$) (Şekil 7). MLO

düzeyi nakilden sonraki ilk ayda greft yetmezliği olan hastalarda belirgin derecede yüksekti ve dokuzuncu aya kadar kademeli olarak azaldı. Beş yıl boyunca bazı dalgalanmalar gösterdi ve greft yetmezliği olan hastalarda 5 ila 10 yıl arasında artış gösterdi ($p=0,42$). MLO değerleri greft yetmezliği olan grupta ilk altı ay boyunca istatistiksel olarak önemli ölçüde yüksekti, ancak altıncı aydan 108. aya kadar olan süreçte istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermedi ve yeniden greft yetmezliği olan grupta yüksek seyretti (p değerleri; birinci ay $p=0,01$, üçüncü ay $p=0,001$, altıncı ay $p=0,018$, 9-98 ay arasında $p>0,05$, hem 108.ay hem de 120.ay $p=0,01$) (Şekil 7). Tüm sayısal sonuçlar Tablo 4'te özetlenmiştir.



Şekil 7:Graft Yetmezliği Olan Grupta MLO, Kreatinin ve Monosit Çizelgesi

Tablo 4: Kreatinin, WBC, Lenfosit, Monosit, MLO ve CRP düzeylerinin ameliyat sonrası takibi

		Kreatinin	WBC	Lenfosit	Monosit	MLO	CRP
1. Ay	Graft yetmezliği ile	1.34(1.03,1.65)	8800(7200,11300)	1000 (400,1700)	600(400,750)	0.61 (0.4-1.0)	1.5 (0.4-2.3)
	Graft yetmezliği olmadan	1.20 (0.98,1.41)	7400(5700, 9900)	900 (550,1400)	400(300,600)	0.44 (0.2-0.7)	0.9 (0.2-3.0)
3. Ay	Graft yetmezliği ile	1.47(1.16,1.92)	8100(5900,10000)	1000(700,1900)	600(400,900)	0.60 (0.3-0.8)	6.3 (0.8-16.3)
	Graft yetmezliği olmadan	1.20 (1.0,1.4)	6500(4725,8550)	1100(700,1800)	500(300,700)	0.37 (0.2-0.6)	0.7 (0.4-4.4)
6. Ay	Graft yetmezliği ile	1.56 (1.17,1.94)	7200 (5100,9300)	1100(800,1950)	700 (500,850)	0.58 (0.4-0.8)	2.5 (0.8-6.5)
	Graft yetmezliği olmadan	1.26 (1.02,1.51)	6800(5200,8500)	1300 (800,1825)	600 (475,800)	0.45 (0.3-0.6)	3.5 (1.9-9.3)
9. Ay	Graft yetmezliği ile	1.42 (1.23, 1.85)	7900(6200,9200)	1600(900,2100)	700 (500,900)	0.45 (0.4-0.6)	6.0 (3.1-9.9)
	Graft yetmezliği olmadan	1.26 (1.02,1.50)	7050(5720,8600)	1500 (1000,2100)	600 (500,800)	0.41 (0.3-0.6)	3.3 (1.6-7.0)
12. Ay	Graft yetmezliği ile	1.22(1.01,1.47)	8050 (6400,9800)	1600 (1175,2100)	800(600,900)	0.47 (0.4-0.6)	3.0 (1.8-5.5)
	Graft yetmezliği olmadan	1.54 (1.16,2.03)	7400 (5800,8900)	1600 (950,2200)	700 (500,900)	0.42 (0.3-0.6)	2.8 (0.8-9.6)

18. Ay	Greft yetmezliği ile	1.62(1.25,1.97)	8700(7175,10200)	1800 (1275,2350)	800(600,900)	0.42 (0.3-0.6)	1.9 (1.05-6.6)
	Greft yetmezliği olmadan	1.23(1.05,1.47)	7600(6250,9050)	1700 (1200,2125)	700(600,800)	0.41 (0.3-0.6)	3.9 (1.2-8.1)
24. Ay	Greft yetmezliği ile	1.6(1.12,1.9)	8500(7300,10400)	1600(110,2450)	700(500,900)	0.45 (0.3-0.6)	2.4 (0.9-9.6)
	Greft yetmezliği olmadan	1.2(1.0,1.5)	7850(5900,97000)	1700(1200,2400)	650(600,900)	0.40 (0.3-0.6)	2.5 (1.1-6.7)
36. Ay	Greft yetmezliği ile	1.6(1.1,2.1)	8900(7400,10200)	1700(1075,2300)	700(600,900)	0.42 (0.3-0.7)	5.2 (1.7-9.6)
	Greft yetmezliği olmadan	1.2(0.9,1.5)	7600(6200,9100)	1800(1300,2300)	650(600,900)	0.40 (0.3-0.5)	2.2 (0.8-9.6)
48. Ay	Greft yetmezliği ile	1.6(1.1,2.1)	8500(7000,9700)	1600(800,2400)	700(500,800)	0.45 (0.3-0.6)	2.7 (0.8-10.2)
	Greft yetmezliği olmadan	1.2(0.9,1.5)	7800(6250,9500)	1700(1200,2300)	650(600,900)	0.43 (0.3-0.6)	2.4 (1.4-12.2)
60. Ay	Greft yetmezliği ile	1.9(1.4, 3.0)	8300(7200,10750)	1750(1000,2375)	800(600,925)	0.41 (0.3-0.3)	4.9 (2.6-13.1)
	Greft yetmezliği olmadan	1.2(1.0,1.5)	7700(6100,8800)	1700(1300,2200)	700(600,900)	0.40 (0.3-0.5)	3.3 (1.2-1.4)

72. Ay	Greft yetmezliği ile	1.7(1.3,2.7)	8850(7050,10775)	1900(1300,2300)	800(700,900)	0.43 (0.3-0.6)	5.6 (3.5-12.9)
	Greft yetmezliği olmadan	1.2(0.9,1.4)	7800(6350,9300)	1700(1200,2300)	700(500,850)	0.40 (0.3-0.5)	2.6 (1.2-8.2)
84. Ay	Greft yetmezliği ile	2.07(1.6,3.2)	9300(8200,10850)	2000(1400,2650)	850(700,1050)	0.50 (0.3-0.6)	4.4 (2.0-8.6)
	Greft yetmezliği olmadan	1.2(1.0,1.5)	7300(6150,8300)	1700(1200,2050)	700(500,900)	0.37 (0.3-0.6)	3.7 (1.2-7.1)
96. Ay	Greft yetmezliği ile	2.27(1.6,3.2)	8900(7000,10300)	1800(1200,2600)	750(600,800)	0.40 (0.2-0.6)	2.8 (1.3-8.5)
	Greft yetmezliği olmadan	1.2(1.0,1.5)	7200(6150,9000)	1900(1325,2200)	700(500,900)	0.37 (0.3-0.5)	3.7 (1.8-8.0)
108. Ay	Greft yetmezliği ile	2.5(1.8,3.6)	9000(7600,12200)	1600(1000,2500)	7800(600,900)	0.42 (0.3-0.7)	3.2 (2.1-3.6)
	Greft yetmezliği olmadan	1.3(1.0,1.6)	7500(6550,8650)	1800(1250,2250)	700(500,800)	0.37 (0.3-0.6)	4.8 (1.1-8.1)
120. Ay	Greft yetmezliği ile	2.2(1.2,3.6)	9600(6275,11500)	1600(1000,3200)	750(500,925)	0.62 (0.3-0.6)	4.3 (2.7-14.9)
	Greft yetmezliği olmadan	1.2(1.1,1.8)	7700(6700,10300)	1900(1300,2400)	700(500,1000)	0.40 (0.3-0.6)	4.9 (1.9-13.9)

WBC; beyaz kan hücresi, MLO; monosit / lenfosit oranı, CRP; C-reaktif protein

4.3 Uzun Dönem Greft Yetmezliğini Etkileyen Faktörler

Ölümle ilişkili olmayan greft yetmezliğini etkileyen faktörler Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Ölüm sansürlü greft yetmezliğini etkileyen faktörler, tek değişkenli cox modeli

Tek değişkenli			
	HR	CI%95	P değerleri
Yaş	0.97	0.95-0.99	0.007
Cinsiyet	0.99	0.57-1.71	0.97
HD ve PD	1.3	0.06-1.1	0.07
Transplantasyona kadar diyaliz süresi	1.0	0.99-1.01	0.36
Şeker Hastalığı (Diyabetes Mellitus)	2.2	0.68-7.06	0.18
Hipertansiyon	1.6	0.86-3.11	0.12
Kardiyovasküler Hastalık	1.3	0.60- 2.98	0.47
NODAT	1.54	0.55- 4.59	0.40
Donör Tipi	1.32	0.76- 2.29	0.31
HLA uyumsuzluğu	2.30	0.30-17.7	0.31
İndüksiyon rejimi	1.9	0.78-5.00	0.15
İmmünsüpresyon bakımı	2.4	1.1-19.7	0.02

Akut rejeksiyon	28.4	8.8- 19.3	<0,001
BK	2.9	0.33-25.9	0.33
CMV	3.42	0.79-14.8	0.09
İlk 6 ayın medyan WBC'si	1.00	1.00-1.00	0.12
İlk 6 ayın medyan lenfosit	0.99	0.99-1.00	0.02
İlk 6 ayın medyan monosit	1.00	1.00-1.002	0.02
İlk 6 ayın medyan MLO'su	2.93	1.47-5.84	0.002

HR; risk katsayısı, HD; hemodiyaliz, PD; periton diyalizi, CMV; sitomegalovirüs, NODAT: transplantasyon sonrası yeni başlangıçlı diyabetes mellitus, WBC; beyaz kan hücresi, MLO; Monosit / lenfosit oranı

Genel faktörler arasında yapılan tek değişkenli cox regresyon analizi yaş [0.97 CI 95% (0.95,0.99) p=0.007], immünsüpresyon stratejisi [2.4 CI 95% (1.1,19.7) p=0.02] ve akut rejeksiyonun [28.4 CI 95% (8.8,19.3) p<0.001] uzun dönem greft yetmezliği ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Nakilden önce hemodiyalize girmek ve CMV enfeksiyonu geçirmek, riski artırsa da analiz sınırda istatistiksel anlamlılıkla sonuçlandı. WBC, lenfosit, monosit ve MLO ile ilgili tüm zaman noktası karşılaştırmalarının tespitinden sonra tüm hematolojik belirteçlerin erken (ilk altı ay) ortanca seviyelerini kullanarak yapılan analizler ortanca lenfosit, monosit ve en belirgin olarak MLO düzeylerinin uzun dönem greft yetmezliği için istatistiksel olarak anlamlı bir parametre olduğunu gösterdi. Etkinlik oranımız 54 olduğundan, çok değişkenli analizde her bir parametreyi 10 olaya yansıtmak için 5 parametreyle sınırladık. Yalnızca daha yüksek ortanca MLO değerleri uzun dönem greft yetmezliği için bağımsız bir parametre olarak belirlendi. Tüm tek değişken ve çok değişkenli sonuçlar Tablo 5 ve Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6: MLO ile greft başarısızlığı çok değişkenli* cox modeli arasındaki ilişki

Çok değişkenli			
	Beta	CI%95	P değerleri
İlk 6 ayın medyan WBC'si	1.00	1.00-1.00	0.63
İlk 6 ayın medyan lenfosit	1.00	0.99-1.00	0.07
İlk 6 ayın medyan monosit	1.03	1.010-1.04	0.05
İlk 6 ayın medyan MLO' su	1.66	1.01-3.70	0.04

* Yaşa, cinsiyete, idame immünsupresyona, akut rejeksiyona göre ayarlanır

WBC; beyaz kan hücresi, MLO; Monosit / lenfosit oranı

5.TARTIŞMA

Mevcut bilgilerimiz ışığında bu çalışma böbrek nakli hasta grubunda MLO ile uzun dönem greft sağkalımı arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Böbrek naklinde kullanılan ilaçlardaki ilerlemeler erken greft sağkalımında olumlu sonuçlara yol açmış olsa da kronik rejeksiyon oranı hala yüksektir ve hala greft sağkalımını öngörmek için kesin bir belirteç bulunmamaktadır. İmmüsupresif tedavi ajanların gelişimden sonra akut rejeksiyon, nakil sonrası erken greft yetmezliğinin sadece beşinci sıklıktaki nedeni olmuştur. Venöz tromboz, kardiyovasküler komplikasyonlardan kaynaklanan ölümler, primer fonksiyon bozukluğu ve enfeksiyon komplikasyonlarına bağlı ölümler erken greft yetmezliğinin daha sık görülen nedenlerindendir. Kalsinörin nefrotoksisitesi, glomerülonefritler, BK gibi viral enfeksiyonlar, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler greft fonksiyon kaybının immünolojik olmayan sebepleri arasındadır (44). En riskli zaman dilimi olan özellikle ilk ayın sona ermesinden sonra, immüsupresif rejimler minimum sınır seviyesine getirilirken subklinik düzeyde inflamasyonla ilişkili immünolojik reaksiyon seviyesi uzun dönem greft prognozunu etkileyebilir.

Yapılan geniş çaplı bir çalışmada 22,730 alıcının %23,7'sinde ortalama beş yıllık takip süresinde greft yetmezliği geliştiği izlenmiş ve en yaygın iki neden çalışan greft ile birlikte ölüm (%40,8) ve alloimmün patoloji (%25,0) olarak saptanmıştır. Greft sağkalımı, daha genç yaşta olan alıcılar (ortalama yaş 47,3'e karşı 50,7), önceden yapılan nakli olan alıcılar (%20,2'ye karşı %10,4), diyalize daha az süre girenler (ortalama 1.6 yıla karşı 2.4 yıl medyan) ve canlı donör nakli olanlar (%36.3'e karşı %22.2) arasında daha yüksekti. Cinsiyet, etnik grup veya HLA uyumsuzluğuna göre fark yoktu. Nakilden sonraki 2 yıl içinde allogreft başarısızlığı 2000-2004 yılları arasında %12,5'ten 2009-2013 yılları arasında %9,8'e düştü. Cerrahi ve alloimmün kaynaklı başarısızlıklar zamanla azalırken çalışan greft ile ölüm arasındaki ilişkili başarısızlıklar daha yaygın hale geldi (45).Bizim çalışmamızda ise benzer olarak greft kaybı %28 idi ancak greft yetmezliği yaşayan hasta popülasyonu daha gençti. HLA ve cinsiyet açısından ise bizim çalışmamızda da anlamlı bir farklılık yoktu.

Bu çalışmadaki uzun vadeli greft kaybı oranımız %28'di. Dünya verilerinin bazıları 10 yıllık greft sağkalımının %50 olduğunu gösterirken, son raporlarda greft kaybı yüzdesi %50'den %11'e düşmüştür (46). Türkiye'den başka bir rapor, 5 yıllık greft sağkalım oranını %78,3 olarak bildirmiştir ve bu da sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir (47). Uzun vadeli kullanımda

kalsinörin inhibitörlerinin azatioprin yerine mikofenolat mofetil (MMF) ile kullanılması daha iyi greft sonucu elde edilmiş, karşılaştırmalı analiz MMF ile daha iyi sonuçlar göstermiştir (48). Bilindiği gibi, kalsinörin inhibitörleri 1980'lerden beri kullanılan ve transplantasyon ilaçlarının temel köşe taşı olan etkili immünsüpresanlardır (49).

Güçlü immünsupresyon erken rejeksiyon epizodlarını başarıyla engeller; ancak düşük erken akut rejeksiyon oranlarının gerçekten uzun vadeli greft yetmezliğini önleyip önlemediği hala net değildir. Verilerimize baktığımızda 54 greft yetmezliği olan hastadan 51'inin takip sırasında klinik olarak kanıtlanmış bir akut rejeksiyon epizodu geçirdiği görülmüştür. Diğer dört hastada klinik olarak kanıtlanmış bir rejeksiyon epizodu olmadığını saptadı. Bu sonuç, sublinik inflamatuvar sürecin böbrek nakli hastasında devamlı bir süreç olduğu ve zaman içerisinde nakil hekimlerinin dikkatini çekecek düzeyde anlamlı ara artışlar göstermeden devam ettiğinin bir sonucu olarak yorumlanabilir (50). Uzun vadeli sonuçları iyileştirmek için moleküler mekanizmaları daha iyi anlamak yönünde birçok girişimde bulunulmasına rağmen uzun vadeli greft kaybını öngörmek için erken prediktör belirteçler henüz yetersizdir.

MLO, son zamanlarda immün yanıtta yer alan mekanizmalar nedeniyle birçok farklı hastalık grubunda yaygın bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaya başlandı. Koroner arter hastalığında mortalite ön görmede, gut artriti atağında, aktif tüberküloz riskinde ve antitüberküloz ilaçlara yanıt değerlendirmesinde, hepatosellüler kanser relapsı gibi malignitelere yönelik relaps ve prognoz değerlendirmede anlamlılığının ispatlandığı çalışmalar mevcuttur (51).

Diyabetik hastalarla yapılan bir çalışmada diyabetik nefropati gelişen hastalarda MLO'nun diyabetik komplikasyon gelişmemiş hasta grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (52). Yine yoğun bakımdaki akut böbrek hasarı gelişen hastalarda yapılan çalışmada ise MLO'nun akut böbrek hasarı için ön gördürücü bir belirteç olduğu raporlanmıştır (53). Böbrek patolojilerinde çalışılmaya başlanan MLO'nun HD hastalarında kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı ölümler üzerine yapılan bir araştırmada güçlü ve bağımsız bir biyobelirteç olduğu görülmüştür (54).

Klinisyenler için hasta takibinde optimal olan, her zaman rutin klinik uygulamada kolayca elde edilebilir, basit hesaplanabilir ve ucuz testleri hasta takibinde kullanabilmektir. MLO, rutin tam kan sayımından basitçe hesaplanabilen bir belirteçtir. Yüksek MLO seviyeleri artmış monosit sayıları ve/veya azalmış lenfosit sayıları sonucu olabilir. Monosit/makrofaj birikiminin

akut rejeksiyonda greft dokusunda birikimi bilinmektedir (55). Bu kanıtlar allogreft reddetme sürecinde doğal immün sistem etkisinin önemli olduğunu yansıtmaktadır. ATG alan ve almayan iki renal nakilli hasta grubu arasında birinci ayda periferik kan monosit sayılarını karşılaştıran bir çalışmada, ATG almayan grup, alan gruba kıyasla daha yüksek monosit sayılarına ve daha hızlı GFO düşüşüne sahipti (6). Bu raporun ışığında bizim sonuçlarımıza bakıldığında, 10 yıl süren takiplerde, greft yetmezliği olan grubun greft yetmezliği olmayan gruba göre daha yüksek monosit ve MLO sayılarına sahip olması doğal immün yanıtın sadece akut aşamada değil kronik süreçte de belirgin etkin olduğunu göstermektedir. Böbrek naklinden bağımsız olarak, yüksek monosit sayıları ile kronik böbrek hastalığı ilerlemesi arasındaki ilişki daha önce büyük bir örneklem büyüklüğüne sahip bir çalışmada bildirilmiştir (56).

Bu çalışmada monositlerin kan sayımlarının doğal bağışıklık sistemini yansıtacağını ve immünsupresif ajanların çoğunlukla lenfositleri inhibe ettiğini düşünerek bu iki testi MLO ölçümüyle birleştirmenin uzun vadeli greft fonksiyonu için iyi bir prediktör olabileceğini göstermeye çalıştık. Şekil 7'de görüldüğü gibi kreatinin arttıkça MLO değerleri arttı, ancak kreatinin azaldığında MLO' daki değişiklikler istikrarlı kaldı. Bu sonuç, uzun dönemde, kreatinin seviyelerinin stabil olsa dahi, doğal immün yanıtın hala aktif olarak devam ettiğini göstermektedir. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde yüksek MLO değerlerinin greft kaybı ile anlamlı ilişkisi, bu parametrenin uzun vadeli greft kaybı riskini öngörmek için kullanılabilecek ucuz ve basit bir belirteç kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın temel sınırlaması retrospektif tasarımıdır ve tek bir merkezden hastaları içermesidir. Retrospektif tasarım MLO' nun uzun vadeli greft kaybını belirlemek için pozitif prediktif değerini sınırlar. Ana iki faktör olan soğuk iskemi süresi ve PRA düzeyleri analize dahil edilememesi bir başka sınırlayıcı faktördür.

6.SONUÇ

Sonuç olarak doğal bağışıklık sistemi kronik rejeksiyon döneminde önemli bir rol oynar. Özellikle nakil sonrası ilk altı ayda daha yüksek MLO değerlerine sahip olan böbrek nakli hastalarının uzun vadeli greft kaybı riski daha yüksektir. Bu nedenle daha yüksek MLO klinik uygulamada greft kaybını öngörmek için yardımcı ve geçerli bir biyobelirteç olabilir.

7.KAYNAKÇA

1. Ghanta M, Jim B. Renal Transplantation in Advanced Chronic Kidney Disease Patients. *Med Clin North Am* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Oct 5];100(3):465–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27095639/>
2. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* [Internet]. 2004 Mar [cited 2023 Oct 5];4(3):378–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14961990/>
3. Şenol Ö KEK V. Cell Therapies in Kidney Transplantation. *Med J SDU* 2020; 27(3). 2020;
4. López-Hoyos M, Segundo DS, Fernández-Fresnedo G, Marín MJ, González-Martín V, Arias M. Regulatory T cells in renal transplantation and modulation by immunosuppression. *Transplantation* [Internet]. 2009 Aug [cited 2023 Oct 5];88(3 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19667959/>
5. Wang J, Luo P, Zhao J, Tan J, Huang F, Ma R, et al. Profiling the Resident and Infiltrating Monocyte/Macrophages during Rejection following Kidney Transplantation. *J Immunol Res* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 5];2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015198/>
6. Buberçi R, Paydas S. Elevated Monocyte Count and Loss of Renal Function in Renal Transplant Patients. *Transplant Proc* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Oct 5];52(10):3080–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32482450/>
7. Jiang F, Lei J, Xiang J, Chen Y, Feng J, Xu W, et al. Monocyte-to-lymphocyte ratio: a potential novel predictor for acute kidney injury in the intensive care unit. *Ren Fail* [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 5];44(1):1004–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35672903/>
8. Gray DWR, Richardson A, Hughes D, Fuggle S, Dunnill M, Higgins R, et al. A prospective, randomized, blind comparison of three biopsy techniques in the management of patients after renal transplantation. *Transplantation* [Internet]. 1992 [cited 2023 Oct 5];53(6):1226–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1376503/>
9. Ergin G, Değer SM, Köprü B, Derici Ü, Arinsoy T. High neutrophil to lymphocyte ratio predicts acute allograft rejection in kidney transplantation; a retrospective study. *Türk J Med Sci* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 5];49(2):525–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30834734/>
10. Halazun KJ, Marangoni G, Hakeem A, Fraser SM, Farid SG, Ahmad N. Elevated preoperative recipient neutrophil-lymphocyte ratio is associated with delayed graft function following kidney transplantation. *Transplant Proc* [Internet]. 2013 Nov [cited 2023 Oct 5];45(9):3254–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24182795/>
11. Naranjo M, Agrawal A, Goyal A, Rangaswami J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predict Acute Cellular Rejection in the Kidney Allograft. *Ann Transplant* [Internet]. 2018 Jul 10 [cited 2023 Oct 5];23:467–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29987271/>
12. Kriplani A, Pandit S, Chawla A, de la Rosette JJMCH, Laguna P, Jayadeva Reddy S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-monocyte ratio (LMR) in predicting systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis after percutaneous nephrolithotomy (PNL). *Urolithiasis* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Oct 5];50(3):341–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35246692/>

13. Zhang M, Wang K, Zheng H, Zhao X, Xie S, Liu C. Monocyte lymphocyte ratio predicts the new-onset of chronic kidney disease: A cohort study. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Oct 5];503:181–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794768/>
14. Official Journal Of the international Society Of nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. [cited 2023 Oct 5]; Available from: www.publicationethics.org
15. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras* (1992) [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 6];66Suppl 1(Suppl 1):3–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31939529/>
16. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2017 3:1 [Internet]. 2017 Nov 23 [cited 2023 Oct 6];3(1):1–24. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201788>
17. Stages of CKD. Reprinted with permission from KDIGO 2012 Clinical... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cited 2023 Oct 7]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Stages-of-CKD-Reprinted-with-permission-from-KDIGO-2012-Clinical-Practice-Guidelines-for_fig1_335386364
18. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA* [Internet]. 2019 Oct 10 [cited 2023 Oct 20];322(13):1294. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3221294/>
19. Ye H, Ding H, Gan W, Wen P, Zhou Y, Cao H, et al. Hemodialysis. *Chronic Kidney Disease: Diagnosis and Treatment* [Internet]. 2023 Apr 27 [cited 2023 Oct 20];209–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563296/>
20. Sachdeva B, Zulfiqar H, Aeddula NR. Peritoneal Dialysis. *Fundamentals of Pediatric Surgery, Third Edition* [Internet]. 2023 Aug 8 [cited 2023 Oct 20];801–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532979/>
21. Yenicerioglu Y, Güngör O, Arici M. Temel Nefroloji. 2019. 371–372 p.
22. Official Journal Of the international Society Of nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. [cited 2023 Oct 5]; Available from: www.publicationethics.org
23. Abramyan S, Hanlon M. Kidney Transplantation. *StatPearls* [Internet]. 2023 Jan 2 [cited 2023 Oct 8]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567755/>
24. Callaghan CJ, Bradley JA. Current status of renal transplantation. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2006 [cited 2023 Oct 13];333:1–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16790845/>
25. Oweira H, Ramouz A, Ghamarnejad O, Khajeh E, Ali-Hasan-al-saegh S, Nikbakhsh R, et al. Risk Factors of Rejection in Renal Transplant Recipients: A Narrative Review. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Oct 13];11(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35268482/>
26. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. 2010 Feb 2;77(4):299–311.
27. Naik RH, Shawar SH. Renal Transplantation Rejection. *StatPearls Publishing* [Internet]. 2023 Feb 9 [cited 2023 Oct 13];01:1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553074/>
28. Vaillant AAJ, Misra S, Fitzgerald BM. Acute Transplantation Rejection. *StatPearls* [Internet]. 2023 Jun 12 [cited 2023 Oct 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535410/>

29. Cooper JE. Evaluation and Treatment of Acute Rejection in Kidney Allografts. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2023 Oct 13];15(3):430. Available from: [/pmc/articles/PMC7057293/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36175360/)
30. Hassanein M, Augustine JJ. Chronic Kidney Transplant Rejection. *StatPearls* [Internet]. 2023 Jul 4 [cited 2023 Oct 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549762/>
31. van Vugt LK, Schagen MR, de Weerd A, Reinders MEJ, de Winter BCM, Hesselink DA. Investigational drugs for the treatment of kidney transplant rejection. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 18];31(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36175360/>
32. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation* [Internet]. 2010 Jul 15 [cited 2023 Oct 19];90(1):68–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20463643/>
33. Sellarés J, De Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* [Internet]. 2012 Feb [cited 2023 Oct 19];12(2):388–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22081892/>
34. Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2018 Apr;102(4):557–68.
35. Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, Chong AS, Haas M, Knechtle S, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Oct 20];104(5):911. Available from: [/pmc/articles/PMC7176344/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327176344/)
36. McCaffery D. A review of transplant immunology. *Crit Care Nurs Clin North Am* [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 Nov 3];23(3):393–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22054817/>
37. Jameson JL, Fauci AS. Disorders of the Kidney and Urinary Tract Immunology of The Rejection. In: *Harrison's Principle Of Internal Medicine* 20th Edition. 20th ed. p. 2127–8.
38. De Wolf S, Sykes M. Alloimmune T cells in transplantation. *J Clin Invest* [Internet]. 2017 Jun 6 [cited 2023 Nov 4];127(7):2473. Available from: [/pmc/articles/PMC5490749/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/290749/)
39. Prashant Malhotra. Immunology of Transplant Rejection.
40. Buckley RH. 27. Transplantation immunology: Organ and bone marrow. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2023 Nov 5];111(2 SUPPL. 2):S733–44. Available from: <http://www.jacionline.org/article/S0091674902912613/fulltext>
41. Valenzuela NM, Reed EF. Antibody-mediated rejection across solid organ transplants: manifestations, mechanisms, and therapies. *J Clin Invest* [Internet]. 2017 Jun 30 [cited 2023 Nov 5];127(7):2492–504. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI90597>.
42. Eikmans M, Gielis EM, Ledeganck KJ, Yang J, Abramowicz D, Claas FFJ. Non-invasive Biomarkers of Acute Rejection in Kidney Transplantation: Novel Targets and Strategies. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Nov 21];5(JAN):358. Available from: [/pmc/articles/PMC6331461/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3031461/)
43. Rogulska K, Wojciechowska-Koszko I, Dołęgowska B, Kwiatkowska E, Roszkowska P, Kapczuk P, et al. The Most Promising Biomarkers of Allogeneic Kidney Transplant Rejection. *J Immunol Res*. 2022;2022.

44. Van Loon E, Bernards J, Van Craenenbroeck AH, Naesens M. The Causes of Kidney Allograft Failure: More Than Alloimmunity. A Viewpoint Article. *Transplantation* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Nov 26];104(2):E46–56. Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2020/02000/the_causes_of_kidney_allograft_failure__more_than.10.aspx
45. Burton H, Perisanidou LI, Steenkamp R, Evans R, Mumford L, Evans KM, et al. Causes of renal allograft failure in the UK: trends in UK Renal Registry and National Health Service Blood and Transplant data from 2000 to 2013. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Nov 26];34(2):355–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29982787/>
46. Poggio ED, Augustine JJ, Arrigain S, Brennan DC, Schold JD. Long-term kidney transplant graft survival-Making progress when most needed. *Am J Transplant* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Nov 25];21(8):2824–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33346917/>
47. Soylu H, Oruc M, Demirkol OK, Saygili ES, Ataman R, Altiparmak MR, et al. Survival of renal transplant patients: data from a tertiary care center in Turkey. *Transplant Proc* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Nov 25];47(2):348–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25769571/>
48. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group.
49. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Kidney. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Nov 25];15:1–34. Available from: <http://www.amjtransplant.org/article/S1600613522005561/fulltext>
50. Lai X, Zheng X, Mathew JM, Gallon L, Leventhal JR, Zhang ZJ. Tackling Chronic Kidney Transplant Rejection: Challenges and Promises. *Front Immunol* [Internet]. 2021 May 20 [cited 2023 Nov 25];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34093552/>
51. Chen H, Li M, Liu L, Dang X, Zhu D, Tian G. Monocyte/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Medicine* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Nov 26];98(26). Available from: [/pmc/articles/PMC6616945/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/316616945/)
52. Huang Q, Wu H, Wo M, Ma J, Fei X, Song Y. Monocyte–lymphocyte ratio is a valuable predictor for diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Medicine* [Internet]. 2020 May 28 [cited 2023 Nov 26];99(19):E20190. Available from: [/pmc/articles/PMC7220183/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3220183/)
53. Jiang F, Lei J, Xiang J, Chen Y, Feng J, Xu W, et al. Monocyte-to-lymphocyte ratio: a potential novel predictor for acute kidney injury in the intensive care unit. *Ren Fail* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 26];44(1):1004–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35672903/>
54. Xiang F, Chen R, Cao X, Shen B, Liu Z, Tan X, et al. Monocyte/lymphocyte ratio as a better predictor of cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients: A prospective cohort study. *Hemodial Int* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Nov 26];22(1):82–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403540/>
55. Bergler T, Jung B, Bourier F, Kühne L, Banas MC, Rümmele P, et al. Infiltration of Macrophages Correlates with Severity of Allograft Rejection and Outcome in Human Kidney Transplantation. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Nov 25];11(6). Available from: [/pmc/articles/PMC4902310/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26902310/)

56. Bowe B, Xie Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. Association between monocyte count and risk of incident CKD and progression to ESRD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2017 Apr 4 [cited 2023 Nov 25];12(4):603–13. Available from: [/pmc/articles/PMC5383390/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27481111/)



8.ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Doç.Dr. Serpil Müge Değer
Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	gocek@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	7479-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Böbrek Nakilli Hastalarda Monosit/Lenfosit Oranı Greft Sağkalımı için Bir Belirteç midir?
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr. Serpil Müge Değer İç Hastaları A.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/32-23	Tarih:12.10.2022				
	Doç.Dr. Serpil Müge Değer'in sorumlusu olduğu "Böbrek Nakilli Hastalarda Monosit/Lenfosit Oranı Greft Sağkalımı İçin Bir Belirteç midir?" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Emel Çalıkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	