



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BÖBREK ALICILARINDA RENAL TÜBÜLER ASİDOZUN GREFT FONKSİYON ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

BÜŞRA KARACA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROF. DR. HAMAD DHEIR

2022-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BÖBREK ALICILARINDA RENAL TÜBÜLER ASİDOZUN GREFT
FONKSİYONU ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

BÜŞRA KARACA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF. DR. HAMAD DHEIR

2022-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : İç Hastalıkları
Tez Sahibi : Büşra Karaca
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : Böbrek alıcılarında renal tübüler asidozun greft fonksiyonu üzerindeki etkisi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../202.

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma, T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 71522473/050.01.04/ karar sayılı ve 20.10.2020 tarihli etik kurul onayı alınarak hazırlanmıştır.

Tarih:

..../..../2022

Dr. Büşra Karaca

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisini ve deneyimlerini her zaman cömertçe benimle paylaşan, yanında çalışmaktan gurur duyduğum ve tez yazım sürecimde göstermiş olduğu hoşgörü, destek ve sabırdan dolayı değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Hamad DHEIR'e ve diğer tüm hocalarıma

Asistanlık eğitimi sürecinde teorik ve pratik bilgi ve becerileriyle destek olup hem hocalık hem abilik yapan Doç. Dr. Selçuk YAYLACI 'ya

Tez yazım sürecinde samimiyetle bana destek olup yardımlarını esirgemeyen sevgili abim Uzm . Dr. Deniz Çekic 'e ve Uzm. Dr. Aysel TOÇOĞLU'na

İyi bir hekim, mutlu ve erdemli bir insan olarak yetişebilmem için bana büyük emekler veren, sevgili annem, babam ve sevgili kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Büşra Karaca

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Son dönem böbrek hastalığı	3
2.2. Böbrek Nakli	5
2.2.1. Tanım ve tarihçe	5
2.2.2. Epidemiyoloji	6
2.2.3. İmmüsupresif tedaviler	7
2.2.3.1. Kalsinörin inhibitörleri	9
2.2.3.2. Antimetabolitler (azatiopurin, mikofelonik asit)	10
2.2.3.3. mTor inhibitörleri	10
2.2.4. Böbrek naklinde komplikasyonlar	11
2.2.4.1. Cerrahi komplikasyonlar	11
2.2.4.2. Hiperakut rejeksiyon	11
2.2.4.3. Akut rejeksiyon	11
2.2.4.4. Kronik rejeksiyon	12
2.2.4.5. Enfeksiyonlar	12

2.2.4.6. Metabolik komplikasyonlar	13
2.2.4.7. Maligniteler	14
2.2.4.8. Asit-baz ve elektrolit bozuklukları	14
2.3. Böbrek Nakilli Hastalarda Renal Tübüler Asidoz	16
2.3.1. Tanım ve etyoloji	16
2.3.2. RTA patofizyoloji ve tanısal değerlendirme	17
2.3.2.1. Distal RTA (klasik RTA /tip1)	17
2.3.2.2. Proksimal RTA (tip2)	18
2.3.2.3. Hiperkalemik RTA (tip 4)	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	23
3.2. Verilerin Toplanması	23
3.3. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
4.1. Katılımcıların Tanımlayıcı Özellikleri	25
4.2. Katılımcıların Sosyo-demografik Özellikleri ile RTA Gelişme Durumları Arasındaki Bazı İlişki Bulguları	29
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	34
6. KAYNAKLAR	41
7. EKLER	50
7.1. EK-1: Etik kurul kararı	50
ÖZGEÇMİŞ	51

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AE1	: Anyon Değişirici 1
A-IC	: Tip A İnterkalar Hücreler
ASN	: Amerikan Nefroloji Derneği
ATG	: Anti-Timosit Globulin
BEP	: Beta Eser Protein
BIS	: Berlin Girişim Çalışması
CA IV	: Karbonik Anhidraz 4
CA XIV	: Karbonik Anhidraz 14
CA2	: Karbonik Anhidraz 2
CKD-EPI	: Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği
CMV	: Sitomegalovirüs
CNI	: Kalsinörin İnhibitörleri
CRE	: Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae
DSA	: Donör Spesifik Antikorlar
e-GFR	: Tahmini -Glomeruler Filtrasyon Hızı
FGF 23	: Fibroblast Growth Factor - 23
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HD	: Hemodiyaliz
HLA	: İnsan Lökosit Antijenlerine -Human Leukocyte Antigen
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MR	: Mineralokortikoid Reseptör
MRSA	: Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus

mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin
NBCe1	: Na- HCO ₃ Transporter
NHE	: Na-H Transporter
NKF	: Ulusal Böbrek Vakfı
NODAT	: New-Onset Diabetes Mellitus After Transplantation
PD	: Periton Diyalizi
PPIaz	: Peptidil Prolil Cis-Trans İzomeraz
PTH	: Paratiroid Hormon
RAAS	: Renin- Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
RTA	: Renal Tübüler Asidoz
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
TCR	: T Hücre Antijen Reseptörü
UAG	: İdrar Anyon Açığı
USRDS	: Birleşik Devletler Renal Veri Sistemi -US Renal Data System
VRE	: Vankomisine Dirençli Enterokok

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 2.1.** T-hücresi aktivasyon yolları ve immünoşpresif ajanların hedefleri 9
- Şekil 2.2.** Proksimal tübülde HCO_3 reabsorbsiyonu..... 20
- Şekil 2.3.** Proksimal ve distal RTA'da idrar pH'ı ve plazma bikarbonatı 21



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. 2020 yılı sonu itibariyle RRT ile izlenmekte olan hastaların (çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı.....	4
Tablo 2.2. 2020 yılı içinde böbrek transplantasyonu yapılan hastaların verici kaynağına göre dağılımı.....	5
Tablo 2.3. 2020 yılı içinde böbrek transplantasyonu yapılan hastaların SDBH etiyojisine göre dağılımı (20 merkezden elde edilen verilere göre).....	7
Tablo 4.1. Hastaların bazı sosyodemografik özellikleri.....	25
Tablo 4.2. Hastaların sağlık durumlarına ilişkin bazı özellikleri	26
Tablo 4.3. Hastaların böbrek hastalığı ile ilgili bazı özellikleri	27
Tablo 4.4. Hastaların kan gazı pH değerlerine göre grupları	28
Tablo 4.5. Hastaların serum anyon açığı değerlerine göre grupları	28
Tablo 4.6. Tüm hastaların RTA olma durumlarına göre grupları	28
Tablo 4.7. Hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı	29
Tablo 4.8. Hastaların bazı özelliklerine göre RTA gelişme durumları	30
Tablo 4.9. Hastaların yaş, diyaliz süreleri ve bazı laboratuvar değerlerine göre RTA gelişme durumları.....	31
Tablo 4.10. Hastaların RTA gelişme durumlarına göre biyopsi kanıtlı akut renal rejeksiyon gelişme durumu	33

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada, böbrek alıcılarında renal tübüler asidoz prevalansı, greft fonksiyonu üzerine etkisi, renal tübüler asidoz ile ilişkili olası risk faktörlerini retrospektif olarak değerlendirmek amaçlandı.

YÖNTEM: Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği Transplantasyon Polikliniğine 30 Eylül 2020– 22 Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran; nakil tarihinden en az 6 ay geçmiş stabil 174 böbrek nakilli hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Veriler; hasta dosyaları, hastane bilgi yönetim sistemi ve medeczane.sgk.gov.tr sağlık sisteminden elde edildi. Venöz pH, bikarbonat, serum anyon açığı ölçümlerine dayanarak Renal Tübüler Asidoz (RTA) teşhisi kondu. Hastaların demografik özellikleri, akut rejeksiyon öyküleri, değerlendirilmesi planlanan kan parametreleri incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 174 hastanın %9,2'sinde (n=16) RTA tespit edildi. Kadın hastaların %14,9'unda (n=10), erkek hastaların %5,6'sında (n=6) RTA vardır. Hastaların cinsiyetlerine göre RTA gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p=0,038). Hastaların idrarlarında protein olup olmama durumlarına göre RTA gelişmesi arasında (p=0,009) ve eGFR düzeylerine göre RTA gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p=0,002). Hastalarda RTA gelişme durumları ile akut renal rejeksiyon geçirme öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,096).

SONUÇ: Çalışmamız da böbrek nakli sonrası gelişen RTA literatürle uyumlu olarak kadın cinsiyet, düşük eGFR hızı ve proteinüri ile ilişkilendirilmiştir. RTA prevalansının netlik kazanması ve akut renal rejeksiyon geçirme öyküsü ile ilişkisi için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut rejeksiyon, böbrek nakli, renal tübüler asidoz.

ABSTRACT

Effect of Renal Tubular Acidosis on Graft Function in Renal Recipients

INTRODUCTION AND AIM: The aim of this study was to retrospectively evaluate the prevalence of renal tubular acidosis, its effect on graft function, and possible risk factors associated with renal tubular acidosis in kidney recipients.

METHOD: Admitted to Sakarya Training and Research Hospital Nephrology Clinic Transplant Polyclinic between September 30, 2020 - December 22, 2021; Data of 174 patients were analyzed. Demographic characteristics of the patients, history of acute rejection and blood parameters planned to be evaluated were examined.

RESULTS: RTA was detected in 9.2% (n=16) of 174 patients included in the study. A statistically significant difference was found between the development of RTA according to the gender of the patients ($p=0.038$), the development of RTA according to the proteinuria status in their urine ($p=0.009$) and the development of RTA according to eGFR levels. ($p=0.002$). There was no statistically significant difference between the development of RTA and the history of acute renal rejection ($p=0.096$).

CONCLUSION: In our study, RTA developed after kidney transplantation was associated with female gender, low eGFR rate and proteinuria, consistent with the literature. It has been shown that more studies are needed for the prevalence of RTA and its relationship with the history of acute renal rejection.

Keywords: Acute rejection, kidney transplant, renal tubular acidosis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığının (SDBH) tedavisi için en iyi benimsenen yöntemdir. Başarılı bir böbrek transplantasyonundan sonra yaşam kalitesi, hasta sağ kalım süreleri iyileşir, e kardiyovasküler olaylar ve ölüm oranları azalır (Abecassis ve ark., 2008; Milovanov ve ark., 2018). Bununla birlikte, akut veya kronik rejeksiyonlar, enfeksiyonlar ve maligniteler organ ve hasta sağkalımını kısıtlar (Howard ve ark., 2002; Ishibashi ve Suzutani, 2012; Snyder ve ark., 2009). Metabolik hiperglisemi, hiperkalsemi, hipofosfatemi, hiperürisemi, hiperlipidemi ve metabolik asidoz gibi greft ve hasta sağ kalımını olumsuz etkileyen komplikasyonlar transplantasyondan sonra ortaya çıkabilir (Pochineni ve Rondon-Berrios, 2018).

Metabolik asidoz, böbrek transplantasyonundan sonra yaygın bir komplikasyondur ve çoğunlukla renal tübüler asidozdan (RTA) kaynaklanır. RTA, bikarbonat reabsorbsiyonu veya hidrojendeki eksikliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkan bir metabolik asidoz şeklidir (Soriano, 2002). Tip I (distal) RTA, distal tübül ve toplayıcı kanaldaki hidrojen iyonu salgılanmasının bozulması sonucu ortaya çıkar. Tip II (proksimal) RTA, proksimal tübüldeki bikarbonat reabsorbsiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkar. Tip IV RTA ise genel de aldosteron üretiminde azalma nedeni ile oluşur (Batlle ve ark., 2001). RTA, anyon açığı olmayan bir metabolik asidozdur ve böbrek alıcılarında genellikle hafif ve asemptomatiktir. Böbrek transplantasyonundan sonra hiperkloremik metabolik asidozun meydana geldiği ilk vaka 1967'de Massry ve ark. Vakasıdır. Şu anda, açıkça transplantasyon sonrası RTA'nın böbrek transplantasyonu alan hastalarda yaygın olduğu bilinmektedir (Gyory ve ark., 1970; Wilson, 1973). Tip II RTA genellikle erken posttransplant dönemde ortaya çıkarken, Tip I RTA geç posttransplant dönemde ortaya çıkar (Better, 1980; Pei ve ark., 1994). Vericinin yaşı, akut rejeksiyonlar, iskemik tübüler disfonksiyon ve greft fonksiyonları, transplant sonrası dönemde RTA gelişimi ile ilişkilidir (Golembiewska ve Ciechanowski, 2012; Messa ve ark., 2016; Pochineni ve Rondon-Berrios, 2018).

Bu çalışmanın amacı; retrospektif olarak merkezimizde takip edilen böbrek nakilli hastalarda RTA'nın sıklığını ve RTA'yı etkileyen faktörleri tespit etmektir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- >18-80 yaş arası,
- Posttransplant en az 6 ay geçirmiş olan
- Onay veren tüm hastaları dahil edilecektir.

Dışlama kriterleri:

- Aktif idrar yolu enfeksiyonu olanlar
- Aktif akut rejeksiyon varlığı
- Aktif malignitesi olanlar
- <18->80 yaş olanlar
- Alkali tedavisi alanlar
- Verileri tam olmayanlar

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1.Tanım

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı (KBH); en az 3 ay veya daha uzun süredir olan, böbrek yapısı veya işlevindeki anormallikler olarak tanımlanmaktadır. Bahsedilen yapısal bozukluklarının tesbit edilmesini sağlayan, böbrek hasarı göstergeleri (Andrassy, 2013);

- Albüminuri (idrar albümin atılımı) ≥ 30 mg/24 saat / Albümin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g
- İdrar sedimenti anormallikleri
- Elektrolit veya diğer tübüler hastalıklara bağlı anormallikler
- Histolojik anormallikler
- Görüntüleme ile tesbit edilen yapısal anormallikler
- Böbrek nakli öyküsü olması

İşlevsel bozukluğu belirten böbrek hasarı göstergesi ise;

- Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) < 60 ml/min/1,73 m² olmasıdır.

2.1.2.Son dönem böbrek hastalığı

Hastalar da GFH 15 ml/dak/1,73 m² altına indiği zaman SDBH den bahsedilir. Türkiye de 2020 yılın da RRT gerektiren SDBH prevelansı önceki yıllara göre artış göstererek milyon nüfus başına 996,8 olarak bildirilmiştir (Süleymanlar ve ark., 2020). Böbrek yetmezliği olan hastaların yaklaşık %2'si SDBH'na ilerler. Nispeten düşük progresyon oranının nedeni ise KBH hastalarında yüksek kardiyovasküler hastalık ilişkili

ölümlerden kaynaklanmaktadır (Anderson ve ark., 2009). Diyabetes mellitus SDBH etiyolojisinde en sık nedendir, bunu hipertansiyon izlemektedir. Kardiyovasküler olaylar SDBH deki hastaların önde gelen ölüm nedeni olmakla birlikte bunu RRT'nin kesilmesi, enfeksiyonlar ve inme izler. Hastalar da SDBH aldıkları RRT tedavisinden bağımsız yaşam beklentileri önemli ölçüde azalır. SDBH'nin başlangıcından itibaren 5 yıllık sağkalım hemodiyaliz (HD) hastalarında %41,4, Periton diyalizi (PD) hastalarında %46,9, böbrek transplatında %83,4-%93,8'dir (Golestaneh ve ark., 2017; Xu ve ark., 2016; Xue ve ark., 2007). SDBH hastalarının yaşamlarını idame ettirebilmeleri için RRT olarak adlandırılan diyaliz veya böbrek naklinin uygulanması gerekmektedir (Süleymanlar ve ark., 2020). Tüm hastalar GFH 30 ml/dk altına düştüğünde diyaliz seçenekleri ve böbrek nakli açısından bilgilendirilmelidir (Kidney, 2015). Transplantasyon ve PD'i; transplantasyonun diyaliz gerektirmemesi ve PD'nin ev de tedavi seçeneği sunması nedeni ile HD den daha yüksek yaşam kalitesi sunar. Hastaların komorbiditeler nedeni ile nakil olamayabilmesi, batın içi enfeksiyon veya yapışıklık, herniasyon gibi anatomik komplikasyonlar gibi nedenlerden PD alamama gibi durumlar tedavi seçeneklerini sınırlandırmaktadır (Saran ve ark., 2016). HD ülkemizde en sık uygulanan RRT yöntemidir, 2020 yılı sonu itibariyle RRT tipine göre dağılım Tablo 2.1. de gösterildi (Süleymanlar ve ark., 2020).

Tablo 2.1. 2020 yılı sonu itibariyle RRT ile izlenmekte olan hastaların (çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı (Süleymanlar ve ark., 2020)

	n	%
Hemodiyaliz	60 558	72,66
Periton diyalizi	3 387	4,06
Transplantasyon	19 405	23,28
Toplam	83 350	100,00

Genel prevalans: 996,8 mn/b

2.2. Böbrek Nakli

2.2.1.Tanım ve tarihçe

Böbrek nakli RRT seçeneklerinden; HD ve PD ine göre en uzun süreli sağkalım, yaşam kalitesinde artış ve en düşük yıllık maliyeti getirmektedir. Doğal böbrek fonksiyonunun nakil bir başka böbrek ile devam ettirilmesi ile üremi, volum yükü, inflamatuvar süreçler kontrol altına alınır. Böbrek nakli ömür boyu immunsüpresif kullanmak şartı ile doğal fizyolojiye en yakın tedavi seçeneğini oluşturur (Abecassis ve ark., 2008b; Milovanov ve ark., 2018).

İnsanda ilk başarılı böbrek nakli, 1954 yılında Bostan'da tek yumurta ikizleri arasında, Joseph Murray tarafından yapıldı. Türkiye de ise ilk kez canlı vericiden ve kadavradan böbrek nakli Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından 1975 ve 1978 de yapıldı (Black ve ark., 2018; Karakayalı ve Haberal, 2005).

Böbrek nakli canlı vericiden veya kadavradan yapılabilir. Ülkemizde yapılan renal transplantasyonda vericilerin yaklaşık %20-30'u kadavra iken bu oran Batı ülkelerinde yaklaşık %80'dir. Ülkemizde 2020 yılı içinde böbrek transplantasyonu yapılan hastaların verici kaynağına göre dağılımı tablo 2.2 de gösterildi. Canlı vericiden yapılan böbrek naklinin; kadavra greftine göre kısa ve uzun dönemde daha iyi sonuç vermesi, uyumlu erken işlev ve kolay yönetimi, transplantasyon için uzun bekleme süresini ortadan kaldırması, daha az agresif immunsupresif rejimlerin uygulanıyor olması gibi avantajları bulunmaktadır (<https://www.uroturk.org.tr>, Erişim tarihi: May 8, 2022).

Tablo 2.2. 2020 yılı içinde böbrek transplantasyonu yapılan hastaların verici kaynağına göre dağılımı (Süleymanlar ve ark., 2020)

	n	%
Canlı vericiden böbrek transplantasyonu	2 250	90,04
Kadavra vericiden böbrek transplantasyonu	249	9,96
Toplam	2 499	100,00

Böbrek nakli SDBH da seçkin bir yöntem olmakla birlikte bazı sınırlandırıcıları vardır. Kronik ve tedavi edilemeyen enfeksiyonlar, İnsan Lökosit Antijenlerine (Human Leukocyte Antigen-HLA) karşı sitotoksik antikor varlığı, beklenen yaşam süresinin bir yıldan az olması, metastatik veya yeni tanı malignite, kontrolsüz psikiyatrik hastalar, aktif madde bağımlılığı nakil için mutlak kontroendikasyonları oluşturmaktadır (<https://www.uroturk.org.tr>, Erişim tarihi: May 8, 2022).

2.2.2.Epidemiyoloji

Dünya da RRT alan yaklaşık 2,6 milyon hastanın %22'si böbrek nakillidir (Liyanage ve ark., 2015). Birleşik Devletler Renal Veri Sistemi (US Renal Data System (USRDS))'ne göre 2019 yılının sonunda böbrek nakli için 78.690 hastanın bekleme listesinde olduğu, böbrek nakli sayısının da 2018'e göre %10,2 artarak tüm zamanların en yüksek seviyesi olan 24 502 olduğu belirtilmiştir. Bölgesel olarak bakıldığında en yüksek nakil insidansına sahip yerler Meksika, Tayvan, ABD şeklinde sıralanmıştır. Bu listede Türkiye 29.sırada gelmektedir (Annual Data Report, n.d.).

Ülkemize baktığımız da REGISTRY raporuna göre 2020 yılında 2 499 böbrek transplantasyonu yapılmıştır. Transplantasyon sayısı geçen yıla (3.858) göre, covid-19 pandemisi nedeni ile azalmıştır. Bu nakillerin %10'u kadaverik vericiden yapılmıştır. Genelde %18-25 civarında olan kadavradan nakillerdeki bu oranda da yine pandeminin etkisi görülmektedir. Böbrek nakli yapılan hastaların SDBH etyolojisinde ise %19,20 oranında glomerülonefritler en sık olarak görülmüştür, diğer etyolojik nedenler tablo 2.3. de gösterildi (Süleymanlar ve ark., 2020).

Tablo 2.3. 2020 yılı içinde böbrek transplantasyonu yapılan hastaların SDBH etiyolojisine göre dağılımı (20 merkezden elde edilen verilere göre) (Süleymanlar ve ark., 2020)

	n	%
Glomerülonefrit	67	19,20
Diyabetes mellitus	66	18,91
Tip 1 DM	9	2,58
Tip 2 DM	57	16,33
Hipertansiyon	59	16,90
Polikistik böbrek hastalıkları	22	6,30
Obstrüktif nefropati	21	6,02
Amiloidoz	12	3,44
Tübülointerstisyel nefrit	3	0,86
Renal vasküler hastalık	1	0,29
Diğer	28	8,02
Etiyolojisi bilinmeyen	70	20,06
Toplam	349	100,00

2.2.3.İmmunsupresif tedaviler

Böbrek nakli sonrasında allogreft reddini önlemek için immunsupresif ajanlar başlanmaktadır. Bu ajanlar indüksiyon ve idame tedavisinde kullanılmak üzere iki kısımda incelenir. İndüksiyon tedavisi erken transplant döneminde reddi önlemek ve akut rejeksiyon tedavisi için uygulanır.

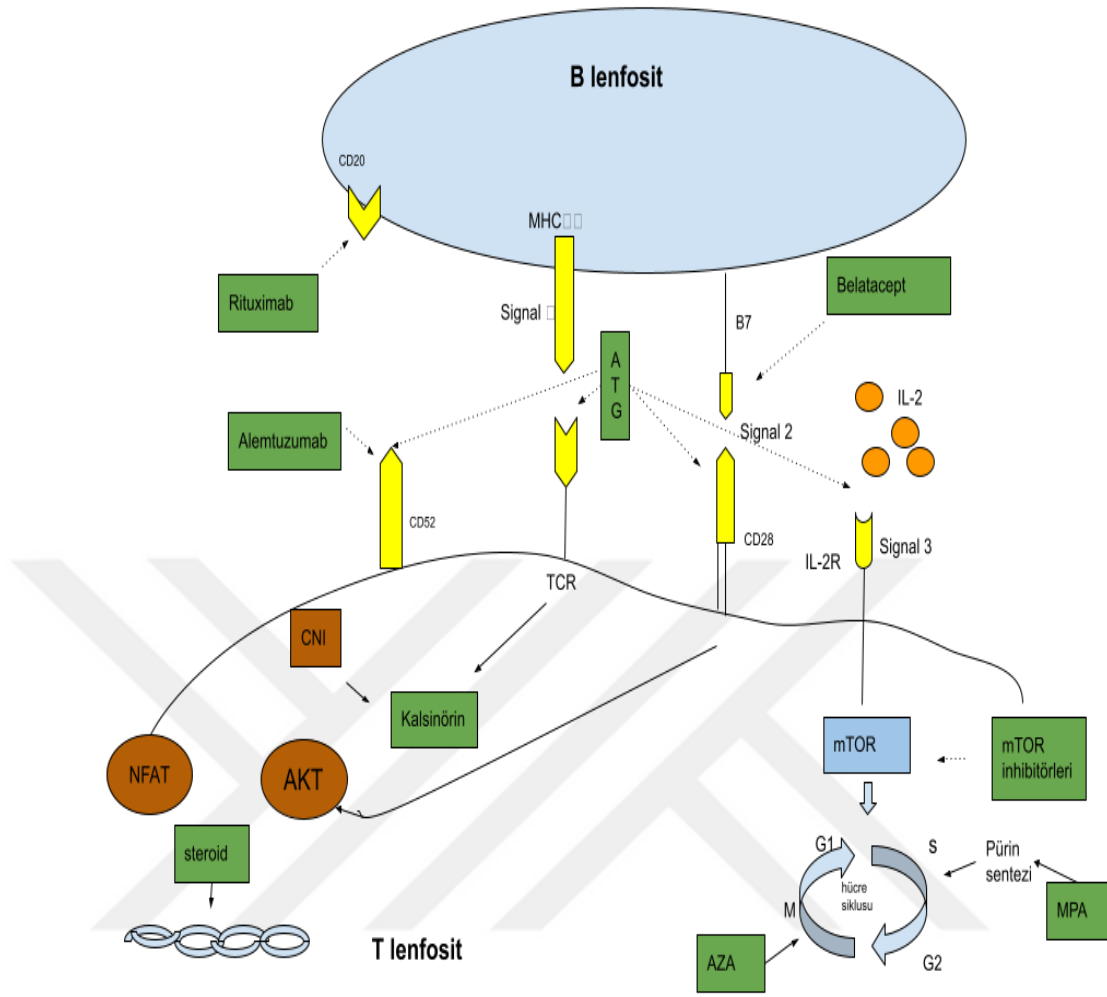
İndüksiyon tedavisinin ABD deUSRDS verilerine göre %85'ini; Anti-timosit globulin (ATG), alemtuzumab ve basiliximab oluşturmaktadır.

Poliklonal bir antikor olan ATG; TCR (T hücre antijen reseptörü), CD 52, CD 28 gibi yüzey antijenlerine bağlanan yardımcı T hücrelerini azaltarak etki gösterir.

Alemtuzumab CD52 üzerinden etki gösteren, basiliximab da IL-2 reseptör antagonisti olarak etki eden monoklonal antikorlardır.

İdame tedavisinde amaç ise; organ reddi önlemek ve allogreft fonksiyonunu güvenli bir şekilde korumaktır. Burada kombinasyon tedavileri tek ajan kullanımına göre farklı yollar üzerinden etki etmesi ve daha düşük dozlarla immunsupresyonu sağlayarak ilaca özgü toksisisteleri azaltmak açısından en az iki kat daha etkindir. İdame tedavisinde üç rejimli ajanlar en yaygın kullanılır, ardından ikili ve ardından tek ajan tedavisi gelebilir. İdame tedavisinde 6 farklı ajanın optimal kullanımına odaklanılmıştır; kalsinörin inhibitörleri (CNI) (Takrolimus, Siklosporin-A), azatiopurin, mikofenolat mofetil (MMF) veya mikofenolik asit, Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) inhibitörleri (Sirolimus, Everolimus), prednizolon ve belatecept (Hardinger ve ark., 2013; Lim ve ark., 2017; Matas ve ark., 2015).

Azatiopurin veya MMF, CNI'leri ile kullanıldıklarında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Tacrolimus, siklosporine göre >100 kat daha potent olması nedeniyle daha az red, daha iyi allogreft fonksiyonu ve greft sağ kalımı sağlamıştır. MMF ile siklosporin veya tacrolimus prednizonlu veya prednizonsuz rejimlerle son 15-20 yılda altın standart rejim olarak görülmüştür (Ahsan ve ark., 2001; Ekberg ve ark., 2007). KDIGO rehberi, ilk basamakta CNI ile MMF veya azatiopurin kombinasyonu önermektedir. Fakat kombinasyonlar akut rejeksiyon ve yan etki durumuna göre bireyselleştirilmelidir (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group, 2009).



Şekil 2.1. T-hücre aktivasyon yolları ve immünosupresif ajanların hedefleri (Lim ve ark., 2017'den değiştirilerek kullanılmıştır).

Şekil 2.1 T hücreğine antijen sunan bir B hücreğini, T hücre aktivasyonunda yer alan 3 sinyali ve immunsulresif ajanların spesifik hedeflerini göstermektedir (Lim ve ark., 2017).

2.2.3.1.Kalsinörin inhibitörleri

Takrolimus ve siklosporin A olmak üzere iki temel CNI ilaç bulunmaktadır. Ancak tacrolimus siklosporinden yaklaşık 100 kattan daha fazla potent bir ilaç olduğu için solid organ transplantasyonlarında ilk tercih edilen ilaçtır. İlaç düzeylerinin düşük olması yetersiz immunsupresyon ve rejeksiyon riskinin artmasına, fazlalığı ise akut veya kronik nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi yan etkilere neden olmaktadır. CNI ilaçların en önemli yan etkileri nefrotoksisitedir (Taylor ve ark., 2005). İki ana akut

CNI nefrotoksisitesi tanımlanmıştır; biri vazokonstriksiyona bağlı GFH da azalma, diğeri ise tübüler disfonksiyondur. Yapılan çalışmalarda, tübüler disfonksiyon ile birlikte hiperkalemik RTA (tip 4) oluşmaktadır (Lin ve ark., 2017).

CNI kullanımı ile RTA ilişkisine bakacak olursak; CNI'nin neden olduğu RTA nadirdir ve ilişki net anlaşılamamıştır. Gelişmesi halinde CNI dozunun azaltılması veya rejim değişiklikleri CNI ile indüklenen hiperkalemik RTA'nın prognozu açısından önerilmektedir. Bu öneriler ile RTA normalize edilebilir ve progresyon olumludur (Lin ve ark., 2017). CNI ile ilişkili hiperkalemik RTA; potasyum sekresyonundaki tübüler defektin sonucudur. Bu Na⁺/K⁺-ATPase aktivitesinin doza bağımlı inhibisyonu ve mineralokortikoid reseptör (MR) ekspresyonunun down regülasyonuna ikincil aldosteron direnci nedeni ile görülür (Heering ve ark., 2004; Tumlin ve Sands, 1993).

2.2.3.2.Antimetabolitler (azatiopurin, mikofelonik asit)

İlk tercih antiproliferatif ajan olarak KDIGO; MMF'i önermektedir (Meier-Kriesche ve ark., 2006).

Azatiyopürin, 6-merkaptopürin analogu bir antimetabolittir. Azatiyopürinin en önemli yan etkisi lökopenidir. MPA inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini üzerinden pürin sentezini bloke edip lenfosit fonksiyonunu bozarak etki gösterir. Nefrotoksik değildir. Azatiyopürine göre daha az lökopeni yapar. En önemli yan etkisi gastrointestinal sistem etkileridir (Sollinger, 1995; Taşkiran, 2016).

2.2.3.3.mTor inhibitörleri

T ve B lenfositlerinde antiproliferatif etki oluşturarak ve damar intimal proliferasyonunu inhibe ederek kronik allogref disfonksiyon gelişimini önlemektedirler. Düşük nefrotoksisite etkileri vardır. En önemli yan etkileri ise; hiperlipidemi, myelosupresyon, diyare, interstisyel pnömoni, proteinüridir (Boratyńska ve ark., 2006; Yılmaz ve ark., 2015).

2.2.4.Böbrek naklinde komplikasyonlar

2.2.4.1.Cerrahi komplikasyonlar

Vasküler komplikasyonlar renal greft damarlarından (renal arter trombozu, renal ven trombozu), nativ damarlardan (iliak arter trombozu, pseudoanevrizmalar, derin ven trombozu), veya ikisinden de kaynaklanabilir (Haberal ve ark., 2021). Renal arter stenozu %3-23 insidansla en yaygın görülen vasküler komplikasyondur (Patel ve ark., 2001). Renal arter trombozu nadir bir komplikasyon olmakla birlikte ilk ay içinde greft kaybının %30'undan, 2 ila 3 ay içerisinde %45-47 sinden sorumludur (Penny ve ark., 1994). Ürolojik komplikasyonlar ise nakil sonrası en sık karşılaşılan ve önemli mortalite nedeni olan cerrahi komplikasyonlardır. Bunlar; transplant sonrası üreterovezikal anastomoz ile ilişkili idrar kaçağı, böbrek allogrefti ile mesane arasında sıvı toplanması olan lenfosel ve üreter obstruksiyonudur (Haberal ve ark., 2016; Slagt ve ark., 2014).

2.2.4.2.Hiperakut rejeksiyon

Böbrek nakilden dakikalar sonra, önceden oluşturulmuş antikor veya AB0 uyumsuzluğu nedeniyle oluşur. Bu antikorlar, allogreft revaskülarize edildikten hemen sonra grefte saldırır ve onu yok eder. Nakledilen böbrek revaskülarize olur olmaz benekli, esmer ve siyah olur. Biyopside şiddetli endotel hasarı, polimorfonükleer infiltrasyon, mikrovasküler tromboz, iskemik doku nekrozu görülecektir. Nakil hazırlığında çok hassas çapraz eşleştirme testleri yapılması nedeni ile nadir görülür (Naik ve Shawar, 2021).

2.2.4.3.Akut rejeksiyon

Akut rejeksiyon konağın grefti yok etmek için verdiği bağışıklık yanıtı neticesinde oluşmaktadır. Genel olarak, canlı donörden nakilde akut rejeksiyon oranı, daha iyi eşleşme ve daha az soğuk istemi süresi gibi nedenlerden dolayı kadeverik donörden daha düşüktür. Akut rejeksiyon hücresel (lenfosit) ve/veya humoral (antikor) kökenlidir. Disfonksiyon durumunda diğer nedenler ekarte edildikten sonra böbrek fonksiyon bozukluğu olması halinde şüphelenilir. Tedaviyi geciktirmemek şartı ile KDIGO tanı için biyopsi önermektedir. Akut rejeksiyon; transplante böbrek

biyopsisinde karakteristik özellikler ile birlikte böbrek fonksiyon bozukluğudur. Subklinik akut rejeksiyon, semptom veya bulgular yokken tarama veya protokol biyopsisinde karakteristik histoloji özellikleri ifade eder. Borderline akut rejeksiyon ise, Banff sınıflandırma şemasına göre sadece 'akut rejeksiyon için şüpheli' olan histopatolojik değişikliklerle tanımlanır. Üç durumda da KDIGO greft sağkalımı için tedaviyi önermektedir. Akut hücrel rejeksiyon T -lenfosit aracılı greft MHC antijenlerine karşı oluşan redlerdir ve kortikosteroidlerle tedavi edilirler. Nakilden sonra genelde ilk 3 ila 6. aylarda görülür. Hümorale akut rejeksiyon dolaşımdaki anti-HLA ve donör spesifik antikorlar (DSA) aracılı redlerdir. Nakil işlemini takiben 1-2 hafta içerisinde görülür. Tedavi de plazma değişimi, intravenöz immünoglobulin, anti-CD20 antikorı gibi seçenekler kullanılır (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group, 2009; Watson ve ark., 2019).

2.2.4.4.Kronik rejeksiyon

Nakilden 3 ay sonra gelişir. Hem İmmün hem non-immün faktörlerle ilişkilidir. Birincil risk faktörü immünsüpresif ilaçlara uyumsuzluktur. Verici HLA antijenlerinin DSA varlığı ile ilgili olan kronik antikor aracılı rejeksiyon veya nadir görülen hücrel rejeksiyon olabilir. Patolojik olarak interstisyel fibrozis, tübüler atrofi, vasküler fibröz intimal kalınlaşma, glomerüler bazal membran çift konturlama, arteriolar hiyalinoz ve hiyalin arteriolar kalınlaşma gibi bulguları içerir. Antikor aracılı red mekanizması söz konusu olduğu için tedavi plazma değişimi, intravenöz immünoglobulin, anti- CD20 antikorı gibi seçeneklerdir (Naik ve Shawar, 2021).

2.2.4.5.Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar, nakil sonrası önde gelen morbidite ve mortalite nedenleridir. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra başarılı nakil alıcılarında ikinci önde gelen ölüm nedenidir (Snyder ve ark., 2009). Organ reddini önlemek için kullanılan immünsüpresif tedaviler toplumda sık görülen enfeksiyonlar ve fırsatçı patojenler için zemin hazırlar. Nakil alıcısının immünite baskılanma durumu ve epidemiyolojik maruziyetler belirli zamanlarda belirli enfeksiyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırır, zamanlama takibi tanı açısından yardımcı olmaktadır. İlk ayda cerrahi komplikasyonlar, hastane enfeksiyonu, donör kaynaklı patojen nedeni ile Metisiline

dirençli Staphylococcus aureus (MRSA), Vankomisine dirençli Enterokok (VRE) ve Karbapenem dirençli enterobacteriaceae (CRE), Clostridium Difficile gibi patojenler düşünülür. İdrar yolu enfeksiyonlarının ilk 6 ayda, fırsatçı enfeksiyonların transplantasyondan 1-6 ay sonra ortaya çıkması beklenir. Polyoma virüsü BK, hepatit C virüsü (HCV) ve mikobakteri tüberkülozu gibi latent enfeksiyonların reaktivasyonu görülebilir. Pneumocystis jiroveci, Sitomegalovirüs (CMV) ve hepatit B virüsü (HBV) gibi enfeksiyonlar profilaksi uygulandığı için daha az görülmektedir. İlk 6 aydan sonra çoğu hasta için immunité baskılanması azalır enfeksiyon riski azalmakla birlikte, toplum kökenli enfeksiyon, dirençli enfeksiyonlar ve profilaksilerin kesilmesi durumları riski sürdürmektedir (Fishman, 2007; Karuthu ve Blumberg, 2012; Nambiar ve ark., 2018).

2.2.4.6. Metabolik komplikasyonlar

İlk yıl içinde görülen ve yeni başlangıçlı diyabeti ifade eden NODAT (new-onset diabetes mellitus after transplantation); nakilden sonra hastaların yaklaşık %7 ile %30 unda gelişir. NODAT akut rejeksiyon ve mortalite ile ilişkilidir. Diyabetin aterosklerotik ve arteriyel sertlikteki artış etkileri burada önemlidir. Gelişimi için birçok risk faktörünün rol aldığı düşünülmektedir (Cohen ve ark., 2020). Bunlardan biri de nakil sonrası kullanılan immunsupresif ajanlardır. Takrolimus siklosiporinle karşılaştırıldığında NODAT insidansı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Pirsch ve ark., 1997). Yine siralimusun nakil sonrası diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu da gösterilmiştir (Flechner ve ark., 2011).

Sekonder hiperparatiroidizm KBH hastaların çoğunda görülür ve nakil sonrasında yaklaşık hastaların %66 sonda yükseklik devam eder (Bleskestad ve ark., 2011). Paratiroid hormonun (PTH) normal seviyelerde tutulması kemik minerilizasyonu, greft sakalımı ve tüm nedenlere bağlı mortalite artışı açısından önemli bulunmuştur (Pihlström ve ark., 2015).

Obezite, nakil popülasyonunu etkileyen en yaygın metabolik sorundur. Diyabet, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık gibi tümü nakil sonrası morbidite ve mortaliteyi artıran komorbid hastalıklarla ilişkilidir (Cohen ve ark., 2020).

2.2.4.7.Maligniteler

Kanserler, böbrek nakil alıcılarından kardiyovasküler olaylar ve enfeksiyonlardan sonra gelen en yaygın mortalite ve morbidite nedenidir (Howard ve ark., 2002). Kanserler böbrek nakil alıcılarında aynı yaş ve cinsiyetteki bireylerden en az iki ila dört kat daha fazladır. Genel popülasyonda karşılaştırıldığında nakil alıcılarında kanser insidansındaki en fazla artış kapasi sarkomu, melanom dışı deri kanserleri, dudak kanseri ve transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalıklar ve anogenital kanserlerdir (Krynitz ve ark., 2013; Vajdic ve ark., 2006; Yanik ve ark., 2016).

2.2.4.8.Asit-baz ve elektrolit bozuklukları

Böbrek nakli sonrası en sık görülen elektrolit ve asit-baz bozuklukları hiperkalemi, metabolik asidoz, hiperkalsemi, hipomagnezemi ve hipofosfatemidir (Messa ve ark., 2016; Pochineni ve Rondon-Berrios, 2018)

Hiperkalemi böbrek nakilli hastalarda yaygın bir komplikasyondur. CNI kullanan böbrek transplant alıcılarında %25 ila %44 arasındadır ve hiperkaleminin ana nedeni olarak görülmektedir (Keven ve ark., 2007; Messa ve ark., 2016; Pochineni ve Rondon-Berrios, 2018). Hiperkalemi riski RAAS blokerlerini kullanan hastalarda, bu ilaçları kullanmayan alıcılara kıyasla daha fazla görülmektedir(Shin ve ark., 2016). Nakil alıcısında hiperkalemi, genellikle RTA ile birlikte görülür (Rosenbaum, 1978).

Transplant sonrası sık görülen diğer bir elektrolit bozukluğu ise hiperkalsemidir ve %10 ile %59 arasında görülmektedir (Messa ve ark., 2011). Tersiyer hiperparatiroidizm nakil sonrası hiperkalseminin çok yaygın bir nedenidir. Ayrıca, kalsitriol üretiminde artış, steroid tedavisi, diyaliz hastalarında oluşan kalsiyum fosfat depositlerinin yumuşak doku tarafından emilimi, altta yatan paratiroid adenomu da sayılabilecek diğer nedenleri oluşturur (Pochineni ve Rondon-Berrios, 2018).

Diğer görülen elektrolit bozukluğu hipomagnezemidir. CNI'leri magnezyumun fraksiyonel atılımındaki artışta önemli bir etmendir. Steroidler, hiperglisemi, diüretikler ve proton pompa inhibitörleri nakil sonrası hipomagnezemiye katkıda bulunan diğer faktörler arasında sayılabilir (Nijenhuis, 2004; Pochineni ve Rondon-Berrios, 2018).

Böbrek nakli alıcılarında hipofosfatemi insidansı %40-%93 olarak bildirilmiştir (Kim ve ark., 2012). Yüksek fibroblast growth factor-23 (FGF23) ve PTH seviyeleri, tacrolimus, düşük kalsitriol seviyesi, immünsüpresyon nedenli tübüler hasar hipofosfatemi nedenleri olarak sayılabilir (Evenepoel ve ark., 2007).

Metabolik asidoz, nakil sonrasında %12 ila %58 arası değişen prevalansta görülmektedir (Messa ve ark., 2016). Genelde de normal anyon açıklı metabolik asidozdur ve RTA dan kaynaklanır. Nakilli hastalarda Tip 1, Tip 2 ve Tip 4 RTA görülebilir (Soriano, 2002).

Metabolik asidoz, serum bikarbonat konsantrasyonunun azalması ($<22\text{mEq/L}$) ve sekonder olarak arteriyel parsiyel CO_2 (PaCO_2) basıncının azalıp kan $\text{pH}<7,35$ olması ile ortaya çıkan asidoz tablosudur. Metabolik asidoz; bikarbonat kaybı (alt gastrointestinal sistemden/ renal), organik asid üretiminin artması (ketoasidler, laktik asid), renal asid atılımının azalması (böbrek yetersizliği, distal tipte RTA), organik asidlerin ya da vücutta organik asidlere dönüşen maddelerin (metanol, etilen glikol gibi) alınması nedeni ile oluşur.

Metabolik asidoz da “anyon açığı” kavramı önemli bir yer tutar. Anyon açığı (anyon gap); plazmadaki laktat, fosfat, protein gibi rutinde ölçülemeyen anyonlar nedeni ile ölçülen katyonlar ile ölçülen anyonlar arasındaki farkı ifade etmektedir. Anyon gap 10 ± 2 arasındadır.

Metabolik asidozlar, anyon açığına göre gruplandırılır. Anyon açığının normal olduğu metabolik asidozlara normal anyon açıklı (hiperkloremik) metabolik asidozlar denir ve neden vücuttan bikarbonat kaybıdır. Kayıp ya alt gastrointestinal sistem yoluyla veya renal yolla olur. Bu olaylarda lümeninden klorür emildiği için serum bikarbonat düzeyi düşer serum klorür düzeyi ise artar, sonuç olarak anyon açığı değişmez. Renal nedenli asidoz; net asid atılımı sonucu oluşan HCO_3^- miktarının endojen oluşan asid üretimini tamponize edemediği durumda oluşur ve bu bozukluğa RTA denir. Gastrointestinal nedenler; dışardan alınan asid yükü, vücutta artmış asid üretimi veya endojen bikarbonat kaybının artışında (diyare) olmaktadır.

Metabolik asidozun renal veya GİS nedenlerinin ayırıcı tanısı için idrar amonyum ölçümü kullanılabilir. Endojen asid üretiminin tamponlanması için metabolik asidoza cevap olarak bikarbonat üretimi üriner amonyum atılımı ile olur. Atılan her mmol idrar amonyumu, 1 mmol yeni bikarbonat üretimine yol açmaktadır. Bu yüzden metabolik asidozun renal sebeplerinde düşük idrar amonyum atılımı görülür. GİS nedeni metabolik asidozda idrar amonyum atılımı artmıştır. Laboratuvarların çoğunda idrar amonyum miktarını ölçülememektedir. Bunun yerine idrar anyon açığı (UAG) hesaplanarak, idrar amonyum konsantrasyonu dolaylı olarak değerlendirilebilir. İdrarda anyon açığını bulmak için rutinde idrarda bulunan majör iki katyon; sodyum ve potasyumun toplamından, majör anyon klorür çıkarılır. Normal UAG (+20) ile (+40) mmol/L arasında pozitifdir. UAG için negatif değer, idrarda yükselmiş ölçülemeyen katyonu ifade eder ki bunlardan biri amonyumdur. Sonuç olarak UAG negatifleşmesi renal dışı normal anyon açıklı metabolik asidozları düşündürür (Arınsoy ve ark., 2017).

2.3. Böbrek Nakilli Hastalarda Renal Tübüler Asidoz

2.3.1. Tanım ve etyoloji

Tanım olarak RTA; bikarbonatın (HCO_3^-) yeniden emilmesinde ve/veya hidrojen iyonunun atılmasında (H^+) oluşan taşıma kusurunu ifade etmektedir. Normal plazma anyon açığının eşlik ettiği metabolik asidoz ile karakterizedir. Klinik ve patofizyolojik nedenlerden dolayı RTA'lar proksimal RTA (tip 2), distal RTA (tip 1) ve hiperkalemik RTA (tip 4) olarak sınıflandırılır (Soriano, 2002).

RTA'lar böbrek transplantasyonundan sonra da sık görülen komplikasyonlardır. Nakilin erken döneminde en sık görülen yüksek doz CNI kullanımı ve PTH yüksekliği nedeni ile bikarbonat kaybı nedeni tip 2 RTA iken, uzun dönemde kronik CNI nefrotoksitesisi etkisi ile Tip 1 RTA'dur (P. Heering ve ark., 1998; Stahl ve ark., 1986). Özellikle akut rejeksiyon, yetersiz allogreft fonksiyonu, CNI nefrotoksitesisi ve iskemik tübüler hasar RTA nedenleri arasında sayılabilir. Böbrek nakilli hastalarda RTA'un oluşumunu etkileyen riskler ve prevalansı hakkında bilgi net olmamakla birlikte bazı çalışmalarda yaklaşık %31-%33 civarında bildirilmiştir (Keven ve ark.,

2007; Kocyigit ve ark., 2010; Schwarz ve ark., 2006). Böbrek nakilli hastalarda RTA gelişmesi GFH seviyesi, kadavradan nakil, kadın cinsiyet, PTH seviyesi, nefrotoksik immunsupresif ajanlar ve hemoglobin düzeyi ile ilişkilidir (Keven ve ark., 2007; Kocyigit ve ark., 2010).

Kronik RTA un kemik minerilizasyon bozukluğu, negatif protein metabolizması, artmış insulin direnci, kötü allogreft işlevi gibi etkileri bulunmaktadır (Kocyigit ve ark., 2010; Riveiro-Barciela ve ark., 2011; Schwarz ve ark., 2006).

2.3.2.RTA patofizyoloji ve tanısal değerlendirme

2.3.2.1.Distal RTA (klasikRTA /tip1)

Normalde, toplayıcı kanallarda lümene hidrojen sekrete olur ve idrar asidifiye edilir. Böylece idrar pH'sı 4,5-5'e kadar inebilir. Lümene atılan hidrojen, fosfata ve amonyağa bağlanır. Distal RTA H⁺ iyonunun distal tübüllerdeki sekresyonunda bozulma nedeni ile oluşur ve hiçbir zaman idrar asidik hale getirilemez. Proksimal tübüldeki HCO₃'un ve diğer soludlerin geri emilimi normaldir. Distal RTA'daki patofizyoloji; hidrojen sekresyonunun bozukluğu veya anormal distal tübül geçirgenliği ile sekrete edilen hidrojenin geri kaçması nedeni ile oluşur (Arınsoy ve ark., 2017).

Distal tübüldeki Tip A Ara hücreler (A-IC) distal tübüldeki asit sekresyonunda görevli hücrelerdir. A-IC hücrelerin apikal yüzlerinde H⁺ -ATPase pompası ve bazolateral yüzlerinde anyon değiştirici-1 (AE1) taşıma proteini bulundurlar. Hücre içerisinde CO₂, karbonik anhidraz II enzimi aracılığıyla H₂CO₃'e dönüşür. H₂ CO₃'ün H⁺ ve HCO₃'e ayrışıp, H⁺-ATPaz pompası ile lümene aktif transportla taşınır. Atılan her H⁺ iyonu için, bir HCO₃⁻, Cl ile değişerek AE1 yoluyla kan dolaşımına geri emilir. Bu basamaklardaki fonksiyon bozukluğu distal RTA a neden olur (Mumtaz ve ark., 2017).

Hipopotaseminin kendisi de hidrojen atılımı, amonyak yapımı ve H⁺-K⁺ ATPaz aktivitesini arttırmaktadır. Sistemik asidoz, proksimalden sıvı geri emiliminde azalmaya neden olup, renin aldosteron sistem aktivasyonu oluşturmaktadır. Distale

ulaşan sodyumun ve aldosteronun artması renal potasyum kaybını artırır (Arınsoy ve ark., 2017).

Distal RTA'da amonyum sekresyonu azalır. Nedeni toplayıcı kanal lümeni içindeki sıvı pH'sının düşürülmemesi nedeniyle amonyumun tutulamamasıdır. İnterstisyel hasardan dolayı da amonyumun medüller taşınımı da bozulmuştur. Asidoz dolayısıyla oluşan kemik rezorpsiyonu nedeniyle idrar kalsiyumu artar.

Distal RTA, primer ve sekonder gelişebilir. En sık nedeni Sjögren sendromudur. Hipergammaglobulinemi, ilaçlar, toksinler ve tübülointerstisyel hastalıklara bağlı olarak da gelişebilmektedir.

Böbrek nakilli hastalarda; transplante reddine, uzun dönem CNI kullanımına, inflamatuvar durumun neden olduğu intestinal hasara veya obstrüktif üropatiye sekonder karşımıza çıkar (Keven ve ark., 2007; Malik ve ark., 2011; Riveiro-Barciela ve ark., 2011).

Tanı için normal anyon açıklı metabolik asidoz, hipopotasemi durumunda idrar pH düşüklüğü sağlanamıyorsa distal RTA tanısı düşünülmelidir. Asidoz varlığında idrar pH'sının 5,5'in üzerinde olması ve UAG'in pozitif olması yine distal RTA'yı destekler. Pozitif bir uAG, idrar pH>6 ise dRTA tanısını koydurur. Negatif uAG ektrarenal HCO₃ kayıplarını düşündürür (Giglio ve ark., 2021).

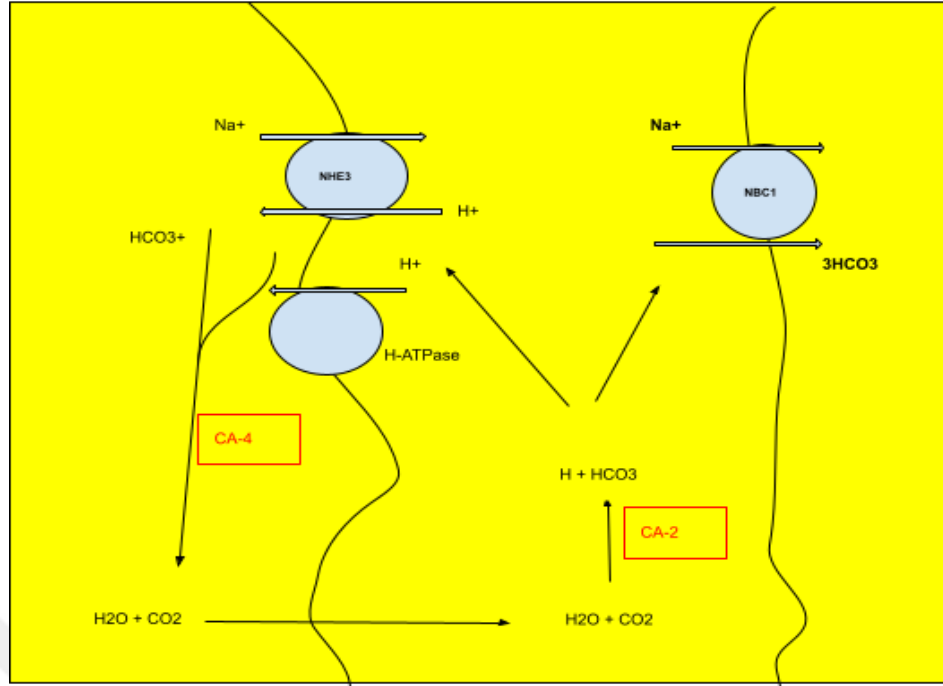
Klinikte idrara çok çıkma (hipopotaseminin aquaporin-2 ekspresyonunu baskılaması nedeniyle renal idrar konsantre etme yeteneğinin kaybolması sebebiyle oluşur), hiperkalsüri, hipopotasemi (idrarda potasyum kaybı nedeniyle gözlenir), nefrokalsinozis, nefrolitiazis, kronik renal yetmezlik görülebilir (Caldas ve ark., 1992).

2.3.2.2.Proksimal RTA (tip2)

HCO₃ glomerulden tamamen süzülüp %80 i proksimal tübülden yeniden emilir. Kalan %20'lik kısım ise henle kulbu, distal tübül ve toplayıcı tübüllerde reabsorbe edilir. Na-H transporter (NHE) ve H⁺ -ATPase- yoluyla tübüle geçen H⁺, tübülde filtrelenmiş HCO₃ ile reaksiyona girerek karbonik asit (H₂CO₃) oluşturur. Proksimal tübül lümeninde karbonik asit, karbonik anhidraz 4 & 14 (CA IV ve CA XIV) ile H₂O ve

CO₂ ye dönüştürülür. Şekil 2.2 proksimal tübülde HCO₃ reabsorbsiyonu gösterildi. Oluşan CO₂ sitozole difüze olur. Proksimal tübül hücresi içerisinde CO₂ ve H₂O karbonik anhidraz 2 (CA2) aracılığı ile HCO₃'e dönüştürülüp reabsorbe edilir. HCO₃ bazolateral yüzdeki Na- HCO₃ transporter (NBCe1) ile peritübüler boşluğa geçer. Bu aşamadaki taşıyıcı ve enzim kusurları nedeni ile proksimal RTA kaynaklanır ("Carbonic Anhydrase XIV: Luminal Expression Suggests Key Role in Renal Acidification," 2002). Normal HCO₃ emilim sınırı 24-28 mEq/L iken, Tip 2 RTA de sınır 15-18 mEq/L'e kadar düşer ve plazma HCO₃ düzeyi 15-18 mEq/L civarında olur. Hipopotasemi distal RTA'ya göre daha geri plandadır. Proksimal RTA da olan renal NaHCO₃ kaybı intravasküler volüm azalmasına sebep olup RAAS ni aktive etmektedir. Hiperaldosteronizm ve distal nefronda artmış sodyum reabsorpsiyonu sonucu potasyum sekresyonunda artış sonucu olarak da hipopotasemi gelişir. Distal RTA'nın aksine proksimal RTA'nın nefrolitiazis ya da nefrokalsinozis ile bağlantısı bulunmamaktadır. Proksimal RTA, Fankoni sendromu, multipl myelom, karbonik anhidraz kullanımı gibi durumlarda görülmektedir (Arınsoy ve ark., 2017).

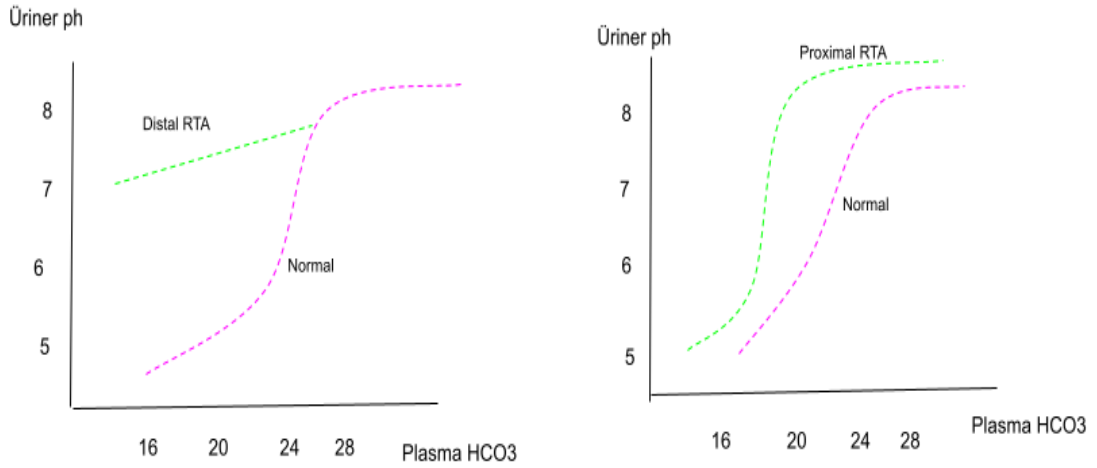
Böbrek nakilli hastalar da CNI lerin toksisitesi, nakil sonrası sebat eden PTH fazlalığı veya fanconi sendromu nedeni ile proksimal tübüllerdeki bikarbonat geri emilimindeki azalma sonucu karşımıza çıkar. Bu etkilerin geçmesi ile nakil sonrası ilk 6 ayda düzelebilir (Schwarz ve ark., 2006; Tanrisev ve ark., 2015).



Şekil 2.2. Proksimal tübülde HCO_3^- reabsorpsiyonu (Haque ve ark., 2012)

Proksimal RTA, normal anyon açıklı metabolik asidoz, hipopotasemi ile asidik idrar pH'sı olan tüm hastalarda düşünülmelidir. Tanı için idrarla HCO_3^- atılımı gösterilmelidir. Bu durum serum HCO_3^- normal veya sınırda düşük idrar pH'ı alkali olduğunda gösterilir. Ancak proksimal RTA da asidozun derecesine bağlı olarak, asidemi durumunda idrar pH'ı $<5,5$ 'in altına düşürülebilir. Bu durum tip1 RTA ile önemli bir ayırıcı tanıdır. Şekil 2.3. proksimal ve distal RTA'da idrar pH'ı ve plazma bikarbonatı değişimi gösterildi (Haque ve ark., 2012).

Fraksiyonel HCO_3^- atılımının $\geq 15\%$ olması proksimal RTA tanısını koydurmakla birlikte altın standart tanı yöntemi NaHCO_3 titrasyon testidir. NaHCO_3 uygulaması ile serumda HCO_3^- arttığında proksimal RTA varlığında idrarla HCO_3^- atılımında ve idrar pH'ında belirgin artış görülür (Batlle ve ark., 2006; McSherry ve ark., 1972). Distal RTA da düşük NH_4 nedeni ile daima pozitif uAG (Batlle ve ark., 1988; Brenes ve Sanchez, 1993) görülürken proksimal RTA da uAG'un genellikle pozitif değerde olması ile doğru yorumlanması için ek çalışma ve bilgilere ihtiyaç bulunmaktadır (Batlle ve ark., 1988; Brenes ve Sanchez, 1993).



Şekil 2.3. Proksimal ve distal RTA'da idrar pH'ı ve plazma bikarbonatı (Rodriguez-Soriano ve Edelmann, 1969'den kullanılmıştır)

2.3.2.3.Hiperkalemik RTA (tip 4)

Temel olarak RAAS baskılayan ilaçlar nedeni ile oluşur. Bu yüzden nakil sonrası görülmesine rağmen greft disfonksiyonu ile direkt ilişkili değildir (Schwarz ve ark., 2006). Genellikle diyabetik hastalarda ve siklosporin kullanan böbrek nakilli hastalarda çok daha sık görülen RTA tipidir. Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, ACE inhibitörleri, yüksek doz heparin, CNI gibi ilaçlar, adrenal hasar, 21 OH eksikliği gibi genetik hastalıklar mineralokortikoid sentezini azaltarak; MR defekti, aldosteron antagonistleri gibi antihipertansif ilaçlar, kronik tübülointerstisyel nefrite neden olan hastalıklar ve bazı antibiyotikler de mineralokortikoid direnci yaparak Tip4 RTA gelişmesine sebep olabilmektedir (Arınsoy ve ark., 2017). Patofizyoloji de aldosteron üretiminde yetersizlik veya aldosteron direnci görülmektedir. Aldosteron potasyum ve H iyonu atılımında görevli olduğu için hastalarda hiperkalemi ve metabolik asidoz görülür. Bu hastalarda hiperpotasemiye sekonder NH_3 yapımı da bozulmuştur. Hiperkalemik RTA da idrarı normal asitleştirme yeteneği korunmuştur. Bu tip 1 RTA ile önemli bir ayırıcı tanıdır (DuBose, 1997; Soriano, 2002).

Normal anyon açıklı metabolik asidoz, hiperpotasemi varlığında tip 4 RTA'dan şüphelenilmelidir. Plazma HCO_3 seviyesi 18-20 mmol/L arasındadır. UAG hafif pozitifdir. Mineralokortikoid eksikliği olan hastalarda idrar pH'sı $<5,5$ 'dir. Bu durum hidrojen sekresyon defektinden ziyade idrarda amonyum olması sorununu göstermektedir. Toplayıcı tübülde yapısal kusuru olan hastalarda ise idrar pH'sı alkali

olabilmekte, bu durum da hidrojen sekresyon bozukluğunu ve idrar amonyum atılımının azalmış olduğunu göstermektedir (Arınoy ve ark., 2017).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmada 30 Eylül 2020– 22 Aralık 2021 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği Transplantasyon Polikliniğine başvuran 174 böbrek nakilli hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Veriler; hasta dosyaları, hastane bilgi yönetim sistemi ve medeczane.sgk.gov.tr sağlık sisteminden elde edilmiştir. Çalışma Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafınca değerlendirilmiş olup 71522473/050.01.04/ protokol numaralı kararı doğrultusunda 20.10.2020 tarihinde onaylanmıştır.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya 18 yaş üzerinde, böbrek nakli operasyonundan sonra en az 6 ay geçmiş ve onay vermiş hastalar dahil edildi. Böbrek nakli sonrasında 6 aydan az takibi olan, aktif üriner sistem enfeksiyonu olan, aktif malignitesi olan, alkali tedavisi alan ve verilerinde eksiklik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Verilerin Toplanması

174 hasta dosyası değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların demografik bilgileri (yaşı, cinsiyeti, transplante tipi), boy, kilo, nakil ve verilerin alınma tarihi, KBH'a sebep olan primer hastalık, ek hastalık varlığı (Koroner arter hastalığı, Konjestif kalp yetmezliği ,Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, HBV, HCV), diyaliz öyküsü, alınan diyaliz türü, ay olarak diyaliz süresi, laboratuvar değerleri (Açlık kan şekeri ,üre ,kreatinin, GFH, ürik asit, Na, K, Ca, P, Cl, Mg, kolesterol, TG, LDL, HDL, WBC, HGB, HCT, PLT, MCV, RBC, lenfosit, monosit, eozinofil, CRP , PTH, d vitamini, TSH, sT3, sT4, Hba1c, idrar dansitesi, idrar pH, idrar protein, idrar hematüri, idrar lökosit, spot idrar Na, spot idrar K, spot idrar CL, SPIK, kan gazı ph , kan gazı HCO₃, kan gazı CO₂), BK nefropati, malignite varlığı, kullandığı ilaçlar (steroid, CNI, MMF, M-TOR, ACEi, ARB, Ca antagonisti, beta bloker, d-vit, diüretik) ve biyopsi kanıtlı akut rejeksiyon varlığı kaydedildi. e-GFH için laboratuvarında 2019 CKD EPI denklemi kullanıldı.

Venöz kan gazında ph <7,35 olanlar asidoz kabul edildi. Azalmış bikarbonat konsatrasyonu ($\text{HCO}_3^- < 24$) ile beraber metabolik asidozu olan hastalarda Anyon açığı $= [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$ formülü kullanılarak anyon gap hesaplandı. Anyon açığı 10 ± 2 mEq/l normal kabul edilip normal anyon gapli metabolik asidozu olan hastalar belirlendi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS v.23 istatistik programı ile değerlendirilmiştir. Araştırma bulgularının analizinde tanımlayıcı özellikleri incelemek amacıyla yüzde dağılımları verilmiş, sürekli değişken karakterindeki verilerin merkezi eğilim ve yaygınlık ölçütleri (ortalama, ortanca, standart sapma, 1. ve 3. çeyreklikler) hesaplanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasındaki kare testi (Pearson ve Fisher'in kesin testi) kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiş, normal dağılıma uyan sayısal verilerin karşılaştırılması için Bağımsız gruplar ortalamalar arasında anlamlılık (t testi), uymayan sayısal verilerin karşılaştırılması için Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Yapılan analizlerde istatistiksel anlamlılık değeri %95 güven aralığında $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Böbrek alıcılarında renal tübüler asidoz sıklığını ve klinik önemini araştırmak amacıyla 30 Eylül 2020– 22 Aralık 2021 tarihleri arasında; renal transplantasyon yapılan ve transplantasyon tarihi üzerinden en az 6 ay geçmiş olan ve tüm SEAH Böbrek Nakil polikliniğine başvuran 174 hasta araştırmaya dahil edilmiştir. Retrospektif kesitsel tipteki bu araştırmanın sonuçları aşağıda sunulmuştur.

4.1. Katılımcıların Tanımlayıcı Özellikleri

Bu bölümde hastaların sosyodemografik özellikleri ve tıbbi öykülerine ait bazı özellikleri sunulmuştur.

Hastaların sosyodemografik özelliklerine ilişkin bulgular Tablo 4.1’de verilmiştir. Hastaların %61,5’si (n=107) erkek olup yaş ortalaması $47,5 \pm 13,2$ yıldır.

Tablo 4.1. Hastaların bazı sosyodemografik özellikleri (SÜEAH, Sakarya, 2022).

Özellik (n=174)	n	%
Cinsiyet		
Kadın	67	38,5
Erkek	107	61,5
Yaş		
Ortalama $\pm$ standart sapma= $47,5 \pm 13,2$ Ortanca=48,0 En küçük=19,0 En büyük=89,0		

Hastaların sağlık durumlarına ilişkin bulgular Tablo 4.2’de verilmiştir. Hastaların %36,2’sinin (n=63) Beden Kitle İndeksi (BKİ) normaldir. %39,7’si (n=69) kilolu, %20,7’si (n=36) obezdir. Hastaların %19,0’ının (n=33) primer hastalığı hipertansiyon, %12,0’ının (n=21) diyabetis mellitus, %12,0’ının (n=21) glomerülonefrit ve %7,5’inin (n=13) ise polikistik böbrek hastalığıdır. Kırk hastanın ek bir hastalığı vardır ve her hastanın tek bir ek hastalığı vardır. Hastaların %12’sinde (n=21) koroner arter hastalığı

ve %6,3'ünde (n=11) HBV enfeksiyonu vardır. Hastaların %37,4'ünde (n=65) anemi vardır.

Tablo 4.2. Hastaların sağlık durumlarına ilişkin bazı özellikleri (SÜEAH, 2022).

Özellik	n	%
Beden Kitle İndeksi (BKİ), gr/m ² , (n=174)		
Zayıf (18,5 altı)	4	2,3
Normal (18,5-24,9)	63	36,2
Kilolu (25,0-29,9)	69	39,7
Obez (30,0-39,9)	36	20,7
Morbid obez (40 ve üstü)	2	1,1
Ortalama±standart sapma=26,5±4,7 Ortanca=26,1 En küçük=15,7 En büyük=41,6		
Primer hastalık (n=174)		
Hipertansiyon	33	19,0
Diyabetis Mellitus	21	12,0
Glomerülonefrit	21	12,1
Polikistik Böbrek Hastalığı	13	7,5
Vezikoüretal Reflü	8	4,6
Böbrek Taşı	7	4,0
Hereditör Nefrit	4	2,3
Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)	4	2,3
Enfeksiyon	1	0,5
Diğer*	62	35,6
Ek hastalık (n=174)		
Koroner Arter Hastalığı	21	12
HBV Enfeksiyonu	11	6,3
Konjestif Kalp Yetmezliği	6	3,4
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)	1	0,5
HCV Enfeksiyonu	1	0,5
Anemi (n=174)		
Var	65	37,4
Yok	109	62,6

*Diğer kategorisinde amiloidoz,renovasküler hastalıklar, etiyolojisi bilinmeyen hastalıklar yer almaktadır.

Hastaların böbrek hastalığı ile ilgili bazı özellikleri Tablo 4.3’de verilmiştir. Hastaların %88,5’ine (n=154) canlıdan böbrek transplantasyonu yapılmıştır. Nakil öncesi hastaların %57,5’i (n=100) hemodiyalize girmekteyken, %37,9’u (n=66) preempitif olarak diyalize alınmıştır. Hemodiyaliz ve periton diyalizine girenlerin diyaliz süresi ortalama $49,4 \pm 59,7$ aydır. Hastaların %2,3’ünde (n=4) BK virüse bağlı nefropati gelişmiş, %4,0’ında (n=7) malignite bulunmaktadır. Hastaların %12,1’inde (n=21) biyopside gösterilmiş akut rejeksiyon bulgusu vardır.

Tablo 4.3. Hastaların böbrek hastalığı ile ilgili bazı özellikleri (SÜEAH, Sakarya, 2022).

Özellik	n	%
Böbrek transplantasyon tipi, (n=174)		
Canlı	154	88,5
Kadavra	20	11,5
Diyaliz tipi, (n=174)		
Hemodiyaliz	100	57,5
Preempitif	66	37,9
Periton diyalizi	8	4,6
Diyaliz süresi (ay) (n=112)		
Ortalama $\pm$ standart sapma= $49,4 \pm 59,7$ Ortanca= 16,0 1. çeyreklik=7,0 3. çeyreklik=96,0		
BK virüse bağlı nefropati, (n=174)		
Var	4	2,3
Yok	170	97,7
Malignite, (n=174)		
Var	7	4,0
Yok	167	96,0
Biyopsi kanıtlı akut rejeksiyon, (n=174)		
Var	21	12,1
Yok	153	87,9

Hastaların kan gazı pH değerlerine göre grupları Tablo 4.4’de verilmiştir. Hastaların %52,9’unun (n=92) pH değeri normalken, %46,6’sında (n=81) asidoz bulguları vardır.

Tablo 4.4. Hastaların kan gazı pH değerlerine göre grupları (SÜEAH, Sakarya, 2022).

pH grupları (n=174)	n	%
Asidoz	81	46,6
Normal	92	52,9
Alkaloz	1	0,5

Düşük bikarbonat düzeyi ile beraber asidozu olan hastaların serum anyon açığı değerlerine göre grupları Tablo 4.5’de verilmiştir. Hastaların %79,0’ında (n=64) artmış serum anyon açığı varken, %19,8’inde (n=16) normal anyon açığı vardır.

Tablo 4.5. Hastaların serum anyon açığı değerlerine göre grupları (SÜEAH, Sakarya, 2022).

Serum anyon açığı (n=81)	n	%
Normalden düşük anyon açığı	1	1,2
Normal anyon açığı	16	19,8
Artmış anyon açığı	64	79,0

Tüm hastaların içinde RTA olma durumlarına göre grupları Tablo 4.6’da verilmiştir. Hastaların %9,2’sinde (n=16) RTA vardır.

Tablo 4.6. Tüm hastaların RTA olma durumlarına göre grupları (SÜEAH, Sakarya, 2022).

Serum anyon açığı (n=174)	n	%
RTA	16	9,2
Non-RTA	158	90,8

Hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı Tablo 4.7’de verilmiştir. Hastaların tamamı steroid, %93,7’si (n=163) kalsinörin inhibitörü ve %90,8’i (n=158) mikofenolat mofetil kullanmaktaydı.

Tablo 4.7. Hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı (SÜEAH, Sakarya, 2022).

Kullanılan ilaçlar (n=174)*	n	%
Steroid	174	100,0
Kalsinörin İnhibitörü**	163	93,7
Mikofenolat Mofetil	158	90,8
Kalsiyum antagonist	70	40,2
Beta bloker	52	29,9
ARB	49	28,2
Alkali tedavi	36	20,7
Diüretik	29	16,7
MTOR İnhibitörleri	24	13,8
D vitamini	15	8,6
ACE	8	4,6

*Hastalar bir veya birden fazla ilaç kullanmaktaydı.

**160 hasta (%92) Takrolimus, 3 hasta (%1,7) CYA kullanmaktaydı.

4.2. Katılımcıların Sosyo-demografik Özellikleri ile RTA Gelişme Durumları Arasındaki Bazı İlişki Bulguları

Bu bölümde hastaların sosyo-demografik özellikleri ile RTA gelişme durumları arasındaki bazı ilişki bulguları sunulmuştur.

Hastaların bazı özelliklerine göre RTA olma durumları Tablo 4.8’de verilmiştir. Kadın hastaların %14,9’unda (n=10), erkek hastaların %5,6’sında (n=6) RTA vardır. Hastaların cinsiyetlerine göre RTA gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,038). D vitamini tedavisi alanların hiçbirinde RTA gelişme de alanlar ve almayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,197). İdrarda protein olan hastaların %19,5’inde (n=8), olmayanların %6’sında (n=8) RTA vardır. Hastaların idrarlarında protein olup olmama durumlarına göre RTA gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,009). eGFR’si düşük olanların %19’unda (n=11), eGFR’si normal olanların %4,3’ünde (n=5) RTA vardır. Hastaların eGFR düzeylerine göre RTA gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,002).

Tablo 4.8. Hastaların bazı özelliklerine göre RTA gelişme durumları (SÜEAH, Sakarya, 2022).

Renal Tübüler Asidoz (RTA)							P
Özellik, (n=174)	Var		Yok		Toplam		
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet							0,038
Kadın	10	14,9	57	85,1	67	38,5	
Erkek	6	5,6	101	94,4	107	61,5	
Transplantasyon türü							0,895
Kadavra	2	10,0	18	90,0	20	11,5	
Canlı	14	9,1	140	90,9	154	88,5	
Diyaliz türü							0,970
Preemptif	6	9,1	60	90,9	66	37,9	
Hemodiyaliz/Periton diyalizi	10	9,3	98	90,7	108	62,1	
Anemi							0,579
Var	7	10,8	58	89,2	65	37,4	
Yok	9	8,3	100	91,7	109	62,6	
Kronik Böbrek Hastalığı							0,066
Var	13	12,5	91	87,5	104	59,8	
Yok	3	4,3	67	95,7	70	40,2	
Kalsinörin inhibitörü kullanımı							0,287
Kullanmıyor	2	18,2	9	81,8	11	6,3	
Tacrolimus/ Siklosporin	14	8,6	149	91,4	163	93,7	
D vitamini tedavisi							0,197
Alıyor	-	-	15	100,0	15	8,6	
Almıyor	16	10,1	143	89,9	159	91,4	
İdrarda protein							0,009
Var	8	19,5	33	80,5	41	23,6	
Yok	8	6,0	125	94,0	133	76,4	
eGFR (ml/dk/1,73m2)							0,002
Düşük (<60)	11	19,0	47	81,0	58	33,3	
Normal (≥60)	5	4,3	111	95,7	116	66,7	

Hastaların yaş, diyaliz süreleri ve bazı laboratuvar değerlerine göre RTA gelişme durumları Tablo 4.9’da verilmiştir. Hastaların yaş, diyaliz süreleri ve bazı laboratuvar değerleri ile RTA gelişme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.9. Hastaların yaş, diyaliz süreleri ve bazı laboratuvar değerlerine göre RTA gelişme durumları (SÜEAH, Sakarya, 2022).

	Renal Tübüler Asidoz (RTA)		
	Var	Yok	Toplam
Yaş			
n	16	158	174
$\bar{X} \pm SS$ (Ortanca)	44,94 $\pm$ 13,33 (47,00)	47,79 $\pm$ 13,30 (48,50)	47,53 $\pm$ 13,29 (48,00)
En küçük- En büyük değer	22,00-65,00	19,00-89,00	19,00-89,00
p			0,415*
Diyaliz süresi			
n	10	102	112
$\bar{X} \pm SS$ (Ortanca)	56,20 $\pm$ 51,98 (30,00)	48,82 $\pm$ 60,68 (14,00)	49,48 $\pm$ 59,78 (16,00)
1.çeyrek-3.çeyrek	18,00-96,00	6,00-96,00	7,00-96,00
p			0,141**
Laboratuvar değerleri			
Magnezyum			
n	16	158	174
$\bar{X} \pm SS$ (Ortanca)	1,72 $\pm$ 0,24 (1,80)	1,78 $\pm$ 0,22 (1,80)	
1.çeyrek-3.çeyrek	1,65-1,80	1,60-190	
p			0,487**
Kalsiyum			
n	16	158	174
$\bar{X} \pm SS$ (Ortanca)	9,41 $\pm$ 0,88 (9,65)	9,64 $\pm$ 0,64 (9,65)	
1.çeyrek-3.çeyrek	9,00-9,85	9,30-10,00	
p			0,451**

Tablo 4.9. (devam) Hastaların yaş, diyaliz süreleri ve bazı laboratuvar değerlerine göre RTA gelişme durumları (SÜEAH, Sakarya, 2022).

Fosfor			
n	16	158	174
$\bar{X} \pm SS$ (Ortanca)	3,50 $\pm$ 0,57 (3,40)	3,53 $\pm$ 0,70 (3,40)	
1.çeyrek-3.çeyrek	3,20-3,65	3,10-3,90	
p			0,869**
Parathormon			
n	16	158	174
$\bar{X} \pm SS$ (Ortanca)	215,27 $\pm$ 165,36 (136,75)	153,68 $\pm$ 126,01 (115,35)	
1.çeyrek-3.çeyrek	93,25-300,95	81,10-173,50	
p			0,140**
TSH			
n	16	158	174
$\bar{X} \pm SS$ (Ortanca)	1,91 $\pm$ 1,52 (1,52)	2,42 $\pm$ 3,41 (1,55)	
1.çeyrek-3.çeyrek	0,70-2,61	1,13-2,64	
p			0,570**
T ₃			
n	16	158	174
$\bar{X} \pm SS$ (Ortanca)	4,46 $\pm$ 1,33 (4,54)	4,42 $\pm$ 1,06 (4,71)	
1.çeyrek-3.çeyrek	4,00-5,23	3,65-5,08	
p			0,996**
T ₄			
n	16	158	174
$\bar{X} \pm SS$ (Ortanca)	10,98 $\pm$ 4,20 (12,18)	12,09 $\pm$ 4,12 (12,93)	
1.çeyrek-3.çeyrek	10,57-13,10	11,48-14,34	
p			0,077**
Lenfosit/Nötrofil			
n	16	158	174
$\bar{X} \pm SS$ (Ortanca)	0,46 $\pm$ 0,30 (0,42)	0,48 $\pm$ 0,24 (0,45)	
1.çeyrek-3.çeyrek	0,28-0,59	0,31-0,58	
p			0,447**

* Bağımsız gruplar ortalamalar arasında anlamlılık (t testi) yapılmıştır.

**Çarpık dağılım nedeniyle Mann Whitney U testi yapılmıştır.

Hastaların RTA gelişme durumlarına göre Biyopsi kanıtlı akut renal rejeksiyon gelişme durumu Tablo 4.10’da verilmiştir. Hastalarda RTA gelişme durumları ile akut renal rejeksiyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,096$).

Tablo 4.10. Hastaların RTA gelişme durumlarına göre biyopsi kanıtlı akut renal rejeksiyon gelişme durumu (SÜEAH, Sakarya, 2022).

Biyopsi kanıtlı akut renal rejeksiyon						
	Var		Yok		Toplam	
Özellik (n=174)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Renal Tübüler Asidoz (RTA)						
Var	4	25,0	12	74,0	16	9,2
Yok	17	10,8	141	89,2	158	90,8

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Böbrek nakli, SDBH olan hastalar için yaşam kalitesini ve yaşam süresini uzatan en iyi tedavi yöntemidir (“Transplantation Rénale,” 2017). Greft sağkalımı açısından komplikasyonların belirlenmesi önem taşımaktadır. Bu komplikasyonlardan birisi de RTA olup, genellikle asemptomatik ve subklinikdir (“Severe Renal Tubular Acidosis in a Renal Transplant Recipient with Repeated Acute Rejections and Chronic Allograft Nephropathy,” 2003). Böbrek nakilli hastalarda RTA’nın prevalansı, klinik önemi ve risk faktörleri net olarak bilinmemektedir (Schwarz ve ark., 2006).

Bizim çalışmamızda uzun süreli stabil böbrek nakil alıcılarında RTA prevalansı %9,2 olarak bulunmuş olup; kadın cinsiyet, idrar da proteinüri, eGFR < 60 ml/dk altında olması RTA gelişmesi açısından risk faktörleri olarak görülmüştür.

Bu 174 Renal transplant alıcısı ile yapılan çalışmada; hastaların 107’si (%61,5) erkek ve 67’si (%38,5) kadındı. Kenan K. ve arkadaşlarının 2007 yılında 109 hasta ile yaptığı kesitsel bir çalışmada 74’ü (%67) erkek ve 35’i (%33) kadın olacak şekilde benzer oran saptanmıştır. Hastaların yaş ortalaması $47,5 \pm 13,2$ (19-89) olarak bulunmuş. Aynı çalışma popülasyonunda, yaş ortalaması 38 ± 11 yıl ile yaklaşık 9 yaş daha küçük bulunmakla birlikte benzer oranlarda imiş. Çalışmaya alınan hastaların BKİ ortalaması $26,5 \pm 4,7$ gr/m² (15,7-41,6) olup; 4’ü zayıf, 63’ü normal kilolu, 69’u kilolu, 36’sı obez ve 2’si morbid obez saptanmıştır. Bu çalışma popülasyonunda, BKİ ortalaması 24 ± 4 ile yine yakın bulunmuştur (Keven ve ark., 2007). Türk Nefroloji Derneğinin 2020 yılında yayınlanan Registry Raporları’na göre böbrek nakli yapılan hastaların etiyolojik dağılımları; en sık %20,06 oranında etiyolojisi bilinmeyen, glomerulonefrit %19,20, diyabetes mellitus %18,91, hipertansiyon %16,90, polikistik böbrek hastalığı %6,30, obstrüktif nefropati %6,02, amiloidoz %3,44, tübülointerstisyel nefrit %0,86, renal vasküler hastalık %0,29, diğerleri %8,02 şeklinde raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda nakil olan hastaların SDBH etyolojileri ise hipertansiyon %19, diyabetes mellitus %12, glomerulonefrit %12,1, polikistik böbrek hastalığı %7,5, vezikoüretal reflü %4,6, böbrek taşı %4, herediter nefritler %2,3, FMF %2,3, enfeksiyon %0,5, diğer %35,6 şeklinde belirlendi. Yine 2019’da yayınlanan Türk Nefroloji Derneği Registry Raporlarına göre ise transplante hastalarında en sık

etiyojik nedenler bizim çalışmamıza daha yakın oranda %20,94 ile en sık diyabetes mellitus, %20,35 ile glomerulonefritlerdir. Bu farklılıkların nedenleri 2020 yılı boyunca ülkemizde etkin olmuş COVID-19 pandemisinin sağlık hizmetlerini ve organ transpantasyonunu ciddi etkilemesi, viral glomerulonefrit vakalarında artış olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda amiloidoz, renovasküler hastalıklar, etiyojisi bilinmeyenler diğer kategorisine dahil edilmesine bağlı olabilir.

Çalışmaya alınan hastaların ek hastalıklarına bakıldığında 40 hastanın ek bir hastalığı vardı. Hastaların %12'sinde koroner arter hastalığı, %6,3'ün de HBV enfeksiyonu, %3,4'ün de konjestif kalp yetmezliği, %0,5'in de KOAH, %0,5'in de HCV enfeksiyonu vardı. Literatürdeki farklı çalışmalarda böbrek nakilli hastaların ek hastalıkları incelendiğinde koroner arter hastalığı %18, kalp yetmezliği %13, HBV enfeksiyonu %2,6, HCV enfeksiyonu %0,9, KOAH %4 oranlarında olduğu görüldü (Chavarot ve ark., 2021).

Hastaların kullandıkları ilaçları değerlendirildiğinde; %100 (174) steroid , %93,7'si (163) CNI, %90,8'i MMF kullanmaktaydı. 2011 yılında 100 hasta ile yapılan bir çalışmada; çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı steroid kullanırken, %71 CNI, %36'sı MMF kullanmaktaydı (Malik ve ark., 2011). Bu farklılık nedeni için immünsüpresif ilaç kullanımında bireyselleştirilmiş tedavisinin ön planda olduğu düşünülmekle birlikte, çalışmaya alınan hastalarımızın tedavisi KDIGO ve diğer çalışmalarının önerilerine daha uygundu (Ahsan ve ark., 2001; Ekberg ve ark., 2007).

Çalışmamızda stabil allogreft alıcılarında RTA prevalansı %9,2 (16) olarak bulunmuştur. Malik ve arkadaşlarının yaptığı 100 hastalık kesitsel çalışmada RTA prevalansı %40 olarak bulunmuştur (Malik ve ark., 2011). 576 hasta kapsayan çalışmada ise RTA prevalansı bizim verilere benzer olarak %13 bulunmuştur (Schwarz ve ark., 2006). Bizim çalışmamızda pH<7,35 altında hastalar asidoz kabul edilip, normal anyon gap aralığı 8-12 mmol/l kabul edilmiş olup Malik ve arkadaşlarının çalışmasında pH<7,37 olan hastalar asidoz kabul edilip anyon gap aralığı 7 ila 14 mmol/l arası kabul edilmiştir. Bu geniş aralıktan dolayı Malik ve arkadaşlarının RTA prevalansı daha yüksek saptanmış olabilir. Schwarz ve arkadaşlarının çalışması bizimki ile benzer olarak pH<35'i asidoz kabul edip, normal anyon gap aralığını 8-16mmol/l olarak belirtmiş olup çalışmamızla benzer oran elde

etmiştir. 109 Hasta ile yapılan diğer bir çalışmada da RTA prevalansı %33 olarak bulunmuştur (Keven ve ark., 2007). Bu çalışmada da $pH < 7,37$ asidoz sınırı olarak alınıp, normal anyon gap 7-14 kabul edilmiştir. Çalışmaya alınan hasta sayısı ve referans aralıkları benzerliği ile çalışmamız literatürdeki Schwarz ve arkadaşlarının çalışması ile benzer; diğer iki çalışma ile farklı bulunmuş olabilir.

Literatürde nakil sonrası RTA ile ilişkisi olabilecek cinsiyet, anemi, PTH gibi çeşitli parametreler gösterilmiştir (Malik ve ark., 2011). Çalışmaya alınan hastalarda RTA gelişme durumu için kadın cinsiyeti olmak bağımsız risk faktörü bulunmuştur ($p=0,038$). Yapılan benzer çalışmalarda kadın cinsiyetin risk faktörü olduğu ya da istatistiksel fark ifade etmediği sonuçlar elde edilmiştir (Keven ve ark., 2007; Malik ve ark., 2011). 2022 Yılında yayınlanan bir çalışma da artmış tübüler kan akımının hiperkloremik metabolik asidoz etiyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada metabolik asidoz insidansı kadınlarda, vücut boyutu daha küçük olan hastalarda daha yüksek bulunup bu durum artan renal kan akışı ile açıklanmıştır (Kaneko ve ark., 2022). Çalışmamızda bulduğumuz kadınlarda RTA insidansı fazlalığı, yüksek kan akımı ile açıklanabilmektedir.

D vitamininin renal fonksiyonlarla ilgili olarak; glomerüler ve tübüler intertisyel fibrozisi iyileştirdiği (Tan ve ark., 2006) ve proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir (Wolfe ve ark., 1999). Böbrek nakli alıcılarında D vitaminin seviyesi %81 ile (< 20 ng/mL) çok yaygın olarak düşük bildirilmiştir (Boudville ve Hodsman, 2006). Kanıtlar böbrek nakil hastalarında yetersiz d vitamini seviyelerinin kötü sonuç, kemik mineral bozuklukları ve kronik allograft nefropatisi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Hullett ve ark., 2005; Keyzer ve ark., 2015). 2005 yılında böbrek nakilli hastalarda yapılan bir çalışma ile D vitamini takviyesi alan ve almayan grup karşılaştırılarak, D vitamini tedavisinin kronik allograft nefropatisini önlemede etkili olabileceğini göstermiştir (Sezer ve ark., 2005). Bu bağlamda biz çalışmamızda RTA olan ve olmayan grubu D vitamini tedavisi açısından değerlendirdiğimizde; D vitamini tedavisi alanların hiçbirinde RTA gelişmediğini gördük. Ancak tedavi alanlar ve almayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,197$). Bunun nedeni çalışmaya aldığımız hastaların verilerinin kesitsel alınmış olması, hastaların ne kadar

süredir d vitamini kullandığını ve D vitaminin tedavi ile normal seviyeye ulaşım ulaşmadığını bilmememiz olabilir.

Çalışmamız da literatürle uyumlu olarak (Malik ve ark., 2011; Schwarz ve ark., 2006) eGFR düzeylerine göre RTA gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,002$). Bunun nedeni olarak düşük eGFR'li hastalarda RTA'nın gelişmesi için temel mekanizma olan tübüler hasar ve buna bağlı bikarbonat kaybı, hidrojen sekresyonunda azalma düşünülmüştür (Keven ve ark., 2007). Çalışmaya alınan hastalarda RTA olan grupta proteinüri, RTA olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı fark göstermiştir ($p=0,009$). Yine bu durum da RTA'nın temel mekanizma olan tübüler hasara bağlı protein kaybı ile açıklanmaktadır.

Böbrek fonksiyonları bozulduğunda EPO üretimi azalır ve EPO direnci gözlenir ve dolayısıyla anemi ortaya çıkmasına neden olur (Afzali ve ark., 2006).

Kaneko ve arkadaşlarının böbrek nakilli hastalarda yaptığı bir çalışmada düşük hemoglobin seviyesinin hiperkloremik metabolik asidoza katkı sağladığı gösterilmiş ancak bu durumun doğrudan bir neden değil kronik böbrek hastalığının bir sonucu olduğu savunulmuştur (Kaneko ve ark., 2022). Çalışmamızda transplant sonrası aneminin böbrek fonksiyonları ile korelasyonu açısından RTA olan hastalar ile RTA olmayan hastaları anemi gelişimi açısından karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,579$). Ancak literatürde farklı sonuç gözlenen çalışmalar vardır (Kocyigit ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda anlamlı fark olmama nedeni olarak RTA ve anemisi olan az sayıda hastamız olması düşünülmektedir (7 hasta).

CNI'lerin mekanizması olarak bazı farklılıklar göstermekle birlikte; nakil sonrası RTA ile ilişkilendirilmiştir. Siklosporin immunsupresif etkisini sitozolik siklofilin A reseptörü ile kalsinörin inhibitör kompleksi aracılığı ile gerçekleştirir. Ayrıca siklosporin; siklofilin A'nın oksidasyonda görevli protein; peptidil prolil cis-trans izomeraz (PPIaz) aktivitesini de inhibe ederek nefrotoksik etkisini gösterir. Asit-baz homeostazının kontrolünde görevli IC hücreler ve dönüşümleri; hücre dışı protein olan hensin tarafından düzenlenir. Hensin polimerizasyonu için siklofilinlerin PPIaz'ı gereklidir. Yukarıda anlatılan mekanizma ve siklosporinin dolaylı hensin inhibisyonu etkisi RTA'a yol açabilir (The Journal of Clinical Investigation, n.d.; Watanabe ve

ark., 2005). CNI nefrotoksitesitesi uzun dönemde geri dönüşümsüz histolojik olarak gösterilebilen hasara yol açar (Chapman ve Nankivell, 2006). Yaptığımız çalışmada RTA'lı 16 hastanın 14'ü (%87,5) CNI tedavisi alırken, 2'si (%12,5) CNI içermeyen immünosupresif tedavi almaktadır. CNI tedavisinin artan RTA olasılığı ile ilişkili olmadığı görüldü($p=0,287$). Literatürde bizim çalışmamızla uyumlu olarak CNI ile RTA arasında ilişkinin gösterilemediği pek çok çalışma bulunmaktadır (Malik ve ark., 2011; Yakupoglu ve ark., 2007). Bunun nedeni olarak bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda CNI kullanmayan grubun sayıca çok az olması düşünüldü. Ayrıca çalışmaya aldığımız hastaların CNI kullanım yılı ve ilaç düzeyini bilmiyor olmamız, yani total CNI maruziyet süresinin göz ardı edilmiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandı.

Post-glomeruler vasküler direncin azalması, tübüllere kan akışını arttırır. Bu durum intraglomerüler basıncı ve glomerüler filtrasyonu azaltır; bu da tübüler reabsorbsiyonu azaltır. Bu renal hemodinamik durumlar hem glomerul hem de tübüllerin korunması için elverişli koşullardır. Nakil böbreğe baktığımız da özellikle uzun diyaliz öyküsü olanlarda atrofik mesaneye bağlı intravezikal basınçta ve bowman kapsül basıncında artış, glomerular filtrasyon hızında artış ve intrarenal kan dağılımında değişiklik ile ilişkilidir (Kaneko ve ark., 2022). Bu bağlamda çalışmamızda RTA gelişim açısından hastaları aldıkları diyaliz süresi, diyaliz türü, transplante türü ve yaş açısından karşılaştırdık. RTA gelişen ve gelişmeyen grupta hastalar arasında yaş ($p= 0,415$), diyaliz süresi ($p=0,141$), transplantasyonu türü ($p=0,895$), diyaliz türü ($p=0,970$) açısından istatistiksel fark gözlenmedi. Transplante türü olarak kadavra ve canlı vericileri RTA gelişimi açısından karşılaştıran literatürde bir çalışmada, kadavra böbrek alıcısı olmak anlamlı bulunup bu durum; kadavra böbrekte daha fazla tübüler hasar olarak açıklanmıştır (Keven ve ark., 2007). Bu mantıklı bir bakış açısı olmakla beraber, bu çalışmada RTA gelişen kadvradan nakilli hasta oranı %30 iken, bizim çalışmamızda %12 olup, hasta sayımız yetersizdi.

Rejeksiyon öyküsü olan nakilli hastaların greft işlevi daha hızlı bozulduğundan; nakil böbrek de KBH ve akut rejeksiyonun RTA ile ilişkisi olabileceği öne sürüldü. RTA olan ve olmayan nakilli hastaları biyopsi kanıtlı akut rejeksiyon öyküsü olup olmamasına göre karşılaştırdığımızda sınırda anlamlılık gözlendi ($p=0,096$). Yine

böbrek nakilli eGFR<60 ml/dk ve/veya proteinürisi olup KBH olan hastaların RTA olup olmama durumlarına baktığımızda da sınırda istatistiksel fark görüldü (p=0,06). Literatürdeki yapılan çalışmalarda akut rejeksiyon öyküsü RTA ile ilişikliydi (Keven ve ark., 2007; Malik ve ark., 2011; Schwarz ve ark., 2006). Çalışmamızda hastaların akut rejeksiyon olma durumu ile çalışmaya alınma sürenin arasındaki farkın belirlenmemiş olması; yani hastaların akut rejeksiyondan RTA olma durumu arasında sürenin önemini ve KBH evresini belirtmemiş olmamız kısıtlılık oluşturmaktaydı.

Böbrek naklinden önce sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalarda, nakil sonrası RTA gelişme eğilimindedir. Çünkü yüksek PTH aktivitesi, proksimal tübüllerden bikarbonat kaçacağına neden olur (Wilson, 1973). Asidoz kalsiyum atılımını indükler, bu da PTH salınımını uyarır. Yakupoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; düşük bikarbonat seviyesinin yüksek serum PTH, fosfor ve düşük serum kalsiyumu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada PTH bağımsız olarak asidoz ile ilişikliydi ancak nedensel ilişki analizlerle kanıtlanamamıştır (Yakupoglu ve ark., 2007). Çalışmamızda RTA olan ve olmayan hastalar arasında PTH seviyesi (p=0,140), kalsiyum düzeyi (p=0,451) ve fosfor düzeyi (p=0,869) arasında anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızdaki RTA olan hastaların kalsiyum $X \pm SS$ (Ortanca) = 9,41±0,88 (9,65) iken non-RTA grubun kalsiyum $X \pm SS$ (Ortanca) =9,64±0,64 (9,65) idi. Yine RTA olan hastaların fosfor $X \pm SS$ (Ortanca) =3,50±0,57 (3,40) iken non-RTA grubun fosfor $X \pm SS$ (Ortanca) = 3,53±0,70 (3,40) idi. Çalışmaya alınan hastaların yakın mineral seviyeleri anlamlı fark bulmamamızın nedeni olabilir.

RTA sonrası oluşan tübüler hasar sonucunda magnezyum emiliminde dengesizlik, klinik olarak belirgin hale gelmesi durumunda replasman önerilir (Heering ve ark., 1996). Çalışmaya aldığımız hastaları magnezyum seviyeleri ve RTA gelişme durumu açısından değerlendirdiğimizde anlamlı sonuç bulamadık(p=0,487). Ancak yine karşılaştırılan grupların magnezyum seviyeleri benzerdi.

Subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilen lenfosit/nötrofil oranına (Gulhane Medical Journal, 2020) RTA gelişimi açısından baktığımızda anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,447) .

Tiroid hormonları böbrek hemodinamisini, glomeruler filtrasyonu, sodyum ve su homeostazını etkiler. Hipotiroidizm artan serum kreatinin ve azalmış glomeruler filtrasyon hızı ile ilişkilendirilmiştir (Iglesias ve ark., 2016). Bu çalışmada RTA gelişen ve gelişmeyen grupta sT3 ($p=0,9969$), sT4 ($p=0,077$) ve TSH ($p=0,570$) açısından anlamlı fark görülmedi.

Çalışmamızın sınırlayıcı yönleri açısından değerlendirildiğinde; 1) retrospektif olması, 2) hasta sayısı az olması olarak söyleyebiliriz.

Sonuç olarak; çalışmamızda böbrek nakli sonrası RTA prevalansı literatüre benzer oranlarda saptadık. Akut rejeksiyon gelişen hastalarda RTA sıklığı daha yüksek olduğu, greft disfonksiyonu ile RTA arasında pozitif korelasyon saptandığı ve CNI kullanımı ile RTA arasında ilişki saptanmamıştır. RTA anlamlı risk faktörleri olarak kadın cinsiyet, düşük eGFR hızı ve proteinüri ile ilişkilendirilmiştir.

6. KAYNAKLAR

Abecassis, M., Bartlett, S. T., Collins, A. J., Davis, C. L., Delmonico, F. L., Friedewald, J. J., Hays, R., Howard, A., Jones, E., Leichtman, A. B., Merion, R. M., Metzger, R. A., Pradel, F., Schweitzer, E. J., Velez, R. L., & Gaston, R. S. (2008). Kidney Transplantation as Primary Therapy for End-Stage Renal Disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI™) Conference. In *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(2), 471–480.

Afzali, B., Al-Khoury, S., Shah, N., Mikhail, A., Covic, A., & Goldsmith, D. (2006). Anemia after renal transplantation. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 48(4), 519–536.

Ahsan, N., Johnson, C., Gonwa, T., Halloran, P., Stegall, M., Hardy, M., Metzger, R., Shield, C., Rocher, L., Scandling, J., Sorensen, J., Mulloy, L., Light, J., Corwin, C., Danovitch, G., Wachs, M., VanVeldhuisen, P., Salm, K., Tolzman, D., & Fitzsimmons, W. E. (2001). Randomized Trial of Tacrolimus Plus Mycophenolate Mofetil Or Azathioprine Versus Cyclosporine Oral Solution (Modified) Plus Mycophenolate Mofetil After Cadaveric Kidney Transplantation: Results At 2 Years. In *Transplantation*, 72(2), 245–250.

Anderson, S., Halter, J. B., Hazzard, W. R., Himmelfarb, J., Horne, F. M., Kaysen, G. A., Kusek, J. W., Nayfield, S. G., Schmader, K., Tian, Y., Ashworth, J. R., Clayton, C. P., Parker, R. P., Tarver, E. D., Woolard, N. F., & High, K. P. (2009). Prediction, Progression, and Outcomes of Chronic Kidney Disease in Older Adults. In *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(6), 1199–1209.

Andrassy, K. M. (2013). Comments on “KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.” *Kidney International*, 84(3).

Annual Data Report. (n.d.). USRDS. Retrieved May 8, 2022, from <https://adr.usrds.org/>

Arınsoy, T., Güngör, Ö. & Koçyiğit, İ. (2017). *Böbrek Fizyopatolojisi, Reaktif. 1. Sayı*, Ankara.

Battle, D. C., Hizon, M., Cohen, E., Gutterman, C., & Gupta, R. (1988). The Use of the Urinary Anion Gap in the Diagnosis of Hyperchloremic Metabolic Acidosis. In *New England Journal of Medicine*, 318(10), 594–599.

Battle, D., Ghanekar, H., Jain, S., & Mitra, A. (2001). Hereditary Distal Renal Tubular Acidosis: New Understandings. In *Annual Review of Medicine*, 52(1), 471–484.

Battle, D., Moorthi, K. M. L. S. T., Schlueter, W., & Kurtzman, N. (2006). Distal renal tubular acidosis and the potassium enigma. *Seminars in Nephrology*, 26(6), 471–478.

Better, O. S. (1980). Tubular Dysfunction following Kidney Transplantation. In *Nephron*, 25(5), 209–213.

Black, C. K., Termanini, K. M., Aguirre, O., Hawksworth, J. S., & Sosin, M. (2018). Solid organ transplantation in the 21st century. In *Annals of Translational Medicine*, 6(20), 409–409.

Bleskestad, I. H., Bergrem, H., Leivestad, T., & Gøransson, L. G. (2011). Intact parathyroid hormone levels in renal transplant patients with normal transplant function. In *Clinical Transplantation*, 25(5), 566–570.

Boratyńska, M., Banasik, M., Wątopek, E., Falkiewicz, K., Patrzalek, D., Szyber, P., & Klinger, M. (2006). Conversion to Sirolimus From Cyclosporine May Induce Nephrotic Proteinuria and Progressive Deterioration of Renal Function in Chronic Allograft Nephropathy Patients. In *Transplantation Proceedings*, 38(1), 101–104.

Boudville, N. C., & Hodsman, A. B. (2006). Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 21(9), 2621–2624.

Brenes, L. G., & Sanchez, M. I. (1993). Impaired urinary ammonium excretion in patients with isolated proximal renal tubular acidosis. In *Journal of the American Society of Nephrology*, 4(4), 1073–1078.

Caldas, A., Broyer, M., Dechaux, M., & Kleinknecht, C. (1992). Primary distal tubular acidosis in childhood: Clinical study and long-term follow-up of 28 patients. In *The Journal of Pediatrics*, 121(2), 233–241.

Carbonic anhydrase XIV: Luminal expression suggests key role in renal acidification. (2002). *Kidney International*, 61(6), 2111–2118.

Chapman, J. R., & Nankivell, B. J. (2006). Nephrotoxicity of ciclosporin A: short-term gain, long-term pain? *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 21(8), 2060–2063.

Chavarot, N., Gueguen, J., Bonnet, G., Jdidou, M., Trimaille, A., Burger, C., Amrouche, L., Weizman, O., Pommier, T., Aubert, O., Celier, J., Sberro-Soussan, R., Geneste, L., Panagides, V., Delahousse, M., Marsou, W., Aguilar, C., Deney, A., Zuber, J. for the Critical COVID-19 France Investigators. (2021). COVID-19 severity in kidney transplant recipients is similar to nontransplant patients with similar comorbidities. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 21(3), 1285.

Cohen, E., Korah, M., Callender, G., de Aguiar, R. B., & Haakinson, D. (2020). Metabolic Disorders with Kidney Transplant. In *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15(5), 732–742.

DuBose, T. D., Jr. (1997). Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis: pathophysiologic insights. *Kidney International*, 51(2), 591–602.

Ekberg, H., Tedesco-Silva, H., Demirbas, A., Vítko, Š., Nashan, B., Gürkan, A., Margreiter, R., Hugo, C., Grinyó, J. M., Frei, U., Vanrenterghem, Y., Daloze, P., & Halloran, P. F. (2007). Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. In *New England Journal of Medicine*, 357(25), 2562–2575.

Erratum Regarding “KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update” (*Am J Kidney Dis.* 2015;66[5]:884-930). (2016). In *American Journal of Kidney Diseases*, 67(3), 534.

Evenepoel, P., Naesens, M., Claes, K., Kuypers, D., & Vanrenterghem, Y. (2007). Tertiary Hyperphosphatemia Accentuates Hypophosphatemia and Suppresses Calcitriol Levels in Renal Transplant Recipients. In *American Journal of Transplantation*, 7(5), 1193–1200.

Fishman, J. A. (2007). Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. In *New England Journal of Medicine*, 357(25), 2601–2614.

Flechner, S. M., Glyda, M., Cockfield, S., Grinyó, J., Legendre, C., Russ, G., Steinberg, S., Wissing, K. M., & Tai, S. S. (2011). The ORION Study: Comparison of Two Sirolimus-Based Regimens versus Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Renal Allograft Recipients. In *American Journal of Transplantation*, 11(8), 1633–1644.

Giglio, S., Montini, G., Trepiccione, F., Gambaro, G., & Emma, F. (2021). Distal renal tubular acidosis: a systematic approach from diagnosis to treatment. In *Journal of Nephrology*, 34(6), 2073–2083.

Golembiewska, E., & Ciechanowski, K. (2012). Renal tubular acidosis--underrated problem? *Acta Biochimica Polonica*, 59(2), 213–217.

Golestaneh, L., Alvarez, P. J., Reaven, N. L., Funk, S. E., McGaughey, K. J., Romero, A., Brenner, M. S., & Onuigbo, M. (2017). All-cause costs increase exponentially with increased chronic kidney disease stage. *The American Journal of Managed Care*, 23(10), 163–172.

Seven, M. M., Yıldız, Y., Topal, T., Korkmaz, A., Aykutluğ, Ö., Türker, T., Akgül, E. Ö., Honça, T., Yiğit, N., Karlıoğlu, Y., Macit, E., (2020). Ozon tedavisinin sıçan akut kas strain modelindeki etkinliği, *Gulhane Medical Journal*, (58), 18-26.

Gyory, A. Z., Stewart, J. H., George, C. R. P., Tiller, D. J., & Edwards, K. D. (1970). Renal tubular acidosis, acidosis due to hyperkalemia, hypercalcemia, disordered citrate metabolism and other tubular dysfunctions following human renal transplantation. In *Transplantation*, 9(4), 418.

- Haberal, M., Boyvat, F., Akdur, A., Kınap, M., Özçelik, Ü., & Yarbuğ Karakayalı, F. (2016). Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 14(6), 587–595.
- Haberal, M., Boyvat, F., Akdur, A., Kınap, M., Özçelik, Ü., & Karakayali, F. Y. (2021). Surgical Complications after Kidney Transplant. In *Transplantation Surgery*, 181–194.
- Haque, S. K., Ariceta, G., & Batlle, D. (2012). Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 27(12), 4273–4287.
- Hardinger, K. L., Brennan, D. C., & Klein, C. L. (2013). Selection of induction therapy in kidney transplantation. In *Transplant International*, 26(7), 662–672.
- Heering, P. J., Kurschat, C., Vo, D. T., Klein-Vehne, N., Fehsel, K., & Ivens, K. (2004). Aldosterone resistance in kidney transplantation is in part induced by a down-regulation of mineralocorticoid receptor expression¹. In *Clinical Transplantation*, 18(2), 186–192.
- Heering, P., Degenhardt, S., & Grabensee, B. (1996). Tubular dysfunction following kidney transplantation. *Nephron*, 74(3), 501–511.
- Heering, P., Ivens, K., Aker, S., & Grabensee, B. (1998). Distal tubular acidosis induced by FK506. *Clinical Transplantation*, 12(5), 465–471.
- Howard, R. J., Patton, P. R., Reed, A. I., Hemming, A. W., Van der Werf, W. J., Pfaff, W. W., Srinivas, T. R., & Scornik, J. C. (2002). The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. In *Transplantation*, 73(12), 1923–1928.
- Hullett, D. A., Laeseke, P. F., Malin, G., Nessel, R., Sollinger, H. W., & Becker, B. N. (2005). Prevention of chronic allograft nephropathy with vitamin D. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, 18(10), 1175–1186.
- Iglesias, P., Bajo, M. A., Selgas, R., & Díez, J. J. (2016). Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 18(1), 131–144.
- Ishibashi, K., & Suzutani, T. (2012). Role of Cytomegalovirus Reinfection in Acute Rejection and CMV Disease After Renal Transplantation. In *Renal Transplantation - Updates and Advances*.
- Kaneko, S., Usui, J., Takahashi, K., Oda, T., & Yamagata, K. (2022). Increased intrarenal post-glomerular blood flow is a key condition for the development of calcineurin inhibitor-induced renal tubular acidosis in kidney transplant recipients. *Clinical Transplantation*, 36(6), e14648.

Karakayali, H., & Haberal, M. (2005). The History and Activities of Transplantation in Turkey. In *Transplantation Proceedings*, 37(7), 2905–2908.

Karuthu, S., & Blumberg, E. A. (2012). Common Infections in Kidney Transplant Recipients. In *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(12), 2058–2070.

Keven, K., Ozturk, R., Sengul, S., Kutlay, S., Ergun, I., Erturk, S., & Erbay, B. (2007). Renal tubular acidosis after kidney transplantation--incidence, risk factors and clinical implications. In *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(3), 906–910.

Keyzer, C. A., Riphagen, I. J., Joosten, M. M., Navis, G., Muller Kobold, A. C., Kema, I. P., Bakker, S. J. L., de Borst, M. H., & NIGRAM consortium. (2015). Associations of 25(OH) and 1,25(OH)₂ vitamin D with long-term outcomes in stable renal transplant recipients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(1), 81–89.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. (2009). KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 9(3), 1–155.

Kim, Y. J., Kim, M. G., Jeon, H. J., Ro, H., Park, H. C., Jeong, J. C., Oh, K. H., Ha, J., Yang, J., & Ahn, C. (2012). Clinical Manifestations of Hypercalcemia and Hypophosphatemia After Kidney Transplantation. In *Transplantation Proceedings*, 44(3), 651–656.

Kocyigit, I., Unal, A., Kavuncuoglu, F., Sipahioglu, M. H., Tokgoz, B., Oymak, O., & Utas, C. (2010). Renal tubular acidosis in renal transplantation recipients. In *Renal Failure*, 32(6), 687–690.

Krynitz, B., Edgren, G., Lindelöf, B., Baecklund, E., Brattström, C., Wilczek, H., & Smedby, K. E. (2013). Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008-A Swedish population-based study. In *International Journal of Cancer*, 132(6), 1429–1438.

Lim, M. A., Kohli, J., & Bloom, R. D. (2017). Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplantation Reviews*, 31(1), 10–17.

Lin, W., Mou, L., Tu, H., Zhu, L., Wang, J., Chen, J., & Hu, Y. (2017). Clinical analysis of hyperkalemic renal tubular acidosis caused by calcineurin inhibitors in solid organ transplant recipients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 42(1), 122–124.

Liyanage, T., Ninomiya, T., Jha, V., Neal, B., Patrice, H. M., Okpechi, I., Zhao, M.-H., Lv, J., Garg, A. X., Knight, J., Rodgers, A., Gallagher, M., Kotwal, S., Cass, A., & Perkovic, V. (2015). Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *The Lancet*, 385(9981), 1975–1982.

Malik, S. I., Naqvi, R., Ahmed, E., & Zafar, M. N. (2011). Prevalence and risk factors of renal tubular acidosis after kidney transplantation. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 61(1), 23–27.

Matas, A. J., Smith, J. M., Skeans, M. A., Thompson, B., Gustafson, S. K., Stewart, D. E., Cherikh, W. S., Wainright, J. L., Boyle, G., Snyder, J. J., Israni, A. K., & Kasiske, B. L. (2015). OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Kidney. In *American Journal of Transplantation*, 15(2), 1–34.

McSherry, E., Sebastian, A., & Morris, R. C., Jr. (1972). Renal tubular acidosis in infants: the several kinds, including bicarbonate-wasting, classic renal tubular acidosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 51(3), 499-514.

Meier-Kriesche, H.-U., Li, S., Gruessner, R. W. G., Fung, J. J., Bustami, R. T., Barr, M. L., & Leichtman, A. B. (2006). Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 6(5), 1111–1131.

Messa, P. G., Alfieri, C., & Vettoretti, S. (2016). Metabolic acidosis in renal transplantation: neglected but of potential clinical relevance. In *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(5), 730–736.

Messa, P., Cafforio, C., & Alfieri, C. (2011). Clinical impact of hypercalcemia in kidney transplant. *International Journal of Nephrology*, 2011, 906832.

Milovanov, Y. S., Dobrosmyslov, I. A., Milovanova, S. Y., Taranova, M. V., Milovanova, L. Y., Fomin, V. V., & Kozlov, V. V. (2018). Quality of life of chronic kidney disease patients on renal replacement therapy. *Terapevticheskii Arkhiv*, (Vol. 28(6), 89-91.

Mumtaz, R., Trepiccione, F., Christopher Hennings, J., Huebner, A. K., Serbin, B., Picard, N., Shahid Ullah, A. K., Păunescu, T. G., Capen, D. E., Lashhab, R. M., Mouro-Chanteloup, I., Alper, S. L., Wagner, C. A., Cordat, E., Brown, D., Eladari, D., & Hübner, C. A. (2017). Intercalated Cell Depletion and Vacuolar H⁺-ATPase Mistargeting in an Ae1 R607H Knockin Model. In *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(5), 1507–1520.

Naik, R. H., & Shawar, S. H. (2021). Renal Transplantation Rejection. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Nambiar, P., Silibovsky, R., & Belden, K. A. (2018). Infection in Kidney Transplantation. In *Contemporary Kidney Transplantation*, 307–327.

Nijenhuis, T. (2004). Downregulation of Ca²⁺ and Mg²⁺ Transport Proteins in the Kidney Explains Tacrolimus (FK506)-Induced Hypercalciuria and Hypomagnesemia. In *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(3), 549–557.

- Patel, N. H., Jindal, R. M., Wilkin, T., Rose, S., Johnson, M. S., Shah, H., Namyslowski, J., Moresco, K. P., & Trerotola, S. O. (2001). Renal Arterial Stenosis in Renal Allografts: Retrospective Study of Predisposing Factors and Outcome after Percutaneous Transluminal Angioplasty. In *Radiology*, 219(3), 663–667.
- Pei, Y., Richardson, R., Greenwood, C., Wong, P. Y., & Baines, A. (1994). Extrarenal effect of cyclosporine A on potassium homeostasis in renal transplant recipients. In *Pediatric Nephrology*, 8(1), 75–75.
- Penny, M. J., Nankivell, B. J., Disney, A. P., Byth, K., & Chapman, J. R. (1994). Renal graft thrombosis. A survey of 134 consecutive cases. *Transplantation*, 58(5), 565-569.
- Pihlstrøm, H., Dahle, D. O., Mjøen, G., Pilz, S., März, W., Abedini, S., Holme, I., Fellström, B., Jardine, A. G., & Holdaas, H. (2015). Increased Risk of All-Cause Mortality and Renal Graft Loss in Stable Renal Transplant Recipients With Hyperparathyroidism. In *Transplantation*, 99(2), 351–359.
- Pirsch, J. D., Miller, J., Deierhoi, M. H., Vincenti, F., & Filo, R. S. (1997). A Comparison Of Tacrolimus (Fk506) And Cyclosporine For Immunosuppression After Cadaveric Renal Transplantation1. In *Transplantation*, 63(7), 977–983.
- Pochineni, V., & Rondon-Berrios, H. (2018). Electrolyte and Acid-Base Disorders in the Renal Transplant Recipient. *Frontiers of Medicine*, 5, 261.
- Riveiro-Barciela, M., Campos-Varela, I., Tovar, J. L., Vargas, V., Simón-Talero, M., Ventura-Cots, M., Crespo, M., Bilbao, I., & Castells, L. (2011). Hyperkalemic Distal Renal Tubular Acidosis Caused by Immunosuppressant Treatment with Tacrolimus in a Liver Transplant Patient: Case Report. In *Transplantation Proceedings*, 43(10), 4016–4018.
- Rodriguez-Soriano, J., & Edelmann, C. M. (1969). Renal Tubular Acidosis. In *Annual Review of Medicine*, 20(1), 363–382.
- Rosenbaum, R. (1978). Hyperkalemia after renal transplantation. Occurrence in a patient with insulin-dependent diabetes. In *Archives of Internal Medicine*, 138(8), 1270–1272.
- Saran, R., Li, Y., Robinson, B., Abbott, K. C., Agodoa, L. Y. C., Ayanian, J., Bragg-Gresham, J., Balkrishnan, R., Chen, J. L. T., Cope, E., Eggers, P. W., Gillen, D., Gipson, D., Hailpern, S. M., Hall, Y. N., He, K., Herman, W., Heung, M., Hirth, R. A., ... Hirth, R. A. (2016). US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. In *American Journal of Kidney Diseases*, 67(3), A7–A8.
- Schwarz, C., Benesch, T., Kodras, K., Oberbauer, R., & Haas, M. (2006). Complete renal tubular acidosis late after kidney transplantation. In *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(9), 2615–2620.

Severe renal tubular acidosis in a renal transplant recipient with repeated acute rejections and chronic allograft nephropathy. (2003). *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 41(2), 61–67.

Sezer, S., Uyar, M., Arat, Z., Ozdemir, F. N., & Haberal, M. (2005). Potential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings*, 37(7), 3109–3111.

Shin, J.-I., Palta, M., Djamali, A., Kaufman, D. B., & Astor, B. C. (2016). The Association Between Renin-Angiotensin System Blockade and Long-term Outcomes in Renal Transplant Recipients. In *Transplantation*, 100(7), 1541–1549.

Slagt, I. K. B., Ijzermans, J. N. M., Visser, L. J., Weimar, W., Roodnat, J. I., & Terkivatan, T. (2014). Independent risk factors for urological complications after deceased donor kidney transplantation. *PloS One*, 9(3), e91211.

Snyder, J. J., Israni, A. K., Peng, Y., Zhang, L., Simon, T. A., & Kasiske, B. L. (2009). Rates of first infection following kidney transplant in the United States. In *Kidney International*, 75(3), 317–326.

Sollinger, H. W. (1995). Mycophenolate Mofetil For The Prevention Of Acute Rejection In Primary Cadaveric Renal Allograft Recipients. In *Transplantation*, 60(3), 225–232.

Soriano, J. R. (2002). Renal Tubular Acidosis: The Clinical Entity. In *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(8), 2160–2170.

Stahl, R. A., Kanz, L., Maier, B., & Schollmeyer, P. (1986). Hyperchloremic metabolic acidosis with high serum potassium in renal transplant recipients: a cyclosporine A associated side effect. *Clinical Nephrology*, 25(5), 245–248.

Süleymanlar, G., Ateş, K., Seyahi, N. & Koçyiğit, İ. (2020). “Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon”, https://nefroloji.org.tr/uploads/folders/file/REGISTRY_2020.pdf (accessed May 8, 2022).

Tan, X., Li, Y., & Liu, Y. (2006). Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 17(12), 3382–3393.

Tanrisev, M., Gungor, O., Kocyigit, I., Kurtulmus, Y., Tugmen, C., Colak, H., Altunoren, O., Kebapci, E., & Karaca, C. (2015). Renal tubular acidosis in renal transplant patients: the effect of immunosuppressive drugs. *Annals of Transplantation: Quarterly of the Polish Transplantation Society*, 20, 85–91.

Taşkıran, E. (2016). Immunosuppressive therapies used in renal transplantation. In *Istanbul Bilim University Florence Nightingale Transplantation Journal*, 1(1), 48–52.

Taylor, A. L., Watson, C. J. E., & Andrew Bradley, J. (2005). Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 56(1), 23–46.

The Journal of Clinical Investigation. (n.d.). JCI - Welcome. Retrieved November 5, 2022, from <https://www.jci.org/articles/view/8022>.

Transplantation rénale. (2017). *Néphrologie & Thérapeutique*, 13(6), 625–629.

Tumlin, J. A., & Sands, J. M. (1993). Nephron segment-specific inhibition of Na /K - ATPase activity by cyclosporin A. In *Kidney International*, 43(1), 246–251.

Vajdic, C. M., McDonald, S. P., McCredie, M. R. E., van Leeuwen, M. T., Stewart, J. H., Law, M., Chapman, J. R., Webster, A. C., Kaldor, J. M., & Grulich, A. E. (2006). Cancer Incidence Before and After Kidney Transplantation. In *JAMA*, 296(23), 2823.

Watanabe, S., Tsuruoka, S., Vijayakumar, S., Fischer, G., Zhang, Y., Fujimura, A., Al-Awqati, Q., & Schwartz, G. J. (2005). Cyclosporin A produces distal renal tubular acidosis by blocking peptidyl prolyl cis-trans isomerase activity of cyclophilin. In *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 288(1), 40–47.

Watson, C. J. E., Friend, P. J., & Marson, L. P. (2019). Surgical Techniques of Kidney Transplantation. In *Kidney Transplantation - Principles and Practice* (pp. 157–172).

Wilson, D. R. (1973). Renal Tubular Acidosis After Kidney Transplantation. In *Annals of Internal Medicine* 79(3),352.

Wolfe, R. A., Ashby, V. B., Milford, E. L., Ojo, A. O., Ettenger, R. E., Agodoa, L. Y., Held, P. J., & Port, F. K. (1999). Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *The New England Journal of Medicine*, 341(23), 1725–1730.

Xu, J., Murphy, S. L., Kochanek, K. D., & Bastian, B. A. (2016). Deaths: Final Data for 2013. *National Vital Statistics Reports: From the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*, 64(2).

Xue, J. L., Eggers, P. W., Agodoa, L. Y., Foley, R. N., & Collins, A. J. (2007). Longitudinal Study of Racial and Ethnic Differences in Developing End-Stage Renal Disease among Aged Medicare Beneficiaries. In *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(4), 1299–1306.

Yakupoglu, H. Y., Corsenca, A., Wahl, P., Wüthrich, R. P., & Ambühl, P. M. (2007). Posttransplant acidosis and associated disorders of mineral metabolism in patients with a renal graft. *Transplantation*, 84(9), 1151–1157.

Yanik, E. L., Clarke, C. A., Snyder, J. J., Pfeiffer, R. M., & Engels, E. A. (2016). Variation in Cancer Incidence among Patients with ESRD during Kidney Function and Nonfunction Intervals. In *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(5), 1495–1504.

Yılmaz, V. T., Koçak, H., Dinçkan, A., Çetinkaya, R., Fevzi Ersoy, F., & Süleymanlar, G. (2015). Comparison of Calcineurin Inhibitors with M-Tor Inhibitors in Renal Transplant Patients. In *Akdeniz Medical Journal*, 1(1), 50–57.

7. EKLER

7.1. EK-1: Etik kurul kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 20.10.2020-E.9536

 **SAKARYA**
ÜNİVERSİTESİ

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

 **BEKABPZC4**

50 *yıl*

Sayı :71522473/050.01.04/
Konu :Girişimsel Olmayan Etik Kurul
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Doç. Dr. Hamad DHEIR
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 29.09.2020 tarihli 542 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Böbrek Nakilli Hastalarda Renal Tübüler Asidozu Tetikleyen Faktörler" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir. Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Evrak Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BEKABPZC4>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Büşra	Soyadı	Karaca
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C.	Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans	Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi		2016
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)	
1	Çatak Devlet Hastanesi	2017-2018	
2	Harran Devlet Hastanesi	2018-2018	
3	Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi	2018-Halen	
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Orta	Orta	Orta