

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA KALSİNÖRİN
İNİHİTÖRLERİ VE SİROLİMUS
KULLANIMININ ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. GÖKHAN ATAY

Ankara 2015



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA KALSİNÖRİN
İNİBİTÖRLERİ VE SİROLİMUS
KULLANIMININ ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. GÖKHAN ATAY

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Cihat Burak Sayın

Ankara 2015

Sağladığı imkanlar için Başkent Üniversitesi Kurucu Rektörü

Prof. Dr. Mehmet Haberal'a,

İç hastalıkları eğitimindeki katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. A. Eftal Yücel'e,**

Tez çalışmalarındaki destek, yardım ve katkılarından dolayı tez danışmanım **Yrd. Doç. Dr. Cihat Burak Sayın'a,**

Tezimin bu aşamaya gelmesinde görüş ve yardımlarını esirgemeyen **Prof. Dr. Turan Çolak ve Dr. Ayşenur Yalçıntaş'a,**

Asistanlığım süresince özellikle birlikte güzel vakit geçirdiğim **Dr. Tuğba İzci, Dr. Saliha Yıldırım, Yrd. Doç. Dr. Tolga Yıldırım, Dr. Begüm Erdemir, Dr. Zeynep Melekoğlu Ellik, Dr. Süleyman Ellik, Dr. Caner Candar, Uzm. Dr. Efe Hasdemir, Uzm. Dr. Sevgül Fakı, Dr. Sinem Ören, Dr. Arzu Or, Dr. Mehmet Şahin Gülel, Dr. Gaye Katayıfçı, Dr. Bahruz Hasanov, Dr. Nurjihan Musayeva, Dr. Cansu Atbaş, Dr. Meltem Kaynar, Dr. Çağdaş Şahap Oygür** ve beraber çalıştığım diğer asistan arkadaşlarıma,

Bana bilgi ve tecrübelerini aktaran tüm yan dal uzmanları ve hocalarıma,

Bana verdikleri büyük emek ve sevgileri için ailem **Nursen Atay,**

N. Kemal Atay ve Dr. Gürcan Atay'a,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Gökhan Atay

Ankara 2015

ÖZET

BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ VE SİROLİMUS KULLANIMININ ETKİLERİ

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş hastalarda giderek artan bir şekilde uygulanan ve kabul edilen en iyi tedavi şeklidir. Nakil sonrasında verilen immunsupresif tedaviler gelişebilecek organ reddini önlemeye yöneliktir. Bu tedavinin başarılı bir şekilde sürdürülmesi, greft böbrek ve hasta sağkalımı üzerine etkisi açısından çok önemlidir.

Primer immunsupresif tedavi protokollerinde T hücrelerini hedef alan; kortikosteroid, mikofenolat mofetil/mikofenolik asit ile takrolimus/siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri veya bir m-TOR inhibitörleri olan sirolimus kombinasyon halinde verilebilir.

Bu çalışmada kalsinörin inhibitörleri ve sirolimus tedavilerinin; greft fonksiyonu ve hastanın metabolik tablosu üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde renal transplantasyon yapılan toplam 189 hastanın 2 yıllık izlemlerini karşılaştırıldı ve sirolimus tedavisi alan hastalar grup 1, kalsinörin inhibitörü alan hastalar grup 2 olarak adlandırıldı.

Her iki gruptaki hastalar; verilen immunsupresif tedaviye bağlı görülen yan etki ve komplikasyonlar, eşlik eden hastalıklar, laboratuvar parametreleri, klinik semptomlar, greft ve hasta sağkalımındaki değişiklikler açısından değerlendirildi. Ayrıca her iki grup kendi içerisinde nakil tarihinden parametrelerin kaydedilmeye başlandığı zamana göre; üç ayrı gruba (< 6 ay, 6 - 12 ay, > 12 ay) ayrılarak değerlendirildi.

Kalsinörin inhibitörü ve sirolimus tedavileri kullanan hasta grupları arasında mortalite, akut rejeksiyon atağı, geçirilen enfeksiyonlar ve hospitalizasyon açısından bir fark görülmedi ($p > 0,05$). Sirolimus tedavisi alan hastalarda proteinüri ve dislipidemi sıklığı yüksekti ($p < 0,05$). Nakil sonrası özellikle ilk 9 ayda hiperglisemiye eğilimi izlendi ($p: 0,03$). Sirolimus tedavisine erken dönemde (< 12 ay) geçilen hastalarda BUN ve kreatinin değerlerinde azalma izlendi ($p < 0,05$).

Anahtar kelime: Kalsinörin inhibitörü, Sirolimus, Böbrek fonksiyonu

ABSTRACT

THE COMPARISON OF THE EFFECTS OF INHIBITORS AND SIROLIMUS IN RENAL TRANSPLANTATION PATIENTS

Renal transplantation is accepted as the best treatment option for the patients who have end stage kidney disease without any life threatening morbidity. The immunosuppressive medications that are used to prevent rejection after transplantation must be well controlled for the graft and patient recipients survival.

Primary immunosuppressive therapy protocols usually target T cells and consists of corticosteroids, mycophenolate mofetil/ mycophenolic acid combined with calcineurin inhibitors like tacrolimus/cyclosporine and a m-TOR inhibitor; sirolimus.

In this study we searched the effects of calcineurin inhibitors and sirolimus on allograft function and the patient metabolic status.

This study included 189 renal transplant recipients who regularly followed in Nephrology Department of Baskent University Ankara Hospital. Patients divided into two groups (group 1: patients under sirolimus treatment, group 2: patient under calcineurin inhibitor treatment) and followed for two years.

The adverse events, complications, comorbidities, differences in laboratory parameters, clinical symptoms, changes through graft and patient survival caused by the treatment regimen from calcineurin inhibitors to sirolimus are compared. Furthermore, the patients in these two groups are divided into subgroups according to the transplantation duration.

In conclusion we find out that there was no differences on mortality rate, acute rejection episodes, infections and hospitalisations between two groups ($p > 0,05$). Dyslipidemia and proteinuria were seen mostly in patients who was under sirolimus treatment ($p < 0,05$). In the first nine months of the posttransplantation period, there was tend to be seen hyperglycemia ($p: 0,03$). Patients who switched to sirolimus in 12 months after transplantation had better renal function tests ($p < 0,05$).

Key words: Calcineurin inhibitor, Sirolimus, Renal function

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Renal Transplantasyon:	9
2.1.1 Renal Transplantasyon Tarihçesi:	9
2.1.2 Doku Uygunluğu (Histocompatibility):	10
2.1.3 T Hücre Duyarlılaşması ve Üçlü Sinyal Modeli:	11
2.1.4 İmmünesupresif İlaçlar:.....	13
a. Antikorlar:	13
b. Kalsinörin İnhibitörleri:	14
b.1 Siklosporin (CsA):	15
b.2 Takrolimus (FK-506) :	15
Şekil 3: Siklosporin ve takrolimusun etki mekanizması	17
c. Target of Rapamycin (TOR) İnhibitörleri:	17
d. Mikofenolat Mofetil:	18
e. Kortikosteroidler:	18
2.1.5 İmmünesupresif İlaç Seçimi:.....	19
2.2. Böbrek Transplantasyonu Komplikasyonları:	21
2.2.1 Greft Fonksiyonunda Gecikme ve Bozulma	21
2.2.2 Rejeksiyon:	22
2.2.2.a Hiperakut Rejeksiyon:	22
2.2.2.b Akselere Akut Rejeksiyon:	23
2.2.2.c Akut Rejeksiyon:	23
2.2.3 Enfeksiyon ve Proflaksisi:	24
2.2.3.a Bakteriyel Proflaksi:	24
2.2.3.b Fungal Proflaksi:	24
2.2.3.c Viral Proflaksi:	24
2.3.4 Hematolojik Problemler:	25
2.2.5 Kardiyovasküler problemler:	25
2.2.6 Akciğer Problemleri:	26
2.2.7 Kemik Hastalıkları ve Metabolik Bozukluklar:	26
2.2.8 Diyabetes Mellitus:.....	27
2.2.9 Kanser:.....	28
2.2.10 BK Virüs Enfeksiyonu:	28
2.2.11 Kronik Allograft Nefropati:.....	29
2.2.12 Hiperürisemi ve Gut:	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1 Çalışma Grubu:	32

3.2 Çalışma Verileri:	32
3.3 İstatistiksel Değerlendirme:	33
4. BULGULAR	34
4.1 Hastaların Demografik Özellikleri:	34
4.2 Kalsinörin inhibitörü kullanımı:	37
4.3 Sirolimus tedavisine geçilme nedeni:	37
4.4 Akut rejeksiyon hikayesi:	38
4.5 Diyabetes mellitus sıklığı:	39
4.6 Hepatit sıklığı:	39
4.7 Laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması:	40
4.8 Lipid düşürücü ilaç kullanımı:	53
4.9 ACEİ/ARB kullanımı:	58
4.10 Serum ürik asit değeri ve allopürinol kullanımı:	61
4.11 Akut rejeksiyon atağı:	62
4.12 Poliklinik başvurusu ve hospitalizasyon:	62
4.13 Varyans analizleri sonucu:	62
4.14 ‘ALT’ değerinin karşılaştırması:	64
4.15 Hemoglobın, lökosit ve trombosit değerinin karşılaştırması:	65
4.16 Sistolik ve diyastolik tansiyon değerinin karşılaştırması:	67
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	80
7. KAYNAKÇA	81

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Böbrek nakli; kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yaşam kalitesi geliştiren ve mortalite riskini azaltan bir tedavi şeklidir. Nakilli hastalarda immunsupresif tedavi planının uygun şekilde ayarlanması, hasta ve greft yaşam süresi açısından önemli olmaktadır. Yoğun immunsupresif tedavi sonucu fırsatçı enfeksiyonlar ve malignite gelişme riski artarken; immunsupresyonun yetersiz kalması halinde ise organ reddi tehlikesi karşımıza çıkmaktadır. Greftin fonksiyonunun başarılı bir şekilde sürdürülmesinde immunsupresif tedavi ana rolü oynar. İmmunsupresif ajanlar indüksiyon (transplantasyon sonrası yoğun immunsupresyon), idame ve rejeksiyon tedavilerinde kullanılmaktadır.(1)

İmmunsupresif idame tedavisi olarak genellikle hastaya kortikosteroid, antiproliferatif ajanlar (azatiopirin, mikofenolat mofetil, mikofenolik asit) ve kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus) ile 3'lü immunsupresif tedavi protokolü uygulanır.

Kalsinörin inhibitörleri sinyal 1 yolağını inhibe ederek güçlü immunsupresyon oluşturur (şekil 1) ve uzun dönemde nefrotoksite, hipertansiyon, elektrolit problemleri gibi ciddi yan etkiler yapabilmektedir. (1) Özellikle kronik allograft nefropatisi ve kalsinörin inhibitör toksisitesi fonksiyonel greft süresini kısıtlayan önemli iki sorundur.(2) Bu komplikasyonları azaltmak için hastalarda farklı immunsupresyon rejimleri denenmektedir. Bunlardan birisi de m-TOR inhibitörleriyle (sirolimus veya everolimus) immunsupresyonun idame tedavisinin devamıdır.

Çalışmamızda, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde böbrek nakli yapılan 189 hastanın 2 yıllık izlemlerini karşılaştırıldı. Kalsinörin inhibitörü verilen ve kalsinörin inhibitöründen m-TOR inhibitörüne geçilen böbrek nakilli hastaların (görülen yan etki ve komplikasyonlar, eşlik eden hastalıklar, laboratuvar parametreleri, klinik semptomlar, greft ve hasta sağkalımındaki değişiklikler açısından) karşılaştırılmasını amaçladık.

Hastaların ve greftin sağkalımı üzerine olan çalışmalar renal transplantasyon başarısını artırmak için önemli yer tutmaktadır. Biz bu çalışmada sık kullanılan iki ilaç grubu olan kalsinörin inhibitörleri ve m-TOR inhibitörleriyle ilişkili tecrübemizi sunmayı ve bu konuda yeni açılımlara katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Renal Transplantasyon:

2.1.1 Renal Transplantasyon Tarihçesi:

İlk başarılı böbrek nakli 1953 ve 1954 yıllarında önce kadavra donörlerden daha sonra ise tek yumurta ikizlerinden Amerika Birleşik Devletleri'nde Dr. Joseph Murray ve ekibince yapılmıştır.(3) Medewar; rejeksiyon sürecinin immunolojik bir olay olduğunu ortaya kanıtlamış ve 1950'li yıllardan itibaren tedavide steroidlerin kullanılmaya başlanması, greft sağkalımı süresini uzatmıştır. Yine o dönemlerde tek yumurta ikizleri dışında yapılan nakillerde immun sistemin baskılanması amacıyla steroid tedavisinin yanında tüm vücut ışınlanması yapılmaya başlanmıştır.

1959'dan itibaren Elion and Hitchings 6-merkaptopürin ve azatioprin ile ilgili çalışmaları ışığında; 1962 yılından sonra azatioprin ve prednizolon standart ikili immüsupresif tedavi olarak kullanılmış. Yine immüsupresyonu artırmaya yönelik ilk antilenfosit globulin uygulanması 1960'lı yıllarda gerçekleşmiştir. Rejeksiyona uğrayan greft böbreklerde yapılan histopatolojik çalışmalar yapılmıştır. Kissmeyer ve Nielsen tarafınca 1966'da hiperakut rejeksiyonun önüne geçilmesi amacıyla; direkt çapraz karşılaştırma (cross-match) yöntemi uygulanmaya başlanmıştır. Ting ve Morris'in Sınıf- I antijenler ve HLA-DR grubunun önemini ortaya çıkaran çalışmaları olmuş. Calne ve arkadaşları öncülüğünde 1978'den itibaren anti-timosit globulin kullanılmaya başlanmıştır. 1983 yılında siklosporin A'nın bulunması sonucunda; steroid, azatioprin ve siklosporin kombinasyonu ile beş yıllık greft sağkalım oranları % 80'in üzerine çıkmıştır. Sonraki yıllarda immüsupresif tedavi ajanı olarak takrolimus, mikofenolik asid ve sirolimusun tedavi protokollerine girmesiyle, beş yıllık greft sağkalımı oranları % 90'ın üzerine çıkmıştır.

Ülkemizde canlıdan ilk başarılı allogreft böbrek nakli 3 Kasım 1975'te ve kadavradan ilk böbrek nakli ise 1978'de Dr. Mehmet Haberal ve ekibince gerçekleştirilmiştir.

2.1.2 Doku Uygunluğu (Histocompatibility):

Doku uygunluğu, nakledilen dokunun kabul veya reddini belirleyen faktörlerin tümü olarak tanımlanabilir ve greft sağkalımı açısından son derece önemlidir.

Böbrek vasküler endoteli üzerinde A ve B kan grubu antijenleri bulunurken; böbrekte Rh antijen sunumu yoktur. ABO uyumsuz nakillerde vasküler hasarlanma ve iskemik nekroz gelişebilirken; Rh uyumsuzluğunda bir problem olmamaktadır.(4)

HLA (doku uygunluğu antijenleri); yabancı mikroorganizmalara karşı bağışıklık sistemi savunmasına yardım eden hücre yüzey proteinleridir. HLA uyumsuzluğunda bağışıklık sistemi tarafınca greftin yabancı antijenleri tanınarak, greft reddine neden olabilir.

HLA antijenleri oldukça polimorfiktir. HLA-A antijenlerinin 25, HLA-B antijenlerinin 50, HLA-DR antijenlerinin 15 den fazla formu tanımlanmıştır. Bu farklı formlar proteinleri oluşturan aminoasit dizilimlerindeki küçük farklılıklardan kaynaklanmaktadır.(5)

İnsanda 6. kromozom üzerinde bulunan HLA antijenleri 1. sınıf (A, B, C) ve 2. sınıf (D, DR, DP, DQ) olmak üzere ikiye ayrılır. Renal transplantasyonda önemli olan A, B ve DR antijenleri insanlarda ikişer tane olarak bulunur. HLA uyumsuzluk (mismatch) sayısı ile uzun dönem greft yaşam süresi arasında ters ilişki vardır.(6)

Donörün HLA antijenlerine karşı gelişen antikorlar panel reaktif antikorlar (PRA) olarak isimlendirilirler. Sınıf I HLA (A, B, C) antikorları için donörün T lenfositlerinin, sınıf II HLA (DR, DQ) antikorları için B lenfositlerinin çapraz karşılaştırması esas alınır. T lenfositlere karşı gelişen pozitif çapraz karşılaştırma, hiperakut rejeksiyon riski nedeniyle böbrek nakli için mutlak kontrendikasyon oluştururken; anti klas II antikorları çok yüksek titrelere olmadıkça kontrendikasyon oluşturmaz.

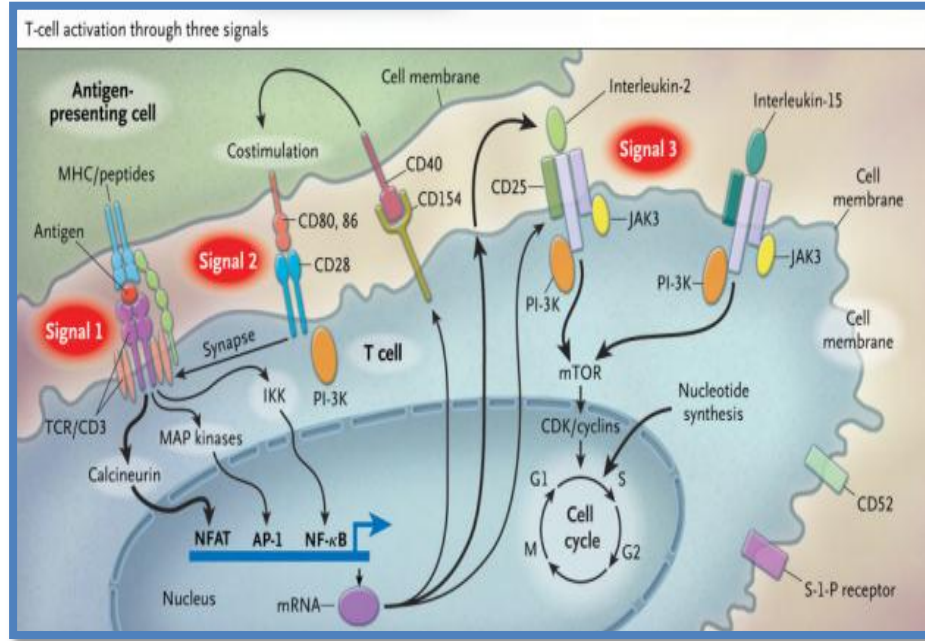
Transplantasyon yapılacak tüm alıcıların, donöre ait HLA antijenlerine karşı oluşmuş antikorları olup olmadığı mutlaka kontrol edilmelidir. Gebelik ve önceden yapılan transplantasyonların varlığı, kan transfüzyonları ve nadiren de bilinmeyen faktörlere bağlı panel reaktif antikorlar oluşabilir.

HLA sınıf II antijenlere (HLA-DR) karşı antikor varlığı; antikor aracılıklı greft hasarına sebep olabilmektedir.

2.1.3 T Hücre Duyarlılaşması ve Üçlü Sinyal Modeli:

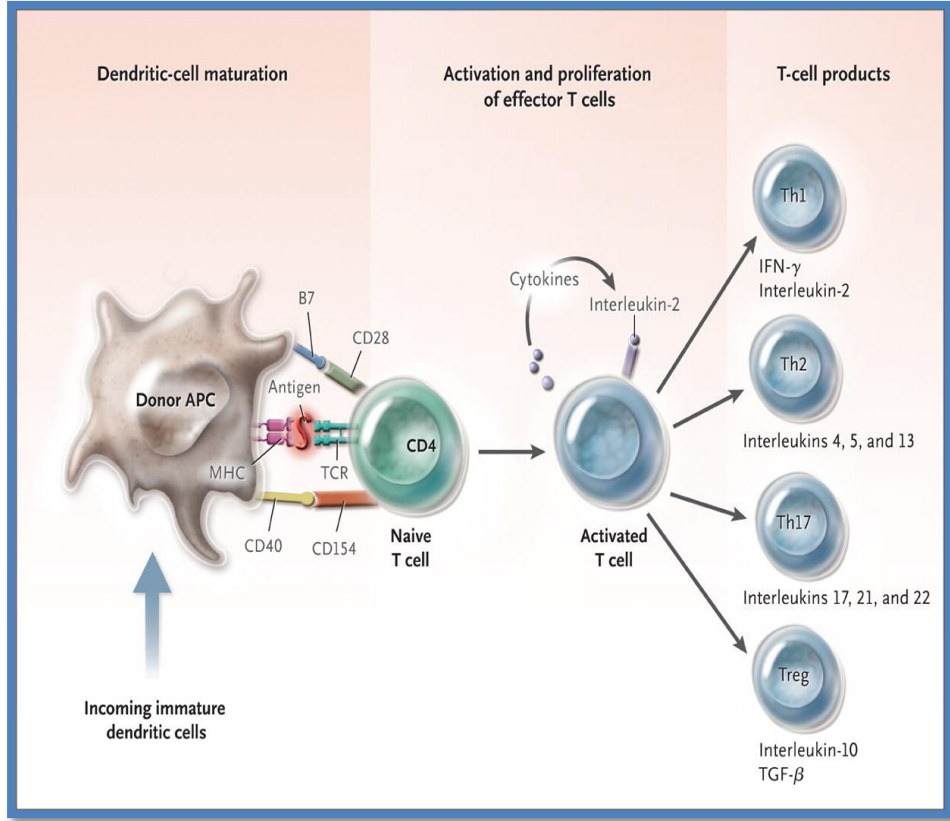
Greft ve çevresindeki dokular konakçının başta dendritik hücreleri (dolaşan kan hücrelerinin %1'inden azını oluşturur) olmak üzere antijen sunucu hücrelerini aktive eder ve bu hücreler sekonder lenfoid organlardaki CD 4 ve CD 8 T hücreleri ve NK hücreleriyle etkileşime geçer. Bu T hücreleri sfingosin-1-fosfat reseptörleri ve çeşitli kemokinler vasıtasıyla lenfoid dokular arasında dolaşırlar.(1;7) Sunulacak olan peptidler, major histokompatibilite kompleksinin (MHC) protein oluşuna bağlandığında antijen sunumu gerçekleşebilir. TCR (T hücre reseptörü) için gerekli ligand antijenik peptidin aminoasitleri ve MHC molekülünün rezidülerinden oluşur.(8) TCR multimoleküler bir komplekstir ve liganda bağlandığında hücreyi aktifleştiren sinyal üretme yeteneği vardır. TCR'in peptid - MHC kompleksi ile bağlanma bölgesi çoğunlukla α/β heterodimerinden oluşur; küçük bir alt grubunda γ/δ heterodimeri vardır. Bu α/β ve γ/δ bölgeleri değişken ve sabit bölgelerden oluşur. Antikorlara benzer şekilde TCR antijen bağlayan değişken bölgeleri, T hücre gelişimi sırasında birleşen gen segmentlerinin reorganizasyonundan ortaya çıkar. Bu süreç antijen reaktivitesi potansiyeli açısından sıradışı bir çeşitlilik sağlar. Gelişim programını tamamlayan her bir T hücresi gen segmentlerinin kombinasyonu tarafından kodlanan kendine özgü TCR taşır. Yapılan çalışmalar α/β heterodimerin ligand bağlandıktan sonra hücre içi sinyal iletimini sağlama kapasitesi taşımadığını göstermiştir. Bu iletimi sağlayan α/β heterodimere kovalan olmayan şekilde bağlanan ve CD 3 denilen protein kompleksidir. CD 3; heterodimer olarak eksprese edilen ve δ , ϵ , γ denen üç alt üiteden ve onlara homodimer olarak bağlı ζ alt ünitesinden oluşur. Her bir alt ünite immünoresptör tirozin temelli aktivasyon motifleri (İTAM) içerir. δ , ϵ , γ bir İTAM, ζ üç İTAM içerir. İTAM tirozinleri CD 3 için anahtardır ve ζ zincirleri sinyali iletir. α/β TCR zincirleri peptid - MHC kompleksi ile birleştiğinde fosforile olur. Fosforilasyon sonrası İTAM'lar, T hücre aktivasyonunda sinyal kaskadını başlatacak kalsiyum kalsinörin, mitojen aktive protein kinaz, protein kinaz c ve nükleer faktör kB'yi aktive hale getirir. (1; 8) Bu proteinlerin aktivasyonu ile hücre çekirdeğinde T hücresi nükleer faktör aktivatörü (NFAT), protein 1 aktivatörü (AP1) ve NK-kB gibi transkripsiyonel faktörleri aktifleştirir. Sonuçta antijen sunucu hücrelerei aktifleştiren CD-154, İL-2 reseptörünün alfa zinciri (CD 25) ve İL-2 ekspresyonu olur. İL-2, 4, 7 15 ve 21 reseptörleri ortak bir gama zinciri içerir ve bu

zincir janus kinaz 3 (JAK3)'ü bağlar. İL-2 ve İL-15 fosfoinozimid-3-kinaz ve m-TOR yoluyla büyüme sinyallerini çekirdek içerisine gönderir. İnosin monofosfat dehidrogenaz ve dihidrooratat dehidrogenaz enzimleriyle kontrol edilen pürin ve pirimidin nükleotidleri, sentezlenmeye başlar. Duyarlılaşan T lenfositleri greft parankim dokusuna bağlanarak tübilit ve endotelial arterit gibi tipik rejeksiyon lezyonlarının oluşmasına neden olur. Duyarlılaşan T lenfositleri çeşitli sitokinleri üretme yeteneğine sahip T lenfositlerine dönüşürler. Farklılaşan T helper- 1 hücreleri İL-2 ve interferon gama; T helper-2 hücreleri İL-4, İL-5 ve İL-13; rejeksiyon yanıtını sınırlayan T regülatuar hücreler İL-10 ve TGF beta; glukokortikoid dirençli rejeksiyonda rol oynayan T hepler-17 hücreleri İL 17, 21 ve 22 sentezleme yeteneğine sahiptir.(1)



Şekil 1: T lenfosit aktivasyonu için tanımlanan üçlü sinyal modeli

Bu resim Copyright Massachusetts Medical Society'den yazılı izin alınarak yazıya eklenmiştir.



Şekil 2: T Lenfosit aktivasyonu

Bu resim Copyright Massachusetts Medical Society'den yazılı izin alınarak yazıya eklenmiştir.

2.1.4 İmmüsupresif İlaçlar:

Uygun immüsupresif tedaviyle transplantasyon sonrası ilk yılda gözlenen akut rejeksiyon atağı %25'in altındadır ve ilk yılın sonundaki yaşam beklentisi %100'e yakındır.(9) Günümüzde giderek artan farklı immüsupresif ilaçlarla immün yanıtın farklı aşamalarına etki edilmekte ve bu ilaçların birlikte kullanımı ile organ rejeksiyonunun önlenilmesi, hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve greft ömrünün uzatılması hedeflenmiştir.

a. Antikorlar:

Periferel T lenfositlerin yüzey antijenlerini hedef alan poliklonal ve monoklonal antikorlar renal transplant immüsupresyonunda kullanılmaktadır. Genel kullanımda at antitimosit globulini (ATGAM) ve tavşan antitimosit globulini (Timoglobulin) olmak üzere iki adet poliklonal antikor preparatı mevcuttur.

Her ikisi de bu hayvanların insan lökositleriyle immunize edilmesiyle elde edilir ve en sık görülen yan etkileri alıcıda serum hastalığı gelişmesidir.(10) Bu antitimosit globulinler farklılaşmış B hücrelerinin yanında; farklılaşmamış ve hafıza B hücrelerini apoptoza uğratar. Ayrıca kortikosteroid dirençli akut hücresele rejeksiyonda ve riskli hastalarda indüksiyon tedavisinde kullanımı mevcuttur.(11) Timoglobulin normal dozlarda verildiğinde enfeksiyon ve malignite görülme sıklığında artış olduğu belirtilmiştir. Ancak düşük doz timoglobulin (1,25 mg/kg/gün aşırı, toplamda 1-3 doz) tedavisi basiliksumab tedavisiyle karşılaştırıldığında, akut rejeksiyon atağı daha az görülmüş; CMV hastalığına daha sık rastlanılmasına rağmen enfeksiyon ilişkili hospitalizasyon ve uzun dönemde kanser gelişimi açısından belirgin bir farklılık olmadığı belirtilmiştir. Enfeksiyon sıklığını azaltmak amacıyla P. carinii için altı ay kotrimaksazol ve CMV için gansiklovir/valgansiklovir profilaksisi yapılması faydalıdır.(12)

OKT3 (Muromonab) insan T hücrelerinde CD3 kompleksini oluşturan epsilon zincirine spesifik oluşturulmuş, Ig G2a monoklonal fare antikorudur. Bu antikorun CD3 kompleksine bağlanması sonucu, T hücre aktivasyonu gerçekleşmez ve sonuçta T hücresi apoptozuyla sonuçlanır. OKT3 verilen hastalarda, T lenfositlerden dolaşıma TNF ve IFN gamma gibi sitokinlerin salınmasına bağlı olarak ateş, kapiller sızıntı ve baş ağrısı gelişebilir. Ayrıca bu hastalarda aseptik menenjit gibi nörolojik semptomlar açısından dikkatli olunmalıdır. Tedaviye başlamadan önce glukokortikoid, difenhidramin ve parasetamol ile uygun premedikasyon yapmak faydalıdır. Ek olarak fareden elde edilmesi ve monoklonal olması nedeniyle OKT3'e karşı alıcıda antikor oluşup taşıfilaksiye sebep olabilir.(13;14)

Ayrıca T lenfosit için en önemli uyarıcı sitokin olan IL-2'nin α subünitesi reseptörüne karşı anti CD25 α antikorları olan daklizumab (Zenapax) ve basiliksimab (Simulect) gibi insan monoklonal antikorları üretilmiştir. Bu antikorlar dolaşımdaki T hücreleri sayısını değiştirmeden, T hücrelerinin çoğalmasını engeller. Yarı ömürlerinin uzun olması nedeniyle uzun süreli immunsupresyon sağlarlar.

b. Kalsinörin İnhibitörleri:

Kalsinörin, regülatur sitozolik proteinlerin fosfatlarına bağlanarak, bunların nükleusa translokasyonunu ve sitokin genlerin ekspresyonunu artırmalarını sağlayan bir protein fosfatazdır. Protein fosfataz 3 ve kalsiyum bağımlı serin treonin fosfataz

olarak da bilinir. Antijen sunucu hücreler T hücrelerindeki TCR'ye bağlanınca hücre içerisinde sitoplazmik kalsiyum artışı olur. Sitoplazmik kalsiyum artışı ise kalsinörinin bağlayıcı bölgesi olan kalmoduline bağlanır ve kalsinörin aktifleşir. Kalsinörin sitoplazmik NFAT'i defosforile eder ve NFAT nükleusa translokasyon yapar. Bu mekanizma sonrasında IL-2 üretimi ve T lenfositlerin büyüme ve farklılaşması gerçekleşir. Günümüzde renal transplantasyonda kullanılan kalsinörin inhibitörleri siklosporin ve takrolimustur. Kimyasal olarak birbirinden değişik olmaları ve farklı intrasellüler proteinler üzerinden etki göstermelerine rağmen; her ikisi de sonuçta immunsupresif etkilerini intrasellüler fosfataz kalsinörine bağlanarak gösterdikleri için, aynı grupta ele alınmıştır.(15;16)

b.1 Siklosporin (CsA):

Tolypocladium inflatum'dan üretilmiş 11 aminoasitlik siklik peptid yapıda olan bir nonribozomal makroliddir. İlaç T hücre sitoplazmasındaki reseptörü olan siklofiline bağlanır ve kalsinörin enzim aktivitesini önleyerek NFAT aktivasyonunu önler. Bunun sonucunda lenfosit proliferasyonunu durdurur.(17)

Kandaki CsA düzeyi ölçülebilir ve bu düzeyin greft ve hasta üzerine etkisi önemlidir. İlaç verildikten iki saat sonra kandaki düzeyi maksimum seviyeye gelir. CsA düzeyi kan ve plazmadan ölçülebilmektedir. Plazmadan ölçülen ilaç düzeyi ısı bağımlı olduğu için genelde tam kan ölçümleri tercih edilir. İlacın büyük bir kısmı eritrositlere, yaklaşık 1/3'lük kısmı ise plazma proteinlerine bağlanır. Tam kan ilaç düzeyleri plazma düzeylerinden daha fazla çıkar. Gastrointestinal sistemde, karaciğerdeki sitokrom p450 sistemiyle metabolize olur. Safra yoluyla vücuttan atılır.

Siklosporin metabolitlerinin diğer bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimusa göre daha düşük bir immunsupresif etkisinin olduğu ve nefrotoksitesinin ise daha fazla olduğu gösterilmiştir.(18)

Siklosporin kullanımına bağlı sık karşılaşılan yan etkiler; nefrotoksite, hipertansiyon, hiperlipidemi, gingival hiperplazi, hirsütizm, tremor, hemolitik üremik sendrom ve diyabetes mellitus gelişimidir.

b.2 Takrolimus (FK-506) :

Streptomyces Tsukubaensis'ten üretilen makrolid grubu antibiyotiktir. İmmunsupresif gücü siklosporinden yaklaşık 50-100 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. İçerdiği bağlanma halkasıyla FK-506 bağlanma proteinine bağlanır,

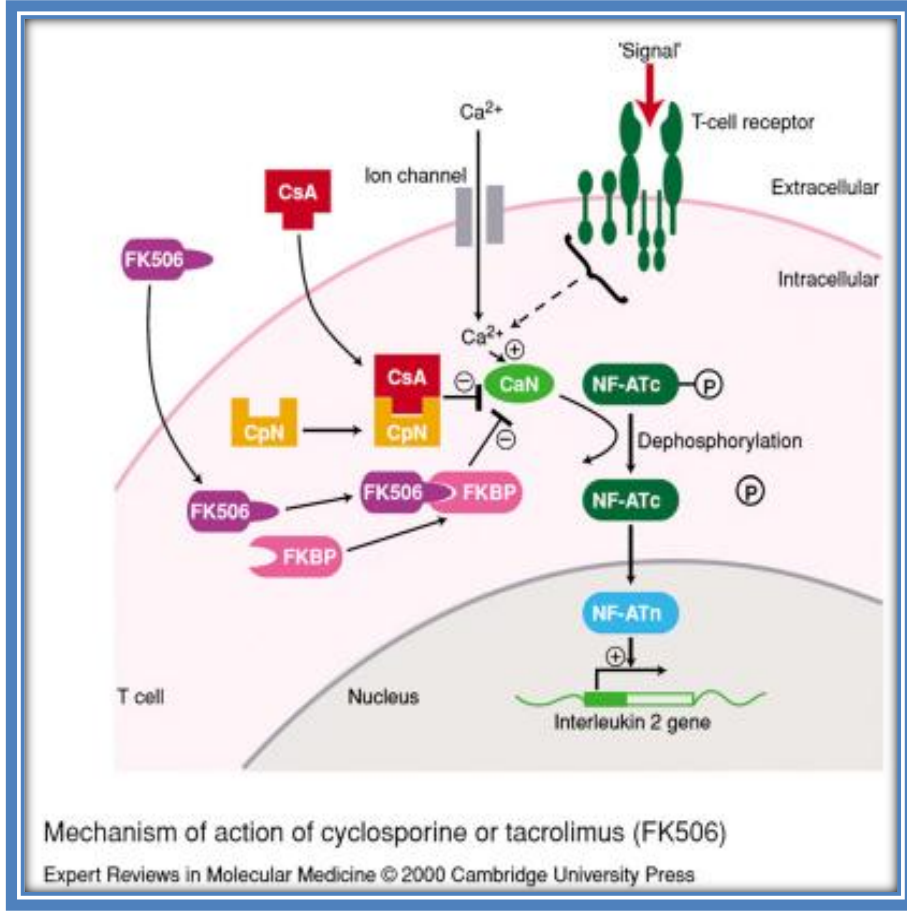
oluşan bu yapı kalsinörin enzim aktivitesini önleyerek, NFAT'ın defosforilasyonunu önler. Böylece lenfosit proliferasyonunu durdurur.

Aktivitesi siklosporine benzer olmasına rağmen takrolimusun siklosporine göre; akut rejeksiyon sıklığını daha fazla azalttığını gösteren çalışmalar vardır.(19)

Genelde ilacın başlangıç dozu 0,15-0,20 mg/kg/gün şeklindedir, hedeflenen kan ilaç düzeyine göre doz titrasyonu yapılır. Karaciğerde sitokrom p450 sisteminin 3A4 enzimiyle metabolize olur. İlaç etkileşimi önemli bir sorundur. Greyfurt suyu ilacın kan seviyesini artırır. Başta azol grubu antifungallar olmak üzere çeşitli ilaçlar; takrolimusu metabolize eden enzimlerle yarışarak ilaç seviyesinin artmasına sebep olur.

Yan etki olarak herpes zoster ve polyoma virus gibi viral enfeksiyonlar ve mantar enfeksiyonları sıklığı artmakla birlikte, hipertansiyon, karaciğer ve böbrek toksitesi, elektrolit imbalansı (hiperkalemi, hipomagnezemi gibi), diyabetes mellitus insidansında artış, insomnia, posterior reversible ensefalopati sendromu, konfüzyon, depresyon, nöropati, tremor ve katatoni gibi durumlar karşımıza çıkabilir. Tedavi yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak başta non-Hodgkin lenfoma ve cilt kanserleri olmak üzere malignensi sıklığında artış bildirilmiştir.

Hastaların takibi süresince serum kreatinin düzeyi yakından izlenilmelidir. Serum kreatinin değerinde % 15-20'lik artışlar bile nefrotoksisite şüphesini akla getirmelidir. Akut reversible renal yetmezlik daha çok ilaç serum düzeyi ve kullanım dozuyla ilişkiliyken; kronik nefropati gelişiminin ilaç serum düzeyiyle ilişkisi yoktur. Takrolimus verilen hastalarda, efektif immunsupresyonunun görüldüğü kan düzeyi 5-15 ng/ml'dir.



Şekil 3: Siklosporin ve takrolimusun etki mekanizması

c. Target of Rapamycin (TOR) İnhibitörleri:

TOR proteini; IL-2 ve diğer mitojenik reseptörlerin yapımında düzenleyici rol oynayan bir regülatuar kinaz olup, aktive hücrelerin hücre siklusuna katılmasını sağlar. TOR inhibitörleri ise, G1'den S fazına geçişi engelleyerek, bu hücrelerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu engellerler. TOR inhibitörleri olan sirolimus (Rapamycin) ve everolimus kimyasal olarak makrolid grubu antibiyotiklere benzer yapıya sahiptir. Sirolimus, takrolimus gibi sitozolik bir protein olan FK-bağlayıcı protein (FKBP12)'e bağlanır. Sirolimus-FKBP12 kompleksi mammalian target of rapamycin (mTOR)'i inhibe ederek T lenfositler ve kısmen B lenfositler üzerinde immunsupresyon yapar. Bu sınıftaki immunsupresiflere özgü yan etkiler; bozulan fibroblast proliferasyonuna bağlı gecikmiş yara iyileşmesi, lenfositel, hiperlipidemi, hematolojik anormallikler ve trombositopenidir. Sirolimus kalsinörin inhibitörlerine göre daha az nefrotoksiktir ve uzun dönem kalsinörin inhibitörlerinin yapabileceği

nefrotoksik etkiyi azaltmak için iyi bir alternatiftir. Kalsinörin inhibitörlerine bağlı gelişebilecek olan hemolitik üremik sendrom tedavisinde de verilmektedir.

Sirolimus steroidden bağımsız immunsupresif tedavi rejimlerinde tek başına veya takrolimus +/- mikofenolat mofetil ile beraber verilebilir. Yara iyileşmesinde gecikme ve trombositopeni sık bildirilen yan etkilerdir. Bu yüzden transplantasyon sonrası verilen immunsupresyon tedavisinde genelde çok fazla tercih edilmez.

Sirolimus düzeyi kanda ölçülebilir. Kişisel farklılıklara özgü olarak bağırsaktan emilim düzeyi değişkendir ve aynı dozdaki ilaçlar kişiler arasında farklı kan seviyelerini gösterebilir, bu yüzden kandaki ilaç seviyesi ölçümü çok önemlidir.

Antiproliferatif etkisinin olması nedeniyle balon anjioplasti sonrasında ve sirolimus kaplı stentlemede restenoz riskini azalttığı ancak vasküler tromboz riskini artırdığı bildirilmiştir.(20)

Akciğer hastalığına yatkın kişilerde daha fazla olduğu bildirilmekle birlikte verilen dozdan bağımsız olarak interstisyel pnömonitis tablosuna yol açabilir.(21;22)

İmmunsupresif tedavi altındaki kişilerde malignite gelişimi normal popülasyona göre yaklaşık 10-100 kat arası artmıştır. Sirolimus tedavisiyle malignite riskinin azaldığı bildirilmiştir. Hücre büyümesini engelleme özelliğinden dolayı anti-neoplastik etkileri mevcuttur ve malignite gelişen hastalarda tercih edilirler.(23)

Sirolimus-mTORC2 kompleksinin parçalanma ürünleri glukoz toleransında azalmaya ve insülin cevabında duyarsızlaşmaya sebep olabilir ve sirolimus bu yolla diyabetojenik etki gösterebilir.(24)

d. Mikofenolat Mofetil:

Mikofenolat mofetil (MMF)'in aktif metaboliti olan Mikofenolat, guanin nükleotidlerinin sentezinde hız kısıtlayan önemli bir enzim olan inozin monofosfat dehidrogenaz (İMPDH) enzimini inhibe ederek etki gösterir. MMF; T lenfositlerin guanin sentezini engeller ve DNA sentezi üzerinden T lenfosit proliferasyonunu durdurur. Lökopeni ve diyare gelişimi sık karşılaşılan yan etkileridir.

e. Kortikosteroidler:

Kortikosteroidlerin çok yaygın ve farklı etkileri vardır, çünkü memeli hücrelerinin çoğunun sitozolünde glukokortikoid reseptörleri bulunmaktadır. Kortikosteroidler; antijen sunan hücrelerin (dendritik hücreler, makrofajlar vb) ve T lenfositlerin sitokin yapımını direkt olarak inhibe ederek immunsupresyon

sağlamaktır. Kortikosteroidler hem immun hücrelerin migrasyonunu direkt olarak engelleyerek, hem de immun hücre göçünü sağlayan kemokinlerin yapımına engel olarak daha genel bir anti-enflamatuar etki de gösterirler.

2009 KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kılavuzunda düşük immünolojik risklere sahip, indüksiyon tedavisi verilen hastalarda kortikosteroid tedavisinin ilk haftanın sonunda kesilebileceği ve bu şekilde yan etki görülmesinin azaltılabileceği bildirilmiştir.(25) Yapılan bir çalışmada ise böbrek naklinin 2. haftasından itibaren kortikosteoid tedavisi kesilen hastalarda; düşük doz kortikosteroid tedavisine devam edilen hastalara göre kronik allograft nefropati iki kat fazla görülmüş. Yan etkileri göze alınarak; düşük doz kortikosteroid tedavisi verilmesinin daha uygun olabileceği bildirilmiştir.(26)

Hiperinsülinemiye sebep olarak karaciğerden çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezini uyarır. Ayrıca ACTH'ı (adrenokortikotropik hormon) baskılaması nedeniyle düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinde azalmaya sebep olur ve dislipidemiye yol açar.(27)

2.1.5 İmmüsupresif İlaç Seçimi:

Günümüzde başlangıç immüsupresif tedavisi transplantasyon merkezlerinde farklılıklar göstermektedir. Çoğu merkez perioperatif dönemde, bir monoklonal ya da poliklonal antikor rejimiyle alıcılara indüksiyon tedavisi vermektedir. Yan etkilerinin görece azlığı nedeniyle daha çok anti CD25 α (basiliximab ve daklizumab) tercih edilmekte ve bu indüksiyon tedavisiyle akut rejeksiyon oranlarında belirgin bir düşüş hedeflenmektedir. T-lenfositlere karşı timoglobulin ve Atgam gibi antikorların kullanımı ise, genellikle yüksek rejeksiyon riski olan hastalara verilir. Panel reaktif antikor (PRA) yüzdesi yüksek olan alıcılar, daha önce renal transplantasyon yapılmış hastalar, daha önce transplantasyondan sonraki ilk yıl içinde rejeksiyon gelişmiş olan hastalar ve eş zamanlı böbrek-pankreas transplantasyonu yapılan hastalar; yüksek riskli hastalara örnek olarak sayılabilir. Ayrıca bu poliklonal antikorların kullanımı; gecikmiş greft fonksiyonu olan alıcılarda bir kalsinörin inhibitörü kullanmadan önce, böbrek fonksiyonunda düzelmeye katkıda sağlayabilir. İndüksiyon tedavisinin uzun dönem greft sağ kalımına etkisi ise tartışmalıdır.

Günümüzde en yaygın kullanılan idame immüsupresif tedavi; takrolimus ya da siklosporini içeren kalsinörin inhibitörü temelli tedavidir. Nakil sonrası

dönemde, önerilen dozlarda ve 12 saatlik aralarla sık ilaç düzeyi ölçümü yapılarak başlanılmaktadır. Kalsinörin inhibitörleri; MMF ve kortikosteroidlerle kombine edilebilirler. Bu rejimle, transplantasyon sonrası ilk yıl içerisinde yaklaşık % 15-20'lik akut rejeksiyon oranları görülmektedir. Bir diğer seçenek m-TOR inhibitörü bazlı immunsupresyondur ki, bu rejimde sirolimus ya da everolimus, düşük doz kalsinörin inhibitörleri ve prednizolon ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Kalsinörin inhibitör dozunun düşürülmesi ve m-TOR inhibitörlerinin potent immunsupresif özellikleri sayesinde, akut rejeksiyon riskinde yükselme olmaksızın nefrotoksite riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Son zamanlardaki çalışmalar TOR inhibitör bazlı tedavilerin, akut rejeksiyondan korunmada, kalsinörin inhibitör bazlı tedavilere göre üstünlüğünü göstermektedir.

İmmunsupresif tedavi seçiminde hastanın klinik durumu, eşlik eden hastalıkları ve ilaca bağlı gelişebilecek olası yan etkiler değerlendirilip bir bütün olarak ele alınmalıdır. Örneğin gecikmiş yara iyileşmesi riski olan hastalarda TOR inhibitör bazlı tedavi ilk planda düşünülmezken, tip 2 diyabet açısından yüksek riskli grupta olan alıcılar için kalsinörin inhibitörleri pek tercih edilmez. Siklosporine bağlı hirsutizm, kadın alıcılar için bir diğer tercih edilmeme nedeni olabilir.(28)

İmmunsupresif ilaç dozları ve kan düzeyleri erken dönemde akut rejeksiyonu önlemek amacıyla yüksek tutulurken, ilk yıl içerisinde başlangıç dozu yavaş yavaş düşülür ve idame tedavi dozuna geçilir. Tedavi planı nakil merkezleri arasında farklılıklar gösterir.

2.2. Böbrek Transplantasyonu Komplikasyonları:

Böbrek transplantasyonunun başarısında operasyon sonrası hastaların yakın takip edilmesi, gelişen komplikasyonların erken teşhis edilip tedavi edilmesi ve gelişebilecek komplikasyonlar yönünden gerekli önlemlerin alınması çok önemlidir.

Nakil sonrası gelişebilecek komplikasyonlar, erken ve ileri dönem komplikasyonları olarak değerlendirilebilir.

2.2.1 Greft Fonksiyonunda Gecikme ve Bozulma

Yapılan cerrahi sonrasında başlıca greft fonksiyonunda bozukluk nedenleri; tromboz gelişimi, greft damarlarında anevrizma oluşumu (geç dönemde ve nadir görülür) ve üreterde obstruksiyon veya striktür gelişimi komplikasyonlardır.

Cerrahiye bağlı erken dönemde gelişebilecek komplikasyonlar arasında sıklıkla hematoma oluşumu, lenfösel gelişmesi, üreteral anastomoz kaçağı ve yara yeri iyileşmesinde gecikme gibi durumlar vardır. Üreteral komplikasyonlar açısından değerlendirmek için genelde bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme seçeneklerine ihtiyaç duyulur.

Arter ve ven anastomozlarında tromboz görülmesi genelde nakil sonrası ilk bir hafta içerisinde olur. Cerrahi girişim gerektirir.(29) Renal arter stenozu geç dönemde gelişebilir ve hipertansiyon gelişimine sebep olabilir.

Operasyon sırasında ve sonrasında greft böbrek fonksiyon göstermiyorsa (idrar çıkışı olmuyorsa) cerrahi komplikasyonlar ve dehidratasyon ekarte edildikten sonra hemen düşünülmesi gereken durum akut tubuler nekrozdur (ATN). ATN, en fazla kadavra böbrek transplantasyonlarından sonra görülmektedir. ATN; oligürük (saatte 20 ml'den az idrar çıkışının olması) veya nonoligürük seyredebilir. Nonoligürük seyredenlerde greftin ileri dönem fonksiyonları daha iyi olduğu bildirilmiştir. ATN akut rejeksiyonla seyredebilir. ATN sırasında sitokinlerin salınımı ve antijen sunucu hücrelerden antijen sunumunda artış olmaktadır. Kadavradan yapılan nakillerde soğuk iskemisi süresinin uzayabilmesi nedeniyle % 30'a yakın greft fonksiyonunda gecikme görülür. Greft fonksiyonunda gecikmenin olduğu durumlarda hastalara hemodiyaliz tedavisine devam edilir.(30) Hemodiyaliz uygulaması sırasında hipotansiyon ve dehidratasyon oluşturulmamalı ve greft böbrek hipoperfüzyonuna neden olunmamalıdır. Bu dönemde nefrotoksik ajanların uygulanmasından kaçınmak gerekir. Siklosporin ve takrolimus tedavilerinin nefrotoksik etkileri ve ATN'yi

uzatmabilmeleri nedeniyle yakın gözlem altında verilmesi gerekir. Daha çok ATN tablosunun geçtiği dönemde verilmesi önerilir. Serum kreatinin düzeyi 4 mg/dl'ye düşmedikçe bu tedavilerin başlanılmaması mantıklı bir yaklaşımdır. Bu dönemde poliklonal veya monoklonal immunglobulinler kullanılabilir.

Nakil sonrası ilk bir ayda görülen enfeksiyonlar daha çok pnömoni ve yara yeri enfeksiyonu görülür. Birinci ay sonrasında nakil sonrası ilk senenin sonuna kadar fırsatçı enfeksiyonların görülme sıklığı artmıştır. Birinci sene sonrasında ise toplum kökenli enfeksiyonlar sık görülmeye başlar.

Kortikosteroid tedavisine bağlı olarak fonksiyonel adrenal yetmezlik gelişmiştir ve böbrek nakli hastalarında stres durumlarında kortikosteroid tedavisinin dozu artırılmalıdır.

Ateş ve nakil böbrek lojunda ağrı gelişmesi akut rejeksiyon atağının bir göstergesi olabilir.

2.2.2 Rejeksiyon:

Erken dönemde greft fonksiyonunda gecikme ve bozulmanın en önemli nedenidir. Serum kreatininde oluşabilecek akut ve belirgin yükselmeler, transplantasyon sonrası hangi dönemde olursa olsun allograft rejeksiyonu kuşkusu uyandırmalıdır.

Başlıca hiperakut, akselere akut, akut ve kronik rejeksiyon olmak üzere 4 çeşit rejeksiyon tipi mevcuttur.

2.2.2.a Hiperakut Rejeksiyon:

Hiperakut rejeksiyonda daha öncesinde alıcada oluşan sitotoksik HLA Class I (Ig G) veya anti-ABO kan grubuna antikorları (Ig M) transplantasyon sonrası dakikalar veya saatler içinde böbrek rejeksiyonuna sebep olur. Bu olay operasyon sırasında kapalı olan klemplerin açılmasıyla başlamaktadır. Antikorların glomerül endotelyumu ve mikrovasküler yapılara bağlanması sonucu klasik kompleman sistemini aktive olur ve sonuçta endotelial nekroz, platelet depolanması ve lokal koagülasyon oluşur. Tedavisi greftin hemen vücuttan çıkarılmasıdır.(31) Günümüzde transplantasyon hazırlığında ABO uyumu ve HLA cross-match uygulamaları ve donör spesifik antikörlerin saptanılmasıyla bu durumun önüne geçilmesi sağlanır. (32;33)

2.2.2.b Akselere Akut Rejeksiyon:

Akselere akut rejeksiyon sıklıkla transplantasyon sonrası ilk 24-120 saat içerisinde gelişen reaksiyonlardır. İmmunolojik hafıza yanıtını yansıtır ve antijene karşı sensitize olmuş alıcılarda, T ve/veya B lenfositlerin hafıza hücrelerinin aktivasyonu ile gerçekleşir. Çoğu zaman bu hafıza hücrelerinin gelişim nedeni; geçmiş kan transfüzyonları, önceki transplantasyon veya gebeliktir. Donör antijenine spesifik hafıza hücreleri düşük miktarda olduğu ve daha aktifleşmemiş olduğundan çapraz karşılaştırma ile tespiti mümkün değildir. Transplantasyon sonrasında bu hafıza hücreleri hızla çoğalarak, akselere rejeksiyona neden olurlar. Histopatolojik olarak akselere akut rejeksiyonda; hem antikor ilişkili (hiperakut) hem de hücre aracılıklı (akut) rejeksiyona benzer tübul ve kan damarlarını tutan yaygın bir görüntü ortaya çıkar. Kompleman kaskadının bir elemanı olan C4d boyamalarıyla, peritübüler kapillerlerde humoral rejeksiyona dair boyanmalar saptanabilir. Rejeksiyonun ortaya çıkış süresi ve biyopsi bulgularıyla tanı konulur.(32;33)

2.2.2.c Akut Rejeksiyon:

Akut rejeksiyon, transplantasyondan sonraki 5. gün ve sonrasında görülmektedir. Nakil sonrası ilk 3 ay en sık görüldüğü dönemken, 3. aydan sonra görülme sıklığı giderek azalma gösterir. Çoğu akut rejeksiyon atağı (% 80-90) hücresel olarak gerçekleşir ve humoral komponenti yoktur. Akut rejeksiyon, histopatolojik olarak tutulan segmentlerin yaygınlığına göre evrenlenmektedir. Hafif rejeksiyonlar tubulitle karakterizeyken, tubulit dışında vasküler tutulum ciddi formlarda gözlenir. TNF ve IL-1 gibi sitokin salınımına bağlı klasik rejeksiyon semptomları olan ateş yüksekliği, döküntüler, artralji, myalji ve allograft çevresinde ağrı gözlemlenebilir; ancak verilen immunsupresif tedaviyle bu semptomların baskılabileceği unutulmamalıdır. Tanı biyopsiyle doğrulanarak konur.(32;33)

Günümüzde akut rejeksiyon ataklarının yaklaşık % 95'i mevcut immunsupresif ajanlar sayesinde geri döndürülebilmektedir. Akut rejeksiyonun histopatolojik olarak hafif formları için genellikle 3 günlük intravenöz "pulse" metilprednizolon tedavisi uygulanmaktadır. Metilprednizolona yanıt vermeyen daha şiddetli akut rejeksiyonlarda ise hastalara OKT3 ya da diğer poliklonal antikor tedavileri uygulanması önerilmektedir. Akselere akut rejeksiyonun tedaviye cevabı daha azdır. Bu durumda grefti kurtarmak için ve donör spesifik antikorları

uzaklaştırmak için plazmaferez, iv immunglobulin uygulaması ve yüksek doz immunsupresif tedavi kombinasyonu stratejisi tercih edilebilir.

2.2.3 Enfeksiyon ve Proflaksisi:

2.2.3.a Bakteriyel Proflaksi:

Sülfonamid grubu ilaçlara karşı allerjisi olmayan alıcılara, transplantasyon sonrası pnömositis karini pnömonisi, idrar yolu ve sinus enfeksiyonlarına yönelik proflaksisi amacıyla günlük tek doz trimetoprim/sulfametoksazol tedavisi, 6-12 ay süreyle verilmektedir. Allerjisi olan gruba ise dapson ya da aylık inhale pentamidin verilmektedir.

2.2.3.b Fungal Proflaksi:

Oral ya da özafageal kandidiyazisin önlenmesi amacıyla nistatin içeren gargaraların transplantasyon sonrası kullanımı uygundur. Bu tedavi, prednizolon dozu 10 mg/gün'e düşürülene kadar sürdürülebilir.

2.2.3.c Viral Proflaksi:

Sitomegalovirus (CMV) ile karşılaşıldıktan sonra virus yıllarca vücutta latent olarak kalabilir ve immunsupresif kişilerde fırsatçı enfeksiyonlara sebep olabilir. Böbrek nakilli hastalarda greft kaybı, morbidite ve mortalite riskinde artışa sebep olur.(34) CMV enfeksiyonu semptomlar gelişmeden CMV replikasyonun gösterilmesidir. Serokonversiyon gelişmesi (CMV Ig M +), CMV Ig G titresinde dört kattan daha fazla artışın saptanılması, enfekte dokularda CMV antijeninin saptanılması, kültürde CMV üretilmesi ve PCR ile CMV DNA'nın gösterilmesiyle tanısı konur.

Sitomegalovirus (CMV) antikoru pozitif olan donörden böbrek alan CMV negatif alıcılar, CMV enfeksiyonu açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Valgansiklovir, bu alıcılarda CMV enfeksiyonunu önlemek amacıyla kullanılır. Valgansiklovir dozu renal klirens göre ayarlanır ve transplant sonrası 3. ayda kesilebilir. Lökopeni sık görülen bir yan etkisidir. Eğer hem donör, hem de alıcı CMV antikoru negatifse, CMV hastalığı gelişme riski belirgin az olacağı için (< %10) profilaksi yapılmasına gerek yoktur.(35)

2.3.4 Hematolojik Problemler:

Anemi, renal transplant alıcılarında en sık rejeksiyonla ilişkilidir. Diğer anemi yapabilecek nedenler immunsupresif ilaçlar (MMF, azatioprin ve sirolimus), demir eksikliği, enfeksiyonlar (Parvovirüs B19 gibi), ileri donör yaşı, rejeksiyon atakları, tekrarlayıcı enfeksiyonlar, kronik inflamasyon ve eritropoetin yanıtında azalmadır. Değerlendirmede demir depolarına öncelikli olarak bakılmalıdır. Cerrahi kan kaybı ve greftin eritropoetin üretimine bağlı demir depolanmasının hızlı azalması sonucu anemi görülebilir.

Posttransplant eritrositoz; renal transplant alıcılarının % 10-20'sinde rastlanan bir sorundur. Etiyolojisi net olmamakla birlikte artmış eritropoetin üretimi başlıca sorumlu olarak görülmektedir. Eğer hematokrit yüzdesi % 51'in üzerine çıkarsa, artan kan viskozitesi serebrovasküler olay riskini artırabileceği için flebotomi yapılması önerilmektedir. Posttransplant eritrositoz, AT II reseptör blokörü ve ACEİ tedavilerine hızla yanıt vermektedir ve hematokriti düşürmek amacıyla kullanılabilirler. Fakat buradaki mekanizma net olarak bilinmemektedir.(36)

Transplant alıcılarında, lökopeni nadir olmayan sorunlardan biridir. Ayırıcı tanısında kullanılan ilaçlardan immunsupresif (MMF, azatioprin, sirolimus ve evarolimus), antiviral (valgansiklovir) ajanlar, viral enfeksiyonlar, özellikle CMV akla gelmelidir. Lökopeni, genelde ilaç dozajının düşürülmesine iyi yanıt verir. Mutlak nötropeni durumunda sepsis riski nedeniyle, koloni-stimüle edici faktörler kullanılmalıdır.

2.2.5 Kardiyovasküler problemler:

Kronik böbrek yetmezliğinin bilinen en sık iki nedeni olan hipertansiyon ve diyabetes mellitus, böbrek nakilli hastalarda eş zamanlı olarak kardiyovasküler hastalık öncülüdür.

İmmunsupresif tedavide kullanılan kalsinörin inhibitörleri, sirolimus ve steroid tedavilerinin doz bağımlı olarak lipid profilini olumsuz etkilediği ve aterosklerotik özelliği olduğu bildirilmiştir.(37) Transplant alıcıları, kardiyovasküler riskli grupta yer aldıkları kabul edilerek, yüksek riskli hiperlipidemik grup gibi tedavi edilmeli ve LDL düzeyleri <100 mg/dL'nin altına çekilmelidir. KNI'nin serum ilaç düzeylerini yükseltebilmeleri nedeniyle non-dihidropridin kalsiyum kanal bloker ilaçlar olan verapamil ve diltiazemden uzak durulmalıdır. Tersine dihidropridin grubu kalsiyum

kanal blokerler olan amlodipin, felodipin ve isradipin etkin ve güvenli olarak kullanılabilir.

Nakilli hastalarda nefrotik sendrom, hipotiroidi, diyabetes mellitus, fazla alkol tüketimi, obezite ve kronik karaciğer hastalığının varlığı dislipidemiye sebep olabileceği için göz önünde bulundurulmalıdır.

Böbrek nakilli hastalar aterosklerotik hastalık gelişmesi açısından yüksek riskli grupta yer alırlar ve koroner kalp hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilir. Nakil sonrası ilk yıldaki ölümlerin yaklaşık % 30-50'si kardiyovasküler nedenlere bağlıdır.

2.2.6 Akciğer Problemleri:

Pnömoni, böbrek nakilli hastaların akciğer ilişkili acillerinin başında yer alır. Akciğer görüntüleme yöntemlerinde nonspesifik bulgular olabilir ve kullanılan immunsupresif tedavilere bağlı olarak infiltrasyon gelişemeyebilir.(38)

Uygun kültürler alındıktan sonra hastanın klinik ve hikayesine göre geniş spektrumlu antibiyotik ihtiyacı olan hastalara genelde hospitalizasyon gerekir. Kinolon ve makrolid grubu antibiyotikler siklosporin ve takrolimus seviyesini arttırabileceği için nakil sonrası gelişen pnömonilerde ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaması daha uygun olacaktır.

2.2.7 Kemik Hastalıkları ve Metabolik Bozukluklar:

Nakil sonrası kemik hastalığı gelişme açısından riskli durumlar:

- a. Glomerüler filtrasyon hızının düşük olması: Evre 2-3-4 KBY
- b. Hiperparatiroidi
- c. Ciddi hiperkalsemi ve hipofosfatemi
- d. Aktif D vitamini seviyesinin plazmada düşüklüğü
- e. Gonadal yetmezlik olması
- f. Kullanılan ilaçlar: Steroid, KNI ve loop diüretikler

Başarılı böbrek nakli sonrasında hastalarda; hipokalsemi, hiperfosfatemi, asidoz, kalsitriol sentez bozukluğu ile iskelet isteminin D vitamini ve parathormona karşı olan direncinin düzeldiği gösterilmiştir.(39) Hastaların çoğunda serum PTH düzeyi 6 ay içerisinde normal sınırlara gelir.

Nakil sonrası hipofosfatemi de sık görülür. Kullanılan immunsupresif ilaçlar, diüretik tedavisi, persistan hiperparatiroidizmi ve tübüler fonksiyonda bozukluk gibi

sebeplerden kaynaklanabilir. Serum fosfor düzeyi düşük olan hastalarda osteoblast apoptozunda artış ve osteoblast sayısında azalma görülür.(40;41)

Steroid tedavisi gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini azaltır, aynı zamanda böbrekten kalsiyum atılımını artırır. Kemik yıkımı ve avasküler nekroz gelişimine sebep olabilir.(42;43)

Böbrek nakli hastalarında osteoporoz sıklığı % 27-57 arasında bildirilmektedir. Kemik mineral dansitometrisinde (KMD) azalma ile kırık oluşma riski doğru orantılıdır. KMD, dual enerji x-ray absorpsiyometri yöntemiyle ölçülebilir. Nakil sırasında ve sonrasında yıllık olarak KMD ölçümü yapılması önerilmektedir.(44)

Nakil sonrası osteoporoz gelişime riskini azaltmak için mümkünse steroid dozu hızlı şekilde azaltılmaya çalışılır. Tiroid veya paratiroid bezlerine ait fonksiyon bozukluğu varsa tedavi edilmeli ve hipofosfatemi/hipomagnezemi gibi elektrolit problemleri düzeltilmelidir. Gerekli kalsiyum (1000-1500 mg/gün) ve D vitamini (kolekalsiferol veya kalsitriol) replasmanları yapılmalıdır. Mümkünse loop diüretikleri tercih edilmemesi ve tiazid grubu diüretiklerin verilmesi planlanabilir.

Metabolik asidoz böbrek nakli sonrasında sık karşılaşılan bir problemdir ve metabolik asidozun en sık karşılaşılan nedeni renal tübüler asidozdur (RTA). RTA; normal serum anyon gap ve pozitif idrar anyon gap'lı metabolik asidoz tablosudur ve böbrek nakilli hastalarda genelde hafif veya asemptomatik seyreder. Transplantasyon süresi ve greft fonksiyonuyla ilişkisi olan RTA; kalsinörin inhibitörleri ve m-TOR inhibitörleri kullanımı sonucunda da karşımıza çıkabilir. Yapılan çalışmalarda bu iki ilaç grubu arasında anlamlı bir fark saptanılmamış.(45)

2.2.8 Diyabetes Mellitus:

Obezite, ileri yaş, erkek cinsiyet, ailede diyabet öyküsü olması, transplant öncesi bozulmuş glukoz toleransı varlığı; kadavradan böbrek nakli alıcıları; hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HCV ve CMV enfeksiyonları hikayesinin olması, uygulanan immuunsupresif tedaviler (kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleri), HLA mismatch sayısında artış ve akut rejeksiyon epizotlarının olması nakil sonrası diyabetes mellitus gelişimi için önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Azatioprin ve mikofenolat mofetilin bağımsız olarak diyabetojenik özelliği yoktur. Yapılan bir çalışmada azatioprin ve mikofenolat mofetil kullanımının sırasıyla % 16 ve % 22 diyabet gelişime riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu durum her ne

kadar kanıtlanmamış olsa da düşük doz kortikosteroidlerin diyabetojenik etkisini azaltabilmesi bakımından, kortikosteroidlerle azatioprin ve/veya mikofenolat mofetilin beraber kullanılmasının faydalı olduğunu düşündürmüştür.(46)

Uzun dönem trimetoprim/sulfametaksazol profilaksisi (pnömositis carini ve bakteriyel enfeksiyonlar için) sülfanilüre benzeri etkiyle yeni diyabetes mellitus gelişmesini azaltabilir.

Statinler, ACEİ ve ARB verilmesi de sebebi tam açıklanamayan mekanizmalarla yeni diyabetes mellitus gelişmesini azaltabilir.(47)

2.2.9 Kanser:

Böbrek nakli sonrasında ilk yıl içinde ölen hastaların % 5'i; 5 yıl içinde ölenlerin % 20'si kanserden kaybedilmektedir.(48)

Genel popülasyona oranla böbrek nakilli hastalarda malignite insidansı artmıştır. Yaklaşık % 90 EBV enfeksiyonuyla ilişkili olan posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH) genelde erken dönemde ortaya çıkar. B hücre kökenlidir ve kalsinörin inhibitörleri B hücrelerinin apoptozunu engellemesi nedeniyle EBV'ye bağlı PTLH gelişme sıklığı artar. Sirolimus kullanılan hastalarda ise ilacın antiproliferatif etkisinden dolayı böyle bir etki gözlenmez. PTLH hastalarının yalnızca % 15'inde malign non-Hodgkin lenfoma gelişimi olmaktadır. Poliklonal benign proliferasyon veya erken malign transformasyon olarak görülen formlarının tedavisinde immunsupresyonun tedavi dozu azaltılır.

En sık görülen denovo posttransplant tümörler cilt kanseridir. Böbrek nakilli hastalarda squamöz hücreli cilt kanserleri sık görülmektedir.

Transplant hastalarında sık görülen diğer kanserler Human Herpes Virüs 8'e bağlı gelişen Kaposi sarkomu, genitoüriner maligniteler, özafageal karsinom, tiroid karsinomu ve lenfoma dışı hematolojik malignitelerdir. Nakil sonrası en çok nüks eden kanserler multiple myeloma (% 65) ve non-melanom cilt kanseridir (% 55).

2.2.10 BK Virüs Enfeksiyonu:

BK virus, poliomavirus ailesinde yer alır ve greft kaybına yol açabilecek önemli bir enfeksiyondur. Primer enfeksiyon çocukluk çağında renal ve üriner traktus epitelinde gerçekleşir ve genitoüriner traktrusta latent enfeksiyon olarak yerleşir. Erişkin toplumda seropozitivitesi % 60-70 civarındadır. İmmunsupresyon durumunda aktive olur. Posttransplant dönemde greft böbrekte latent enfeksiyon

veya alıcıda mevcut latent enfeksiyon aktive olabilmekte ve % 13 viremi ve % 8 oranında BK nefropati gelişimine neden olabilmektedir. Klinikte asemptomatik kreatinin artışları veya üreteral obstruksiyon bulgularıyla karşımıza çıkabilir. Üretelyal karsinoma gelişimi de bildirilmiştir. Transplantasyon sonrası ilk yıldan sonra sıklığı artmaktadır. BK virüs nefropatisinde, genelde nakil sonrası 2-60. aylarda (ortalama 9. ay) tıpkı rejeksiyon sürecindeki gibi bir serum kreatinin seviyesinde artış olabilir. Kesin tanı allograft biyopsiyle konulur. Renal tübül ve epitelyum hücrelerinde BK virüs inklüzyonları gösterilir.

Biyopside yamalı tarzda interstisyel infiltratlar görülmesi ve fokal tübitis tablosu akut rejeksiyon ile karışabilir. Bu iki durumun ayırımını yapmak son derece önemlidir çünkü bu durumlarda izlenen tedavi yaklaşımı farklıdır ve rejeksiyon tedavisi BK virüs nefropatisinin prognozunu olumsuz etkiler.

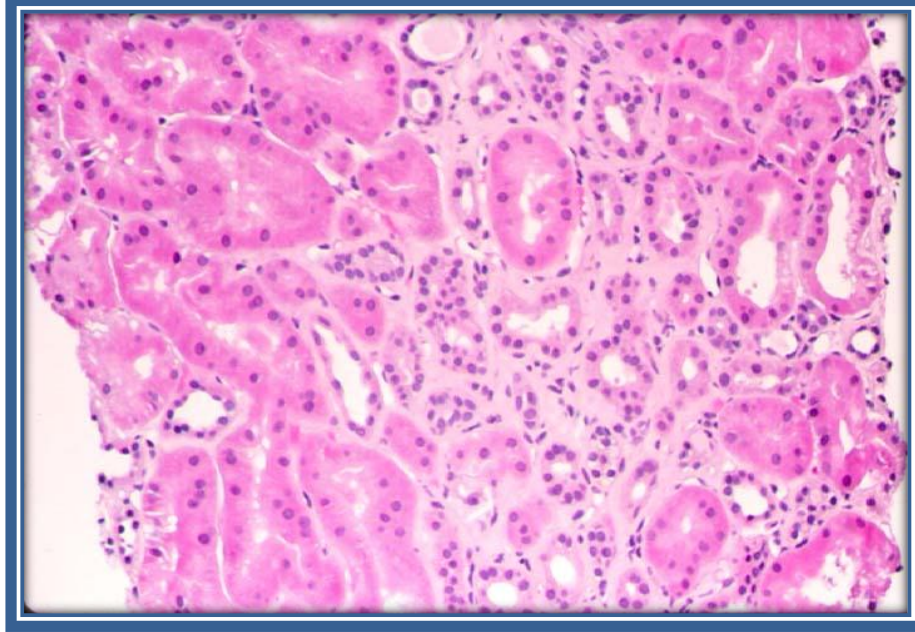
BK virüs nefropatisi tanısı için yardımcı olan göstergeler olarak idrar sitolojisinde decoy hücreleri (malign transformasyona uğramış gibi görünen tubuler epitelyal hücreler) aranabilir ve PCR ile virüri/viremi tespit edilebilir. Siprofloksasin, leflunomid ve sidofovir de tedavi seçenekleri arasında yer alırken asıl tedavi immunsupresif ilaç dozunun azaltılmasıdır.

2.2.11 Kronik Allograft Nefropati:

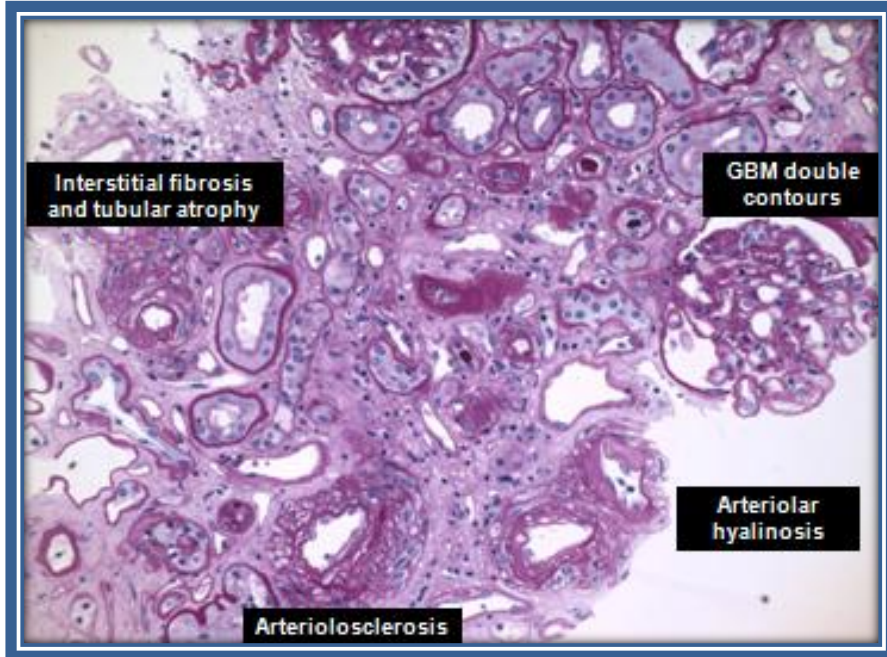
Kronik allograft nefropatisi (KAN), bir diğer ismiyle kronik rejeksiyon, greft kaybına en çok sebep olan tablodur. KAN; progresif serum kreatinin yüksekliği, hipertansiyon, proteinüri ile birlikte nakil böbrek fonksiyonlarının ilerleyici şekilde kaybı (interstisyel fibrozis, glomerüloskleroz ve tübüler atrofinin eşlik etmesi) ile karakterize bir klinik tablodur. Öyküde sıklıkla rejeksiyon tedavisine iyi yanıt vermemiş bir akut rejeksiyon epizodları vardır. Parankimde, sıklıkla mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur.

KAN için risk faktörleri olarak; HLA mismatch, geçirilmiş akut rejeksiyon ve suboptimal immunsupresyon sayılabilir. KAN için önemli bir ayırıcı tanı olarak kalsinörin inhibitör toksisitesi mutlaka akılda tutulmalıdır. Eğer biyopside, kalsinörin inhibitör toksisitesinin klasik bulgusu olan “striped fibrozis” saptanırsa, ilacın başka gruptan bir immunsupresifle değiştirilmesi gerekebilir. Nakilden ilk birkaç ay sonrasında KNI'lerin kullanımlarının kısıtlanması, KAN ve KNI toksisitesinin gelişmesini önlemede etkili olabilir. Kronik rejeksiyon için spesifik bir tedavisi

yoktur, kan basıncının ve lipidlerin sıkı kontrolü ile ilerlemeyi yavaşlatmak mümkün olabilir.



Şekil 4: " Çizgili fibrozis " terimi interstisyel fibrozisin çizgisel bantlarındaki tübül atrofi görünümünü için kullanılmıştır.(49)



Şekil 5: Kronik allograft nefropatide görülen histoloji bulgular (50)

2.2.12 Hiperürisemi ve Gut:

Böbrek nakilli hastalarda hiperürisemi sık görülmesine rağmen (% 19-84); gut hastalığı sık görülmez (% 2-13).

Bozulmuş greft fonksiyon durumunda ürik asit klirensi daha düşük olması, siklosporin gibi KNI'nin proksimal tübülden ürik asit sekresyonunu azaltması, eşlik eden hipertansiyon ve diüretik tedavisi (volüm eksikliği sonrasında proksimal tübül ürik asit reabsorbsiyonunda artış) hiperürisemi gelişim riskini arttırmıştır.

Kesin tanısı artrosentez yapılarak sinoviyal sıvıda monosodyum urat kristallerinin görülmesiyle konulur.

Akut gut atakları, kullanılmakta olan steroid dozlarını artırarak ya da kolşisin ile tedavi edilmektedir. Kolşisinin uzun dönem kullanımında özellikle siklosporin kullanan hastalarda artmış miyopati riski mevcuttur. SOAEİ'lerden (Steroid olmayan anti enflamatuvar ilaç) nefrotoksik etkileri nedeniyle uzak durulmalıdır.

Kronik gutta, böbrek fonksiyonuna göre doz ayarlaması yapılarak allopurinol kullanılabilir. Azatioprin kullanan hastalara allopürinol başlanacaksa kemik iliği supresyonu ve hepatotoksite gibi yan etkileri azaltmak için azatioprin dozu %20'ye düşürülür. Allopurinol MMF'le birlikte kullanımında ilaç etkileşimi gözlenmemiştir. Ürikozürük tedaviler ürik asit taşı oluşumunu arttırdığı için böbrek nakil hastalarında tercih edilmez.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubu:

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde böbrek nakli sonrasında takip edilen 18 yaşından büyük, kalsinörin inhibitörü tedavisi alan 94 hasta ve çeşitli nedenlerden ötürü kalsinörin inhibitöründen m-TOR inhibitörü tedavisine geçilmiş 95 hasta olmak üzere toplamda 189 hasta dahil edildi.

3.2 Çalışma Verileri:

Hastalar 2 grupta incelendi:

- * Kalsinörin inhibitöründen m-TOR inhibitörü tedavisine geçilmiş hastalar (grup 1)
- * Kalsinörin inhibitörü tedavisi altında olan hastalar (grup 2)

Tüm hastalarda tedavi öncesindeki diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve hepatit varlığı ile 0, 3, 6, 9, 12 ve 24. aylardaki açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, AST, ALT, ilaç düzeyleri, kreatinin klirensi, 24 saatlik idrarda protein ve mikroalbumin, spot idrarda protein, tam kan sayımı (hemoglobin, lökosit ve trombosit), CRP, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid değerleri kaydedildi. Hastaların kontrol muayenelerinde sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri, farklı sebeplerden ötürü başka polikliniklere başvuru ve hospitalizasyon geçmişi (yatış nedeni) ve varsa rejeksiyon hikayesi kaydedildi.

Hastaların laboratuvar değerleri, standart olarak Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda standart yöntemlerle çalışıldı.

Ayrıca her iki gruptaki hastalar nakil tarihinden parametrelerin kaydedilmeye başlandığı zamana göre (< 6 ay, 6 - 12 ay, > 12 ay) kendi içerisinde gruplandırılarak değerlendirildi.

İmmüsupresif tedavi protokollerinin vazgeçilmezlerinden olan kalsinörin inhibitörleri ve m-TOR inhibitörü tedavilerinin böbrek nakilli hastalarda greft fonksiyonu ve hastanın metabolik fonksiyon parametreleri üzerine prognozu etkileyen faktörler değerlendirilerek farkındalığın artırılması amaçlandı.

3.3 İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada verilerin değerlendirilmesinde SPSS 20 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Değişkenler ortalama \pm standart sapma ve medyan (maksimum-minimum) yüzde ve frekans değerleri kullanılmıştır. Verilerin tekrarlanan ölçümler varyans analizine uygunluğu Mauchy's Küresellik Testi ve Box-M Varyansların Homojenliği Testi ile değerlendirilmiştir. Ortalamaların karşılaştırmaları için faktöriyel düzende faktörlerden biri tekrarlanan ölçümler varyans analizi kullanılmıştır. Eğer parametrik testlerin (faktöriyel düzende tekrarlanan ölçümler varyans analizi) ön şartlarını sağlamıyorsa serbestlik derecesi düzeltmeli Greenhouse-Geisser (1959) ya da Huynh-Feldt (1976) testlerinden biri kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalar ise Düzeltilmiş Bonferroni Testi ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenler normallik ve varyansların homojenliği ön şartlarının kontrolü yapıldıktan sonra (ShapiroWilk ve Levene Testi) değerlendirilmiştir. Veri analizi yapılırken iki grup karşılaştırması için Bağımsız 2 Grup T Testi (Student's T Test), ön şartlar sağlamadığında ise Mann Whitney-U testi, üç ve daha fazla grup karşılaştırması için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD testi ile ön şartlar sağlanmadığında ise Kruskal Wallis ve çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Sürekli iki değişken arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı ile parametrik test ön şartlarını sağlamadığı durumda ise Spearman Korelasyon Katsayısı ile değerlendirilmiştir. Kategorik veriler Fisher's Exact Test ve Ki Kare testi ile analiz edilmiştir. Beklenen frekansların % 20'den küçük olduğu durumlarda bu frekansların analize dahil edilmesi için "Monte Carlo Simulasyon Yöntemi" ile değerlendirme yapılmıştır. Testlerin anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ ve $p < 0,01$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik Özellikleri:

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'na takipli, 18 yaşından büyük 189 böbrek nakilli hasta dahil edildi. Bu hastaların 58'i (% 30,7) kadın, 131'i (% 69,3) erkeklerden oluşmaktaydı.

Tablo 1. Donör özellikleri

			Canlı	Kadavra	Toplam
GRUP	ilaç değişikliği olan grup (Grup 1)	Sayı	82	12	94
		%	% 87,2	% 12,8	% 100,0
	ilaç değişikliği olmayan grup (Grup 2)	Sayı	85	10	95
		%	% 89,5	% 10,5	% 100,0
Toplam		Sayı	167	22	189
		%	% 88,4	% 11,6	% 100,0
Ki-Kare Değeri: 0,230			p=0,631		

Bu çalışmaya dahil edilen hastalardan grup 1'de 12 ve grup 2'de 10 hasta olmak üzere toplamda 22 hastaya (% 11,6) kadavradan böbrek nakli yapılmış. Geriye kalan 167 hastaya (% 88,4) canlı donörden böbrek nakli gerçekleştirilmiş (tablo 1).

27 hastada (% 14,3) kronik böbrek yetmezliğinin nedeni bilinmezken, diğer hastalardaki nedeni bilinen etiyolojik nedenler ve bunların yüzdeleri karşılaştırılmalı olarak tablo 2’de belirtildiği gibidir.

Tablo 2. Son dönem böbrek yetmezliği etiyolojisi

		DM	HT	Taş	PKBH	Nefrit	VUR	FMF	FSGS	
GRUP	GRUP 1	Sayı	6	19	6	4	17	9	1	8
		%	% 7,7	% 24,4	% 7,7	% 5,1	% 21,8	% 11,5	% 1,3	% 10,3
	GRUP 2	Sayı	7	17	5	8	12	14	0	6
		%	% 8,3	% 20,2	% 6,0	% 9,5	% 14,3	% 16,7	% 0	% 7,1
Toplam		Sayı	13	36	11	12	29	23	1	14
		%	% 8,0	% 22,2	% 6,8	% 7,4	% 17,9	% 14,2	% 0,6	% 8,6

		Alport	SLE	İg A N.pati	MPGN	Gut	TBC	İlaç	Crash Send.	
GRUP	GRUP 1	Sayı	2	1	2	2	0	0	0	1
		%	% 2,6	% 1,3	% 2,6	% 2,6	% 0	% 0	% 0	% 1,3
	GRUP 2	Sayı	4	2	2	1	2	1	3	0
		%	% 4,8	% 2,4	% 2,4	% 1,2	% 2,4	% 1,2	% 3,6	% 0
Toplam		Sayı	6	3	4	3	2	1	3	1
		%	% 3,7	% 1,9	% 2,5	% 1,9	% 1,2	% 0,6	% 1,9	% 0,6
		Ki-Kare Değeri: 12,976				p= 0,657				

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, PKBH: Polikistik Böbrek Hastalığı, VUR :Vezikouretal reflü, FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi, Send.: Sendromu, FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz, N.pati: Nefropati, TBC: Tüberküloz, MPGN: Membranoproliferatif glomerülo nefrit, SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların kronik böbrek yetmezliği nedenleri

KBY Nedeni	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
Hipertansiyon	36	19,0
Diyabetes Mellitus	15	8,1
Nefrolitiyazis	11	5,8
PKBH	12	6,3
Kronik glomerülonefrit	32	16,9
VUR	23	12,2
FMF	1	,5
Kronik interstisyel nefrit	12	6,3
Alport	6	3,2
SLE	3	1,6
İg A Nefropatisi	4	2,1
Gut	2	1,1
Tüberküloz	1	,5
İlaca bağlı	3	1,6
Crush Sendromu	1	,5
Sebebi bilinmeyen	27	14,3
Toplam	189	100,0

En sık son dönem böbrek yetmezliği nedeni olarak karşılaştığımız hastalık 36 hastada görülen hipertansiyonu, 29 hastada nefrit ve 23 hastada vezikouretal reflü (VUR) mevcuttu. Kronik glomerülonefritler içerisinde en sık fokal segmental glomerüloskleroz (14 hasta) görülmekteydi. Batı toplumlarında bilinen en sık son dönem böbrek yetmezliği nedeni olan diyabetes mellitus sıklığı çalışmamızda 15 hastada (% 8,1) mevcuttu (tablo 3).

Ülkemiz için 1995'te yapılmış kronik böbrek yetmezliği etiyolojik araştırmada toplam 5073 hasta değerlendirilmiş. 1064 hasta (% 21) kronik glomerülonefrit, 834 hasta (% 16) diyabetik nefropati, 813 hasta (% 16) hipertansiyon, 399 hasta (% 8) ürolojik nedenler (taş, obstruksiyon, VUR gibi), 359 hasta (% 7) kronik interstisyel nefrit, 228 hastada (% 5) kistik böbrek hastalıkları, 278 hastada (% 6) diğer nedeni

bilinen hastalıklar olarak bulunmuş ve 1098 hastada (% 22) her hangi bir etiyojik neden bulunamamış.(51)

4.2 Kalsinörin inhibitörü kullanımı:

Grup 2'deki hastaların çalışma süresi boyunca ve grup 1'deki hastaların nakil tarihinden sirolimus tedavisine geçilen zamana kadar kullandığı kalsinörin inhibitörleri tablo 4'de belirtildiği gibidir.

Tablo 4. Kalsinörin inhibitörü

			Kullanılan KNİ		Toplam
			Takrolimus	Siklosporin	
GRUP	ilaç değişimi olan grup (Grup 1)	Sayı	46	48	94
		%	% 48,9	% 51,1	% 100,0
	ilaç değişimi olmayan grup (Grup 2)	Sayı	55	40	95
		%	% 57,9	% 42,1	% 100,0
Toplam		Sayı	101	88	189
		%	% 53,4	% 46,6	% 100,0
			Ki-Kare: 1,524	p= 0,217	

KNİ: Kalsinörin inhibitörü

4.3 Sirolimus tedavisine geçilme nedeni:

Grup 1'deki hastaların kalsinörin inhibitörü tedavisinden sirolimus tedavisine geçilme nedeni olarak izole serum kreatinin değerinin bazal seviyesine göre yüksekliği en sık karşılaştığımız durum oldu (61 hasta). Ayrıca akut rejeksiyon ve kronik allograft nefrotoksitesi açısından 10 hastada renal biyopsi yapılmış ve kronik kalsinörin inhibitör toksitesiyle uyumlu olması sonucunda sirolimus tedavisine geçilmesine karar verilmiştir. 4 hastada nakil sürecinde yeni gelişen malignitesi olması ve kalsinörin inhibitörü yan etkileri olarak 4 hastada nöbet hikayesi, 4 hastada yeni gelişen ellerde tremor varlığı ve 5 hastada kan şekeri yüküklüğü, 5 hastada diş eti hipertrofisi ve 1 hastada hirsütizm nedeniyle sirolimus tedavisine geçilmiş (tablo 5).

Tablo 5. Grup 1'deki hastaların ilaç değişim nedenleri

İlaç değişim nedenleri	Frekans	Yüzdesi (%)
İzole serum kreatinin yüksekliği	61	64,9
Biyopsi ile kanıtlanmış kronik allogreft toksitesi	10	10,6
Malignite gelişmesi	4	4,3
Ellerde titreme	4	4,3
Nöbet	4	4,3
Diş eti hipertrofisi	5	5,3
Kan şekeri yüksekliği	5	5,3
Hirşutizm	1	1,1
Toplam	94	100,0

4.4 Akut rejeksiyon hikayesi:

Grup 1'deki 16 hastaya sirolimus tedavisine geçilmeden önceki dönemde, serum kreatinin yüksekliği sebebiyle böbrek biyopsisi yapılmış. 4 hastada akut rejeksiyon saptanmış, 10 hastanın böbrek biyopsisi sonucu kronik kalsinörin inhibitörü toksisitesiyle uyumlu gelmiş.

Takip edilme öncesi dönemde grup 2'deki hastaların 11 tanesine böbrek biyopsisi yapılmış ve 6 hastada akut rejeksiyon saptanmış.

Her iki grup arasında takip öncesi dönemde akut rejeksiyon hikayesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

			Takip öncesi yapılan böbrek biyopsisi				Toplam
			yok	Biyopsi yapılmış ama akut rejeksiyon saptanmamış	Bir kez akut T hücre aracılı rejeksiyon	İki kez akut T hücre aracılı rejeksiyon	
GRUP	Grup 1	Sayı	78	12	3	1	94
		%	% 83,0	% 12,8	% 3,2	% 1,1	% 100,0
	Grup 2	Sayı	84	5	4	2	95
		%	% 88,4	% 5,3	% 4,2	% 2,1	% 100,0
Toplam		Sayı	162	17	7	3	189
		%	% 85,7	% 9,0	% 3,7	% 1,6	% 100,0

Ki-Kare= 3,576 p= 0,361

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların takip öncesinde yapılmış böbrek biyopsi ve akut rejeksiyon hikayesi durumu

4.5 Diyabetes mellitus sıklığı:

			Diyabetes mellitus		Toplam
			Yok	var	
GRUP	ilaç değişimi olan grup (Grup 1)	Sayı	72	22	94
		%	% 76,6	% 23,4	% 100,0
	ilaç değişimi olmayan grup (Grup 2)	Sayı	75	20	95
		%	% 78,9	% 21,1	% 100,0
Toplam		Sayı	147	42	189
		%	% 77,8	% 22,2	% 100,0

Ki-Kare= 0.230 p= 0,631

Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen hastalarda takibe başlama anındaki diyabetes mellitus sıklığının karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastalarda takibe başlama anındaki diyabetes mellitus sıklığı açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$).

4.6 Hepatit sıklığı:

			Hepatit				Toplam
			yok	var	HBV	HCV	
GRUP	ilaç değişimi olan grup (Grup 1)	Sayı	86	8	2	6	94
		%	% 91,5	% 8,5	% 2,1	% 6,4	% 100,0
	ilaç değişimi olmayan grup (Grup 2)	Sayı	90	5	4	1	95
		%	% 94,7	% 5,3	% 4,2	% 1,1	% 100,0
Toplam		Sayı	176	13	6	7	189
		%	% 93,1	% 6,8	% 3,1	% 3,7	% 100,0

Ki-Kare= 5,284 p= 0,107

Tablo 8: Çalışmaya dahil edilen hastalarda takibe başlama anındaki hepatit sıklığının karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastalarda takibe başlama anındaki hepatit sıklığı açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$).

4.7 Laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması:

Araştırmamızda dzenli kontrolleri yapılan her iki gruptaki hastalardan; takibe başlama zamanı (0. ay), 3, 6, 9, 12 ve 24. aylarda serum açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ¼rik asit, AST, ALT, ilaē d¼zeyi, hemoglobin, l¼kosit, trombosit, CRP, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit d¼zeyleri değerlendirildi.

Bu laboratuvar verileri tanımlanan zaman dilimlerine g¼re ¼nce her iki grup arasında ve sonrasında kendi iēerisinde karşılaştırıldı.

Tablo 9. Takibe bařlangıē anındaki (0. ay) test sonuēları

	Grup 1	Grup 2	Toplam	t	p değeri
AKş (mg/dL)	102±57,4	98,8±31,2	100±46	,564	,573
BUN (mg/dL)	22,4±9,08	16,8±5,0	19,6±7,8	5,31	,000*
Kre (mg/dL)	1,48±0,44	1,1±0,3	1,3±0,4	7,08	,000*
Na (mEq/L)	138,43±4,49	139,7±4,2	139±4,4	-1,958	,052
K (mEq/L)	4,15±0,54	4±0,5	4,1±0,5	1,53	,127
Ca (mg/dL)	9,59±0,64	9,7±0,6	9,6±0,6	-1,038	,301
P (mg/dL)	3,10±0,82	3,1±0,6	3,1±0,7	-,282	,778
Mg(mg/dL)	1,79±0,39	1,8±0,2	1,8±0,3	-,379	,706

*p<0.05

AKş: Aēlık kan şekeri, BUN: Kan ¼re nitrojeni, Kre: Serum kreatinin, K: Serum potasyum, Ca: Serum kalsiyum, P: Serum fosfor, Mg: Serum magnezyum

Takibe başlama anındaki (0. ay) parametlerden serum kreatinin ve BUN değeri hariē her iki grupta elektrolitler, serum ¼rik asit ve aēlık kan şekeri d¼zeyleri aēısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p< 0,05). Grup 1'deki hastaların b¼y¼k bir kısmında (% 75,5) serum kreatinin ve BUN d¼zeylerinde artış olması sebebiyle sirolimus tedavisine geēildięinden her iki grup arasında serum kreatinin ve BUN değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunması beklenen sonuētur (p= 0,000).

Tablo 10. Takibe başlangıç anındaki (0. ay) test sonuçları (Devamı)

	Grup 1	Grup 2	Toplam	t	p değeri
AST (U/L)	16,1±6,8	17,3±6,5	16,7±6,7	-1,17	,241
ALT (U/L)	20,2±11,6	23,2±14,4	21,7±13,1	-1,54	,124
k.klir (mL/dk)	64,16±27,84	106±88,7	81,3±63,2	-2,25	,029*
MA (mg/gün)	180,8±243,3	1256±2835	539,4±1678	-1,79	,082
Hb (g/dL)	13,2±1,75	13,6±2,4	13,4±2,1	-1,15	,250
Total kol. (mg/dL)	192,5±38,88	192,8±44,1	192,7±41,7	-0,031	,976
HDL (mg/dL)	46,7±12,6	47,2±13,8	47±13,2	-0,16	,869
CRP (mg/L)	3,63±5,14	7,6±27,8	5,6±20,00	-1,37	,171

*p< 0.05

k.klir: Kreatinin klirensi, MA: 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, Hb: Hemoglobin, Total kol.: Total kolesterol, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP: C Reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Takibe başlama anındaki (0. ay) kreatinin klirensi değişkeninin gruplar arası ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0,029).

AST, ALT, hemoglobin, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, total kolesterol, HDL ve crp değişkenlerinde her iki grup arasında anlamlı bir değişiklik saptanılmadı (p< 0,05).

Tablo 11. Takibin 3. ayındaki test sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Toplam	t	P değeri
AKŞ (mg/dL)	98,47±27,59	99,53±33,75	98,99±30,69	-,234	,815
BUN (mg/dL)	17,86±7,631	18,06±6,972	17,96±7,29	-,180	,858
Kre (mg/dL)	1,32±0,588	1,10±0,320	1,21±0,487	3,24	,001*
Na (mEq/L)	140,1±3,252	140,4±2,753	140,2±3,014	-,773	,441
K (mEq/L)	3,83±0,447	4,05±0,393	3,94±0,434	-3,51	,001*
Ca (mg/dL)	9,452±0,6437	9,754±0,6458	9,601±0,6605	-3,145	-3,145
P (mg/dL)	2,916±0,8706	3,234±0,6043	3,073±0,7655	-2,813	-2,813
Mg(mg/dL)	2,031±0,281	1,769±0,273	1,91±0,305	3,846	,000*

*p<0.05

AKŞ: Açlık kan şekeri, BUN: Kan üre nitrojeni, Kre: Serum kreatinin,
K: Serum potasyum, Ca: Serum kalsiyum, P: Serum fosfor, Mg: Serum magnezyum

Takibin 3. ayında serum kreatinin düzeyi ve kalsiyum, fosfor ve magnezyum gibi elektrolit seviyelerinin gruplar arası ortalaması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p< 0.05).

Sirolimus tedavisine geçilmiş olan grup 1'deki hastaların serum kreatinin seviyesi ortalaması normalin biraz üst sınırında olup, grup 2'deki hastalara göre bu yükseklik anlamlı bulunmuştur. Ayrıca sirolimus tedavisi kolundaki hastalarda kalsiyum, fosfor ve potasyum gibi elektrolitlerin ortalaması normal referans aralıklarında olmasına rağmen diğer gruptaki hastalara oranla daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p< 0.05). Magnezyum değeri açısından ise grup 1'deki hastaların ortalaması grup 2'ye göre yüksek bulundu (p=,000).

Tablo 12. Takibin 3. ayındaki test sonuçları (Devamı)

	Grup 1	Grup 2	Toplam	t	p değeri
AST (U/L)	19,7±8,96	17,1±6,65	18,6±8,15	1,96	,052
ALT (U/L)	25,7±13,4	23,51±18,5	24,63±15,8	,94	,34
k.klir (mL/dk)	65,5±29,8	82,4±19,9	72,9±26,9	-1,8	,079
MA (mg/gün)	379,1±528,8	1344±2975	840,7±2099	-1,1	,281
Hb (g/dL)	12,8±1,73	13,8±2,12	13,3±2,0	-3,6	,000*
HDL (mg/dL)	54,2±17,5	46,7±11,5	50,3±15,1	2,30	,024*
CRP (mg/L)	8,9±17,5	7±16,6	7,9±17,1	,754	,452

*p< 0.05

k.klir: Kreatinin klirensi, MA: 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, Hb: Hemoglobin, total kol.: Total kolesterol, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP: C Reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Takibin 3. ayında her iki grup arasında hemoglobin ve HDL parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlılık saptandı (p< 0.05). Kalsinörin inhibitörü kullanan hastalarda hemoglobin değerleri ortalaması daha yüksek bulundu.

Tablo 13. Takibin 6. ayındaki test sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Toplam	t	P değeri
AKŞ (mg/dL)	97,7±29,57	94,3±23,35	96,1±26,62	,844	,400
BUN (mg/dL)	17,4±7,18	16,8±5,06	17,1±6,19	,653	,515
Kre (mg/dL)	1,33±0,576	1,06±0,29	1,20±0,473	3,98	,000*
Na (mEq/L)	139,4±4,04	140,6±2,82	140,1±3,52	-2,37	,019*
K (mEq/L)	3,8±0,73	4,03±0,38	3,94±0,59	-2,106	,037*
Ca (mg/dL)	9,5±0,640	9,6±0,59	9,59±0,621	-1,986	,049*
P (mg/dL)	2,95±0,7624	3,23±0,603	3,1±0,698	-2,603	,010*
Mg(mg/dL)	2,04±0,229	2,46±3,37	2,25±2,383	-,764	,448

*p<0.05

AKŞ: Açlık kan şekeri, BUN: Kan üre nitrojeni, Kre: Serum kreatinin,
K: Serum potasyum, Ca: Serum kalsiyum, P: Serum fosfor, Mg: Serum magnezyum

Takibin 6. ayında serum sodyum, potasyum, kalsiyum ve fosfor değerlerinde grup 1'deki istatistiksel olarak anlamlı olan düşüklük devam etmekteydi. Serum kreatinin seviyesi ise grup 1'de daha yüksekti (p< 0.05).

Tablo 14. Takibin 6. ayındaki test sonuçları (Devamı)

	Grup 1	Grup 2	Toplam	t	p değeri
AST (U/L)	19 ±8,7	17,7±8,7	18,4±8,7	,885	,378
ALT (U/L)	23,7±13,3	24,2±18,5	23,9±16,13	-,201	,841
k.klir (mL/dk)	67,5±26,5	70,6±31,4	68,7±28,02	-,287	,776
MA (mg/gün)	982,7±1806	1440±3118	1201±2471	-,435	,668
Hb (g/dL)	14,2±1,19	13,8±1,83	14,0±8,47	,262	,794
HDL (mg/dL)	51,06±15,7	44±10,8	47±13,7	2,22	,029*
CRP (mg/L)	5,86±7,31	4,1±6,19	4,98±6,82	1,77	,077

*p< 0.05

k.klir: Kreatinin klirensi, MA: 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, Hb: Hemoglobin, total kol.: Total kolesterol, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP: C Reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Takibin 6. ayında HDL ortalaması değişkeni gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,029).

Tablo 15. Takibin 9. ayındaki test sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Toplam	t	P değeri
AKŞ (mg/dL)	99,26±33,31	98,91±33,71	99,08±33,42	,071	,944
BUN (mg/dL)	17,8±7,31	17,5±6,29	17,7±6,80	,291	,771
Kre (mg/dL)	1,32±0,477	1,09±0,409	1,21±0,458	3,50	,001*
Na (mEq/L)	139±4,21	140±3,44	139±3,85	-1,25	,213
K (mEq/L)	3,87±0,424	4,06±0,38	3,96±0,413	-3,06	,003*
Ca (mg/dL)	9,5±0,563	9,68±0,713	9,6±0,648	-1,69	,093
P (mg/dL)	3,06±0,709	3,25±0,723	3,16±0,721	-1,69	,092
Mg(mg/dL)	2,04±0,292	1,78±0,700	1,93±0,519	2,27	,026*

*p<0.05

AKŞ: Açlık kan şekeri, BUN: Kan üre nitrojeni, Kre: Serum kreatinin,
K: Serum potasyum, Ca: Serum kalsiyum, P: Serum fosfor, Mg: Serum magnezyum

Takibin 9. ayında serum potasyum değerinde grup 1'deki istatistiksel olarak anlamlı olan düşüklük devam ederken serum kreatinin ve magnezyum seviyeleri ise grup 1'de daha yüksekti (p< 0.05).

Tablo 16. Takibin 9. ayındaki test sonuçları (Devamı)

	Grup 1	Grup 2	Toplam	t	p değeri
AST (U/L)	20,4 ±13,5	18,3±12,2	19,6±13,0	,962	,338
ALT (U/L)	25,8±18,4	27,6±44,7	26,7±34,2	-,358	,721
k.klir (mL/dk)	72,2±28,9	81,1±29,3	76,1±28,9	-,853	,400
MA (mg/gün)	582,8±596,9	1637,6±3309,7	1029,1±2205	-1,216	,236
Hb (g/dL)	13,1±1,56	13,8±1,77	13,5±1,71	-3,175	,002*
HDL (mg/dL)	51,05±14,01	45,9± 10,17	48,2±12,17	1,45	,153
CRP (mg/L)	8,95±21,77	7,8±21,9	8,37±21,7	,355	,723

*p< 0.05

k.klir: Kreatinin klirensi, MA: 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, Hb: Hemoglobin, total kol.: Total kolesterol, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP: C Reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Takibin 6. ayında hemoglobin düzeyi ortalaması değişkeni gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,02).

Tablo 17. Takibin 12. ayındaki test sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Toplam	t	P değeri
AKŞ (mg/dL)	102,05±57,57	100,93±40,40	101,48±49,50	,149	,881
BUN (mg/dL)	18,58±7,378	17,00±4,796	17,78±6,234	1,704	,090
Kre (mg/dL)	1,35±0,505	1,05±0,285	1,20±0,433	4,856	,000*
Na (mEq/L)	139,18±3,57	140,05±3,12	139,63±3,36	-1,743	,083
K (mEq/L)	3,88±0,397	4,05±0,457	3,96±0,437	-2,673	,008*
Ca (mg/dL)	9,59±0,694	9,60±0,633	9,6±0,66	-,118	,906
P (mg/dL)	3,10±0,77	3,22±0,619	3,16±0,696	-1,120	,264
Mg(mg/dL)	2,01±0,212	1,77±0,253	1,88±0,264	4,380	,000*

*p< 0.05

AKŞ: Açlık kan şekeri, BUN: Kan üre nitrojeni, Kre: Serum kreatinin,
K: Serum potasyum, Ca: Serum kalsiyum, P: Serum fosfor, Mg: Serum magnezyum

Takibin 12. ayında serum potasyum değerinde grup 1'deki istatistiksel olarak anlamlı olan düşüklük devam ederken serum kreatinin ve magnezyum seviyeleri ise grup 1'de daha yüksekti (p< 0.05).

Tablo 18. Takibin 12. ayındaki test sonuçları (Devamı)

	Grup 1	Grup 2	Toplam	t	p değeri
AST (U/L)	19,4±8,7	16,7±5,88	18,4±7,89	1,92	,056
ALT (U/L)	23,7±14,7	20,1±10,8	21,9±13,1	1,87	,062
k.klir (mL/dk)	74,04±35,8	79,18±27,21	76,2±32,11	-,433	,668
MA (mg/gün)	902±1588	800±1789	853±1652	,151	,882
Hb (g/dL)	13,27±1,88	13,69±1,48	13,4±1,704	-1,67	,097
HDL (mg/dL)	51,91±18,68	45,63± 10,83	47,93±14,23	1,17	,251
CRP (mg/L)	7,76±77,06	7,36±16,06	7,56±13,84	,191	,849

*p< 0.05

k.klir: Kreatinin klirensi, MA: 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, Hb: Hemoglobin, total kol.: Total kolesterol, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP: C Reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Takibin 12. ayında ast, alt, kreatinin klirensi, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, hemoglobin, HDL ve CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p> 0,05).

Tablo 19. Takibin 24. ayındaki test sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Toplam	t	P değeri
AKŞ (mg/dL)	98,46±49,14	98,78±39,33	98,63±44,30	-,049	,961
BUN (mg/dL)	18,6±7,21	18,49±7,452	18,59±7,317	,180	,857
Kre (mg/dL)	1,37±0,517	1,16±0,467	1,26±0,502	2,846	,005*
Na (mEq/L)	137,9±3,79	138,6±3,51	138,3±3,65	-1,15	,251
K (mEq/L)	4,06±0,447	4,06±0,417	4,06±0,431	,024	,981
Ca (mg/dL)	9,59±0,680	9,56±0,514	9,52±0,602	-1,03	,302
P (mg/dL)	3,51±3,76	3,20±0,635	3,36±2,63	,691	,490
Mg(mg/dL)	2,19±1,33	1,71±0,146	1,98±1,03	2,08	,041*

*p< 0.05

AKŞ: Açlık kan şekeri, BUN: Kan üre nitrojeni, Kre: Serum kreatinin,
K: Serum potasyum, Ca: Serum kalsiyum, P: Serum fosfor, Mg: Serum magnezyum

Takibin 24. ayında serum kreatinin ve magnezyum seviyeleri grup 1’de daha yüksekti (p< 0.05).

Tablo 20. Takibin 24. ayındaki test sonuçları (Devamı)

	Grup 1	Grup 2	Toplam	t	p değeri
AST (U/L)	19,8±10,30	18,4±10,67	19,3±10,42	,764	,446
ALT (U/L)	23,35±19,77	20,40±15,08	21,90±17,63	1,093	,276
k.klir (mL/dk)	66,11±21,42	73,35 ±19,35	68,8±20,66	-,992	,328
MA (mg/gün)	594±996,1	2241±4900	1143±2888	-1,152	,266
Hb (g/dL)	13,07±1,802	14,53±1,30	14,1±1,47	-1,31	,190
HDL (mg/dL)	54,55±16,9	45,00± 14,48	48,7±15,92	1,592	,123
CRP (mg/L)	9,82±21,33	7,15±20,48	8,4±20,86	,861	,391

*p< 0.05

k.klir: Kreatinin klirensi, MA: 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, Hb: Hemoglobin, total kol.: Total kolesterol, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP: C Reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Takibin 12. ayında ast, alt, kreatinin klirensi, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, hemoglobin, HDL ve CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p> 0,05)

Tablo 21. Aylara göre lökosit sayı ortalamaları

	İlaç değişimi olan grup (Grup 1)	İlaç değişimi olmayan grup (grup 2)	f	p
0. ay	9004,26±2353,7	8800,84±2555,9	,569	,570
3. ay	8001,30±2506,3	9186,85±2790,6	-3,050	,003*
6. ay	8301,30±2363,7	9260,85±2505,6	-2,685	,008*
9. ay	8684,11±2401,7	9445,82±2350,2	-2,157	,032*
12. ay	8783,10±2782,5	9151,74±2579,5	-,920	,359
24. ay	8350,34±2770,0	8677,31±2303,4	-,867	,387

*p< 0.05

Takibinin 3, 6, 9. aylarında her iki grup arasında bakılan lökosit ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (p< 0,05). Grup 2'de lökosit değerleri daha yüksek izlendi. 12 ve 24. aylarda bu anlamlılık ortadan kalkmıştır.

4.8 Lipid düşürücü ilaç kullanımı:

Araştırmamızda düzenli kontrolleri yapılan her iki gruptaki hastaların; takibe başlama zamanı (0. ay), 3, 6, 9, 12 ve 24. aylardaki lipid düşürücü ilaç kullanımı kaydedildi.

Tablo 22: Takibe başlama anındaki (0.ay) lipid düşürücü ilaç kullanımı

		Lipid düşürücü ilaç kullanımı		Toplam	
		Yok	var		
GRUP	ilaç değişimi olan grup (Grup 1)	Sayı	71	23	94
		%	% 75,5	% 24,5	% 100,0
	ilaç değişimi olmayan grup (Grup 2)	Sayı	70	25	95
		%	% 73,7	% 26,3	% 100,0
Toplam		Sayı	141	48	189
		%	% 74,6	% 25,4	% 100,0
		Ki-Kare= 0,085		p= 0,770	

Tablo 23: Takibin 3. ayındaki lipid düşürücü ilaç kullanımı

		Lipid düşürücü ilaç kullanımı		Toplam	
		Yok	var		
GRUP	ilaç değişimi olan grup (Grup 1)	Sayı	55	39	94
		%	% 58,5	% 41,5	% 100,0
	ilaç değişimi olmayan grup (Grup 2)	Sayı	65	27	92
		%	% 70,7	% 29,3	% 100,0
Toplam		Sayı	120	66	186
		%	% 64,5	% 35,5	% 100,0
		Ki-Kare= 2,994		p= 0,084	

Tablo 24: Takibin 6. ayındaki lipid düşürücü ilaç kullanımı

			Lipid düşürücü ilaç kullanımı		Toplam
			Yok	var	
GRUP	ilaç değişimi olan grup (Grup 1)	Sayı	42	50	92
		%	% 45,7	% 54,3	% 100,0
	ilaç değişimi olmayan grup (Grup 2)	Sayı	67	27	94
		%	% 71,3	% 28,7	% 100,0
Toplam		Sayı	109	77	186
		%	% 58,6	% 41,4	% 100,0
			Ki-Kare= 12,584	p= 0,000*	

*p< 0.05

Tablo 25: Takibin 9. ayındaki lipid düşürücü ilaç kullanımı

			Lipid düşürücü ilaç kullanımı		Toplam
			yok	var	
GRUP	ilaç değişimi olan grup (Grup 1)	Sayı	37	53	90
		%	% 41,1	% 58,9	% 100,0
	ilaç değişimi olmayan grup (Grup 2)	Sayı	67	25	92
		%	% 72,8	% 27,2	% 100,0
Toplam		Sayı	104	78	182
		%	% 57,1	% 42,9	% 100,0
			Ki-Kare= 18,685	p= 0,000*	

*p< 0.05

Tablo 26. Takibin 12. ayındaki lipid düşürücü ilaç kullanımı

			Lipid düşürücü ilaç kullanımı		Toplam
			yok	var	
GRUP	ilaç değişimi olan grup (Grup 1)	Sayı	35	53	88
		%	% 39,8	% 60,2	% 100,0
	ilaç değişimi olmayan grup (Grup 2)	Sayı	68	24	92
		%	% 73,9	% 26,1	% 100,0
Toplam		Sayı	103	77	180
		%	% 57,2	% 42,8	% 100,0
Ki-Kare= 21,417 p= 0,000*					

*p< 0.05

Tablo 27. Takibin 24. ayındaki lipid düşürücü ilaç kullanımı

			Lipid düşürücü ilaç kullanımı		Toplam
			yok	var	
GRUP	ilaç değişimi olan grup (Grup 1)	Sayı	36	52	88
		%	% 40,9	% 59,1	% 100,0
	ilaç değişimi olmayan grup (Grup 2)	Sayı	65	28	93
		%	% 69,9	% 30,1	% 100,0
Toplam		Sayı	101	80	181
		%	% 55,8	% 44,2	% 100,0
Ki-Kare= 15,400 p= 0,000*					

*p< 0.05

Her iki gruptaki hastaların anti-lipidemik ilaç kullanımı açısından ilk 3 ay içerisinde gözlemlenmeyen 6. aydan başlayarak 24. ayın sonuna kadar istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p= 0,000$).

Sirolimus kullanan hastaların (grup 1) 24 aylık takibi sonucunda antilipidemik ilaç kullanma oranı % 24,5'ten % 59,1'e; kalsinörin inhibitörü tedavisi kolunda olan hastalarda (grup 2) % 26,3'ten % 44,2'ye çıkmıştır.

Tablo 28. LDL değeri ortalamalarının 24 aylık takibi

	İlaç değişimi olan grup (Grup 1)	İlaç değişimi olmayan grup (grup 2)	f	p
0. ay	114,92±40,21	112,06±32,04	,537	,592
3. ay	132,72±46,51	109,71±30,89	3,895	,000*
6. ay	139,36±41,07	107,29±38,63	5,381	,000*
9. ay	131,28±40,49	111,31±34,94	3,541	,001*
12. ay	129,95±38,46	109,45±32,64	3,730	,000*
24. ay	128,71±37,35	111,06±38,09	3,102	,002*

*** $p < 0.05$**

Takibinin 3. ayından itibaren 24. ayın sonuna kadar her iki grup arasında bakılan "düşük dansiteli lipoprotein" (LDL) ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur ($p < 0,05$). Grup 1'deki LDL ortalaması değerleri grup 2'ye göre daha yüksek izlendi.

Tablo 29. Aylara göre trigliserit düzeyi ortalamaları

	İlaç değişimi olan grup (Grup 1)	İlaç değişimi olmayan grup (grup 2)	f	p
0. ay	170,40±78,77	161,16±66,82	,864	,389
3. ay	222,86±154,96	177,97±99,31	2,305	,022*
6. ay	222,05±105,84	164,53±102,65	3,691	,000*
9. ay	220,90±140,95	164,42±79,53	3,306	,001*
12. ay	223,72±150,24	162,18±82,27	3,376	,001*
24. ay	210,67±118,60	168,75±85,17	2,683	,008*

***p< 0.05**

Takibinin 3. ayından itibaren 24. ayın sonuna kadar her iki grup arasında bakılan "trigliserit" ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur ($p < 0,05$). Grup 1'deki trigliserit ortalaması değerleri grup 2'ye göre daha yüksek izlendi.

4.9 ACEİ/ARB kullanımı:

Araştırmamızda düzenli kontrolleri yapılan her iki gruptaki hastaların; takibe başlama zamanı (0. ay), 3, 6, 9, 12 ve 24. aylardaki ACEİ/ARB kullanımı kaydedildi.

Tablo 30: Her iki grupta 0. aydaki ACEİ/ARB kullanımı

		ACEİ/ARB kullanımı		Toplam	
		yok	var		
GRUP	ilaç değişimi olan grup (Grup 1)	Sayı	65	29	94
		%	% 69,1	% 30,9	% 100,0
	ilaç değişimi olmayan grup (Grup 2)	Sayı	67	28	95
		%	% 70,5	% 29,5	% 100,0
Toplam		Sayı	132	57	189
		%	% 69,8	% 30,2	% 100,0
		Ki-Kare= 0.043		p= 0,837	

ACEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

Tablo 31. Her iki grupta 3. aydaki ACEİ/ARB kullanımı

		ACEİ/ARB kullanımı		Toplam	
		yok	var		
GRUP	ilaç değişimi olan grup (Grup 1)	Sayı	57	37	94
		%	% 60,6	% 39,4	% 100,0
	ilaç değişimi olmayan grup (Grup 2)	Sayı	57	35	92
		%	% 62,0	% 38,0	% 100,0
Toplam		Sayı	114	72	186
		%	% 61,3	% 38,7	% 100,0
		Ki-Kare= 0,034		p= 0,854	

ACEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

Tablo 32: Her iki grupta 9. aydaki ACEİ/ARB kullanımı

		ACEİ/ARB kullanımı		Toplam	
		yok	var		
GRUP	ilaç değişimi olan grup (Grup 1)	Sayı	37	53	90
		%	% 41,1	% 58,9	% 100,0
	ilaç değişimi olmayan grup (Grup 2)	Sayı	55	37	92
		%	% 59,8	% 40,2	% 100,0
Toplam		Sayı	92	90	182
		%	% 50,5	% 49,5	% 100,0
		Ki-Kare= 6,345		p= 0,012*	

p< 0.05*Tablo 33. Her iki grupta 24. aydaki ACEİ/ARB kullanımı**

		ACEİ/ARB kullanımı		Toplam	
		yok	var		
GRUP	ilaç değişimi olan grup (Grup 1)	Sayı	31	58	89
		%	% 34,8	% 65,2	% 100,0
	ilaç değişimi olmayan grup (Grup 2)	Sayı	56	37	93
		%	% 60,2	% 39,8	% 100,0
Toplam		Sayı	87	95	182
		%	% 47,8	% 52,2	% 100,0
		Ki-Kare= 11,744		p= 0,001*	

***p< 0.05**

ACEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

Her iki gruptaki hastaların ACE/ARB kullanımını açısından ilk 6 ay içerisinde gözlemlenmeyen 9. aydan başlayarak 24. ayın sonuna kadar istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p= 0,001$).

Sirolimus kullanan hastaların (grup 1) 24 aylık takibi sonucunda ACEİ/ARB kullanma oranı %30,9'dan %65,2'ye çıkarken; kalsinörin inhibitörü tedavisi kolundaki hastalarda (grup 2) %29,5'ten %39,8'e çıkmıştır.

Tablo 34. 'Spot idrar proteini değeri' ortalamalarının aylara göre sonucu

	İlaç değışimi olan grup (Grup 1)	İlaç değışimi olmayan grup (grup 2)	f	p
0. ay	26,12±49,963	28,24±72,143	-,235	,814
3. ay	49,73±61,837	28,53±64,788	2,283	,024*
6. ay	59,24±82,185	21,81±45,383	3,856	,000*
9. ay	51,69±64,820	22,50±47,854	3,430	,001*
12. ay	47,13±58,123	22,55±54,225	2,926	,004*
24. ay	43,10±55,601	15,05±32,998	4,147	,000*

*** $p < 0.05$**

ACEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

Takibinin 3. ayından itibaren 24. ayın sonuna kadar her iki grup arasında bakılan "spot idrar proteini" ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur ($p < 0,05$). Grup 1'deki "spot idrar proteini" ortalaması değerleri grup 2'ye göre daha yüksek izlendi.

4.10 Serum ürik asit değeri ve allopürinol kullanımı:

Tablo 35. Serum ürik asit değeri ortalamalarının aylara göre sonucu

	İlaç değışimi olan grup (Grup 1)	İlaç değışimi olmayan grup (grup 2)	f	p
0. ay	6,43±1,59	6,10±1,74	1,34	0,18
3. ay	5,44±1,38	6,21±1,62	-3,45	0,00*
6. ay	5,55±1,43	6,05±1,53	-2,27	0,02*
9. ay	5,65±1,64	6,28±1,59	-2,60	0,01*
12. ay	5,80±1,50	6,01±1,42	-0,97	0,33
24. ay	5,76±1,52	6,30±1,67	-2,21	0,03*

*p< 0.05

Tablo 36: Her iki grupta 24. aydaki allopürinol kullanımı

			Allopürinol		Toplam
			yok	var	
GRUP	ilaç değışimi olan grup (Grup 1)	Sayı	63	25	88
		%	% 71,6	% 28,4	% 100,0
	ilaç değışimi olmayan grup (Grup 2)	Sayı	63	30	93
		%	% 67,7	% 32,3	% 100,0
Toplam		Sayı	126	55	181
		%	% 69,6	% 30,4	% 100,0

Ki-Kare= 0,574 p= 0,639

Takibinin 3, 6, 9 ve 24. aylarında her iki grup arasında bakılan ürik asit ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (p< 0,05). Grup 2'de ürik asit değeri daha yüksek izlendi. 24. Aydaki allopürinol kullanımında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p> 0,05).

4.11 Akut rejeksiyon atağı:

Her iki grup arasında 24 aylık takip süresi içerisinde rejeksiyon atağı gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanılmadı ($p > 0,05$).

4.12 Poliklinik başvurusu ve hospitalizasyon:

Her iki grup arasında 24 aylık takip süresi içerisinde poliklinik başvurusu ve hospitalizasyon sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanılmadı ($p > 0,05$).

4.13 Varyans analizleri sonucu:

Her iki gruptaki hastalar değişkenlerin varyans analizi (ANOVA testi) yapılarak, kendi grubu içerisinde nakil tarihinden ilaç değişim süresine göre 0 - 6 ay, 6 - 12 ay ve > 12 ay şeklinde üç gruba ayrılarak karşılaştırıldı.

Her iki gruptaki hastalarda ilaç değişim zamanı (0. ay), 3, 6, 9, 12 ve 24. aylarda bakılan ürik asit, BUN, kreatinin, kreatinin klirensi, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, HDL, LDL ve trigliserit parametrelerinde üç alt grupta da anlamlı bir farklılık saptanmadı.

		Sayı	Ortalama	f	p
0. ay akş değeri	0 - 6 ay	8	117,75±35,85	2,83	0,06
	6 - 12 ay	27	104,44±40,71		
	> 12 ay	60	93,70±23,96		
	Toplam	95	98,78±31,16		

Akş: Açlık kan şekeri

		Sayı	Ortalama	f	p
9. ay akş değeri	0 - 6 ay	8	126,13±58,76	3,57	0,03*
	6 - 12 ay	26	103,23±34,08		
	> 12 ay	57	94,11±27,26		
	Toplam	91	99,53±33,75		

*p< 0.05

		Sayı	Ortalama	f	p
12. ay akş değeri	0 - 6 ay	8	109,13±18,70	2,66	0,08
	6 - 12 ay	25	114,84±68,60		
	> 12 ay	57	93,68±19,62		
	Toplam	90	100,93±40,41		

		Sayı	Ortalama	f	p
24. ay akş değeri	0 - 6 ay	8	101,88±27,85	1,89	0,16
	6 - 12 ay	26	110,73±61,87		
	> 12 ay	58	93,00±24,39		
	Toplam	92	98,78±39,33		

Tablo 38: Grup 2'deki hastaların nakil tarihinden ilaç değişim süresine göre üç alt gruba ayrılması sonucu takip anı (0. ay), 9, 12 ve 24. aylarda bakılan açlık kan şekeri değerleri

Kalsinörin inhibitörü tedavisi başlanan hastalarda ilk 9 aylık dönemde bakılan açlık kan şekeri ortalaması, 9. ay sonrasında göre belirgin yüksek saptanılırken (p: 0,03); 12. aydan sonra bu etki ortadan kalkmıştır.

4.14 'ALT' değerinin karşılaştırması:

Grup 1	Ortalama	f	p
0. ay ALT	20,228±11,357	2,217	0,052
3. ay ALT	25,582±13,716		
6. ay ALT	23,316±12,990		
9. ay ALT	25,329±18,013		
12. ay ALT	24,301±15,169		
24. ay ALT	23,818±20,388		

Grup 2	Ortalama	f	p
0. ay ALT	23,79±15,82	1,33	0,25
3. ay ALT	23,77±19,46		
6. ay ALT	24,41±19,44		
9. ay ALT	28,41±48,88		
12. ay ALT	20,51±11,64		
24. ay ALT	20,45±15,51		

Tablo 39: Grupların kendi içerisinde 'ALT' parametresinin karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2'deki 'ALT' değişkeni ölçüm zamanları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

4.15 Hemoglobin, lökosit ve trombosit değerinin karşılaştırması:

Tablo 40: Grup 1'deki hastaların kendi içerisinde 'tam kan sayımı' parametrelerinin karşılaştırılması

Grup 1	Ortalama	f	p
0. ay Hb	13,29±1,77	0,90	0,48
3. ay Hb	12,90±1,76		
6. ay Hb	14,43±1,63		
9. ay Hb	13,12±1,56		
12. ay Hb	13,28±1,88		
24. ay Hb	13,11±1,80		

Hb: Hemoglobin

Grup 1	Ortalama	f	p
0. ay lökosit	9021,34±2379,90	3,86	0,00*
3. ay lökosit	8041,98±2532,61		
6. ay lökosit	8388,90±2408,32		
9. ay lökosit	8653,78±2459,43		
12. ay lökosit	8860,49±2778,60		
24. ay lökosit	8317,44±2861,18		

*p< 0.05

Grup 1	Ortalama	f	p
0. ay platelet	247856,10±66357,17	1,92	0,09
3. ay platelet	258406,10±73318,78		
6. ay platelet	268158,54±88994,86		
9. ay platelet	262890,24±67344,70		
12. ay platelet	260812,20±72138,50		
24. ay platelet	263208,54±89042,25		

Tablo 41: Grup 2'deki hastaların kendi içerisinde 'tam kan sayımı' parametrelerinin karşılaştırılması

Grup 2	Ortalama	f	p
0. ay Hb	13,64±2,40	0,55	0,74
3. ay Hb	13,89±1,96		
6. ay Hb	13,98±1,70		
9. ay Hb	13,84±1,77		
12. ay Hb	13,77±1,52		
24. ay Hb	14,70±1,81		

Hb: Hemoglobin

Grup 2	Ortalama	f	p
0. ay lökosit	8900,24±2559,807	,36	,55
3. ay lökosit	9242,26±2737,887		
6. ay lökosit	9330,12±2457,814		
9. ay lökosit	9434,76±2370,902		
12. ay lökosit	9265,24±2618,840		
24. ay lökosit	8698,21±2225,951		

Grup 2	Ortalama	f	p
0. ay platelet	262666,67±74348,79	0,86	0,51
3. ay platelet	264440,48±72032,35		
6. ay platelet	290559,52±296242,59		
9. ay platelet	267047,62±63736,45		
12. ay platelet	264535,71±63582,12		
24. ay platelet	253797,62±64352,71		

Grup 1 için ölçüm zamanları arasında lökosit değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$). lökosit değerlerinin ortalaması normal sınırlar içerisinde olmakla beraber, lökosit sayısında azalma eğilimi mevcuttur.

Her iki grupta hemoglobin ve platelet değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

4.16 Sistolik ve diyastolik tansiyon değerinin karşılaştırması:

Tablo 42: Grup 1'deki hastaların kendi içerisinde sistolik ve diyastolik tansiyon parametrelerinin karşılaştırılması

Grup 1	Ortalama	f	p
0. ay sistolik tansiyon	127,80±16,87	2,30	0,04*
3. ay sistolik tansiyon	129,46±22,92		
6. ay sistolik tansiyon	125,12±17,70		
9. ay sistolik tansiyon	123,27±14,59		
12. ay sistolik tansiyon	124,29±14,48		
24. ay sistolik tansiyon	124,64±15,94		

*p< 0.05

Grup 1	Ortalama	f	p
0. ay diyastolik tansiyon	77,50±13,41	2,71	0,02*
3. ay diyastolik tansiyon	78,04±17,20		
6. ay diyastolik tansiyon	75,06±14,45		
9. ay diyastolik tansiyon	75,48±13,66		
12. ay diyastolik tansiyon	73,24±14,98		
24. ay diyastolik tansiyon	72,80±14,32		

*p< 0.05

Grup 1'deki hastaların (sirolimus tedavisine geçilen hastalar) 24 aylık takibinde istatistiksel olarak anlamlı sistolik ve diyastolik tansiyon ortalamalarında dűřme saptandı (sırasıyla p: 0,04 ve p: 0,02).

Tablo 43: Grup 2'deki hastaların kendi içerisinde sistolik ve diyastolik tansiyon parametrelerinin karşılaştırılması

Grup 2	Ortalama	f	p
0. ay sistolik tansiyon	127,18±17,90	4,57	0,00*
3. ay sistolik tansiyon	125,82±16,14		
6. ay sistolik tansiyon	127,88±17,40		
9. ay sistolik tansiyon	127,65±17,47		
12. ay sistolik tansiyon	129,53±18,91		
24. ay sistolik tansiyon	121,18±13,49		

*p< 0.05

Grup 2	Ortalama	f	p
0. ay diyastolik tansiyon	76,12±15,34	0,43	0,52
3. ay diyastolik tansiyon	76,41±13,24		
6. ay diyastolik tansiyon	77,41±14,65		
9. ay diyastolik tansiyon	79,47±12,77		
12. ay diyastolik tansiyon	88,47±10,15		
24. ay diyastolik tansiyon	72,71±11,92		

Kalsinörin inhibitörü kullanan gruptaki hastalarda 24. ay sonunda sistolik tansiyon değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p: 0,00). Diyastolik tansiyon açısından aynı etki söz konusu değildir (p: 0,52).

Tablo 44: Her iki grupta ACEİ/ARB kullanmayan hastaların 24. ay sonundaki sistolik ve diyastolik kan basıncı karşılaştırılması

GRUP		Sayı	Ortalama	Standart Sapma	f	p
24. ay sistolik tansiyon	Grup 1	31	123,55	12,92	0,86	0,39
	Grup 2	56	120,98	13,63		
24. ay diyastolik tansiyon	Grup 1	31	73,39	14,05	0,62	0,53
	Grup 2	56	71,61	11,99		

*p< 0.05

Her iki grupta 24. ayın sonunda ACEİ/ARB tedavisinden bağımsız olarak sistolik ve diyastolik kan basıncı farklılığı üzerine istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (sırasıyla p değerleri 0,39 ve 0,53).

5. TARTIŞMA

Kombinasyonlar halinde verilen ana immunsupresif ilaçlar; kortikosteroidler (oral prednizolon), azatioprin, mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum, siklosporin, takrolimus, everolimus, sirolimus ve belataceptten oluşmaktadır.(52) İdame immunsupresif tedavi için, bildiri yapılmış en uygun tedavi protokolü diye kabul edilmiş bir tedavi şekli henüz yoktur. ABD’de % 85 hastaya takrolimus ve mikofenolat mofetil tedavisi verilirken, bu hastaların % 58’ine eş zamanlı olarak kortikosteroid verilmektedir.(53) Kalsinörin inhibitörleri; 1980’lerin başında organ nakli tedavisinde kullanılmaya başlanılmasından sonra greft üzerine olumlu etkileri belirlendikten sonra indüksiyon ve idame tedavisinin değişilmez elemanı olmuştur.

Kardiyovasküler risk profilini daha uygun hale getirmek ve nefrotokside kaçınmak için hastaya özğü uygun kalsinörin inhibitörü tedavisi ve bu ilaçların uygun kan seviyesi belirlenmelidir.

Nakil sonrası ilk üç aylık dönemde akut rejeksiyon ve greft kaybı riski en fazladır. Bu dönemde verilen immunsupresif tedavi dozu fazla olmalıdır. Tedavi bağlı gelişebilecek en ciddi yan etkilerden olan enfeksiyon ve malignite gelişimi konusunda dikkatli olunmalıdır. Bu yan etkilerin sıklığı verilen immunsupresif tedavi toplam dozuyla orantılıdır. Greft ömrü; hastanın yaşı, obezite varlığı, böbrek hastalığının nedeni (diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi), etnik özellikler, hiperlipidemi varlığı ve gecikmiş greft fonksiyonu gibi etkenlerden etkilenir. Ayrıca hastanın duyarlılaşmış olması (antikor aracılı rejeksiyon hikayesinin olması), geçirilen akut rejeksiyon atakları sayısı, ilk kez böbrek naklinin yapılması veya retransplantasyon durumu varlığı, HLA (human leukocyte antigen; insan lökosit antijeni) uyumsuzluğunun derecesi ve transplantasyon sırasında lenfosit azaltıcı ajan verilme durumu gibi immunolojik faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle nakilden sonraki ilk 6-12 ay dönemde kalsinörin inhibitörleri tedavi dozunun azaltılması transplantasyon sonrası gelişebilecek geç greft kaybını önlemek için önemli olduğu belirtilmiştir.(54) Bu sebeplerden ötürü immunsupresif tedavide verilen ilaçlar hastaya özğü kişiselleştirilerek verilmelidir. Üçlü immunsupresif tedavi rejimiyle (kalsinörin inhibitörü + antiproliferatif ajan + kortikosteroid tedavisi) nakilden sonraki ilk bir yıl içerisinde % 90’ın üzerinde greft fonksiyonunun devamı ve % 20’nin altında akut rejeksiyon süreci tanımlanmıştır. Sirolimus

tedavisine bağlı yara iyileşmesinde gecikme olabileceği, lenfosel görölme sıklığında artış ve greft böbrek fonksiyonunda gecikme görülebilmesi nedeniyle çoğu merkezde olduğu gibi bizim hastanemizde de primer immunsupresif tedavide tercih edilmemektedir. Hastanemizde nakil idame tedavisinde uygulanan protokol kalsinörin inhibitörü tedavisinin yanına antiproliferatif ajan ve düşük doz kortikosteroid tedavisi verilmesi şeklindedir. Kalsinörin inhibitörlerine bağlı gelişebilecek komplikasyonlar ve hastada nakil sürecinde gelişebilecek kardiyometabolik durum değişkenliğine göre tedavinin kesilip, sirolimus (m-TOR inhibitörü) tedavisine geçilen hastalar olmaktadır.

Bizim çalışmamızdaki hastalar kalsinörin inhibitörü tedavisinden m-TOR inhibitörü tedavisine geçilmiş olan hastalar (Grup 1) ve kalsinörin inhibitörü tedavisine devam eden hastalar (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup 1'deki hastalara dahil edilebilecek everolimus (bir m-TOR inhibitörü olan sirolimus analogu) kullanan hastalar için merkezimizde takip süresi < 24 ay olduğu için çalışmaya sadece sirolimus kullanan hastalar dahil edilmiştir.

Hastaların takibi sürecinde sadece grup 1'deki 1 hastada greft kaybı (% 0,52) gerçekleşti. Her iki grupta da mortaliteye rastlanılmadı. Her iki grup arasında 24 aylık takip süresi içerisinde akut rejeksiyon atağı gelişmesi hospitalizasyon sıklığı, geçirilen enfeksiyonlar ve enfektif şikayetlerle polikliniğe başvuru sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Böbrek nakilli hastalarda genel topluma kıyasla kardiyovasküler hastalık gelişme riski artmıştır. Bu artışa sebep olabilecek öncelikli nedenler hipertansiyon, dislipidemi ve diyabetes mellitus görölme sıklığının artmış olmasıdır.

Greft fonksiyonu normal veya normale yakın olan durumlarda nakilli hastalarda sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri dislipidemidir. Yapılan bir çalışmada nakil sonrası 6. ayda yaklaşık % 45 hastada LDL seviyesi >100 mg/dl ve ortalama trigliserid seviyesi 142 mg/dl bulunmuş. Hastaların % 41'inde eş zamanlı statin tedavisi verilme ihtiyacı olmuş.(55)

Bizim çalışmamızda sirolimus tedavi kolundaki hastaların trigliserit değeri ortalaması tedavi öncesi dönemde 170,40 mg/dl iken, 24 aylık tedavi süresi sonucunda 210,67 mg/dl'ye çıkmıştır; kalsinörin inhibitörü tedavi kolunda ise takibe

başlama anında 161,16 mg/dl, 24. ay takip süresinde 168,75 mg/dl olarak bulunmuştur.

LDL değeri ortalaması grup 1'deki hastalarda tedaviye geçiş öncesi dönemde 114,92 mg/dl iken, 24. ay takip süresinde 128,71 mg/dl'ye çıkmıştır; grup 2'deki hastalarda ise takibe başlama anında 112,06 mg/dl, 24. aydaki takibinde 111,06 mg/dl olarak bulundu.

Antilipidemik ilaç kullanma oranı ise grup 1'deki hastalarda % 24,5'ten % 59,1'e; grup 2'deki hastalarda ise % 26,3'ten % 44,2'ye çıkmıştır.

Kalsinörin inhibitörü tedavisinden sirolimusa geçilen hastalarda dislipidemiye yatkınlık daha fazla olmaktadır. LDL yüksekliği ve hipertrigliseridemi kardiyovasküler hastalık ve greft böbrek fonksiyonu üzerine olumsuz etki yaratabileceği için sirolimus verilen hastaların lipid panel testlerinin yakın takip edilmesi gerektiği bilinmektedir.(56)

Nakil sonrası yeni gelişen diyabetes mellitus varlığı; greft fonksiyonunda ve hastanın yaşam süresinde azalma ile greft kaybı gelişiminin en önemli nedenlerinden biridir.(57) Her iki kalsinörin inhibitörü (siklosporin ve takrolimus) nakil sonrası dönemde diyabetes mellitus gelişimine sebep olabilir. Yapılan çalışmalarda takrolimusun siklosporine göre daha fazla diyabetojenik ilaç olduğu belirtilmiş. Yapılan bir çalışmada takrolimus seviyesinin >15 ng/ml'nin üzerinde olduğu durumlarda 1 yıl içerisinde glukoz intoleransı % 15; yeni diyabetes mellitus gelişimi ise % 32 oranında görülmüş.(58) Sirolimus tedavisinin de diyabetojenik özelliği vardır ve yapılan bir çalışmada kalsinörin inhibitörlerinde sirolimus tedavisine geçilen vakalarda insülin direncinde artış görüldüğü bildirilmiştir.(59)

Diyabetik nefropatili hastalarda, nakil zamanının yaşam süresi üzerine etkisi önemlidir. Preemptif transplantasyon yapılan diyabetik nefropatili hastalardaki yaşam süresinin diyaliz tedavisine başlanmış diyabetik hastalara oranla daha uzun olduğu gösterilmiş. Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk'nın altına düşen diyabetik nefropatili hastaların nakil yapılabilen bir merkezde takip edilmesi daha uygun görülmektedir. Bu hasta grubunda tercihen canlı donörden nakil yapılması greft fonksiyonu süresi açısından önemlidir.

Diyabete bağlı oluşan son dönem böbrek yetmezliğinde nakil tedavisi diyaliz tedavilerine göre daha üstündür. ABD'deki böbrek veri sistemindeki bilgilere göre

preemptif renal transplantasyon yapılmış diyabetik hastalar diyabetik nefropatili böbrek nakli bekleyen hastalarla (bu hastalar nefropati süresine göre 6-12 ay, 12-24 ay, 24-36 ay, 36-48 ay, > 48 ay olmak üzere kendi içerisinde gruplara ayrılmış) sağkalım açısından karşılaştırılmış. Mortalite riskinde sırasıyla % 21, 28, 41, 53 ve 72 artış bulunmuş.

Diyabetik renal transplantasyonlu hastalarda böbrek dışı vasküler hastalıkların yanı sıra bakteriyel ve fungal enfeksiyonların daha sık görülmesi sebebiyle beklenen yaşam süresi diyabetik olmayanlara göre daha düşüktür.

Bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonunda 15 hastada (% 8,1) son dönem böbrek yetmezliği etiolojisinde diyabetes mellitus rol oynamaktaydı. Takibe başlangıç anlarında (0. ayda) her iki grupta sırasıyla % 23 ve % 21 diyabet varlığı bilinmekteydi. Grup 1’de takip edilen 5 hastada ise daha önceden kalsinörün inhibitörü kullanımına bağlı olduğu düşünülen kontrolsüz diyabetes mellitus gelişmesi nedeniyle sirolimus tedavisine geçilmişti. 24 aylık takip süresince ise her iki grup arasında açlık kan şekeri düzeyi takiplerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanılmadı ($p > 0,05$). Takip sürecinde grup 1’de 5 hasta ve grup 2’de 2 hasta olmak üzere toplamda 7 hastada kontrol edilebilir düzeyde kan şekeri yüksekliği saptandı. Nakil anından takibe başlama anına göre her iki grup kendi içerisinde < 6 ay, 6-12 ay ve > 12 ay olarak değerlendirildiğinde sirolimus tedavisi verilen hastalar (grup 1) arasındaki alt grup analizinde; her üç grupta 24 aylık takip süresince kan şekeri ortalamasında fark saptanmadı. Kalsinörün inhibitörü tedavisi verilen hastalar (grup 2) arasındaki alt grup analizinde; erken takibe başlanan grupta (< 6 ay) ilk dokuz aylık takipleri sürecinde; diğer iki alt gruplara göre kan şekeri ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ($p:0,03$). Takibin 12. ayından itibaren ise kan şekeri ortalamasındaki bu anlamlı yükseklik devam etmedi. Bu durum kalsinörün inhibitörlerinin sirolimusa göre daha fazla diyabet gelişimini tetikleyebileceğini gösteriyor. Ayrıca nakil sonrası ilk 1 yıl rejeksiyon atağı gelişmesini önlemek için verilen yoğun ve yüksek dozda immunsupresif tedavi rejimlerinin diyabet gelişimi açısından önemli risk faktörü olduğu unutulmamalıdır. Tedricen azaltılan kalsinörün inhibitörü ve prednizolon tedavi dozları, bazı hastalarda başlanılan medikal tedavinin etkisi ve hastaların bu konuda farkındalığının artırılmasından ötürü olduğu düşünülen takibinin 24. ayında ise her iki grup için bu

üç alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p:0,15 ve p: 0,16).

Sirolimus kullanan hastalarda proteinüri ve glomerülopati gibi yan etkiler görülebilir. Bu duruma yol açan başlıca nedenler tübüler protein reabsorbsiyonunun azalması, podosit disregülasyonu ve VEGF'nin (Vascular endothelial growth factor; damar endoteli büyüme faktörü) aşırı salınımı sonucu hücre duvarı geçirgenliğinde artışa ilaveten FSGS gelişimi olarak belirtilmiştir.(60;61;62)

Kalsinörin inhibitörleri tedavisinden sirolimus tedavisine geçilmiş 68 hastada yapılan retrospektif çalışmada ilaç değişimi öncesinde ve sonrasındaki 3, 6, 12 ve 24. aylardaki proteinüri varlığı araştırılmış. Bazal proteinüri seviyesi 360 mg/gün iken proteinüri düzeyi sırasıyla 1350, 1670, 1270 ve 1140 mg/gün'e yükselmiş. Sirolimus tedavisi kesilen 19 hastada proteinüri ortalaması 1950 mg/gün'den 900 mg/gün'e düşmüş. Sonuçta; kalsinörin inhibitörüyle tedavi edilen böbrek nakilli hastalarda sirolimus tedavisine geçildiğinde geri dönüşümlü olarak proteinürinin gelişebileceği belirtilmiştir. Kalsinörin inhibitörlerine bağlı azalan renal kan akımı sirolimus tedavisiyle artabilir, zamanla serum kreatinin seviyesinde azalma görülmesi böbrek kan akışı artışı sonucu karşımıza çıkabilir. Bu durum proteinüri gelişiminde hemodinamik mekanizmaların önemli rol oynadığını göstermektedir.(63)

Bizim çalışmamızda grup 1'deki hastalardaki "spot idrar proteini" ortalaması değerleri takibin 3. ayından 24. ayın sonuna kadar grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunması literatürdeki bu çalışmayla uyumludur (24. ay sonundaki p: 0,00). Proteinürisi gelişen hastaların medikal tedavisine ACEİ veya ARB verilerek, ödem ve proteinüri miktarı azaltılmaya çalışılmıştır. İki hastada (% 2,12) takibin 6. ayında sirolimus tedavisi kesilmek zorunda kalınmış. Hastaların birinde 5800 mg/gün proteinüri gelişmesi ve masif ödem saptanılması sonucu medikal tedavi sonlandırılmıştır. Diğer hastada ise 900 mg/gün proteinüri ve kontrol edilemeyen pretibial ödem varlığı nedeniyle sirolimus tedavisi kesilmiş.

Çalışmamızda kalsinörin inhibitörü tedavisinden sirolimusa geçilen hastalarda proteinüri görülme sıklığı fazla olarak bulundu. Proteinürinin greft böbrek fonksiyonu üzerine doğrudan olumsuz etkisi bilindiği için, sirolimus kullanan hastaların kontrolünde idrarda protein varlığı açısından tetkik edilmesi gerekmektedir. Bu bilgiler ışığında proteinüri varlığında başlanacak olan ACEİ veya

ARB'lerin medikal tedaviye eklenmesi durumunda; ilaç yan etkileri açısından da dikkat edilmelidir. İlaç başlangıç döneminde daha sık olmak üzere üre, kreatinin ve elektrolit takiplerinin yapılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Günümüzde çoğu merkezde; biyopsi ile kanıtlanmış kronik allograft nefropati varlığında veya kronik allograft nefropati şüphesi ihtimalinin yüksek olduğu durumlarda biyopsi yapılmadan, kalsinörin inhibitörü tedavisinden sirolimus tedavisine geçilmektedir.(64) Bizim hastanemizde de benzer uygulama yapılmaktadır ve yaptığımız çalışmadaki grup 1'e dahil edilen 10 hastada (% 10,6) biyopsi ile kanıtlanmış kronik allograft nefropati saptanırken; 61 hastada (% 64,9) biyopsi yapılmadan KAN şüphesi bulunmaktaydı.

Nakil anından takibe başlama anına göre her iki grup kendi içerisinde < 6 ay, 6-12 ay ve > 12 ay olarak ek 3 farklı gruplara ayrıştırılarak değerlendirildiğinde; 24 aylık takipte bu gruplar arasında BUN, kreatinin, kreatinin klirensi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0,05).

Nakil sonrası ilk 6 ay içerisinde sirolimus tedavisine geçilen grup 1'deki 13 hastanın takip anı kreatinin değeri ortalaması 1,45 mg/dl iken, 24. ay sonundaki ortalaması 1,16 mg/dl'ye gerilemiştir. Bu oran 6-12 ay'lık olan gruptaki 10 hastada takip başlangıç anında 1,46 mg/dl iken 24. ay sonunda 1,23 mg/dl'ye gerilemiştir. > 12 ay olan gruptaki 71 hastada başlangıç anında 1,46 mg/dl iken 24. ay sonundaki kreatinin değeri ortalaması 1,44 mg/dl olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda, nakilden sonraki ilk bir sene içerisinde kalsinörin inhibitörü tedavisinden sirolimus tedavisine geçilmesinin böbrek fonksiyon testleri üzerine olumlu etki yapabileceği gösterilmiştir. 12. aydan sonra yapılan tedavi değişiminin kreatinin seviyesi üzerine etkisi olmamaktadır. Grup 1'de çoğunluğunu > 12 ay sonrası ilaç değişimi yapılan hastalar bulunmaktaydı (73 hasta). Bu hastalardaki ilaç değişiminin major nedeni kronik allograft nefropati şüphesi veya varlığıydı.

Durumu stabil olan kalsinörin inhibitörü kullanan böbrek nakil alıcılarında ilaca bağlı toksite gelişmeden, sirolimus tedavisine erken dönemde (< 12 ay) geçilmesi greft böbrek ömrünü ve hasta sağkalımını uzatabilir. Başlangıç böbrek fonksiyon testlerindeki yükseklikten ziyade; tedavinin değişim zamanının burada ana rolü oynadığı görülmüştür.

Genel popülasyonda olduğu gibi nakil hastalarında hipertansiyon varlığı, kardiyovasküler hastalık ve inme gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Artan kan basıncı greft böbrek sağkalımında azalma ile ilişkilidir.

Nakil sonrası hipertansiyon gelişimindeki riski artıran ana durumlar gecikmiş ve/veya kronik allogreft fonksiyon bozukluğu, kadavradan nakil yapılması, nativ böbreklerin varlığı, siklosporin, takrolimus ve/veya glukokortikoid tedavisi verilmesi, kilo artışı ve renal arter stenozu varlığı olarak belirtilmiştir.(65)

İlaça bağlı gelişebilen hipertansiyon daha çok kalsinörin inhibitörü ve sirolimus kullanımına bağlı olabilir. Kortikosteroid dozu genelde kısa sürede hızlıca azaltıldığı için kronik tansiyon gelişimi üzerine etkisi göreceli olarak daha azdır. Yapılan bir çalışmada nakilden sonraki 3. ayda 5 mg prednizolon tedavisine devam edilen ve steroid tedavisi kesilen grup karşılaştırılmış. Her iki grup arasında görülen hipertansiyon insidansı ve hipertansiyon için verilen ilaç sayısı arasında bir fark bulunmamış.(66)

Böbrek nakilli hastalarda optimum kan basıncı seviyesi diye net bir görüş birliği yoktur. Risk faktörü olmayan nakilli hastada çoğu merkezde hedef tansiyon değeri olarak 140/90 mmHg alınır. Diyabetik ve proteinürik hastalarda 130/80 mmHg hedef alınırken, 125/75 mmHg gibi daha düşük tansiyon değerlerini hedef alan merkezler de vardır.

Yapılan 3974 böbrek nakilli hastanın incelendiği bir çalışmada; ortalama sistolik kan basıncı 136 ± 20 mmHg ve ortalama diyastolik kan basıncı 79 ± 12 mmHg bulunmuş. Bu çalışmadaki hastalarda 497 kardiyovasküler olay ve 406 ölüm görülmüş. Demografik özellikler, nakil durumu ve kardiyovasküler risk faktörleri göz önüne alındığında sistolik kan basıncındaki her 20 mmHg'lik artış, kardiyovasküler olay görülmesinde % 32'lik bir artışa sebep olabileceği ve mortalite riskini yaklaşık % 13 artırabileceği iletilmiş; 70 mmHg'nin altındaki diyastolik kan basıncında her 10 mmHg'lik düşme sonucu kardiyovasküler olay ve mortalite riskinde % 31'er artış görülmüş. 70 mmHg'nin üzerindeki diyastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı bir ilişki bulunmamış.(67)

Bizim çalışmamızdaki hastalardan grup 1'de başlangıç sistolik tansiyon ortalamaları 127,80 mmHg, grup 2'de 127,18 mmHg iken; diyastolik tansiyon ortalamaları grup 1'de 77,50 mmHg, grup 2'de 76,12 mmHg idi. 24. ay sonu

takiplerinde ise grup 1’de sistolik tansiyon ortalamaları 124,64 mmHg, grup 2’de 121,18 mmHg iken; diyastolik tansiyon ortalamaları grup 1’de 72,80 mmHg, grup 2’de 72,71 mmHg olarak saptandı.

İdame tedavide siklosporin verilmesine bağlı gelişen nakil sonrası hipertansiyon hastalığında mekanizma; hastanın kendi böbreklerinin veya rejeksiyon sürecine geçen allogreftin etkilenmesi sonucu renin anjiotensin sisteminin aktivasyonu ile olmaktadır.(68) Siklosporin sistemik ve renal vasküler (daha çok afferent arteriyole etki eder) direnci artırır. Buradaki mekanizma net olmamakla birlikte muhtemelen vazokonstriktör madde olan endotelin salınımındaki artışa bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Takrolimus kullanan hastalarda siklosporine oranla daha düşük düzeyde kan basıncı seviyeleri bildiren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca siklosporine bağlı nakil sonrası ilk bir yıl içerisinde gelişebilecek hipertansiyon ve renal vazokonstriksiyon geri dönüşümlüdür ve ilaca devam edilmezse düzelir.(69)

Siklosporin kullanımına bağlı gelişen hipertansiyon tedavisinde kalsiyum kanal blokerleri verilebilir. Siklosporine bağlı gelişen renal vazokonstriksiyonu azaltır ve ilaç metabolizmasını etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.

Özellikle proteinürisi olan vakalarda tercih edilen ACEİ/ARB’ler, siklosporinle beraber verildiğinde glomerüler filtrasyon hızında azalmaya sebep olabilir ancak bu azalma genelde tolere edilebilir düzeydedir.(70) Ayrıca kalsinörin inhibitörlerine bağlı gelişebilecek hiperpotasemiye belirgin hale getirebilirler. Genelde plazma potasyum düzeyi 5 mEq/L’yi geçen durumlarda siklosporin alan hastalarda ACEİ/ARB tedavileri verilmemelidir. Mekanizması net bilinmemekle birlikte ACEİ/ARB transplant alıcılarında hematokrit seviyelerini % 5-10 azaltabilir. Bu etkiden ötürü nakil sonrası dönemde kalsinörin inhibitörü tedavisine bağlı gelişebilecek eritrositöz vakalarında ACEİ/ARB tedavisi alternatif bir çözüm yoludur.(71)

Bizim çalışmamızda 24. ayın sonunda grup 1’deki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı sistolik ve diyastolik tansiyon ortalamalarında düşme saptandı (sırasıyla p: 0,04 ve p: 0,02). Grup 2’de 24. ay sonunda sistolik tansiyon değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık varken (p: 0,00); diyastolik tansiyon açısından aynı etki söz konusu değildir (p: 0,52).

Sirolimus kullanan hastaların (grup 1) 24 aylık takibi sonucunda ACEİ/ARB kullanma oranı %30,9'dan %65,2'ye çıkarken; kalsinörin inhibitörü tedavisine devam eden hastalarda (grup 2) bu oran %29,5'ten %39,8'e çıkmıştır. Grup 1'de bu oranın fazla olmasının en önemli bir sebebi sirolimus sonrası görülen proteinüri insidansında artış ve tedavide ACEİ/ARB verilmesidir. Hastaların 24 aylık takip süresince 3. ve 9. ayda laboratuvar hemoglobin değerleri; kalsinörin inhibitörü tedavisine devam eden grupta sirolimus tedavisi verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde yüksek bulunmuştu (sırasıyla p değerleri 0,00 ve 0,02). 24 aylık takip süresince sirolimus verilen hastaların 1 tanesinde; kalsinörin inhibitörü tedavisi verilen hastaların 4'ünde flebotomi ihtiyacı olacak kadar hemoglobin ve hematokrit değerleri görüldü. Hemoglobin yüksekliğinin sadece iki takip sürecinde görülmesinin nedeni hastalara flebotomi yapılması olabilir. Bu hastalarda flebotomiyle akut ve etkin bir düşme sağlanabilir.

Anti hipertansif ilaç verilmemiş hastalarda bakılan başlangıç anı ve 24. aydaki sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (sırasıyla p değerleri 0,39 ve 0,53). Bu durum ACEİ/ARB tedavisinden bağımsız olarak, ilaç değişiminin sistolik ve diyastolik kan basıncı üzerine etkisinin olmadığını gösterdi.

Her iki grupta 24 aylık takip sürecinde hemoglobin ve platelet değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Grup 1 için ölçüm zamanları arasında lökosit değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Lökosit değerlerinin ortalaması normal sınırlar içerisinde olmakla beraber, lökosit sayısında azalma eğilimi mevcuttur. Sirolimus tedavisi verilen hastalarda lökopeni açısından dikkat etmek gerekir.

Hepatit B, böbrek nakli sonrasında immunsupresif tedavi gereksinimi nedeniyle gelişebilecek olan hepatik fonksiyon bozukluğu için major bir risk faktördür. HBV reaktivasyon riski olan durumlarda (HBsAg + hastalar ve HBsAg – olup hepatit B core antikoru + hastalar) immunsupresif tedavi modifiye edilmelidir.

Hepatit B ile enfekte transplant alıcılarına koruyucu antiviral tedavi verilmesi hasta ve greft survivalini uzatır. Bütün HBs Ag + alıcılara tedavi başlanır. HBsAg – olup hepatit B core antikoru + hastalarda göreceli olarak az da olsa HBV

reaktivasyonu gelişebileceğinden profilaksi önerilir. Hastalık non spesifik ast ve alt yükselmeleriyle kendini gösterebilir.

Takip anı başlangıcında (0. ay) grup 1’de 2 hastada kronik HBV, 6 hastada kronik HCV; grup 2’de ise 4 hastada HBV, 1 hastada HCV enfeksiyonu bulunmaktaydı. 24 aylık takip sürecinde sadece grup 1’de 1 hastada yeni gelişen hepatit b vakası görüldü. Her iki gruptaki hastalarda AST ve ALT düzeyleri, hepatit aktivasyonu ve yeni hepatit gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Böbrek nakilli hastalarda immunsupresif tedavi verilirken kardiyovasküler riskler değerlendirilip uzun vadede nefrotoksite gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi hastaya özgü olmalı ve kişiselleştirilerek verilmelidir.

2. Yirmidört aylık takip sonucunda, kalsinörin inhibitörü ve sirolimus tedavileri arasında mortalite, akut rejeksiyon atağı, geçirilen enfeksiyonlar ve hospitalizasyon açısından bir fark bulunmamaktadır.

3. Sirolimus tedavisi alan hastalarda kardiyovasküler bir risk faktörü olan dislipidemi açısından dikkatli olunmalıdır. LDL ve trigliserit yüksekliği gelişen vakalarda erken dönemde medikal tedaviye geçilmelidir.

4. Nakil sonrası ilk 12 ayda yoğun immunsupresif tedavi verilmesi, renal transplant alıcılarında hiperglisemiye eğilimi artırır. Risk faktörü olan ve takrolimus kullanan hastalarda diyabet takibi sıklaştırılmalıdır.

5. Sirolimus kullanan hastalar kontrollerinde idrarda protein varlığı açısından değerlendirilmelidir. Proteinüri saptanılması durumunda, gelişebilecek greft fonksiyon bozukluğunu önlemek için ACEİ veya ARB'ler medikal tedaviye eklenmelidir.

6. Kalsinörin inhibitörleri ve sirolimus tedavileri hipertansiyon insidansı ve antihipertansif ilaç kullanma sıklığını artırır. Bu iki ilaç grubunun sistolik ve diyastolik kan basıncı üzerine etkileri arasında bir fark bulunmamaktadır.

7. Böbrek naklinden 1 yıl sonraki dönemde kalsinörin inhibitörlerinden sirolimus tedavisine geçilmesi halinde, sirolimusun böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etki beklentisi azalmaktadır.

8. Genel durumu stabil olan kalsinörin inhibitörü kullanan böbrek nakli alıcılarında; ilaca bağlı toksite bulguları gelişmeden sirolimus tedavisine erken dönemde (< 12 ay) geçilmesi halinde, greft böbrek ve hasta sağkalımı süreleri uzayabilir. Bu sağkalımdaki düzelmeye, başlangıç böbrek fonksiyon testlerindeki yükseklikten ziyade; medikal tedavinin değişim zamanı daha önemli rol oynar.

9. Kalsinörin inhibitörü kullanan hastalarda eritositoza yatkınlık vardır. Semptomatik olgularda flebotomi kısa sürede yanıt alınmasına sebep olur ve ayrıca medikal tedavide ACEİ veya ARB verilmesi faydalı olabilir.

7. KAYNAKÇA

1. 23, Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med. 2004 Dec ve 351(26):2715-29.
2. Fischereder M, Graeb C, Krüger B, et al: Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in patients with chronic renal allograft dysfunction. Transplant Proc 38:1295, 2006.
3. Merrill JP, Murray JP, Harrison H, et al. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. J Am Med Assoc. 1956 Jan 28 ve 160(4):277-82.
4. Scornik JC, LeFor WM, Cicciarelli JC et al. Hyperacute and acute kidney graft rejection due to antibodies against B cells. Transplantation 54: 61–64,1992.
5. <http://www.transmedlab.com/HLA%20Terminolojisi.pdf>.
6. Doxiadis II, Smits JM, Schreuder GM, et al. Association between specific HLA combinations and probability of kidney allograft loss: the taboo concept. Lancet 1996; 348:850.
7. Ltd, 7. David G. Walker. Immunology of brain tumors and implications for immunotherapy. 2011 Elsevier.
8. Emel Bülbül Başkan, T hücre immunolojisi, Türk derm 2013 ve 18-23, 47: Özel Sayı 1:.
9. 1011-1015, Gerald Maloney. Renal Transplant Complications.
10. Gaber AO, First MR, Tesi RJ. Results of double blind, randomized, multicenter phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. Transplantation 66: 29-37, 1998.
11. 15, Zand MS1. B-cell activity of polyclonal antithymocyte globulins. Transplantation. 2006 Dec ve 82(11):1387-95.
12. 9. A. Sancho Calabuig, E. Gavela Martínez, J. Kanter Berga, S. Beltrán Calatán, A.I. Avila Bernabeu and L.M. Pallardó Mateu. Safety and Efficacy of Induction Treatment with Low Thymoglobulin Doses in Kidney Transplantation from Expanded-Criteria Donors.
13. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American society of transplantation. J Am Soc Nephrol 11(15): 1-86, 2000.

14. Ten Berge IJ1, Parlevliet KJ, Raasveld MH, Buysmann S, Bemelman FJ, Schellekens PT. Guidelines for the optimal use of muromonab CD3 in transplantation. *BioDrugs*. 1999 Apr ve 11(4):277-84.
15. 14. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH. A comparison of tacrolimus(FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 63: 977-983, 1997.
16. Yamashita M, Katsumata M, Iwashima M, Kimura M, Shimizu C, Kamata T et al. (June 2000). "T cell receptor-induced calcineurin activation regulates T helper type 2 cell development by modifying the interleukin 4 receptor signaling complex". *J. Exp. Med*.
17. William F. Ganong. *Review of medical physiology*, 22nd edition, Lange medical books, chapter 27, page 530.
18. Copeland, Kenneth R. "Immunosuppressive Activity of Cyclosporine Metabolites Compared and Characterized by Mass Spectrometry and Nuclear Magnetic Resonance." *Clinical Chemistry* 36.2 (1990): 225-29. Web. 28 Oct. 2013.
19. McCauley, Jerry (2004-05-19). "Long-Term Graft Survival In Kidney Transplant Recipients". Slide Set Series on Analyses of Immunosuppressive Therapies. Medscape. Retrieved 2006-06-06.
20. 1949–52, Shuchman M (2006). "Trading restenosis for thrombosis? New questions about drug-eluting stents". *N Engl J Med* 355(19):.
21. Chhajed PN, Dickenmann M, Bubendorf L, Mayr M, Steiger J, Tamm M (2006). "Patterns of pulmonary complications associated with sirolimus". *Respiration*.
22. Errasti P, Izquierdo D, Martín P, et al. (October 2010). "Pneumonitis associated with mammalian target of rapamycin inhibitors in renal transplant recipients: a single-center experience". *Transplant. Proc.* 42 (8): 3053–4.
23. 47–60., Law BK (October 2005). "Rapamycin: an anti-cancer immunosuppressant?". *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 56 (1):.
24. Lamming DW, Ye L, Katajisto P, et al., et al.
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients.
26. Woodle ES, First MR. *Ann Surg.* 2008;248(4):564. comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy.

27. Berg AL, Nilsson-Ehle P. *Kidney Int.* 1996;50(2):538. ACTH lowers serum lipids in steroid-treated hyperlipemic patients with kidney disease.
28. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 63: 977-983, 1997.
29. 2005, Schulak JA. What's new in general surgery: transplantation. *J Am Coll Surg* ve 200:409-17.
30. Denton MD, Magee CM, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999 ve 353:1083-91.
31. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection. *Kidney Int* 44: 411-422, 1993.
32. 2007, Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* ve 56., 18:1046-.
33. 2003, Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* ve 3:665-73.
34. Kotton CN, et al. *Transplantation* 2010 ve 89:779-797.
35. Razonable RR, et al. *J Infect Dis* 2001 ve 1461-1464, 184 :.
36. R. Reindl-Schwaighofer, R. Oberbauer /Blood disorders after kidney transplantation. *Transplantation Reviews* 28 (2014) 63–75.
37. 2001, Kendrick E. Cardiovascular disease and the renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* ve 38:36-43.
38. Int, Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney.*
39. Lewin E, et al. *Kidney Int* 1997 ve 1232-1241, 52 (5):.
40. Saha HH, et al. *Scand J Urol Nephrol* 1994 ve 28:21-27.
41. Rogas E, et al. *Kidney Int* 2003 ve 63:1915-1923.
42. Weinstein RS, et al. *J Clin Invest* 1998 ve 102:274-282.
43. Lausten GS, et al. *Pharmacol Toxicol* 1993 ve 72(2):78-82.
44. Durieux S, et al. *Transplantation* 2002 ve 74:496-500.
45. Tanrisev M, Gungor O, Kocyigit I, Kurtulmus Y, Tugmen C, Colak H, Altunoren O, Kebapci E, Karaca C. Renal tubular acidosis in renal transplant patients: the effect

of immunosuppressive drugs. *Ann Transplant*. 2015 Feb 9 ve 10.12659/AOT.89232, 20:85-91. doi:.

46. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. *Am J Transplant*. 2003 ve States., 3(2):178. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United.

47. Prasad GV, Kim SJ, Huang M. *Am J Transplant*. 2004 ve (statins)., 4(11):1897. Reduced incidence of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors.

48. Kaplan B, Meier-Kriesche HU. *Am J Transplant*. 2002 ve 2(10):970-974.

49. Dell' Antonio G and Randhawa PS Striped pattern of medullary ray fibrosis in allograft biopsies from kidney transplant recipients maintained on tacrolimus *Transplantation* 1999;67:484-486.

50. Harzallah Kais (2011). *Chronic Allograft Nephropathy, After the Kidney Transplant - The Patients and Their Allograft*, Prof. Jorge Ortiz (Ed.), ISBN: 978-953-307-807-6, InTech, DOI: 10.5772/16885. .

51. www.tsn.org.tr/folders/file/kronik_bobrek_yetmezligi.pdf.

52. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. *Lancet*. 1999;353(9158):1083.

53. http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/ (Accessed on March 15, 2013). [Çevrimiçi]

54. Wong W, Venetz JP, Tolkoff-Rubin N, Pascual M. *Transplantation*. 2005;80(3):289. immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? *Transplantation*. 2005;80(3):289.

55. Gaston RS, Kasiske BL. *Am J Transplant*. 2009 ve recipients., 9(8):1811. Use of cardioprotective medications in kidney transplant.

56. Fazal MA, Idrees MK, Akhtar SF. *J Pak Med Assoc*. 2014 May, 64(5).

57. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D. *Transplantation*. 2003;75(10 Suppl):SS3. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines.

58. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T. *Transplantation*. 2001 ve factors., 72(10):1655. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk.

59. Schold JD, Kaplan B, Chumler NR. *J Am Soc Nephrol*. 2005 ve transplantation., 16(10):3121. Access to quality: evaluation of the allocation of deceased donor kidneys for.

60. Straathof-Galema L, Wetzels JF, Dijkman HB, et al. Sirolimus-associated heavy proteinuria in a renal transplant recipient: evidence for a tubular mechanism. *Am J Transplant* 2006 ve 6:429.
61. Letavernier E, Bruneval P, Mandet C, et al. High sirolimus levels may induce focal segmental glomerulosclerosis de novo. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ve 2:326.
62. Izzedine H, Brocheriou I, Frances C. Post-transplantation proteinuria and sirolimus. *N Engl J Med* 2005 ve 353:2088.
63. Letavernier E, Pe'raldi MN, Pariente A, et al. Proteinuria following a switch from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Transplantation* 2005; 80:1198.
64. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 2003; 349 (2): 115–124.
65. Mange KC, Feldman HI, Joffe MM, et al. Blood pressure and the survival of renal allografts from living donors. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:187.
66. Woodle ES, First MR, Pirsch J, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg* 2008; 248:564.
67. Carpenter MA, John A, Weir MR, et al. BP, cardiovascular disease, and death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:1554.
68. Linas SL, Miller PD, McDonald KM, et al. Role of the renin-angiotensin system in post-transplantation hypertension in patients with multiple kidneys. *N Engl J Med* 1978; 298:1440.
69. Curtis J, Luke R, Dubovsky E. *Lancet* 1986;2:477-479. Cyclosporine in therapeutic doses increases renal allograft vascular resistance.
70. Curtis JJ, Laskow DA, Jones PA, et al. Captopril-induced fall in glomerular filtration rate in cyclosporine-treated hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1570.
71. Vlahakos DV, Canzanella VJ, Madaio MP, Madias NE. Enalapril-associated anemia in renal transplant recipients treated for hypertension. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:199.