

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RENAL TRANSPLANTASYON İLE İZLENEN PEDİATRİK
HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE TROMBOSİT
LENFOSİT ORANININ AKUT REJEKSİYONLA İLİŞKİSİNİN VE
KRONİK ALLOGREFT NEFROPATİSİNİ BELİRLEMEDEKİ
ROLÜNÜN DEĞERLERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. HÜLYA ERCAN EMREOL

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. BAHAR BÜYÜKKARAGÖZ

ANKARA
2021

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	viii
KISALTMALAR	xi
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-5
2. GENEL BİLGİLER.....	6-35
2.1. Kronik böbrek hastalığı tanımı.....	6
2.2. Kronik böbrek hastalığı evrelemesi.....	6-8
2.3. Epidemiyoloji.....	9
2.4. Etiyoloji.....	10
2.5. Patofizyoloji ve prognostik faktörler.....	11
2.6. Kronik böbrek hastalığının komplikasyonları ve klinik bulgular.....	12
2.6.1. Sıvı-elektrolit ve asit-baz bozuklukları.....	12-13
2.6.2. Mineral ve kemik bozukluğu.....	13
2.6.3. Kardiyovasküler hastalık.....	13-14
2.6.4. Anemi.....	14-15
2.6.5. Dislipidemi.....	15
2.6.6. Endokrin disfonksiyon.....	15
2.6.7. Büyüme geriliği.....	16
2.6.8. Üremi ve üremik semptomlar.....	16
2.6.9. Yaşam kalitesi.....	16
2.7. Kronik böbrek hastalığı tedavisi.....	17-19
2.8. Renal transplantasyon.....	19-23
2.8.1. Renal transplantasyon sonrası immünsüpresif tedavi.....	20-21
2.8.2. Renal transplantasyon komplikasyonları.....	21-23
2.9. Allogreft sağkalımını etkileyen faktörler ve greft kaybı nedenleri.....	23-24

2.10. Rejeksiyon tanımı, transplante böbrekte rejeksiyon tipleri, mekanizması ve tedavi yaklaşımları	24-30
2.10.1. Hiperakut rejeksiyon.....	24-25
2.10.2. Akut rejeksiyon.....	26-28
2.10.3. Kronik allogreft nefropatisi.....	28-30
2.11. Renal transplantasyon sonrası hipertansiyon, büyüme ve gelişme.....	30-33
2.11.1. Hipertansiyon.....	30-32
2.11.2. Büyüme ve gelişme.....	32-33
2.12. Enflamatuvar belirteçler, nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı....	33-35
2.13. Çalışmanın amacı.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	36-37
3.11. İstatistiksel analiz	37
4. BULGULAR.....	38-65
4.1. Demografik bulgular.....	38-42
4.2. Renal transplantasyon öncesi ve sonrası antropometrik değerlendirme.....	42-46
4.3. Renal transplantasyon sonrası izlem.....	46-54
4.4. Akut rejeksiyon izlemi.....	55-57
4.5. Kronik allogreft nefropatisi izlemi.....	58-66
5. TARTIŞMA.....	66-76
6. SONUÇLAR	76-82
7. KAYNAKLAR.....	82-94
8. EKLER	95

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 12.10.2021

BAŞKAN

Prof. Dr. Aysun Bideci

Gazi Üniversitesi

ÜYE

Doç. Dr. Bahar Büyökkaragöz

Gazi Üniversitesi

ÜYE

Doç. Dr. Aysun Çaltık Yılmaz

Başkent Üniversitesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecimin her aşamasında bana yol gösterici olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tez danışmanı hocam Doç. Dr. Bahar Büyükkaragöz'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlığı eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık olan, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Aysun Bideci olmak üzere, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma,

Her zaman bana destek olan sevgili eşim Dr. Umut İhsan Emreol ve sevgili aileme gönülden teşekkür ediyorum.

Dr. Hülya Ercan Emreol

ÖZET

Konservatif tedavilerdeki ilerlemelere rağmen çocuklarda kronik böbrek hastalığı (KBH) son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleyebilir. Bu çocuklar için en iyi renal replasman tedavisi (RRT) yöntemi renal transplantasyondur (RTx). Pediatrik hastalarda RTx hem sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçümleri, hem de hastaların büyüme ve gelişmeleri açısından periton diyalizi (PD) veya hemodiyalize (HD) kıyasla daha iyi sonuçlarla ilişkilidir.

Allograft kaybı RTx sonrası gelişebilecek en önemli komplikasyon olup, önde gelen iki nedeni akut rejeksiyonlar ve kronik allograft nefropatisidir. Akut rejeksiyon RTx'den günler ya da haftalar sonra ortaya çıkabilen bir tablo olup, greft disfonksiyonu olmasa dahi spesifik patolojik değişikliklerle kendini gösteren enflamatuvar bir olayla karakterizedir. Klinik belirteçler akut rejeksiyon tanısı koymak için genellikle yetersiz kalmaktadır. Günümüzde tanıda altın standart yöntem invazif bir işlem olan renal biyopsidir. Bu nedenle akut rejeksiyonu öngörmeye yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Kronik allograft nefropatisi (disfonksiyonu) ise yavaş tip rejeksiyon olup, RTx sonrası ilk bir yıl içerisinde oluşabileceği gibi, seneler içerisinde de greft kaybı gerçekleşebilir. Kronik allograft nefropatisi, allograftın kronik enflamatuvar süreçlerine bağlı oluşan kronik interstisyel fibrozisi ve tübüler atrofisini belirtmek için kullanılan histopatolojik bir tanımlamadır. Serum kreatininindeki artış ile kendini gösteren böbrek fonksiyon testlerinde progresif azalma, proteinüri ve hipertansiyon gelişmesi kronik allograft nefropatisine karşı uyarıcıdır. Bu bozuklukların şiddeti hastadan hastaya değişken olmakla birlikte, genellikle ilerleyici ve geri dönüşüzdür.

Renal transplantasyon sonrası rutin hasta izleminde tam kan sayımı, kan biyokimyası ve tam idrar tetkiki başta olmak üzere çeşitli kan ve idrar parametreleri kullanılmaktadır. Periferik kandan kolaylıkla bakılabilecek olan nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (TLO) son yıllarda enflamasyon belirteci olarak kabul edilmekte ve bazı hastalıklarda hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılmaktadır. Bu çalışmada 2000-2020 tarihleri arasında hastanemizde en az 5 yıl süreyle takip edilmiş olan 5-18 yaş aralığındaki RTx yapılmış hastalarının izleminde NLO ve TLO'nun akut rejeksiyon atakları ile ilişkisini değerlendirmede ve kronik allograft nefropatisini belirlemedeki rolü araştırıldı.

Çalışma grubunun demografik verileri incelendi. Değerlendirmeye alınan 58 hastanın ortalama yaşı $16,1 \pm 2,1$ yıldır, hasta grubunun çoğunluğunu erkek hastalar oluşturmaktaydı (%62,1, n=36). Hastalarda pre-RTx dönemde en sık SDBY nedenini CAKUT grubu hastalıklar oluşturmaktaydı (%41,4, n=24), bu gruptaki hastalarda en sık tanı izole VUR'du (%27,7, n=16). RTx öncesi KBH süresi $3,9 \pm 2,9$ yıl olup, olguların %79'unun (n=46) RTx öncesi HD ve/veya PD tedavisi aldığı belirlendi. Hastaların ortalama diyaliz süreleri $1,8 \pm 1,6$ yıl olup, PD uygulanma süresi HD uygulanma süresinden daha uzun bulundu ($p < 0,01$). Çalışma grubunun ortalama RTx yapılma yaşı $12,7 \pm 3,1$ yıldır. Olguların büyük çoğunluğu canlı vericiden RTx olmuştu (%75,8, n=44) ve canlı vericilerin çoğunluğunu birinci derece akrabalar oluşturmaktaydı (%72,7, n=32).

Hastaların RTx öncesi ve sonrası kan ve idrar parametreleri değerlendirildiğinde beklenildiği üzere RTx sonrası dönemde serum kreatinin, spot idrarda protein kreatinin oranı ve 24 saatlik idrarda protein atılımının anlamlı oranda düştüğü, GFH ve Hb değerlerinin anlamlı oranda yükseldiği gözlemlendi (24 saatlik idrarda protein atılımı ve Hb için $p=0,01$, diğerleri için $p=0,001$). NLO'nun RTx öncesi dönemle karşılaştırıldığında RTx sonrası 1. ayda en yüksek değerde olduğu gözlemlendi ($1,98 \pm 0,84$ 'e karşın $2,89 \pm 2,5$, $p=0,019$), sonrasında 3 ay içerisinde bazal seviyelere inerek stabil seyrettiği görüldü. TLO'nun RTx öncesi ve sonrası seyrinde ise anlamlı değişiklik gözlenmedi.

Çalışmaya dahil edilen 58 hastanın hiçbirinde hiperakut rejeksiyon saptanmadı. RTx sonrası 5 yıllık izlemde hastaların %32,7'sinde (n=19) toplamda 31 biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon atağı mevcuttu. Hastalarda akut rejeksiyon geçirme zamanı RTx sonrası ortalama $1,2 \pm 1,0$ yıldır. Akut rejeksiyonların %61,2'sinin (n=19) hücresel tipte olduğu gözlemlendi. Tekrarlayan akut rejeksiyon ataklarının farklı histopatolojik tipte olabileceği görüldü. Akut rejeksiyon dönemlerinde beklenildiği üzere hastaların serum kreatinin, spot idrarda protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda protein atılımı ve akut faz belirteçlerinde (CRP ve prokalsitonin) artış, GFH'larında düşme mevcuttu. Çalışmamızda hem NLO'nun hem de TLO'nun akut rejeksiyon esnasında anlamlı yüksek olduğu görüldü (NLO için $p=0,003$, TLO için $p=0,002$).

RTx sonrası 5 yıllık izlemde olguların %17,2'sinde (n=10) ortalama $2,5 \pm 1,0$ yılda kronik allograft rejeksiyonu geliştiği görüldü. Kronik allograft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastalar değerlendirildiğinde 5. yılın sonunda gelişen grupta serum kreatinin,

spot idrar protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda protein atılımı ve akut faz belirteçlerinde artış, GFH'larında düşme mevcuttu. Her ne kadar RTx sonrası 5 yıllık izlem sonunda kronik allogreft nefropatisi gelişen olgularda diğer olgulara göre hem NLO hem de TLO yüksek saptansa da aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi (NLO için $p=0,69$ ve TLO için $p=0,55$). Kronik allogreft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen grup 5 yıllık izlemde karşılaştırıldığında NLO'nun kronik allogreft nefropatisi gelişen olgularda ilk 2 yıl içinde, TLO'nun ise ilk 4 yıl içinde yüksek seyrettiği görüldü. Akut rejeksiyon geçiren hastalar içinden izlemde kronik allogreft nefropatisi gelişenlerde ilk 3 yılda NLO'nun, RTx sonrası tüm dönemlerde de TLO'nun daha yüksek olduğu belirlendi.

Çalışmamızda birden çok akut rejeksiyon atağı olan olguların tümünde 5 yıllık izlem sonucunda kronik allogreft nefropatisi gelişmişti. Tekrarlayan akut rejeksiyon geçiren hastalarda tek akut rejeksiyon geçiren olgulara kıyasla kronik allogreft nefropatisi gelişme riski anlamlı yüksekti ($p=0,047$). Çalışma grubundaki olguların %82,7'sinde ($n=48$) 5 yıllık izlemde tedavi almayı gerektirecek viral ve/veya bakteriyel enfeksiyon tablosu geliştiği görüldü. En sık enfeksiyon odağının idrar yolu enfeksiyonları olduğu görüldü (%54,1, $n=26$). Bununla birlikte, geçirilmiş enfeksiyonların kronik allogreft nefropatisi gelişimi üzerine anlamlı etkisi saptanmadı.

Sonuç olarak RTx sonrası greft kaybının en önemli sebebi sayılabilecek akut rejeksiyon ve kronik allogreft nefropatisinin tanınmasında NLO ve TLO değerlerinin kolay ulaşılabilir belirteçler olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde pediatrik yaş grubunda RTx yapılmış hastalarda daha önce NLO ve TLO parametrelerinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konunun ele alındığı ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Bununla birlikte, elde ettiğimiz bulguların desteklenmesi için daha geniş popülasyonlu pediatrik çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

ABSTRACT

Despite advances in conservative treatments, chronic kidney disease (CKD) in children can progress into end-stage renal disease (ESKD). The best method of renal replacement therapy (RRT) for children is renal transplantation (RTx). In pediatric patients, RTx is associated with better outcomes in terms of both health-related quality of life measures and patient growth and development compared to peritoneal dialysis (PD) or hemodialysis (HD).

Allograft loss is the most important complication that can develop after RTx. The two leading causes of graft loss are acute rejections and chronic allograft nephropathy. Acute rejection, which occurs days or weeks after RTx, is characterized by an inflammatory event manifested by specific pathological changes even in the absence of graft dysfunction. As clinical markers are usually insufficient to make a diagnosis of acute rejection, the gold standard method in the diagnosis of acute rejection is renal biopsy, which is an invasive procedure. Therefore, new markers are needed to predict acute rejection. Chronic allograft nephropathy (dysfunction) is a slow type of rejection and may occur within the first year after RTx, or graft loss may develop gradually over the years. It is a histopathological definition used to describe chronic interstitial fibrosis and tubular atrophy of the allograft which occur secondary to chronic inflammatory processes. Progressive decrease in the renal function tests, manifested by an increase in serum creatinine, proteinuria and hypertension are warning signs against chronic allograft nephropathy. Although the severity of these disorders varies from patient to patient, they are usually progressive and irreversible.

Various blood and urine parameters, especially complete blood count, blood biochemistry and complete urinalysis, are used in routine patient follow-up after RTx. The neutrophil lymphocyte ratio (NLO) and thrombocyte lymphocyte ratio (TLO), which can be easily measured from peripheral blood, have been accepted as inflammation markers in the recent years and are currently used to evaluate disease activity in some diseases. In this study, the relationship of NLO and TLO with the acute rejections attacks in pediatric RTx patients aged 5-18 years, who were followed-up in our hospital for at

least 5 years between 2000 and 2020, and their role in determining chronic allograft nephropathy was investigated.

Demographic characteristics of the 58 patients included in the study were analyzed. Mean age of our patients was 16.1 ± 2.1 years, and the majority of the patient group consisted of boys (62.1%, n=36). CAKUT group diseases were the most common cause of ESRD in the pre-RTx period, (41.4%, n=24), and isolated VUR was the most common diagnosis in this group (27.7%, n=16). Pre-RTx CKD duration was 3.9 ± 2.9 years, and 79% of the cases (n=46) received HD and/or PD treatment before RTx. The mean duration of dialysis was 1.8 ± 1.6 years. PD application time was longer than HD ($p < 0.01$). The age at RTx was 12.7 ± 3.1 years. The majority of the patients were transplanted from a living donor (75.8%, n=44), and most of the living donors were first-degree relatives (72.7%, n=32).

When the blood and urine parameters of the patients were evaluated before and after RTx, it was observed that serum creatinine, spot urine protein/creatinine ratio and 24-hour urinary protein excretion significantly decreased, and GFR and Hb values significantly increased, as expected ($p = 0.01$ for 24-hour protein excretion and Hb, $p = 0.001$ for the others). When compared to pre-RTx period, NLR was highest in post-RTx 1st month (1.98 ± 0.84 vs 2.89 ± 2.5 , $p = 0.019$), thereafter it decreased and stabilized to the basal values in 3 months. On the other hand, no significant change was observed in the course of TLO before and after RTx.

Hyperacute rejection was not observed in any of the 58 patients included in the study. During the 5-year follow-up after RTx, 32.7% (n=19) of the patients had a total of 31 biopsy-proven acute rejection attacks. The mean time of acute rejection was 1.2 ± 1.0 years after RTx. 61.2% of the acute rejections (n=19) were of cellular type. It was observed that recurrent acute rejection attacks could be of different histopathological types. During the acute rejection attacks, the patients had an increase in serum creatinine, spot urinary protein/creatinine ratio, 24-hour urinary protein excretion, acute phase reactants (CRP and procalcitonin), and decreased GFR, as expected. Both NLR and TLR were also found to be significantly higher during acute rejection attacks ($p = 0.003$ for NLR, $p = 0.002$ for TLR).

Chronic allograft nephropathy developed in 17,2% of the patients (n=10) mean $2,5 \pm 1,0$ years after RTx in the 5-year follow-up. When the patients with and without chronic allograft nephropathy were evaluated, patients who developed chronic allograft nephropathy had increase in serum creatinine, spot urine protein/creatinine ratio, 24-hour urinary protein excretion and acute phase reactants, and a decrease in GFR at the end of the 5th year. Although both NLR and TLR were found to be higher in patients with chronic allograft nephropathy at the end of 5-year follow-up after RTx, the difference was not statistically significant ($p=0.69$ for NLR and $p=0.55$ for TLR). It was found that NLR was in the first 2 years and TLR was higher in the first 4 years in patients with chronic allograft nephropathy than the other patients. Among the patients who had acute rejection, NLR was found to be higher in the first 3 years and TLR was higher in all periods after RTx in those who developed chronic allograft nephropathy during the follow-up.

In our study, chronic allograft nephropathy developed in all of the cases with multiple acute rejection attacks after 5-year follow-up. Patients with recurrent acute rejection had a significantly higher risk of developing chronic allograft nephropathy compared to patients with a single acute rejection ($p=0.047$). It was observed that 82.7% of the cases (n=48) in the study group developed viral and/or bacterial infections that required treatment during the 5-year follow-up. Urinary tract infections were the most common foci of infection (%54,1, n=26). However, no significant effect of previous infections on chronic allograft nephropathy was detected.

In conclusion, we believe that NLR and TLR values can be used as easily accessible markers in the diagnosis of acute rejection and chronic allograft nephropathy, both of which can be considered as the most important causes of graft loss after RTx. No previous study exists in the literature that evaluate NLR and TLR parameters in pediatric patients who underwent RTx. Our study is the first study focusing on this subject. However, we believe that pediatric studies with larger populations are needed to support our findings.

KISALTMALAR

KBH:	Kronik böbrek hastalığı
KAN:	Kronik allogreft nefropatisi
AR:	Akut rejeksiyon
GFH:	Glomerüler filtrasyon hızı
VUR:	Vezikoüretrel reflü
CAKUT:	Böbreğin ve üriner sistemin diğer konjenital anomalileri
FSGS:	Fokal segmental glomerüloskleroz
HUS:	Hemolitik üremik sendrom
SDBY:	Son dönem böbrek yetmezliği
RRT:	Renal replasman tedavisi
RTx:	Renal transplantasyon
URSD:	United States Renal Data System
HD:	Hemodiyaliz
PD:	Periton diyalizi
PRA:	Panel reaktif antikor
HLA:	İnsan lökosit antijeni
CNI:	Kalsinörin inhibitörü
BKV:	BK virüs
CMV:	Sitomegalovirüs
NLO:	Nötrofil lenfosit oranı
TLO:	Trombosit lenfosit oranı
KDIGO:	The Kidney Disease: Improving Global Outcomes
NAPRTCS:	North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies
SHPTH:	Sekonder hiperparatiroidizm
K:	Potasyum
FGF-23:	Fibroblast büyüme faktörü-23
PTH:	Parathormon
EPO:	Eritropoetin
BH:	Büyüme hormonu
LH:	Lüteinleştirici hormon

FSH: Folikül stimüle edici hormon
IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü
ATG: Antitimosit globülin
IL-2: İnterlökin-2
MMF: Mikofenolat mofetil
PUV: Posterior üretral valv
EBV: Ebstein-Barr virüs
TGF-beta: Transforming growth factor-beta
UNOS: United Network for Organ Sharing
TLR: Toll-like reseptör
MHC: Major histocompatibility complex
DSA: Donör spesifik antikor
SDS: Standard deviasyon skoru
BUN: Kan üre nitrojeni
Hb: Hemoglobin
CRP: C-reaktif protein
PAN: Poliarteritis nodoza
GN: Glomerülonefrit
DKMP: Dilate kardiyomiyopati
FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi
PHT: Portal hipertansiyon
KHF: Konjenital hepatik fibrozis

TABLÖLAR

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı'nın KDIGO (2012) kılavuzuna göre sınıflaması

Tablo 2. Term yenidoğan ve süt çocuklarında inülin klerensi ile hesaplanmış GFH

Tablo 3. Schwartz denklemi

Tablo 4. Cockcroft-Gault denklemi

Tablo 5. 2019 yılı sonu itibariyle kronik HD/PD programında veya fonksiyonel greftle izlenen çocuk hastaların RRT tipine göre dağılımı (ölenler dahil)

Tablo 6. 2020 yılı sonu itibariyle kronik HD/PD programında veya fonksiyonel greftle izlenen çocuk hastaların RRT tipine göre dağılımı (ölenler dahil)

Tablo 7. RTx sonrası hipertansiyon nedenleri

Tablo 8. Hasta cinsiyetleri

Tablo 9. Hasta grubunda SDBY nedenleri

Tablo 10. Hastalarda RTx tipleri ve cinsiyetlere göre dağılımı

Tablo 11. Hastaların RTx dönemindeki ek hastalıkları

Tablo 12. RTx sonrası dönemde enfeksiyon geçiren hastaların etkenlere göre dağılımı

Tablo 13. Hastalarda BK enfeksiyonu varlığı

Tablo 14. Hastalarda EBV ve CMV enfeksiyonu varlığı

Tablo 15. Akut rejeksiyon geçiren hastaların rejeksiyon öncesi dönem ve akut rejeksiyon anındaki kan parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo 16. RTx sonrası izlemde kronik allograft nefropatisi gelişimi

Tablo 17. 5. yıl kontrollerinde kronik allograft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların kan parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo 18. Kronik allograft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen grup için NLO değerinin 5 yıllık analizi

Tablo 19. Kronik allograft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen grup için TLO değerinin 5 yıllık analizi

Tablo 20. Akut rejeksiyon geçiren hastaların kronik allogreft nefropatisi değişken olarak kabul edildiği 5 yıllık NLO analizi

Tablo 21. Akut rejeksiyon geçiren hastaların kronik allogreft nefropatisi değişken olarak kabul edildiği 5 yıllık TLO analizi

ŞEKİLLER

Şekil 1. Türkiye’de RRT gerektiren SDBY insidansı ve prevalansı

Şekil 2. KBH patofizyolojisi

Şekil 3. Renal transplantasyon sonrası immün yanıtın evrimi (Ball S ve ark. Immunology of Graft Rejection)

Şekil 4. Kronik allograft nefropatisinin histopatolojik özellikleri

Şekil 5. Hastalarda RTx öncesi diyaliz tedavisi varlığı ve tipleri

Şekil 6. Çalışma grubunda RTx yapılma yaşının dağılımı

Şekil 7. Tüm hastalarda RTx öncesi ve sonrası boy persentil dağılımı

Şekil 8. Tüm hastalarda RTx öncesi ve sonrası kilo persentil dağılımı

Şekil 9. Kız ve erkek cinsiyete göre RTx öncesi ve sonrası boy persentil dağılımı

Şekil 10. Kız ve erkek cinsiyete göre RTx öncesi ve sonrası kilo persentil dağılımı

Şekil 11. Hastaların RTx sonrası idame immünsüpresif tedavileri

Şekil 12. RTx öncesi ve sonraki 5 yıl içerisinde ortalama serum kreatinin değerleri

Şekil 13. RTx öncesi ve sonraki 5 yıl içerisinde ortalama GFH değerleri

Şekil 14. RTx öncesi ve sonraki 5 yıl içerisinde 24 saatlik idrar protein atılımının seyri

Şekil 15. RTx öncesi ve sonraki 5 yıl içerisinde spot idrarda protein kreatinin oranının seyri

Şekil 16. RTx öncesi ve sonraki 5 yıl içerisinde BUN, albümin ve ürik asit değerleri

Şekil 17. RTx öncesi ve sonrası 5 yıl içinde hemoglobin değerinin seyri

Şekil 18. RTx öncesi ve sonrası 5 yıl içinde trombosit değerinin seyri

Şekil 19. RTx öncesi ve sonrası 5 yıl içinde lenfosit ve nötrofil değerlerinin seyri

Şekil 20. NLO'nın RTx öncesi ve sonrası 5 yıllık izlemde seyri

Şekil 21. TLO'nın RTx öncesi ve sonrası 5 yıllık izlemde seyri

Şekil 22. RTx sonrası izlemde akut rejeksiyon tipleri

Şekil 23. Kronik allogreft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların 5 yıl içerisindeki kontrollerindeki NLO değerlerinin seyri

Şekil 24. Kronik allogreft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların 5 yıl içerisindeki kontrollerindeki TLO değerlerinin seyri

Şekil 25. Akut rejeksiyon geçiren hastaların kronik allogreft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen gruplarının 5 yıllık NLO seyri

Şekil 26. Akut rejeksiyon geçiren hastaların kronik allogreft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen gruplarının 5 yıllık TLO seyri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) böbrek fonksiyonlarının progresif olarak azalmasına neden olan geri dönüşümsüz böbrek hasarıdır. Üç aydan daha uzun süre glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'nin $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'den az olması ya da GFH'nin $>60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olması durumunda yapısal bir hasar varlığı veya proteinüri, albüminüri, renal tübüler bozukluklar, patolojik anormallikler gibi fonksiyonel böbrek anormallikleri olması durumu KBH olarak tanımlanmaktadır [1].

Çocuklarda vezikoüreteral reflü (VUR) ve reflü nefropatisi, obstrüktif üropati ve renal aplazi/ hipoplazi/displazi gibi böbreğin ve üriner sistemin diğer konjenital anomalileri (CAKUT) en sık KBH nedenidir (%31). Diğer KBH nedenleri kalıtsal böbrek hastalıkları (örneğin polikistik böbrek hastalığı, nefronofitizis, sistinozis, konjenital nefrotik sendrom, primer hiperoksalüri tip 1 (%16), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) (%12), glomerülonefritlerin diğer nedenleri (%11), piyelo/interstisyel nefrit (%7), hemolitik üremik sendrom (HUS) (%3) ve diğer nedenler (%20) şeklinde sınıflandırılabilir [1, 2].

Konservatif tedavilerdeki ilerlemelere rağmen çocuklarda KBH son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleyebilir. Bu çocuklar için en iyi renal replasman tedavisi (RRT) yöntemi renal transplantasyon (RTx)'dur. Dünyada ilk başarılı RTx, 1954 yılında Dr. Joseph E. Murray tarafından tek yumurta ikizleri arasında gerçekleştirilmiştir. Bu dönemden itibaren elde edilen gelişmeler sonucunda RTx ile sağkalım açısından diğer replasman tedavilerinden daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. United States Renal Data System (URSD) 2020 verileri incelendiğinde SDBY'ye yönelik tedaviler arasında 5 yıllık sağkalım oranı RTx yapılan hastalarda %96 iken, hemodiyaliz (HD) yapılan hastalarda bu oran %84, periton diyalizi (PD) yapan hastalarda ise %86 olduğu görülmektedir [3].

Pediyatrik hastalarda RTx varlığı hem sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçümleri, hem de hastaların büyüme ve gelişmeleri açısından PD'ye veya HD'ye kıyasla daha iyi sonuçlarla ilişkilidir. Tersine kronik diyaliz tedavisi uygulanan hastalarda, RTx yapılanlara kıyasla

mortalitenin daha yüksek saptandığı ve diyaliz tedavilerinin aile yaşam tarzı, eğitim ve sosyal etkileşimler için daha yıkıcı etkileri olduğu bilinmektedir [1].

Renal replasman tedavisi zorunlu olarak ömür boyu süren bir girişim olduğundan, RTx uygulanan hastalarda uzun allograft sağkalımı çok önemlidir. Greft kaybı RTx sonrası gelişebilecek en önemli komplikasyondur. Donörün kaynağı, yaş, cinsiyet, kreatinin düzeyi, primer hastalığı, RTx yaşı, ek hastalık varlığı, alıcı/verici kan grubu/subgrupları, Rh tipi, RTx bekleme süresi, hastanede kalış süresi ve vasküler komplikasyonlar gibi diğer birçok değişken greft kaybı açısından risk oluşturur [4].

RTx sonrası birçok komplikasyon gelişmesi mümkündür. Greft kaybının en önemli nedeni rejeksiyonlar olmakla beraber, primer hastalığın nüksü de novo böbrek hastalığı gelişmesi, bakteriyel ve/veya viral enfeksiyonlar, RTx öncesinde başlanan immünsüpresif tedavilere karşı oluşan yan etkiler, immünsüpresif tedavilere ilaç uyumsuzluğu, geçirilen cerrahiye bağlı oluşan vasküler trombüsler greft kaybının diğer nedenlerindendir [5].

Greft kaybının önde gelen iki nedeni akut rejeksiyonlar ve kronik allograft nefropatisidir. RTx esnasında, vericinin alloantijeni alıcıda immün yanıt oluşturur. Bu yanıt kontrol edilmezse greft kaybına sebep olur. Bu süreç allograft rejeksiyonu olarak tanımlanır. Greft rejeksiyonu esnasında greft disfonksiyonu olmasa dahi spesifik patolojik değişikliklerle kendini gösteren enflamatuvar bir olay meydana gelir. Tüm bu enflamatuvar süreçte hem hücresel hem humoral mekanizmalar devreye girse de, temelde T lenfositler rol oynamaktadır [6].

Rejeksiyonlar RTx'den sonra ortaya çıkış zamanına göre hiperakut, akut ve kronik olarak sınıflandırılır. Hiperakut rejeksiyon greftin alıcıya yerleştirilmesinden hemen sonra, akut rejeksiyon RTx'den günler ve haftalar sonra ortaya çıkmaktadır. Kronik rejeksiyon ya da yeni terminolojiye göre kronik allograft nefropatisi ise yavaş tip rejeksiyon olup, RTx sonrası ilk bir yıl içerisinde oluşabileceği gibi, seneler içerisinde de greft kaybı gerçekleşebilir [7].

Akut rejeksiyon allograft reddinin başlıca sebeplerinden olup, sellüler (T-hücre aracılı /humoral (antikor aracılı) veya miks tipte mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Akut

rejeksiyon sebepleri olarak, daha önceki duyarlanma (yüksek panel reaktif antikor (PRA) varlığı), kadavradan RTx varlığı, donörün ileri yaşta olması, uzamış soğuk iskemi süresi, insan lökosit antijeni (HLA) uyumsuzluğu, pozitif B hücre crossmatch, kan grubu uyumsuzluğu, alıcının genç olması, gecikmiş greft fonksiyonu, tedavi uyumsuzluğu, daha önceki rejeksiyon atakları veya yetersiz immünsüpresyon tedavisi uygulanması gibi durumlar sayılabilir [8].

Günümüzde potent immünsüpresif tedavilerin kullanımı ile akut rejeksiyon oranları %10 düzeylerine düşmüştür. Akut rejeksiyonun zamanlaması ve türü, ciddiyeti, nüksü ve tedavi yanıtı uzun dönem greft sağ kalımı ile ilişkilidir [5].

Birçok hastada akut rejeksiyon atakları asemptomatik seyreder. Semptomatik vakalarda; ateş, oligüri, greft hassasiyeti gözlenebilir ancak klinik belirteçler tanı koymak için yetersiz kalmaktadır. Günümüzde akut rejeksiyon tanısında altın standart yöntem invazif bir işlem olan renal biyopsidir. Bu nedenle akut rejeksiyonu öngörmede yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır [7].

Kronik allogreft nefropatisi (disfonksiyonu), allogreftin kronik interstisyel fibrozisi ve tübüler atrofisini belirtmek için kullanılan histopatolojik bir tanımlamadır. RTx sonrası greft disfonksiyonu ve kaybının en yaygın nedenidir. Kronik interstisyel fibrozis ve tübüler atrofinin ciddiyetine ve biyopsi örneğinde etkilenen korteks alanına göre hafif, orta veya şiddetli olarak derecelendirilir. Banff kriterlerine göre interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi, Grade I'de (hafif düzey) kortikal alanın %25'ine kadar, Grade II'de (orta düzey) kortikal alanın %26-50'sini kapsayacak şekilde, Grade III'de (şiddetli düzey) ise kortikal alanın %50'sinden daha fazlasında görülmektedir. Kronik allogreft nefropatisi patogenezinde sıcak/soğuk iskemi, reperfüzyon hasarı, artmış immünolojik yanıt ve diğer enflamatuvar süreçler yer almaktadır [9].

Serum kreatininindeki artış ile kendini gösteren böbrek fonksiyon testlerinde progresif azalma, proteinüri ve hipertansiyon gelişmesi kronik allogreft nefropatisine karşı uyarıcıdır. Bu bozuklukların şiddeti hastadan hastaya değişken olmakla birlikte, genellikle ilerleyici ve geri dönüşüzdür [9].

Kronik allogreft nefropatisinin etyolojisinde akut sellüler/humoral rejeksiyonlar, kalsinörin inhibitörü (CNI) nefrotoksitesi, hipertansif nefroskleroz, viral enfeksiyonlar (BK virüs (BKV) nefropatisi, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu), primer hastalık nüksü veya de novo böbrek hastalığı gibi çeşitli faktörler yer alır. Birçok erişkin ve pediatrik çalışmada RTx sonrası ilk bir yıl içerisinde geçirilen akut rejeksiyon ataklarının kronik allogreft nefropatisi riskini arttırdığı gösterilmiştir. Akut rejeksiyon öyküsü olan hastalarda, hiç akut rejeksiyon gelişmemiş hastalara kıyasla daha fazla kronik allogreft nefropatisi gelişme riski olduğu da bilinmektedir. Geçirilen akut rejeksiyon ataklarının sayısı da önemli bir risk faktörüdür. Benzer şekilde Clayton ve ark. çalışmasında Avustralya ve Yeni Zelanda Diyaliz ve Transplant kayıtlarından alınan veriler doğrultusunda 1997-2017 yılları arasında RTx yapılan 13.614 RTx'li hasta analiz edilmiş, bunların %21,4'ünde akut rejeksiyon atağı gözlenmiş ve akut rejeksiyon varlığı kronik allogreft nefropatisi ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (Güven aralığı %95)[10].

Renal transplantasyon sonrası rutin hasta izleminde tam kan sayımı, kan biyokimyası ve tam idrar tetkiki başta olmak üzere çeşitli kan ve idrar parametreleri kullanılmaktadır. Tam kan sayımı 1970'li yıllardan itibaren tüm hastaların rutin değerlendirmesinde kullanılan oldukça basit bir tetkiktir. Periferik kandan bakılabilecek olan tam kan sayımı incelemesi ile hemoglobin, lökosit (lenfosit ve nötrofil sayı ve yüzdeleri) ve trombosit (platelet) sayıları belirlenir. Bu parametreler içerisinde nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (TLO) da yer almakta olup, kolayca hesaplanabilen değerlerdir. Her iki parametre enflamasyon belirteci olarak kabul edilmekte ve bazı hastalıklarda hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılmaktadır [11-13].

Literatürde nefrolojik hastalıklarda renal fonksiyonların takibinde ya da RTx'li hastaların izleminde NLO ve TLO değerlerini inceleyen az sayıda çalışmada bulunmaktadır [14, 15]. Güncel bir çalışmada 2001-2015 yılları arasında RTx yapılan 135 hasta RTx öncesi dönemde ve RTx sonrası 1., 3., 6., 12. ayda ve 3. yılda değerlendirilmiştir. Bu çalışmada RTx sonrası ilk bir ay içerisinde NLO'nun yüksek seyrettiği, RTx sonrası üç ay içerisinde kademeli olarak azalıp sonrasında stabil kaldığı gösterilmiş, bu durum NLO'nun enflamatuvar süreç belirteci olmasına bağlanmıştır [14]. RTx uygulanmış 51 erişkin hastanın değerlendirildiği bir diğer çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon saptanan 22 hastanın NLO değerleri diğer hastalara göre anlamlı yüksek saptanmış, bu nedenle bu hasta grubunda NLO'nun akut rejeksiyonların

saptanmasında kolayca elde edilebilen ve yararlı bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır [15]. Pediatrik RTx hasta grubunda ise bu oranları değerdendiren örnek bir çalışma bulunmamaktadır.

Yukardaki bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı 2000-2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda en az 5 yıl süreyle takip edilmiş olan RTx hastalarının izleminde NLO ve TLO değerdlerinin akut rejeksiyon atakları ile ilişkisini değerdendirmek ve kronik allogreft nefropatisini belirlemedeki rolünü araştırmaktır. Çalışmamızda ayrıca NLO ve TLO değerdlerinin böbrek disfonksiyonunu gösteren diğerd parametreler ile korelasyonu incelenecek ve maliyeti düşük olan ve kolayca yapılabilen bu tetkiklerin uzun dönem böbrek sağ kalımını belirlemede prognostik bir belirteç olarak rutin değerdendirmede kullanılıp kullanılamayacağı da araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı

Kronik böbrek hastalığı, böbrek fonksiyonlarının progresif olarak azalmasına neden olan geri dönüşümsüz böbrek hasarıdır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) temel olarak, işleyen tüm nefronlardaki filtrasyon hızlarının toplamına eşittir. Bu nedenle GFH, işleyen nefronların sayısının kabaca bir ölçüsünü verir. Üç aydan daha uzun süre GFH'nın 60 ml/dk/1,73 m²'den az olması ya da GFH'nın >60 ml/dk/1,73 m² olması durumunda yapısal bir hasar varlığı veya proteinüri, albüminüri, renal tübüler bozukluklar, patolojik anormallikler gibi fonksiyonel böbrek anormallikleri olması KBH olarak tanımlanmaktadır [1].

2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi

2013 yılında yayınlanan The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) uluslararası rehberine göre pediatrik KBH sınıflaması; GFH'ye göre renal fonksiyonları içermektedir (Tablo 1). GFH'ye dayalı evrensel bir tanı, takip ve tedavi belirlemek için bu sınıflama kullanılır.

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığının KDIGO (2012) kılavuzuna göre sınıflaması

Evre	GFH (ml/dk/1,73m ²)	Tanımlama
Evre 1	≥90	Normal veya artmış
Evre 2	60-89	GFH'de hafif bir azalma ile birlikte olan böbrek hasarı

Evre 3a	45-59	GFH’de hafif-orta dereceli bir azalma
Evre 3b	30-44	GFH’de orta-şiddetli dereceli bir azalma
Evre 4	15-29	GFH’de şiddetli azalma
Evre 5	<15	Böbrek yetmezliği

**GFH: Glomerüler filtrasyon hızı*

Bu sınıflama iki yaşın üstündeki bireylerde kullanılabilir. Bebeğin plazma kreatinin konsantrasyonu ilk günlerde plasental geçiş nedeniyle annedeki değere eşittir. Ancak iki hafta içinde kendi plazma kreatinin değerine ulaşır. Doğumdan sonra bebeğin erişkin GFH’ye ulaşması yaklaşık iki yıl sürmektedir.

Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) ölçülmesi teorik olarak, belli özelliklere sahip maddelerin plazma veya idrar klirensleri ile elde edilebilir. Bu maddeler glomerüllerden serbestçe süzülmesi, proteinlere bağlanmamalı, tübüller tarafından salgılanmamalı ya da reabsorbe edilmemeli ve sadece böbrekler tarafından atılır olmalıdır. Bu kriterleri sağlayan farklı belirteçler mevcuttur (inülin, ⁵¹Cr-EDTA, ⁹⁹Tc-DTPA, iyoheksol ve iotalamat). GFH tahmini için en yaygın olarak kullanılan endojen belirteç serum kreatinindir [16]. İnülinin idrarla atılım hızı literatürde tanımlanan ilk GFH ölçümüdür. Bununla birlikte, günümüzde bu amaçla inülin kullanımı maliyet, özellikle GFH düşük olduğunda kararlı durum infüzyonu elde etme süresi ve idrar akış hızını doğru bir şekilde ölçmek için mesane kateterizasyonu ihtiyacı nedeniyle azalmıştır. Tablo 2’de term yenidoğan ve süt çocuklarında inülin klerensi ile hesaplanmış GFH değerleri verilmiştir.

Kreatinin klerensinin hesaplanması için 24 saatlik idrar toplanması gerekmektedir. Küçük çocuklarda idrar toplanması kolay olmadığı için, GFH’yi ölçmede Schwartz veya Cockcroft-Gault denklemleri kullanılır (Tablo 3 ve 4) [17].

Tablo 2. Term yenidoğan ve süt çocuklarında inülin klerensi ile hesaplanmış GFH

Yaş	GFH ort ± SS* (ml/dk/1,73m ²)
1-3 günlük	20,8 ± 5,0
3-4 günlük	39,0 ± 15,1
4-14 günlük	36,8 ± 7,2
15-19 günlük	46,9 ± 12,5
1-3 aylık	85,3 ± 35,1
4-6 aylık	87,4 ± 22,3
7-12 aylık	96,2 ± 12,2
1-2 yaş	105,2 ± 17,3

*GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, SS: standart sapma

Tablo 3. Schwartz Denklemi

$\text{GFH (ml /dk/1,73/m}^2\text{)} = k \times \frac{\text{Boy (cm)}}{\text{Plazma kreatinin (Cr) (mg/dl)}}$ (*k'nın değeri, prematüre süt çocuklarında 0,33, term doğan bebeklerde 0,45'tir)

*GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 4. Cockcroft-Gault Denklemi

$\text{eGFH (Erkek)} = \frac{\text{VA} \times [140 - \text{yaş (yıl)}]}{72 \times \text{plazma Cr (mg/dl)}}$
$\text{eGFH (Kız)} = \frac{0.85 \times \text{VA} \times [140 - \text{yaş (yıl)}]}{72 \times \text{plazma Cr (mg/dl)}}$

*VA: Vücut ağırlığı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

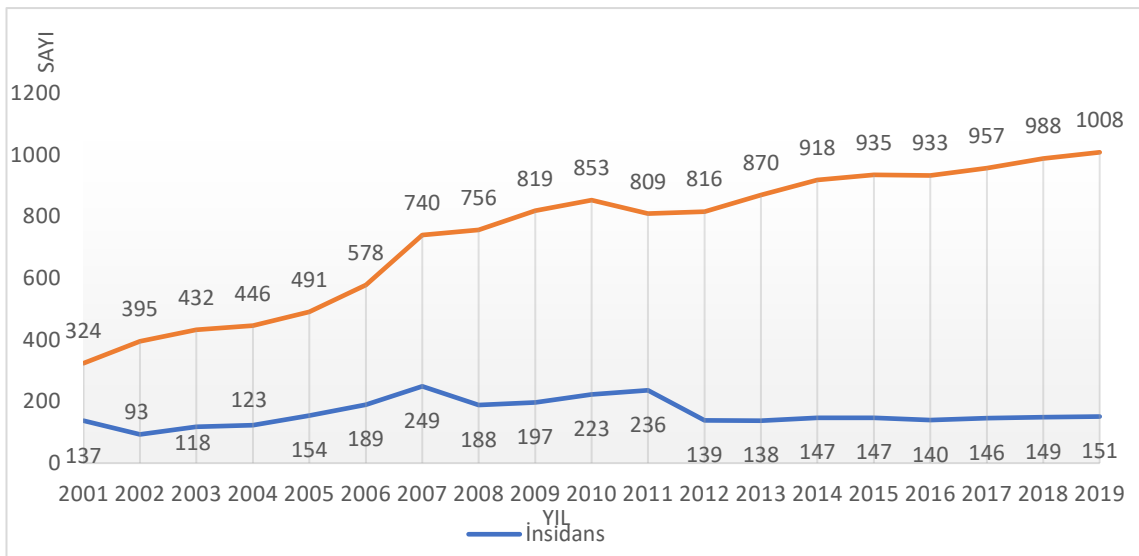
2.3. Epidemiyoloji

KBH dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olup, prevalansı tüm yaş grupları için dünyada milyonda 30 ile 40 arasında değişmektedir. Ancak erken evre KBH tanısında zorluklar nedeniyle mevcut veriler çoğunlukla SDBY kaynaklı olmaktadır [2, 18].

Pediyatrik yaş grubunda SDBY görülme sıklığı milyonda 3-8 vaka arasındadır, bu sayının da sadece %6'sı 3 yaşın altındadır [19] [20]. Avrupa'da pediyatrik KBH insidansına bakıldığında evre 3-5 KBH'nın milyonda 11-12, evre 4-5 KBH'nın milyonda 8 olduğu görülmektedir. Türkiye'de 2009 yılında pediyatrik yaş grubunda yapılan bir başka çok merkezli çalışmada GFH < 75 ml/dk/1,73 m²'nin altında saptanıp KBH tanısı konulan 19 yaş altı çocuklarda insidans milyonda 10,9 olarak bulunmuştur [3] [21].

Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) epidemiyolojik kayıtlarının olduğu Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon başlıklı ortak raporunda 2019 yılında Türkiye'de RRT gerektiren SDBY nokta prevalansı milyon nüfus başına çocuk hastalarda dahil olacak şekilde 988,4 olarak saptanmıştır. Prevalansın yıllar içerisinde arttığı gözlenmiştir (Şekil 1).

Şekil 1. Türkiye'de RRT gerektiren SDBY insidansı ve prevalansı



RRT: Renal replasman tedavisi, SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

2.4. Etiyoloji

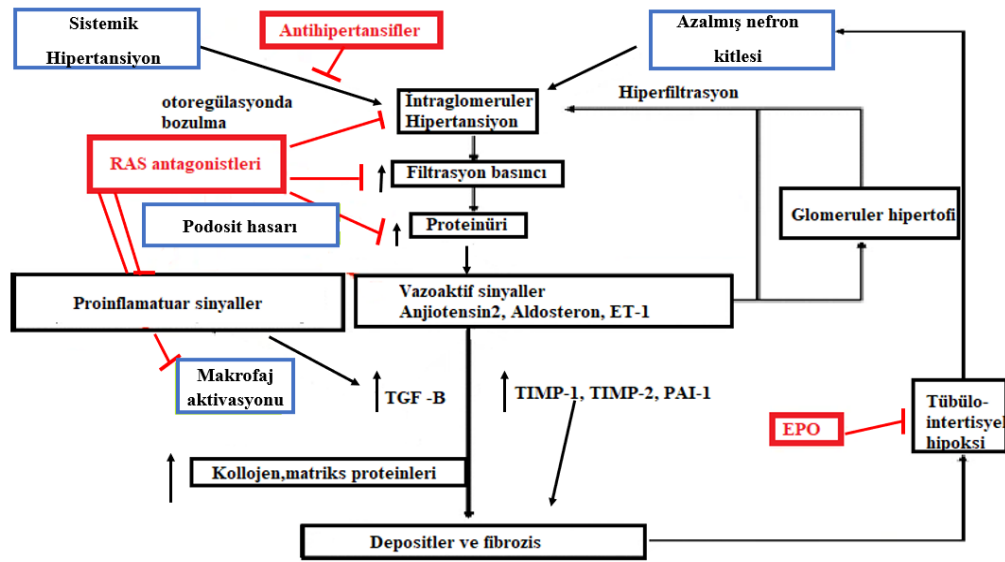
Çocuklarda KBH'ye yol açan böbrek hastalıkları yetişkin hastalarda görülenlerden farklıdır. Örneğin, diyabetik nefropati ve hipertansiyon yetişkinlerde KBH'nin sık görülen nedenleri iken, çocuklarda nadirdir. Çocuklarda VUR ve reflü nefropatisi, obstrüktif üropati ve renal aplazi/hipoplazi/displazi gibi böbreğin ve üriner sistemin diğer konjenital anomalileri (CAKUT) en sık KBH nedenidir (%31). Diğer KBH nedenleri kalıtsal böbrek hastalıkları (örneğin polikistik böbrek hastalığı, nefronofitizis, sistinozis, konjenital nefrotik sendrom, primer hiperoksalüri tip 1) (%16)), FSGS (%12), glomerülonefritlerin diğer nedenleri (%11), piyelo/interstisyel nefrit (%7), hemolitik üremik sendrom (HUS) (%3) ve diğer nedenler (%20) şeklinde sınıflandırılabilir.

North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) 2009 yıllık raporu verilerine göre pediatrik KBH'li vakaların büyük çoğunluğunu obstrüktif üropati (%21) oluşturmaktadır. Küçük yaş grubunda yapısal nedenler ağır basarken, 12 yaşından büyük hastalarda glomerülonefrit görülme sıklığı artmaktadır [5]. Benzer şekilde ülkemizde yapılan ve ortalama yaşı 8 yaş olan KBH'li 282 pediatrik hastanın değerlendirildiği en geniş çalışmada en sık etiyolojik nedenlerin VUR (%18,5), obstrüktif üropati (%10,7) ve nörojenik mesane (%15,1) olduğu saptanmıştır. Bu hastaların değerlendirilme anında çoğunluğunun evre 5 KBH ile uyumlu olduğu (%32,5) olduğu da gözlenmiştir [21].

Akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkelerde KBH etiyolojisinde konjenital hastalıkların daha sık yer aldığı bilinmektedir. Ürdün'de yapılan ve KBH'li 202 çocuk hastanın incelendiği bir çalışmada en sık etiyolojik faktörlerin ürolojik anormallikler ve malformasyonlar (%42,1) ve kalıtsal böbrek hastalıkları (%29,7) olduğu görülmüş ve yüksek kalıtsal hastalık varlığı toplumda akraba evliliklerinin sık olmasına bağlanmıştır [22]. Az gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda ise gibi hepatit C, sıtma, şistozomiyazis ve tüberküloz gibi enfeksiyöz hastalıklara sekonder gelişen glomerülonefritlerin KBH etiyolojisinde daha sık rol oynadığı görülmüştür (%2,5), bunun nedeni olarak da tanısal testlerdeki sınırlamalar düşünülmüştür [23].

2.5. Patofizyoloji ve prognostik faktörler

Altta yatan böbrek hastalığı ne olursa olsun, KBH hemen her zaman SDBY'ye ilerlemektedir. Kronik böbrek hastalığı patofizyolojisi ve progresyonunda proteinüri ve hipertansiyonun önemli rolü olduğu bilinmektedir [24]. KBH'lı çocuklarda hipertansiyon prevalansı böbrek disfonksiyonunun derecesi ve altta yatan böbrek hastalığına bağlı olarak %20-80 arasında değişmektedir [25] [26]. Şekil 2'de KBH patofizyolojisi gösterilmiştir.



Şekil 2. KBH patofizyolojisi

Hipertansiyonun renin-anjiotensin-aldosteron sistemi üzerine etki ederek ve renal arteriolar otoregülasyonda yetersizliğe yol açarak hasarlanmaya neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle KBH'lı olgularda kan basıncı kontrolünün renoprotektif olduğu kanıtlanmıştır.

European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood 1997 çalışmasında evre 3-4 KBH ile izlenen 200 çocukta proteinüri ve hipertansiyon varlığının GFH düşüşünün başlıca bağımsız belirleyicileri olduğunu gösterilmiştir [27]. Genetik yapı, anemi, kemik ve mineral metabolizması bozuklukları, metabolik asidoz, dislipidemi, kronik enflamasyon, oksidatif stres, diyabet ve obezite de KBH progresyonu üzerinde etkili diğer risk faktörleridir [24].

2.6. Kronik böbrek hastalığının komplikasyonları ve klinik bulgular

KBH'lı hastalarda klinik bulgular genellikle böbrek hasarının derecesi ile korelasyon göstermektedir. Hastanın primer hastalığı ve progresyonu ile de yakından ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon hızı 35-50 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşmediği sürece hastalar semptomsuz seyredebilir. Glomerüler filtrasyon hızı 20-25 ml/ dk/1,73 m² olunca hastada klinik bulgular ve komplikasyonlar ortaya çıkmaya başlar. Hiperkalemi ve hiponatremi gibi elektrolit anormallikleri, metabolik asidoz, anemi, renal osteodistrofi ve sekonder hiperparatiroidizm (SHPTH), hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi gibi kardiyovasküler komplikasyonlar KBH'lı hastalarda yaygın görülen sorunlardır. Glomerüler filtrasyon hızı 5-10 ml/ dk/1,73 m²'ye inince üremik semptomlar görülebilir. Bu nedenle Evre 5 KBH geliştiğinde RRT'ye ihtiyaç duyulmaktadır [28].

2.6.1. Sıvı- elektrolit ve asit-baz bozuklukları

Böbreklerin vücut sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rolü mevcuttur. Bu nedenle böbrek yetmezliği geliştiği zaman sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesinde bozukluklar kaçınılmazdır. Elektrolit ve asit-baz düzensizlikleri KBH ve SDBY hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedenidir [29].

Potasyum (K), hücre içi sıvının en önemli katyonudur. Toplam vücut K'sinin >%98'i hücre içinde ve <%2'si hücre dışında bulunur. KBH ve SDBY kaçınılmaz olarak K düzensizliklerine, buna bağlı kardiyovasküler olaylara ve mortalite riskinde artışa yol açar. KBH'da görülen hiperkaleminin klinik belirtileri, spesifik olmayan kas güçsüzlüğünden parestezi, felç, kardiyak aritmiler ve kardiyak arreste kadar geniş ölçüde değişir. Hiperkaleminin kardiyak belirtileri kritik öneme sahiptir [30, 31].

KBH'da görülen bir diğer bozukluk ise metabolik asidozdur. Azalan böbrek fonksiyonu ile bikarbonat koruma ve üretme kapasitesi azalırken, KBH'deki net endojen asit üretimi değişmeden kalır ve asidoz oluşumuna yol açar [32]. Kronik böbrek hastalığı

olan olgularda kronik metabolik asidozun kemiğin rezorpsiyonuna neden olduğu bilinmektedir [33].

KBH hastaları idrar dilüsyon/konsantrasyon mekanizmalarındaki bozukluklar nedeniyle hiponatremi riski altındadır. Ek olarak hem hipo hem de hipermagnezemi, GFH'si azalmış, hastanede yatan hastalarda yaygındır [34].

2.6.2. Mineral ve kemik bozukluğu

Hastalarda ilk sorun böbrekte fosfor retansiyonudur. Buna bağlı olarak dolaşımdaki fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) seviyelerinde bir artış vardır. FGF-23 fosfor atılımını artırmak için renal FGF reseptörünü aktive eder. FGF-23'ün, paratiroid bezden paratiroid hormonu üretimini salgılanmasını artırdığı da bilinmektedir. Hastalarda 1,25 (OH)₂ D₃ oluşumunda azalmaya bağlı ortaya çıkan kalsiyum absorpsiyon ve reabsorpsiyonunda azalma da hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile sonuçlanır. Bu durum (PTH) üretimini ve salınımını uyarak sekonder hiperparatiroidizm (SHPT) gelişimine neden olur. Sekonder hiperparatiroidizm varlığı kemik bütünlüğü ve büyümesi üzerinde zararlı etkiler yaparak renal osteodistrofi gelişimine yol açar [35]. Büyüme, beslenme, metabolik ve endokrin süreçlerin birlikteliği ile gerçekleşmektedir. Kronik böbrek hastalığı bu dengelerin bozulmasına ve önemli ölçüde boy kısalığına sebep olur [36] [37] [38]. Hastalarda iskelet dışı (vasküler ve yumuşak doku) kalsifikasyonlar da mineral ve kemik bozukluğunun diğer komponentidir [39, 40].

2.6.3. Kardiyovasküler hastalık

Kardiyovasküler hastalık KBH'lı pediatrik yaş grubu hastalarda en önemli mortalite sebebidir. Bu hastalarda obezite ve dislipidemi gibi komorbiditeler dışında hipertansiyon, vasküler kalsifikasyonlar ve anemi kardiyovasküler hastalık riskini arttıran majör etmenlerdir [41].

Vasküler kalsifikasyonlar KBH olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi belirleyen faktörler olarak oldukça önemlidir. Başta kalp kapakçıkları olmak üzere birçok alanı tutmaktadır. Hem mitral hem de aort kapak kalsifikasyonu, SDBY olanlarda normal böbrek fonksiyonu olanlara göre daha sık ve daha genç yaşta ortaya çıkar [42]. Kalsifikasyonun miktarı hastada kapak darlığının miktarını belirlemektedir. Hastalar da gelişen aort darlığı kalbin ard yükünü arttırarak sol ventrikül hipertrofisine katkıda bulunur [43].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 12 çocukta RTx sırasında alınan internal iliak arter örneklerinin histopatolojik bulguları değerlendirilmiş, 12 arterden 5'inde fibröz veya fibroelastik intimal kalınlaşma, iç elastik lamelde bozulma ve ateromatöz plaklar dahil olmak üzere aterosklerotik lezyonlar gösterilmiştir. Bu hastalarda bu dönemde semptomatik bir hastalık saptanmasa da, mevcut bulguların ileri yaşta kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık oluşturabileceği düşünülmüştür [44]. Kardiyovasküler ölüm oranları PD ve HD uygulanan çocuklarda benzerken, RTx alıcılarının kardiyak ölüm riskinin daha düşük olduğu da bilinmektedir [3].

2.6.4. Anemi

Kronik böbrek hastalığında görülen bir diğer önemli sorun anemidir. KBH'da anemi genellikle GFH 40 ml/dk/1,73 m²'nin altında olduğunda gelişir. Tedavi edilmezse, KBH'ya bağlı anemi yorgunluk, güçsüzlük, dikkat azalması, artan somnolans, zayıf egzersiz toleransı ve hatta kalp yetmezliği gibi semptom ve bulgulara yol açar. KBH'deki aneminin ana nedeni, kırmızı kan hücreleri öncüllerinin farklılaşması ve olgunlaşması üzerinde etkili bir hormon olan endojen eritropoietinin (EPO) böbreklerden yetersiz üretimidir. Anemi gelişimde etkili diğer faktörler, üremik toksinlerin kemik iliği üzerine baskılayıcı etkisi, hastalarda enflamatuvar süreçle birlikte eritropoez için gerekli olan demir miktarının azalması ve hepsidin artışı ile birlikte eritrosit yarı ömrünün kısalması olarak sayılabilir. KBH ile birlikte vitamin eksikliklerinin (vitamin B12 veya folik asit) görülmesi de bir başka risk faktörüdür [45] [46] [47]. Hemodiyaliz uygulanan çocuklarda

karnitin eksikliği ve hemodiyalize bağlı eritrosit osmotik fragilitesinde artış ve eritrosit yaşam süresinin kısalması da anemi gelişiminde rol oynar [48, 49].

2.6.5. Dislipidemi

Kronik böbrek hastalığında dislipidemi düzensiz lipoprotein metabolizması, primer hastalık süreci, kortikosteroidler gibi ilaçların kullanımı ve yetersiz beslenme gibi birçok faktör arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanır [50]. Anormal lipid metabolizması KBH'li hastalarda yaygındır ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran başlıca faktörlerden biridir [51].

2.6.6. Endokrin disfonksiyon

Kronik böbrek hastalığında özellikle artan insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein seviyelerine bağlı oluşan büyüme hormonuna (BH) karşı organ direncinin, KBH'li çocuklarda büyüme geriliğinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir [52]. KBH'li hastalarda gonadal hormonlarda oluşan anormallikler adölesan olguların 2/3'ünde ergenliğin gecikmesine neden olur. Erkeklerde serum serbest testosteron, dihidrotestosteron ve adrenal androjen seviyelerinde azalma ve serum lüteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormonda (FSH) artış saptanır. Postpubertal kızlarda ise serum östrojeninde azalma, LH ve FSH düzeylerinde artış ve LH pulsatil paterninde kayıp vardır. Bu bozukluklar anovülasyona neden olur [53].

2.6.7. Büyüme geriliği

KBH'lı çocuklarda büyüme geriliği nedenleri arasında BH metabolizması ve insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), elektrolit anormallikleri, beslenme yetersizliği, metabolik asidoz, üremi, anemi ve enflamasyon bulunmaktadır [54].

Kronik böbrek hastalığı zemininde gelişen metabolik asidoz proteinlerin bozulmasına, endojen kortikosteroid üretiminin artmasına ve BH direncine sebep olarak büyüme üzerinde negatif etkinliğe sahiptir [55]. Tom ve ark. RRT uygulanan çocuklarda enerji alımı ve büyüme arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir [56]. Azalmış alımı nedenleri arasında tekrarlayan kusma, anoreksi ve beslenme sorunları yer alır [57].

2.6.8. Üremi ve üremik semptomlar

Üremi bulguları hafif-orta dereceli KBH olan çocuklarda bile görülebilmekle birlikte, azalan böbrek fonksiyonu ile şiddeti ve semptomatik olma olasılığı artar. Klinik olarak anoreksi, bulantı, kusma, büyüme geriliği, periferik nöropati, konsantrasyon kaybı ve letarjiden nöbetlere kadar değişen merkezi sinir sistemi anormallikleri sayılabilir [58].

2.6.9. Yaşam kalitesi

Kronik böbrek hastalığı psikososyal bozukluk ve psikiyatrik semptomlar için bir risk faktörüdür. Sağlıklı akranlarına kıyasla sıklıkla KBH'lı çocuklarda günlük yaşam aktivitelerinde kayıp olmaktadır ve KBH'nın erken evrelerinde bile sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi ölçümlerinde düşüş, anksiyete ve depresif semptomlarda ise artış gözlenmektedir [59].

2.7. Kronik böbrek hastalığı tedavisi

KBH'lı hastalarda tedavi yaklaşımı hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, anemi, mineral ve kemik bozukluğu, sıvı-elektrolit bozuklukları, metabolik asidoz ve kardiyovasküler hastalık gibi komplikasyonları tedavi etmek ve hastayı RRT için hazırlamak şeklinde olmalıdır [60].

Büyüme geriliğinin düzeltilmesi ve beslenme problemlerinin çözülmesi önemlidir. Öncelikli olarak hastalara kalori takibi yapılmalı, uygun kalori alımı sağlanmalı ve aşırı veya az protein alımı önlenmelidir [61]. Malnütrisyon ve ağır vitamin-mineral eksikliği yatkınlığından dolayı hastalar yakından izlenmeli ve gerekli destek sağlanmalıdır. İzleme sıklığı hastanın yaşı ve KBH evresine bağlı olmalıdır. Büyüme geriliği, merkezi sinir sistemi, karaciğer veya kalp tutulumu gibi komorbiditeleri olan ve sağlık durumu ve diyeti değişken olan çocuklar, daha hafif veya daha stabil hastalığı olanlara göre daha sık değerlendirme gerektirebilir. En az 6 aylık periodlarda boy takibinin yapılması önerilmektedir [62]. İnsan BH tedavisinin KBH'lı pediatrik yaş grubu hastalarda güvenle kullanılabileceği çalışmalarla gösterilmiştir [63].

Demir ve EPO eksikliğine bağlı oluşan aneminin tedavisi yapılmalıdır. KBH'lı hastalarda anemiye yönelik tedavinin amacı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Hastaların demir depo değerlendirmelerine göre oral veya intravenöz demir tedavisi ya da EPO tedavisi verilebilir. Demir tedavisine transferrin saturasyonu %20 veya ferritin 100 ng/ml'dan düşük olduğu durumlarda başlanır. EPO tedavisi başlanan hastaların Hb ve demir depolarının aylık olarak kontrol edilmesi, sabit bir EPO dozuna ulaşıldıktan sonra ise üç ayda bir kontrol edilmesi önerilmektedir [64].

Renal osteodistrofi gelişimini önlemek, gelişmiş kemik katabolizmasının progresyonunu yavaşlatmak amacıyla kalsiyum-fosfor dengesi sağlanmalıdır.

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen olgularda RRT esas tedavi yaklaşımıdır. KBH'lı çocuklarda RRT seçenekleri arasında RTx, HD ve PD bulunur. RRT seçimi, özellikle yaş ve kaynaklara göre değişir. Günümüzde SDBY gelişen çocuklarda, eğer preemtif RTx uygulanamıyorsa, başlangıç RRT olarak öncelikle PD tercih edilmekte ve teknik

nedenlerden dolayı özellikle 2 yaş altı çocukların hepsinde, 5 yaş altı çocukların %80’de ilk RRT olarak PD seçilmektedir [65].

Tablo 5’te TND 2019 verilerine, Tablo 6’da 2020 yılı verilerine göre HD/PD programında veya fonksiyonel greftle izlenen çocuk hastaların RRT tipine göre dağılımını görmekteyiz.

Tablo 5. 2019 yılı sonu itibariyle kronik HD/PD programında veya fonksiyonel greftle izlenen çocuk hastaların RRT tipine göre dağılımı (ölenler dahil)

RRT Tipi	n	%
HD	241	15,17
PD	454	28,57
RTx	894	56,26
Toplam	1589	100,00

**RRT: Renal replasman tedavisi, HD: Hemodiyaliz, PD: Periton diyalizi, RTx: Renal transplantasyon*

Tablo 6. 2020 yılı sonu itibariyle kronik HD/PD programında veya fonksiyonel greftle izlenen çocuk hastaların RRT tipine göre dağılımı (ölenler dahil)

RRT Tipi	n	%
HD	272	15,96
PD	505	29,64
RTx	927	54,4
Toplam	1704	100,00

**RRT: Renal replasman tedavisi, HD: Hemodiyaliz, PD: Periton diyalizi, RTx: Renal transplantasyon*

Ülkemizde 17 merkezden elde edilen verilere göre 2018 yılı sonu itibariyle 97 pediatrik HD hastası (%55,05 erkek, %44,95 kız olmak üzere) ve 287 PD hastası (%45,36 erkek, %54,64 kız olmak üzere) bildirilmiştir. Hemodiyalizle ilgili komplikasyonlar (kateterlerin yerinden çıkması, enfeksiyonu, yeterli kan akımı sağlanamaması, tıkanması, arteriyovenöz fistül, şant ve greftlerde tromboz, anevrizma, bulunduğu ekstremitelerde ödem, enfeksiyon) nedeniyle pediatrik hasta grubunda PD'ye daha çok yönelindiği bilinmektedir [66].

Pediatrik hastalarda RTx varlığı sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçümleri, hastaların büyüme ve gelişmeleri açısından PD'ye veya HD'ye kıyasla daha iyi sonuçlarla ilişkilidir [67]. Tersine kronik diyalize giren hastalarda, RTx yapılanlara kıyasla mortalitenin daha yüksek saptandığı ve diyaliz tedavilerinin aile yaşam tarzı, eğitim ve sosyal etkileşimler için daha yıkıcı etkileri olduğu bilinmektedir [4, 67].

2.8. Renal transplantasyon

Renal transplantasyon SDBY'li pediatrik yaş grubunda en ideal tedavi yaklaşımıdır. Evre 5 KBH olan hastaların tümü RTx için adaydır. Diyaliz öncesi RTx önleyici olarak yapılabilir ve buna preemtif RTx denir [68]. Preemtif RTx, ebeveynlerin ve hastaların yaşayan bir donör varken diyalizden kaçınma arzusu nedeniyle çocuklarda yetişkinlere göre daha sık uygulanmaktadır [68].

Pediatrik yaş grubunda RTx için endikasyonlar; standart tedaviye cevap vermeyen üremi semptomları, toplam kalori alımındaki sınırlamalar nedeniyle büyümenin sağlanamaması, gecikmiş psikomotor gelişim, hipervolemi, medikal tedaviye yanıtız hiperkalemi ve mineral ve kemik bozukluğu varlığı olarak sıralanabilir [69].

2019 yılı TND verileri incelendiğinde 0-19 yaş grubu hastaların %82,6'sının (n=272) canlı, %17,3'ünün (n=57) ise kadavra vericiden RTx olduğu görülmektedir. Canlı vericilerin çoğunluğunu HLA antijen uyumlu 1. derece akraba verici kaynağı oluşturmaktadır. Canlı vericiden yapılan RTx'lerde gecikmiş allogreft fonksiyonu

insidansının daha düşük ve uzun vadeli allogreft sağkalımının daha yüksek olduğu bilinmektedir [66, 70].

Tüm yaş gruplarında RTx'un kontraendike olduğu durumlar mevcuttur. Tedavi edilmemiş kanser, oksalozis, çoklu organ yetmezliği, ilerleyici nörolojik hastalık, aktif enfeksiyon varlığı, kronik hepatit B enfeksiyonu mutlak kontraendikasyonlar iken, çoklu doğumsal anomali, tedavi edilmemiş hepatit C enfeksiyonu, ağır mental retardasyon ve ilaç kullanımına uyumsuzluk göreceli kontrendikasyonlardır [71]. Geçmiş yıllarda mutlak kontrendikasyonlardan biri olarak kabul edilen insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu günümüzde HIV tedavisindeki gelişmeler ve prognozundaki iyileşmeler nedeniyle artık mutlak kontrendikasyonlardan biri kabul edilmemektedir. Aynı şekilde kan grubu uyumsuzluğu ve vericiye karşı sitotoksik antilenfosit antikorlarının varlığı da RTx için kontrendikasyon olarak kabul edilmiş olsa da, bazı merkezlerde bu tür RTx'un yapılmasına olanak sağlanması bu durumların mutlak kontrendikasyon kategorisinden çıkmasını sağlamıştır [72].

2.8.1. Renal transplantasyon sonrası immünsüpresif tedavi

Renal transplantasyon sonrası greft kayıpların önlenmesi ve geciktirilmesi amacıyla immünsüpresif tedaviler kullanılmaktadır. Renal transplantasyonun ilk yıllarında immünsüpresif tedavi olarak tüm vücut ışınlaması ve splenektomi yapılmış ancak bu yöntem kaçınılmaz olarak enfeksiyonlara yol açmış ve yüksek oranda mortaliteyle seyretmiştir [73].

Uzun süreli greft sağkalımına izin veren en büyük ilerleme, immün yanıtı azaltan immünosüpresif ilaçların kullanılması olmuştur. Perioperatif dönemde hiperakut rejeksiyonu önlemek için indüksiyon immünsüpresyon tedavisi, bunu izleyen dönemde idame immünsüpresif tedaviler kullanılmaktadır [8].

İndüksiyon tedavisinin seçimi hasta ve tedavi verilen merkez bağımlıdır. Tedavi etkinliği ve yan etkileri göz önüne alınarak seçim yapılmalıdır [8]. İndüksiyon tedavisi olarak antitimosit globülin (ATG), antilenfosit globülin veya interlökin 2 (IL-2) reseptör antagonistleri (basiliximab) idame tedavi rejimiyle kombine olarak verilir. CD52'ye

yönelik hümanize bir monoklonal antikor olan alemtuzumab, çocuklarda indüksiyon tedavisi için kullanılabilir [74]. Alemtuzumab, T ve B lenfositlerinde, monositlerde ve doğal öldürücü hücrelerde eksprese edilen bir glikoprotein olan CD52'yi tanıır. RTx öncesi uygulanan alemtuzumab'ın periferik lenfatik hücreleri yok ederek donöre özgü toleransı artırabildiği gösterilmiştir [75].

İdame tedavi olarak çoğunlukla üçlü kombinasyon tedavisi uygulanır [8]. Bu tedavi CNI (siklosporin veya takrolimus), azatiopirin veya mikofenolat mofetil (MMF) ve kortikosteroidler (prednizon ve metilprednizolon) içerir. Allogreft kaybı riskinin en yüksek olduğu RTx sonrası ilk üç ay boyunca immünsüpresyon en yüksek seviyede olmalıdır. İmmünsüpresyon, RTx'den 6-12 ay sonra yavaş yavaş idame seviyesine indirilir [76].

2.8.2. Renal transplantasyon komplikasyonları

İyi çalışan bir transplante böbrekte böbrek fonksiyon testlerinin 2-3 günde normale gelmesi beklenir. RTx sonrası ilk bir hafta içinde akut böbrek hasarı ve buna bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu varlığına gecikmiş greft fonksiyonu denir. Mikrovasküler enflamasyon, hücre ölümü ve apoptozu içeren iskemi/reperfüzyon hasarı ve rejenerasyon süreçleri altta yatan ana mekanizmalardır. Gecikmiş greft fonksiyonunun en sık nedeni uzun soğuk iskemi süresine bağlı (>24 saat) post-iskemik böbrek hasarıdır [65]. Hem donör hem de alıcıya ait çeşitli faktörler de gecikmiş greft fonksiyonu için risk oluşturur. Donör kaynaklı risk faktörleri olarak kadavra donör varlığı, kardiyovasküler instabilite, ileri donör yaşı, donör kreatinin düzeyi, uzun soğuk iskemi süresi ve hem donörün hem de alıcının artmış vücut kitle indeksi gibi durumlar sayılabilir [77]. Alıcı ilişkili risk faktörleri arasında >%50 PRA varlığı, önceden transfüzyon öyküsü olması, nativ böbrek nefrektomisi yapılması ve alıcının 2 yaş altı olması gibi durumlar yer alır [8].

Gecikmiş greft disfonksiyonuna sebep olan bir diğer durum RTx sırasında ve sonrasındaki cerrahi komplikasyonlardır. RTx sonrası ürolojik veya vasküler komplikasyonlar gelişebilir. Vasküler komplikasyonlar renal greft damarlarından (renal arter trombozu, renal ven trombozu, renal arter stenozu), alıcı damarlarından (iliyak arter

trombozu, psödoanevrizmalar, derin ven trombozu) veya her ikisinden kaynaklanabilir [78].

Irtan ve ark. yaptığı bir çalışmada 1989-2007 yılları arasında tek bir merkezde 193 çocukta yapılan 202 RTx verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Bu çalışmada olguların %38,9'unda cerrahi komplikasyonlar saptanmış olup, greft kaybının %12'sini oluşturduğu ve postoperatif mortalitenin önemli bir nedeni olduğu belirlenmiştir [79]. Aynı çalışmada en sık ürolojik komplikasyonlar VUR (n=25, %12,4), üreteral darlık (n=10, %5), anastomoz kaçağı (n=4, %2), üreteral nekroz (n=2, %1) iken, en sık vasküler komplikasyonlar renal arter stenozu (n=14, %7,2), renal arter trombozu (n=4, %2), renal ven trombozu (n=2, %1) ve diğerleri (n=7) olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada altı yaşın altındaki verici varlığı greft kaybına yol açan vasküler komplikasyonlar için bir risk faktörü iken (p=0.0001), primer hastalığı posterior üretral valv (PUV) olan olgularda daha fazla ürolojik komplikasyon olduğu görülmüştür [79].

RTx sonrası ilk 6 ayda oluşan böbrek fonksiyon bozukluğuna akut allogreft disfonksiyonu denir. Bu durumun en sık nedenleri rejeksiyonlar, enfeksiyonlar ve ilaç toksisitesidir. Vasküler problemler ve ürolojik sorunlar bu dönemde görülebilir. Yetersiz sıvı alımı ya da ishal gibi durumlara bağlı dehidratasyon varlığı da akut allogreft disfonksiyonuna yol açar [8].

RTx sonrası geçirilen enfeksiyonlar greft hasarını arttıran önemli durumlardır. Kullanılan immünsüpresif tedavi rejimler de göz önüne alınırsa enfeksiyonlar RTx sonrası hastaneye yatışların en sık nedenidir. Öncelikli olarak Epstein-Barr virüsü (EBV), CMV ve BKV gibi viral enfeksiyonlar görülmektedir [80]. BKV nefropatisi, hastaların % 50'sinde 2 yıl içinde greft kaybına neden olabilir [81]. RTx sonrası EBV ve CMV için antiviral profilaksi verilir. Bununla birlikte, viral enfeksiyonlar geliştiğinde tedavide CMV için gansiklovir ve leflunamid, BKV nefropatisi için siprofloksasin ve sidofovir gibi ajanlar, EBV için anti-CD20 monoklonal antikor (rituximab) kullanılmaktadır. Hastalarda bakteriyel ajanlara bağlı üriner sistem enfeksiyonları da görülebilir [8].

RTx sonrası kullanılan bazı immünsüpresif ilaçların nefrotoksik olduğu bilinmektedir [82]. Çocuklarda CNI kullanımının birinci yıl greft sağkalımını iyileştirmesine rağmen, uzun vadeli greft kaybında belirgin bir iyileşmeye yol açmadığı gösterilmiştir [83].

Kalsinörin inhibitörü toksisitesinin ana mekanizması, bu ilaçlar tarafından renal tübüler hücrelerde transforming growth factor-beta'nın (TGF-beta) uyarılması ve buna bağlı progresif fibrozis gelişimi olduğu düşünülmektedir [84].

Renal transplantasyon sonrası allogreft disfonksiyonu ve greft kaybının en önemli nedeni olan rejeksiyon, immün sistem elemanlarının farklı yollarla etkileşimiyle ortaya çıkan enflamatuar hasar süreci olup, RTx'den sonra ortaya çıkış zamanına göre hiperakut, akut ve kronik olarak sınıflandırılır [8]. RTx sonrası rejeksiyonlardan aşağıdaki bölümlerde daha detaylı bahsedilecektir.

2.9. Allogreft sağkalımını etkileyen faktörler ve greft kaybı nedenleri

Renal replasman tedavisi zorunlu olarak ömür boyu süren bir tedavi süreci olduğundan RTx uygulanan hastalarda uzun allogreft sağkalımı çok önemlidir. Graft kaybı RTx sonrası gelişebilecek en önemli komplikasyondur. Donörün kaynağı, yaş, cinsiyet, kreatinin düzeyi, alıcının primer hastalığı, RTx yaşı, ek hastalık varlığı, alıcı/verici kan grubu/subgrupları, Rh tipi, RTx bekleme süresi, hastanede kalış süresi ve vasküler komplikasyonlar gibi diğer birçok değişken allogreft sağkalımı üzerine etkindir [4].

Donörün kaynağı incelendiğinde birçok çalışmada canlı vericilerin greft kaybı açısından daha iyi sonuçlarla ilişkilendirildiği görülmüştür [85]. Sağkalımı etkileyen donör özelliklerinden bir diğeri ise donör yaşıdır. United Network for Organ Sharing (UNOS)'tan yapılan 50000'den fazla RTx hastasını kapsayan bir yayında hastalar 0-17, 18-29, 30-41, 42-54 ve 55 yaş üstü olarak beş gruba ayrılmıştır. Grupların 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %48, %46, %45, %37 ve %35 olarak bulunmuştur [86]. Alıcı yaşı açısından bakıldığında ise RTx yapılan hastanın yaşı arttıkça mortalite oranlarının daha genç hastalara oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir [87].

Graft kaybının en önemli iki nedeni akut rejeksiyon ve kronik allogreft nefropatisi olmakla beraber, primer hastalığın nüksü de novo böbrek hastalığı gelişmesi, bakteriyel ve/veya viral enfeksiyonlar, RTx öncesinde başlanan immünsüpresif tedavilere karşı

oluşan yan etkiler, immünsüpresif tedavilere ilaç uyumsuzluğu, geçirilen cerrahiye bağlı oluşan vasküler trombüsler de greft kaybına yol açar [5].

2.10. Rejeksiyon tanımı, transplante böbrekte rejeksiyon tipleri, mekanizması, tedavi yaklaşımları

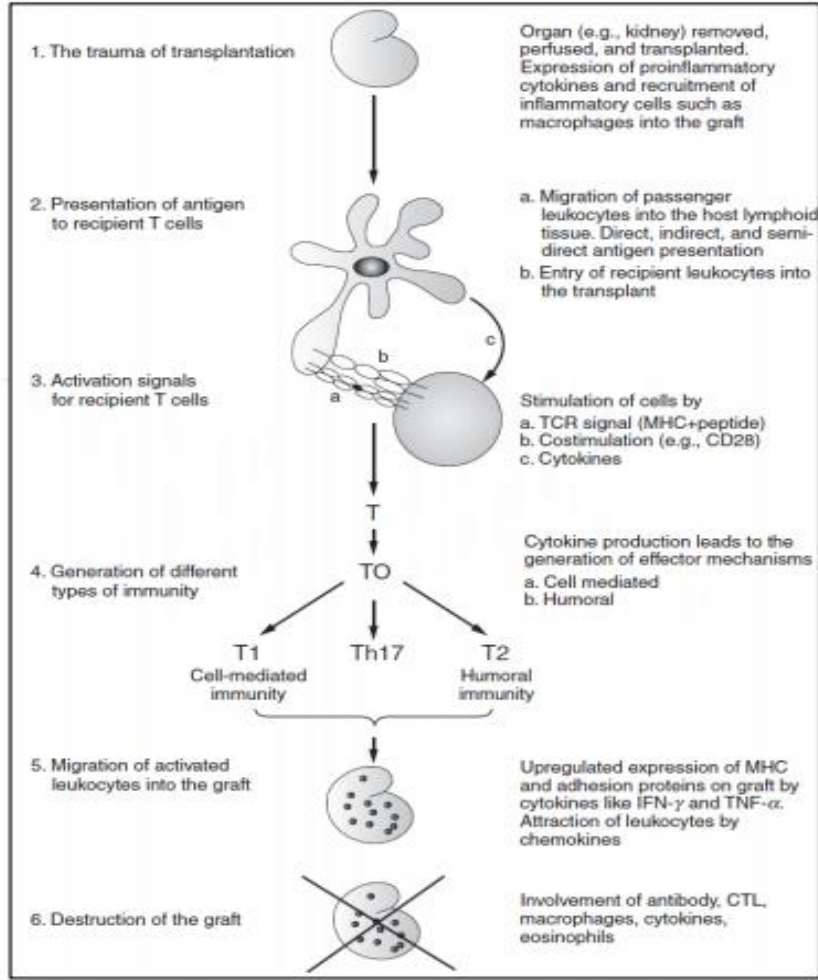
Transplantasyon sırasında vericinin alloantijeni alıcıda immün yanıt oluşturur. Bu yanıt kontrol edilmezse greft kaybına sebep olur. Bu durum allogreft rejeksiyonu olarak tanımlanır. Greft rejeksiyonu esnasında greft disfonksiyonu olmasa dahi spesifik patolojik değişikliklerle kendini gösteren enflamatuvar bir olay meydana gelir. Tüm bu enflamatuvar süreçte hem hücresel hem humoral mekanizmalar devreye girse de temelde T lenfositler rol oynar [8].

Hücre membranı hasarı ve diğer stres faktörleri Toll-like reseptörlere (TLR) bağlanan çeşitli mediatörlerin üretilmesine sebep olur. P-selektin ve integrinler gibi hücre yüzey moleküllerinin yeniden düzenlenmesi, kemokin ve sitokin kaskadlarında amplifikasyon gerçekleşir. Bütün bu değişiklikler, greft dokusuna dendritik hücre, monosit ve lenfosit göçünü teşvik eder. Greft hücrelerinde sentezlenen antijenik yapılar, uyumsuz major histocompatibility complex (MHC) proteinleri ile birlikte doku rejeksiyonu kaskadını başlatır [88]. RTx sonrası immün yanıtın evrimi Şekil 3'te gösterilmiştir.

2.10.1. Hiperakut rejeksiyon

Hiperakut rejeksiyon greftin alıcıya yerleştirilmesinden hemen sonra (dakikalar veya saatler içerisinde) başlayabilir. Donörün HLA veya kan grubu antijenlerine karşı ortaya çıkan antikorlarla tetiklenir. Bu antikorlar yaygın intravasküler pıhtılaşmaya neden olan bir dizi olayı aktive ederek greftin iskemik nekrozuna neden olurlar. Ancak günümüzde yapılan detaylı preoperatif kan grup tiplendirmeleri ve doku uyum testleriyle hiperakut

rejeksiyon belirgin oranda azalmıştır. Hiperakut rejeksiyonun daha önce bir veya daha fazla RTx yapılmış hastalarda görülme olasılığı daha fazladır [89].



Şekil 3. Renal transplantasyon sonrası immün yanıtın evrimi (Ball S ve ark. Immunology of Graft Rejection [90])

2.10.2. Akut rejeksiyon

Akut rejeksiyon RTx'den günler ve haftalar sonra ortaya çıkabilir. Ortaya çıkışına sellüler immünite (T hücre aracılı), humoral immünite (antikor aracılı) veya ikisinin kombinasyonu sebep olabilir.

KDIGO 2021 güncel RTx kılavuzuna göre akut rejeksiyon için risk faktörleri:

- HLA uyumsuzluklarının sayısı (A)
- Daha genç alıcı yaşı (B)
- Daha büyük donör yaşı (B)
- Afrikalı-Amerikalı etnik köken (Amerika Birleşik Devletleri'nde) (B)
- PRA> 0% (B)
- Donöre spesifik antikorun (DSA) varlığı (B)
- Kan grubu uyumsuzluğu (B)
- Greft fonksiyonunun gecikmiş başlangıcı (B)
- Soğuk iskemi süresi> 24 saat (C)

*A: evrensel kabul görülen risk faktörü, B: çoğunluk tarafından kabul görülen risk faktörü, C: tek çalışmayla gösterilmiş risk faktörü

Kadavradan RTx varlığı, pozitif B hücre crossmatch, tedavi uyumsuzluğu, daha önceki rejeksiyon atakları veya yetersiz immünsüpresyon tedavisi uygulanması gibi durumlar da akut rejeksiyonlar için risk oluşturur [91].

Akut antikor ilişkili rejeksiyonlar RTx öncesi mevcut olan ya da RTx sonrası yetersiz immünsüpresyon ya da tedavi uyumsuzluğu gibi nedenlere bağlı de novo oluşan DSA'lar sonucu ortaya çıkar. Klinik olarak sellüler rejeksiyonlara benzemesi ve histolojik olarak çok çeşitli bulgular göstermesi nedeniyle akut antikor aracılı rejeksiyonların tanısını koymak güçtür [8]. Bu nedenle KDIGO 2021 rehberi akut antikor aracılı rejeksiyon için tanısal sınıflamayı şu şekilde yapmıştır:

- Peritübüler kılcal damarların C4d ile boyanması
- Dolaşımdaki anti-HLA DSA varlığı ve
- Peritübüler kılcallarda polimorfonükleer hücrelerin varlığı

Birçok hastada akut rejeksiyon atakları asemptomatik seyreder. Semptomatik vakalarda; ateş, oligüri, greft hassasiyeti gözlenebilir. Tanı için klinik belirteçler yetersizdir ve akut rejeksiyonu öngörmeye yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalarda klinisyenin şüphelendiği ve diğer nedenlerin dışlandığı serum kreatinin yüksekliğinde renal biyopsi akut rejeksiyon için altın standart tanı yöntemidir [92].

Rejeksiyon teşhisine ve rejeksiyon tedavisinin yanıtının izlenmesine yardımcı olmak için, daha az invaziv tekniklere uzun yıllar boyunca çok fazla ilgi olmuştur. Tüm bu alan transplantomik olarak adlandırılmıştır ve genomik, proteomik, metabolomik parametreler içermektedir. Son çalışmalar, moleküler fenotiplerin rejeksiyonu tanımada tek başına histopatolojik tanımlamadan daha duyarlı olabileceğini ve greft sağkalımını belirlemede daha faydalı olabileceğini düşündürmektedir [93]. Bu çalışmalarda, akut rejeksiyon belirteçleri olarak perforin, Fas L, granülizin, granzim B, IL-18, IL-13, IL-15 ve TNF-alfa ile birlikte IL-4 kullanıldığında duyarlılığın yüksek ancak özgüllüğün düşük olduğu görülmüştür. IL-6 akut sellüler rejeksiyonu göstermede yüksek duyarlılıkta olduğu görülmüştür [94]. Benzer şekilde hastanın idrarında tespit edilen hücrelerinin gen transkriptlerinin tespiti umut verici sonuçlara ilişkin bulunmuştur [95]. DNA mikrodizi teknolojisi ve mikroRNA'lar, akut rejeksiyonun moleküler düzeyde aydınlatılmasında muhtemelen yardımcı olacak diğer yöntemler olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte bu teknikler hala büyük ölçüde araştırma seviyesindedir ve henüz yaygın kullanımı bulunmamaktadır [93].

Allogreft biyopsisinde akut rejeksiyon düşündüren immünreaktif hücrelerle karakterize patognomonik histopatolojik değişikliklerin olduğu, ancak böbrek disfonksiyonunu gösteren klinik ve laboratuvar bulgularının olmadığı duruma subklinik rejeksiyon denir. Subklinik rejeksiyon klinik bozulma olmaksızın histopatolojik lezyonların varlığıdır. Hastalarda böbrek fonksiyonları stabil kaldığından ancak biyopsi ile tanı konulabilir. Bununla birlikte subklinik rejeksiyon tanısal yaklaşımında protokol biopsilerinin yapılması halen tartışmalıdır [96].

Akut rejeksiyon tedavisi dolaşan antikorların uzaklaştırılması (plazmaferez ve diğer immünadsorpsiyon yöntemleri), antikorların nötralizasyonu (intravenöz immünglobulin), T hücre yanıtının baskılanması (ATG, CNI, MMF, yüksek doz kortikosteroid), B

hücrelerinin baskılanması (rituksimab, MMF, intravenöz immünglobulin), plazma hücrelerinin baskılanması (bortezomib), terminal kompleman yolağının inhibisyonu (eculizimab), IL-2 reseptör antagonistleri (basiliksımab, daclizumab) ve splenektomi içerir [97, 98]. Günümüzde potent immünsüpresif tedavilerin kullanımı ile akut rejeksiyon oranları %10 düzeylerine düşmüştür. Akut rejeksiyonun zamanlaması ve türü, ciddiyeti, nüksü ve tedavi yanıtı uzun dönem greft sağ kalımı ile ilişkilidir [99].

2.10.3. Kronik allogreft nefropatisi

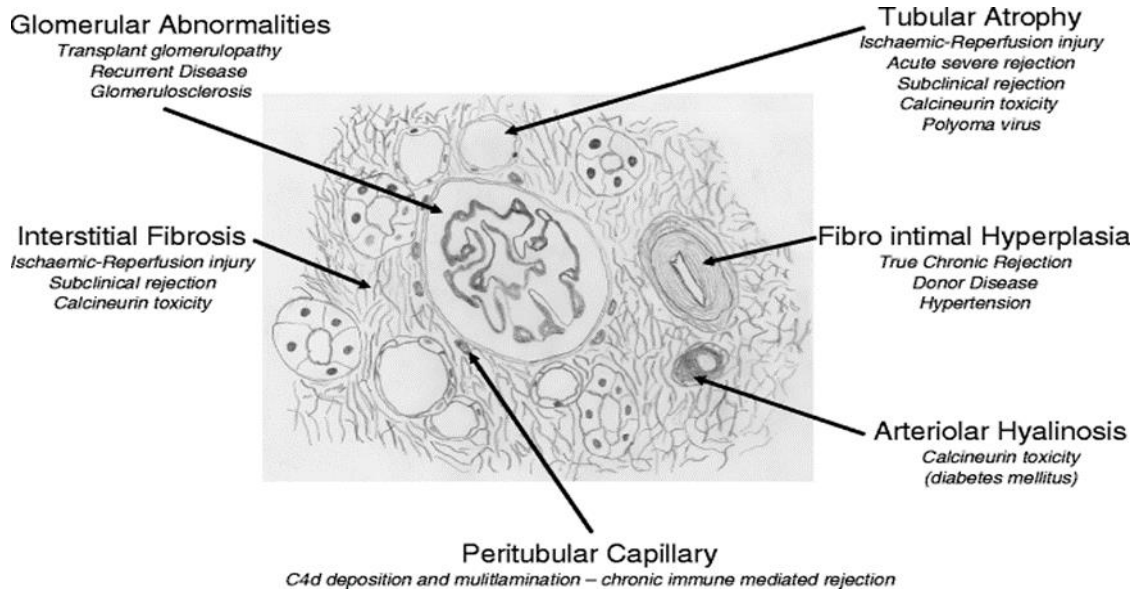
Kronik allogreft nefropatisi (disfonksiyonu) ya da eski adıyla kronik rejeksiyon, yavaş tip rejeksiyon olarak tanımlanmakta olup, RTx sonrası greft disfonksiyonu ve kaybının en yaygın nedenlerinden biridir. RTx sonrası ilk bir yıl içerisinde oluşabileceği gibi, seneler içerisinde de kronik allogreft nefropatisine bağlı olarak greft kaybı gerçekleşebilir. Kronik allogreft nefropatisi, allogreftin kronik interstiyel fibrozisi ve tübüler atrofisini belirtmek için kullanılan histopatolojik bir tanımlamadır. Mekanizması tam çözülemese de patogenezinde sıcak/soğuk iskemi, reperfüzyon hasarı, artmış immünolojik yanıt ve diğer enflamatuar süreçler yer almaktadır. Bunların sonucunda dokuda fibrozis gözlenmektedir [7].

Greftte gerçekleşen kronik enflamasyon sonucu alıcı lenfosit ve monositleri sitokin fırtınası oluşturarak büyüme faktörlerinin salgılanmasını sağlar. Bu durum miyofibroblastların ve düz kas hücrelerinin vasküler duvarda çoğalmasına, fibroblastlarda kollajen sentezinin artmasına yol açar. Sonuçta aşırı interstiyel fibrozis, tübüler atrofi ve vasküler intimal kalınlaşma ile karakterize kronik allogreft nefropatisi histopatolojik bulguları ortaya çıkar [9].

Kronik allogreft nefropatisi etyolojisinde akut hücresel/humoral rejeksiyonlar, CNI nefrotoksitesi, hipertansif nefroskleroz, viral enfeksiyonlar (BKV nefropatisi, CMV enfeksiyonu), iskemi-reperfüzyon hasarı, RTx sonrası akut tübüler nekroz, primer hastalık nüksü veya de novo böbrek hastalığı gibi çeşitli faktörler yer alır. Birçok erişkin ve pediatrik çalışmada RTx sonrası ilk 1 yıl içerisinde geçirilen akut rejeksiyon ataklarının kronik allogreft nefropatisi riskini arttırdığı gösterilmiştir. Akut rejeksiyon

öyküsü olan hastalarda, hiç akut rejeksiyon gelişmemiş hastalara kıyasla daha fazla kronik allograft nefropatisi gelişme riski olduğu da bilinmektedir. Geçirilen akut rejeksiyon ataklarının sayısı da kronik allograft nefropatisi için önemli bir risk faktörüdür. Benzer şekilde Clayton ve ark. çalışmasında Avustralya ve Yeni Zelanda Diyaliz ve Transplant Kayıtlarından alınan veriler doğrultusunda 1997-2017 yılları arasında RTx yapılan 13614 RTx'li hasta analiz edilmiş, bunların %21,4'ünde akut rejeksiyon gözlenmiş ve akut rejeksiyon varlığı kronik allograft nefropatisi ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur [8].

Kronik allograft nefropatisi kesin tanısı allograft biyopsisi ile mümkündür. Kronik interstisyel fibrozis ve tübüler atrofinin ciddiyetine ve biyopsi örneğinde etkilenen korteks alanına göre hafif, orta veya şiddetli olarak derecelendirilir. Banff kriterlerine göre, Grade I'de (hafif düzey) kortikal alanın %25'ine kadar, Grade II 'de (orta düzey) kortikal alanın %26-50'sini kapsayacak şekilde, Grade III 'de (şiddetli düzey) kortikal alanın %50'sinden daha fazlasında interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi görülmektedir. [7]. Kronik allograft nefropatisinin histopatolojik özellikleri şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. Kronik allograft nefropatisinin histopatolojik özellikleri

2003 yılında Banff kriterlerine C4d boyamasının eklenmesi, kronik antikor aracılı rejeksiyonun destekleyici tanısına olanak sağlamıştır. C4d, antikor aracılı rejeksiyonu ve kompleman aktivasyonunu gösteren pozitif bir belirteçtir. Akut rejeksiyonda, erken açıklanamayan primer allograft disfonksiyonunda ve özellikle transplant glomerülopatisinin mevcut olduğu kronik allograft nefropatisinde rol oynamaktadır [100]. Peritübüler kılcal damarlardaki C4d birikintileri ilk olarak Feucht ve ark. tarafından “yüksek immünolojik riskte” (yüksek PRA saptanan) hastalardan alınan biyopsilerde gösterilmiş olup, daha kötü greft sağkalımı ile ilişkilendirilmiştir [101].

Serum kreatininindeki değerlerinde artış ile kendinin gösteren böbrek fonksiyon testlerinde progresif bozulma, proteinüri ve hipertansiyon gelişimi kronik allograft nefropatisine karşı uyarıcıdır. Kronik allograft nefropatisini gösteren klinik testlerin duyarlılığı düşüktür, altta yatan patolojik değişikliklerin ciddiyetini göstermede de yetersiz bulunmuştur. Greftte meydana gelen değişikliklerin şiddeti hastadan hastaya değişken olmakla birlikte, genellikle progresif ve geri dönüşüzdür [7].

2.11. Renal transplantasyon sonrası hipertansiyon, büyüme ve gelişme

2.11.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon ve hipertansiyona sekonder oluşan kardiyovasküler hastalıklar RTx sonrasında oldukça yaygındır ve kronik allograft nefropatisi gelişimi açısından bir risk faktörüdür. Hipertansiyon zemininde gelişen kardiyovasküler hastalıklarda RTx sonrası mortalitenin en önemli etkenlerinden biridir [102]. RTx sonrası hipertansiyonun nedenleri başta donör ve alıcılarla ilişkili çeşitli faktörler olmak üzere, CNI gibi immünsüpresif tedaviler ve cerrahi komplikasyonlardır (renal arter darlığı ve üreter obstrüksiyonu) [103]. RTx sonrası hipertansiyon nedenleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. RTx sonrası hipertansiyon nedenleri

İlişkili faktörler	Nedenleri
İmmünsüpresif tedaviler	Steroidler Siklosporin Takrolimus
Greft durumu	Gecikmiş greft fonksiyonu Akut rejeksiyon Kronik allogreft nefropatisi De novo hastalık oluşumu Primer hastalık nüksü
Alıcı faktörleri	Primer hipertansiyon Obezite Sekonder hiperparatiroidizm
Donör faktörleri	Önceden var olan donör hipertansiyonu İleri donör yaşı Kadın cinsiyet Sağ böbrek kullanımı
Cerrahi	Renal arter stenozu Soğuk ve sıcak iskemi zamanı Renal arter ve ven anastomoz süresi

RTx ile izlenen pediatrik hastalarda hipertansiyon prevalansı %50-80 arasında seyretmektedir. Uzun süreli ve kontrolsüz hipertansiyon, allogreft disfonksiyonu, erken kardiyomiyopati ve erken ateroskleroz gibi çeşitli uç organ hasarına yol açar. Hipertansiyonun sıkı kontrol ve tedavisi, genç RTx alıcılarında greft kaybını geciktirmek ve semptomatik kardiyovasküler hastalık gelişimini önlemek amacıyla RTx izleminin önemli bir parçasıdır [104].

Mark ve ark. yaptığı bir retrospektif çalışmada 1978-1998 yılları arasında RTx yapılan, en az 1 yıldır fonksiyone allogreft ile izlenen olan ve sistolik hipertansiyonu olan toplam 159 pediatrik hastanın 1 yıl sonra donör tipi, RTx gerektiren primer böbrek hastalığının nedeni, akut rejeksiyon varlığı ve allogreft fonksiyonu gibi değişkenlerden

bağımsız olarak önemli ölçüde daha yüksek greft kaybı oranına sahip olduğu saptanmıştır [105].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 16 yaş üstü 43 RTx'lı hasta değerlendirilmiş, RTx sonrası hipertansiyon riskinde artış görülmekle birlikte, sol ventrikül hipertrofisi ve doğrudan kardiyovasküler hastalık insidansında RTx sonrası azalma olduğu görülmüştür, bu durum volüm yüklenmesinin nakil sonrası azalmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür[106].

2.11.2. Büyüme ve gelişme

RTx hastaları için normal büyüme ve gelişme, yaşam kalitesi açısından önemli bir etmendir. Bununla birlikte RTx sonrası genellikle yeterli büyüme sağlanamamakta, RTx öncesi büyüme geriliği telafi edilememekte ve hastalar çoğu zaman persentil eğrisinin altında kalmaktadır [107].

Ülkemizde 2019 yılında yapılan bir çalışmada $17,0 \pm 2,9$ yıl ve ortalama RTx sonrası süresi $4,2 \pm 2,0$ yıl olan 37 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalarda boy ve ağırlık standart deviasyon skorları (SDS) RTx öncesi döneme göre çok daha iyi olmasına rağmen, RTx sonrası büyümenin beklenenden daha az olduğunu görülmüştür. Bu çalışmada hastalarda RTx sonrası büyümeyi etkileyen en önemli faktörler RTx öncesi boy SDS'nin derecesi ve KBH süresi olarak bulunmuştur [108].

RTx sonrası büyümenin yakalanması RTx yaşı ile ters orantılıdır. RTx yapılma yaşı açısından erken çocukluk ve bebeklik dönemi ile okul çağı ve ergenlik kıyaslandığında ilk grupta optimal büyümenin yakalanmasının daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir [108]. NAPRTCS 2006 raporunda sadece bebekler ve okul öncesi çağındaki çocuklar (2-5 yaş) RTx sonrası büyüme eğrilerini yakalamıştır. Büyümenin yakalanması esas olarak RTx sonraki ilk 2 yılda meydana gelmiştir [109].

RTx sonrası büyüme üzerine en önemli etmenlerden biri de steroid tedavisidir. Steroid tedavisi, hem hipotalamus-hipofiz aksı, BH, IGF-1 eksenine müdahale ederek, hem de

kemik oluşumu üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olarak büyümeyi inhibe eder [110]. GFH ile boy uzama arasında da korelasyon oluşu bilinmektedir. Nissel ve ark.'ın 8,5 yıl boyunca 37 pediatrik RTx hastasını izledikleri bir çalışmada GFH hızının büyümeyi yakalama ve pubertal uzama ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermişlerdir [111].

RTx yapılan pediatrik olgularda boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (3 yaşından küçük çocuklarda baş çevresi) dahil olmak üzere antropometrik parametreler, 3 yaşından küçük çocuklarda 3 ayda bir, daha sonra son boya ulaşılan kadar her 6 ayda bir izlenmelidir [107].

RTx uygulanan hastaların yaşam kalitesi açısından değerlendirildiği bir çalışmada çocukluk çağında RTx yapılmış erişkin hasta grubu incelenmiş ve kısa boyun uzun dönemde daha düşük eğitim seviyesi ve yaşam kalitesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur [112].

2.12. Enflamatuvar belirteçler, nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı

Periferik kandan bakılan tam kan sayımı incelemesi ile hemoglobin, lökosit (lenfosit ve nötrofil sayı ve yüzdeleri) ve trombosit (platelet) sayıları belirlenir. Bu parametreler içerisinde yer alan nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (TLO) da kolayca hesaplanabilen değerlerdir. Her iki parametre enflamasyon belirteci olarak kabul edilmekte ve bazı hastalıklarda hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılmaktadır [113].

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada NLO ve TLO, solid tümörlerin prognoz takibinde, kronik kalp hastalığı olan hastalarda miyokard kapasitesi izleminde ve romatolojik hastalık izleminde sıklıkla kullanılmaktadır. [114] [115] [116]. Örneğin sistemik lupus eritomatozus, polimiyalji ve romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklarda, remisyon dönemlerine kıyasla atak dönemlerinde NLO ve TLO değerleri yüksek bulunmuş ve birçok çalışmada prognozu kesin tahmin edemese de hasta izleminde yararlı bir biyobelirteç oldukları sonucuna varılmıştır [11-13].

NLO'nun sistemik enflamasyon varlığında, bazı jinekolojik ve gastrointestinal kanserlerde ve bazı kardiyovasküler hastalıklarda da arttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde TLO değeri de çeşitli periferik vasküler hastalıklar, koroner arter hastalıkları, bazı jinekolojik ve hepatobiliyer malignitelerde yüksek bulunmuş ve bu durum kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [117, 118].

IgA vaskülitli olan 71 hasta ve 43 sağlıklı çocuğun değerlendirildiği bir pediatrik çalışmada NLO ve TLO parametreleri sağlıklı grupla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Vaskülit enflamatuvar bir süreçtir, tüm enflamatuvar süreçlerde olduğu gibi IgA vaskülitinde de nötrofil ve trombositler sitokin fırtınası ve hastalık aktivasyonunda etkin mediatörlerdir. Bu çalışmada bu parametrelerin doğrudan değerleri yerine lenfosit oranları değerlendirildiğinde daha anlamlı bir prognostik değere sahip olduğu gözlenmiştir. Nötrofillerin enflamatuvar mekanizmanın aktif hücreleri olması ve bağışıklık sisteminin diğer hücrelerinin aktivasyonunu, düzenlenmesini ve işlevini de etkilemelerinden dolayı NLO daha yüksek enflamasyon ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada TLO'nun anlamlı yüksekliği; aktive trombositlerin, enflamatuvar mediyatörlerin salınması ve diğer hücrelerle etkileşimlerini etkileyen yüzey moleküllerinin (P-selektin, E-selektin dahil) sunumu yoluyla sistemik enflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynamasına bağlanmıştır. Çalışmada hastalığın şiddetinin belirlemek için artrit, gastroistestinal semptom ve böbrek tutulumuna göre skorlama sistemi kullanılmış olup, şiddetli ve hafif grup arasında NLO veya TLO açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir. Bununla birlikte, her iki parametre kıyasladığında NLO'nun daha değerli bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır [119].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada pediatrik travma hastalarında NLO ve TLO değerlerinin mortaliteyle ilişkisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 358 travma hastasının incelendiği bu çalışmada NLO ve TLO değerleri, hayatta kalanlarda hayatta kalmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır. Bunun sebebi olarak da travma sonrası gelişen mortalitenin en önemli sebeplerinden olarak görülen sistemin enflamatuvar yanıt tablosunda belirgin lenfosit yüksekliği olması düşünülmüştür [120]. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada 2015-2016 yılları arasında akut apandisit nedeniyle küratif cerrahi uygulanan toplam 334 çocuk hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmada NLO ve TLO değerleri yüksek seyreden hastalarda

akut appendisite sekonder komplikasyon görülme oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir [121].

Literatürde nefrolojik hastalıklarda renal fonksiyonların takibinde ya da RTx'li hastaların izleminde NLO ve TLO değerlerini inceleyen az sayıda çalışmada bulunmaktadır [14] [15]. Güncel bir çalışmada 2001-2015 yılları arasında RTx yapılan 135 hasta RTx öncesi dönemde ve RTx sonrası 1., 3., 6., 12. ayda ve 3. yılda değerlendirilmiştir. Bu hastalarda RTx sonrası ilk bir ay içerisinde NLO'nun yüksek seyrettiği, RTx sonrası 3 ay içerisinde kademeli olarak azalıp sonrasında stabil kaldığı gösterilmiş, bu durum NLO'nun bir enflamatuvar süreç belirteci olmasına bağlanmıştır [14]. RTx uygulanmış 51 erişkin hastanın değerlendirildiği bir diğer çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon saptanan 22 hastanın NLO değerleri diğer hastalara göre anlamlı yüksek saptanmış, bu nedenle bu hasta grubunda NLO'nun akut rejeksiyonların saptanmasında kolayca elde edilebilen ve yararlı bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır [15]. Pediatrik RTx hasta grubunda ise bu oranları değerlendiren örnek bir çalışma bulunmamaktadır.

2.13. Çalışmanın amacı

Yukardaki bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı 2000-2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda en az 5 yıl süreyle takip edilmiş olan RTx hastalarının izleminde NLO ve TLO değerlerinin akut rejeksiyon atakları ile ilişkisini değerlendirmek ve kronik allograft nefropatisini belirlemedeki rolünü araştırmaktır. Çalışmamızda ayrıca NLO ve TLO değerlerinin böbrek disfonksiyonunu gösteren diğer parametreler ile korelasyonu incelenecek ve maliyeti düşük olan ve kolayca yapılabilen bu tetkiklerin uzun dönem böbrek sağ kalımını belirlemede prognostik bir belirteç olarak rutin değerlendirmede kullanılıp kullanılamayacağı da araştırılacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 2000-2020 yılları arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen kan grubu uyumlu RTx yapılmış ve en az 5 yıl süreyle merkezimizde düzenli izlemi olan 5-18 yaş aralığında olgular dahil edildi. İkincil RTx öyküsü ya da eşlik eden malignitesi olan ve izlem süresi 5 yıldan az olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Çocuk Nefroloji Bilim Dalı dosya kayıtlarından incelenerek hastaların yaşı, cinsiyeti, antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy), primer hastalıkları, RTx öncesi KBH süresi, RTx öncesi diyaliz varlığı/tipi/süresi, RTx yapılma yaşı, RTx dönemindeki vücut ağırlığı ve boy değerleri, ek hastalık varlığı, kullanılan indüksiyon/idame immünsüpresif tedaviler, RTx sonrası böbrek biyopsisi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon ataklarının tarihleri, viral veya bakteriyel enfeksiyonların varlığı ve oluş zamanları ve 5 yıllık izlem süresince biyopsi ile kanıtlanmış kronik allograft nefropatisi gelişen olgular da kaydedildi.

Hastaların RTx öncesi son kontrollerindeki ve RTx sonrası 1., 3., 6. ay, 1., 2., 3., 4. ve 5. yıl vizitlerindeki dosya verileri incelenerek tam kan sayımı (Hb, lökosit, trombosit sayıları ve bu tahlilden hesaplanan NLO ve TLO değerleri), kan biyokimyası ve böbrek fonksiyon testleri (kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, albümin, ürik asit, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor), akut faz belirteçleri (C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin) ve idrar protein atılımı miktarı (spot idrarda protein/kreatinin oranları ya da varsa 24 saatlik idrarda protein atılım miktarı) kaydedildi. Hastalarda TLO ve NLO değerleri eş zamanlı diğer böbrek fonksiyon parametreleri ile karşılaştırıldı. Böbrek fonksiyonlarının takibinde GFH, BUN, serum kreatinin, ürik asit değerleri ve idrarda protein atılımı miktarı esas alındı. Dosya kayıtlarında eksiklik olması durumunda hastaların kan sayımı veya kan biyokimyası parametreleri hastanemiz veri tabanı olan “Nucleus” programından geriye dönük olarak tarandı.

Hastalarda akut rejeksiyon atağı dönemindeki kan parametreleri ve NLO VE TLO değerleri kaydedildi. Bu değerler rejeksiyon atağının hemen öncesindeki ölçümler ile karşılaştırıldı. Hastaların planlanan vizitlerinde eşlik eden akut enfeksiyonları olması

durumunda mevcut vizitindeki kan parametreleri değil, en yakın akut klinik durumunun geçtiği vizitteki kan parametreleri kullanıldı.

Hastaların primer hastalığı, RTx yapılma yaşı, RTx tipi (canlı/kadavra), kullandığı immünsüpresif tedaviler, varsa ek hastalığı, yaş ve cinsiyeti gibi etmenlerin kronik allogreft nefropatisi üzerine etkisi incelendi. Hastaların akut rejeksiyon atakları atakların olmadığı dönemlerle karşılaştırıldı ve bunun kronik allogreft rejeksiyonu üzerindeki etkisi değerlendirildi.

Çalışmamız 29.01.2021 tarihli Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 244 numaralı karar ile onay almıştır.

3.1. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için SPSS Statistics 23 programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma), normal dağılıma uymayan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi, iki sayısal değişken arasındaki ilişki için Pearson korelasyon testi, işlem öncesi, sonrası ve sonrası değişimlerin incelenmesinde tekrarlı ölçümler varyans analizi, bağımlı değişkenler üzerinde tek bir faktörün incelenmesi için de tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 2000-2020 yılları arası Gazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nefroloji bölümünce takipli en az 5 yıl önce RTx yapılan hastalar incelenmiştir. Başlangıçta değerlendirilmeye alınan hastaların toplamı 71'di. 1 hasta 5 yıllık izleminde kaybedilmesi nedeniyle, 9 hasta eski sistem bilgilerine erişilememesi ve 3 hasta da ek malignitesi olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Bu nedenle toplam 58 RTx olgusunun verileri incelendi.

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 58 hastanın ortalama yaşı $16,1 \pm 2,1$ olup, %37,9'u (n=22) kız, %62,1'i erkek (n=36) olup, hastaların cinsiyet dağılımları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hasta cinsiyetleri

Cinsiyet	Sayı	Yüzde (%)
Erkek	36	62,1
Kız	22	37,9
Toplam	58	100,0

Hasta grubu SDBY'ne neden olan olan primer hastalığa göre değerlendirildiğinde en yüksek oranda böbreğin ve üriner sistemin diğer konjenital anomalileri (CAKUT) grubu %41,4 (n=24) oluşturmaktaydı. Bu gruptaki hastalarda en sık tanının izole VUR %27,7 (n=16) olduğu görüldü. İkinci sıklıkla neden olarak siliyopatiler %20,7 (n=12) olup, bu grupta en sık nefronofitizis %13,8 (n=8) olarak belirlendi. Çalışma grubunda glomerülonefritler %17,2 (n=10) oranında saptanmış olup, bu grupta en sık tanı FSGS (%8,6, n=5) idi (Tablo 9).

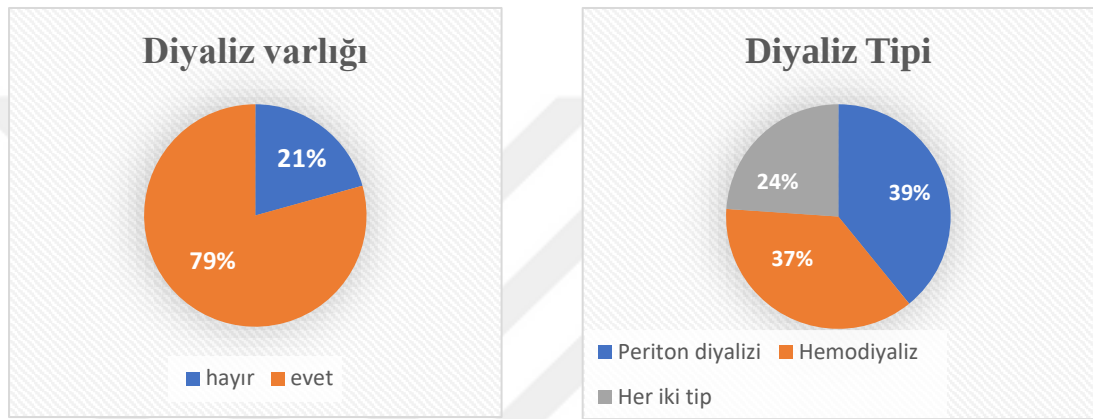
Tablo 9. Hasta grubunda SDBY nedenleri

Primer Hastalığı	Sayı	Yüzde (%)
CAKUT	24	41,4
VUR	16	27,6
VUR+PUV	3	5,2
PUV	1	1,7
Hipoplazi/aplazi	4	6,9
Siliyopatiler	12	20,7
Polikistik böbrek hastalığı	4	6,9
Nefronofitizis	8	13,8
Glomerulonefritler	10	17,2
FSGS	5	8,6
PAN	1	1,7
HUS	2	3,4
Diğer GN	2	3,4
Sistinozis	1	1,7
Hiperokzalüri	1	1,7
Nedeni bilinmeyen	10	17,2
Toplam	58	100,0

***CAKUT: böbreğin ve üriner sistemin diğer konjenital anomalileri, VUR: Vezikoüretral reflü, PUV: Posterior üretral valv, HUS: Hemolitik Üremik Sendrom, FSGS: Fokal Segmentel Glomerulonefrit, PAN: Poliartritis nodosa, GN: Glomerulonefrit*

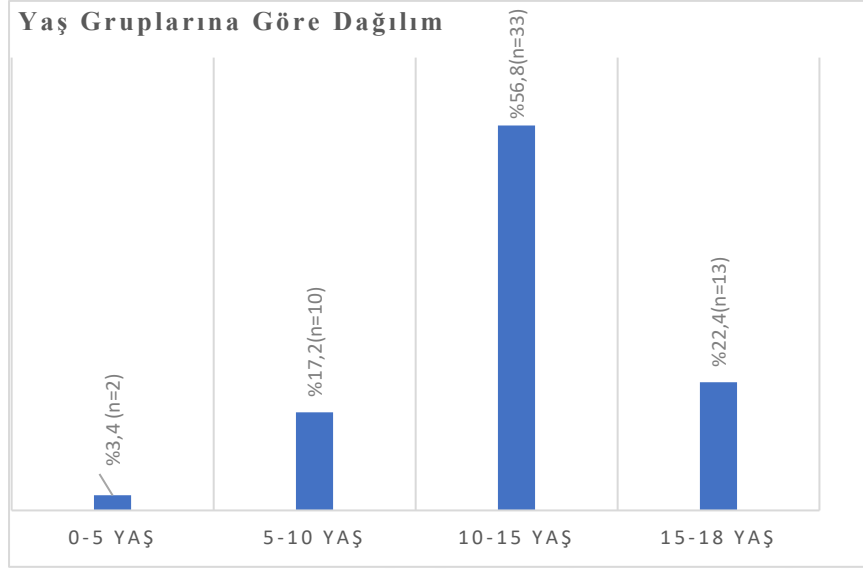
Hastaların tanı anı yaşları dosyalarından incelendiğinde 0-5 yaş grubunda en fazla RTx gerektiren primer böbrek hastalığının VUR olduğu belirlendi. Tanı yaşının ilerlemesiyle sekonder glomerüler hastalıkların ortaya çıktığı gözlemlendi. Sekonder glomerüler hastalık ortaya çıkan grubun yaş ortalaması 13,1±3,2'ydi. Yalnızca 2 hasta 0-5 yaş grubundaydı (%5,4).

Hastaların RTx öncesi ortalama KBH süresinin ortalama $3,9 \pm 2,9$ yıl (1-14 yıl) olduğu gözlemlendi. Olguların %21'sinin (n=12) RTx öncesinde diyaliz tedavisi almadığı, %79'unun (n=46) RRT olarak HD ve/veya PD tedavisi aldığı belirlendi. Diyaliz öyküsü olan olguların %39'unda (n=18) sadece PD, %37'sinde (n=17) sadece HD, %24'ünde (n=11) ise her iki tip diyaliz tedavisinin uygulandığı görüldü (Şekil 5). Hastaların ortalama diyaliz süreleri $1,8 \pm 1,6$ 'ydı. PD uygulanma süresi HD uygulanma süresinde daha uzundu (PD için $2,5 \pm 2,0$ yıl ve HD için $1,0 \pm 1,4$ yıl ($p < 0,01$)).



Şekil 5. Hastalarda RTx öncesi diyaliz tedavisi varlığı ve tipleri

Çalışma grubunda ortalama RTx yapılma yaşı $12,7 \pm 3,1$ yaş idi (5-18 yaş). En çok RTx yapılan yaş grubu 10-15 yaştı (%56,8, n=33). Hastalarda RTx yapılma yaşının dağılımı Şekil 6'da verilmiştir. Hasta grubunda kız ve erkek hastalar arasında RTx yapılma yaşı açısından fark saptanmadı ($p > 0,05$).



Şekil 6. Çalışma grubunda RTx yapılma yaşının dağılımı

Çalışma grubundaki 58 hastanın %24,2'sinin (n=14) kadavradan, %75,8'inin (n=44) ise canlı vericiden RTx olduğu görüldü. Canlı vericilerin %72,7'sinin (n=32) birinci derece akraba olduğu gözlemlendi. Kız hastaların %22,7'sinin (n=5) kadavradan, %77,2'sinin (n=17) canlı vericiden; erkek hastaların %25'inin (n=9) kadavradan, %75'inin (n=27) ise canlı vericiden RTx olduğu belirlendi (Tablo 10). Çalışmamızda kız ve erkek hastalar arasında RTx tipi açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,84).

Tablo 10. Hastalarda RTx tipleri ve cinsiyetlere göre dağılımı

		RTx Tipi	
		Kadavra (n/%)	Canlı (n/%)
Hasta Cinsiyeti	Kız	5/8,6	17/29,3
	Erkek	9/15,5	27/46,5
	Toplam	14/24,1	44/75,8

*RTx: Renal transplantasyon

Çalışma grubundaki hastaların %24,1'inde (n=13) SDBY'ne yol açan primer böbrek hastalığı dışında ek sorunların olduğu görüldü. Buna göre olguların %3,4'ünde (n=2) dilate kardiyomiyopati (DKMP), %1,7'sinde (n=1) epilepsi, %1,7'sinde (n=1) ailevi Akdeniz ateşi (FMF), %3,4'ünde (n=2) BH eksikliği, %1,7'sinde (n=1) hipotiroidi, %3,4'ünde (n=2) işitme azlığı, %1,7'sinde (n=1) katarakt, %3,4'ünde (n=2) konjenital hepatik fibrozis (KHF) ve portal hipertansiyon (PHT) birlikteliği ve %1,7'sinde (n=1) meningomyelosel tanıları mevcuttu (Tablo 11). FMF hastalığı olan hastanın primer hastalığı nedeni bilinmeyen glomerülonefrit olup bu hastada amiloidoz saptanmadı.

Tablo 11. Hastaların RTx dönemindeki ek hastalıkları

Ek hastalık	n/(%)
DKMP	2/3,4
Epilepsi	1/1,7
FMF	1/1,7
BH eksikliği	2/3,4
Hipotiroidi	1/1,7
İşitme azlığı	2/3,4
Katarakt	1/1,7
KHF+PHT	2/3,4
Meningomyelosel	1/1,7

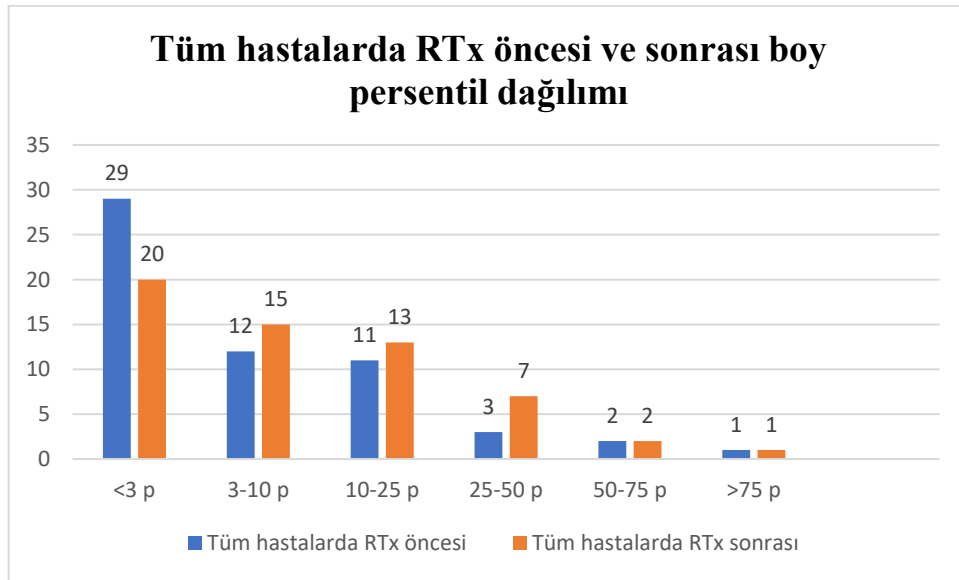
*DKMP: Dilate kardiyomiyopati, FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi, BH: Büyüme hormonu, KHF: Konjenital hepatik fibrozis, PHT: Portal hipertansiyon

4.2. Renal transplantasyon öncesi ve sonrası antropometrik değerlendirme

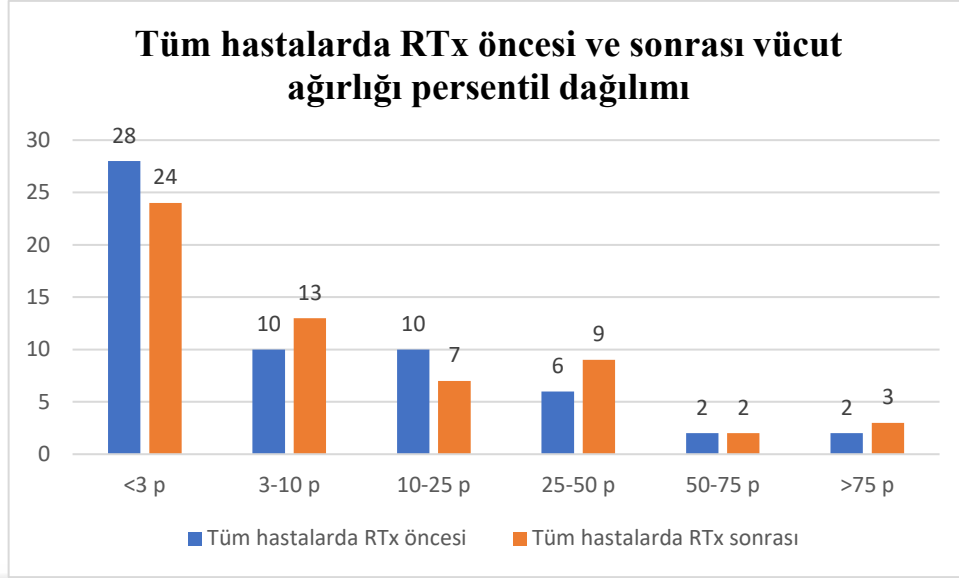
RTx öncesi dönemde tüm hastaların boy persentilleri incelendiğinde %50'sinde boyun <3p olduğu (n=29), %20,7'sinde 3-10p (n=12), %18,9'unda (n=11) 10-25p, %5,1'inde (n=3) 25-50p, %3,4'ünde (n=2) 50-75p ve %1,7'sinde (n=1) >75p olduğu görüldü. RTx

sonrası 5.yıl kontrollerinde tüm hastaların boy persentil değerleri incelendiğinde olguların %34,5'inin hala <3p (n=20) olduğu görüldü. Çalışmamızda bu dönemde %25,8'inin 3-10p (n=15), %22,4'ünün 10-25 p (n=13), %12'sinin 25-50 p (n=7), %3,4'ünün 50-75p (n=2) ve %1,7'sinin de >75p (n=1) olduğu görüldü.

RTx öncesi dönemde tüm hastaların vücut ağırlığı persentilleri incelendiğinde %48,2'sinde vücut ağırlığının <3p olduğu (n=28), %17,2'sinin 3-10p (n=10), %17,2'sinin (n=10) 10-25p, %10,3'ünün (n=6) 25-50p, %3,4'ünün (n=2) 50-75p ve %3,4'ünün (n=2) >75p olduğu görüldü. RTx sonrası 5. yıl kontrollerinde tüm hastaların vücut ağırlığı persentil değerleri incelendiğinde olguların %41,3'ünün hala <3p (n=24) olduğu görüldü. Bu dönemde %22,4'ünün 3-10p (n=13), %12'sinin 10-25 p (n=7), %15,5'inin ise 25-50 p (n=9), %3,4'ünün 50-75p (n=2) ve %5,1'inde >75p (n=3) olduğu görüldü. Şekil 7 ve 8'de tüm hastalarda RTx öncesi ve sonrası boy ve vücut ağırlığı persentil dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 7. Tüm hastalarda RTx öncesi ve sonrası boy persentil dağılımı



Şekil 8. Tüm hastalarda RTx öncesi ve sonrası vücut ağırlığı persentil dağılımı

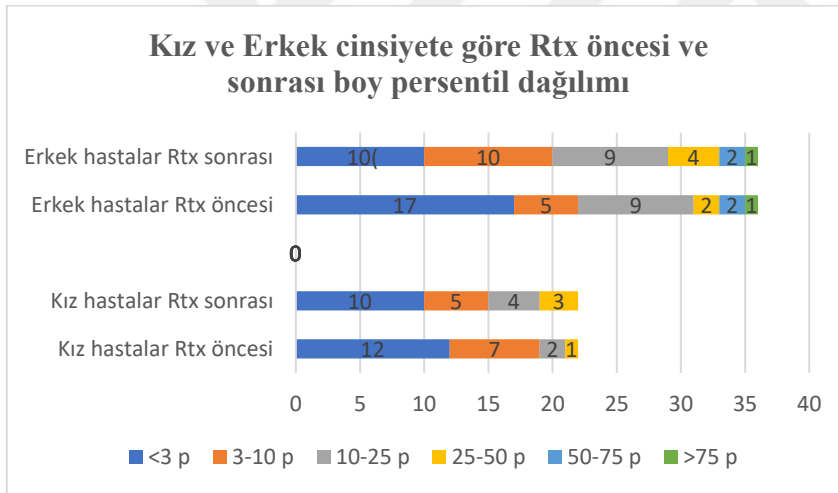
RTx öncesi dönemde kız hastaların boy persentilleri incelendiğinde kız olguların %54,5'inde boyun <3p (n=12), %31,8'inde ise 3-10p (n=7) olduğu görüldü. Kız olguların %9,1'inde boy 10-25p (n=2) iken, sadece %4,5'unda 25-50p (n=1) idi. Çalışmamızda boyu >50p olan kız hasta yoktu. RTx sonrası 5. yıl kontrollerinde kız hastaların boy persentil değerleri incelendiğinde olguların %45,4'ünün hala <3p (n=10) olduğu görüldü. Çalışmamızda bu dönemde %22,7'sinin 3-10p (n=5), %18,1'inin 10-25 p (n=4), %13,6'sının ise 25-50 p (n=3) olduğu belirlendi. RTx sonrası 5. yıl kontrollerinde boy persentili >50p olan hasta yoktu.

RTx öncesi dönemde kız hastaların vücut ağırlığı persentilleri incelendiğinde bu olguların %63,6'sında vücut ağırlığı <3p (n=14) iken, %18,1'inde 3-10p (n=4) ve %18,1'inde 10-25p (n=4) idi. Çalışmamızda bu dönemde vücut ağırlığı >25p olan kız hasta yoktu. RTx sonrası 5. yıl ölçümlerde olguların %54,5'inde vücut ağırlığı <3p olduğu görüldü (n=12). Bu dönemde olguların %22,7'sinde vücut ağırlığı 3-10 p (n=5), %4,5'inde 10-25p (n=1), %15,1'inde ise 25-50p (n=4) idi. RTx sonrası 5. yıl kontrolünde vücut ağırlığı >50p olan hasta yoktu.

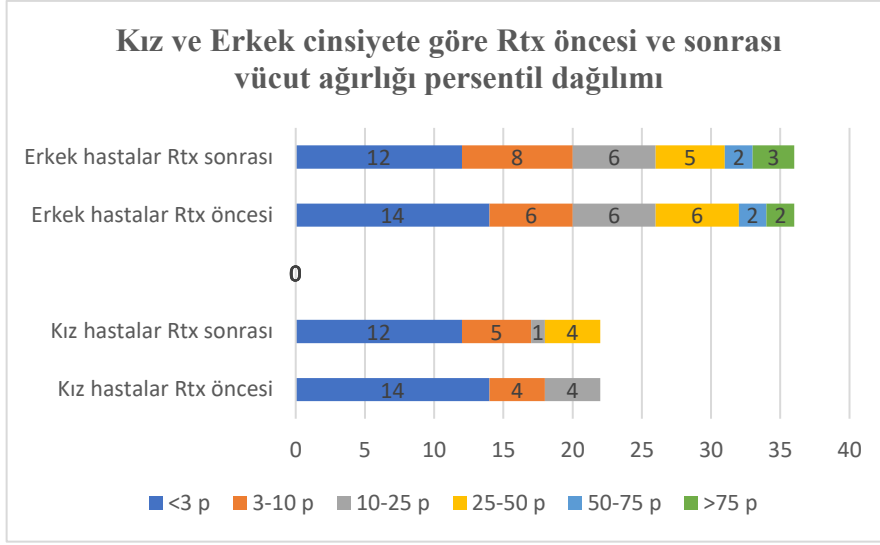
Benzer şekilde RTx öncesi dönemde erkek olguların %47,2'sinde boy <3p idi (n=17). Bununla beraber bu olguların %13,8'inde (n=5) boy 3-10p, %25'inde 10-25p (n=9),

%5,5'inde 25-50p (n=2), %5,5'inde 50-75p (n=2) ve %2,7'sinde >75p idi (n=1). RTx sonrası 5. yıl kontrollerinde olguların %27,7'sinde boyun <3p (n=10), %27,7'sinde 3-10p (n=10), %25'inde 10-25p (n=9), %11,1'inde 25-50p (n=4), %5,5'inde 50-75p (n=2) ve %2,7'sinde >75p (n=1) idi.

RTx öncesi dönemde erkek olguların %38,8'inde vücut ağırlığı <3p iken (n=14), %16,6'sında 3-10p (n=6), %16,6'sında 10-25p (n=6), %16,6'sında 25-50p (n=6), %5,5'inde 50-75p (n=2) olup, sadece %5,5'inde >75p idi (n=2). Bu olgularda RTx sonrası 5. yıl kontrollerinde olguların %33,3'ünde vücut ağırlığının hala <3p (n=12), %22,2'sinde 3-10p (n=8), %16,6'sında 10-25p (n=6), %13,8'inde 25-50p (n=5), %5,5'inde 50-75p (n=2), %8,3'ünde ise >75p (n=3) olduğu belirlendi. Şekil 9 ve 10'da kız ve erkek hastaların RTx öncesi ve sonrası boy ve kilo dağılımları verilmiştir.



Şekil 9. Kız ve erkek cinsiyete göre RTx öncesi ve sonrası boy persentil dağılımı

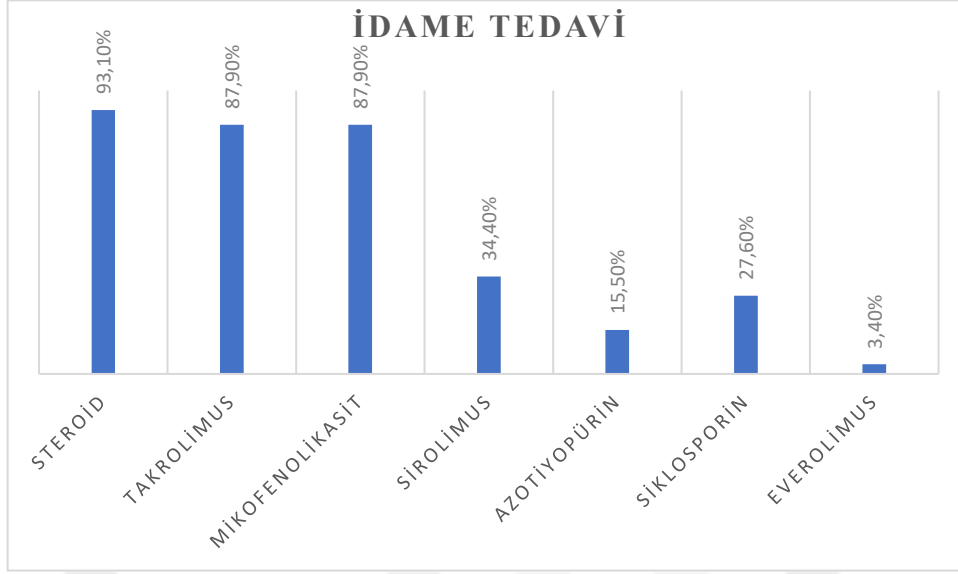


Şekil 10. Kız ve erkek cinsiyete göre RTx öncesi ve sonrası vücut ağırlığı persentil dağılımı

4.3. Renal transplantasyon sonrası izlem

Hastaların RTx dönemindeki indüksiyon tedavileri ve 5 yıllık izlemlerinde kullandıkları diğer immünsüpresif tedaviler incelendi. Buna göre olguların %24,1'ine (n=14) indüksiyon tedavisi olarak ATG verildiği saptandı. Çalışmamızda IL-2 reseptör antagonisti veya antilenfosit globülin tedavisi alan hasta yoktu.

RTx sonrası idame tedaviler incelendiğinde 58 hastanın tümüne oral steroid tedavisi verildiği görüldü. Bu olguların 93,1%'nin (n=54) yüksek doz intravenöz kortikosteroid tedavisi de aldığı gözlemlendi. Bu dönemde hastaların %87,9'unun (n=51) takrolimus, %87,9'unun (n=51) MMF/mikofenolik asit, %27,6'sının (n=16) siklosporin, %34,4'ünün (n=20) sirolimus, %15,5'inin (n=9) azotiopürin, %3,4'ünün (n=2) everolimus tedavisi aldığı belirlendi. Hastaların izleminde ilaç yan etkileri nedeniyle tedavi protokollerinin çeşitli zamanlarda değiştirildiği gözlemlendi. İdame tedaviler tüm hastalarda 2'li veya 3'lü kombinasyonlarla verildiği, takrolimus, siklosporin, sirolimus ve everolimus kullanan hastalarda ilaç düzeyleri ile doz ayarlaması yapıldığı görüldü. Hasta grubunun idame immünsüpresif tedavileri Şekil 11'de verilmiştir.



Şekil 11. Hastaların RTx sonrası idame immunsüpresif tedavileri

Çalışma grubundaki olguların %82,7'sinde (n=48) 5 yıllık izlemde tedavi almayı gerektirecek enfeksiyon tablosu geliştiği gözlemlendi. Enfeksiyon öyküsü olan hastaların %18,8'inde (n=9) hastada BKV enfeksiyonu, %12,5'inde ise (n=6) CMV ve EBV enfeksiyonlarının olduğu görüldü. Bu dönemde olguların %54,1'inde (n=26) ise idrar yolu enfeksiyonları olduğu belirlendi. Hasta grubunda enfeksiyon etkenleri, BKV, CMV ve EBV enfeksiyonu yüzdeleri sırasıyla Tablo 12, 13 ve 14'te verilmiştir.

Tablo 12. RTx sonrası dönemde enfeksiyon geçiren hastaların etkenlere göre dağılımı

Enfeksiyon tipi	n	(%)
Viral	11	22,9
Bakteriyel	23	47,9
Bakteriyel+viral	14	29,2
Toplam	48	100,0

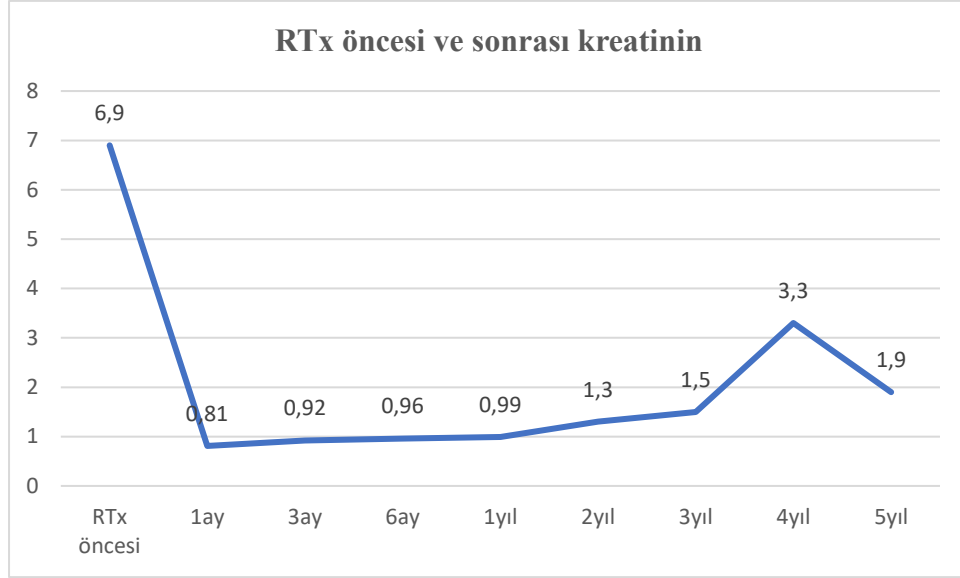
Tablo 13. Hastalarda BKV enfeksiyonu varlığı

BK virüs enfeksiyonu	n	(%)
Evet	9	15,5
Hayır	49	84,5
Toplam	58	100,0

Tablo 14. Hastalarda EBV ve CMV enfeksiyonu varlığı

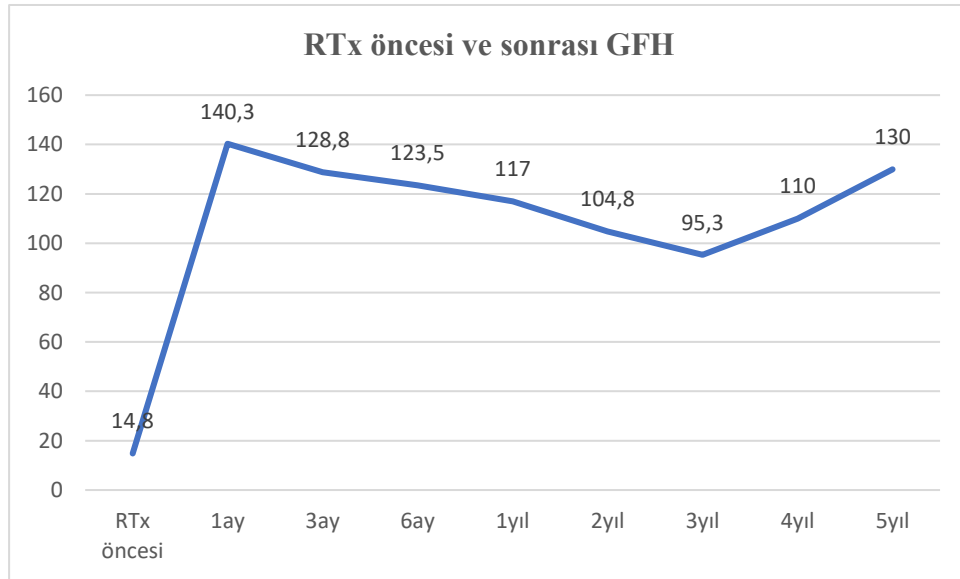
EBV/CMV enfeksiyonu	n	(%)
Evet	6	10,5
Hayır	52	89,5
Toplam	58	100,0

Çalışma grubunda RTx öncesi ortalama serum kreatinin düzeyi $6,8 \pm 2,1$ mg/dl idi. Bu değerlerin RTx sonrası dönemde hızla düştüğü ve RTx sonrası 1. ayda ortalama $0,8 \pm 0,3$ mg/dl olduğu belirlendi. 5 yıllık izlemde en yüksek serum kreatinin değerlerine RTx sonrası 4. yılda ulaşıldığı görüldü. RTx öncesi ve sonraki 5 yıl içerisinde ortalama serum kreatinin değerleri Şekil 12’de verilmiştir. RTx öncesi ve sonrası serum kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,001$).



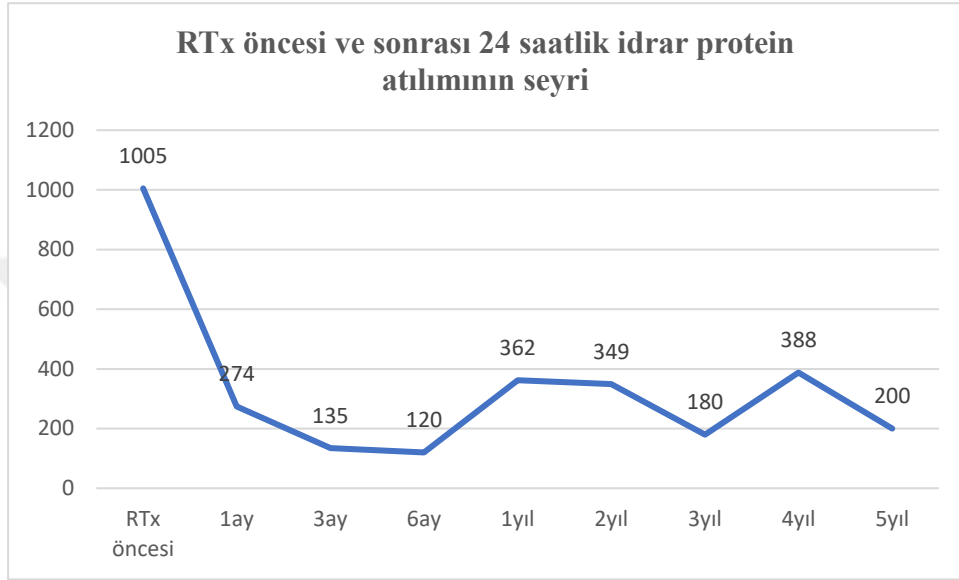
Şekil 12. RTx öncesi ve sonraki 5 yıl içerisinde ortalama serum kreatinin değerleri

Benzer şekilde hastalarda RTx öncesi ortalama GFH en düşük değerlerde iken ($14,8 \pm 9,8$ ml/dk/1,73 m²), RTx sonrası erken dönemde GFH'nin hızla arttığı ve 1. ayda $140,3 \pm 62,0$ ml/dk/1,73 m² olduğu görüldü (Şekil 13). RTx öncesi ve sonrası GFH değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,001$).

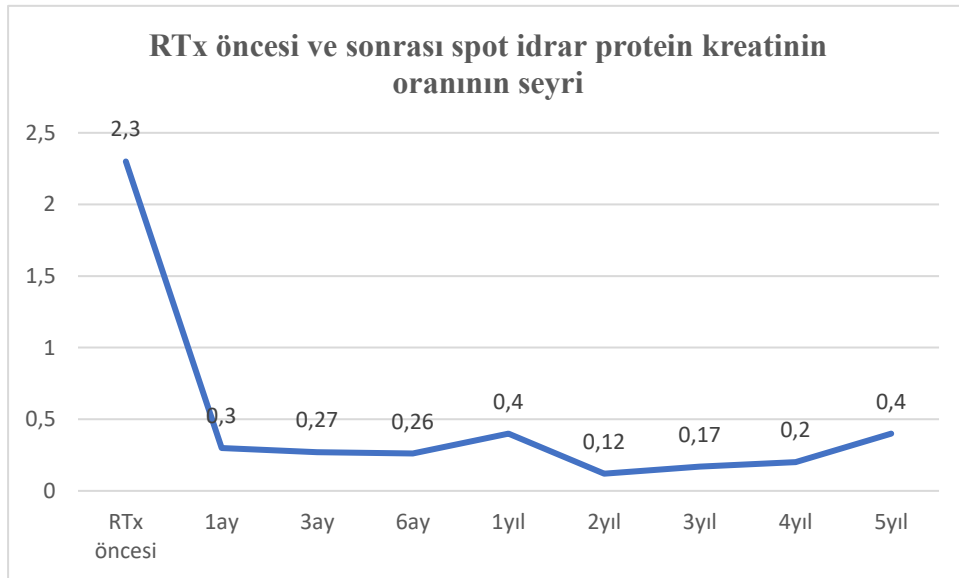


Şekil 13. RTx öncesi ve sonraki 5 yıl içerisinde ortalama GFH değerleri

Çalışma grubunda RTx öncesi ve sonrası idrarda protein atılımı incelendiğinde RTx sonrasında hem 24 saatlik idrarda protein atılımının hem de spot idrarda protein/kreatinin oranının anlamlı düzeyde düştüğü görüldü. (24 saatlik idrarda protein atılımı için $p=0,01$ ve spot idrar protein/kreatinin oranı için $p=0,001$). 24 saatlik idrar protein atılımı ve spot idrar protein/kreatinin oranının 5 yıllık seyri Şekil 14 ve 15’de verilmiştir.

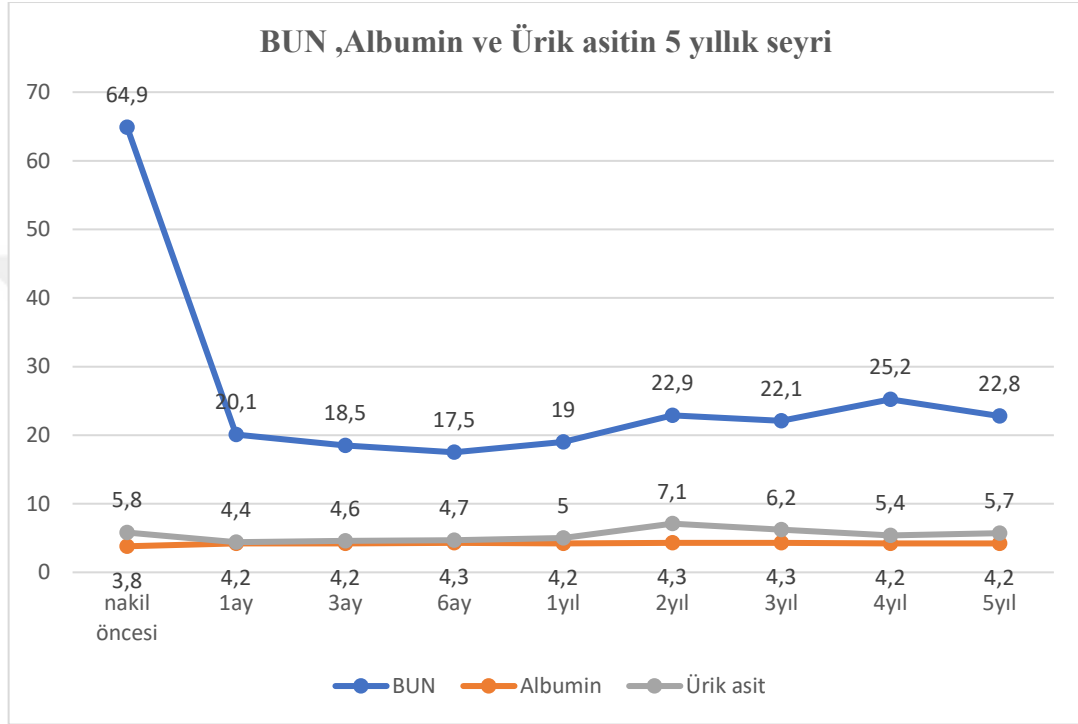


Şekil 14. RTx öncesi ve sonraki 5 yıl içerisinde 24 saatlik idrar protein atılımının seyri



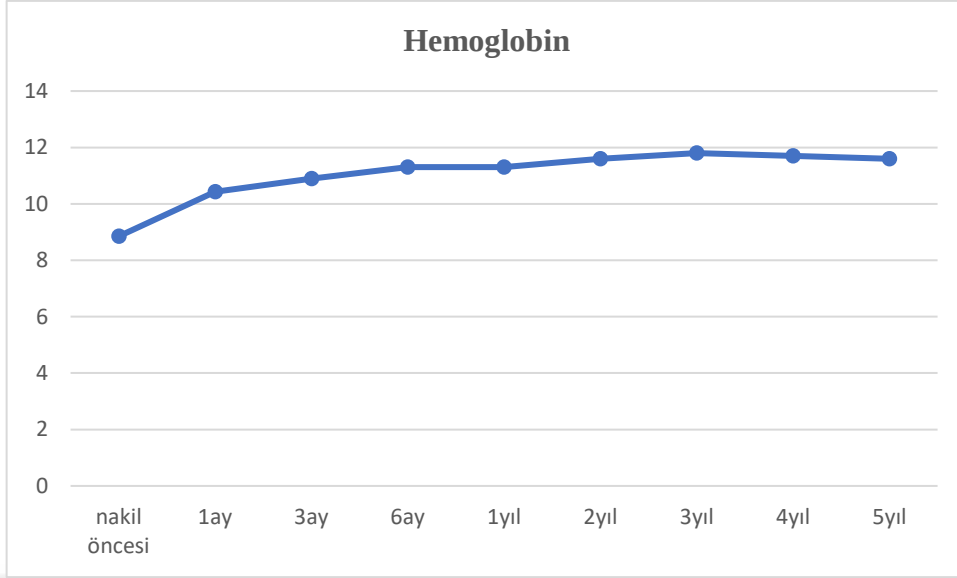
Şekil 15. RTx öncesi ve sonraki 5 yıl içerisinde spot idrarda protein/kreatinin oranının seyri

Çalışma grubunda diğer böbrek fonksiyon testleri incelendiğinde RTx öncesi ve sonrası albümin ve ürik asit değerlerinin seyrinin benzer olduğu görüldü (albümin için $p=0,90$, ürik asit için $p=0,84$). Bununla birlikte RTx sonrası dönemde BUN değerinin istatistiksel olarak anlamlı düştüğü görüldü ($p=0,001$). Şekil 16’da BUN, albümin, ürik asit değerlerinin 5 yıllık seyri verilmiştir.

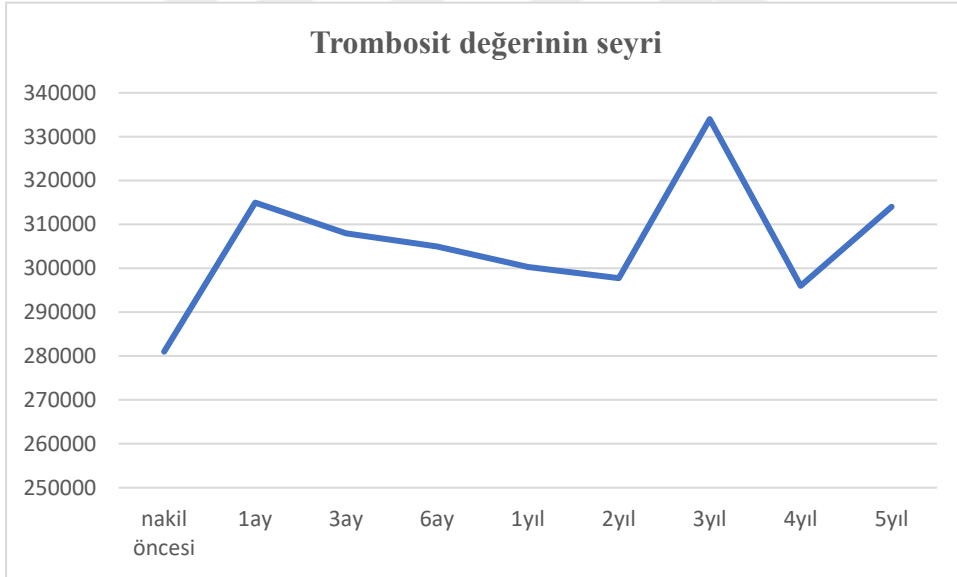


Şekil 16. RTx öncesi ve sonraki 5 yıl içerisinde BUN, albümin ve ürik asit değerleri

Tam kan sayımı açısından RTx öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığında RTx sonrası 1. ayda Hb değerinin anlamlı şekilde yükseldiği ($p=0,01$), sonraki dönemlerde Hb seyrinde anlamlı değişiklik olmadığı görüldü ($p>0,05$). Şekilde 17’de Hb’nin 5 yıllık izlemindeki seyri verilmiştir. Trombosit değerlerinin de RTx sonrası 1. ayda belirgin yükseldiği ($p=0,02$), sonraki 5 yıllık izlemde seyrinin benzer olduğu görüldü ($p>0,05$). Şekilde 18’de trombosit değerlerinin 5 yıllık seyri verilmiştir.



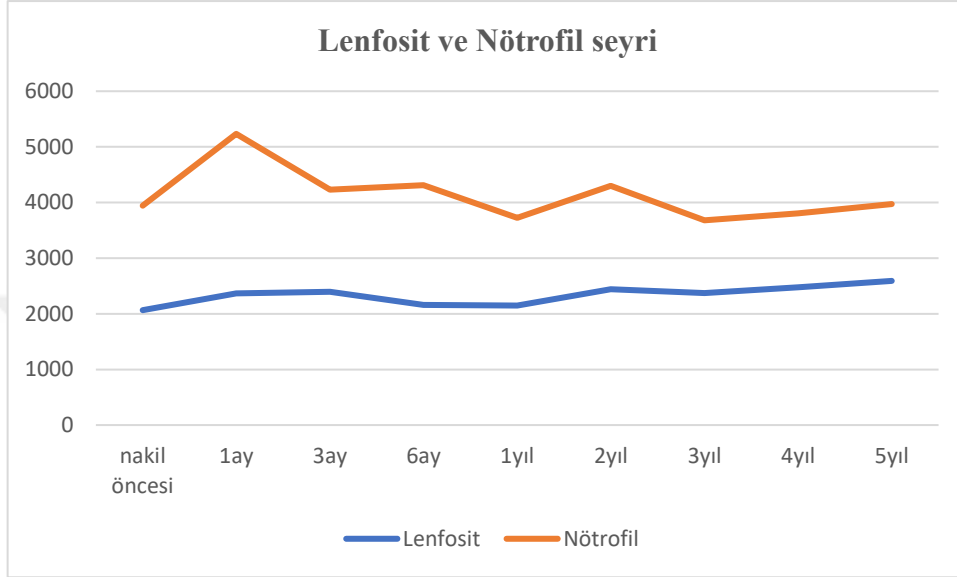
Şekil 17. RTx öncesi ve sonrası 5 yıl içinde hemoglobin değerinin seyri



Şekil 18. RTx öncesi ve sonrası 5 yıl içinde trombosit değerinin seyri

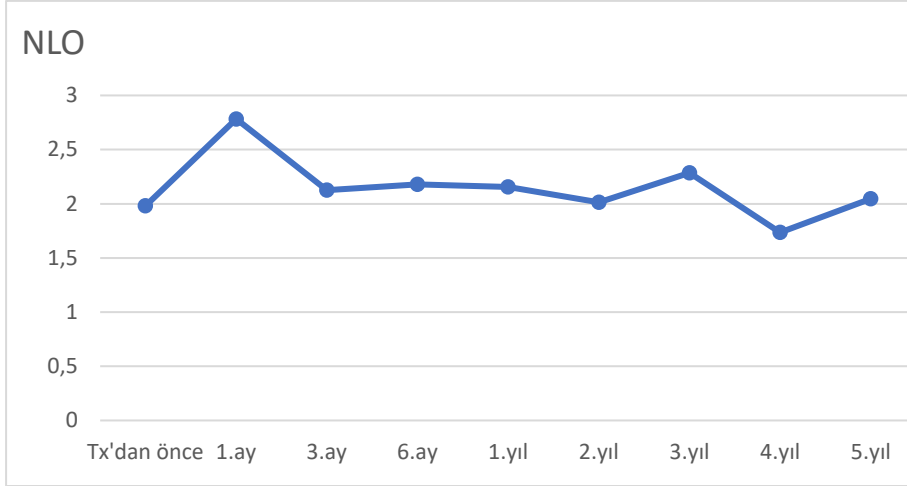
Çalışmamızda RTx öncesi ve sonrası dönem lenfosit sayısı açısından karşılaştırıldığında RTx sonrası 1. ve 3. aylarda RTx öncesi döneme kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yükseklik olduğu gözlemlendi (RTx sonrası 1. ay için $p=0,012$, 3. ay için $p=0,024$). Bundan sonraki tüm dönemlerde lenfosit sayısı izleminin benzer olduğu

görüldü ($p>0.05$). Benzer şekilde nötrofil sayısının da RTx sonrası 1. ayda anlamlı yükseldiği ($p=0,001$), ancak 3. aydan itibaren nötrofil sayısı izleminin benzer olduğu görüldü ($p>0.05$). Şekil 19’da lenfosit ve nötrofil sayılarının RTx sonrası 5 yıllık izlemde seyri verilmiştir.



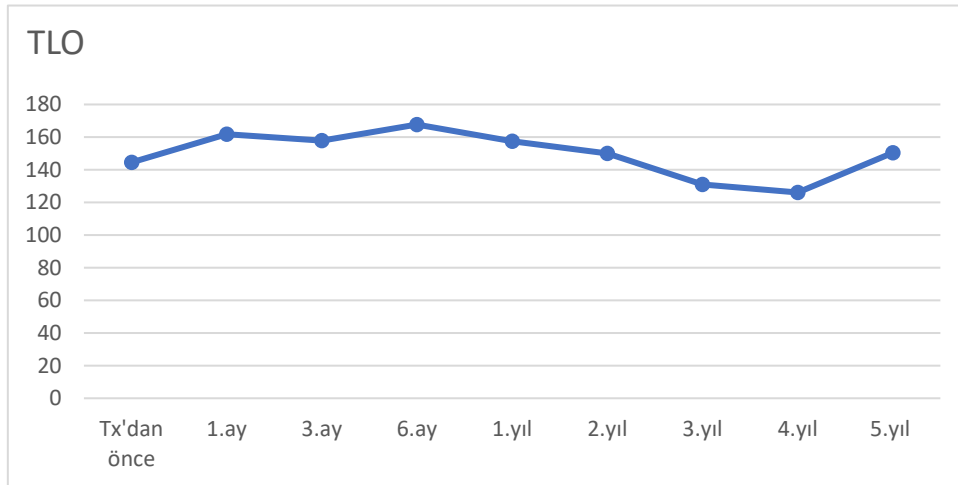
Şekil 19. RTx öncesi ve sonrası 5 yıl içinde lenfosit ve nötrofil değerlerinin seyri

Hastalarda RTx sonrası dönemde NLO’nun seyri incelendi. Buna göre RTx öncesi son kontrolde ortalama NLO değerinin $1,98\pm0,84$ (ortanca değer 1,9) olduğu görüldü. RTx sonrası 1. ayda bu değer ortalama $2,89\pm2,5$ ’e yükseldiği (ortanca 2,1), 3. ayda tekrar gerileyerek ortalama $2,1\pm1,7$ olduğu (ortanca 1,7) belirlendi. İlerleyen dönemlerde NLO’nun seyrinin sabit kaldığı ancak en düşük değerlerin 4. yılda elde edildiği görüldü (Şekil 20). Hastaların RTx öncesi ve sonrası 1. ay NLO değerleri karşılaştırıldığında RTx sonrası 1. ayda NLO yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,019$). Hastalarda RTx öncesi ve sonrası 3. ay, 6. ay, 1., 2., 3., 4. ve 5.yılları karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,921$, $p=0,633$, $p=0,485$, $p=0,316$, $p=0,053$, $p=0,59$, $p=0,102$).



Şekil 20. NLO'nın RTx öncesi ve sonrası 5 yıllık izlemde seyri

Hastalarda RTx sonrası dönemde TLO'nın seyri incelendi. Buna göre RTx öncesi son kontrolde hastalarda ortalama TLO değeri $143,0 \pm 54,6$ (ortanca değer 136) idi. RTx sonrası bu değer in yükselerek 1. ayda ortalama $161,8 \pm 105,8$ (ortanca 141,5) olduğu gözlemlendi ($p=0,51$). Sonraki izlemde TLO ortalama değerleri 120 ila 160 arasında saptanmış olup, RTx sonrası seyrinde anlamlı bir yükselme veya düşüş gözlenmedi (Şekil 21). Hastaların RTx öncesi ve sonrası tüm kontrollerde TLO değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

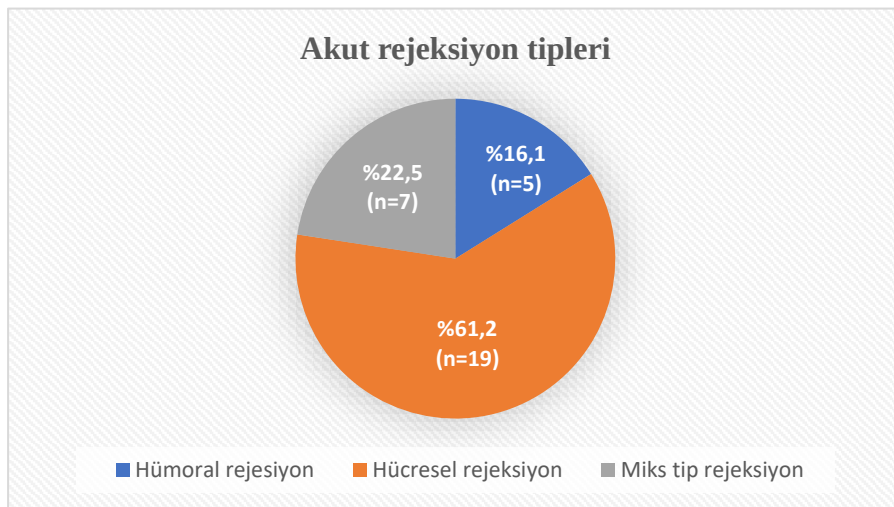


Şekil 21. TLO'nın RTx öncesi ve sonrası 5 yıllık izlemde seyri

4.4. Akut rejeksiyon izlemi

Çalışmaya dahil edilen 58 hastanın hiçbirinde hiperakut rejeksiyon gözlenmedi. RTx sonrası 5 yıllık izlemde hastaların %32,7'sinde (n=19) (11 kız, 8 erkek) toplamda 31 biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon atağı saptandı. Akut rejeksiyon geçiren 19 hastada ortalama 1,5 akut rejeksiyon mevcut atağı olup, bir hasta toplam 4 kez, 2 hasta toplam 3 kez, 5 hasta toplam 2 kez, geri kalan 11 hasta (%57,9) ise sadece 1 kez akut rejeksiyon atağı geçirmişti. Kız hastalarda akut rejeksiyon görülme oranı erkek hastalardan anlamlı yüksekti (p=0,03).

Hastalarda akut rejeksiyon geçirme zamanı RTx sonrası ortalama $1,2 \pm 1,0$ yıl olarak bulundu (ilk 15 gün-4 yıl). Toplam 31 rejeksiyon atağının biyopsi raporları incelendiğinde %61,2'sinde (n=19) hücrel, %16,1 (n=5) humoral, %22,5'sinin (n=7) ise miks tip rejeksiyon olduğu gözlemlendi (Şekil 22). Birden fazla rejeksiyon atağı geçiren hastaların rejeksiyon tiplerinin farklı olabildiği saptandı. Bununla birlikte 4 akut rejeksiyon atağı geçiren hastanın 4 biyopsi raporu da hücrel tip rejeksiyon ile uyumluydu. Akut rejeksiyon saptanan 19 hastada ilk akut rejeksiyon atağının %68,4'ünün (n=13) hücrel, %26,3'ünün (n=5) humoral, yalnızca %5,2'sinin (n=1) ise miks tipte olduğu gözlemlendi.



Şekil 22. RTx sonrası izlemde akut rejeksiyon tipleri

Hastaların akut rejeksiyon dönemleri laboratuvar parametreleri, her akut rejeksiyon öncesi son kontrollerindeki laboratuvar parametreleriyle karşılaştırıldı. Buna göre akut rejeksiyon döneminde rejeksiyon olmayan dönemlere kıyasla serum kreatinin düzeyinde beklenildiği üzere anlamlı yükselme belirlendi ($3,3 \pm 1,9$ mg/dl'ye karşın, $1,1 \pm 0,8$ mg/dl, $p < 0,001$). Benzer şekilde akut rejeksiyon döneminde rejeksiyon olmayan dönemlere kıyasla GFH değerlerinde anlamlı düşüş olduğu da görüldü ($40,5 \pm 30,6$ ml/dk/ $1,73$ m²'ye karşın $117,0 \pm 30,1$ ml/dk/ $1,73$ m², $p = 0,007$). Akut rejeksiyon dönemlerinde spot idrarda protein/kreatinin oranı ya da 24 saatlik idrarda protein atılımı ile ölçülen proteinüri düzeylerinin rejeksiyondan hemen önceki döneme kıyasla anlamlı yüksek olduğu görüldü (her ikisi için de $p = 0,003$).

Akut rejeksiyon döneminde diğer böbrek fonksiyon testleri rejeksiyon olmayan dönemlerle karşılaştırıldığında BUN değerinde anlamlı yükseklik olduğu görüldü ($41,0 \pm 13,5$ mg/dl'e karşın $19,0 \pm 9,8$ mg/dl, $p = 0,004$). Bununla birlikte serum albümin düzeyi açısından her iki dönem arasında anlamlı bir fark yoktu (akut rejeksiyon döneminde ortalama $3,8 \pm 0,5$ g/dl'e karşın rejeksiyon olmayan dönemde $4,2 \pm 0,4$ g/dl, $p = 0,79$). Serum ürik asit değeri akut rejeksiyon döneminde rejeksiyon olmayan döneme kıyasla yüksek olsa da her iki dönem değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($9,1 \pm 10,1$ mg/dl'e karşın $5 \pm 1,3$ mg/dl, $p = 0,70$).

Çalışmamızda NLO ve TLO değerleri de hastaların akut rejeksiyon dönemlerinde ve rejeksiyon öncesi dönemlerinde olacak şekilde incelendi. Buna göre akut rejeksiyon döneminde NLO değeri ortalama $3,9 \pm 2,5$ ve rejeksiyondan hemen önceki dönemde $2,1 \pm 1,0$ olup, rejeksiyon dönemindeki değerlerin anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p = 0,003$). Benzer şekilde TLO değeri akut rejeksiyon döneminde ortalama $247,0 \pm 147,0$ ve rejeksiyondan hemen önceki dönemde $156,3 \pm 79,0$ olup, rejeksiyon dönemindeki değerlerin anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p = 0,002$).

Hastaların akut rejeksiyon dönemindeki diğer akut faz belirteçleri (CRP ve prokalsitonin) da rejeksiyon öncesi dönemle karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti (prokalsitonin için $p = 0,04$ (referans normal aralık $< 0,5$ ng/ml) ve CRP için $p = 0,001$). Akut rejeksiyon dönemlerinde NLO ve TLO değerindeki yükselme ile CRP ve prokalsitonin değerlerindeki yükselme benzerlik göstermekteydi. Tablo 15'te akut

rejeksiyon geçiren hastaların rejeksiyon öncesi dönem ve akut rejeksiyon anındaki kan parametrelerinin değerlendirilmesi gösterilmiştir.

Tablo 15. Akut rejeksiyon geçiren hastaların rejeksiyon öncesi dönem ve akut rejeksiyon anındaki kan parametrelerinin değerlendirilmesi

Parametreler	Akut rejeksiyon öncesi	Akut rejeksiyon sırasında	p değeri
Kreatinin (mg/dl)	1,1±0,8	3,3±1,9	p<0,001
GFH (ml/dk/1,73 m ²)	117,0±30,1	40,5±30,6	p=0,007
BUN (mg/dl)	19,0±9,8	41,0±13,5	p=0,004
Albümin (g/dl)	4,2±0,4	3,8±0,5	p=0,79
Ürik asit (mg/dl)	5,0±1,3	9,1±10,1	p=0,70
24 saatlik idrarda protein atılımı (mg/m ² /saat)	187,1±185,3	611,2±443,3	p=0,003
Spot idrar protein/kreatinin oranı (mg/mg)	0,3±0,4	2,4±1,6	p=0,003
CRP (mg/L)	2,44±2,8	45,0±37,0	p=0,001
Prokalsitonin (ng/ml)	0,085±0,09	0,82±0,8	p=0,04
NLO	2,1±1,0	3,9±2,5	p=0,003
TLO	156,3±79,0	247,0±147,0	p=0,002

*GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, BUN: Kan üre nitrojeni, CRP: C-reaktif protein, NLO: Nötrofil lenfosit sayısı, TLO: Trombosit lenfosit sayısı

4.5. Kronik allogreft nefropatisi izlemi

Çalışmamızda olguların %17,2'sinde (n=10) RTx sonrası 5 yıllık izlemde kronik allogreft nefropatisi geliştiği belirlendi (Tablo 16). Bu olgularda ortalama $2,5 \pm 1,0$ yılda kronik allogreft nefropatisi gelişmiş olup, en erken 3 olguda 1. yılın sonunda, en geç 1 olguda 4. yılın sonunda saptandı. 6 hastada ise 3. yılın sonunda kronik allogreft nefropatisi geliştiği gözlemlendi.

Tablo 16. RTx sonrası izlemde kronik allogreft nefropatisi gelişimi

Kronik allogreft nefropatisi varlığı	Sayı	Yüzde (%)
Hayır	48	82,8
Evet	10	17,2
Toplam	58	100,0

RTx sonrası 5 yıllık izlem sonrası kronik allogreft nefropatisi olan ve olmayan hastalar laboratuvar parametrelerine göre karşılaştırıldığında serum kreatinin değerinin kronik allogreft nefropatisi gelişen grupta beklenildiği üzere anlamlı yüksek ve GFH'nin anlamlı düşük olduğu görüldü (serum kreatinin için $p=0,003$ ve GFH için $p<0,001$). Hastalar 24 saatlik idrarda protein atılımı ve spot idrarda protein/kreatinin oranına göre karşılaştırıldığında her iki değerin kronik allogreft nefropatisi gelişen olgularda anlamlı arttığı belirlendi (24 saatlik idrarda protein atılımı için $p<0,001$ ve spot idrarda protein/kreatinin oranı için $p=0,006$, Tablo 17).

RTx sonrası 5 yıllık izlem sonunda kronik allogreft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastalar diğer kan parametreleri açısından karşılaştırıldığında Hb değerinin kronik allogreft nefropatisi saptanan olgularda düşmekle birlikte istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,40$). Kronik allogreft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen olgular arasında trombosit, nötrofil ve lenfosit sayıları açısından da fark saptanmadı (trombosit sayısı için $p=0,059$, nötrofil sayısı için $p=0,43$ ve lenfosit sayısı için $p=0,52$). Benzer şekilde kronik allogreft nefropatisi saptanan ve saptanmayan olgular arasında akut faz belirteçleri açısından da anlamlı fark yoktu (CRP için $p=0,45$ ve $p=0,56$, Tablo 17).

Her ne kadar RTx sonrası 5 yıllık izlem sonunda hem NLO hem de TLO kronik allograft nefropatisi gelişen olgularda diğer olgulara göre yüksek saptansa da aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi (NLO için p=0,69 ve TLO için p=0,55, Tablo 17).

Tablo 17. 5. yıl kontrollerinde kronik allograft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların kan parametrelerinin değerlendirilmesi

5. yılın sonundaki parametreler	KAN gelişmeyen grup	KAN gelişen grup	p değeri
Kreatinin (mg/dl)	1±0,43	5,69±3,49	p=0,003
GFH	106,8±32,2	36,4±39,5	p<0,001
24 saatlik idrarda protein atılımı (mg)	137,9±123,6	562,5±488	p<0,001
Spot idrar protein/kreatinin oranı	0,2±0,38	1,13±1,5	p=0,006
Hemoglobin (g/dl)	11,8±2,4	10,8±1,5	p=0,40
Trombosit µl	308.456±89.940	344.300±40166	p=0,059
Lenfosit sayısı µl	2495±816	2681±863	p=0,52
Nötrofil sayısı µl	3901±1392	4305±1800	p=0,43
CRP (mg/L)	2,2±1,3	2,7±0,8	p=0,45
Prokalsitonin (ng/ml)	0,05±0,08	0,041±0,1	p=0,56
NLO	1,8±1,3	2,0±2,1	p=0,69
TLO	133,2±66,6	147,6±77,8	p=0,55

*KAN: Kronik allograft nefropatisi, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, NLO: Nötrofil lenfosit sayısı, TLO: Trombosit lenfosit sayısı

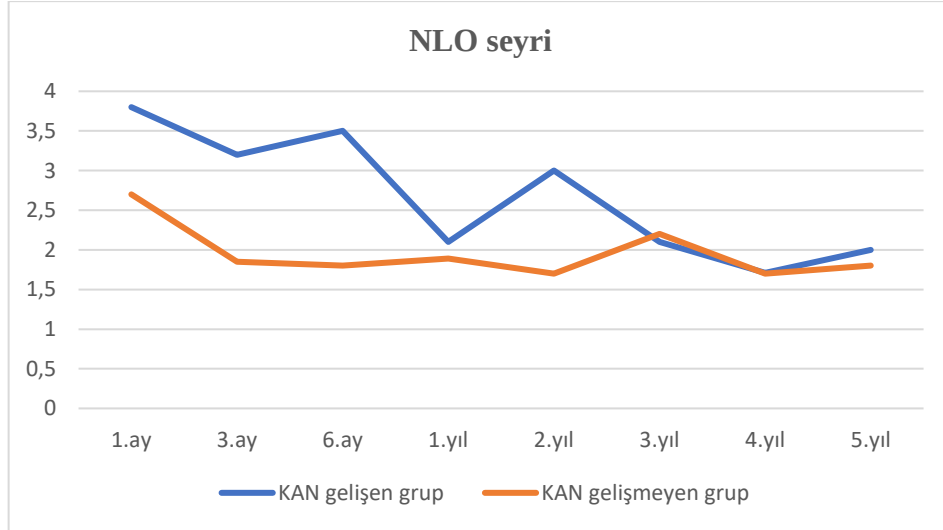
Çalışmamızda kronik allograft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastalarda 5 yıllık izlem boyunca NLO'nın seyri incelendiğinde kronik allograft nefropatisi gelişen toplam 10 hastada ilk iki yıl içerisinde diğer hastalara göre yüksek seyrettiği gözlemlendi. Bu yüksekliğin RTx sonrası 3. ay, 6. ay, 2. yılda istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (3. ay için p=0,015, 6. ay için p=0,035, 2. yıl için p=0,027). Bununla birlikte, 2 yıldan

sonraki NLO seyri iki grup için benzerdi (Tablo 18). Şekil 23'te her iki grupta NLO'nun 5 yıllık seyri gösterilmiştir.

Tablo 18. Kronik allogreft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen grup için NLO değerinin 5 yıllık analizi

NLO	KAN gelişen grup Ortalama±Std	KAN gelişmeyen grup Ortalama±Std	p değeri
1. ay	3,8±0,7	2,7±1,9	0,22
3. ay	3,2±3,6	1,85±0,86	0,015
6. ay	3,5±1,3	1,8±1,0	0,035
1. yıl	2,1±1,3	1,9±1,4	0,37
2. yıl	3,0±3,1	1,7±1,0	0,027
3. yıl	2,1±1,9	2,2±2,3	0,93
4. yıl	1,7±0,8	1,7±0,9	0,95
5. yıl	2,0±2,1	1,8±1,3	0,69

*KAN: Kronik allogreft nefropatisi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, Std: Standart sapma değeri



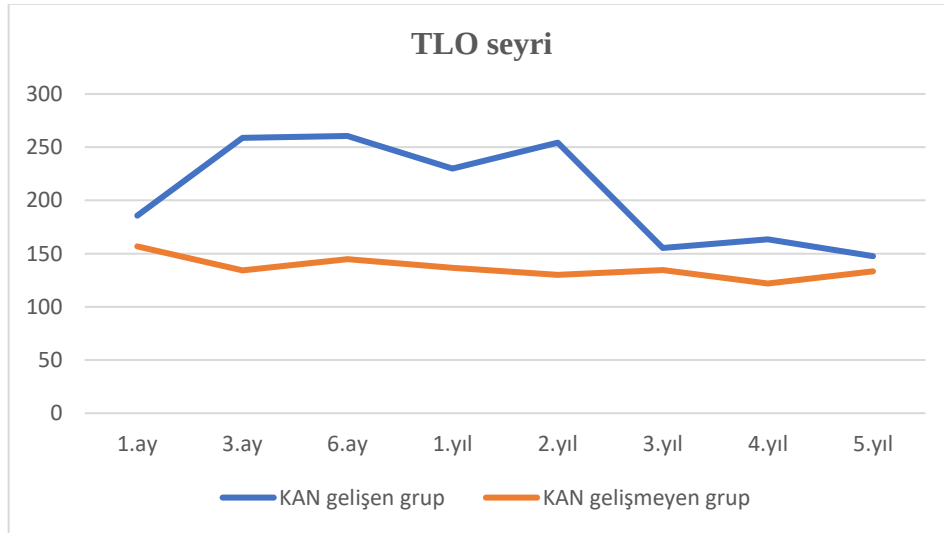
Şekil 23. Kronik allogreft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların 5 yıl içerisindeki kontrollerindeki NLO değerlerinin seyri

Çalışmamızda kronik allogreft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastalarda 5 yıllık izlem boyunca TLO'nun seyri incelendiğinde kronik allogreft nefropatisi gelişen 10 hastada tüm 5 yıllık izlem boyunca diğer hastalara kıyasla yüksek seyrettiği gözlemlendi. Bu yükseklik RTx sonrası 3. ay, 6.ay, 1. yıl, 2. yıl ve 4. yılda istatistiksel olarak anlamlıydı (3. ay için $p=0,001$, 6. ay için $p=0,005$, 1. yıl için $p=0,01$, 2. yıl için $p=0,01$ ve 4. yıl için $p=0,018$, Tablo 19). Şekil 24'te iki grupta TLO'nun 5 yıllık seyri gösterilmiştir.

Tablo 19. Kronik allogreft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen grup için TLO değerinin 5 yıllık analizi

TLO	KAN gelişen grup Ortalama±Std	KAN gelişmeyen grup Ortalama±Std	p değeri
1. ay	185,8±181,2	156,8±85,0	0,63
3. ay	258,9±223,0	134,3±51,3	0,001
6. ay	260,6±160,5	144,8±45,7	0,005
1. yıl	230,0±133,6	136,7±61,4	0,01
2. yıl	254,4±181,0	130,0±48,8	0,01
3. yıl	155,4±66,0	134,5±46,7	0,36
4. yıl	163,5±71,3	121,9±42,8	0,018
5. yıl	147,6±77,8	133,2±66,6	0,9

*KAN: Kronik allogreft nefropatisi, TLO: Trombosit lenfosit oranı, Std: Standart sapma değeri



Şekil 24. Kronik allogreft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların 5 yıl içerisindeki kontrollerindeki TLO değerlerinin seyri

Çalışmamızda kronik allogreft nefropatisi gelişen grupta akut rejeksiyonun olmadığı ve kronik rejeksiyon gelişmeden önceki döneme ait kontrollerindeki NLO ve TLO değerleri, kronik allogreft nefropatisi gelişmeyen hastaların RTx sonrası aynı dönem kontrol değerleri ile karşılaştırıldı. Kronik allogreft nefropatisi geçiren 10 hastanın 3'ünde 1. yılın sonunda, 6'sında 3. yılın sonunda, 1 hastada ise 4. yılın sonunda nefropati gelişmiştir. Bu değerlendirmeyi yaparken nefropati geliştikten sonraki süreç dahil edilmemiştir. 1. yıl içerisindeki analizlerde 48 nefropati gelişmeyen hastayla 10 kronik allogreft nefropatisi gelişen hastaların kontrol NLO ve TLO değerleri yukarıda karşılaştırmıştı. 2. ve 3. yıl analizinde 7 kronik allogreft nefropatisi gelişen hasta ile 48 gelişmeyen hasta kıyaslandı. 3. yıldan sonra sadece 1 hastada kronik allogreft nefropatisi gelişmesi nedeniyle bu hastanın 4 ve 5. yıllarda kronik allogreft nefropatisi gelişmeyen hastalar ile karşılaştırması testin güvenilirliğinin düşük olması nedeniyle yapılmadı.

2. yıl değerlendirmesinde 48 kronik allogreft nefropatisi gelişmeyen hasta ile 7 gelişen hastanın NLO değerleri karşılaştırıldığında, gelişmeyen grupta ortalama $1,8 \pm 1,0$, gelişen grupta $3,8 \pm 3,5$ idi. NLO değeri 2. yıl içerisinde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,02$). 2. yıl TLO değerleri karşılaştırıldığında kronik allogreft nefropatisi gelişmeyen grup için ortalama $130,0 \pm 48,8$, gelişen grup için ortalama $310,0 \pm 191,0$ 'dı. TLO değerinin kronik allogreft nefropatisi gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$).

3. yıl değerlendirmesinde 48 kronik allogreft nefropatisi gelişmeyen hasta ile 7 gelişen hastanın NLO değerleri karşılaştırıldığında, gelişmeyen grupta ortalama $2,2 \pm 2,3$, gelişen grupta $2,5 \pm 2,2$ idi. NLO değeri 3. yıl içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,78$). 3. yıl TLO değerleri karşılaştırıldığında kronik allogreft nefropatisi gelişmeyen grup için ortalama $134,5 \pm 46,7$, gelişen grup için ortalama $164,8 \pm 77,6$ 'dı. TLO değeri kronik allogreft nefropatisi gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmadı ($p=0,15$).

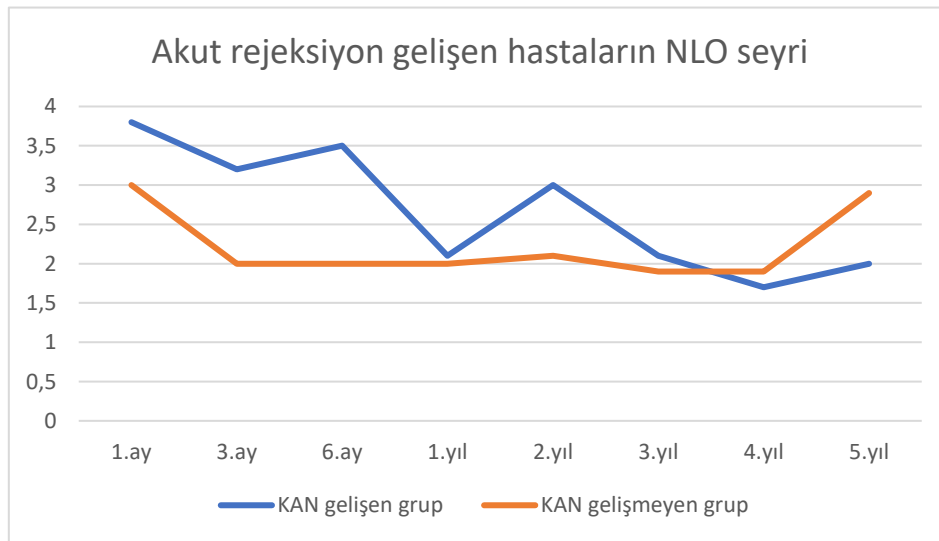
Çalışmamızda akut rejeksiyon atağı öyküsü olan olgular ($n=19$) izlemde kronik allogreft nefropatisi gelişen ($n=10$) ve gelişmeyenler ($n=9$) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı ve her iki grupta NLO değerleri karşılaştırıldı. Buna göre NLO değerinin RTx sonrası 3. yıla kadar olan tüm dönemlerde kronik allogreft nefropatisi gelişen olgularda diğer olgulara göre daha yüksek bulunduğu ancak her iki grup arasında istatistiksel

anlamlı fark olmadığı görüldü. Sonraki dönemlerde her iki grupta NLO değerleri benzerdi (1. ay için p=0,65, 3. ay için p=0,31, 6.ay için p=0,39, 1. yıl için p=0,90, 2. yıl için p=0,40, 3. yıl için p=0,30, 4. yıl için p=0,70 ve 5. yıl için p=0,45, Tablo 20). Şekil 25'te iki grubun 5 yıllık NLO seyri verilmiştir.

Tablo 20. Akut rejeksiyon geçiren hastaların kronik allogreft nefropatisi değişken olarak kabul edildiği 5 yıllık NLO analizi

NLO (AR geçiren hastalarda)	KAN gelişen grup Ortalama±Std	KAN gelişmeyen grup Ortalama±Std	p değeri
1. ay	3,8±0,7	3,0±2,8	0,65
3. ay	3,2±3,6	2,0±1,1	0,31
6. ay	3,5±1,3	2,0±1,4	0,39
1. yıl	2,1±1,3	2,0±2,4	0,9
2. yıl	3,0±3,1	2,1±1,1	0,4
3. yıl	2,1±1,9	1,9±1,0	0,3
4. yıl	1,7±0,8	1,9±1,3	0,7
5. yıl	2,0±2,1	2,9±2,2	0,45

*KAN: Kronik allogreft nefropatisi, AR: Akut rejeksiyon, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, Std: Standart sapma değeri



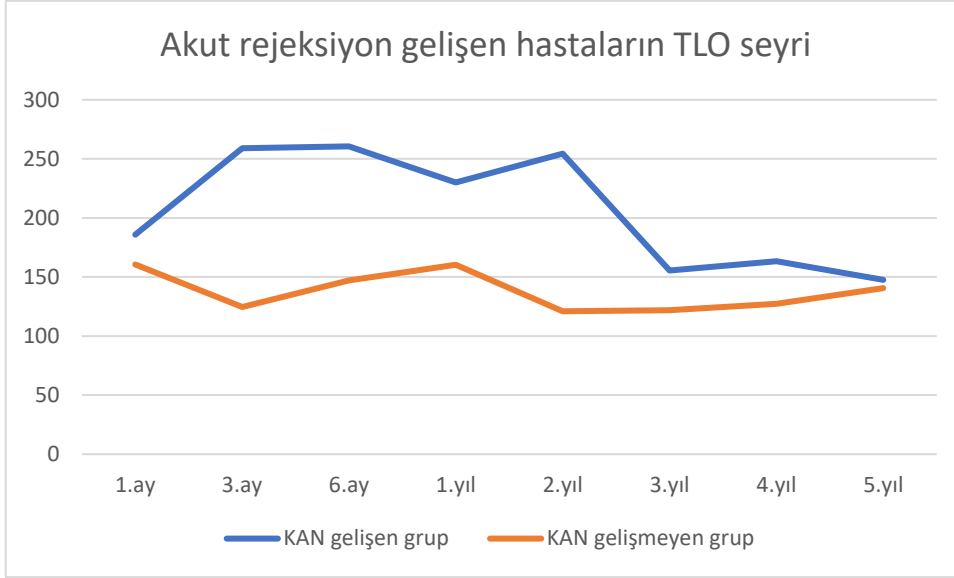
Şekil 25. Akut rejeksiyon geçiren hastaların kronik allogreft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen gruplarının 5 yıllık NLO seyri

Çalışmamızda akut rejeksiyon öyküsü olan hastaların kronik allogreft nefropatisi gelişenler ve gelişmeyen olgulardan oluşan alt grupları TLO değeri açısından karşılaştırıldığında RTx sonrası 5 yıllık izlemde tüm dönemlerde TLO'nun kronik allogreft nefropatisi gelişen alt grupta gelişmeyenlere göre yüksek olduğu belirlendi. Her iki alt grup arasındaki fark 2. yıl ve 3.yılda istatistiksel olarak anlamlıydı (2. yıl için $p=0,046$ ve 3. yıl için $p=0,04$, Tablo 21). Şekil 26'da TLO'nun akut rejeksiyon geçiren hastalarda kronik allogreft nefropatisi olan ve olmayan alt gruplarda 5 yıllık seyri verilmiştir.

Tablo 21. Akut rejeksiyon geçiren hastaların kronik allogreft nefropatisi değişken olarak kabul edildiği 5 yıllık TLO analizi

TLO (AR geçiren hastalarda)	KAN gelişen grup Ortalama±Std	KAN gelişmeyen grup Ortalama±Std	p değeri
1. ay	185,8±181,2	160,6±59,5	0,68
3. ay	258,9±223,0	124,5±23,3	0,092
6. ay	260,6±160,5	147,2±40,9	0,21
1. yıl	230,0±133,6	160,5±109,0	0,23
2. yıl	254,4±181,0	121,0±33,6	0,046
3. yıl	155,4±66,0	121,8±33,0	0,04
4. yıl	163,5±71,3	127,3±48,3	0,22
5. yıl	147,6±77,8	140,5±54,0	0,82

*KAN: Kronik allogreft nefropatisi, AR: Akut rejeksiyon, TLO: Trombosit lenfosit oranı,
Std: Standart sapma değeri



Şekil 26. Akut rejeksiyon geçiren hastaların kronik allogreft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen gruplarının 5 yıllık TLO seyri

Çalışmamızda kronik allogreft nefropatisi gelişen 10 hastanın 8’inde en az iki defa akut rejeksiyon atağı olduğu görüldü. Bununla birlikte, sadece bir kez akut rejeksiyon atağı olan 11 olgunun sadece 2’sinde kronik allogreft nefropatisi geliştiği gözlemlendi. Çalışmamızda geçirilmiş akut rejeksiyon varlığı kronik allogreft nefropatisi gelişimi üzerinde beklenildiği üzere anlamlı etkili bulundu ($p=0,001$). Çalışmamızda birden çok akut rejeksiyon atağı olan olguların tümünde 5 yıllık izlem sonucunda kronik allogreft nefropatisi gelişmişti. Tekrarlayan akut rejeksiyon geçiren hastalarda tek akut rejeksiyon geçiren olgulara kıyasla kronik allogreft nefropatisi gelişim riski anlamlı yüksekti ($p=0,047$). Hastalarda akut rejeksiyon sayısının da kronik allogreft nefropatisi riskini arttırdığı belirlendi.

Kronik allogreft nefropatisi gelişen 10 hastanın tümünde 5 yıllık izlemde tedavi almayı gerektiren enfeksiyonlar mevcuttu. Bu grupta 1 hastada BKV, 1 hastada da geçirilmiş EBV/CMV enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Bununla birlikte, geçirilmiş enfeksiyonların kronik allogreft nefropatisi üzerine anlamlı etkisi saptanmadı (BKV için $p=0,60$, EBV/CMV enfeksiyonu için $p=0,96$, diğer enfeksiyonlar için $p=0,095$).

5. TARTIŞMA

Pediyatrik hastalarda RTx varlığı hem sağııkla ilişkili yaşam kalitesi ölçümleri, hem de hastaların büyüme ve gelişmeleri açısından PD veya HD'ye kıyasla daha iyi sonuçlarla ilişkilidir. Tersine kronik diyaliz tedavisi uygulanan hastalarda, RTx yapılanlara kıyasla mortalitenin daha yüksek saptandığı ve diyaliz tedavilerinin aile yaşam tarzı, eğitim ve sosyal etkileşimler için daha yıkıcı etkileri olduğu bilinmektedir. RTx'ın yapılmaya başladığı ilk yıllarda çocuklarda yetişkin hastalara göre daha kötü hasta ve greft sağkalım oranları bildirilmiştir [122]. Çocuklarda ilk dönemlerde RTx'le ilgili başarısızlıklar çoğunlukla bağışıklığın uygun olmayan yollarla baskılanmasından kaynaklanmıştır. Bu hastalarda immünsüpresyon, tüm vücut ışınlamasını ve aşırı enfeksiyon ve sepsise bağlı çok yüksek ölüm oranlarına yol açan splenektomiye içermekteydi [73]. Bununla birlikte, son 60 yılda pediyatrik çok merkezli klinik/farmakokinetik çalışmalarla bağışıklık sisteminin ve donör-alıcı eşleşmesinin öneminin daha iyi anlaşılması ve immünsüpresif tedavilerin gelişmesiyle hasta ve greft sağkalımı açısından daha iyi sonuçlar elde edilmiştir [122]. Benzer şekilde, pediyatrik cerrahi tekniklerinde ve postoperatif bakımdaki gelişmeler ve uygun antiviral profilaksi uygulamaları da hastaneye yatış sürelerini kısaltmış ve morbiditeyi azaltmıştır [123]. Tüm bu gelişmelere rağmen pediyatrik hastalarda RTx sonrası birçok komplikasyon gelişebilir. Bu hastalarda greft kaybının önde gelen iki nedeni akut rejeksiyonlar ve kronik allogreft nefropatisidir. Allogreft rejeksiyonu esnasında greft disfonksiyonu olmasa dahi spesifik patolojik değişikliklerle kendini gösteren enflamatuvar bir olay meydana geldiği bilinmektedir. Kronik allogreft nefropatisi de allogreftte gerçekleşen kronik enflamasyon sonucu ortaya çıkan kronik interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi ile karakterize bir tablodur [9, 124].

Çalışmamızda, günümüzde hem enflamasyon belirteci olarak hem de çeşitli hastalıkların aktivitesini değerlendirmede kullanılan NLO ve TLO'nun RTx ile izlenen pediyatrik hastalarda akut rejeksiyonlarla ilişkisini ve kronik allogreft nefropatisini belirlemedeki rolünü araştırdık.

Çalışmamızda olguların çoğunluğunu erkek olgular oluşturmaktaydı. Benzer şekilde TND'nin epidemiyolojik kayıtlarının olduğu Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve

Transplantasyon başlıklı ortak raporunda ülkemizde 2019 yılında RTx yapılan 18 yaşından küçük 81 hastanın yarısından fazlasını (%51,8, n=42) erkek çocukların oluşturduğu görüldü [66].

Hasta grubunda SDBY'ne neden olan en sık primer hastalığı CAKUT grubu oluşturmaktaydı. Bu grupta en sık etiyolojik nedenin izole VUR olduğu görüldü. Etiyolojide sıklıkla rol oynayan diğer hastalıklar siliyopatiler ve glomerülonefritlerdi. NAPRCTS 2008 raporuna göre çocuklarda KBH etyolojisinin %48'ini CAKUT grubu (böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri) oluşturmaktaydı [5]. Benzer şekilde ANZDATA 2010 raporunda CAKUT grubu KBH'nın %58'ini oluşturmaktaydı [10]. Ülkemizde ise Bek ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada çocuklarda KBH'nın %44.3'ünün böbrek ve idrar yollarının doğuştan anormalliklerine, %12.6'sının kistik böbrek hastalıklarına, %11.4'ünün ise birincil glomerülonefritlere bağlı geliştiği gösterilmiştir [21]. Bu nedenle çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin literatürde RRT gerektiren KBH etyolojileri ile benzerlik gösterdiği görüldü [5].

Hastaların tanı anı yaşları dosyalarından incelendiğinde 0-5 yaş grubunda en fazla RTx gerektiren primer böbrek hastalığının VUR olduğu gözlemlendi. Sekonder glomerüler hastalık ortaya çıkan grubun yaş ortalaması $13,1 \pm 3,2$ 'ydi. Yalnızca 2 hasta 0-5 yaş grubundaydı (%5,4). Tanı yaşının ilerlemesiyle sekonder glomerüler hastalıkların ortaya çıktığı gözlemlendi. Bizim verilerimize benzer şekilde NAPRTCS raporu incelendiğinde de sekonder glomerüler hastalıkların 12 yaşından büyük çocuklarda daha sıklıkla, CAKUT grubu hastalıkların ve kalıtsal nefropatilerin daha küçük yaşta sıklıkla önde gelen KBH nedeni olduğu gözlemlendi [5].

Çalışmamızda RTx öncesi KBH süresi yaklaşık 4 yıldır. Bu sonuç çocuk hastalarda istenilen hız ve sürede RTx yapılamadığını düşündürdü. Olguların %79'unda RRT olarak HD ve/veya PD tedavisi uygulandığı, yalnızca %21'sinde preemtif RTx yapıldığı belirlendi. Çalışmamızda diyaliz öyküsü olan olgularda ilk seçenek PD olup, PD uygulanma süresinin HD'ye göre anlamlı uzun olduğu görüldü. Türkiye'de pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada KBH'lı hastaların %35,8'ine RRT uygulandığı (%23'üne PD, %10,6'sına HD ve %2,2'sine RTx olmak üzere) raporlanmış olup [21],

bizim çalışmamızda da RRT seçenekleri açısından birçok merkezle benzer oranlar gözlemlendi [65, 66]. Bununla birlikte, ülkeler arasında RRT açısından ilk tedavi modalitesinin dağılımında önemli ölçüde farklılıklar olabildiği sonucuna varıldı [53].

Çalışma grubundaki hastaların büyük çoğunluğunda canlı vericiden RTx yapıldığı (%75,8) ve canlı vericilerin büyük çoğunluğunu (%72,7) birinci derece akrabaların oluşturduğu görüldü. Kız ve erkekler arasında RTx tipi açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. TND 2019 raporunda ülkemizde 2019 yılında 0-19 yaş grubu hastaların %82,6'sının canlı vericiden, %17,2'sinin ise kadavradan RTx olduğu gösterilmiştir [66]. Kadavradan RTx'in az olmasının sebebinin sosyokültürel düzey, dini inanış ve toplumsal eğilimler gibi çeşitli faktörlerle ilgili olduğu düşünüldü. Bu konu ile ilgili ülkemizde yapılan bir çalışmada 132 katılımcıya organ bağıışı konusunda bilgi verilmiş ve bilgilendirme öncesi ve sonrası gönüllülük değerlendirilmiştir. Bilgilendirme sonrasında organ bağıışı için gönüllü olma oranının %45,4'ten %84,8'e ($p < 0,001$), akrabalar tarafından organ bağıışı için rıza oranının %41'den %80,3'e ($p < 0,001$) ve organ bağıışı hakkında genel bilgi düzeyinin %34,8'den %93,7'ye ($p < 0,001$) yükseldiği gözlemlenmiştir. Sonuçta eğitim sonrası organ bağıışı ile ilgili yanlış inanışların ortadan kalktığı görülmüştür [125]. Bu nedenle, benzeri eğitimlerle organ bağıışına katkının ve donör sayısının artırılarak RTx sırası bekleyen hastaların KBH komplikasyonlarına daha az maruz kalmasının sağlanılabileceğini düşünmekteyiz.

Hastaların RTx öncesi dönemi incelendiğinde kızlarda olguların yarısından fazlasında (%54,5) boyun $< 3p$ olduğu ve bu grupta boyu $> 50p$ olan hiçbir olgu bulunmadığı görüldü. Bu dönemde kız hastaların çoğunluğunda vücut ağırlığının da $< 3p$ (%63,6) olduğu ve vücut ağırlığı $> 25p$ olan olgu bulunmadığı görüldü. Benzer şekilde erkek hastaların da RTx öncesi dönemde yaklaşık yarısında boyun $< 3p$ (%47,2) olduğu ve vücut ağırlığı $< 3p$ olan olguların en büyük grubu oluşturduğu (%38,8) görüldü. Elde ettiğimiz bu veriler bize KBH'nın büyüme üzerindeki negatif etkisini göstermektedir.

RTx sonrası 5. yıl kontrollerinde kız hastaların boy ve vücut ağırlığı persentil değerleri incelendiğinde olguların önemli bir kısmında hem boy hem de vücut ağırlığının $< 3p$ olduğu görüldü (sırasıyla %45,4 ve %54,5). Benzer şekilde bu dönemde erkek hastaların

yaklaşık üçte birinde hem boy hem de vücut ağırlığının $<3p$ olduğu saptandı (sırasıyla %27,7 ve %33,3). Her ne kadar RTx sonrası antropometrik ölçümlerde bir miktar düzelme olsa da, elde ettiğimiz bu bulgular RTx öncesi KBH süresinin uzunluğu ya da RTx yapılma yaşının büyüklüğü gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak hastalarda istenilen büyümenin sağlanamadığını göstermektedir.

Hastaların RTx dönemindeki indüksiyon tedavileri ve 5 yıllık izlemlerinde kullandıkları diğer immünsüpresif tedaviler incelendi. Buna göre olguların 24,1'ine (n=14) indüksiyon tedavisi olarak ATG verildiği saptandı. Çalışmamızda IL-2 reseptör antagonisti veya antilenfosit globülin tedavisi alan hasta yoktu. RTx sonrası idame tedaviler incelendiğinde 58 hastanın tümünün steroid tedavisi verildiği görüldü. Bu olguların 93,1%'nin (n=54) yüksek doz kortikosteroid de aldığı gözlemlendi. Bu dönemde hastaların %87,9'unun (n=51) takrolimus, %87,9'unun (n=51) MMF/mikofenolik asit, %27,6'sının (n=16) siklosporin, %34,4'ünün (n=20) sirolimus, %15,5'inin (n=9) azotiopürin, %3,4'ünün (n=2) everolimus tedavisi aldığı belirlendi. Hastaların izleminde ilaç yan etkileri nedeniyle tedavi protokollerinin çeşitli zamanlarda değiştirildiği gözlemlendi. İdame tedaviler tüm hastalarda 2'li veya 3'lü kombinasyonlarla verildiği, ilaç düzeyleri ile doz ayarlaması yapıldığı görüldü.

Çalışma grubundaki olguların büyük çoğunluğunda %82,7'sinde (n=48) 5 yıllık izlemde tedavi almayı gerektirecek enfeksiyon tablosu geliştiği gözlemlendi. Bu hastaların yarısından fazlasında (%54,1) idrar yolu enfeksiyonları, daha az sıklıkla da çeşitli viral enfeksiyonlar saptandı (%18,8'inde BKV enfeksiyonu, %12,5'inde CMV ve EBV enfeksiyonları). Pourmand ve ark. çalışmasında 142 RTx olan hasta değerlendirilmiş, bir yıllık izlemde olguların %54,2'ünün en az bir kez enfeksiyon atağı geçirdiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde en sık idrar yolu ve solunum yolu enfeksiyonları saptanmıştır (sırasıyla %41,5 ve %6,3) [126]. Bununla birlikte bizim çalışmamızda olgular 5 yıllık süre içinde değerlendirildiğinden, daha yüksek enfeksiyon oranlarıyla karşılaştığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda beklenildiği üzere RTx sonrası dönemde RTx öncesi döneme kıyasla serum BUN, kreatinin değerlerinin ve idrar protein atılımının anlamlı düştüğü, GFH'nın ise arttığı belirlenmiştir. Bu bulgular böbrek fonksiyonlarının RTx sonrası kazanıldığını

göstermektedir. Benzer şekilde RTx sonrası dönemde Hb değerinin anlamlı yükselerek sonraki 5 yıllık izlemde stabil seyrettiği gözlenmiştir. Bu bulgu RTx sonrası KBH'nın en önemli komplikasyonlarından biri olan aneminin ve eritrosit transfüzyon ihtiyacının belirgin bir şekilde azaldığını göstermektedir. Tam kan sayımının diğer parametreleri olan lenfosit, nötrofil ve trombosit sayıları incelendiğinde tüm bu değerlerin RTx sonrası 1. ayda RTx öncesi döneme kıyasla anlamlı arttığı belirlendi. Bu durum RTx'un enflamatuvar bir süreç olmasıyla ilişkilendirildi [7].

Çalışmamızda RTx sonrası 5 yıllık izlemde NLO ve TLO değerlendirildiğinde NLO'nun RTx sonrası 1. ay en yüksek değerde olduğu, 3 ay içerisinde bazal seviyelere inerek stabil seyrettiği görüldü. Bu bulgunun RTx döneminde hastalarda enflamatuvar aktif bir sürecin varlığından kaynaklandığı düşünüldü [71, 73]. Tüm hastalara RTx sırasında ve erken RTx sonrası dönemde yüksek doz steroid verilmişti. Steroidlerin periferik kanda nötrofil üretimini indüklediği bilinmektedir [127]. Bu nedenle RTx sonrası ilk 3 ay gözlenen NLO yüksekliğine bu dönemde verilen yüksek dozlarda steroid tedavisinin katkıda bulunduğu düşünüldü. Çalışmamıza benzer bir şekilde Ohtaka ve ark. çalışmasında 137 erişkin RTx yapılan hasta incelenmiş ve bu hastaların RTx sonrası 1. ayda en yüksek NLO değeri olduğu, 3. aya doğru düşüşe geçtiği ve sonrasında stabil seyrettiği gözlenmiştir [14]. Ülkemizde 2005-2014 yılları arasında RTx yapılan 137 erişkin hastanın incelendiği bir başka çalışmada hastalarda RTx anında sağlıklı olgulara göre daha yüksek NLO olduğu, RTx sonrası 1. yılda ise NLO değerinin RTx anına göre belirgin bir şekilde düştüğü gözlenmiştir ($p<0,001$) [128]. Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu bulunmadığı için bu karşılaştırma yapılamadı. Bununla birlikte, çalışmamızda hastaların RTx öncesi ve sonrası 1. yıl NLO değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda TLO'nun da RTx sonrası 1. ayda istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte ılımlı yükseldiği, bununla birlikte 5 yıllık izlemde bu değerlerde anlamlı bir yükseklik veya düşüş olmadığı belirlendi. Yüksek doz steroid tedavisi ve RTx ile gelişen enflamatuvar sürecin başlangıçtaki bu ılımlı yüksekliğe sebep olduğu düşünüldü.

Çalışmaya dahil ettiğimiz 58 hastanın hiçbirinde hiperakut rejeksiyon gözlenmedi. Hiperakut rejeksiyon RTx'u takiben ilk dakikalarda ortaya çıkar ve sadece vaskülarize

greftlerde gözlenir. Bu çok hızlı reddetme, greft nekrozuna yol açan damar trombozu ile karakterizedir. Hiperakut rejeksiyon, RTx öncesi alıcıda bulunan antidonör antikorların varlığından kaynaklanır. Bu antikorlar hem kompleman aktivasyonunu hem de endotel hücrelerinin Von Willebrand prokoagülan faktörün salgılanmasını indükler ve trombosit adezyonu ve agregasyonu ile sonuçlanır. Bu reaksiyon intravasküler tromboz oluşturarak greft kaybına yol açar [129]. Günümüzde bu tip rejeksiyon RTx öncesi kan grubu uyumluluğu ve donör greft hücreleri ve alıcı arası HLA uyumu kontrol edilerek engellenmektedir. Merkezimizde de RTx öncesi kapsamlı doku uyumu testlerinin yapılması hastalarımızın hiçbirinde hiperakut rejeksiyon görülmemesini sağlamıştır.

RTx sonrası 5 yıllık izlemde hastaların %32,7'sinde (11 kız 8 erkek olmak üzere, toplam 19 hastada) toplamda 31 biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon atağı saptandı. Bu olgularda ortalama 1,5 akut rejeksiyon atağı mevcut atağı olup, olguların çoğunda (%57,9) sadece bir kez akut rejeksiyon atağı olduğu görüldü. Hastaların ortalama ilk akut rejeksiyon atağı geçirme zamanı en erken RTx sonrası 15 gün olup, ortalama iki yıl sonra rejeksiyonlar saptandı. 364 erişkin RTx hastasının değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada serum kreatinin yüksekliği ile akut rejeksiyon düşünülen ve tedavi verilen ancak biyopsi ile kanıtlanmayan ilk akut rejeksiyon atağının geçirilme süresi RTx sonrası ortalama 19. gün olarak bulunmuştur. Bu çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış ilk rejeksiyon atağı RTx sonrası ortalama 70. günde gözlenmiştir [130]. Biz çalışmamızda hastaların tümünde biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon ataklarını değerlendirdik.

2011 yılında 412 allogreft biyopsisinin değerlendirildiği bir metaanalizde, olguların %18'inde (n=73) akut humoral rejeksiyon, %9'unda (n=36) hücrel rejeksiyon, %6'sında ise (n=25) mikst tip rejeksiyon saptanmıştır. Bu çalışmada RTx sonrası ilk 100 gün içinde hücrel rejeksiyonlar daha yüksek oranda gözlenirken, 1. yıldan sonra gelişen akut rejeksiyon ataklarında humoral rejeksiyonların daha yüksek oranda olduğu belirlenmiştir [131]. Bizim çalışmamızda RTx sonrası akut rejeksiyon ataklarının çoğu hücrel rejeksiyonlardan oluşmaktaydı (%61,2). Bununla birlikte, bu ataklarının ilkinin literatür verisine benzer şekilde çoğunlukla hücrel rejeksiyonlardan oluştuğu belirlendi (%68,4). 31 rejeksiyon atağının biyopsi raporları incelendiğinde %61,2'sinde (n=19) hücrel, %16,1 (n=5) humoral, %22,5'sinin (n=7) ise mikst tip rejeksiyon olduğu gözlemlendi. Birden fazla rejeksiyon atağı geçiren hastaların rejeksiyon tiplerinin farklı

olabildiği saptandı. Bununla birlikte 4 akut rejeksiyon atağı geçiren hastanın 4 biyopsi raporu da hücresel tip rejeksiyon ile uyumluydu.

Hastaların akut rejeksiyon dönemlerinde serum kreatinin, BUN, idrar protein atılımlarının, CRP ve prokalsitonin gibi akut faz belirteçlerinin akut rejeksiyon öncesi son kontrollerindeki değerlerine göre beklenildiği üzere anlamlı yüksek, GFH'nın da bu dönemde anlamlı düşük olduğu görüldü. Benzer şekilde NLO ve TLO parametrelerinin de akut rejeksiyon dönemlerinde rejeksiyon olmayan dönemlere göre anlamlı yükseldiği görüldü. Akut rejeksiyon varlığında serum kreatinin yüksekliği istatistiksel olarak en değerli laboratuvar parametresi olarak saptansa da akut enflamasyonla karakterize akut rejeksiyon atakları döneminde NLO ve TLO gibi yeni belirteçlerin de tanıyı desteklemekte kullanılabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda olguların %17,2'sinde (n=10) RTx sonrası 5 yıllık izlemde kronik allograft nefropatisi geliştiği belirlendi. Bu olgularda ortalama $2,5 \pm 1,0$ yılda kronik allograft nefropatisi gelişmiş olup, en erken 3 olguda 1. yılın sonunda, en geç 1 olguda 4. yılın sonunda saptandı. 6 hastada ise 3. yılın sonunda kronik allograft nefropatisi geliştiği gözlemlendi. 5 yıllık izlem sonunda klinik ve histopatolojik olarak kronik allograft nefropatisi gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre beklenildiği üzere serum kreatinin ve idrarda protein atılımlarının anlamlı yüksek ve GFH'nın anlamlı düşük olduğu görüldü. 5. yılın sonunda kronik allograft nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastalarda NLO ve TLO değerleri karşılaştırıldığında ise her ne kadar kronik allograft nefropatisi olan olgularda diğer olgulara kıyasla bu değerler yüksek olsa da aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi.

Kronik allograft nefropatisi gelişen hastaların 5 yıl içindeki tüm kontrollerindeki NLO değerlerinin seyrine bakıldığında, gelişmeyen gruba göre ilk 2 yıl içerisinde her dönemde yüksek seyrettiği, bundan sonraki yıllardaki seyrinin ise her iki grupta benzer olduğu gözlemlendi. Bu fark RTx sonrası 3. ay, 6.ay ve 2. yıl analizleri için istatistiksel olarak anlamlıydı. RTx sonrası 1. ayda her iki grupta da RTx'ın yol açtığı enflamasyon sürecine sekonder görülen NLO yüksekliğinden ötürü iki grup arası anlamlı farklılık olmadığı düşünüldü. Bununla birlikte, her ne kadar RTx sonrası 1. yıl izleminde NLO kronik

allogreft nefropatisi gelişen grupta diğer olgulara göre yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda TLO değerleri incelendiğinde kronik allogreft nefropatisi gelişen grupta, gelişmeyen gruba göre RTx sonrası 5 yıllık izlemde tüm kontrollerde yüksek seyrettiği görüldü. Üstelik bu fark enflamasyonun yoğun olduğu düşünülen RTx sonrası 1. ay ve sonrasında 3. yıl kontrolü dışında tüm dönemlerde anlamlıydı. Çalışmamızda RTx sonrası ilk iki yılda kronik allogreft nefropatisi gelişen sadece 3 hasta mevcuttu. Bu nedenle serum kreatinini ve idrar protein atılımı gibi böbrek fonksiyon göstergelerinin normal olduğu bu ilk iki yılda özellikle NLO'nun, RTx sonrası tüm dönemlerde ise TLO'nun kronik allogreft nefropatisi gelişimini öngörmede prognostik belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kronik allogreft nefropatisi gelişen 10 hastanın 3'ünde 1. yılın sonunda, 6'sında 3. yılın sonunda, 1 hastada ise 4. yılın sonunda nefropati gelişmişti. Kronik allogreft nefropatisi gelişen hastalar yıl bazında diğer olgularla karşılaştırıldığında bu olgularda (kronik allogreft nefropatisi geliştikten sonraki süreç dahil edilse de edilmese de) ilk iki yıl içerisindeki tüm kontrollerde TLO'nun, 1. yıl değerlendirmesi dışındaki ilk iki yıl içerisindeki tüm kontrollerde de NLO'nun kronik allogreft nefropatisi gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızın bu sonuçları da bize normal böbrek fonksiyon testlerinin (kreatinin, GFH, idrar protein atılımı) olduğu ilk iki yıl içerisindeki kontrollerde yüksek seyreden TLO ve NLO değerlerinin kronik allogreft nefropatisinin öngörülmesinde prognostik belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda kronik allogreft nefropatisi gelişen hasta sayısının azlığı RTx sonrası belli dönemlerde her iki grup arasında anlamlı fark elde edilememesinin sebebi olabilir. Bu nedenle daha yüksek sayıda hasta sayısını içeren çalışmaların yapılması ve hem NLO hem de TLO için kesme değer tanımlanmasının daha anlamlı sonuçlara ulaşılmasını ve RTx hastalarının klinik takibinde fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kronik allogreft nefropatisi gelişen olgular değerlendirilirken, bu olguların sayılarının azlığının yanı sıra hastaların RTx sonrası farklı zamanlarda tanı

almaları çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmuştur. Yapılan birçok çalışmada çeşitli hastalıklarda hastalık aktivitesini belirlemek için farklı kesim noktası değerleri alınarak NLO ve TLO değerlerinin kullanılabilirliğinden bahsedilmiştir. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunu erişkin grup oluşturmaktadır ve pediatrik yaş grubunda yaşa göre kesim noktası değeri vermenin gerekip gerekmediği bilinmemektedir [132]. Çalışmamızda hem NLO hem de TLO için bir kesim noktası değeri alınamamış olması, bir diğer kısıtlılık olarak belirtilebilir. Son olarak, çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle veri toplama açısından birtakım kısıtlamalara maruz kalınmıştır. Bu nedenle hasta kayıtlarının daha iyi tutulması ileride yapılacak çalışmalar için son derece önemlidir.

Çalışmamızda akut rejeksiyon öyküsü olan olgular kendi içlerinde kronik allograft nefropatisi gelişenler ve gelişmeyenler olarak iki alt gruba ayrıldığında NLO değerinin RTx sonrası 3. yıla kadar olan tüm dönemlerde kronik allograft nefropatisi gelişen olgularda diğer olgulara göre daha yüksek bulunduğu, ancak her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü. TLO'nun da RTx sonrası tüm dönemlerde kronik allograft nefropatisi gelişen alt grupta gelişmeyenlere göre yüksek olduğu belirlendi. Üstelik bu fark RTx sonrası 2. yıl ve 3. yılda istatistiksel olarak anlamlıydı. Tüm bu sonuçlar akut rejeksiyon atağı gelişen olgularda NLO ve TLO parametrelerinin seyrinin kronik allograft nefropatisi gelişimini öngörmede yardımcı olabileceğini düşündürse de daha kesin bir sonuca ulaşabilmek için daha geniş hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

Hasta grubunda NLO ve TLO değerlendirirken başlangıçta malignite ve ikincil RTx öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bununla birlikte çalışmamızda olguların yaklaşık dörtte birinde eşlik eden ek hastalık mevcuttu. Bu hastalıkların NLO ve TLO üzerindeki etkinliği bilinmediği için çalışma için karıştırıcı faktör olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda akut rejeksiyon atakları, varlığı, sayısı ve histopatolojik karakterine göre değerlendirildiğinde, farklı histopatolojik tanıların kronik allograft nefropatisi gelişimi üzerine etkisi anlamsızken, akut rejeksiyon varlığı ve geçirilen akut rejeksiyon sayısı kronik allograft nefropatisi gelişimi üzerinde anlamlı etkili bulundu. Elde ettiğimiz bu sonuçlar diğer erişkin ve çocuk yaş grubu çalışmalarının sonuçları ile benzerdi [99, 124]. Ancak 2 defa akut rejeksiyon geçiren 5 hastanın, 3 defa akut rejeksiyon geçiren 2

ve 4 defa akut rejeksiyon geçiren 1 hastanın hepsinde 5 yılın sonunda kronik allogreft nefropatisi gelişmesi nedeniyle çalışmamızda 2’den fazla akut rejeksiyon atağı geçiren hastalar arasında kıyaslama yapılamadı.

Çalışmamızda geçirilmiş enfeksiyonların (viral/bakteriyel) kronik allogreft nefropatisi gelişimi üzerine istatistiksel anlamlı etkisi bulunmadı. Bulgularımızın tersine birçok çalışma kronik allogreft disfonksiyonun üzerinde başta BKV, EBV ve CMV enfeksiyonları olmak üzere enfeksiyon zemininde başlayan enflamatuvar sürecin greft disfonksiyonunu başlattığını göstermiştir [123]. EBV ve CMV enfeksiyonlarının T lenfositler ve renal parankimal hücreler üzerindeki sınıf I ve II majör histouyumluluk kompleks moleküllerini artırarak ve sitokin fırtınasına yol açarak bu etkiyi oluşturduğu bilinmektedir [133-135]. Benzer şekilde BK virüs de CD4 ve CD8 lenfositler üzerinden enflamatuvar kaskadı başlatmaktadır [136]. Çalışmamızda enfeksiyonlarla kronik allogreft nefropatisi arasında anlamlı ilişki bulunmamasının nedeninin hastaların rutin kontrollerinde viral enfeksiyonlar açısından sık aralıklarla taranıp, erken tanı ve tedavi almasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda akut rejeksiyon ataklarında NLO ve TLO değerleri yüksek bulundu. Aynı şekilde kronik allogreft nefropatisi gelişen olgularda NLO’nın ilk 2 yılda, TLO’nın da RTx sonrası tüm dönemlerde yüksek olduğu görüldü. Bu sonuçlar RTx sonrası greft kaybının en önemli sebebi sayılabilecek akut rejeksiyon ve kronik allogreft nefropatisinin tanınmasında NLO ve TLO değerlerinin kolay ulaşılabilir belirteçler olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Literatürde pediatrik yaş grubunda RTx yapılmış hastalarda daha önce NLO ve TLO parametrelerinin kullanıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konunun ele alındığı ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Bununla birlikte, elde ettiğimiz bulguların desteklenmesi için daha geniş popülasyonlu pediatrik çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

6. SONUÇLAR

Bu araştırma Gazi Üniversitesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı'nda 2000-2020 yılları arasında 18 yaşından önce RTx yapılmış ve merkezimizde 5 yıl süre ile izlenmiş 58 hasta verileri ile gerçekleştirildi.

1. Çalışmaya dahil edilen 58 hastanın ortalama yaşı $16,1 \pm 2,1$ olup %37,9 kız, %62,1 erkek (n=22/36) di.
2. Hastaların ortalama KBH süreleri $3,9 \pm 2,9$ yıldır. En uzun KBH süresi 14 yıl, en kısa süre ise 1 yıldır.
3. Hasta grubu SDBY'ne neden olan primer hastalığa göre değerlendirildiğinde en yüksek oranda CAKUT grubu %41,4 (n=24) oluşturmaktaydı. Bu gruptaki hastalarda en sık tanının izole VUR %27,7 (n=16) olduğu görüldü. İkinci sıklıkla neden olarak siliyopatiler %20,7 (n=12) olup, bu grupta en sık neden nefronofitizis %13,8 (n=8) olarak belirlendi. Çalışma grubunda glomerülonefritler %17,2 (n=10) oranında saptanmış olup, bu grupta en sık tanı FSGS (%8,6, n=5) idi. Bu oranlar ülkemizde yapılan diğer çalışmalara ve dünyadaki diğer çalışmalara benzerdi.
4. Hastaların tanı anı yaşları dosyalarından incelendiğinde 0-5 yaş grubunda en fazla RTx gerektiren primer böbrek hastalığının VUR olduğu gözlemlendi. Sekonder glomerüler hastalık ortaya çıkan grubun yaş ortalaması $13,1 \pm 3,2$ 'ydi. Yalnızca 2 hasta 0-5 yaş grubundaydı (%5,4). Tanı yaşının ilerlemesiyle sekonder glomerüler hastalıkların ortaya çıktığı gözlemlendi.
5. Olguların %21'sinin (n=12) RTx öncesinde diyaliz tedavisi almadığı, %79'unun (n=46) RRT olarak HD ve/veya PD tedavisi aldığı belirlendi. Diyaliz öyküsü olan olguların %39'unda (n=18) sadece PD, %37'sinde (n=17) sadece HD, %24'ünde (n=11) ise her iki tip diyaliz tedavisinin uygulandığı görüldü. Hastaların ortalama diyaliz süreleri $1,8 \pm 1,6$ yıldır. PD uygulanma süresi HD uygulanma süresinden daha uzundur ($p < 0,01$). Hastaların ortalama diyaliz süresinin PD için $2,5 \pm 2,0$ yıl, HD için $1,0 \pm 1,4$ yıl olduğu belirlendi.
6. Çalışmamızda RTx yaşı ortalama $12,7 \pm 3,1$ 'di. En düşük RTx yaşı 5, en büyük 18'di. En çok RTx yapılan yaş grubu 10-15 yaştı (%56,8, n=33). Kız ve erkek hastalar arasında RTx yapılma yaşı açısından fark saptanmadı ($p > 0,05$).

7. Çalışmamızda olguların %24,2'sinin (n=14) kadavradan, %75,8'inin (n=44) ise canlı vericiden RTx olduğu görüldü. Canlı vericilerin %72,7'sinin (n=32) birinci derece akraba olduğu gözlemlendi. Kız hastaların %22,7'sinin (n=5) kadavradan, %77,2'sinin (n=17) canlı vericiden; erkek hastaların %25'inin (n=9) kadavradan, %75'inin (n=27) ise canlı vericiden RTx olduğu belirlendi. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzer çıkan bu sonucun sosyokültürel düzey, dini inanış, toplum eğilimiyle ilgili olduğu düşünüldü.
8. Çalışma grubundaki hastaların %24,1'inde (n=13) SDBY'ne yol açan primer böbrek hastalığı dışında ek sorunların olduğu görüldü. Buna göre olguların %3,4'ünde (n=2) DKMP, %1,7'sinde (n=1) epilepsi, %1,7'sinde (n=1) FMF, %3,4'ünde (n=2) BH eksikliği, %1,7'sinde (n=1) hipotiroidi, %3,4'ünde (n=2) işitme azlığı, %1,7'sinde (n=1) katarakt, %3,4'ünde (n=2) konjenital hepatik fibrozis (KHF) ve portal hipertansiyon (PHT) birlikteliği ve %1,7'sinde (n=1) meningomyelosel tanıları mevcuttu. FMF hastalığı olan hastanın primer hastalığı nedeni bilinmeyen glomerülonefrit olup bu hastada amiloidoz saptanmadı.
9. RTx öncesi antropometrik değerlendirmede kızlarda olguların %54,5'inde boyun, %63,6'sında vücut ağırlığının; erkeklerde olguların %47,2'sinde boyun, %38,8'inde ise vücut ağırlığının <3p olduğu görüldü. Bu bilgi bize KBH'nın büyüme üzerindeki negatif etkisini gösterdi. RTx sonrası 5. yıl kontrollerinde kız hastaların boy ve vücut ağırlığı persentil değerleri incelendiğinde olguların önemli bir kısmında hala hem boy hem de vücut ağırlığının <3p olduğu görüldü (sırasıyla %45,4 ve %54,5). Benzer şekilde bu dönemde erkek hastaların yaklaşık üçte birinde hem boy hem de vücut ağırlığının <3p olduğu saptandı (sırasıyla %27,7 ve %33,3). Her ne kadar RTx sonrası antropometrik ölçümlerde bir miktar düzelme olsa da elde ettiğimiz bu bulgular RTx öncesi KBH süresinin uzunluğu ya da RTx yapılma yaşının büyüklüğü gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak hastalarda istenilen büyümenin sağlanamadığını göstermektedir.
10. RTx sonrası indüksiyon immünsüpresif tedaviler incelendiğinde olguların %24,1'ine (n=14) indüksiyon tedavisi olarak ATG verildiği saptandı. Çalışmamızda IL-2 reseptör antagonisti veya antilenfosit globülin tedavisi alan hasta yoktu.
11. RTx sonrası idame tedaviler incelendiğinde 58 hastanın tümünün oral steroid tedavisi verildiği görüldü. Bu olguların 93,1%'nin (n=54) yüksek doz intravenöz

kortikosteroid tedavisi aldığı gözlemlendi. Bu dönemde hastaların %87,9'unun (n=51) takrolimus, %87,9'unun (n=51) MMF/mikofenolik asit, %27,6'sının (n=16) siklosporin, %34,4'ünün (n=20) sirolimus, %15,5'inin (n=9) azotiopürin, %3,4'ünün (n=2) everolimus tedavisi aldığı belirlendi. Hastaların izleminde ilaç yan etkileri nedeniyle tedavi protokollerinin çeşitli zamanlarda değiştirildiği gözlemlendi. İdame tedaviler tüm hastalarda 2'li veya 3'lü kombinasyonlarla verildiği, ilaç düzeyleri ile doz ayarlaması yapıldığı görüldü.

12. 48 hastada (%82,7) 5 yıllık izlemde tedavi almayı gerektirecek enfeksiyon tablosu geliştiği gözlemlendi. Hastaların %15,5'inde (n=9) BKV enfeksiyonu, %10,5'inde (n=6) CMV/EBV enfeksiyonu gelişti. Olguların %54,1'inde (n=26) ise idrar yolu enfeksiyonları olduğu belirlendi.
13. RTx sonrası erken dönem RTx öncesi dönem ile karşılaştırıldığında serum kreatinin değerlerinin anlamlı düştüğü, yaşa göre hesaplanmış GFH'nın anlamlı yükseldiği, spot idrarda protein/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrarda protein atılımı temel alınarak hesaplanan proteinürinin de anlamlı azaldığı görüldü (24 saatlik idrarda protein atılımı için $p=0,01$, diğer tüm parametreler için $p=0,001$). Bu bulgular bize böbrek fonksiyonlarının RTx sonrası kazanıldığını gösterdi.
14. Diğer böbrek fonksiyon ve tam kan sayımı parametreleri açısından RTx öncesi ve RTx sonrası erken dönem kıyaslandığında BUN değerinde istatistiksel anlamlı düşüş gözlemlendi ($p=0,001$). Benzer şekilde bu bulgu da böbrek fonksiyonlarının RTx sonrası kazanıldığını göstermektedir. RTx sonrası 1. ayda Hb değerinin anlamlı yükseldiği ($p=0,01$), sonraki 5 yıllık izlemde ise stabil seyrettiği görüldü. Bu bulgu RTx sonrası KBH'nın en önemli komplikasyonlarından biri olan aneminin ve eritrosit transfüzyon ihtiyacının belirgin bir şekilde azaldığını göstermektedir.
15. NLO'nın RTx öncesi dönemle karşılaştırıldığında RTx sonrası 1. ayda en yüksek değerde olduğu gözlemlendi ($1,98 \pm 0,84$ 'e karşı $2,89 \pm 2,5$, $p=0,019$), sonrasında 3 ay içerisinde bazal seviyelere inerek stabil seyrettiği görüldü. Bu bulgunun RTx'a sekonder erken dönemde enflamatuvar aktif bir süreç olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Aynı zamanda tüm hastalarımıza RTx döneminde yüksek doz steroid verilmişti. Steroidlerin periferik kanda nötrofil üretimini indüklediği bilinmektedir. Bu nedenle RTx sonrası ilk 3 ay gözlenen NLO yüksekliğine bu dönemde verilen

steroid tedavisinin de katkıda bulunduğu düşünöldü. TLO'nın RTx sonrası seyrinde anlamlı bir yükseklik veya düşüş gözlenmedi.

16. RTx öncesi son kontrolde hastalarda ortalama TLO değeri $143,0 \pm 54,6$ iken, RTx sonrası bu değerin yükselerek 1. ayda ortalama $161,8 \pm 105,8$ olduğu gözlendi ($p=0,51$). Sonraki izlemde TLO ortalama değeri stabil seyretmiş olup, RTx sonrası seyrinde anlamlı bir yükselme veya düşüş gözlenmedi ($p>0,05$).
17. Çalışmaya dahil edilen 58 hastanın hiçbirinde hiperakut rejeksiyon gözlenmedi. Merkezimizde de RTx öncesi doku uyumu testlerinin yapılması hastalarımızda hiperakut reddin görölmemesini sağlamıştır.
18. Hastalarda akut rejeksiyon varlığı %32,7 ($n=19$) oranındaydı. Akut rejeksiyon geçiren 19 hastada ortalama 1,5 akut rejeksiyon mevcut atağı olup, bir hasta toplam 4 kez, 2 hasta toplam 3 kez, 5 hasta toplam 2 kez, geri kalan 11 hasta ise sadece 1 kez akut rejeksiyon atağı geçirmişti. Akut rejeksiyon geçirme zamanları RTx sonrası ilk 15 gün-4 yıl arasında değışiyordu. 19 akut rejeksiyon geçiren hastanın ortalama ilk rejeksiyon geçirme zamanı $1,2 \pm 1,0$ yıl olarak bulundu.
19. İzlemdeki toplam 31 atağın 19'u (%61,2) hücrese, 5'i (%16,1) humoral, 7'sinin ise (%22,5) her iki tipte (miks tip rejeksiyon) olduğu gözlendi. Birden fazla rejeksiyon atağı geçiren hastaların rejeksiyon tiplerinin farklı olabildiğı gözlendi. 4 akut rejeksiyon atağı geçiren hastanın hepsinde hücrese rejeksiyonlar olduğu göröldü. İlk 19 akut rejeksiyon atağının 13'ünün (%68,4) hücrese, 5'inin (%26,3) humoral, yalnızca 1 tanesinin (%5,2) ise miks tipte olduğu gözlendi.
20. Hastaların akut rejeksiyon dönemleri labaratuvar parametreleri, her akut rejeksiyon öncesi son kontrollerindeki labaratuvar parametreleriyle karşılaştırıldı. Buna göre akut rejeksiyon döneminde serum kreatinin, spot idrarda protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrar protein atılımı, BUN, AFR, NLO ve TLO parametreleri anlamlı yüksek, GFH ise anlamlı düşüktü (serum kreatinin için $p<0,001$, spot idrarda protein/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrarda protein atılımı için $p=0,003$, prokalsitonin için $p=0,04$, CRP için $p=0,001$, NLO için $p=0,003$, TLO için $p=0,002$, GFH için $p=0,007$). Akut rejeksiyon varlığında serum kreatinin yüksekliğı en değerli parametre olarak göröldü. Yeni enflamatuvar parametreler olan NLO ve TLO'nın GFH ve prokalsitoninden daha yüksek güvenilirlikle anlamlı olduğu gözlemlendi.

21. RTx sonrası 5 yıllık izlemde olguların %17,2'sinde (n=10) ortalama $2,5 \pm 1,0$ yılda kronik allograft rejeksiyonu geliştiği görüldü. En erken kronik allograft nefropatisi 1. yılın sonunda, en geç 4. yılın sonunda gözlemlendi.
22. 5 yıllık izlem sonunda kronik allograft nefropatisi gelişen olgularda beklenildiği üzere serum kreatinini, spot idrar ve 24 saatlik idrarda protein atılımı anlamlı yüksek, GFH anlamlı düşüktü (kreatinin için $p=0,003$, spot idrar protein/kreatinin oranı için $p=0,006$, 24 saatlik idrarda protein atılımı ve için $p<0,001$). 5 yıllık izlem sonunda hem NLO hem de TLO kronik allograft nefropatisi gelişen olgularda diğer olgulara göre yüksek saptansa da aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi (NLO için $p=0,69$, TLO için $p=0,55$).
23. Kronik allograft nefropatisi gelişen hastaların 5 yıl içindeki tüm kontrollerindeki NLO değerlerinin seyri incelendiğinde, gelişmeyen gruba kıyasla NLO için ilk 2 yıl içerisinde yüksek seyrettiği, sonraki yıllardaki seyirlerinin her iki grupta benzer olduğu gözlemlendi. 3. ay, 6. ay ve 2. yıl analizleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,015$, $p=0,035$ ve $p=0,027$). RTx sonrası 1. ayda her iki grupta da RTx'a sekonder görülen NLO yüksekliğinden ötürü iki grup arası anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,22$). 1. yıl değerlerinde her ne kadar kronik allograft nefropatisi gelişen grupta değerler yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,37$). Bu veriler bize kronik allograft nefropatisi gelişimi açısından ilk 2 yıl NLO yüksekliğinin belirleyici olabileceğini düşündürdü.
24. TLO değeri incelendiğinde kronik allograft nefropatisi gelişen grupta, gelişmeyen gruba kıyasla 5 yıl içindeki tüm kontrollerde yüksek seyrettiği belirlendi. İstatistiksel olarak 1. ay ve 3. ve 5. yıl dışında tüm değerlendirmelerde anlamlı bulundu (1. ay için $p=0,63$, 3. ay için $p=0,01$, 6. ay için $p=0,005$, 1. yıl için $p=0,01$, 2. yıl için $p=0,01$, 3. yıl için $p=0,36$, 4. yıl için $p=0,018$, 5. yıl için $p=0,59$). Bu bilgi bize kronik allograft nefropatisi gelişimi açısından RTx sonrası tüm dönemlerde TLO yüksekliğinin belirleyici olabileceğini düşündürdü.
25. Kronik allograft nefropatisi gelişen hastaların sonraki değerlendirmelere katmadan değerlendirdiğimiz 2. ve 3. yıl analizlerinde kronik allograft nefropatisi gelişen grupta (n=7) gelişmeyen gruba (n=48) kıyasla 2. yıl NLO ve TLO anlamlı yüksek bulundu (NLO için $p=0,02$, TLO için $p<0,001$). 3. yıl analizinde NLO ve TLO için istatistiksel anlamlı sonuç elde edilmedi (NLO için $p=0,78$, TLO için $p=0,15$).

26. Akut rejeksiyon geçiren 19 hasta kendi içlerinde kronik allogreft nefropatisi gelişen ve gelişmeyenler olarak ayrıldı. Bu hastalarda NLO ve TLO seyirleri karşılaştırıldığında NLO değerinin ilk 3 yılda kronik allogreft nefropatisi gelişen olgularda yüksek olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü (tüm kontrollerde $p>0,05$). Aynı şekilde TLO değerinin de kronik allogreft nefropatisi gelişen olgularda tüm dönemlerde yüksek olduğu ve bu farkın 2. ve 3. yıl değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,046$ ve $p=0,04$). Bu sonuçlar akut rejeksiyon atağı gelişen olgularda NLO ve TLO parametrelerinin seyrinin kronik allogreft nefropatisi gelişimini öngörmede yardımcı olabileceğini düşündürdü.
27. Geçirilmiş akut rejeksiyon varlığının kronik allogreft nefropatisi üzerindeki etkisi anlamlı bulundu ($p=0,01$). Tekrarlayan akut rejeksiyon ataklarının da hastalarda kronik allogreft nefropatisi gelişme riskini artırdığı görüldü ($p=0,047$). Ancak 2 defa akut rejeksiyon geçiren 5 hastanın, 3 defa akut rejeksiyon geçiren 2 ve 4 defa akut rejeksiyon geçiren 1 hastanın hepsinde 5 yılın sonunda kronik allogreft nefropatisi gelişmesi nedeniyle 2'den fazla akut rejeksiyon atağı geçiren hastalar arasında karşılaştırma yapılamadı.
28. Geçirilmiş enfeksiyonların kronik allogreft nefropatisi üzerine olan etkinliği analiz edildiğinde viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, BKV enfeksiyonu ve CMV/EBV enfeksiyonu varlığının etkisi anlamlı bulunmadı (BKV için $p=0,6$, EBV/CMV için $p=0,96$, diğer enfeksiyonlar için $p=0,095$). Bu bulgunun hastaların rutin kontrollerinde viral enfeksiyonlar açısından sık aralıklarla taranıp, erken tanı ve tedavi almasına bağlı olduğu düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.
2. Harambat J, Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*, 2012. 27(3): p. 363-73.
3. URSDS Chronic Kidney Disease: Chapter 1 CKD in the General Population. 2020.
4. Herman J, Van damme-lombaerts R. Factors Related to Graft Outcome in Pediatric Renal Transplantation: a Single Center Study in: *After the Kidney Transplant -The Patient and Their Allograft* 2011:p.367-81
5. Smith JM, Martz K, Blydt-Hansen TD. Pediatric kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks, 1987-2010: a report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. *Pediatr Transplant*, 2013. 17(2): p.149-57.
6. Naik RH, Shawar SH. Renal Transplantation Rejection, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
7. Gruessner AC, Jie T, Papas K, Porubusky M, Rana A, Smith MC, et al. Transplantation in Schwartz's Principles of Surgery (10th edition) 2015:321-363.
8. Geary D, Sethi SK, Xu H, McCulloch M, Nourse P, Bagga A. Renal Replacement Therapy. In Geary F, Schafer F. *Pediatric Kidney Disease*. (2th edition) Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016:1637-1927.
9. Harzallah K. Chronic Allograft Nephropathy.In: Ortiz H, Andre J. *After the Kidney Transplant: The patient and Their Allograft*. Intechopen 2011:297-317.
10. Clayton PA, McDonald SP, Russ GR, Chadban SJ. Long-Term Outcomes after Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients: An ANZDATA Analysis. *J Am Soc Nephrol*, 2019. 30(9): p. 1697-1707.
11. Ma L, Zeng A, Chen B, Chen Y, Zhou R. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with systemic lupus erythematosus and their correlation with activity: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol*, 2019. 76: p. 105949.

12. Fu H, Qin B, Hu Z, Ma N, Yang M, Wei T, et al. Neutrophil- and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Lab*, 2015. 61(3-4): p. 269-73.
13. Jung JY, Lee E, Suh CH, Kim HA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are associated with disease activity in polymyalgia rheumatica. *J Clin Lab Anal*, 2019. 33(9): e23000.
14. Ohtaka M, Kawahara M, Takamoto D, Mochizuki T, Ishida H, Hattori Y, et al., Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Renal Transplant Patients. *Exp Clin Transplant*, 2018. 16(5): p. 546-549.
15. Ergin G, Değer M, Köprü B, Derici Ü, Arınsoy T. High neutrophil to lymphocyte ratio predicts acute allograft rejection in kidney transplantation; a retrospective study. *Turk J Med Sci*, 2019. 49(2): p. 525-530.
16. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*, 1992. 38(10): p. 1933-53.
17. Schwartz GJ: Clinical assessment of renal function. In: *Clinical Pediatric Nephrology*, 2nd Ed., edited by Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, Abingdon, Oxon, UK, Informa Healthcare, 2006:p.71–93
18. Avner ED, Vogt BA. Renal Failure. In *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th edition) 2015:p2539-2547.
19. Foreman JW , Chan JC. Chronic renal failure in infants and children. *J Pediatr* 1988.113(5):793-800.
20. Potter DE, Holliday MA, Piel CF, Feduska NJ, Belzer FO, Salvatierra Jr O. Treatment of end-stage renal disease in children: a 15-year experience. *Kidney Int.*, 1980. 18(1):103-9.
21. Bek K, Akman S, Bilge I, Topaloğlu R, Çalışkan S, Peru H, et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol*, 2009. 24(4): p. 797-806.
22. Hamed RM. The spectrum of chronic renal failure among Jordanian children. *J Nephrol*, 2002. 15(2): p. 130-5.
23. Anochie I, Eke F. Chronic renal failure in children: a report from Port Harcourt, Nigeria (1985-2000). *Pediatr Nephrol*, 2003. 18(7): p. 692-5.
24. Wühl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr Nephrol*, 2008. 23(5): p. 705-16.

25. Lingens N, Dobos E, Witte K, Bush C, Lemmer B, Klaus K, et al., Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles in pediatric patients after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*, 1997. 11(1): p. 23-6.
26. Seeman T, Simkova E, Kreisinger J, Vondrak K, Dusek J, Gilik J, et al., Control of hypertension in children after renal transplantation. *Pediatr Transplant*, 2006. 10(3): p. 316-22.
27. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Lancet*, 1997. 349(9059): p. 1117-23.
28. Mahan JD, Patel HP. Acute and Chronic Renal Failure. In *Nelson Essentials of Pediatrics* (7th edition) 2016:553-70.
29. Dhondup T, Qian Q. Electrolyte and Acid-Base Disorders in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Failure. *Blood Purif*, 2017. 43(1-3): p. 179-188.
30. Chang AR, Sang Y, Leddy J, Yahya T, Kirchner HL, Inker LA, et al. Antihypertensive Medications and the Prevalence of Hyperkalemia in a Large Health System. *Hypertension*, 2016. 67(6): p. 1181-8.
31. Ingelfinger J.R. A new era for the treatment of hyperkalemia? *N Engl J Med*, 2015. 372(3): p. 275-7.
32. Vallet M, Metzger M, Haymann JP, Flamant M, Gauci C, Thervet E, et al. Urinary ammonia and long-term outcomes in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2015. 88(1): p. 137-45.
33. Kraut JA. Disturbances of acid-base balance and bone disease in end-stage renal disease. *Semin Dial*, 2000. 13(4): p. 261-6.
34. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, QianQ. Dysmagnesemia in Hospitalized Patients: Prevalence and Prognostic Importance. *Mayo Clin Proc*, 2015. 90(8): p. 1001-10.
35. Ali FN, Langman CB. Disorders of mineral metabolism in: Kanwar K, Schnaper HW, Makker SP. *Informa Healthcare. Clinical Pediatric Nephrology* (2th edition) 2007:p.37-48.
36. Schaefer F, Wingen AM, Hennicke M, Rigden S, Mehls O. Growth charts for prepubertal children with chronic renal failure due to congenital renal disorders.

- European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Pediatr Nephrol*, 1996. 10(3): p. 288-93.
37. Santos F, Carbajo-Perez E, Rodriguez J, Fernandez-Fuente M, Molinos I, Amil B, et al. Alterations of the growth plate in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*, 2005. 20(3): p. 330-4.
 38. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Tseng CH, Elashoff R, Zaritsky JJ, Yadin O, et al. Early skeletal and biochemical alterations in pediatric chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012. 7(1): p. 146-52.
 39. Voelkl J, Cejka D, Alesutan I. An overview of the mechanisms in vascular calcification during chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019. 28(4): p. 289-296.
 40. Ketteler M, Rothe H, Krüger T, Biggar PH, Schlieper G. Mechanisms and treatment of extraosseous calcification in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 2011. 7(9): p. 509-16.
 41. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA, Furth SL. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis*, 2012. 60(6): p. 1002-11.
 42. Umana E, Ahmed W, Alpert MA. Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. *Am J Med Sci*, 2003. 325(4): p. 237-42.
 43. Brandenburg VM, Schuh A, Kramann R, Valvular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019. 26(6): p. 464-471.
 44. Nayir A, Bilge I, Kiliçaslan I, Ander H, Emre S, Sirin A. Arterial changes in paediatric haemodialysis patients undergoing renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. 16(10): p. 2041-7.
 45. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallares V, Ojeda R, Gorris JL, et al. Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrología (English Edition)*, 2018. 38(1): p. 8-12.
 46. Babitt JL, Lin HY, Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2012. 23(10): p. 1631-4.
 47. Fadrowski JJ, Pierce CB, Cole SR, Moxey-Mims M, Warady BA, Furth SL. Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease: baseline results from

- the chronic kidney disease in children prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. 3(2): p. 457-62.
48. Wu SG, Jeng FR, Wei SY, Su CZ, Chung TC, Chang WJ, Chang HW. Red blood cell osmotic fragility in chronically hemodialyzed patients. *Nephron*, 1998. 78(1): p. 28-32.
 49. Bellinghieri G, Santoro D, Calvani M, Mallamace A, Savica V. Carnitine and hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 2003. 41(3 Suppl 1): p. S116-22.
 50. Saland JM, Ginsberg H, Fisher EA. Dyslipidemia in pediatric renal disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Curr Opin Pediatr*, 2002. 14(2): p. 197-204.
 51. Baek HS, Kim SH, Kang HG, Choi HJ, Cheong HI, Ha IS, et al. Dyslipidemia in pediatric CKD patients: results from KNOW-PedCKD (Korean cohort study for Outcomes in patients With Pediatric CKD). *Pediatr Nephrol*, 2020. 35(8): p. 1455-1461.
 52. Tönshoff B, Kiepe D, Ciarmatori S. Growth hormone/insulin-like growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*, 2005. 20(3): p. 279-89.
 53. Van Der Heijden BJ, Van Dijk PCW, Verrier-Jones K, Jager KJ, Briggs JD. Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. *Pediatr Nephrol*, 2004. 19(2): p. 213-21.
 54. Silverstein DM. Growth and Nutrition in Pediatric Chronic Kidney Disease. *Front Pediatr*, 2018. 6: p. 205.
 55. Mitch WE, Price SR. Mechanisms activating proteolysis to cause muscle atrophy in catabolic conditions. *J Ren Nutr*, 2003. 13(2): p. 149-52.
 56. Tom A, McCauley L, Bell L, Rodd C, Espinosa P, Yu G, et al. Growth during maintenance hemodialysis: impact of enhanced nutrition and clearance. *J Pediatr*, 1999. 134(4): p. 464-71.
 57. Rees L, Shaw V. Nutrition in children with CRF and on dialysis. *Pediatr Nephrol*, 2007. 22(10): p. 1689-702.
 58. Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J, Schwartz GJ, Benfield M, Kaskel F, et al. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline

- in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011. 6(9): p. 2132-40.
59. Moreira JM, Soares CM, Teixeira AL, Silva ACS, Kummer AM. Anxiety, depression, resilience and quality of life in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 2015. 30(12): p. 2153-62.
 60. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras* (1992), 2020. 66Suppl 1(Suppl 1): p. s03-s09.
 61. Hanna RM, Ghorby L, Wassef O, Rhee CM, Kalantar- Zadeh K. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*, 2020. 49(1-2): p. 202-211.
 62. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, Santos F, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 2019. 15(9): p. 577-589.
 63. Fine RN, Tejani A, Ho M, Blethen S. Adverse events with rhGH treatment of patients with chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *J Pediatr*, 2003. 142(5): p. 539-45.
 64. III. Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in children. *Am J Kidney Dis*, 2006. 47(5 Suppl 3): p. S86-108.
 65. Verrina E. Peritoneal Dialysis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshigawa N. *Pediatric Nephrology*, (6th ed), Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009;p.1785-1816.
 66. Türkiye’de, Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon.Registry 2019. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul.
 67. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med*, 2004. 350(26): p. 2654-62.
 68. Topaloğlu R , Gülhan B. Böbrek Nakli. in *Yurdakök Pediatri*, 2017;p. 3807-14.
 69. Davis ID, Bunchman TE, Grimm PC, Benfield MR, Briscoe DM, Harmon WE, et al. Pediatric renal transplantation: indications and special considerations. A position paper from the Pediatric Committee of the American Society of Transplant Physicians. *Pediatr Transplant*, 1998. 2(2): p. 117-29.

70. Melih KV, Boynuegri B, Mustafa C, Nilgün A. Incidence, Risk factors, and Outcomes of Delayed Graft Function in Deceased Donor Kidney Transplantation Transplant Proc. 2019 May;51(4):1096-1100.
71. Harmon WE. Pediatric Kidney Transplantation. in Pediatric Nephrology (6th edition). 2009;p.1867-1901.
72. Shishido S, Hasegawa A. Current status of ABO-incompatible kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant*, 2005. 9(2): p. 148-54.
73. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, Dealy Jr JB, Walter JB, Brooke MS, et al. Study on transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. *Surgery*, 1960. 48: p. 272-84.
74. Kirk AD, Hale DA, Mannon RB, Kleiner DE, Hoffmann SC, Kampen RL, et al. Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating the humanized CD52-specific monoclonal antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Transplantation*, 2003. 76(1): p. 120-9.
75. Kaabak MM, Babenko NN, Samsonov DV, Sandrikov VA, Machan AA, Zokoev AK. Alemtuzumab induction in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant*, 2013. 17(2): p. 168-78.
76. Taşkıran E, Erbaş O, Akar H. Immunosuppressive therapies used in renal transplantation. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi*, 2016: p. 48-52.
77. Grenda R. Delayed graft function and its management in children. *Pediatr Nephrol*, 2017. 32(7): p. 1157-1167.
78. Haberal M, Boyvat F, Akdur A, Kırnap M, Özçelik Ü, Karakayalı FY. Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Exp Clin Transplant*, 2016. 14(6): p. 587-595.
79. Irtan S, Maisin A, Baudouin V, Nivoche Y, Azoulay R, Jacqz-Aigrain E, et al. Renal transplantation in children: critical analysis of age related surgical complications. *Pediatr Transplant*, 2010. 14(4): p. 512-9.
80. Jehn U, Schütte-Nütgen K, Bautz J, Pavenstaut H, Suwelack B, Thölking G, et al. Clinical features of BK-polyomavirus and cytomegalovirus co-infection after kidney transplantation. *Sci Rep*, 2020. 10(1): p. 22406.

81. Howell DN, Smith SR, Butterly DW, Klassen PS, Krigman HR, Burchette Jr JL, et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation*, 1999. 68(9): p. 1279-88.
82. Schwab M, Billing H, Mörike K., Buruka C, Vohra S, Ding J, et al. Nephrotoxicity and Pharmacotherapy in : *Pediatric Kidney Disease (Second edition)* Geary D, .Schaefer F. 2008. 1927-1993.
83. Tejani A, Cortes L, Stablein D. Clinical correlates of chronic rejection in pediatric renal transplantation. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation*, 1996. 61(7): p. 1054-8.
84. Plank C, Benz K, Amann K, Nüsken KD, Dittrich K, Rascher W, et al. Stable graft function after reduction of calcineurin inhibitor dosage in paediatric kidney transplant patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2006. 21(10): p. 2930-2937.
85. Uysal A, Günenç D, Oytun M, Yılmaz M, Bozkurt D. Factors affecting the survival in renal transplantations. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi*, 2017.
86. Keith DS, Demattos A, Golconda M, Prather J, Norman D. Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15(4): p. 1086-91.
87. Becker BN, Becker YT, Pintar TJ, Collins BH, Pirsch JD, Friedman A, et al. Using renal transplantation to evaluate a simple approach for predicting the impact of end-stage renal disease therapies on patient survival: observed/expected life span. *Am J Kidney Dis*, 2000. 35(4): p. 653-9.
88. Fu Q, Zhang H, Nie W, Deng R, Li J, Xiong Y et al. Risk Factors for Acute Rejection After Deceased Donor Kidney Transplantation in China. *Transplant Proc.* 2018 Oct;50(8):2465-2468.
89. Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP , Fjeldborg O. Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet*, 1966. 2(7465): p. 662-5.
90. Ball S, Dallman M. Immunology of Graft Rejection. *Kidney Transplantation- Principles and Practice (7th edition)* 2013: p. 10-38.

91. Lebranchu Y, Bann C, Biancone L, Legendre C, Morales JM, Naasens M, et al. Pretransplant identification of acute rejection risk following kidney transplantation. *Transpl Int*, 2014. 27(2): p. 129-38.
92. Cooper JE. Evaluation and Treatment of Acute Rejection in Kidney Allografts. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020. 15(3): p. 430-438.
93. Sarwal M, Chua MS, Kambham N, Hsieh SC, Satterwhite T, Masek M, et al. Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med*, 2003. 349(2): p. 125-38.
94. De Serres SA, Mfarrej BG, Grafals M, Riella RV, Magee CN, Yeung MY, et al. Derivation and validation of a cytokine-based assay to screen for acute rejection in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012. 7(6): p. 1018-25.
95. Li B, Hartano C, Ding R, Sharma VK, Ramaswamy R, Qian B, et al. Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine. *N Engl J Med*, 2001. 344(13): p. 947-54.
96. Birk PE, Stannard KM, Konrad HB, Blydt-Hansen TD, Ogborn MR, Cheang MS, et al. Surveillance biopsies are superior to functional studies for the diagnosis of acute and chronic renal allograft pathology in children. *Pediatr Transplant*, 2004. 8(1): p. 29-38.
97. Singh N, Pirsch J, Samaniego M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. *Transplant Rev (Orlando)*, 2009. 23(1): p. 34-46.
98. Puttarajappa C, Shapiro R, Tan HP. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review. *J Transplant*, 2012. 2012: p. 193724.
99. Goldberg, RJ, Weng FL, and Kandula P. Acute and Chronic Allograft Dysfunction in Kidney Transplant Recipients. *Med Clin North Am*, 2016. 100(3): p. 487-503.
100. Herman J, Lerut E, Van Damme-Lombaerts R, Emonds MP, Van Damme B. Capillary deposition of complement C4d and C3d in pediatric renal allograft biopsies. *Transplantation*, 2005. 79(10): p. 1435-40.
101. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, Burkhardt K, Weiss M, Riethmüller G, et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int*, 1993. 43(6): p. 1333-8.

102. Wheeler DC, Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipients. *Transplantation*, 2000. 70(11 Suppl): p. Ss41-5.
103. Severova-Andreevska G, Danilovska I, Sikole A, Popov Z, Ivanovski N. Hypertension after Kidney Transplantation: Clinical Significance and Therapeutical Aspects. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019. 7(7): p. 1241-1245.
104. Mitsnefes MM. Hypertension and end-organ damage in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*, 2004. 8(4): p. 394-9.
105. Mitsnefes MM, Khoury PR, McEnery PT. Early posttransplantation hypertension and poor long-term renal allograft survival in pediatric patients. *J Pediatr*, 2003. 143(1): p. 98-103.
106. Ramoğlu MG, Uçar T, Yilmaz S, Özçakar ZB, Kurt-Şükür ED, Tutar E, et al. Hypertension and improved left ventricular mass index in children after renal transplantation. *Pediatr Transplant*, 2017. 21(8).
107. Harambat J, Cochat P. Growth after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*, 2009. 24(7): p. 1297-306.
108. Büyükkaragöz B, Bakkaloğlu SA, Tuncel AF, Kadioğlu-Yılmaz B, Karcaaltıncaba D, Paşaoğlu H. Evaluation of growth in children and adolescents after renal transplantation. *Turk J Pediatr*, 2019. 61(2): p. 217-227.
109. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (2006) Annual Report. 2006.
110. Blodgett FM, Burgin L, Iezzoni D, Gribetz D, Tablot NB. Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children. *N Engl J Med*, 1956. 254(14): p. 636-41.
111. Nissel R, Brazda I, Feneberg R, Wigger M, Greiner C, Querfeld U, et al. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int*, 2004. 66(2): p. 792-800.
112. Broyer M, Le Bihan C, Charbit M, Guest G, Tete MJ, Gagnadoux MF, et al. Long-term social outcome of children after kidney transplantation. *Transplantation*, 2004. 77(7): p. 1033-7.
113. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*, 2017. 10(1): p. 12.

114. Templeton AJ, McNamara M, Seruga B, E Vera-Badillo F, Aneja P, Ocana A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2014. 106(6): p. dju124.
115. Nunez J, Nunez E, Bodi V, Sanchis J, Minana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2008. 101(6): p. 747-52.
116. Wang D, Yang JX, Cao DY, Wan XR, Fenf FZ, Huang HF, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Onco Targets Ther*, 2013. 6: p. 211-6.
117. Seropian IM, Romeo FJ, Pizarro R, Vulcano NO, Posatini RA, Marenchino RG, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as predictors of survival after heart transplantation. *ESC Heart Fail*, 2018. 5(1): p. 149-156.
118. Azab B, Bhatt VR, Phookan JP, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19(1): p. 217-24.
119. Jaszczura M, Gora A, Grzywna-Rozenek E, Barc-Czarnecka M, Machura E. Analysis of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio and mean platelet volume to platelet count ratio in children with acute stage of immunoglobulin A vasculitis and assessment of their suitability for predicting the course of the disease. *Rheumatol Int*, 2019. 39(5): p. 869-878.
120. Tekin YK. Are Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios Associated with Mortality in Pediatric Trauma Patients? A Retrospective Study. *Rambam Maimonides Med J*, 2019. 10(4).
121. Celik B, Nalcacigoglu H, Ozcatal M, Altuner Torun Y. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in identifying complicated appendicitis in the pediatric emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2019. 25(3): p. 222-228.
122. Verghese PS. Pediatric kidney transplantation: a historical review. *Pediatr Res*, 2017. 81(1-2): p. 259-264.

123. Dupont PJ, Manuel O, Pascual M. Infection and chronic allograft dysfunction. *Kidney Int Suppl*, 2010(119): p. S47-53.
124. Tomasoni S, Remuzzi G, Benigni A. Allograft rejection: acute and chronic studies. *Contrib Nephrol*, 2008. 159: p. 122-134.
125. Yilmaz TU. Importance of education in organ donation. *Exp Clin Transplant*, 2011. 9(6): p. 370-5.
126. Pourmand G, Salem S, Mehraei A, Taherimahmoudi M, Ebrahimi R, Pourmand MR. Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience. *Transpl Infect Dis*, 2007. 9(4): p. 302-9.
127. Sureshkumar KK, Hussain SM, Nashar K, Marcus RJ. Steroid maintenance in repeat kidney transplantation: influence of induction agents on outcomes. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2014. 25(4): p. 741-9.
128. Çankaya E, Bilen Y, Keles M, Uyanik A, Bilen N, Aydınli B. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is Significantly Decreased in Preemptive Renal Transplant Patients. *Transplant Proc*, 2015. 47(5): p. 1364-8.
129. Moreau A, Varey E, Anegón I, Cuturi MC. Effector mechanisms of rejection. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013. 3(11).
130. Holdaas H, Jardine AG, Wheeler DC, Brekke IB, Conlon PJ, Fellstrom B, et al. Effect of fluvastatin on acute renal allograft rejection: a randomized multicenter trial. *Kidney Int*, 2001. 60(5): p. 1990-7.
131. Sellarés J, 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*, 2012. 12(2): p. 388-99.
132. Dursun A, Ozsoylu S, Akyildiz BN. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be useful markers to predict sepsis in children. *Pak J Med Sci*, 2018. 34(4): p. 918-922.
133. Birk PE, Chavers BM. Does cytomegalovirus cause glomerular injury in renal allograft recipients? *J Am Soc Nephrol*, 1997. 8(11): p. 1801-8.
134. Cameron J, Rigby RJ, Van Deth AG, Petrie JJ. Severe tubulo-interstitial disease in a renal allograft due to cytomegalovirus infection. *Clin Nephrol*, 1982. 18(6): p. 321-5.

135. Kashyap R, Shapiro R, Jordan M, Randhawa PS. The clinical significance of cytomegaloviral inclusions in the allograft kidney. *Transplantation*, 1999. 67(1): p. 98-103.
136. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Ramos E. Histologic versus molecular diagnosis of BK polyomavirus-associated nephropathy: a shifting paradigm? *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006. 1(3): p. 374-9.



8. EKLER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURULU İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Renal Transplantasyon ile İzlenen Pediatrik Hastalarda Nötrofil Lenfosit Oranı ve Trombosit Lenfosit Oranının Akut Rejeksiyonla İlişkisinin ve Kronik Allogreft Disfonksiyonunu Belirlemedeki Rolünün Değerlendirilmesi					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Bahar BÜYÜKKARAGÖZ					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağ. ve Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya taramaları- Uzmanlık tezi					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
GİZLENEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	29.01.2021	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
GİZLENEN BELGELER	Belge Adı			Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ						
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU						
	DİĞER						
Toplantı tarihi: 08.01.2021							
Karar No: 244							
Renal Transplantasyon ile İzlenen Pediatrik Hastalarda Nötrofil Lenfosit Oranı ve Trombosit Lenfosit Oranının Akut Rejeksiyonla İlişkisinin ve Kronik Allogreft Disfonksiyonunu Belirlemedeki Rolünün Değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgelerin gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğu GÜTF Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.							
ÜNİVERSİTE ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönerge İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞVURU YAPANIN ADI / ADI / SOYADI				Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN			
Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi		Ka	
GÜNAYDIN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒		