



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RENAL NAKİLLİ HASTALARDA GREFT
SAĞKALIMI İLE MPV/PC ORANI VE SİSTEMİK
İMMUN-İNFLAMASYON İNDEKSİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ender İĞNECİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Mayıs, 2023

İSTANBUL



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RENAL NAKİLLİ HASTALARDA GREFT
SAĞKALIMI İLE MPV/PC ORANI VE SİSTEMİK
İMMUN-İNFLAMASYON İNDEKSİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ender İĞNECİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER

TEZ DANIŞMANI YARDIMCISI

Uzm. Dr. Tahsin KARAASLAN

Mayıs, 2023

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Ender İĞNECİ'nin hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “RENAL NAKİLLİ HASTALARDA GREFT SAĞKALIMI İLE MPV/PC ORANI VE SİSTEMİK İMMUN-İNFLAMASYON İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler:

Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Doç. Dr. Miraç VURAL KESKİNLER

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 15 / 05 / 2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“RENAL NAKİLLİ HASTALARDA GREFT SAĞKALIMI İLE MPV/PC ORANI VE SİSTEMİK İMMUN-İNFLAMASYON İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Ender İĞNECİ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mayıs, 2023

Dr. Ender İĞNECİ

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

Dr. Ender İĞNECİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini, deneyimini titizlikle aktaran ve tez süreci boyunca yardım ve katkılarından faydalandığım üzerimde çok emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Sabahat Alışır Ecder'e ve yine tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen, her aşamada desteğini sunan Uzm. Dr. Tahsin Karaaslan'a,

Asistanlığım boyunca arkadaşstan öte dostluklarıyla Dr. Elif Pala, Dr. Elif Gizem Karanfil, Dr. Aysu Tanrıvermiş ve Dr. Zeyneb Nehar Toprak'a,

Eş kıdemlerim Dr. Büşra Güleç, Dr. Haldun Öner, Dr. Muhammet Mikdat Akbaş ve Dr. Hatice Şeyma Maraşlı'ya

Bu günleri görmemde hakkı ödenmeyecek fedakarlıklarıyla anneme, babama ve abime,

Hayatımıza kattığı sonsuz destekleri, merhameti ve güler yüzü ile eşimin ve benim kıymetli annemiz Hülya Şen'e

Her zaman yanımda olan sevgisi, hoşgörüsü, anlayışıyla canım eşim Şafak Şen İğneci'ye ve canım oğlum Sarp İğneci'ye

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ender İĞNECİ

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
YAZAR BİLDİRİMİ.....	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evreleri.....	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi.....	8
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Bulgular	8
2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığı Tanısı	12
2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığı Yönetimi	13
2.1.6.1. Genel Yaklaşım.....	13
2.1.6.2. Renal Replasman Tedavisi.....	15
2.1.6.3. Böbrek Transplantasyonu	16
2.2. İNFLAMASYON	18
2.2.1. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi	18
2.2.2. MPV/PC Oranı.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI.....	20
3.2. İSTATİSTİK.....	20

4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	36
5.1. TARTIŞMA.....	36
5.2. SONUÇ	40
KAYNAKLAR	42
EKLER	50
EK-1: BENZERLİK RAPORU	50
EK-2: ETİK KURUL ONAYI	Error! Bookmark not defined.



KISALTMALAR

ABH.....	Akut Böbrek Hasarı
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AKO	İdrar Albümin/Kreatinin Oranı
AVF	Arterio-venöz Fistül
AVG	Arterio-venöz Greft
AR	Akut Rejeksiyon
ARB.....	Anjiotensin Reseptör Blokeri
CAN.....	Kronik Allogreft Nefropatisi
DM	Diyabetes Mellitus
DGF	Gecikmiş Greft Fonksiyonu
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GFR	Glomerül Filtrasyon Hızı
eGFR.....	Tahmini Glomerül Filtrasyon Hızı
EPO	Eritropoetin
HD	Hemodiyaliz
HLA.....	İnsan Lökosit Antijen
HT.....	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH.....	Kronik Böbrek Hastalığı
KGn	Kronik Glomerülonefrit
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi
MPV/PC.....	Ortalama Trombosit Hacmi/Trombosit Sayısı
NLO.....	Nötrofil Lenfosit Oranı
PC	Trombosit Sayısı
PD.....	Periton Diyalizi
PKBH	Polikistik Böbrek Hastalığı
RAAS	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SII.....	Sistemik İmmün-inflamasyon İndeksi

PLO	Trombosit Lenfosit Oranı
SGLT-2.....	Sodyum-glukoz ko-transporter 2
VKİ.....	Vücut Kitle İndeksi
VUR.....	Vezikoüreteral Reflü



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1:	GFR sınıflamasına göre KBH evrelemesi.....	4
Tablo 2.2:	Albümürüye göre KBH evrelemesi	4
Tablo 2.3:	GFR ve albümürüye göre KBH evrelemesi	4
Tablo 2.4:	Türkiye’de evre 5 KBH’nin etiyolojik dağılımı.....	8
Tablo 4.1:	Renal transplant alıcılarının demografik özellikleri ve klinik bulguları.....	22
Tablo 4.2:	Laboratuvar ölçümlerinin 2011 ve 2022 yılları arasında karşılıklı değerlendirilmesi	23
Tablo 4.3:	İnflamasyon indekslerinin 2011 ve 2022 yılları arasında karşılıklı değerlendirilmesi	24
Tablo 4.4:	Tanımlayıcı özelliklerin ortalama SII ile karşılıklı değerlendirilmesi.....	24
Tablo 4.5:	Tanımlayıcı özelliklerin ortalama NLO ile karşılıklı değerlendirilmesi	25
Tablo 4.6:	Tanımlayıcı özelliklerin ortalama MPV/PC oranı ile karşılıklı değerlendirilmesi	25
Tablo 4.7:	Tanımlayıcı özelliklerin eGFR’ye göre karşılıklı değerlendirilmesi.....	26
Tablo 4.8:	Ölüm durumu ile 2022 yılında 2011 yılına göre laboratuvar ve inflamasyon indekslerinin değerlerindeki değişimin karşılıklı değerlendirilmesi	27
Tablo 4.9:	Kreatinin ve eGFR değerlerinin korelasyonu	27
Tablo 4.10:	SII, NLO, MPV/PC oranının 2022 yılındaki değerlerin 2011 yılındaki değerlerine göre değişiminin Korelasyonu	28
Tablo 4.11:	SII, NLO, MPV/PC değerlerinin ortalamalarının korelasyonu.....	28
Tablo 4.12:	Yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş eGFR değerinin 45 ml/dk/1,73 m ² altı olmasını etkileyen faktörlerin ortalama SII ile Cox regresyon analizi ..	31
Tablo 4.13:	eGFR değerine göre belirlenmiş gruplarda NLO, MPV/PC ve SII değerlerinin ROC eğrisi tablosu	32
Tablo 4.14:	eGFR değerinin 45 ml/dk/1,73 m ² altı olup olmasına göre belirlenmiş kestirim değerleri.....	33
Tablo 4.15:	Yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş eGFR değerinin 45 ml/dk/1,73 m ² altı olmasını etkileyen faktörlerin kategorik SII ile Cox regresyon analizi .	34

Tablo 4.16: Yaşı ve cinsiyete göre düzeltilmiş eGFR değerinin 45 ml/dk/1,73 m ² altı olmasını etkileyen faktörlerin kategorik NLO ile Cox regresyon analizi.....	35
--	----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1:	Cinsiyete göre eGFR <45 ml/dk/1,73 m ² olma riskinin Kaplan-Meier analizi	29
Şekil 4.2:	KAH durumuna göre eGFR <45 ml/dk/1,73 m ² olma riskinin Kaplan-Meier analizi	30
Şekil 4.3:	HT durumuna göre eGFR <45 ml/dk/1,73 m ² olma riskinin Kaplan-Meier analizi	30
Şekil 4.4:	Transplantasyon tipine göre eGFR<45 ml/dk/1,73m ² olma riskinin Kaplan-Meier analizi	31
Şekil 4.5:	eGFR değerine göre belirlenmiş gruplarda NLO, MPV/PC ve SII değerlerinin ROC eğrisi grafiği	32
Şekil 4.6:	SII değerine göre eGFR <45 ml/dk/1,73 m ² olma riskinin Kaplan-Meier analizi	33
Şekil 4.7:	NLO değerine göre eGFR <45 ml/dk/1,73 m ² olma riskinin Kaplan-Meier analizi	34

ÖZET

RENAL NAKİLLİ HASTALARDA GREFT SAĞKALIMI İLE MPV/PC ORANI VE SİSTEMİK İMMUN-İNFLAMASYON İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Çeşitli kanserlerin insidansını ve prognozunu tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan basit ve kapsamlı bir gösterge olan sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), trombosit, nötrofil ve lenfositler dahil olmak üzere üç farklı inflamatuvar biyobelirteç temeline dayanıp, hastaların eş zamanlı inflamatuvar ve bağışıklık durumunu kapsamlı bir şekilde yansıtmaktadır. Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığı için tercih edilen tedavi yöntemi olmasına rağmen rejeksiyon, allogreft ve hasta sağkalımını optimize etmede sınırlayıcı bir faktör olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, SII ile greft ve hasta sağkalımı arasındaki ilişki henüz belirlenmemiştir. Rejeksiyonun inflamatuvar süreci göz önünde bulundurularak yapılan bu retrospektif kesitsel çalışmanın amacı çeşitli hastalıklarda inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiş olan SII ve ortalama trombosit hacmi/ trombosit sayısı (MPV/PC) oranının greft sağkalımı üzerindeki ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011 ila Aralık 2022 tarihleri arasında nefroloji kliniğinde takip edilen 100'ü (%64,9) erkek olan, 154 böbrek nakilli hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi demografik verileri ve hipertansiyon, diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH) gibi komorbiditeleri kaydedildi. Tam kan sayım analizi parametreleri ile biyokimyasal parametreler her hasta için ayrı olarak işlendi. Nötrofil lenfosit oranı (NLO), MPV/PC oranı ve SII için ilgili oranlar hesaplanıp analize dahil edildi. Hastalar GFR<45 ml/dk/1,73 m² olup olmamasına göre gruplandırılarak klinik ve laboratuvar özelliklerine göre karşılaştırıldı. Ortalamaların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi uygulandı. Sürekli değişkenler için Spearman korelasyonundan, kategorik değişkenler için ise Pearson Ki-Kare ve Fisher's Exact testlerinden yararlanıldı. Greft sağkalımı Kaplan-Meier sağkalım analizi ve Cox-regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. İstatistik analizler SPSS kullanılarak yapıldı, istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 51 ± 12 yıl olup, ortalanca takip süreleri 16 (min-maks: 6-35) yıl idi. Nakillerin 113 tanesi (%73,4) canlı vericilerden yapılmıştı. Hastaların %20,1'inde (n=31) DM, %7,8'inde (n=12) KAH, %77,3'ünde (n=119) hipertansiyon vardı. Kronik böbrek hastalığının altında yatan en sık primer hastalık kronik glomerülonefrit (%32, n=32) idi. Renal nakilli hastalarda ilerleyen yıllar içinde NLO ve MPV/PC oranlarının ortalanca değerlerinde anlamlı bir değişim olmamasına rağmen ($p > 0,05$), SII ortalanca değerlerinde önemli bir artış olduğu görüldü ($p < 0,01$). Çalışmamızda SII ve MPV/PC oranlarının ortalama değerleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmazken, NLO'nun ortalama değeri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p = 0,008$). Ek olarak Δ SII, Δ NLO ve Δ MPV/PC oranı ile mortalite arasında bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0,05$). NLO ve SII ortalama değerleri ile eGFR arasında negatif yönde korelasyon izlenirken (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$), MPV/PC oranı ortalama değeri ile eGFR arasında korelasyon izlenmedi ($p > 0,05$). Bunun yanında Δ NLO, Δ MPV/PC oranı ile Δ eGFR arasında herhangi bir anlamlı korelasyon bulunmazken ($p > 0,05$), Δ SII ile Δ eGFR arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p = 0,029$). SII ortalama değeri ile CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve proteinüri varlığı arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlendi ($p < 0,05$). Cox regresyon analizinde kestirim değerine göre kategorik olarak ayrı ayrı incelendiğinde eGFR'nin $45 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ altında olma riskini, SII'nin 2,7 kat (RR:2,752; 95,0% GA 1,254-6,038; $p = 0,012$), NLO'nun ise 3,9 kat (RR:3,904; 95,0% GA 1,735-8,782; $p = 0,001$) arttırdığı görülmüştür. Diyabet ve koroner arter hastalığı olanlar ile ölenler arasında eGFR değerinin $45 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ altında olma sıklığının daha fazla olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$).

Sonuç: SII'nin yıllar içinde önemli artışlarının olması, Δ SII ile Δ eGFR arasında anlamlı bir korelasyon bulunması ve SII'nin 523,63 kestirim değerinden sonraki değerlerde eGFR'nin $< 45 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olma riskini 2,7 kat arttırması nedeniyle nakilli hastaların takiplerinde SII değerinin takibi önem arz etmektedir. NLO ortalama değerleri yüksek olanlarda artmış mortalitenin varlığı ve NLO'nun 2,34 kestirim değerinden sonraki değerlerde eGFR'nin $< 45 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olma riskini 3,9 kat arttırması nedeniyle hastalar bu açıdan yakından izlenmelidir. SII'nin uygun kestirim değerinin belirlenip, greft ve hasta sağkalımına net etkisinin değerlendirilebilmesi için çok merkezli, çok sayıda vakanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek Nakli, Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO), Ortalama Trombosit Hacmi/Trombosit Sayısı (MPV/PC), Sistemik İmmün-inflamasyon İndeksi (SII)

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN GRAFT SURVIVAL, SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX AND MPV/PC RATIO IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Background: The systemic immune-inflammation index (SII), a simple and comprehensive indicator widely used to predict the incidence and prognosis of various cancers, is based on three different inflammatory biomarkers, including platelets, neutrophils and lymphocytes and reflects the simultaneous inflammatory and immune status of patients in a comprehensive manner. Although kidney transplantation is the preferred treatment for end-stage renal disease, rejection remains a limiting factor in optimizing allograft and patient survival. However, the association between SII, graft and patient survival has not yet been determined. The aim of this retrospective cross-sectional study, taking into account the inflammatory process of rejection, is to investigate the association between graft survival and SII and the mean platelet volume/platelet count (MPV/PC) ratio, which have been shown to be used as an inflammatory marker in various diseases.

Methods: A total of 154 kidney transplant patients, of whom 100 (64.9%) were male, followed in the nephrology clinic between January 2011 and December 2022 were included in the study. Demographic data of patients such as age, gender, height, weight, and body mass index (BMI), as well as comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus (DM), and coronary artery disease (CAD), were recorded. Complete blood count and biochemical parameters were processed for each patient. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), mean platelet volume-to-platelet count (MPV/PC) ratio, and systemic immune-inflammation index (SII) were calculated and included in the analysis. Patients were grouped according to whether their GFR was $<45 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ or not, and compared according to clinical and laboratory characteristics. Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis test were used for compare means. Spearman correlation was used for continuous variables and Pearson chi-square and Fisher's Exact tests were used for categorical variables. Graft survival was evaluated using Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression analysis. Statistical analyses were performed using SPSS, and statistical significance level was accepted at $p < 0.05$.

Results: The mean age of the patients was 51 ± 12 years, and the median follow-up time was 16 (min-max: 6-35) years. 113 (73.4%) of the transplants were performed from living donors. Of the patients, 20.1% (n=31) had DM, 7.8% (n=12) had CAD, and 77.3% (n=119) had hypertension. The most common underlying primary disease causing chronic kidney disease was chronic glomerulonephritis (32%, n=32). While there was no significant change in the median values of NLR and MPV/PC ratios over the years in renal transplant patients ($p > 0.05$), a significant increase was observed in the median values of SII ($p < 0.01$). In our study, there was no significant association between the mean values of SII and MPV/PC ratios and mortality, while a significant difference was observed between the mean value of NLR and mortality ($p = 0.008$). Additionally, there was no significant correlation between Δ NLR, Δ MPV/PC ratio, and mortality ($p > 0.05$). While a negative correlation was observed between the mean values of NLR and SII and eGFR ($p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively), there was no correlation observed between the mean value of MPV/PC ratio and eGFR ($p > 0.05$). Furthermore, there was no significant correlation between Δ NLR, Δ MPV/PC ratio, and Δ eGFR ($p > 0.05$), but a significant correlation was found between Δ SII and Δ eGFR ($p = 0.029$). A significant correlation was observed between the mean value of SII and CRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and proteinuria ($p < 0.05$). When examined separately as categorical variables based on the predicted value in Cox regression analysis, it was observed that having an eGFR of less than 45 ml/dk/1.73 m² increased the risk, with SII increasing by 2.7 times (RR: 2.752; 95.0% CI 1.254-6.038; $p = 0.012$) and NLR increasing by 3.9 times (RR: 3.904; 95.0% CI 1.735-8.782; $p = 0.001$). It was observed that the frequency of eGFR values below 45 ml/min/1.73 m² was higher among those with diabetes, coronary artery disease and those who died ($p < 0.05$).

Conclusion: Due to the significant increases in SII over the years, the significant correlation between Δ SII and Δ eGFR, and SII increasing the risk of eGFR < 45 ml/dk/1.73 m² by 2.7 times after a cut-off value of 523.63, monitoring SII values is important in the follow-up of transplant patients. Patients with high mean NLR values should be closely monitored due to the presence of increased mortality and NLR increasing the risk of eGFR < 45 ml/dk/1.73 m² by 3.9 times after a cut-off value of 2.34. Multi-center studies with a large number of cases are needed to determine the appropriate cut-off value for SII and to evaluate its impact on graft and patient survival.

Keywords: Mean Platelet Volume/Platelet Count (MPV/PC) Ratio, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Renal Transplantation, Systemic Immune-Inflammation Index (SII)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek hastalıkları eritropoez, trombopoez, trombosit fonksiyonu, pıhtılaşma, fibrinoliz ve bağışıklık fonksiyonunu etkileyen bir dizi hematolojik anormallikler ile ilişkilidir (1). Akut böbrek hasarının (ABH) gelişimi, akut hasar ile sonraki inflamasyon ve pıhtılaşmanın aktivasyonu sonucudur. Trombositler pıhtılaşma ve inflamatuvar süreçlerde önemli bir rol oynar ve trombosit aktivasyonunun renal hasarı şiddetlendirdiği gösterilmiştir (2). Jansen ve arkadaşları renal iskemi reperfüzyon hasarı sırasında nekrotik hücre kaynaklı DNA'nın trombosit aktivasyonuna, trombosit-granülosit etkileşimine, takip eden nötrofil hücre dışı tuzak yapıları oluşumuna yol açarak renal inflamasyona ve doku hasarında artışa yol açtığını göstermiştir (3).

P-selektin (CD62P), aktive endotel ve trombositler üzerinde eksprese edilen bir adezyon molekülüdür. Lökositlerin inflame vasküler endotelyuma ilk bağlanma bölgesini oluşturur (4). Trombosit aktivasyonunun "altın standart" ölçümü trombosit yüzeyinde bulunan P-selektinin ölçümüne dayanır (5). Ancak, yüksek tespit maliyeti ve katı laboratuvar gereksinimleri nedeniyle klinik uygulamada yaygın olarak kullanılamaz. Ortalama trombosit hacmi (MPV), otomatik kan analiz cihazları tarafından hesaplanır ve son yıllarda trombosit aktivasyon belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (6, 7). Yüksek MPV'nin aynı zamanda kritik hastalarda yeni bir prognostik belirteç olabileceği düşünülmüştür (8, 9, 10, 11). Ayrıca, bazı araştırmalarda MPV ve trombosit sayısı (PC) arasında kritik hastalarda ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Ortaya çıkan kanıtlar ışığında trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi kombinasyonu klinik olarak tek başına trombosit sayısı veya tek başına MPV'den daha önemli olduğu gösterilmiştir (12, 13, 14).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve trombosit-lenfosit oranı (PLO), inflamasyonun güçlü belirteçleri olarak son dönem böbrek yetmezliği (15), kanser (16), koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon (15, 17, 18) gibi çeşitli hastalıklarda kötü prognozla ilişkilendirilmişlerdir.

Bu oranlar ayrıca akut koroner sendrom ve koroner arter baypas greft cerrahisinde daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (19, 20, 21, 22). Pediatrik renal transplant hastalarında yapılan bir çalışmada transplantasyon öncesi düşük trombosit/lenfosit oranı ve nötrofil/lenfosit oranı artan sayıda gecikmiş greft fonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (23).

Bununla birlikte, yalnızca bireysel parametrelere odaklanıldığında, bu biyobelirteçler kararsız hale gelebilir ve genellikle diğer karıştırıcı faktörlerden etkilenebilir (24). Günümüzde basit ve kapsamlı bir gösterge olan sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ortaya atılmıştır (25). Trombosit, nötrofil ve lenfosit dahil olmak üzere üç inflamatuvar biyobelirteç temelinde SII, hastaların aynı anda inflamatuvar ve immün durumunu kapsamlı bir şekilde yansıtır (26). SII, çeşitli kanserlerin insidansını tahmin etmek ve prognozunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (27).

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığı için tercih edilen tedavi yöntemidir, ancak rejeksiyon; allogreft ve hasta sağkalımını optimize etmede sınırlayıcı bir faktör olmaya devam etmektedir (28, 29, 30, 31).

Bununla birlikte, SII ile greft sağkalımı arasındaki ilişki henüz belirlenmemiştir. Rejeksiyonun inflamatuvar süreci göz önüne alınarak planlanan bu retrospektif kesitsel çalışma ile amaç SII ve MPV/PC oranının greft sağkalımı ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evreleri

Kronik böbrek hastalığı (KBH), yapısal veya fonksiyonel böbrek anormallikleri veya her ikisi ile sonuçlanan ve bunların en az 3 ay sürekli devam ettiği tüm primer hastalık süreçlerini kapsayan bir terimdir. Proteinüri veya hematüri tespit edilen anormal idrar analizi sonuçları ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile birlikte veya birlikte olmadan anormal böbrek yapısı veya histolojik özellikleri, tanımlayıcı belirtileridir. KBH'nin çeşitli böbrek patolojilerini kapsayan tek bir terimle tanımlanması, böbrek hasarının paylaşılan patofizyolojisi ve KBH'nin ilerlemesini yavaşlatmak veya ilişkili kardiyovasküler riski azaltmak için birçok müdahalenin KBH'nin etiyolojisine bakılmaksızın uygulanması gerektiği mantığına dayanır (32).

2002 yılında önerilen orijinal sınıflandırmada KBH, GFR değerine göre beş gruba ayrılıyordu (33). 2008'de NICE kılavuzu, klinik ve prognoz açısından önemli farklılıklara dayanarak 3. aşamanın (GFR 59-30 mL/dk/1,73 m²) 3a (GFR 59-45 mL/dk/1,73 m²) ve 3b (GFR 44-30 mL/dk/1,73 m²) olarak alt aşamalara ayrılmasını önerdi (34). KBH evreleme sisteminin iki önemli sonucu vardır: İlk olarak, KBH erken evrede tespit edilirse, daha ileri evrelere ilerlemeyi önlemek veya yavaşlatmak için müdahale mümkün olabilir. İkinci olarak, GFR azaldıkça, kişilerin risk profili ve ilişkili komplikasyonlar değişir. Bu nedenle, evreleme sistemi, KBH yönetiminde kapsamlı bir strateji oluşturmak, tedaviyi yapılandırmak ve müdahaleleri önceliklendirmek için kullanışlı bir çerçeve sunar (35).

Azalmış GFR ve albüminüriyi olumsuz sonuçlar için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlayan geniş çaplı epidemiyolojik araştırmaların ardından, KBH sınıflandırma sistemi KDIGO tarafından 2012 yılında yeniden düzenlendi. GFR evreleri korundu, ancak G1'den G5'e kadar kategoriler olarak adlandırıldı ve albüminüri için önceden kullanılan "normoalbüminüri", "mikroalbüminüri" ve "makroalbüminüri" tanımlamalarına karşılık gelen A1'den A3'e kadar yeni kategoriler eklendi (36, 37).

Bu sınıflandırma sisteminde her kategori son dönem böbrek hastalığı, KBH ilerlemesi, kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı ölüm dahil olmak üzere birden

fazla olumsuz sonuç için bir risk durumunu yansıtır ve bu durum ısı haritasında belirtilmiştir. Bu nedenle, kategori her aşamada terapötik yaklaşımı yönlendirmek ve gerektiğinde uzman bakımını teşvik etmek için kullanışlıdır.

Tablo 2.1: GFR sınıflamasına göre KBH evrelemesi

Evre	Tanım	GFR
		(ml/dk/1,73 m ²)
G1	Normal veya artmış böbrek fonksiyonu	≥90
G2	Hafif azalmış böbrek fonksiyonu	60-89
G3a	Hafif-orta dereceli azalmış böbrek fonksiyonu	59-45
G3b	Orta-ciddi derecede azalmış böbrek fonksiyonu	44-30
G4	Ciddi derecede azalmış böbrek fonksiyonu	29-15
G5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 2.2: Albüminüriye göre KBH evrelemesi

	AKO (mg/g)	Tanımlama
A1	<30	Normal ya da hafif derecede artmış
A2	30-300	İlımlı derecede artmış
A3	>300	Ciddi derecede artmış

AKO: idrar albümin/kreatinin oranı

Tablo 2.3: GFR ve albüminüriye göre KBH evrelemesi

			Albüminüri Evreleri (mg/g)		
			A1	A2	A3
			<30	30-300	>300
GFR Evrelemesi (ml/dk/1,73m ²)	G1	>90			
	G2	60-89			
	G3a	45-59			
	G3b	30-44			
	G4	15-29			
	G5	<15			

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi

Kronik Böbrek Hastalığının Prevalansı

Kronik böbrek hastalığının (KBH) sıklığını araştıran toplum temelli çalışmalarda kullanılan testlerin (serum kreatinin veya serum sistatin C konsantrasyonu, GFR'nin hesaplanması, idrarla protein veya albümin atılımının ölçülmesi) standartize olmaması ve GFR düzeyleri düşük olan yaşlı veya yüksek riskli bireylerin toplumdaki oranlarının değişkenliği nedeniyle KBH prevalansında büyük farklılıklar görülmektedir. Farklı ülkelerde yapılan değişik epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre dünyada KBH oranı %8-16, mikroalbüminüri oranı ise %6-14 arasında değişmektedir (38, 39). Ayrıca 44 ülkede

yapılan prevalans çalışmalarını kapsayan bir metaanalizde KBH'nin global prevalansı %13,4 olarak bildirilmiştir (40).

Amerika Birleşik Devletleri'nde en doğru KBH prevalans tahminleri National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES) çalışmasından elde edilmiştir (41). NHANES 2011-2022 kohortunda KBH prevalansı genelde %14,2, G1-G2 evrelerinde %7,3, G3-G4 evrelerinde ise %6,9 olarak bulunmuştur (41).

Avrupa ülkelerinde KBH'nin prevalansını araştıran çalışmalarda ülkeler arasında farklılıklar olduğu görülmüştür (38, 42). Toplam 13 Avrupa ülkesinde yapılmış 19 genel popülasyon çalışmasında yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş KBH prevalanslarının %3,31 ile %17,3 arasında değiştiği saptanmıştır. Bu değişkenliğin, ülkeler arasındaki farklı diyabet, hipertansiyon ve obezite prevalanslarından ziyade, çevresel faktörler, farklı halk sağlığı politikaları, genetik faktörler, laboratuvar yöntemlerindeki ve çalışmaya alınan popülasyondaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmüştür (42).

Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan CREDIT (Chronic Renal Disease in Turkey) çalışmasında, ülkemizde KBH prevalansı ile buna eşlik eden komorbid durumların sıklığı araştırılmıştır (43). Türkiye'de 23 ilde küme örneklem yöntemi ile seçilen 18 yaşın üzerindeki 10.748 birey çalışmaya alınmış ve KBH prevalansı %15,7 bulunmuştur. Buna göre, ülkemizde her 6-7 yetişkinden birinde çeşitli evrelerde KBH olduğu tahmin edilmektedir. Kronik böbrek hastalığının sıklığının kadınlarda %18,4, erkeklerde ise %12,8 olduğu görülmüştür. Evrelerine göre KBH'nin sıklığı araştırıldığında, evre 1 %5,4, evre 2 %5,2, evre 3 %4,7, evre 4 %0,3 ve evre 5 %0,2 olarak bulunmuştur. Ayrıca CREDIT çalışmasında, yetişkinlerde böbrek hasarının bir göstergesi olan mikroalbüminüri oranı %10,2, makroalbüminüri oranı ise %2 bulunmuştur (43).

CREDIT çalışmasında KBH prevalansının yaş ilerledikçe arttığı dikkati çekmiştir. Altmış yaşın altındaki bireylerde KBH oranı %11,5 iken, bu oran 60 yaşın üzerinde %38,3 olarak bulunmuştur. Ayrıca evre 3 KBH 60 yaşın altında %1,6 iken, 60 yaşın üzerinde %21,5 kadar yüksek saptanmıştır (43).

CREDIT çalışmasına göre Türkiye'de hipertansiyonun prevalansı %32,7, diyabet prevalansı %12,7, dislipidemi prevalansı %77,0, obezite prevalansı %20,1 ve metabolik sendrom prevalansı %32,3 bulunmuştur. Ayrıca, bu kardiyovasküler risk faktörlerinin kronik böbrek hastalarında daha sık olduğu dikkat çekmiştir. Hipertansiyon prevalansı KBH olanlarda %56,3 iken, KBH olmayanlarda %31 oranında saptanmıştır. Benzer şekilde KBH olanlarda, olmayanlara göre diyabet (%26,6'ya karşı %10,1), dislipidemi (%83,4'e karşı

%75,8), obezite (%29,2'ye karşı %20,0) ve metabolik sendrom (%46,0'ya karşı %29,8) prevalansları belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (43).

Son Dönem Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

Yapılan tüm epidemiyolojik çalışmalar dikkate alınacak olursa, günümüzde dünyada 850 milyonu aşkın hastada değişik evrelerde KBH olduğu tahmin edilmektedir (44). Evre 5, yani son dönem böbrek hastalığı (SDBH) aşamasına ulaşan hastalar, ekonomik açıdan şartların yeterli olduğu ülkelerde yaşamlarını diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavileri (RRT) ile sürdürebilirken, bazı ülkelerde bu tedaviler mümkün olamamakta ve bu aşamaya ulaşmış hastalar ölmektedirler. Örneğin, 2010 yılında tüm dünyada 2,6 milyon hasta herhangi bir RRT almışken, yaklaşık bu sayıdaki hasta da diyaliz ve/veya transplantasyon olanağı olmadığı için kaybedilmiştir.

Son dönem böbrek hastalığı nedeniyle RRT gereken hastaların sayısı tüm dünyada giderek artmaktadır. Türkiye'de de RRT alan hastaların sayısı belirgin olarak artmıştır. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre 2020 yılı sonu itibarıyla SDBH prevalansı milyon nüfus başına 997'ye, insidansı ise milyon nüfus başına 139'a ulaşmıştır (45).

Türkiye'de en sık uygulanan RRT şekli hemodiyalizdir. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre 2020 yılı sonu itibarı ile RRT gören hastaların %72,66'sı kronik hemodiyaliz (HD) tedavisi görmüştür; bunu %23,28 ile transplantlı hastalar ve %4,06 ile kronik periton diyaliz (PD) tedavisi gören hastalar izlemiştir.

Hemodiyaliz

Türkiye'de son 20 yılda kronik HD tedavisi gören hastaların sayısında belirgin bir artış olmuştur ve 2020 yılı sonu itibarı ile 60.558 hastaya ulaşılmıştır. Bu hastalarda %34,46'sında KBH'nin nedeni diyabettir. İkinci sıklıkta %26,65'lik bir oran ile hipertansiyon, üçüncü sıklıkta %5,85'lik bir oran ile kronik glomerülonefrit ve dördüncü sırada da %4,22'lik bir oran ile otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı yer almaktadır.

Dünyada diyaliz uygulamaları ile ilgili uluslararası gözlemsel bir çalışma olan "Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study" (DOPPS) çalışmasında 2013 yılında Türkiye'nin verileri Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya verileri ile karşılaştırılmıştır (46). Buna göre Türkiye'deki hastaların, Avrupa, Kuzey Amerika ve Japonya'daki hastalara göre daha genç oldukları ve beden kitle indekslerinin Avrupa'daki ve Kuzey Amerika'daki hastalara göre daha düşük olduğu görülmüştür.

Türkiye’de SDBY’nin en sık nedeni diyabettir ve sıklık olarak Kuzey Amerika’dan daha az olmakla birlikte, Avrupa’dan ve Japonya’dan daha fazladır.

Kronik HD hastalarında tercih edilmesi gereken damar giriş yolu arterio-venöz fistüldür. Arterio-venöz fistülü olan hastalarda damar giriş yolu olarak grefti veya katateri olan hastalara göre enfeksiyon ve sepsis riski daha düşüktür ve bu hastaların sağkalım süreleri daha uzundur. DOPPS çalışmasında Türkiye’de kronik HD tedavisi gören hastalarda damar girişi olarak AV fistül sıklığı %83 iken, bu oran Avrupa’da %71, Kuzey Amerika’da %58 ve Japonya’da %91 olarak bulunmuştur (46).

Periton Diyalizi

Türkiye’de 2020 yılı sonu itibari ile 3387 hastanın kronik PD ile yaşantılarını sürdürdüğü bildirilmiştir (44). Bu hastaların 2281’i (%67,3) sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve 1106’sı (%32,7) aletli periton diyalizi (APD) tedavisi görmektedir. Peritonit sıklığı 2020 yılında 0,38 atak/hasta/yıl olarak saptanmıştır. Bu oran kılavuzlarda kabul edilen sınırın (0,5 atak/hasta/yıl) altındadır (47).

Transplantasyon

Evre 5 KBH olan hastaların seçkin tedavisi transplantasyondur. Transplantasyon yapılan hastalarda kronik diyaliz tedavisi gören hastalara göre yaşam kalitesi ve yaşam süresi daha uzundur. Ayrıca uzun dönemde bu tedavi diyaliz tedavisine göre daha ekonomiktir.

Türkiye’de 2020 yılı sonu itibariyle 2499 hastaya böbrek transplantasyonu yapılmıştır. Bu hastaların 2250’sine (%90,04) canlı vericiden ve 249’una (%9,96) ise kadavra vericiden transplantasyon yapılmıştır (47).

Sonuç

KBH tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Nüfusun giderek yaşlanması, obezitenin ve diyabetin artması nedeniyle KBH’nin prevalansı dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. KBH, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olması dışında, ülkelerin ekonomisi üzerine çok ciddi bir yük oluşturmaktadır. Diyabet ve hipertansiyon gelişim riskini azaltacak şekilde yaşam tarzı değişikliklerine daha fazla önem verilmesiyle birincil koruma sağlamak mümkündür.

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi

Kronik böbrek hastalığı etiyolojisi, ırka, ülkeye ve cinsiyete göre farklılık göstermekle birlikte, tüm dünyada ve ülkemizde en sık nedeni diyabetes mellitustur. Hipertansiyon ve glomerüler hastalıklar da sık görülen diğer nedenler arasındadır. Kronik böbrek hastalığının nedenleri hakkında genellikle son evre böbrek yetmezliği veri tabanları kullanılır. Ancak, bu veri tabanları, "piyelonefrit" gibi terimlerin anlamı konusunda evrensel bir anlaşma olmaması, glomerülonefritin histolojik kanıt olmadan teşhis edilebilmesi ve hipertansiyonun sıklıkla böbrek yetmezliğine neden olan bir durumun sonucu olarak alınılması gibi birçok nedenle kusurludur. Tablo 2.4'de 2021 yılı sonu itibariyle ülkemizde kronik böbrek yetmezliği nedenlerini listelemektedir (45).

Tablo 2.4: Türkiye'de evre 5 KBH'nin etiyolojik dağılımı

KBH'nin nedenleri	%
Diyabetes mellitus	35,54
Tip 1 DM	5,87
Tip 2 DM	29,67
Hipertansiyon	34,15
Glomerülonefrit	3,31
Polikistik böbrek hastalıkları	2,76
Renal vasküler hastalık	1,06
Amiloidoz	0,83
Obstrüktif nefropati	0,82
Tübülointerstisyel nefrit	0,73
Diğer nedenler	7,91
Etiyolojisi bilinmeyen	12,89

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Bulgular

Böbrek hastalığına dair kanıtlar genellikle açık belirtiler veya semptomlar olmadan, öncelikle laboratuvar veya diğer tanı testlerindeki anormalliklerle ortaya çıkar. KBH'li hastalar, GFR'nin dakikada 15 mL'den az olduğu ileri aşamalara kadar semptom yaşamayabilirler. Üremi, normalde idrarla atılan protein metabolizmasının son ürünleri olan üre, kreatinin ve diğer azotlu maddelerin kandaki fazlalığı olarak tanımlanmakta olup, her organ sistemini etkileyen bir sendromdur. Böbrek yetmezliğinin terminal klinik bulgusu olan üremik sendrom, böbreklerin yeterli boşaltım, düzenleyici ve endokrin fonksiyonlarını sürdürememesinden kaynaklanan bir grup semptom ve fiziksel belirtilerden oluşan anormal

bulgular topluluğudur. Üremi sıklıkla son dönem böbrek hastalığında ortaya çıkmakla beraber akut böbrek hasarının bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir (48).

Üremi ile başvuran hastalar genellikle iştahsızlık, bulantı, kusma, yorgunluk, kilo kaybı, kas krampları, kaşıntı veya zihinsel durumdaki değişikliklerden yakınır. Ürenin bozunma ürünü (siyanat), lipoprotein ve peptitlerin karbamilleşmesine neden olarak çoklu organ disfonksiyonuna yol açabilir. Protein metabolizmasının yan ürünleri olan guanidinler artar ve böbrekteki α 1-hidroksilaz aktivitesini inhibe ederek sekonder hiperparatiroidizme neden olabilir. Son dönem böbrek hastalarında β 2-mikroglobulin birikimi sonucu, nöropati, karpal tünel sendromu ve eklemlerde amiloid infiltrasyonu gözlemlenebilir. Son olarak, indoksil sülfat ve p-krezol konjugeleri gibi bazı protein-bağılı solütler, lökosit, endotelial ve vasküler düz kas hücre fonksiyonlarını etkileyerek kardiyovasküler toksisiteye neden olabilir (49, 50, 51, 52).

Kardiyovasküler Anormallikler

Hipertansiyonun yanı sıra, kardiyovasküler hastalıklar kronik böbrek hastalarında sık görülür. KBH hastalarının %60'dan fazlasında diyalize başladığında sol ventrikül hipertrofisi, dilatasyon ve sistolik veya diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik belirtileri vardır. KBH'nin metabolik sonuçları miyokard, kalp kapakları ve arterlerde metastatik kalsifikasyon gelişimine sebep olur, ateroskleroza hızlandırır. KBH hastalarında elektrolit dengesizlikleri, kardiyak yapısal değişiklikler veya iskemik kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ani ölüm ile sonuçlanabilen aritmiler oluşabilir. Perikardit prediyaliz aşamasında görülebildiği gibi diyaliz yetersizliği olan son dönem böbrek hastalarında da görülebilir (49, 50, 53).

Gastrointestinal Anormallikler

Gastrointestinal bozukluklar üremik sendromun en erken ve en yaygın belirtileri arasındadır. Hastalar metalik tat ve iştah kaybı tarifler. Daha sonra, bulantı, kusma ve kilo kaybı yanında ve ciddi üremisi olanlar da ayrıca stomatit ve enterit gelişebilir. Trombosit disfonksiyonu; gastrit, peptik ülser ve arterio-venöz malformasyonlar nedeniyle gastrointestinal kanamaya sebep olabilir (54, 55, 56).

Nörolojik Anormallikleri

İleri kronik böbrek hastalığında merkezi sinir sistemi (MSS) belirtileri sık olarak görülüp genellikle bilişsel fonksiyonlarda ve uykuda değişikliklerle karakterizedir. Letarji, irritabilite, asteriks, nöbetler ve koma gibi üreminin geç semptomları genellikle zamanında başlanan renal replasman tedavisi ile önlenir. Periferik nörolojik semptomlar eldiven-çorap

dağılımında ilerleyici simetrik duyuşal nöropati olarak ortaya çıkar. Hastaların distal tendon refleksleri azalır ve vibrasyon duyusu kaybolur. Periferik motor bozukluklar huzursuz bacak, düşük ayak veya düşük el bileğine neden olabilir. Bu nörolojik belirtilerin çoğı, renal replasman tedavisi veya böbrek nakli ile geri dönebilir (51, 57).

Kas İskelet Sistemi Anormallikleri

Kalsiyum ve fosfat homeostazındaki değışiklikler, hiperparatiroidizm ve D vitamini metabolizmasının bozukluğu da sık görülen sorunlardandır. Fosfatın retansiyonu ve α 1-hidroksilaz aktivitesi eksikliği sonucu hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm meydana gelir. Zamanla, ilerleyen paratiroid hipertrofinin neden olduğı tersiyer hiperparatiroidizm kemik hastalığına ve yumuşak doku kalsifikasyonuna neden olur (49, 52, 58).

Hematolojik ve İmmünolojik Anormallikler

Böbrekler tarafından üretilen ve eritrosit üretimini düzenleyen bir hormon olan eritropoetin (EPO), KBH ilerledikçe giderek yetersiz hale gelir. EPO ve demir eksikliği, KBH'de aneminin yaygın nedenleridir. Sentetik EPO uygulaması, aneminin düzeltilmesi, yaşam kalitesinin arttırılması ve kan transfüzyonlarına olan bağımlılığın azaltılması ile sonuçlanır. Ancak serum hemoglobin seviyesini 13 g/dL'nin üzerine çıkaran daha yüksek EPO dozları, kardiyovasküler olaylar ve inme riskini artırabilir. Trombosit adezyon ve agregasyon kusurlarından kaynaklanan kanama bozuklukları, üremi hastalarında sık görülür. Üremik kanama, genellikle kriyopresipitat, desmopressin, konjuge östrojenler, anemi tedavisi ve diyaliz ile kontrol altına alınabilir (49, 59, 60).

KBH'li hastalarda humoral ve hücreşel bağışıklık sistemlerinde bozukluklar görülür. İleri aşamada KBH'de lökosit sayısı normal ve uygun şekilde yanıt vermesine rağmen, hastalar genellikle immünsüpre ve enfeksiyonlara duyarlıdır. Bu durum, polimorfonükleer lökositler, lenfositler ve diğler hücreşel savunma mekanizmalarının fonksiyonel bozukluklarından kaynaklanabilir. Ayrıca, KBH'li hastalar aşığı değışken bir immün yanıt verebilirler (49, 61, 62).

Endokrin ve Metabolik Anormallikler

Tiroid fonksiyon testi üremide daha az güvenilir olabilir. Yaygın laboratuvar bulguları arasında periferik olarak tiroksinin triiyodotironine dönüşümünün bozulmasından kaynaklanan düşük triiyodotironin düzeyi ve normal tiroksin düzeyleri bulunur. TSH seviyeleri genellikle normaldir (63, 64).

Bozulmuş hipofiz-gonadal eksen, cinsel işlev bozukluğuna neden olabilir. Bunlar arasında impotans, libido azalması, amenore, sterilit ve anormal uterus kanamaları yer alır. Hastaların testosteron, östrojen ve progesteron plazma seviyeleri azalmış, folikül uyarıcı hormon, luteinizan hormon ve prolaktin seviyeleri normal veya artmıştır. GFR'si 30 mL/dk'den az olan kadın hastalarda gebelik nadirdir (49, 65, 66).

KBH'de lipid anormallikleri yaygındır. Genellikle tip IV hiperlipoproteinemi ile uyumludurlar ve plazma trigliseridlerinde belirgin bir artış, total kolesterolde ise daha az bir artış gözlenir. Üremik hastalarda lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalma sonucu çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL) dönüşümünde azalma meydana gelir ve neticede hipertrigliseridemi meydana gelir. Tedavi tercihi, özellikle renal replasman tedavisi almayan hastalarda, inflamasyon ve ateroskleroz üzerindeki pluripotent etkileri nedeniyle hidroksimetilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörü ilaç sınıfıdır (49, 67).

Elektrolit Bozuklukları

KBH hastalarında hiperkalemi, potasyumun renal klirensindeki azalmadan, böbrek yetmezliği ile ilişkili metabolik asidozda hücre içinden hücre dışına potasyum kaymasından ve RAAS blokörleri gibi ilaçların eşzamanlı kullanımından kaynaklanır. Tedavide birincil yaklaşım diyetle potasyum alımının azaltılmasıdır. Buna ek olarak loop diüretikleri ve katyon değiştirici reçineler kullanılabilir. KBH'de hipokalemi çok daha az yaygındır, ancak çok kötü beslenme veya potasyum atılımını artıran diüretiklerin yüksek doz kullanımı durumunda ortaya çıkabilir (49, 68).

Dermatolojik Anormallikler

Üremik cilt, sarımtırak bir cilt rengi olup, ciltte lipokromlar ve karotenoidler gibi yağda çözünür pigmentlerin birikimi sonucu meydana gelir. Üremik cilt genellikle diyaliz, hiperparatiroidizmin kontrolü, iyileştirilmiş kalsiyum ve fosfat dengesi ve nadiren de ultraviyole ışınlarına yanıt verir. KBH'nin tırnak bulguları arasında da, distal tırnak yatağının kırmızı, pembe veya kahverengi renk değişiklikleri, soluk tırnaklar ve splinter hemoraji vardır. Kalsifik üremik arteriolopati olarak da bilinen kalsiflaksi; dermal ve adipoz mikrovasküler yatakta kalsiyum birikiminin bir sonucu olarak ortaya çıkan, çoğunlukla kronik böbrek hastalığı ile ilişkili, ağırlı ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Varfarin kullanımının kalsiflaksi için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (43, 63, 64).

2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığı Tanısı

KBH'nin birinci ve ikinci evreleri asemptomatiktir, bu nedenle tanı genellikle başka nedenlerle yapılan tahliller sırasında rastlantısal olarak konur. Tanı için öncelikle önceden bilinen diyabetes mellitus, hipertansiyon veya glomerülonefrit gibi edinsel ya da kalıtsal bir böbrek hastalığı olan kişilerin düzenli takiplerinde idrar bulguları ile serum kreatinin ve kan üre azotu değerlerinin izlenmesi gerekir. KBH'de başlangıçta sadece mikroalbüminüri görülebilir.

KBH'nin tanısı en az 3 ay sürekli olarak var olan böbrek hasarının kanıtlanmasıyla konulur. Böbrekten toksinlerin temizlenme hızı glomerüler filtrasyon hızı (GFR) olarak bazı formüllerle hesaplanarak tahmin edilmeye çalışılır. Bu formüller, sadece stabil seyirli hastalar için geçerlidir ve renal fonksiyonları akut olarak bozulmakta olan hastalarda kullanılmamalıdır (49, 69).

GFR hesaplanması için kullanılan en çok tercih edilen formüller MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ve CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülleridir. Sistatin C de GFR hesaplanmasında kullanılan bir diğer belirteçtir. Özellikle kas kütesinden etkilenmediği için GFR <60 ml/dk/1,73m² olan kişilerde sistatin C ölçümünün de kullanılması daha güvenilir sonuçlar vermektedir (36, 70).

Böbrek hasarı için idrar örneği de önemlidir. Albüminüri spot idrarda tek bir tahlilde tespit edilebilir ve albümin-kreatinin oranı (AKO) olarak rapor edilir. İdrarda çubuk testi ile protein negatif bulunan kimselerde dahi, spot idrarda albümin-kreatinin oranı yüksek çıkabilmektedir. Genellikle, tekrarlanan örneklerde 30 mg/g veya daha yüksek bir AKO, idrar enfeksiyonu belirtisi olmadan teyit edildiğinde hem böbrek hastalığının erken tanısı için hem de sistemik mikrovasküler hasarı göstermesi açısından çok değerlidir (71).

Genellikle, GFR üçüncü on yıldan sonra yaşla birlikte azalmaya başlar. İleri yaşlardaki normal bir bireyin GFR değeri, 2-3. evre KBH hastalarının GFR'si düzeyinde bulunabilir. Bu sebeple ileri yaşlardaki kişilerde böbrek hastalığı komplikasyonlarının gelişme olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve ilaç dozları renal fonksiyonları dikkate alınarak ayarlanmalıdır (72).

Ultrasonografi, KBH teşhisinde ve ABH'den ayrılmasında faydalı bir yöntemdir. Üriner sistem ultrasonografi, ilaç kullanımını gerektirmez, hızlı ve kolayca yapılabilen, invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. KBH'nin teşhisinde, böbrek boyutlarının küçük olması, kortikal kalınlığın azalması, ekojenitenin artması veya çok sayıda kistin

varlığı kronik böbrek hastalığı lehine değerlendirilebilir. Üriner ultrasonografi, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı veya tıkanmanın neden olduğu hidronefroz gibi durumların teşhisinde de kullanılır. Ancak, bazı durumlarda kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya anjiyografi gerekebilir. Kontrast maddesi kullanımının olası riskleri iyi değerlendirilmelidir (73, 74).

2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığı Yönetimi

2.1.6.1. Genel Yaklaşım

KBH olan hastanın genel yönetimi şu konuları içermektedir:

- Böbrek yetmezliğinin geri dönüşümlü nedenlerinin tedavisi
- Böbrek hastalığının ilerlemesinin önlenmesi veya yavaşlatılması
- Böbrek yetmezliği komplikasyonlarının tedavisi
- Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) düzeyine uygun ilaç dozlarının ayarlanması
- Renal replasman tedavisine ihtiyaç duyacak olan hastanın tespiti ve gerekli hazırlığın zamanında yapılması

Kan basıncı kontrolü: Proteinürik KBH olan hastalarda daha yoğun kan basıncı düşürmenin son dönem böbrek hastalığı riskini azalttığı, proteinürisi olmayan KBH hastalarında ise azaltmadığı gösterilmiştir. Ancak, proteinürisi olsun ya da olmasın KBH hastalarında daha yoğun kan basıncı düşürmenin mortaliteyi azaltabileceği, ancak proteinürisi olmayan hastalarda böbrek sonlanım noktalarında fayda sağlamadığı bilinmektedir. Agresif kan basıncı düşürmenin mortalite faydası, hastalar uzun süre takip edildiğinde daha belirgindir, ancak SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) çalışmasında mortalite azalması için erken bir fayda belirtilmiştir (75).

Kronik böbrek hastaları sıklıkla hipervolemiktir ve hedef kan basıncına ulaşmak için diüretik tedavi gerektirir. İleri KBH ve dirençli ödemli hastalarda, hem loop diüretikleri hem de tiazid diüretikleri gerekebilir (76).

İlerlemenin hızını yavaşlatma: Deney hayvanları ve insanlardaki çalışmalar, kronik böbrek hastalığının ilerlemesinin, en azından başlangıçtaki hastalığın aktivitesiyle ilgisi olmayan ikincil faktörlere bağlı olabileceğini öne sürmektedir. Glomerüler skarlaşmaya (glomerüloskleroz) yol açan ana faktörlerin, intraglomerüler hipertansiyon ve glomerüler hipertrofi olduğu düşünülmektedir. Ek nedenler arasında sistemik hipertansiyon,

hiperlipidemi, metabolik asidoz ve tübülointerstisyel hastalık yer alabilir. Hemodinamik olarak böbrek hasarının temel histolojik belirtisi, sekonder fokal segmental glomerülosklerozdur (77). Bu nedenle, ilerleyici kronik böbrek hastalarında hatta reflü nefropatisi gibi primer tübülointerstisyel hastalıklarda bile tipik olarak proteinüri mevcuttur (78).

Altta yatan nedenin tedavisi: KBH'nin altta yatan nedeninin tedavisi, hastalığın ilerlemesini durdurabilir veya azaltabilir.

Ek tedaviler

Proteinürik hastalar: Temel olarak, proteinürik KBH'li hastaların ilerlemeyi yavaşlatmak için tedavisi, ACE inhibitörü veya anjiotensin reseptör blokleri (ARB) ile tedavi edilmesine ve kan basıncı hedefine ulaşılmasına odaklanmaktadır. Buna ek olarak, bu tür hastalar Sodyum-glukoz koteransporter 2 (SGLT2) inhibitörü tedavisi ile fayda sağlayabilirler. Proteinürik KBH'deki renoprotektif etkilerinin aksine, ACE inhibitörleri ve ARB'ler, nonproteinürik KBH'li hastalarda diğer antihipertansif ajanlardan daha faydalı görünmemektedir (79, 80, 81).

SGLT2 inhibitörleri: Proteinürik KBH'li (diyabetli veya diyabeti olmayan) hastalar, SGLT2 inhibitörü tedavisinden fayda görebilirler. Bu ajanların böbrek koruyucu faydalarını gösteren çoğu çalışma, diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda yapılmıştır. Ancak, birkaç büyük çalışma, SGLT2 inhibitörlerinin, diyabetik olmayan böbrek hastalığı olan proteinürik hastalarda da faydalı olduğunu göstermektedir (82, 83, 84, 85).

SGLT2 inhibitörleri, SGLT2 aracılığıyla proksimal tübülde glukoz geri emilimini bloke ederek, renal glukoz eşik değerini düşürüp, glikozüriye neden olarak etki gösterirler.

SGLT2 inhibitörlerinin böbrek üzerinde glisemik kontrolden bağımsız ek etkileri vardır. Koenzim taşıyıcısının bloke edilmesi yoluyla, sodyum geri emilimi azaltarak intravasküler hacmi ve kan basıncını azaltır, ancak aynı zamanda sodyumun makula densaya iletilmesini de arttırırlar. Makula densaya artan sodyum iletimi, tübülo-glomerüler feedback mekanizmasını normalleştirir ve böylece anormal olarak genişlemiş afferent arteriolün vazokonstriksiyonu sonucu intraglomerüler basıncı azaltarak glomerüler hiperfiltrasyonu azaltırlar (82). Bu ve diğer mekanizmalar, SGLT2 inhibitörlerinin böbrek hastalığı ilerlemesi üzerindeki faydalarını açıklayabilir (83).

Diğer Yaklaşımlar

Protein kısıtlaması: Protein kısıtlaması, KBH'nin ilerlemesini yavaşlatabilir, ancak optimal protein alımı düzeyi ve türü belirlenmemiştir (79).

Sigarayı bırakma: Sigarayı bırakmak, KBH'nin daha yavaş ilerlemesi ile ilişkilidir. Artan sayıda çalışmada, sigara kullanımının böbrek hastalığı (özellikle nefroskleroz) gelişme riski ile bağlantılı olduğu ve mevcut KBH olanlarda ilerlemenin hızını artırdığı görülmektedir (86).

Kronik metabolik asidoz tedavisi: Bikarbonat takviyesi ile kronik metabolik asidoz tedavisi, böbrek fonksiyon kaybı hızını yavaşlatabilir (87).

Glisemik kontrol: Kan şekeri kontrolü, diyabet hastalarında albüminüri gelişimini, mikroalbüminürinin aşikâr proteinüriye ilerlemesini ve GFR kaybını yavaşlatabilir. SGLT-2 inhibitörleri ve glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) reseptör agonistleri ile tedavi, tip 2 diyabetli hastalarda böbrek hastalığı ilerlemesi riskini azaltabilir (88).

2.1.6.2. Renal Replasman Tedavisi

Son dönem böbrek hastalığına ilerleme olasılığı olan hastalar için, hastalar ve ailelerine mevcut RRT seçenekleri hakkında erken bilgilendirme yapılarak, hastanın beklentileri değerlendirilmelidir. Seçenekler arasında böbrek nakli, diyaliz veya konservatif bakım olarak adlandırılan diyaliz olmadan tıbbi yönetim yer almaktadır. Uygun adaylarda böbrek nakli teşvik edilir çünkü daha iyi bir yaşam kalitesi, artan sağkalım oranı ve rehabilitasyon şansı sağlar. Böbrek nakilleri kadavradan veya canlı vericilerden yapılabilir. ABD'de 2016 yılında, 20.161 böbrek nakli yapılmış ve bunların %28'i canlı vericilerden alınmıştır. İki tür diyaliz vardır, hemodiyaliz ve periton diyalizi. Farklı ülkelerde farklı modaliteleri alan hastaların dağılımı farklıdır. Düzenli diyaliz, genellikle eGFR 10 mL/dk'den az olduğunda ve böbrek yetmezliğinin geri döndürülebilir nedenleri olmadığında ve hasta üremi belirtileri gösterdiği zaman başlatılır. Ancak, hipervolemi ve hiperkalemi gibi son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) komplikasyonlarının kontrol edilemediği herhangi bir zamanda da başlatılabilir (49, 89).

Hemodiyaliz: Kan, bir vasküler girişten bir araya getirilmiş birçok kapillerin bulunduğu diyalizöre giden tüplere pompalanır. Kapiller, yarı sentetik malzemelerden oluşur ve yarı geçirgen özelliktedir, küçük moleküllerin değiş tokuşuna izin verirler. Kanın tersi yönde hareket ettiği bir diyalizat çözeltisi, kapillerin dışından geçerek karşı akım değişimi sağlar. Bu çözelti, sodyum klorür, bikarbonat ve değişen potasyum konsantrasyonlarını

içerir. Zar aracılığıyla difüzyon, üre ve organik asit gibi düşük molekül ağırlıklı maddelerin konsantrasyon gradyanına göre hareket etmesine olanak tanır. Sıvı ultrafiltrasyon ile alınır, bu da diyalizörün üzerine transmembran hidrostatik basınç uygulanarak elde edilir (49, 90).

SDBY durumunda, aralıklı hemodiyalize giren ortalama bir hasta, haftada 3 kez 4 saatlik diyalize ihtiyaç duyar. Hemodiyaliz sırasında yaygın komplikasyonlar arasında hipotansiyon ve kas krampları bulunur. Aşırı sıvı ağırlığı artışından kaçınmak bu komplikasyonları en aza indirebilir (49, 89).

Hemodiyaliz için önerilen erişim, bir arterio-venöz fistül (AVF) veya arterio-venöz greft (AVG) gibi kalıcı bir erişimdir. Hedef, prevalans hemodiyaliz hastalarının %70'ten fazlasının diyaliz erişimi için bir AVF veya AVG kullanmasıdır, ancak birçok hasta, özellikle düzenli hemodiyalizine başlama zamanında kateter kullanmaya devam etmektedir. Geçici kateterler diğer santral venöz kateterler gibi internal juguler, subklavyen veya femoral venlere yerleştirilir. Kalıcı kateterlerin, tüpün dış duvarında bir manşonu ve internal juguler vene girmeden önce göğüs duvarı derisi altında bazı mesafeler boyunca tüneli vardır. Kateterlerin, AVF ve AVG'ye kıyasla enfeksiyon oranlarının daha yüksek olduğu ve mortalite riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (91, 92).

Periton Diyalizi: Periton diyalizi yönteminde, periton kılcal damarları, hemodiyaliz diyalizörü gibi yarı geçirgen bir zar işlevi görür. Bu teknik, diyaliz ünitelerinde geçirilen uzun sürelerden bağımsızlık sağladığı, sıkı diyet kısıtlamaları gerektirmediği ve daha fazla hastanın tam zamanlı işe dönmesine olanak tanıdığı için hemodiyalize kıyasla birçok avantaja sahiptir. Sürekli ambulator periton diyalizinde, periton kavitesine bir periton kateteri aracılığıyla 2 ila 3 litrelik diyalizat belirli sürelerde verilir ve günde 4 ila 6 kez değiştirilir. Sürekli sıklık periton diyalizinde, hasta bir makineye, hastanın uyurken daha kısa sürelerde daha küçük hacimlerde diyalizat girişine izin veren bir çeviriciye bağlanır. Bu düzenlemeler, hastanın yaşam tarzına uyacak şekilde yapılabilir ve yine de toksinlerin yeterli temizlenmesi ve sıvıların uzaklaştırılması sağlanabilir. Ultrafiltrasyon, diyalizatta dekstroz konsantrasyonunun artırılmasıyla elde edilir. Peritonit ve fazla vücut kütlesine sahip hastalarda yeterli temizliği sağlamada zorluklar periton diyalizinin iki büyük dezavantajıdır. Peritonit, intraperitoneal antibiyotiklerle tedavi edilebilir. Bir veya daha fazla geçirilen peritonit ataklarından sonra periton zarının geçirgenliğinde azalma meydana gelebilir. Bu durum diyaliz yetersizliği ile sonuçlanır ve modalitenin değiştirilme ihtiyacı oluşur. Bunun yerine böbrek nakli yapılabilir (93, 94, 95).

2.1.6.3. Böbrek Transplantasyonu

Böbrek nakli, uygun adaylarda, diyaliz tedavisine devam etmeye göre hastalara üstün sağkalım ve daha iyi bir yaşam kalitesi sağlar ve ayrıca uzun vadeli bir tedavi seçeneği olarak diyaliz tedavisine göre daha maliyet etkin bir seçenektir (96, 97).

Siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri, sirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörleri, mikofenolat mofetil/mikofenolik asit ve belatacept gibi yeni ajanların da dahil olduğu çeşitli immünsüpresif tedaviler mevcuttur ve bu tedaviler mükemmel kısa ve uzun vadeli greft sağkalımını sağlamıştır (98).

Böbrek nakli kadavradan veya canlı vericiden olabilir ve canlı vericiler arasında akraba veya akraba olmayanlar da bulunabilir. Kadavradan nakil çoğunlukla beyin ölümünden sonra yapılır, ancak kalp durmasından sonra da yapılabilir. Kadavradan böbrek nakli ile karşılaştırıldığında, canlı vericiden böbrek nakli daha üstün hasta ve nakil sağkalımı ile ilişkilidir. 10 yıllık greft sağkalımı, canlı vericiden böbrek nakil alıcılarında %63 kadavradan böbrek nakil alıcılarında %47 saptanmıştır. Bunun yanında 5 yıllık hasta sağkalımı, canlı vericiden böbrek nakil alıcılarında %94 iken kadavradan böbrek nakil alıcılarında %76, böbrek nakli bekleyenlerde ise %60 olduğu görülmüştür (99, 100, 101).

Kan grubu veya immünolojik olarak uyumsuz potansiyel donörleri olan alıcılara nakil yapmak için böbrek eşleştirilmiş nakil ve/veya desensitizasyon kullanılır. Böbrek eşleştirilmiş nakil, kan grubu veya insan lökosit antijen (HLA) uyumsuz alıcı-verici çiftleriyle diğer uyumsuz çiftleri eşleştirerek uyumsuzluğu atlayan bir değişim algoritması kullanır, bu da her vericinin diğer kişinin amaçlanan alıcısına bir böbrek bağışlamasıyla sonuçlanır. Öte yandan, desensitizasyon, plazmaferez veya intravenöz immünglobulin gibi antikor yönlendirilmiş tedaviler alıcılardaki donör özgü HLA antikorlarını veya kan grup antikorlarını azaltarak, kan grubu veya HLA uyumsuzluğuna rağmen akut reddi önlemek için kullanılır (102).

Donörden alıcıya virüs bulaşma riskini azaltmak için, değerlendirme enfeksiyon geçmişi, son seyahat geçmişi ve viroloji taramaları da dahil olmak üzere erken aşamalarda yapılmalı ve bağışın 2 ila 4 hafta içerisinde tekrar edilerek enfeksiyonların pencere dönemi minimize edilmelidir. 2017 KDIGO canlı böbrek donörü kılavuzu, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B ve C, Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV), sifiliz, idrar yolu enfeksiyonu ve coğrafi ve çevresel maruziyete dayalı diğer potansiyel enfeksiyonlar için tarama yapılmasını önermektedir. Donör adayının potansiyel olarak bulaşıcı bir enfeksiyonu olduğu tespit edilirse, bağış yapmaya devam etmenin riskleri ve

faydaları alıcı, donör aday ve transplantasyon ekibi tarafından tartışılmalı ve bağış yapmaya karar verilirse bir yönetim planı oluşturulmalıdır (103, 104).

2.2. İNFLAMASYON

2.2.1. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

Sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), insan vücudundaki lokal immün yanıtı ve sistemik inflamasyonu yansıtabilecek iyi ve stabil bir indeks olarak kabul edilir. Bu indeks, trombosit, nötrofil ve lenfosit dahil olmak üzere üç tür inflamatuvar hücreyi entegre eder ve ilk olarak 2014 yılında Hu ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (25) ve geniş çapta araştırılmıştır. Çeşitli çalışmalar SII'nin, kolorektal kanser, servikal kanser, hepatoselüler kanser, akciğer kanseri, özofagus kanseri ve epitelyal over kanseri gibi birçok tümörde yüksek prognostik değerleri olduğunu onaylamıştır (26, 27, 105, 106, 107). Yang ve arkadaşları, SII'nin koroner girişim sonrası koroner arter hastalığı olan hastalarda geleneksel risk faktörlerinden daha iyi majör kardiyovasküler olayları öngörme değeri olduğunu göstermiştir (108). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, SII'nin Behçet hastalığı olan hastaların hastalık aktivitesini değerlendirmek için bir indeks olarak veya antinötrofil sitoplazmik antikorla ilişkili vaskülitin kötü prognozunu öngörmek için bir gösterge olarak otoimmün hastalıklar için de kullanılabileceğini göstermiştir (109, 110). Bunun yanı sıra SII, periyodik hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda protein enerji malnütrisyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (111). Sistemik immün-inflamasyon indeksinin inflamasyon durumunu doğru bir şekilde yansıttığı düşünülmektedir.

Sistemik immün-inflamasyon indeksi: $SII = \text{trombosit sayısı} \times \text{nötrofil sayısı} / \text{lenfosit sayısı}$ formülü ile hesaplanır. Nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (PLO) ve C-reaktif protein/albumin oranı gibi diğer yaygın inflamatuvar parametrelerle karşılaştırıldığında, bu parametre aynı anda üç tip periferik kan inflamatuvar hücrelerini içerir ve vücudun inflamasyon ve bağışıklık yanıtının dengesini daha iyi yansıtırken hala düşük maliyetli bir şekilde kolayca ölçülebilir.

2.2.2. MPV/PC Oranı

Trombositler, küçük ancak son derece reaktif kan morfolojik bileşenleridir. Öncelikle fibrozis ve normal hemostaz süreçlerinde yer alırlar. Son çalışmalar, trombositlerin çok işlevli doğasına dair bol miktarda kanıt sağlamıştır. Trombositler, hasarın meydana geldiği yerde ilk biriken bileşenlerdir. Aktive edildiklerinde, ADP, TXA2, PAF

gibi klasik agonistler veya IL-1, IL-6 ve TNF alfa gibi inflamatuvar sitokinler gibi uyarıcılarla şekil değiştirme, psödopodiyum oluşumu, sitoplazmik granüler içeriğin salınımı ve agregasyon gösterirler. Böylece, fibrozis ve inflamasyon süreçlerini başlatırlar (112). P-selektin (CD62P), aktive endotel ve trombositler üzerinde eksprese edilen bir adezyon molekülüdür. Lökositlerin inflame vasküler endotelyuma ilk bağlanma bölgesini oluşturur (4). Trombosit aktivasyonunun “altın standart” ölçümü trombosit yüzeyinde bulunan P-selektinin ölçümüne dayanır (5). Ancak, yüksek tespit maliyeti ve katı laboratuvar gereksinimleri nedeniyle klinik uygulamada yaygın olarak kullanılamaz. Trombosit volum belirteçleri rutin kan sayımında bakılabilen ve ucuz bir grup parametredir. Trombosit volüm belirteçleri denildiğinde mean platelet volüm (MPV), platelet distribution width (PDW) akla gelmektedir (113). Trombosit boyutu bu parametreler ile değerlendirilmekte ve boyut ile aktivite korelasyon göstermektedir ve trombosit aktivasyon belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Literatür verileri MPV’nin, kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları, Crohn hastalığı, romatoid artrit, juvenil sistemik lupus eritematozus, diyabetes mellitus ve çoğu neoplastik hastalık gibi birçok patolojik durumdaki seyir ve prognoz hakkında önemli bilgi sağlayabileceğini göstermektedir (112).

Bununla birlikte MPV’nin trombositopeni de azalması nedeniyle bu olgularda MPV/trombosit sayısı (MPV/PC) oranın kullanılmasının daha doğru olacağı bildirilmiştir (12, 14).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2011-Aralık 2022 tarihleri arasında nefroloji kliniğinde takip edilen kadavradan veya canlıdan böbrek nakli yapılmış 18 yaş üstü hastalar alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (tarih:15/03/2023, karar no: 2023/0158).

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde Ocak 2011 ile Aralık 2022 tarihleri arasında nefroloji kliniğinde takip edilen böbrek nakilli hastaların yazılı dosyaları ve dijital kayıtları incelendi. Kadavradan veya canlıdan böbrek nakli yapılmış, nefroloji kliniğimizde takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş altı olanlar ve nakil sonrası ilk altı ayda kliniğimizdeki takiplerini bırakan hastalar dahil edilmedi. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi demografik verileri ve hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı gibi komorbiditeleri kaydedildi. Dijital verilerden tam kan sayım analizi parametreleri (mutlak nötrofil, mutlak lenfosit, trombosit sayısı, hemoglobin, hematokrit, MPV ve PDW değerleri) ile biyokimyasal parametreler (BUN, kreatinin, sodyum, potasyum albümin, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)) her hasta için ayrı olarak kaydedildi. NLO, PLO, MPV/PC oranı ve SII için ilgili oranlar hesaplanıp analize dahil edildi.

3.2. İSTATİSTİK

İstatistik analizler SPSS (version 25.0, SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak yapılmıştır. Kategorik veriler yüzde ve frekanslar ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenler için ise ortalama ölçütleri (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değer) hesaplanmış ve normalite testleri (Kolmogorov-Smirnov), histogram, Q-Q plot uygulanmıştır. Her alt gruba ait verilerin normal dağılmadığı saptanmıştır. İki grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Sürekli

değişkenler için Spearman korelasyonundan, kategorik değişkenler için ise Pearson Ki-Kare ve gerektiğinde Fisher's Exact testlerinden yararlanılmıştır.

Hastaların cinsiyetinin, DM, HT, KAH tanılarının olup olmamasının, transplant tipinin, SII kategorilerinin; GFR<45 olup olmaması üzerine etkileri log rank testi kullanılarak incelenmiştir. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Uygun veriler modele dahil edilerek Cox-regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya %64,9'u (n=100) erkek, %35,1'i (n=54) kadın olmak üzere toplam 154 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılanların yaşları 22 ile 88 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 51 ± 12 yıl olarak saptandı. Katılımcıların ortalama boyları $165,39 \pm 10,39$ cm, kiloları $72,66 \pm 14,81$ kg ve VKİ ölçümleri $26,51 \pm 5,12$ kg/m² olarak belirlendi. Hastaların 31'inde (%20,1) DM, 12'sinde (%7,8) KAH, 119'unda (%77,3) HT vardı. Allogretlerin 113'ü (%73,4) canlı vericiden, 41'i (%26,6) kadavradan sağlandı. KBH etiyolojisine bakıldığında hastaların %53,8'inde neden bilinmemekte olup, %20,7'sinde KGN, %7,1'inde erişkin tip PKBH, %6,4'ünde vezikoüreteral reflü (VUR) nedenli kronik interstisyel nefrit, %6,4'ünde HT, %5,1'inde DM nedenli olduğu görüldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Renal transplant alıcılarının demografik özellikleri ve klinik bulguları

		N	%
Cinsiyet	Erkek	100	64,9
	Kadın	54	35,1
Yaş(yıl)	Ort±Ss	51±12	
	Medyan (Min-Maks)	50 (22-88)	
Boy(cm)	Ort±Ss	165,39±10,39	
	Medyan (Min-Maks)	165,50 (140-197)	
Kilo (kg)	Ort±Ss	72,66±14,81	
	Medyan (Min-Maks)	73 (38-115)	
VKİ (kg/m2)	Ort±Ss	26,51±5,12	
	Medyan (Min-Maks)	25,86 (17,10-44,92)	
DM	Var	31	20,1
	Yok	123	79,9
KAH	Var	12	7,8
	Yok	142	92,2
HT	Var	119	77,3
	Yok	35	22,7
Transplant süresi(yıl)	Ort±Ss	16,64±0,59	
	Medyan (Min-Maks)	16 (6-35)	
Transplant Tipi	Canlı	113	73,4
	Kadavra	41	26,6
KBH Etiyoloji	KGN	32	20,7
	PKBH	11	7,1
	HT	10	6,4
	VUR	10	6,4
	DM	8	5,1
	Diğer	83	53,8

DM: Diyabetes mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **KGN:** Kronik glomerülonefrit, **PKBH:** Polikistik böbrek hastalığı, **VKI:** Vücut kitle indeksi, **VUR:** Vezikoüreteral reflü

Hastaların laboratuvar değerleri ortancası yıllara göre karşılaştırıldığında, 2022 yılında 2011 yılına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde trombosit sayısı ($p<0,001$), MPV ($p<0,001$), ve ESH ($p<0,001$) değerlerinin arttığı buna karşın albümin ($p<0,005$) değerinin düştüğü görülmektedir. Mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, kreatinin, eGFR, CRP, proteinüri değerlerinde yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Laboratuvar ölçümlerinin 2011 ve 2022 yılları arasında karşılıklı değerlendirilmesi

		2011	2022	P değeri
Nötrofil (mm^3)	Ort±Ss	5113,68±1777,68	5292,02±1723,27	0,477
	Medyan (Min-Maks)	4770,0 (2380,0-12500,0)	5015,0 (2110,0-12030,0)	
Lenfosit (mm^3)	Ort±Ss	2388,62±833,82	2314,68±943,43	0,824
	Medyan (Min-Maks)	2330,0 (920,0-4700,0)	2200,0 (500,0-5200,0)	
MPV (fl)	Ort±Ss	9,52±0,86	10,13±1,18	<0,001
	Medyan (Min-Maks)	9,50(7,90-13,20)	10,10 (7,0-14,60)	
Trombosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Ort±Ss	241,38±56,14	264,48±77,30	<0,001
	Medyan (Min-Maks)	234,0 (110,0-434,0)	263,50 (75,0-544,0)	
Kreatinin (mg/dL)	Ort±Ss	1,39±0,37	1,38±0,56	0,330
	Medyan (Min-Maks)	1,34 (0,80-2,50)	1,28(0,39-4,05)	
eGFR (ml/dk/1,73m^2)	Ort±Ss	62,22±17,41	63,85±23,22	0,699
	Medyan (Min-Maks)	59,0 (28,0-112,0)	61,0 (19,0-135,0)	
Albümin (g/dL)	Ort±Ss	4,39±0,33	4,22±0,51	0,005
	Medyan (Min-Maks)	4,40 (3,30-5,30)	4,30(0,40-5,10)	
CRP (mg/L)	Ort±Ss	1,51±2,70	0,99±2,23	0,286
	Medyan (Min-Maks)	0,58 (0,16-10,90)	0,35(0,01-16,0)	
ESH (mm/saat)	Ort±Ss	26,13±17,50	34,50±28,89	<0,001
	Medyan (Min-Maks)	21,0 (4,0-91,0)	25,0(2,0-120,0)	
Proteinüri (g/g)	Ort±Ss	0,88±1,14	0,46±0,87	0,109
	Medyan (Min-Maks)	0,26 (0,18-2,20)	0,15(0,04-6,35)	

CRP: C-reaktif protein, **eGFR:** Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **Maks:** Maksimum, **Min:** Minumum, **MPV:** Mean platelet volüme, **Ort:** Ortalama, **Ss:** Standart sapma
*2011 ve 2022 yılları medyan karşılaştırması Wilcoxon signed rank testi ile yapılmıştır.

Hastaların NLO, SII, MPV/PC oranı ortancası yıllara göre karşılaştırıldığında, SII değerinin 2022 yılında 2011 yılına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığı görülmektedir. NLO ve MPV/PC oranı değerlerinde ise yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: İnflamasyon indekslerinin 2011 ve 2022 yılları arasında karşılıklı değerlendirilmesi

		2011	2022	p*
NLO	Ort±Ss	2,36±1,13	2,59±1,53	0,278
	Medyan (Min-Maks)	2,11 (0,81-7,31)	2,15 (0,79-10,02)	
SII	Ort±Ss	572,56±369,26	687,52±441,50	0,010
	Medyan (Min-Maks)	467,25 (138,52-2442,89)	591,89 (209,22-3076,14)	
MPV/PC	Ort±Ss	0,04±0,01	0,04±0,02	0.058
	Medyan (Min-Maks)	0,04(0,02-0,09)	0,04(0,02-0,09)	

Min: Minumum, **Maks:** Maksimum, **MPV/PC:** Ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranı, **NLO:** Nötrofil lenfosit oranı, **Ort:** Ortalama, **SII:** Sistemik immün-inflamasyon indeksi, **Ss:** Standart Sapma

*Wilcoxon Signed Rank Test, n=74

Hastaların cinsiyet, DM, KAH, HT, transplantasyon tipi, ölüm durumu ve eGFR değişimi açısından durumları 2011-2022 yılları arası SII ortalaması ile karşılaştırıldığında, DM, KAH, HT, transplantasyon tipi, ölüm durumu ve eGFR değişimi durumları ile ortalama SII arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Tanımlayıcı özelliklerin ortalama SII ile karşılıklı değerlendirilmesi

		Ortalama SII			p değeri
		Medyan	Minimum	Maksimum	
Cinsiyet	Kadın	593,57	312,26	2642,95	0,460
	Erkek	571,63	198,31	2335,64	
DM	Yok	575,55	244,06	1985,93	0,530
	Var	554,94	198,31	2642,95	
KAH	Yok	573,29	198,31	2335,64	0,342
	Var	619,62	402,93	2642,95	
HT	Yok	575,55	328,75	1590,89	0,703
	Var	574,13	198,31	2642,95	
Transplant Tipi	Canlı	587,27	244,06	2642,95	0,599
	Kadavra	542,37	198,31	1212,0	
Ölüm Durumu	Yok	570,80	198,31	2642,95	0,089
	Var	588,29	435,39	2335,64	
ΔeGFR	<15	563,69	331,61	1033,68	0,420
	15-29	589,93	273,98	1713,66	
	>29	514,13	453,41	825,04	

DM: Diyabetes mellitus, **eGFR:** Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, **HT:** Hipertansiyon, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **SII:** Sistemik immün-inflamasyon indeksi, **ΔeGFR=** 2011 yılı eGFR – 2022 yılı Egfr

Hastaların cinsiyet, DM, KAH, HT, transplantasyon tipi, ölüm durumu ve eGFR değişimi açısından durumları 2011-2022 yılları arası NLO ortalaması ile karşılaştırıldığında, ölüm durumu ile ortalama NLO arasında anlamlı bir ilişki izlenmiştir (p=0,008). Cinsiyet, DM, KAH, HT, transplantasyon tipi, eGFR değişimi durumları ile ortalama NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Tanımlayıcı özelliklerin ortalama NLO ile karşılıklı değerlendirilmesi

		Ortalama NLO				p değeri
		N	Medyan	Minimum	Maksimum	
Cinsiyet	Kadın	54	2,55	1,27	10,01	0,607
	Erkek	100	2,40	0,78	12,27	
DM	Yok	123	2,48	1,12	12,27	0,987
	Var	31	2,40	0,78	10,01	
KAH	Yok	142	2,43	0,78	12,27	0,126
	Var	12	2,99	1,72	10,01	
HT	Yok	35	2,54	1,29	12,27	0,804
	Var	119	2,40	0,78	10,01	
Transplant Tipi	Canlı	113	2,49	1,12	12,27	0,267
	Kadavra	41	2,33	0,78	5,0	
Ölüm Durumu	Yok	134	2,41	0,78	10,01	0,008*
	Var	20	3,18	1,73	12,27	
Δ eGFR	<15	21	2,46	1,29	3,55	0,347
	15-29	12	2,93	1,57	8,46	
	>29	6	2,11	1,57	3,41	

DM: Diyabetes mellitus, **eGFR:** Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, **HT:** Hipertansiyon, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **NLO:** Nötrofil lenfosit oranı **Δ eGFR=** 2011 yılı eGFR – 2022 yılı eGFR

Hastaların cinsiyet, DM, KAH, HT, transplantasyon tipi, ölüm durumu ve eGFR değişimi açısından durumları 2011-2022 yılları arası MPV/PC ortalaması ile karşılaştırıldığında, cinsiyet, DM, KAH, HT, transplantasyon tipi, ölüm durumu ve eGFR değişimi durumları ile ortalama MPV/PC oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Tanımlayıcı özelliklerin ortalama MPV/PC oranı ile karşılıklı değerlendirilmesi

		Ortalama MPV/PC				p değeri
		N	Medyan	Minimum	Maksimum	
Cinsiyet	Kadın	54	0,04	0,02	3,87	0,106
	Erkek	100	0,04	0,02	0,11	
DM	Yok	123	0,04	0,02	3,87	0,051
	Var	31	0,04	0,03	0,06	
KAH	Yok	142	0,04	0,02	3,87	0,225
	Var	12	0,04	0,03	0,05	
HT	Yok	35	0,04	0,02	3,87	0,055
	Var	119	0,04	0,02	0,09	
Transplant Tipi	Canlı	113	0,04	0,02	3,87	0,084
	Kadavra	41	0,04	0,02	0,09	
Ölüm Durumu	Yok	134	0,04	0,02	0,11	0,606
	Var	20	0,04	0,03	3,87	
Δ eGFR	<15	21	0,04	0,02	0,09	0,987
	15-29	12	0,04	0,03	0,07	
	>29	6	0,04	0,03	0,07	

DM: Diyabetes mellitus, **eGFR:** Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, **HT:** Hipertansiyon, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **MPV/PC:** Ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı **Δ eGFR=** 2011 yılı eGFR – 2022 yılı eGFR

Hastaların cinsiyet, DM, KAH, HT, transplantasyon tipi, ölüm durumu ve eGFR değişimi açısından durumları eGFR değerinin 45 ml/dk/1,73 m² altı olma durumuna göre karşılaştırıldığında, DM olanların olmayanlara göre, KAH olanların olmayanlara göre, ölen hastaların ölmeyenlere göre, eGFR değerlerinin 45 ml/dk/1,73 m² altı olma ihtimalleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir. Cinsiyet, HT, transplantasyon tipi ve eGFR değişimi durumları ile eGFR değerinin 45 ml/dk/1,73 m² altı olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Tanımlayıcı özelliklerin eGFR'ye göre karşılıklı değerlendirilmesi

		eGFR <45 ml/dk/1,73 m ²				P DEĞERİ
		HAYIR		EVET		
		n	%	N	%	
Cinsiyet	Kadın	38	70,4	16	29,6	0,935
	Erkek	71	71,0	29	29,0	
DM	Yok	92	74,8	31	25,2	0,029*
	Var	17	54,8	14	45,2	
KAH	Yok	104	73,2	38	26,8	0,041**
	Var	5	41,7	7	58,3	
HT	Yok	21	60,0	14	40,0	0,111
	Var	88	73,9	31	26,1	
Transplant Tipi	Canlı	78	69,0	35	31,0	0,427
	Kadavra	31	75,6	10	24,4	
Ölüm Durumu	Yok	100	74,6	34	25,4	0,007*
	Var	9	45,0	11	55,0	
ΔeGFR	<15	15	71,4	6	28,6	0,169
	15-29	6	50,0	6	50,0	
	>29	2	33,3	4	66,7	

DM: Diyabetes mellitus, **eGFR:** Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, **HT:** Hipertansiyon, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **ΔeGFR=** 2011 yılı eGFR – 2022 yılı eGFR *Ki-Kare Testi **Fisher's Exact Test

Hastaların ölüm durumu ile (delta:Δ =2022 yılında 2011 yılına göre değişimlerinin) ΔSII, ΔNLO, ΔMPV/PC oranları, Δkreatinin, ΔeGFR, Δalbümin, ΔCRP, ΔESH, Δproteinüri değerleri değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Ölüm durumu ile 2022 yılında 2011 yılına göre laboratuvar ve inflamasyon indekslerinin değerlerindeki değişimin karşılıklı değerlendirilmesi

	Ölüm Durumu						p değerleri*
	Yok			Var			
	Medyan	Minimum	Maksimum	Medyan	Minimum	Maksimum	
ΔSII	87,21	-1597,01	2490,57	108,19	43,49	172,88	0,856
ΔNLO	-0,03	-4,84	6,06	2,53	0,05	5,01	0,267
ΔMPV/PC	0,00	-0,04	0,12	0,03	-0,01	0,07	0,782
Δkreatinin	-0,06	-0,73	1,72	0,52	-0,15	1,20	0,501
ΔeGFR	0,00	-44,00	30,00	-24,50	-62,00	13,00	0,601
Δalbümin	-0,10	-0,70	0,60	-0,05	-0,20	0,10	0,758
ΔCRP	-0,08	-7,01	4,79	-3,00	-3,00	-3,00	0,222
ΔESH	7,50	-22,00	108,00	27,50	26,00	29,00	0,161
Δproteinüri	0,20	0,10	0,99	**	***	**	**

ΔeGFR: Delta tahmini glomerüler filtrasyon hızı, **ΔESH:** Delta eritrosit sedimantasyon hızı, **ΔMPV/PC:** Delta ortalama trombosit hacimi/trombosit sayısı, **ΔNLO:** Delta nötrofil lenfosit oranı, **ΔSII:** Delta sistemik immün-inflamasyon indeksi **Yetersiz sayı

Kreatinin, eGFR ölçümleriyle albümin, ESH, proteinüri, NLO, MPV/PC oranı ve SII ile korelasyonu değerlendirmek için Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Kreatinin ile SII, kreatinin ile NLO ve kreatinin ile proteinüri arasında pozitif yönde bir korelasyon izlendi (sırasıyla, $Rho=0,261$, $p=0,003$; $Rho=0,315$, $p<0,001$; $Rho=0,333$, $p<0,001$). eGFR ile albümin arasında pozitif yönde korelasyon görülmesine rağmen eGFR ile ESH, eGFR ile proteinüri, eGFR ile NLO ve eGFR ile SII arasında negatif yönde bir korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla, $Rho=0,267$, $p=0,003$; $Rho=-0,201$, $p=0,029$; $Rho=-0,346$, $p<0,001$; $Rho=-0,294$, $p=0,001$; $Rho=-0,264$, $p=0,003$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Kreatinin ve eGFR değerlerinin korelasyonu

KATEGORİLER	Kreatinin		eGFR	
	Rho	p*	Rho	p*
Albümin	-0,084	0,351	0,267	0,003
ESH	0,060	0,522	-0,201	0,029
Proteinüri	0,333	<0,001	-0,346	<0,001
NLO	0,315	<0,001	-0,294	0,001
MPV/PC	0,049	0,588	0,010	0,914
SII	0,261	0,003	-0,264	0,003

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, **ESH:** Eritrosit sedimantasyon hızı, **MPV/PC:** Ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı, **NLO:** Nötrofil lenfosit oranı, **SII:** Sistemik immün-inflamasyon indeksi

SII, NLO, MPV/PC oranlarının 2022 yılında 2011 yılına göre değişimlerinin (delta:Δ) kreatinin, eGFR, albümin, CRP, ESH, proteinüri ölçümlerinin 2022 yılında 2011 yılına göre değişimi ile korelasyonunu değerlendirmek için spearman korelasyon testi uygulanmıştır. ΔSII ile Δkreatinin arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ($Rho=0,310$, $p=0,007$), ΔSII ile ΔeGFR arasında negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon

(Rho=-0,254, p=0,029), Δ SII ile Δ ESH arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon (Rho=0,316, p=0,008), Δ NLO ile Δ kreatinin arasında pozitif yönde zayıf korelasyon (Rho=0,295, p=0,011), Δ MPV/PC ile Δ ESH arasında ise negatif yönde zayıf bir korelasyon gözlenmektedir (Rho=-0,298, p=0,012) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: SII, NLO, MPV/PC oranının 2022 yılındaki değerlerin 2011 yılındaki değerlerine göre değişiminin Korelasyonu

KATEGORİLER	Δ SII		Δ NLO		Δ MPV/PC	
	Rho	p*	Rho	p*	Rho	p*
Δ kreatinin	0,310	0,007	0,295	0,011	-0,025	0,835
Δ eGFR	-0,254	0,029	-0,220	0,060	0,020	0,866
Δ albümin	-0,003	0,979	-0,007	0,956	0,023	0,845
Δ CRP	0,187	0,458	-0,003	0,990	-0,362	0,140
Δ ESH	0,316	0,008	0,155	0,201	-0,298	0,012
Δ proteinüri	0,500	0,667	0,500	0,667	-**	-**

Δ eGFR: Delta tahmini glomerüler filtrasyon hızı, **Δ ESH:** Delta eritrosit sedimantasyon hızı, **Δ MPV/PC:** Delta ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı, **Δ NLO:** Delta nötrofil lenfosit oranı, **Δ SII:** Delta sistemik immün-inflamasyon indeksi

SII, NLO, MPV/PC oranlarının ortalama değerlerinin kreatinin, eGFR, albümin, CRP, ESH, proteinüri ölçümlerinin ortalama değerleri ile korelasyonunu değerlendirmek için spearman korelasyon testi uygulanmıştır. SII ile kreatinin, CRP, ESH ve proteinüri arasında pozitif yönde korelasyon (sırasıyla Rho=0,244, p=0,002; Rho=0,232, p=0,004; Rho=0,178, p=0,027; Rho=0,339, p<0,001), SII ile eGFR arasında negatif yönde korelasyon izlenmektedir (Rho=-0,282, p=<0,001). Yine NLO ile kreatinin, CRP ve proteinüri arasında pozitif yönde korelasyon (sırasıyla Rho=0,317, p<0,001; Rho=0,284, p<0,001; Rho=0,318, p=0,001), NLO ile eGFR arasında negatif yönde korelasyon izlenmektedir (Rho=-0,316, p=<0,001). MPV/PC ile ESH arasında negatif yönde korelasyon izlenmektedir (Rho=-0,180, p=0,026) (Tablo 4.11).

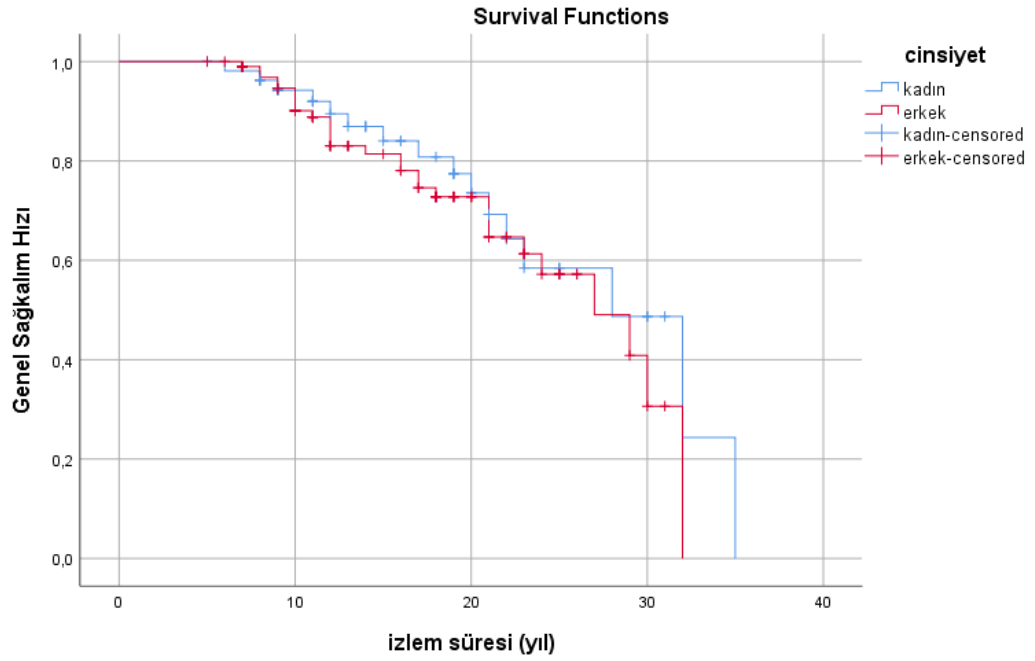
Tablo 4.11: SII, NLO, MPV/PC değerlerinin ortalamalarının korelasyonu

Kategorilerin Ortalamaları	SII		NLO		MPV/PC	
	Rho	p*	Rho	p*	Rho	p*
Kreatinin	0,244	0,002	0,317	<0,001	0,127	0,117
eGFR	-0,282	<0,001	-0,316	<0,001	-0,077	0,342
Albümin	-0,087	0,285	-0,160	0,047	-0,015	0,85
CRP	0,232	0,004	0,284	<0,001	-0,071	0,384
ESH	0,178	0,027	0,11	0,175	-0,180	0,026
Proteinüri	0,339	<0,001	0,318	0,001	-0,063	0,441

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, **ESH:** Eritrosit sedimantasyon hızı, **MPV/PC:** Ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı, **NLO:** Nötrofil lenfosit oranı, **SII:** Sistemik immün-inflamasyon indeksi

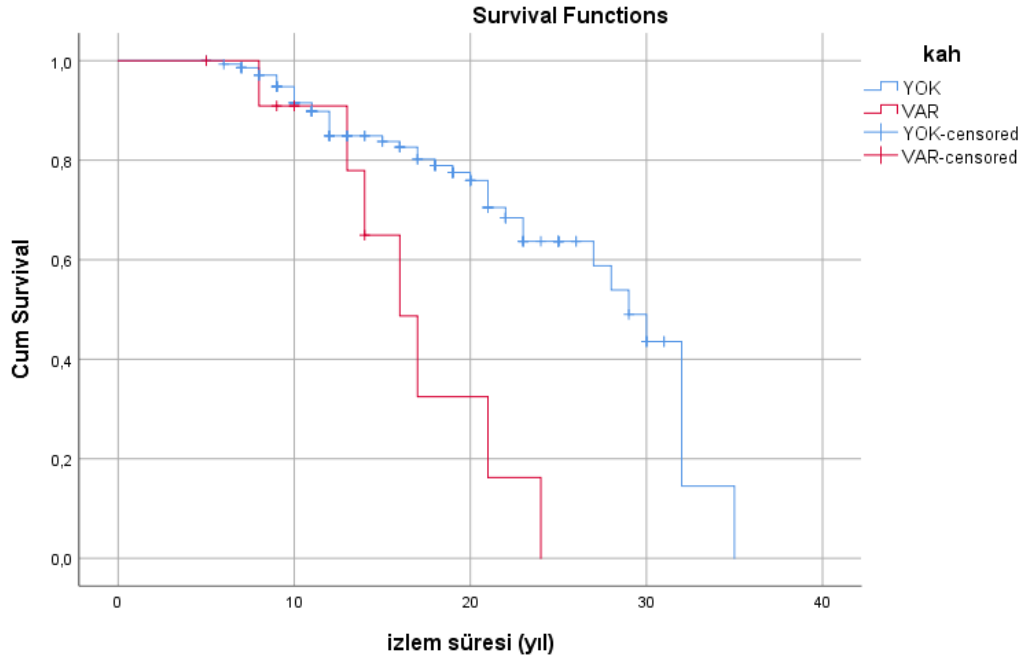
Hastaların cinsiyetinin, DM, HT, KAH tanılarının olup olmamasının, transplantasyon tipinin; GFR<45 ml/dk/1,73 m² olup olmaması üzerine etkileri log rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Buna göre izlem süresi boyunca iki cinsiyet arasında eGFR<45 ml/dk/1,73 m² olup olmama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.456) (Şekil 4.1).



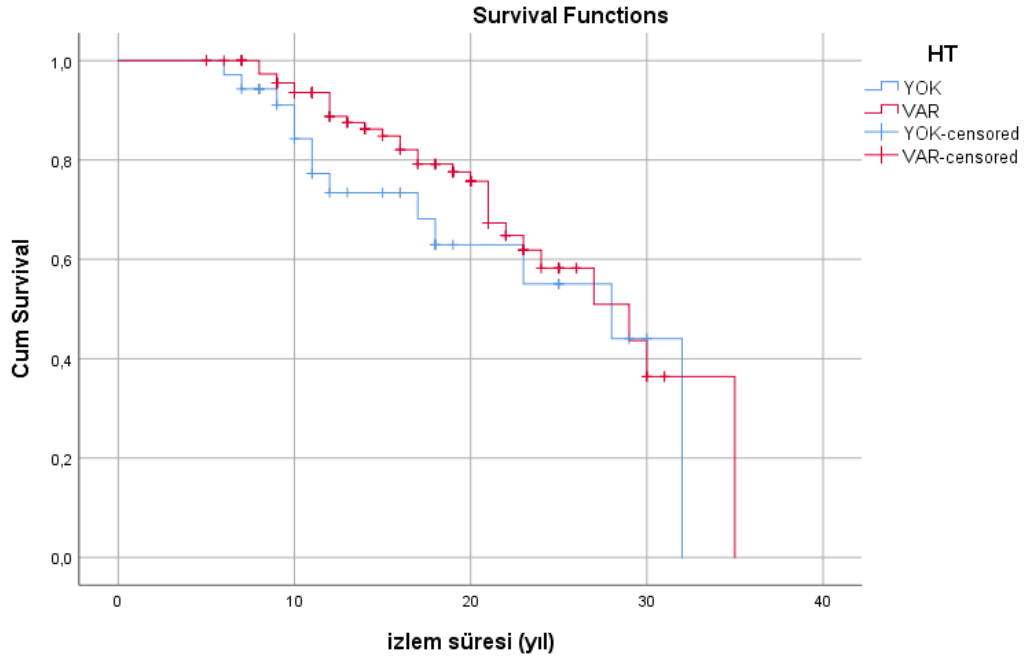
Şekil 4.1: Cinsiyete göre eGFR <45 ml/dk/1,73 m² olma riskinin Kaplan-Meier analizi

Buna göre hastaların KAH tanısının olup olmaması izlem sonucundaki eGFR<45 ml/dk/1,73 m² olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p=0,001). KAH tanısı olan renal nakilli hastanın GFR<45 ml/dk/1,73 m² olma olasılığı daha yüksektir (Şekil 4.2).



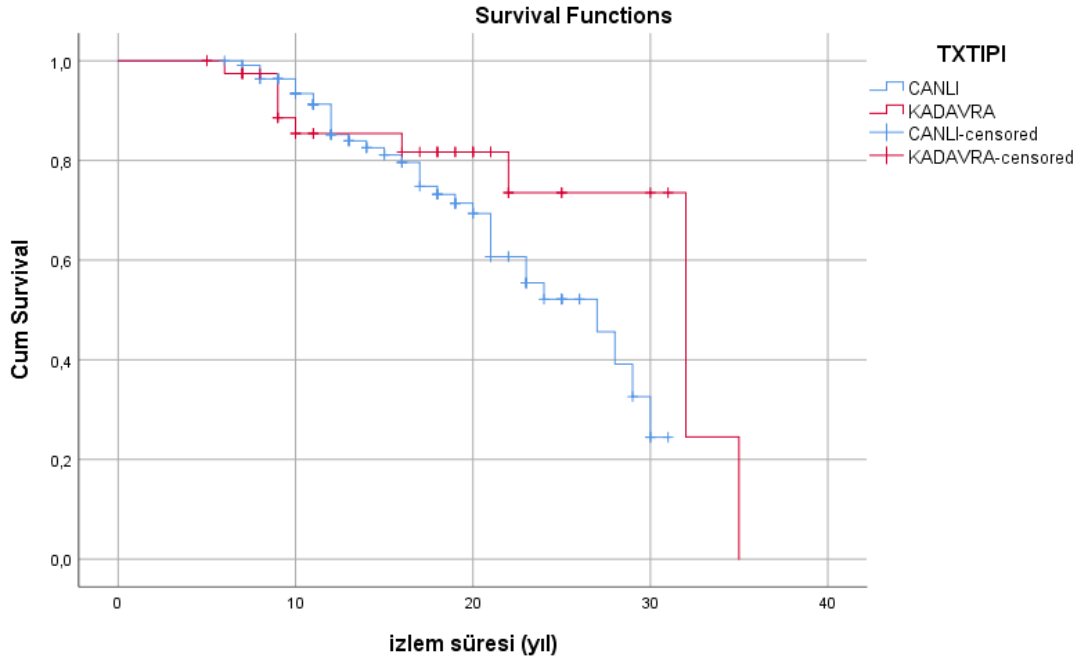
Şekil 4.2: KAH durumuna göre eGFR <45 ml/dk/1,73 m² olma riskinin Kaplan-Meier analizi

Buna göre hastaların HT tanısının olup olmaması izlem sonucundaki eGFR<45 ml/dk/1,73 m² olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.238) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: HT durumuna göre eGFR <45 ml/dk/1,73 m² olma riskinin Kaplan-Meier analizi

Buna göre hastaların transplantasyon tipinin izlem sonucundaki eGFR<45 ml/dk/1,73 m² olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.105) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Transplantasyon tipine göre eGFR<45 ml/dk/1,73m² olma riskinin Kaplan-Meier analizi

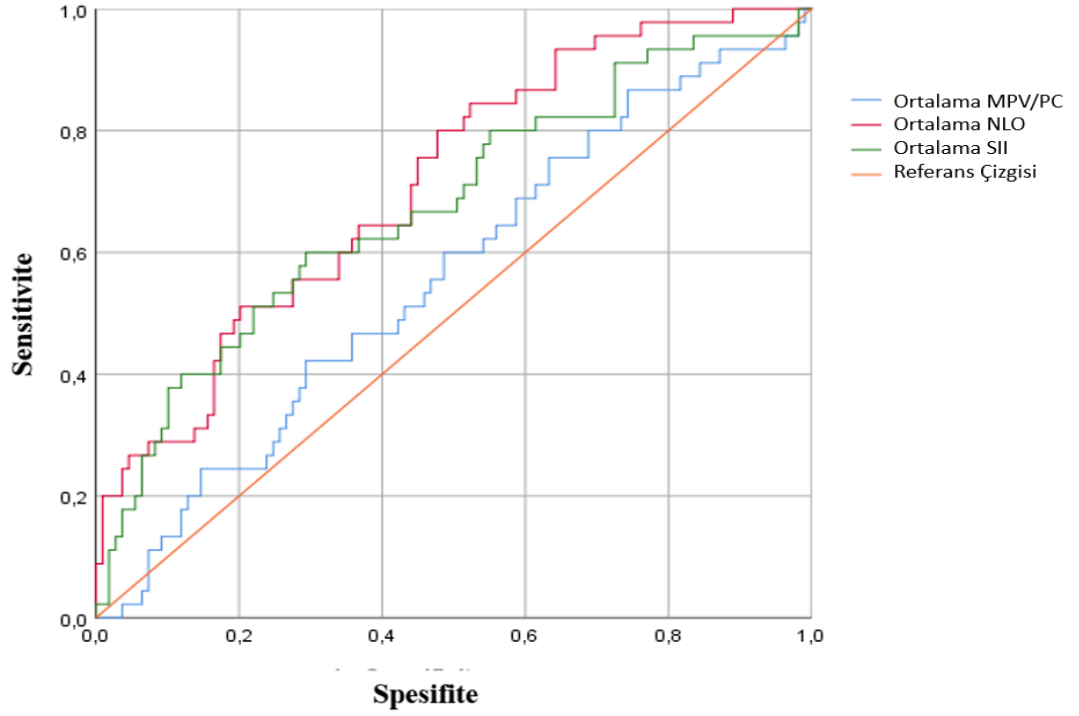
Böbrek nakli olan hastaların eGFR değerini 45 ml/dk/1,73 m² altına düşmesini etkileyen faktörleri belirlemek için Cox Regresyon analizi yapılmış ve tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bir şekilde DM (RR:2,346; 95,0% GA 1,097-5,016; $p=0,028$), HT (RR:2,732; 95,0% GA 1,233-6,052; $p=0,013$), KAH (RR:2,658; 95,0% GA 1,008-7,012; $p=0,048$) ve ortalama SII (RR:1,001; 95,0% GA 1,001-1,002; $p=0,001$) faktörlerinin eGFR 45 ml/dk/1,73 m² altı olma riskini arttırdığı görülmüştür (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş eGFR değerinin 45 ml/dk/1,73 m² altı olmasını etkileyen faktörlerin ortalama SII ile Cox regresyon analizi

Risk faktörü	RR (%95 GA)	p-değeri
DM	2,346 (1,097-5,016)	0,028
HT	2,732 (1,233-6,052)	0,013
KAH	2,658 (1,008-7,012)	0,048
Ortalama SII	1,001 (1,000-1,002)	0,001

DM: Diyabetes mellitus, **GA:** Güven Aralığı, **HT:** Hipertansiyon, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **RR:** Rölatif risk, **SII:** Sistemik immün-inflamasyon indeksi

Kronik böbrek hastalığı eGFR ≥ 45 ml/dk/1,73 m² bir grup ve eGFR < 45 ml/dk/1,73 m² diğer grup olacak şekilde sınıflandırıldı. SII, NLO ve MPV/PC oranının grup ayırımında kullanılabilmesi için ROC analizi yapıldı (Şekil4.5).



Şekil 4.5: eGFR değerine göre belirlenmiş gruplarda NLO, MPV/PC ve SII değerlerinin ROC eğrisi grafiği

Yapılan ROC analizinde; SII değeri eğri altında kalan alan (EAA): 0,676 standart sapma (SS):0,049 %95 güven aralığı (GA):0,579-0,772 ($p=0,001$); NLO EAA 0,712 SS:0,044 %95 GA:0,625-0,785 ($p<0,001$); MPV/PC oranının ise EAA 0,557 SS:0,050 %95 GA:0,459-0,656 ($p=0,263$) olduğu saptandı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: eGFR değerine göre belirlenmiş gruplarda NLO, MPV/PC ve SII değerlerinin ROC eğrisi tablosu

	EAA	SS	p değeri	GA
Ortalama NLO	0,712	0,044	<0,001	0,625-0,785
Ortalama MPV/PC	0,557	0,050	0,263	0,459-0,656
Ortalama SII	0,676	0,049	0,001	0,579-0,772

EAA: Eğri altındaki alan, **GA:** Güven aralığı, **MPV/PC:** Ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı, **NLO:** Nötrofil lenfosit oranı, **SII:** Sistemik immün-inflamasyon indeksi, **SS:** Standart sapma

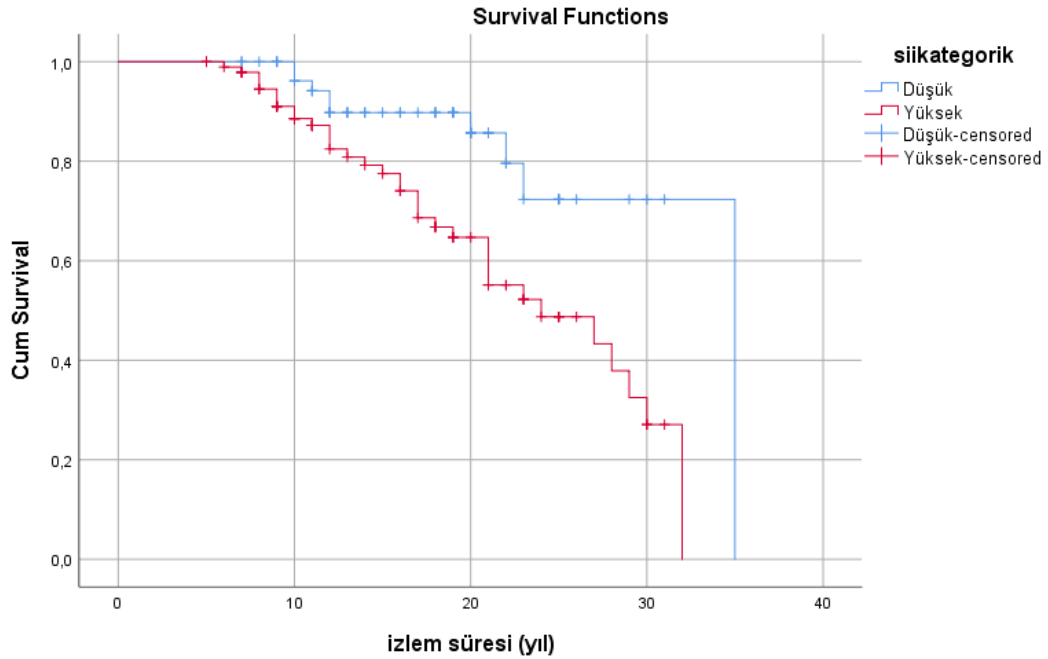
SII ve NLO değerleri için kestirim değerleri hesaplanarak tablo 4.14’de gösterildi. SII için %80 sensitivite %45 spesifite için kestirim değeri 523,63 belirlenirken, NLO için %80 sensitivite %51,4 spesifite için kestirim değeri 2,34 olarak belirlendi.

Tablo 4.14: eGFR değerinin 45 ml/dk/1,73 m² altı olup olmamasına göre belirlenmiş kestirim değerleri

Kestirim Değerleri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	+LR
SII					
525,63	%80,0	%45,0	%37,5	%84,5	1,45
654,40	%60,0	%70,9	%46,0	% 81,1	2,04
861,15	%40,0	%88,1	%58,1	%78,1	3,35
NLO					
2,34	%80,0	%51,4	%40,9	%86,4	1,65
2,81	%60,0	%64,2	%42,2	%80,0	1,77
3,35	%40,0	%81,7	%50,0	%77,1	2,42

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, **NPD:** Negatif prediktif değer, **PPD:** Pozitif prediktif değer, **SII:** Sistemik immün-inflamasyon indeksi, **+LR:** Pozitif likelihood ratio

Tespit edilen kestirim değerine göre SII kategorize edilerek değerlendirildiğinde eGFR<45 ml/dk/1,73 m² olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (p=0,001). Yüksek SII saptanan renal nakilli hastaların GFR<45 ml/dk/1,73 m² olma olasılığı daha yüksektir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6: SII değerine göre eGFR <45 ml/dk/1,73 m² olma riskinin Kaplan-Meier analizi

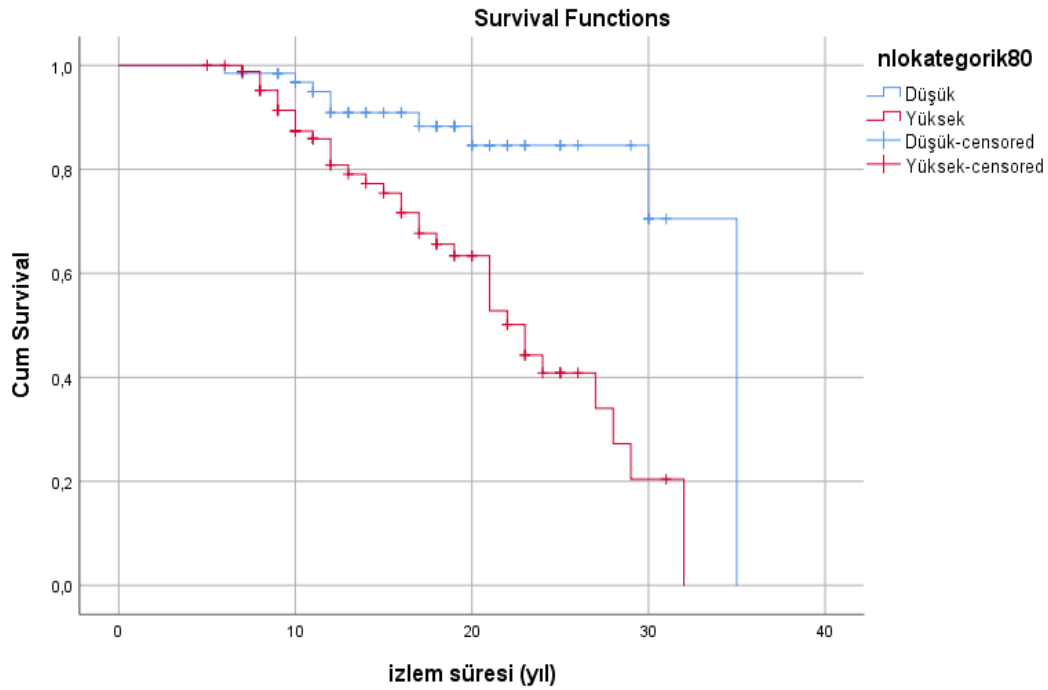
Böbrek nakli olan hastaların eGFR değerinin 45 ml/dk/1,73 m² altına düşmesini etkileyen faktörleri belirlemek için Cox Regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir şekilde DM (RR:2,883; 95,0% GA 1,381-6,020; p=0,005), HT (RR:2,618; 95,0% GA 1,173- 5,840; p=0,019), KAH (RR:3,127; 95,0% GA 1,294-7,559; p=0,011) ve kategorik SII (RR:2,752; 95,0% GA 1,254-6,038; p=0,012) faktörlerinin eGFR 45 ml/dk/1,73 m² altı olma riskini arttırdığı görülmüştür (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş eGFR değerinin 45 ml/dk/1,73 m² altı olmasını etkileyen faktörlerin kategorik SII ile Cox regresyon analizi

Risk faktörü	RR (%95 GA)	p-değeri
DM	2,883 (1,381-6,020)	0,005
HT	2,618 (1,173-5,840)	0,019
KAH	3,127 (1,294-7,559)	0,011
Kategorik SII	2,752 (1,254-6,038)	0,012

DM: Diyabetes mellitus, **GA:** Güven Aralığı, **HT:** Hipertansiyon, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **RR:** Rölatif risk, **SII:** Sistemik immün-inflamasyon indeksi

Tespit edilen kestirim değerine göre NLO kategorize edilerek değerlendirildiğinde eGFR<45 ml/dk/1,73 m² olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (p<0,001). Yüksek NLO saptanan renal nakilli hastaların GFR<45 ml/dk/1,73 m² olma olasılığı daha yüksektir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7: NLO değerine göre eGFR <45 ml/dk/1,73 m² olma riskinin Kaplan-Meier analizi

Böbrek nakli olan hastaların eGFR değerinin 45 ml/dk/1,73 m² altına düşmesini etkileyen faktörleri belirlemek için yapılan Cox Regresyon analizi SII çıkarılıp NLO eklenerek yenilenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bir şekilde DM (RR:3,207; 95,0% GA 1,531-6,720; p=0,002), KAH (RR:2,547; 95,0% GA 1,039-6,244; p=0,041) ve kategorik NLO (RR:3,904; 95,0% GA 1,735-8,782; p=0,001) faktörlerinin eGFR 45 ml/dk/1,73 m² altı olma riskini arttırdığı görülmüştür (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: Yaşı ve cinsiyete göre düzeltilmiş eGFR değerinin 45 ml/dk/1,73 m² altı olmasını etkileyen faktörlerin kategorik NLO ile Cox regresyon analizi

Risk faktörü	RR (%95 GA)	p-değeri
DM	3,207(1,531-6,720)	0,002
HT	2,019(0,896-4,551)	0,090
KAH	2,547(1,039-6,244)	0,041
Kategorik NLO	3,904(1,735-8,782)	0,001

DM: Diyabetes mellitus, **GA:** Güven Aralığı, **HT:** Hipertansiyon, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **NLO:** Nötrofil lenfosit oranı, **RR:** Rölatif risk

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Bu çalışmada böbrek nakilli hastalarda inflamasyon indekslerinin GFR ve mortalite üzerine olan etkilerini araştırdık.

Hastaların 2022 yılında ölçülen trombosit sayısı, MPV, ESH, SII ve MPV/PC oranı değerlerinin 2011 yılına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığı, buna karşın albümin değerlerinin ise düştüğü görülmektedir. 2011 ile 2022 yılları arası NLO ortalaması yüksek olanlarda mortalitede anlamlı artış gözlenmesine ($p=0,008$) karşın aynı yıllar arasındaki SII ortalaması ve MPV/PC oranı ortalaması ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0,05$). Takip edilen süre içinde inflamasyon indeksleri ve diğer laboratuvar değerlerindeki değişikliklerin (delta) mortalite üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Ortalama NLO, ortalama SII, ortalama MPV/PC oranlarının Δ GFR üzerinde anlamlı bir etkisi görülmedi ($p>0,05$). Buna karşın Δ MPV/PC ve Δ NLO ile Δ GFR arasında bir korelasyon bulunmazken, Δ SII ile Δ GFR arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu bulundu.

Korelasyon testlerinde kreatinin ile SII, NLO, proteinüri arasında pozitif yönde korelasyon varken, eGFR ile albümin arasında pozitif yönde ve eGFR ile ESH, proteinüri, NLO, SII arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon gözlenmektedir.

2022 yılında 2011 yılına göre laboratuvar değerlerinin ve inflamasyon indekslerinin değişiminin korelasyon testlerinde Δ SII ile Δ kreatinin ve Δ ESH arasında pozitif yönde bir korelasyon, Δ SII ile Δ eGFR arasında ise negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon, Δ NLO ile Δ kreatinin arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon, Δ MPV/PC ile Δ ESH arasında ise negatif yönde zayıf bir korelasyon gözlenmektedir.

Aynı yıllar arasında laboratuvar ve inflamasyon indekslerinin ortalamaları cinsinden korelasyon yapıldığında ise SII ile kreatinin, CRP, ESH ve proteinüri arasında pozitif yönde korelasyon, SII ile eGFR arasında negatif yönde korelasyon izlenmektedir. NLO ile kreatinin, CRP ve proteinüri arasında pozitif yönde, NLO ile eGFR arasında negatif yönde korelasyon izlenmektedir. MPV/PC ile ESH arasında negatif yönde korelasyon izlenmektedir.

DM olanların olmayanlara göre, KAH olanların olmayanlara göre, ölen hastaların yaşayanlara göre, eGFR değerlerinin 45 ml/dk/1.73m² altında olma ihtimalleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

Böbrek nakli olan hastaların eGFR değerini 45 ml/dk/1,73 m² altına düşmesini etkileyen faktörleri belirlemek için Cox regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir şekilde DM (RR:2,346; 95,0% GA 1,097-5,016), HT (RR:2,732; 95,0% GA 1,233-6,052), KAH (RR:2,658; 95,0% GA 1,008-7,012) ve ortalama SII (RR:1,001; 95,0% GA 1,001-1,002) faktörlerinin eGFR'yi 45 ml/dk/1,73 m² altında olma riskini arttırdığı görüldü.

SII ve NLO değerleri için kestirim değerlerine bakıldığında, SII için %80 sensitivite %45 spesifite için kestirim değeri 523,63 olarak belirlenirken, NLO için %80 sensitivite %51,4 spesifite için kestirim değeri 2,34 olarak belirlenmiştir.

Kestirim değerlerine göre Cox regresyon analizi yenilendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde DM (RR:2,883; 95,0% GA 1,381-6,020; p=0,005), HT (RR:2,618; 95,0% GA 1,173-5,840; p=0,019), KAH (RR:3,127; 95,0% GA 1,294-7,559; p=0,011) ve kategorik SII (RR:2,752; 95,0% GA 1,254-6,038; p=0,012) faktörlerinin eGFR 45 ml/dk/1,73 m² altı olma riskini arttırdığı görülmüştür. Cox regresyon analizi SII çıkarılıp NLO eklenerek yenilendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde DM (RR:3,207; 95,0% GA 1,531-6,720; p=0,002), KAH (RR:2,547; 95,0% GA 1,039-6,244; p=0,041) ve kategorik NLO (RR:3,904; 95,0% GA 1,735-8,782; p=0,001) faktörlerinin eGFR 45 ml/dk/1,73 m² altı olma riskini arttırdığı görülmüştür.

Sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ilk olarak 2014 yılında Hu ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş (25) olup geniş çapta araştırılmıştır. Çeşitli çalışmalar, kolorektal kanser, servikal kanser, hepatoselüler kanser, akciğer kanseri, özofagus kanseri ve epitelyal over kanseri gibi birçok tümörde SII'nin yüksek prognostik değerlerini onaylamıştır (26, 27, 69, 70, 71). Yang ve arkadaşları, SII'in koroner girişim sonrası koroner arter hastalığı olan hastalarda geleneksel risk faktörlerinden daha iyi majör kardiyovasküler olayları öngörme değeri olduğunu göstermişlerdir (72). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, SII'in Behçet hastalığı olan hastaların hastalık aktivitesini değerlendirmek için bir indeks olarak veya antinötrofil sitoplazmik antikorla ilişkili vaskülitin kötü prognozunu öngörmek için bir gösterge olarak otoimmün hastalıklar için de kullanılabileceği gösterilmiştir (73, 74). Bunun yanı sıra, SII, periyodik hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda protein enerji malnütrisyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (75). Yine bunun yanında Karaaslan ve arkadaşları tarafından COVID-19 hastalarında SII'in mortaliteyi öngören bağımsız bir

belirteç olduğu gösterilmiştir (114). Sistemik immün-inflamasyon indeksinin inflamasyon durumunu doğru bir şekilde yansıttığı düşünülmektedir.

Bununla birlikte Halpern ve arkadaşları tarafından yapılan 378 böbrek nakilli hastanın dahil edildiği çalışmada yüksek SII düşük gecikmiş greft fonksiyonu (DGF) riski, yüksek rejeksiyon olmadan sağkalım ilişkisi tanımlamaktadır. Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra da yüksek SII yüksek sağkalımla ilişkili bulunmuştur (115). Ancak bu çalışmada kullanılan kan örneği henüz hiçbir immünsupresif ajan vermeden alınan ve tek örneklem ile yapılmış bir çalışmadır. Halbuki bizim çalışmamız idame immünsupresif tedavisi altında takip edilen hastaların 10 yıllık zaman diliminde alınmış kan örnekleriyle yapılmış bir çalışma olduğundan farklılık arz etmektedir.

Renal nakil sonrasında özellikle iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında alıcı lenfositlerin aktive olması ve farklılaşması, DGF'nin temelindeki anlık allogreft hasarına katkıda bulunur ve daha sonra yabancı allogreft dokuya karşı lenfosit aracılı bir yanıtın gelişimini uyarır, bu da daha sonraki dönemde akut rejeksiyon (AR) olarak kendini gösterir (116, 117). Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma da, lenfosit azaltıcı ajanlar alan böbrek nakli alıcılarında DGF ve AR oranlarının azaldığını, aynı zamanda uzun vadeli hasta ve greft sağkalımının arttığını göstermiştir, bu da dolaşımdaki lenfositlerin erken ve geç dönem nakil sonuçlarını belirlemede rolünü vurgulamaktadır (118, 119). Düşük SII ile artmış DGF gelişimi arasındaki ilişkinin, aynı zamanda düşük SII ile azalmış hasta sağkalımı ve azalmış rejeksiyon-olmadan sağkalım arasındaki ilişkinin temelinde yatan faktörün, lenfositlerin nispeten yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Böbrek nakil hastalarının prognozu göstermek için inflamasyon belirteçlerinden NLO da araştırılmıştır. NLO ile DGF ve AR arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmaların sonuçları arasında farklılıklar mevcuttur (23, 120, 121, 122).

Halazun ve arkadaşları tarafından 2003-2005 yılları arasında nakil olmuş 398 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. 103 hastada (%26) DGF izlenirken bu hastaların 67'sinin preoperatif $NLO > 3,5$ üzerinde görülmüş. Çok değişkenli analizlerde de greft fonksiyonları etkileyen faktörler açısından NLO ($RR = 10.673$, $P < 0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (120).

Baral ve arkadaşları tarafından yapılan 289 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada da $NLO > 3.5$ 'in üzerinde olması DGF açısından bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (121).

Hogendorf ve arkadaşları tarafından yapılan kadaverik donörden böbrek nakli yapılan 135 hastanın dahil edildiği çalışmada preoperatif yüksek lenfosit sayısı ve düşük NLO nakil sonrası 21. günde düşük GFR ile ilişkili bulunmuştur(122). Naranjo ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada da herhangi bir sebeple renal nakil sonrası biyopsi yapılan 159 hasta çalışmaya dahil edilmiş, 80 hastada AR saptanmış, biyopside AR belirtisi bulunmayan hastaların ortalama NLO değeri 26,8 görülmüş ve bu değerin AR bulguları tespit edilen hastalardakinden yaklaşık olarak 7 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,01$). NLO için kesim noktası 9,5 olarak belirlendiğinde, pozitif prediktif değeri (PPD) %80 ve negatif prediktif değeri (NPD) %77,8 olarak bulunmuştur (23).

Yüksek NLO ile immünolojik hasarın gelişimi arasında ilişki bildiren çalışmalar, iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında nötrofili ve trombositozun rolünü vurgulamakta, renal vasküler yapıda immünojenik mikrotrombüs oluşumuna katkısı yoluyla açıklamaya çalışmaktadır (23, 120, 121, 122). Öte yandan, düşük NLO ile artan DGF ve AR insidansını bildiren çalışmalar, sonuçlarını dolaşımdaki lenfositlerin nispeten artmış seviyelerine bağlamıştır (23, 122).

Bizim çalışmamızda NLO ortalama değeri ile GFR arasında negatif bir korelasyon olmasına rağmen ($p<0,001$), NLO ortalaması ile 10 yıllık takiplerden elde edilen Δ GFR arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Bunun yanında Δ NLO ile Δ GFR arasında da anlamlı bir ilişki yoktu. Daha evvel preoperatif aşamada kan numunelerinden elde edilmiş NLO ile greft survisini öngören çalışmaların aksine bizim çalışmada bunları destekleyen sonuçlara ulaşamadık. Ancak bu çalışmada göze çarpan önemli bir durum NLO yüksek olan böbrek nakilli hastalarda mortalitenin artmış olduğuydu ($p=0,008$).

Ortalama SII ile ortalama GFR arasında negatif bir korelasyon vardı ($\rho=-0,264$; $p=0,002$). Ortalama SII'nin 2011 ile 2022 yılları arasında önemli miktarda artış gösterdiği gözlemlendi (sırasıyla SII(2011): 572,6; SII(2022): 687,5; $p=0,01$). Tüm yıllardaki ortalama SII ile Δ GFR arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı ($p=0,420$). Ancak tüm yıllar içindeki değerlerde meydana gelen değişikliklerden elde edilen Δ SII ile Δ GFR arasında önemli bir negatif korelasyon olduğu bulundu ($\rho: -0,254$, $p=0,029$).

Cox regresyon analizinde kestirim değerine göre kategorik olarak SII'nin (RR:2,752; 95,0% GA 1,254-6,038; $p=0,012$) eGFR 45 ml/dk/1,73 m² altı olma riskini arttırdığı görülmüştür. Yine Cox regresyon analizinde kestirim değerine göre kategorik olarak NLO'nun da (RR:3,904; 95,0% GA 1,735-8,782; $p=0,001$) eGFR 45 ml/dk/1,73 m² altı olma riskini arttırdığı görülmüştür.

MPV/PC oranı da kronik inflamasyonu yansıtan etkin ve basit bir inflamatuvar belirteçtir. Literatür verileri, ortalama platelet hacminin (MPV), kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları, Crohn hastalığı, romatoid artrit, juvenil sistemik lupus eritematozus, diyabetes mellitus ve çoğu neoplastik hastalık gibi birçok patolojik durumdaki seyir ve prognoz hakkında önemli bilgi sağlayabileceğini göstermektedir (112). Düşük MPV değerleri aktif sistemik lupus eritematozus (123), aktif romatoid artrit (124) ve ülseratif kolit (125) gibi yüksek dereceli inflamatuvar hastalıklarda görülürken bunun aksine, yüksek MPV değerleri çoğunlukla irritabl barsak sendromu (126), selülit (127) ve obstrüktif uyku apnesi sendromu (128) gibi düşük dereceli inflamasyon durumlarıyla ilişkilidir. Ayrıca, KBH olan hastalarda MPV değişimleri konusunda çelişkili raporlar bulunmaktadır. Ju ve arkadaşları tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada (129), Kore'de 553 KBH hastasıyla yapılan çalışmada, KBH ilerledikçe MPV'nin belirgin bir şekilde arttığı bulunmuştur (sırasıyla KBH aşamaları 2, 3, 4 ve 5 için $9,81 \pm 0,13$, $10,34 \pm 0,08$, $10,86 \pm 0,09$, $11,19 \pm 0,11$). Buna karşın, Erken ve arkadaşları (130) tarafından yapılan bir çalışmada, KBH 3-5 evreli 627 hastanın rutin kan parametreleri üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük bir MPV'nin daha kötü böbrek fonksiyonuyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (sırasıyla KBH evreleri 3, 4 ve 5 için $9,88 \pm 1,74$, $9,88 \pm 1,39$, $9,34 \pm 1,53$). Sakallı ve arkadaşları (131) tarafından yapılan bir çalışmada da transplantasyon öncesi hemodiyaliz hastalarında periton diyalizi ve diyaliz tedavisi almayan gruba göre yüksek MPV değerleri izlenmiş olup transplantasyon sonrası MPV değerlerinde düşüş izlenmiştir. Yine aynı çalışmada immünsupresif tedavi rejimi ile MPV değeri arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte MPV'nin trombositopeni de azalması MPV/trombosit sayısı (MPV/PC) oranı kullanılması daha doğru olacağını düşündürmüştür. İleri evre küçük hücreli dışı 268 akciğer kanserinde MPV/PC oranının prognoz üzerine etkisi araştırılmış. MPV/PC oranının sensitivitesi %62,3 ve spesifitesi %74,6 olarak bulunmuş ve MPV/PC oranı düşük olanlarda daha kısa sağkalım tespit edilmiştir (12, 14, 132).

Bizim çalışmamızda ise yıllara göre karşılaştırıldığında, 2022 yılında 2011 yılına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde MPV değerinin arttığı gözlenmesine rağmen Δ MPV/PC ile Δ kreatinin ve Δ MPV/PC ile Δ eGFR arasında herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

5.2. SONUÇ

Çalışmamızda ortalama NLO ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve NLO ortalaması yüksek olan transplant hastalarında mortalite oranlarının daha yüksek

olduğu saptanmıştır. Korelasyon testlerinde kreatinin ile SII ve NLO arasında pozitif yönde korelasyon eGFR ile NLO ve SII arasında negatif yönde korelasyon gözlenmektedir. Değişim değerleri açısından bakıldığında da Δ SII, Δ NLO ile Δ kreatinin, arasında pozitif yönde korelasyon varken, Δ SII ile Δ eGFR arasında ise negatif yönde bir korelasyon gözlenmektedir. Bununla birlikte Δ MPV/PC ile Δ kreatinin ve Δ MPV/PC ile Δ eGFR değişimi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Takip edilen süre içerisindeki ortalama SII değeriyle CRP ve ESH değerleri arasında pozitif korelasyon, ortalama NLO ile CRP arasında pozitif korelasyon, ortalama MPV/PC ile ESH arasında negatif korelasyon izlenmiştir. Bu sonuçlar SII ve NLO'nun pozitif akut faz reaktanı, MPV/PC'nin negatif akut faz reaktanı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Cox regresyon analizinde ortalama SII'in eGFR 45 ml/dk/1,73 m² altı olma riskini sadece 1.001 kat arttırdığı görülmektedir. Buna karşın cox regresyon analizinde ayrı ayrı incelendiğinde kestirim değerine göre kategorik olarak SII 2,7 kat, NLO'nun ise 3,9 kat eGFR 45 ml/dk/1,73 m² altı olma riskini arttırdığı görülmüştür. Bu sonuçlar SII ve NLO gibi kan sayımında hesaplanabilen bu belirteçlerin renal nakil hastalarında inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu durum AR ve DGF açısından çalışmaların farklı sonuçları da dikkate alınarak değerlendirildiğinde SII'in uygun kestirim değerinin belirlenip ve greft sağlam kalımına net etkisinin değerlendirilebilmesi için çok merkezli, çok sayıda vakanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Hocking WG. Hematologic abnormalities in patients with renal diseases. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1987;1(2):229-60.
2. Schwarzenberger C, Sradnick J, Lerea KM, Goligorsky MS, Nieswandt B, Hugo CP, et al. Platelets are relevant mediators of renal injury induced by primary endothelial lesions. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(11):F1238-46.
3. Jansen MP, Emal D, Teske GJ, Dessing MC, Florquin S, Roelofs JJ. Release of extracellular DNA influences renal ischemia reperfusion injury by platelet activation and formation of neutrophil extracellular traps. *Kidney Int.* 2017;91(2):352-64.
4. Massaguer A, Engel P, Pérez-del-Pulgar S, Bosch J, Pizcueta P. Production and characterization of monoclonal antibodies against conserved epitopes of P-selectin (CD62P). *Tissue Antigens.* 2000;56(2):117-28.
5. Michelson AD, Barnard MR, Krueger LA, Valeri CR, Furman MI. Circulating monocyte-platelet aggregates are a more sensitive marker of in vivo platelet activation than platelet surface P-selectin: studies in baboons, human coronary intervention, and human acute myocardial infarction. *Circulation.* 2001;104(13):1533-7.
6. Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, Cho KC, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int.* 2006;70(6):1120-6.
7. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care.* 2014;18(4):R144.
8. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med.* 2000;28(6):1871-6.
9. Zampieri FG, Ranzani OT, Sabatoski V, de Souza HP, Barbeiro H, da Neto LM, et al. An increase in mean platelet volume after admission is associated with higher mortality in critically ill patients. *Ann Intensive Care.* 2014;4:20.
10. Venkata C, Kashyap R, Farmer JC, Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J Intensive Care.* 2013;1(1):9.
11. Tajarenmuang P, Phrommintikul A, Limsukon A, Pothirat C, Chittawatanarat K. The Role of Mean Platelet Volume as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Res Pract.* 2016;2016:4370834.
12. Shin DH, Rhee SY, Jeon HJ, Park JY, Kang SW, Oh J. An Increase in Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio Is Associated with Vascular Access Failure in Hemodialysis Patients. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170357.
13. Zhang F, Chen Z, Wang P, Hu X, Gao Y, He J. Combination of platelet count and mean platelet volume (COP-MPV) predicts postoperative prognosis in both resectable early and advanced stage esophageal squamous cell cancer patients. *Tumour Biol.* 2016;37(7):9323-31.
14. Gao L, Zhang H, Zhang B, Zhang L, Wang C. Prognostic value of combination of preoperative platelet count and mean platelet volume in patients with resectable non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8(9):15632-41.

15. Vasconcellos LM, Schachter AD, Zheng XX, Vasconcellos LH, Shapiro M, Harmon WE, et al. Cytotoxic lymphocyte gene expression in peripheral blood leukocytes correlates with rejecting renal allografts. *Transplantation*. 1998;66(5):562-6.
16. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):218-30.
17. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2008;395(1-2):27-31.
18. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):653-7.
19. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36(4):217-21.
20. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-54.
21. Shin DH, Kim EJ, Kim SJ, Park JY, Oh J. Delta Neutrophil Index as a Marker for Differential Diagnosis between Acute Graft Pyelonephritis and Acute Graft Rejection. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135819.
22. García-Carro C, Dörje C, Åsberg A, Midtvedt K, Scott H, Reinholt FP, et al. Kidney allograft subclinical rejection modulates systemic inflammation measured by C-reactive protein at 1 year after transplantation. *Clin Transplant*. 2018;32(3):e13196.
23. Naranjo M, Agrawal A, Goyal A, Rangaswami J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predict Acute Cellular Rejection in the Kidney Allograft. *Ann Transplant*. 2018;23:467-74.
24. Lau A, Chung H, Komada T, Platnich JM, Sandall CF, Choudhury SR, et al. Renal immune surveillance and dipeptidase-1 contribute to contrast-induced acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2018;128(7):2894-913.
25. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6212-22.
26. Aziz MH, Sideras K, Aziz NA, Mauff K, Haen R, Roos D, et al. The Systemic-immune-inflammation Index Independently Predicts Survival and Recurrence in Resectable Pancreatic Cancer and its Prognostic Value Depends on Bilirubin Levels: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Ann Surg*. 2019;270(1):139-46.
27. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer*. 2018;9(18):3295-302.
28. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*. 2000;342(9):605-12.
29. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2093-109.
30. Langone AJ, Chuang P. The management of the failed renal allograft: an enigma with potential consequences. *Semin Dial*. 2005;18(3):185-7.

31. Karpinski M, Rush D, Jeffery J, Pochinco D, Milley D, Nickerson P. Heightened peripheral blood lymphocyte CD69 expression is neither sensitive nor specific as a noninvasive diagnostic test for renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(1):226-33.
32. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-100.
33. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
34. National Collaborating Centre for Chronic C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians (UK) Copyright © 2008, Royal College of Physicians of London.; 2008.
35. Foley RN. Temporal trends in the burden of chronic kidney disease in the United States. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19(3):273-7.
36. Kidney Disease: Improving Global O. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease 2013.
37. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30.
38. G S. Kronik Böbrek Hastalığının epidemiyolojisi ve fizyopatolojisi. In: Güngör K, Ulu, Tokgöz, Arıcı, Ateş editor. *Türk Nefroloji Derneği Nefroloji Kitabı.* Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2021. p. 1097-130.
39. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013;382(9888):260-72.
40. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765.
41. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, Banerjee T, Bragg-Gresham JL, Eberhardt MS, et al. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Ann Intern Med.* 2016;165(7):473-81.
42. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(7):2135-47.
43. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(6):1862-71.
44. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(11):1803-5.
45. Derneği TN. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon 2022 [Available from: https://nefroloji.org.tr/uploads/files/REGISTRY_2022.PDF].
46. Ecder T, Utas C, Ates K, Bieber B, Robinson BM, Pisoni RL, et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) in Turkey. *Hemodial Int.* 2017;21(3):430-9.
47. Süleymanlar G AK, Seyahi N, Koçyiğit İ. Türkiye'de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon. *Türkiye Nefroloji Derneği Yayınları.* 2021(Registry 2020).
48. Nigam SK, Bush KT. Uraemic syndrome of chronic kidney disease: altered remote sensing and signalling. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(5):301-16.

49. T. Alp Ikizler AMBBPC. Chronic Kidney Disease. Cecil Essentials of Medicine Tenth Edition 2022. p. 334-41.e1.
50. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.
51. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;107(1):1-16.
52. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1997;29(4):496-502.
53. Eckardt KU, Gillespie IA, Kronenberg F, Richards S, Stenvinkel P, Anker SD, et al. High cardiovascular event rates occur within the first weeks of starting hemodialysis. *Kidney Int*. 2015;88(5):1117-25.
54. Liang CC, Muo CH, Wang IK, Chang CT, Chou CY, Liu JH, et al. Peptic ulcer disease risk in chronic kidney disease: ten-year incidence, ulcer location, and ulcerogenic effect of medications. *PLoS One*. 2014;9(2):e87952.
55. Luo JC, Leu HB, Hou MC, Huang KW, Lin HC, Lee FY, et al. Nonpeptic ulcer, nonvariceal gastrointestinal bleeding in hemodialysis patients. *Am J Med*. 2013;126(3):264.e25-32.
56. Strid H, Simrén M, Stotzer PO, Abrahamsson H, Björnsson ES. Delay in gastric emptying in patients with chronic renal failure. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(6):516-20.
57. Smogorzewski MJ. Central nervous dysfunction in uremia. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4 Suppl 1):S. 122-8.
58. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure--an evolving disorder. *Kidney Int*. 1993;43(2):436-42.
59. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2085-98.
60. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2002;162(12):1401-8.
61. James MT, Quan H, Tonelli M, Manns BJ, Faris P, Laupland KB, et al. CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(1):24-32.
62. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness, and safety. *BMC Med*. 2014;12:244.
63. Kang EW, Nam JY, Yoo TH, Shin SK, Kang SW, Han DS, et al. Clinical implications of subclinical hypothyroidism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol*. 2008;28(6):908-13.
64. Zoccali C, Benedetto F, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Low triiodothyronine and cardiomyopathy in patients with end-stage renal disease. *J Hypertens*. 2006;24(10):2039-46.
65. Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(6):1381-8.
66. Schmidt A, Luger A, Hörl WH. Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(3):368-71.
67. Mak RH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. *Kidney Int*. 1998;53(5):1353-7.

68. Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(11):653-62.
69. S. T. Kronik böbrek hastalığı: Etiyopatogenezi, tanı ve değerlendirme . In: Yeniçerioglu Y. GÖ, Arıcı M., editor. *Temel Nefroloji* 2019. p. 291-9.
70. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *Jama.* 2012;307(18):1941-51.
71. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-81.
72. Noronha IL, Santa-Catharina GP, Andrade L, Coelho VA, Jacob-Filho W, Elias RM. Glomerular filtration in the aging population. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:769329.
73. Manley JA, O'Neill WC. How echogenic is echogenic? Quantitative acoustics of the renal cortex. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(4):706-11.
74. Moghazi S, Jones E, Schroeppel J, Arya K, McClellan W, Hennigar RA, et al. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney Int.* 2005;67(4):1515-20.
75. Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1996;50(4):1321-6.
76. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3s):S1-s87.
77. Tisher CC. Renal pathology with clinical and functional correlations. JB LIPINCOTT Company. 1989;1.
78. Richards N, Harris K, Whitfield M, O'Donoghue D, Lewis R, Mansell M, et al. Primary care-based disease management of chronic kidney disease (CKD), based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting, improves patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(2):549-55.
79. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):2974-84.
80. Hunsicker LG, Atkins RC, Lewis JB, Braden G, de Zeeuw DJ, DeZeeuw G, et al. Impact of irbesartan, blood pressure control, and proteinuria on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Kidney Int Suppl.* 2004(92):S99-101.
81. Sarnak MJ, Astor BC. Implications of proteinuria: CKD progression and cardiovascular outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(4):258-66.
82. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation.* 2016;134(10):752-72.
83. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* 2018;94(1):26-39.
84. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-27.
85. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
86. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):226-36.

87. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(9):2075-84.
88. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306.
89. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884-930.
90. Elliott DA. Hemodialysis. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2000;15(3):136-48.
91. Konner K, Hulbert-Shearon TE, Roys EC, Port FK. Tailoring the initial vascular access for dialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(1):329-38.
92. Baker LD, Jr., Johnson JM, Goldfarb D. Expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) subcutaneous arteriovenous conduit: an improved vascular access for chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1976;22:382-7.
93. Aguiar R, Pei M, Qureshi AR, Lindholm B. Health-related quality of life in peritoneal dialysis patients: A narrative review. *Semin Dial.* 2019;32(5):452-62.
94. Zazzeroni L, Pasquinelli G, Nanni E, Cremonini V, Rubbi I. Comparison of Quality of Life in Patients Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2017;42(4):717-27.
95. F E. Periton Diyalizi. In: Yeniçerioglu Y. GÖ, Arıcı M., editor. *Temel Nefroloji: Güneş Tıp Kitapevi*; 2019. p. 391-406.
96. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-30.
97. Axelrod DA, Schnitzler MA, Xiao H, Irish W, Tuttle-Newhall E, Chang SH, et al. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transplant.* 2018;18(5):1168-76.
98. Wekerle T, Segev D, Lechler R, Oberbauer R. Strategies for long-term preservation of kidney graft function. *Lancet.* 2017;389(10084):2152-62.
99. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2017;17 Suppl 1(Suppl 1):21-116.
100. Medin C, Elinder CG, Hylander B, Blom B, Wilczek H. Survival of patients who have been on a waiting list for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(5):701-4.
101. Wolfe RA, Roys EC, Merion RM. Trends in organ donation and transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant.* 2010;10(4 Pt 2):961-72.
102. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med.* 2016;374(10):940-50.
103. Echenique IA, Cohen D, Rudow DL, Ison MG. Impact of repeat testing of living kidney donors within 14 days of the transplant procedure: a multicenter retrospective survey. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(3):403-11.
104. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation.* 2017;101(8S Suppl 1):S1-s109.
105. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, Wu KM, Xu JB, Peng JJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2017;23(34):6261-72.

106. Geng Y, Shao Y, Zhu D, Zheng X, Zhou Q, Zhou W, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Propensity Score-matched Analysis. *Sci Rep*. 2016;6:39482.
107. Mori K, Resch I, Miura N, Laukhtina E, Schuettfort VM, Pradere B, et al. Prognostic role of the systemic immune-inflammation index in upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy: results from a large multicenter international collaboration. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(9):2641-50.
108. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(5):e13230.
109. Tanacan E, Dincer D, Erdogan FG, Gurler A. A cutoff value for the Systemic Immune-Inflammation Index in determining activity of Behçet disease. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(2):286-91.
110. Kim Y, Choi H, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Systemic immune-inflammation index could estimate the cross-sectional high activity and the poor outcomes in immunosuppressive drug-naïve patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(7):711-7.
111. Ran Y, Wu QN, Long YJ, Li Q, Wu J, Da JJ, et al. [Association of systemic immune-inflammation index with protein-energy wasting and prognosis in patients on maintenance hemodialysis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2021;101(28):2223-7.
112. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:9213074.
113. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med*. 2012;44(8):805-16.
114. Karaaslan T, Karaaslan E. Predictive value of systemic immune-inflammation index in determining mortality in COVID-19 patients. *The Journal of Critical Care Medicine*. 2022;8(3):156-64.
115. Halpern SE, Moris D, Shaw BI, Krischak MK, Olaso DG, Kesseli SJ, et al. The Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *In Vivo*. 2020;34(6):3349-60.
116. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet*. 2004;364(9447):1814-27.
117. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2279-96.
118. Ravindra KV, Sanoff S, Vikraman D, Zaaroura A, Nanavati A, Sudan D, et al. Lymphocyte depletion and risk of acute rejection in renal transplant recipients at increased risk for delayed graft function. *Am J Transplant*. 2019;19(3):781-9.
119. Weissenbacher A, Hautz T, Kimelman M, Oberhuber R, Ulmer H, Bösmüller C, et al. Lymphocytes as an Indicator for Initial Kidney Function: A Single Center Analysis of Outcome after Alemtuzumab or Basiliximab Induction. *J Immunol Res*. 2015;2015:985460.
120. Halazun KJ, Marangoni G, Hakeem A, Fraser SM, Farid SG, Ahmad N. Elevated preoperative recipient neutrophil-lymphocyte ratio is associated with delayed graft function following kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(9):3254-7.
121. Baral D, Wang Y, Fan X, Katwal G, Ye Q. Recipient Pre-Operative Neutrophil Lymphocyte Ratio Better Predicts Delayed Graft Function Than Platelet Lymphocyte Ratio in Donation After Brain Death Kidney Transplantation. *Medical Journal of Pokhara Academy of Health Sciences*. 2020;2:209-16.

122. Hogendorf P, Suska A, Skulimowski A, Rut J, Grochowska M, Wencel A, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and creatinine reduction ratio predict good early graft function among adult cadaveric donor renal transplant recipients. Single institution series. *Pol Przegl Chir.* 2018;90(2):28-33.
123. Safak S, Uslu AU, Serdal K, Turker T, Soner S, Lutfi A. Association between mean platelet volume levels and inflammation in SLE patients presented with arthritis. *Afr Health Sci.* 2014;14(4):919-24.
124. Tekeoğlu İ, Gürol G, Harman H, Karakeçe E, Çiftçi İ H. Overlooked hematological markers of disease activity in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(11):1078-82.
125. Galijašević M, Dervišević A, Fajkić A, Avdagić N, Suljević D. Platelet Mass Index and Other Platelet Parameters in the Assessment of Inflammatory Bowel Diseases Activity. *Curr Health Sci J.* 2021;47(4):566-74.
126. Aktas G, Alcelik A, Tekce BK, Tekelioglu V, Sit M, Savli H. Red cell distribution width and mean platelet volume in patients with irritable bowel syndrome. *Prz Gastroenterol.* 2014;9(3):160-3.
127. Erturk A, Cure E, Cure MC, Parlak E, Kurt A, Ogullar S. The association between serum YKL-40 levels, mean platelet volume, and c-reactive protein in patients with cellulitis. *Indian J Med Microbiol.* 2015;33 Suppl:61-6.
128. Akyol S, Çörtük M, Baykan AO, Kiraz K, Börekçi A, Şeker T, et al. Mean platelet volume is associated with disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(7):481-5.
129. Ju HY, Kim JK, Hur SM, Woo SA, Park KA, Park MY, et al. Could mean platelet volume be a promising biomarker of progression of chronic kidney disease? *Platelets.* 2015;26(2):143-7.
130. Erken E, Ulgen C, Sarisik FN, Erken N, Gungor O, Altunoren O. Hematological Parameters and Clinical Features in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease. *Yonago Acta Med.* 2020;63(4):353-9.
131. Sakallı H, Baskın E, Bayrakçı US, Gülleroğlu KS, Moray G, Haberal M. Mean platelet volume as a potential predictor of renovascular thrombosis after renal transplant. *Exp Clin Transplant.* 2013;11(1):27-31.
132. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2014;83(1):97-101.

EKLER

EK-1: BENZERLİK RAPORU

RENAL NAKİLLİ HASTALARDA GREFT SAĞKALIMI İLE MPV/PC ORANI VE SİSTEMİK İMMUN-İNFLAMASYON İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU			
%18	%17	%8	%6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%4	
2	www.nefroloji.org.tr İnternet Kaynağı	%1	
3	Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1	
4	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%1	
5	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	%1	
6	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1	
7	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1	
8	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<%1	
www.klimik.org.tr			

EK-2: ETİK KURUL ONAYI

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 15.03.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Renal nakilli hastalarda greft sağkalımı ile MPV/PC oranı ve sistemik immün-inflamasyon indeksi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Sabahat Ecder Alışır- Dr Ender İğneci- Uzm Dr Tahsin Karaaslan		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nefroloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐		
		FAZ 2 ☐		
		FAZ 3 ☐		
		FAZ 4 ☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	İlaç dışı klinik araştırma ☐	Retrospektif ☒		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐		
	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	DİĞER:	☐		
	Karar No: 2023/0158	Tarih: 15.03.2023		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 15.03.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Renal nakilli hastalarda greft sağkalımı ile MPV/PC oranı ve sistemik immün-inflamasyon indeksi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza: