



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**BÖBREK TRANSPLANT ALICILARINDA
ORTAYA ÇIKAN METABOLİK SORUNLAR VE
BU SORUNLARIN HASTA VE GREFT SAĞKALIMI
ÜZERİNE ETKİLERİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. H Bora USLU

Antalya, 2014



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**BÖBREK TRANSPLANT ALICILARINDA
ORTAYA ÇIKAN METABOLİK SORUNLAR VE
BU SORUNLARIN HASTA VE GREFT
SAĞKALIMI ÜZERİNE ETKİLERİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. H Bora USLU

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

TEŞEKKÜR

Bu tezin danışmanlığını yapan ve çalışmalarına yön veren, tezimin hazırlanmasında gösterdiği yakın ilgi ve her türlü bilimsel desteği için Prof.Dr. Gültekin Süleymanlar hocama, ayrıca eğitimimde büyük emekleri olan Prof.Dr. Ramazan Çetinkaya ve Doç.Dr. Hüseyin Koçak hocama ve Nefroloji Bilim Dalı başkanımız Prof.Dr. F.Fevzi Ersoy hocama ve ayrıca İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof.Dr. Ender Terzioğlu şahsında eğitimimize katkıda bulunan diğer tüm öğretim üyelerimize, çalışma arkadaşlarıma, hemşirelere ve hastane görevlilerine teşekkür ederim.

Eğitim hayatımda özel yere sahip olan en değerli varlıklarım eşim, oğlum ve aramıza yeni katılan kızıma ve aileme çok teşekkür eder saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Tanı, etyoloji, patofizyoloji ve evreleme	3
2.1.2. Mortalite ve morbidite nedenleri	7
2.1.3. Kronik böbrek yetersizliğinde kardiyovasküler risk faktörleri	9
2.2. Böbrek Nakli	12
2.2.1. Böbrek naklinde greft kaybı risk faktörleri	13
2.2.2. Böbrek nakli ve HLA uyumu	15
2.2.3. Böbrek nakli sonrası böbrek fonksiyon bozukluğu	16
2.2.4. Transplant rejeksiyonu	17
2.2.5. Akut rejeksiyon	18
2.2.6. Kronik rejeksiyon	20
2.2.7. Kronik allogreft yetmezliği	20
2.3. Böbrek Naklinde Kullanılan İmmünsüpresif Tedaviler	21
2.3.1. Kortikosteroidler	21
2.3.2. Kalsinörin inhibitörleri	22
2.3.3. Antimetabolik ajanlar	23
2.3.4. mTOR inhibitörleri	24
2.3.5. Biyolojik immünsüpresif ajanlar	25
2.4. Böbrek Nakli Sonrası Gelişebilen Komplikasyonlar	26
2.5. Böbrek Nakilli Hastalarda Görülen Medikal Komplikasyonlar	26
2.5.1. Hipertansiyon	26
2.5.2. Dislipidemi	27
2.5.3. Diyabetes mellitus	27
2.5.4. Anemi	28
2.5.5. Kemik mineral hastalığı	28
2.6. Böbrek Nakilli Hastada Mortalite	29

3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Çalışmanın Tasarımı	31
3.2. Etik Kurul Onayı	31
3.3. Hasta Gruplarının Oluşturulması	31
3.4. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
4.1. Demografik özellikler ve laboratuvar sonuçları	33
4.2. Hastalarda takiplerde diyabet gelişen ve gelişmeyenlerin biyokimyasal ve vücut kitle indeksi bulguların karşılaştırılması	40
4.3. Hastaların vücut kitle indeksi ve greft sağkalımının karşılaştırılması	42
4.4. Canlı donörden ve kadavradan böbrek nakli olanların VKİ ile diğer parametrelerinin değerlendirilmesi	43
5. TARTIŞMA	48
6. ÖZET	56
7. ABSTRACT	57
8. KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	Alkalen fosfataz
ATG	Anti-timosit globulin
ESA	Eritropoez Uyarıcı ajanlar
FSGS	Fokal segmenter glomeruloskleroz
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD	Hemodiyaliz
HLA	İnsan Lökosit Antijeni- Human Leukocyte Antigen
hs-CRP	Yüksek duyarlıklı C- reaktif protein
IL-1β	İnterlökin 1 beta
IL-6	İnterlökin 6
iPTH	İntakt parathormon düzeyi
KAH	Koroner arter hastalığı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KNI	Kalsinörin inhibitörleri
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
MFA	Mikofenolik Asid
MMF	Mikofenolat Mofetil
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NKF	National Kidney Foundation
PD	Periton diyalizi
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
SKD	Standart Kriter Donör
TG	Trigliserid
TND	Türk Nefroloji Derneği
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
UKM	Organ Nakli Ulusal Koordinasyon Merkezi
VKI	Vücut kitle indeksi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. KBH kriterleri (en az üç aydır olmalı)	5
2.2. Kronik böbrek hastalığı evreleri	6
2.3. Hemodiyaliz hastalarında ölüm nedenleri (TND, 2011)	9
2.4. HD hastalarında kardiyovasküler ölüm nedenleri (TND, 2011)	9
2.5. Kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler risk faktörleri	11
2.6. Böbrek nakli için major kontraendikasyonlar	12
2.7. Böbrek nakli için relatif kontraendikasyonlar	13
2.8. Allograft rejeksiyonun immun mekanizmaları	18
4.1. Hastaların genel demografik özellikleri	34
4.2. Son dönem böbrek hastalığı nedenleri	34
4.3. Kan basıncı ve ilaç kullanımı	35
4.4. Hastaların hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaçların dağılımı	35
4.5. Hastalara verilen immünsüpresif tedavi ve dağılımı	36
4.6. Hastaların sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı değerleri	36
4.7. Hastaların kreatinin, MDRD ve eGFR dağılım değerleri	37
4.8. Hastaların genel biyokimyasal ve hemogram değerleri	38
4.9. Diğer biyokimyasal ve hemoglobulin değerleri	38
4.10. Diyabet gelişen ve gelişmeyen hastaların verilerinin değerlendirilmesi	40
4.11. Graft kaybı ile vücut kitle indeksinin karşılaştırılması (VKİ<30, VKİ>30)	42
4.12. Graft kaybı ile vücut kitle indeksinin karşılaştırılması (VKİ<25, VKİ>25)	42
4.13. CRP, albumin ve graft survi karşılaştırılması	43
4.14. Canlı donörden ve kadavradan böbrek nakli olanlarla VKİ ile diğer biyokimyasal sonuçlarının değerlendirilmesi	44
4.15. Sağ kalım ve diyabet ilişkisi	45
4.16. LDL ve ürik asit ile nakil sonrası hasta sürvisinin karşılaştırılması	45
4.17. LDL ve ürik asit ile sağ kalım süresi arasındaki ilişki	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Diyabet gelişim sayıları	37
4.2. 1. ve 5. yıl greft sağ kalımı	39
4.3. 1. ve 5. yıl hasta sağ kalımı	39
4.4. İmmünsüpresif tedavi	39
4.5. Hasta sağ kalımı ve sağ kalım süresi	45
4.6. Hasta sağ kalımı ve diyabet gelişimi arasındaki ilişki	46
4.7. Sağ kalım - diyabet gelişimi	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üremik hastalarda normal popülasyonla karşılaştırıldığında mortalite artmıştır. Üremi birçok sistemi etkilemekte ve ateroskleroz gelişimini hızlandırmaktadır. Ateroskleroz gelişiminin bilinen klasik risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet, dislipidemi vardır. Ateroskleroz kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Genel popülasyona göre son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişen hastalarda artmış ateroskleroz prevalansı ve insidansı mevcuttur (1).

Kronik böbrek hastalığında, hastalığın oluşum sürecinde ortaya çıkan hastalığa özgü risk faktörleri de kardiyovasküler hastalık (KVH) sıklığında artışa neden olmaktadır. Bu risk faktörleri arasında; sıvı yükü artışı, anemi, proteinüri, kalsiyum-fosfor metabolizma bozuklukları, hiperparatiroidizm, malnütrisyon, diyalizle ilişkili faktörler, inflamasyon, oksidatif stres, hiperhomosisteinemi ve üremik toksinler sayılabilir (2,3). KVH son dönem böbrek yetersizliği gelişmiş hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup, tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden sorumludur. Fakat tüm bu sayılan faktörlere rağmen erken ateroskleroz gelişiminde SDBH'da modifiye edilebilir ek risk faktörlerinin olabileceğini düşündürmektedir.

C-reaktif protein (CRP) sistemik inflamasyonun göstergesidir ve ateroskleroz gelişmesinde bir risk faktörüdür (4). KVH'ın gelişiminde inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilen ateroskleroz rol almaktadır. Altta yatan hastalıktan bağımsız olarak, bazal CRP konsantrasyonları kısa ve uzun dönem mortalitenin göstergesidir (5). Diyaliz hastalarında kronik inflamasyon prevalansı yüksektir, bu durum artmış mortalite riskiyle beraberdir. Diyalizle beraber immunitede değişiklik olması, proinflamatuvar sitokinlerin artmış üretimi, diyalizde kullanılan membranın tipi, diyaliz süresi ve hemodiyaliz işleminin kendisi de artmış inflamasyonda rol alabilir.

Son dönem böbrek hastalığının en seçkin tedavi yönteminin böbrek nakli olduğu kabul edilmektedir. Hemodiyaliz veya periton diyalizine göre böbrek nakli böbreğin vücuttaki diğer fonksiyonlarının da (endokrin, hematolojik ve kalsiyum- kemik metabolizmasındaki) yerine konmasını sağlayan bir yöntemdir. Böbrek nakli; hastanın günlük yaşamında ilaçlarını düzenli kullanması ve enfeksiyondan uzak kalması dışında hayatını aynı şekilde yürüttüğü, böbrek hastalığı öncesi hayatına tekrar dönüş şansıdır.

Metabolik sendrom ilk olarak Reaven (6) tarafından santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve açlık hiperglisemi kombinasyonu olarak tanımlandı. Metabolik sendromda insülin resistansı ve inflamasyon sık görülen patofizyolojik bozukluktur. Genel popülasyonda metabolik sendromun bulunması kardiyovasküler hastalık ve diyabet için bilinen bir risk faktörüdür (7,8). Ek olarak azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve proteinüri artışıyla ilişkili bulunması kronik böbrek hastalığı ile metabolik sendrom arasında bağ olduğunu düşündürmektedir (9, 10). Son zamanlardaki çalışmalar renal transplantasyon sonrası metabolik sendromun sık olduğunu düşündürmekte ve bu durum allograft fonksiyon bozukluğu ile allograft kaybına yol açabilmektedir. Obezite gelişimi veya obezitenin artması renal transplantasyon sonrası metabolik sendrom gelişiminde merkezi rol oynar. İmmünsüpresif ilaçların böbrek nakilli hastalarda kullanılması ve ilaçların etkilerinden dolayı metabolik sendromun genel popülasyondakine benzer etkilerinin olup olmadığının değerlendirilmesi her zaman mümkün olmamaktadır (11).

Geriye dönük olarak yapılan bu çalışmada, Ocak 2009–Aralık 2012 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde böbrek nakli yapılmış hastalarda nakil sonrası süreçte kilo artışının değerlendirilmesi, proteinüri varlığı, greft ve hasta sürvisi, doku uyumu, preemtif olması veya önceden diyalize girmesi, kadavra veya canlı donör nakil olması, hemodiyaliz süresi ve primer böbrek hastalığının etyolojisi açısından arasında ilişki olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanı, etyoloji, patofizyoloji ve evreleme

Kronik böbrek hastalığı (KBH), daha önceki tanımıyla kronik böbrek yetmezliği, çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize olan bir durumdur. KBH dünyada yaygın bir halk sağlığı sorunudur ve nedenleri arasında ilk üç sırada diabetes mellitus, kronik glomerülonefrit ve hipertansiyon gelmektedir. KBH’da böbreğin boşaltım ile ilgili fonksiyonlarının yanında hematolojik ve endokrin işlevlerinde de bozulma olur. Hematolojik sistem (anemi, trombosit fonksiyonlarında bozulma), immün sistem fonksiyonlarında bozukluk, kemik ile mineral metabolizmasında bozukluk, nörolojik sistemlerdeki bozukluk, gastroenterolojik ve beslenmeyle ilişkili bozukluklar görülebilir.

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) of the National Kidney Foundation (NKF), KBH için tanımlama ve sınıflama önermiştir. Bu rehberler doktorlar arasında daha iyi iletişimi sağlar ve hastalığın farklı evrelerinde müdahaleyi kolaylaştırır. Bu tanıma göre KBH’ın temelinde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı (Tablo 2.1) ile glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dak/1.73 m²’nin altına düşmesi sonucunda böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybı olarak ifade edilmiştir (12). Altta yatan sebep ne olursa olsun, nefron kaybı veya fonksiyonel renal kitledeki azalma bir noktayı geçtikten sonra geri kalan nefronlarda irreveribl skleroz gelişir ve GFH de progresif azalmaya yol açar.

Hesaplanmış GFH (estimated GFH = eGFH) gerçek GFH olmamakla birlikte eksojen bir madde ile ölçülmüş GFH (measured GFH=mGFH) ile yüksek korelasyon göstermektedir. GFH çeşitli yöntemlerle hesaplanabilir. GFH’yi daha iyi yansıtabileceği için serum kreatinini kullanılarak çeşitli formüller oluşturulmuştur. En çok kullanılan formüller Cockcroft-Gault (C-G), The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ve The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) denklemleridir.

Araştırmacılar izotopik olarak ölçülen GFH tayinlerinden elde edilen sonuçlara dayanarak, GFH’nin hesaplanması için kolay ölçülebilen klinik parametreleri kullanarak yeni bir formül geliştirmişlerdir. MDRD formülünde 4 değişken (serum kreatinin, yaş,

cinsiyet, etnisite), genişletilmiş MDRD (ex-MDRD) yönteminde ise bu değişkenlere ek olarak kan üre azotu (BUN) ve albümin sonuçları da değerlendirmeye alındığı için 6 değişken yer almaktadır.

MDRD: $GFH (mL/dk/1.73 m^2) = 186x(Skr)^{-1.154} x (Yaş)^{-0.203} x (0.742 \text{ kadın ise}) x (1.212 \text{ Afrikalı-Amerikalı ise})$.

Ex-MDRD: $GFH (mL/dk/1.73 m^2) = 186 x (Skr)^{-1.154} x (Yaş)^{-0.203} x (BUN)^{-0.170} x (Alb)^{0.318} x (0.762 \text{ kadın ise}) x (1.212 \text{ Afrikalı-Amerikalı ise})$.

The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formülü (CKD-EPI):

eGFH(CKD-EPI) : $[141x \min(\text{Serum Kreatinin}/\kappa, 1)a x \max(\text{Serum Kreatinin} / \kappa, 1) - 1.209 x 0.993^{yaş}] x 1.018 [\text{kadın ise}] x 1.159 [\text{Afrikalı Amerikalı ise}]$, (κ : kadın için 0.7 ,erkek için 0.9, a : kadın için -0.329 erkek için -0.411

Glomerüler filtrasyon hızının hesaplanmasına göre kronik böbrek hastalığı evrelendirilmiştir (Tablo 2.2). Evre 1, GFH'nın normal veya yüksek GFRH ($>90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) olduğu ancak böbrek hasarının eşlik ettiği durumdur. Evre 2 KBH, böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFH'nın bulunması ($60-89 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) durumudur. Evre 1 ve 2'de azalmış GFH tek başına tanıya yeterli değildir çünkü GFH normal veya sınırda normal olabilir. Bu vakalarda görüntüleme yöntemleriyle yapısal anomaliklerin gösterilmesi veya idrar ve/veya kandaki bozuklukların tespit edilmesi gibi böbrek hasarının göstergeleri tanıyı koydurur. Hipertansiyon KBH'nın sık görülen belirtisidir fakat gösterge olarak alınmamalıdır, kan basıncı yüksekliği KBH'sı olmayan bireylerde de sık görülen bir durumdur. Evre 3 de GFH'ında orta derecede azalma ($30-59 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$), Evre 4 de ise ciddi GFH azalması ($15-29 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) mevcuttur. Evre 5 ise böbrek yetmezliği aşaması olup GFH $15 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ 'nin altına indiği ve renal replasman tedavilerinin gerekli olabileceği evredir.

Evre 1 ve 2 KBH'da kan-idrar anormallikleri veya görüntülemelerde böbreklerde değişikliklerin bulunması gibi böbrek hasarının diğer göstergeleri saptanmalıdır. Böbrek hasarını göstermede proteinüri kolayca saptanabilmesi ve böbrek hastalığına sıklıkla eşlik etmesi nedeniyle önemlidir. KBH sınıflama sisteminde National Kidney Foundation (NKF) güncelleme önermektedir. Buna göre GFH ve albüminüri ayrı ayrı değerlendirilmek yerine birlikte ele alınmalı ve böylelikle KBH'nın prognostik doğruluğu artmaktadır (13,14). Daha spesifik olarak, rehberler tahmini GFH ile albüminüri seviyesinin birleştirilmesini mortalite, kardiyovasküler hastalık, son dönem

böbrek hastalığı ve KBH progresyonu riskinin daha iyi değerlendirilebilmesi için önermektedirler.

Evre 1-3 KBH hastaları sıklıkla asemptomatiktir, düşük böbrek fonksiyonuna bağlı klinik semptomlar evre 4-5 KBH da görülür. Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH) hastanın diyaliz veya böbrek transplantasyonu gibi ‘böbrek yerine koyma’ tedavileri olmadan yaşamını sürdüremeyeceği ağır böbrek yetmezliği tablosudur.

Tablo 2.1. KBH kriterleri (en az üç aydır olmalı).

Böbrek hasarı göstergeleri (bir veya daha fazla)	• Albuminüri AAH$\geq$30 mg/gün; AKO$\geq$30 mg/g [$\geq$3 mg/mmol]) • İdrar sedimenti anormallikleri • Tübüler hasara bağlı elektrolit ve diğer bozukluklar • Histolojik olarak saptanan bozukluklar • Görüntüleme yöntemiyle saptanan bozukluklar • Böbrek nakli hikayesi
GFH’de azalma	Üç ay ya da daha uzun süren GFH’de 60 ml/dk/1,73 m ² altındaki olması (GFH 3a-G5)

AAH; albumin atılım hızı, AKO; albumin kreatinin oranı

SDBH geliştikten sonra tedavi yaklaşımı, diyaliz yöntemleri ve böbrek transplantasyonunu kapsayan böbrek yerine koyma tedavileridir. Hemodiyaliz ve periton diyalizi, SDBH hastalarında etkili bir tedavi seçeneğidir fakat bu tedavi seçenekleri ile doğal böbreklerin tüm işlevlerini yerine getirilememektedir. 1950’li yıllardan bu yana uygulanan hemodiyaliz ve periton diyalizi yöntemleri her ne kadar pek çok SDBH hastasının günlük hayatını normale yakın bir şekilde sürdürmesini sağlamışsa da zaman içinde yapılan gözlem ve çalışmalar, özellikle hemodiyaliz hastalarında sağlıklı popülasyon ile karşılaştırıldığında yüksek düzeyde artmış kardiyovasküler mortalite oranları olduğunu göstermiştir (15,16).

Tablo 2.2. Kronik böbrek hastalığı evreleri.

Evre	GFH (mL/dak/1.73 m ²)	Tanımlar
1	≥90	Normal veya artmış GFH ile böbrek hasarı
2	60-89	Hafif azalmış GFH ile böbrek hasarı
3	30-59	Orta derecede azalmış GFH ile
4	15-29	Ağır derecede azalmış GFH ile
5	<15	Son dönem böbrek hastalığı

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Normal böbrekte ortalama 1 milyon nefron vardır. Her bir nefron total GFH oluşturulmasında görev alır. Etyolojiden bağımsız olarak renal hasar durumunda, böbrekler başlangıçta progresif nefron hasarına rağmen GFH'nı korur. Bunda geri kalan sağlıklı nefronların kompanseuar hipertrofiye uğraması ve hiperfiltrasyon yapması etkilidir. Nefron adaptasyonu normal plazma solut kleransının devam etmesini sağlar. Üre ve kreatinin gibi maddelerin plazma seviyeleri total GFH'de %50 azalma ortaya çıktıktan sonra ölçülebilen artış gösterir. Plazma kreatinin değerinde 2 kat artış GFH de %50 azalma olmasıyla ortaya çıkar. Örneğin plazma kreatinin değeri 0.6'dan 1.2 mg/dL'e yükselmesi -erişkin referans değerleri arasında olmasına rağmen- fonksiyone nefron kitlesinde %50 azalmayı gösterir. Kalan nefronlardaki hiperfiltrasyon ve hipertrofi progresif böbrek disfonksiyonunda ana neden olduğu düşünülmektedir. Artmış glomeruler kapiller basıncı kılcal damarlara zarar verebilir, böylelikle sekonder fokal segmentel glomerüloskleroz (FSGS) gelişip ileriki dönemde global skleroza dönüşebilir. Bu teori 5/6 nefrektomi yapılan farelerde kalan böbrekte KBH'lı insanlardakine benzer lezyonların oluşmasıyla desteklenmektedir.

Ülkemizde de dünyada olduğu gibi kronik böbrek hastalığı sıklığı giderek artmakta ve bu durumdan hem ülkemiz hem de dünya ekonomisi ciddi şekilde etkilenmektedir. Böbrek nakli, diğer tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında daha ucuz ve hasta mortalitesi daha düşüktür. Bundan dolayı böbrek nakli tercih edilmesi gereken esas tedavi seçeneğidir. Renal replasman tedavilerinin yıllık maliyetini karşılaştıran bir çalışmada (17) hemodiyaliz 20217 \$ (yıllık ilaç ve personel gideri dahil), periton diyalizi 20028 \$ iken böbrek nakli yapıldığında birinci yıl 20806 \$ ve 2. yıl sonunda maliyet ciddi oranda düşerek 8687 \$ olmaktadır.

KBH’da erken tanı ve altta yatan etkenin tedavisi hastalığının progresyonunun yavaşlatılması ve hatta durdurulması açısından önemlidir. KBH olan hastalarda tedavi planı; hastalığın progresyonunun yavaşlatılması veya durdurulması, patolojik bulguların tedavisi, diyaliz veya transplantasyon gibi uzun dönem renal replasman tedavi planının oluşturulmasını içermelidir.

2.1.2. Mortalite ve morbidite nedenleri

Böbrek yetersizliği tedavisinde yaygın olarak kullanılan hemodiyaliz ilk uygulanmaya başlandığında hastalar için yaşam kurtarıcı olmuştur. SDBH olan bir hastanın total yaşam beklentisi normal popülasyona göre sadece 1/4 veya 1/5’i kadardır (18). Sürvideki bu kadar ciddi fark SDBH olan hastalarda daha fazla kardiyovasküler ve enfeksiyöz komplikasyonların görülmesiyle ilişkili olabilir (18). 1973 yılında Schribner ve ark. takip ettikleri hastaların uzun vadeli izlemlerinde yarısının kardiyak sebeplerle kaybedildiğini açıklamışlardır (19). Artmış mortalite riskinin sebebi tam olarak bilinmese de böbrek nakilli hastalarda hemodiyaliz hastalarına göre genel kardiyovasküler mortalite %50 civarında azalmış olması (20) olayın geri döndürülebilir olduğunu düşündürmektedir. Kardiyovasküler ve enfeksiyöz risklere rağmen son 20 yılda periton diyalizi (PD) ve hemodiyalize (HD) giren hastaların total mortalitesi belirgin şekilde düzelmiştir. Teknolojinin ilerlemesi, erken başvuru, komorbid durumların ve enfeksiyonun daha iyi tedavi edilmesi diyaliz popülasyonuna pozitif etki sağlamıştır.

Hastanın yaşı, komorbid durumların varlığında diyaliz mortalitesinde belirgin bir rol oynamaktadır (21,22). McDonald ve ark. yaptığı bir çalışmada PD, komorbiditesi olmayan genç hastalarda (< 60 yaş) surviye daha yararlıyken yaşlı hastalarda HD daha yararlı bulunmuştur (23). Fakat PD hastalarının %78, HD hastalarının ise %55’in 65 yaş altında olduğu göz önüne alınmalıdır.

Genel popülasyonda kadınların erkeklere göre daha fazla yaşam beklentisi olmasına rağmen SDBH’lı kadın hastaların sürvisinin daha kötü olduğu bilinmektedir (18). Diyaliz tedavisi genel popülasyondaki kadınların sürvi avantajını ortadan kaldırmaktadır (24). Ek olarak özellikle PD yapan diyabetik kadınlarda diyabetik erkeklere göre mortalite oranı daha yüksek görülmektedir (21, 25). Bu mortalite farkının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır fakat kadın hastalarda kardiyovasküler hastalık,

obezite, protein enerji kaybı (26) ve enfeksiyonlar (27) erkeklerle karşılaştırıldığında daha fazla görülmüştür.

Obezite vasküler hastalıklar için risk faktörüdür ve PD için relative kontraendikasyon sayılır. İlginç olarak artmış vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi (VKİ) potansiyel koruyucu faktör olduğu saptanmıştır. Bu durum HD hastalarında sürviye pozitif katkı yaparken PD hastalarında etkisi belirgin değildir (28). Morbid obez hastaların mortalitesi en düşük saptandı (28). Benzer sonuçlar başka farklı çalışmalarda da görüldü (29,30). Bu durumun açıklaması obez hastaların daha fazla prealbumin ve transferin gibi kısa süreli beslenme göstergelerine sahip olması olabilir. Obez hastalar daha fazla kalori almakta ve böylelikle protein katabolizması baskılanıp daha az endojen üremik yük oluşmaktadır (30).

Malnutrisyon SDBH hastalarında sık görülmektedir. Malnütrisyon morbidite ile mortalitenin güçlü bir belirleyicisidir. Hipoalbuminemi sürekli protein kaybının olduğu PD hastalarında daha sık görülebilmektedir (31).

Kardiyovasküler hastalık (KVH) SDBH hastalarında mortalitenin ve hastaneye yatışın en önemli sebebidir (32). Hızlanmış aterogenez, endotel disfonksiyonu, lipid anomalileri ve inflamasyon bundan sorumludur. Hemodiyaliz hastalarında görülen ani kardiyak ölüm oranlarındaki yüksekliğin sebebi olarak koroner tıkalıcı hastalıklar ve post diyaliz elektrolit dengesizlikleri (özellikle potasyum) suçlanmıştır. Fakat koroner revaskülarizasyon amacıyla cerrahi yapılmışlarda mortalitede belirgin düşüş gözlenmemiştir ve ölüm oranları genel diyaliz popülasyonu ile hemen hemen aynı kalmıştır (33). Fakat periton diyalizi yapılan hastalar ile hemodiyaliz hastaları arasında ani kardiyak mortalite oranları açısından ciddi fark gözlenmemiştir (34), bu post diyaliz elektrolit dengesizliğinin artmış mortaliteden sorumlu olmadığını göstermektedir.

Bu bilgilerin ışığında hemodiyaliz hastalarında kardiyak mortalite artışına yol açan tek bir faktör olmadığı söylenebilir. Sol ventrikül hipertrofisi, hızlı elektrolit değişimleri (hipo ve hiperkalemi başta olmak üzere), miyokard ve damar endotelinde fonksiyonel yapıda meydana gelen anormallikler (endotel disfonksiyonu, interstisyel fibroz, azalmış perfüzyon rezervi, iskemiye azalmış tolerans) gibi çok sayıda faktörün bir bileşkesidir (35,36).

HD hastalarında 5 yıllık sürvi oranı %59, 10 yıllık sürvi oranı ise %27 dir ve 20 yıllık sürvi oranı %0,3'dür (37). 2011 yılına ait TND verilerine göre HD hastalarında ülkemizde en sık ölüm sebebi KVH'lardır (Tablo 2.3). Kardiyovasküler ölüm

nedenlerinin alt tip analizi yapıldığında ise sırasıyla kalp yetmezliği (%40), iskemik kalp hastalığı (İKH) (%36) ve ani ölüm (%21) gelmektedir (Tablo 2.4).

Tablo 2.3. Hemodiyaliz hastalarında ölüm nedenleri (TND, 2011).

Ölüm Sebebi	Oran (%)
Kardiyovasküler olay	%54
Serebrovasküler olay	%10
Malignite	%11
İnfeksiyon	%8
GİS kanaması	%2
Karaciğer yetmezliği	%2
Akciğer embolisi	%1
Diğer	%12

TND; Türk Nefroloji Derneği

Tablo 2.4. HD hastalarında kardiyovasküler ölüm nedenleri (TND, 2011).

Ölüm Sebebi	Oran (%)
Kalp yetmezliği	%40
İskemik kalp hastalığı	%36
Ani ölüm	%21
Diğer	%3

TND; Türk Nefroloji Derneği

2.1.3. Kronik böbrek yetersizliğinde kardiyovasküler risk faktörleri

Kardiyovasküler hastalıklar açısından geleneksel risk faktörleri yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet, dislipidemidir. KBH oluşumu ile ortaya çıkan risk faktörleri ise artmış sıvı yükü, anemi, proteinüri, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizma bozuklukları, malnütrisyon, inflamasyon, oksidatif stres ve üremik toksinlerdir.

2.1.3.1. Hipertansiyon

KBH'da hipertansiyon sıklığı böbrek hastalığı etyolojisine, renal fonksiyona ve seçilen nüfusa göre %60-100 değişmektedir (38). Hipertansiyonun patogenezinde rol oynayan en önemli etkenler; artmış intravasküler sıvı, sempatik hiperaktivite ve renin-anjiyotensin aktivitesindeki artmanın neden olduğu vazokonstriksiyondur (39). Anemi kardiyak atım volümünün artmasına neden olabilir. Sodyum retansiyonu, intravasküler volüm artışına yol açarak kardiyak atım volümünü artırır. Hiperparatiroidizm de ateroskleroz ve bozulmuş kalsiyum fosfor metabolizması üzerinden hipertansiyon patogenezinde rol alır. Vazodilatör etkili prostaglandinlerde ve nitrik oksitte azalma, vazokonstriktör etkisi olan endotelinde artma ve sonuçta periferik vasküler direncin yükselmesi hipertansiyona yol açan diğer durumlardır (39).

2.1.3.2. Hiperlipidemi

KBH'da hiperlipidemi sıklığı genel nüfustan daha yüksektir. National Kidney Foundation'a göre kronik renal hastalıklarda LDL-kolesterolün 100 mg/dl ve altına düşürülmesi gereklidir (40). LDL-kolesterol 100 mg/dl'nin üzerinde ise diyet, 130 mg/dl'nin üzerinde ise ilaç tedavisi uygundur. İlaç tedavisi uygulanacak hastalarda 3-hidroksi-3 metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri ilk tercih olmalıdır.

2.1.3.3. Diyabet

Diyaliz tedavisine başlanan hastaların yaklaşık %30'u diyabetiktir (39). Diyabetik olan diyaliz hastalarında, diyabetik olmayanlara göre miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetersizliği gibi kardiyak hastalıkların ve buna bağlı mortalitenin daha yüksektir (41).

2.1.3.4. Anormal Ca/P metabolizması

Böbrek yetmezliğinde ortaya çıkan kalsiyum fosfor metabolizması değişiklikleri kardiyovasküler sistemi olumsuz etkiler (42). Böbreklerden fosfat yeterli şekilde atılamamasıyla oluşan hiperfosfatemi, sekonder hiperparatiroidi patogenezinde asıl rolü oynar. Serum kalsiyum ve fosfor çarpımının (Ca x P) yüksek olması, hiperfosfatemi, plazma ve doku pH değişiklikleri ve sekonder hiperparatiroidi doku kalsifikasyonu oluşumunda en önemli risk faktörleridir (43). Hiperfosfatemi, artmış (Ca x P) ve yüksek PTH değeri hemodiyaliz hastalarında artmış mortalite ile ilişkilidir (44).

Tablo 2.5. Kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler risk faktörleri.

Klasik risk faktörleri	Yeni tanımlanan risk faktörleri
İleri yaş	Albüminüri
Erkek cinsiyet	Homosisteinemi
Düşük HDL kolesterol	Lipoprotein a ve apolipoprotein a izoformları
Diyabet	Lipoprotein artıkları
Sigara	Anemi
İrk	Oksidatif stres
Aile öyküsü	Anormal Ca/P metabolizması
Hipertansiyon	Ekstraselüler sıvı volüm fazlalığı
Diyaliz süresi	Elektrolit dengesizlikleri
Sol ventrikül hipertrofisi	İnflamasyon (C-reaktif protein)
Artmış LDL kolesterol	Malnütrisyon
Menapoz	Nitrik oksit / endotelin dengesinde değişim
Fiziksel inaktivite	

Sarnak ve ark. LDL düşük dansiteli lipoprotein; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein

2.1.3.5. İnflamasyon

Üremik ortamda ve diyaliz esnasında kanın ekstrakorporal dolaşımında diyalizata ve diyaliz membranıyla temas etmesi, inflamatuvar sitokinlerin salınımını stimüle eder (45). İnflamasyonda, hsCRP ve fibrinojen artarken albumin seviyeleri azalır. İnflamasyon kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite için genel popülasyonda ve SDBH olanlarda önemli bir risk faktörüdür (45,46). IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler, LDL kolesterol partiküllerine enzimatik olarak bağlanarak intima-media arasında birikir, daha sonra kompleman sistemini aktive eder ve monositlerin aterosklerotik lezyonlara gelmesine neden olur (45). Kronik inflamasyon, KBH hastalarında ve diyaliz tedavisi uygulananlarda sık görülen bir durumdur. Diyaliz esnasında, diyalizerlerin alternatif yol ile kompleman aktivasyonuna neden olduğu, IgG ve kompleman komponentlerin diyaliz membranına bağlandığı bilinmektedir. Böylelikle granülositler için biyoaktif bir yüzey oluştuğu ve membranla temas eden nötrofillerde degranülasyonu ve aktivasyonu indüklenmektedir (47). Nötrofil aktivasyonunu gösteren degranülasyon sırasında, nötrofillerden süperoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest oksijen radikalleri (SOR) türevleri ile birlikte lizozim, elastaz, laktoferrin, eozinofil katyonik protein ve miyeloperoksidaz plazmaya salınmaktadır (47-49).

Üremide artmış oksidatif stres ve inflamasyon, kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye artışından sorumlu olabilir. Üremik hastalarda yüksek inflamasyon göstergelerinin (özellikle IL-6 ve hsCRP) gelişecek olan kardiyovasküler mortalite ve morbidite için bağımsız ve güçlü bir prediktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır (50).

2.2. Böbrek Nakli

Böbrek nakli son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişen hastalarda diğer tedavi modalitelerine kıyasla en etkili tedavi şeklidir. Böbrek nakilli hastalarda HD hastalarına göre artmış aktif sosyal yaşama katılım, düşük morbidite ve mortalite oranları ve yaşam kalitesinde belirgin artış mevcuttur (51, 52). Nakil sonrası daha yüksek oranda çalışma hayatına katılmakta, anksiyete ve depresyon oranlarında belirgin düşüş olmaktadır.

Böbrek nakli canlı ve kadavra donör olmak üzere iki şekilde yapılabilmektedir. Canlı donörler sıklıkla akrabalar arasında seçilmekte fakat daha az sıklıkta akraba dışı (etik kurul) nakil de yapılmaktadır. Kadavra donörlerde ise alıcı UKM (Organ nakli ulusal koordinasyon merkezi) sistemi tarafından puanlama sistemiyle yapılmakta ve organ nakli merkezlerine gönderilen hasta listesi içinden seçim yapılmaktadır.

Canlı donörü olanlara böbrek nakli elektif şartlarda yapılmakta, kadavra vericili nakillerde ise soğuk iskemi süresi ne kadar artarsa greft çalışmasında gecikme riskinden dolayı acil şartlarda yapılmaktadır. Ülkemizde TND 2011 verilerine göre böbrek nakli olanların %73,7'ü canlıdan geri kalan %26,7 da kadavradan nakil olmuştur. Amerika'da kadavra nakil sayısı canlıya göre çok daha fazladır ve tüm böbrek nakillerinin %66'sı kadavra kaynaklıdır.

Tablo 2.6. Böbrek nakli için major kontraendikasyonlar.

Yeni tanımlı veya metastatik malignite
Aktif sepsis
Kontrollsüz psikoz
Aktif uyuşturucu kullanımı
Yaşam beklentisini ciddi oranda kısaltan herhangi bir tıbbi problem (<1-2 yıl)
T hücre lenfosit crossmatch pozitifliği
Yeni geçirilmiş akut miyokard infarktüsü

Böbrek nakli, eğer hasta kronik diyaliz hastası olmadan önce yapılabilirse sağ kalım üzerine ek yarar getirebilir (54). Bununla birlikte, transplantasyonun başarısını belirleyen en önemli faktörlerden birisi de donörün ve alıcının doğru şekilde değerlendirilmesidir. Böylelikle ileride nakil başarısını etkileyebilecek sorunlar etkili şekilde çözüme kavuşturulabilir. Böbrek nakli ile hastalar diyaliz komplikasyonlarından kurtulmakta; enfeksiyon, anemi, elektrolit bozuklukları, kanama, kemik mineral bozuklukları büyük ölçüde düzelmekte ve hastaneye yatış oranlarında ciddi düşüş görülmektedir (53). Böbrek naklinin başarısını artırabilmek için nakil öncesinde alıcı ve donöre ait detaylı incelemeler yapılmalı ve bunların sonucuna göre karar verilmelidir. Böbrek nakline engel olabilecek major ve relative kontraendikasyonlar Tablo 2.6 ve Tablo 2.7’de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Böbrek nakli için relatif kontraendikasyonlar.

HIV enfeksiyonu
Psikiyatrik hastalık
Hepatit B ve C enfeksiyonu
Obezite
60 yaş üstü alıcılar
Önceden malign hastalık olması
Kan grubu uyumsuzluğu

2.2.1. Böbrek naklinde greft kaybı risk faktörleri

Böbrek nakli sonrası 1. yıl greft sürvisinde belirgin düzelme olmasına rağmen (55), 1. yıl sonrası kronik greft kaybı hala önemini korumakta ve belirgin iyileşme sağlanamamaktadır. 1995 ve 2000 yıllarını arasında yapılan böbrek nakillerini karşılaştıran bir çalışmada akut rejeksiyon oranlarında azalma olmasına rağmen uzun dönem allogreft sürvisinde son 10 yılda iyileşme saptanmadığı bulunmuştur (56).

Gecikmiş greft fonksiyonu kısa dönem ve uzun dönem allograft sürvisine etkilidir. Bir çalışmada (57) 1. yıl sonunda böbrek sürvisini etkileyen ana faktörün gecikmiş greft fonksiyonu olduğu saptanmıştır ve akut rejeksiyon, HLA uyumu ve retransplantasyonun belirgin şekilde kısa dönem sürvisini etkilemediği bulunmuştur.

HLA antikorları. Bazı çalışmalar HLA antikor varlığının artmış erken greft riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (58). Ek olarak bu tarz antikorların varlığı hastalara

böbrek bekleme sırasında ciddi dezavantaj getirmekte, bekleme süresi artması ve perioperatif dönemde rejeksiyon gelişimi gibi. Kan transfüzyonları, gebelik veya önceki nakiller sonrasında yabancı HLA antijenlerine karşı oluşmuş HLA antikorların tespit edilmesi önemlidir. Hastada vericinin HLA antijenlerine karşı oluşmuş antikorların varlığında yapılan nakillerde hiperakut rejeksiyon, vericiye özgül olmayan antikorların varlığında da kronik rejeksiyon gelişme riski mevcuttur.

Böbrek tipi. Canlı donör nakillerde kadavra nakillere göre greft sürvisi daha fazladır (59). Kadavra donörler standart kriter donör (SKD) ve marjinal donör olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir. SKD böbrekler geleneksel beyin ölümü kriterlerine göre tanımlanır. Bu böbreklerin 1. yıl sonu sürvisi yaklaşık %96'dır (60). Marjinal transplantasyonda transplantasyonun 1. yılında prematür greft kaybı riski 1.7 kat artmıştır. Bu böbrekler 60 yaş üstü, ölüm nedeni olarak hipertansiyon veya inme olan donörlerden alınmıştır (61).

Donör yaşı. Artmış donör yaşı kadavra vericili donörlerde azalmış greft sürvisiyle ilişkili bulunmuştur (62). 40 yaş altı vericilere göre 60 yaş üstü vericiler karşılaştırıldığında greft yetersizliği riski donör yaşı >60 olan grupta 2.3 kat artmıştır.

Donör ölüm nedeni. Kadavra donör greft sürvisi donör ölümü veya spesifik komorbidite varlığına göre değişebilir. Örneğin inme nedeniyle beyin ölümü gelişen hastaların böbreği takılanlarda, tüm kadavra donörlerle karşılaştırıldığında 1 yıl greft sürvisi daha düşük bulunmuştur (59).

Diyaliz ve preemtif böbrek nakli. SDBH nedeniyle diyalize giren hastaların böbrek nakli olanlara göre artmış mortaliteye sahip olduğu bilinmektedir. Eğer bu hastaların transplantasyonu diyalize başlanmadan önce (preemtif nakil) yapılabilirse surviye katkısı olabilir mi? diye düşünülmesine yol açmıştır. Çalışmalar preemtif nakilin hasta ve greft sürvisine diyalize başladıktan sonra nakil olanlara göre pozitif katkı sağladığını göstermiştir (63,64). Bu durumun nasıl olduğu tam olarak net değildir. Diyalizde solütlerin düşük kleransı artmış ateroskleroz, malnütrisyon ve kronik inflamasyon gibi yan etkilere yol açabilir. Süre arttıkça bu süreci yan etkisi devam eder. Preemtif nakil bu durumun oluşmasını engelleyebilir (65). Gecikmiş greft fonksiyonu canlı ve kadavra vericili preemtif olmayan nakille karşılaştırıldığında preemtif nakilde daha az görülür. Nakilin ilk altı ayında biyopsi kanıtlı akut rejeksiyon oranları preemtif nakil olanlarda daha azdır (66). Gecikmiş greft fonksiyonu (GGF) ve akut rejeksiyon greft sürvisi üzerine bağımsız ve sinerjistik olarak negatif etkileri vardır (67). Preemtif nakil

yapılanlarda gecikmiş greft fonksiyonu ve akut rejeksiyonun daha az görülmesi greft sürvisinin daha iyi olmasını açıklayabilir fakat GGF ve akut rejeksiyon etkileri için düzeltme yapıldıktan sonra da pozitif etkinin devam etmesi, preemtif nakillin tek başına direkt yararlı etkileri olduğunu düşündürmektedir. Diyalizin transplant sürvisi üzerine olan olumsuz etkileri süreye bağımlıdır. Nakilden önceki dönemde daha uzun süreyle diyalize maruz kalanlarda nakil sonrası dönemde greft kaybı ve ölüm riski artmaktadır. Retrospektif bir çalışmada nakilden önce 0-6 ay arası diyalize giren hastalarda preemtif nakil olanlara göre %17 greft kaybı risk artışı saptanmıştır (64).

2.2.2. Böbrek nakli ve HLA uyumu

Bir insandan genetik olarak farklı birine nakil yapılan dokular ve organlar immünsüpresif ilaç kullanılmadığı durumda rejekte olur. Alıcının lenfositleri nakledilen dokudaki hücre yüzey proteinlerini alıcınınkinden farklı olduğu tespit eder ve rejeksiyona yol açan immun yanıtı tetikler. İmmün yanıt gelişimini tetikleyen en önemli faktörlerden biri HLA (İnsan Lökosit Antijeni-Human Leukocyte Antigen) sistemidir. İlk olarak insan lökositleri üzerinde tespit edildiği için HLA adı verilmiştir. MHC (Major Histocompatibility Complex) tüm omurgalı canlılarda gen ailesi tarafından kodlanan hücre yüzey molekülüdür. MHC aynı zamanda HLA olarak da adlandırılır.

MHC gen bölgesi, 6. kromozom (6p21.31) üzerinde yerleşmiş bilinen en polimorfik proteinlerdir (68). MHC alanındaki genlerin sadece %50'si eksprese olurken geri kalanı ekprese olmayan psödogenlerdir. Bu kadar yüksek oranda psödogen olmasının muhtemel açıklaması yeni allelerin üretilmesinde görev almasıdır. MHC antijenleri, yabancı antijenlere karşı normal immun cevapta rol alırlar ve rejeksiyon reaksiyonlarına yol açarlar. T hücreleri MHC proteinlerine bağlı peptit formundaki antijenleri tanırlar (69). MHC moleküllerinde iki kritik özellik onlara uyumluluk antijenleri belirlemede önemli kılar. Birincisi yüksek oranda polimorfik olması, ikinci kritik özellik ise kodominant ekprese edilmesidir. Alıcı ile vericinin HLA antijenleri arasındaki benzerlik uzun dönem greft sürvisini etkiler ve bundan dolayı çoğu ülkede böbrek tahsisinde HLA uyumu dikkate alınır.

İnsan MHC'si, Sınıf I (telomerik), Sınıf II (sentromerik) ve Sınıf III (merkez alan) olmak üzere fiziksel olarak 3 temel bölgeden oluşmaktadır. Sınıf I gen bölgesi antijenleri (HLA-A, B, C) içerir. Sınıf I HLA molekülleri 9-11 aminoasit uzunluğundaki peptitlere bağlanırken, sınıf II moleküller 13-30 aminoasit uzunluğundaki peptitlere

bağlanır (70). Sınıf I HLA molekülüleri, endojen peptidlerin CD8+ T hücrelerine sunumunda görev alırlar. Sınıf I antijenler, tüm çekirdekli hücrelerde (eritrositler hariç) eksprese olurlar. Sınıf II gen bölgesi antijenleri (HLA-DR, DQ, DP) farklı moleküler yapıda iki polipeptid zincirden oluşmaktadır. Sınıf II HLA molekülüleri, ekzojen (ekstrasellüler) peptidlerin CD4+ T hücrelerine sunumunda görev alırlar. Sınıf II antijenler, antijen sunan hücreler, dendritik hücreler, makrofajlar, B lenfosit hücreleri ve Langerhan hücrelerinde eksprese olurlar (68). Proinflamatuvar sitokin olan IFN-gamma sınıf I ve II MHC seviyelerini artırır (70). MHC'nin benzersiz büyük orandaki polimorfizminden dolayı, tam olarak MHC uyumlu vericilerin bulunması insan gibi türler için neredeyse imkânsızdır.

Kan transfüzyonları, gebelik veya önceki nakiller sonrasında yabancı HLA antijenlerine karşı oluşmuş anti-HLA antikorların tespit edilmesi önemlidir. Hastada vericinin HLA antijenlerine karşı oluşmuş antikorların varlığında yapılan nakillerde hiperakut rejeksiyon, vericiye özgül olmayan antikorların varlığında da kronik rejeksiyon gelişme riski oldukça fazladır.

2.2.3. Böbrek nakli sonrası böbrek fonksiyon bozukluğu

2.2.3.1. Yavaşlamış greft fonksiyonu

Böbrek nakli sonrası ilk haftada böbrek fonksiyonlarındaki düzelmenin yavaş seyretmesi ve hastanın serum kreatinin değerlerinin 3 mg/dl veya üzerinde olmasını tanımlar. Bu hastalarda diyaliz ihtiyacının olmaması tanıda mutlaka olması gereken bir şarttır (71).

2.2.3.2. Gecikmiş greft fonksiyonu

Böbrek nakli sonrasında ilk bir haftada diyaliz ihtiyacının olması veya oligüri olarak tarif edilmektedir (71). Gecikmiş greft fonksiyonun birçok sebebi bulunmaktadır. Etiyoloji değerlendirilirken prerenal (hipotansiyon, hipovolemi gibi), renal (akut tubuler nekroz, ilaç toksisitesi, primer hastalık nüksü, rejeksiyon gibi) ve post renal nedenleri gözden geçirmek tedavinin yönlendirilmesi açısından yararlı olacaktır (72). Soğuk iskemi süresinin 24 saatten fazla olması, panel reaktif antikor (PRA) düzeyinin yüksek olması, HLA uyumsuzluğu, donör böbreğin kalitesi ve nakilden hemen önce yapılan diyaliz modalitesi gecikmiş greft fonksiyonun diğer nedenleri arasında sayılmaktadır (72).

2.2.4. Transplant rejeksiyonu

Geleneksel olarak 3 tip rejeksiyon mevcuttur; hiperakut, akut ve kronik. Her birinin farklı değişiklikleri mevcuttur fakat akut ve kronik değişiklikler aynı zamanda olabilir.

2.2.4.1. Hiperakut rejeksiyon

Renal greft alıcıya takıldıktan sonra vasküler kremlerin açılmasıyla başlayan rejeksiyona hiperakut rejeksiyon denir. Hasta kanında donörün sınıf I major transplantasyon antijenlerine karşı sitotoksik antikorların varlığında görülür (73). Antikor ilişkili vasküler rejeksiyon olup, akut hümmoral rejeksiyonda olan damar duvarında inflamasyon veya fibrinoid komponent yoktur. Allogreftın diffüz trombozuna sebep olurlar. Normal reperfüzyon sonrası görülen ‘pembeleşme’ yerine böbrek gevşek ve benekli bir görünüm alır. Bunun nedeni glomerüller ve mikrovasküler endotelindeki HLA antijenlerine karşı antikor birikimi olmasıdır. Greftte klasik komplemanın aktivasyonu ile endotel nekrozu, trombosit depozisyonu ve lokal koagülasyon gelişir (74). Tedavisi yoktur. Bu vakalarda süreç greftin alınmasıyla sonlanır. Crossmatch tekniklerindeki gelişmeler sayesinde cerrahi öncesi donör spesifik antikorların daha iyi saptanması nedeniyle hiperakut rejeksiyon büyük oranda ortadan kalkmıştır (75).

2.2.4.2. Akselere rejeksiyon

Akselere akut rejeksiyon sıklıkla transplantasyon sonrası ilk 5 gün (2-7 gün) içerisinde ortaya çıkmaktadır. Genellikle antijene karşı duyarlı olmuş alıcılarda, T ve/veya B lenfositlerin “hafıza” hücrelerinin aktivasyonu ile gerçekleşir. Daha önceden kan transfüzyonları veya önceki nakil, gebelik nedeniyle HLA class I antijenlerine karşı duyarlı olmuştur. Gecikmiş hiperakut rejeksiyon da denebilir (71). Klinikte primer nonfonksiyon veya başlangıçtaki kısa süreli greft fonksiyonundan sonra oligoanüri ile kendini gösterir. Histopatolojik olarak, akselere akut rejeksiyon, hem hümmoral hem de hücrel rejeksiyona benzer tübül ve endoteli tutar. Akselere rejeksiyona sebep olan bu durum, lenfosit cross-match testi ile tespit edilemez, çünkü donör antijenine spesifik hafıza hücreleri düşük miktarda ve henüz aktive değildir. Aktivasyon greftin takılmasıyla başlar (71).

Tablo 2.8. Allograft rejeksiyonun immun mekanizmaları.

Tip	Humoral	Hücresel
Hiperakut	+++	-
Akselere	++	+
Akut		
Hücresel	+	+++
Vasküler	+++	+
Kronik	++	+?

Transplant rejection and its Treatment (Laurance Chan)

2.2.5. Akut rejeksiyon

Akut rejeksiyon terimi kullanıldığında tipik olarak akut hücresel rejeksiyon kastedilmektedir. Fakat akut rejeksiyondan iki farklı immunopatolojik mekanizma sorumludur; hücresel ve antikor ilişkili (hümorale) immünite. Bunları birbirinden ayırt etmek önemlidir. Genellikle nakilden sonraki ilk 5 gün ve 3 ay içerisinde görülür (71). Oligüri ve serum kreatininin yükselmesini açıklayabilecek başka nedenler ekarte edildikten sonra akut rejeksiyon akla gelmelidir. Kesin tanı greft biyopsisi ile konulur.

2.2.5.1. Akut hücresel rejeksiyon

Akut hücresel rejeksiyon erken rejeksiyonda en sık görülen tiptir. Tübülointertisyel ve vasküler formları mevcuttur. Işık mikroskobu ve CD4 boyasıyla immunflorasan inceleme bu lezyonların tanısında ana prosedürlerdir. Tübülointertisyel akut hücresel rejeksiyonda primer bozukluk intertisyumdur. İntertisyum ödemli ve çok sayıda lökosit (çoğunluğu lenfosit) ve daha az sayıda monosit ve plazma hücresi ile infiltre olmuştur. Eozinofiller yoktur veya az sayıda lokal olarak görülür, polimorfonükleer lökositler düzenli olarak görülmez. Peritübüler kapiller genişlemiştir ve intertisyuma göç eden lenfositleri içerebilir. Tubülit olarak adlandırılan karakteristik lezyonlar görülür (76). Vasküler formda lenfosit, monosit ve daha az sıklıkla köpük hücreleri arteriyel endotelde, intimada görülür fakat muskuler tabakaya yayılım çok nadirdir. Endotel hücreleri şiş, vaküollü ve ayrık görülebilir fakat arteriyel duvar nekrozu bu tip rejeksiyonun bulgusu değildir.

CD8+ sitotoksik lenfositler, CD 4+ yardımcı T lenfositler ve daha az sıklıkla B lenfositler ve makrofajlardan oluşan değişik hücrelerden meydana getirilir. Ancak burada olayı başlatan ve kilit rolü oynayan hücre greftin histokompatibilite antijenlerini

tanıyabilecek yetenekteki reseptörleri veya tanıma ünitelerini taşıyan az sayıdaki T lenfositidir (70). Sitotoksik T lenfositler hedef hücreleri sitotoksik moleküller (perforin, granzim B ve granulisin) salarak öldürür, aynı zamanda hedef hücrelerdeki Fas ile FasL sayesinde birleşir ve hücre apoptozuna yol açabilir. Organ naklindeki mekanizmaların kanıtı hayvan modellerinde in vivo gösterilmesine dayanır. Perforin sistemi olmayan farelerde sınıf I MHC uyumsuz kalp greftleri daha uzun greft sürvisi gösterebilir fakat perforin/granzim, Fas/FasL ve CD103 sisteminin olmaması akut rejeksiyonun olmayacağı anlamına gelmez, bunun kanıtı da bunların eksik olduğu fulmatch kombinasyonlarda da akut rejeksiyonun görülebilmesidir (77). T hücreleri rejeksiyonu, sitokin sekresyonuna ek olarak solubl ürünlerin direkt etkisiyle veya gecikmiş tip hipersensivite oluşturmak amacıyla makrofaj aktivasyonu yaparak da düzenleyebilir. Akut hücresel rejeksiyon tanısı biyopsiye bağlıdır ve akut hücresel rejeksiyon tanısı dirençli durumlarda CD20 ile boyanma, negatif C4d boyanması, lenfosit aktivasyon göstergelerinin bulunması ve proteomik çalışma ile konulabilir (78). Akut interstisiyel nefrit (viral, bakteriyel, ilaç ilişkili) ve subklinik rejeksiyon ayırıcı tanıda düşünülmelidir (71).

2.2.5.2. Akut hümmoral rejeksiyon

Antikorla ilişkili akut rejeksiyonun iki tipi vardır. Klasik arteriyel tip ve C4d pozitifliğine rağmen vasküler tutulum olmayan tiptir. Vasküler tip daha az görülen formudur ve mural fibrinoid nekroz ile arter duvarında değişken derecede inflamasyonun eşlik ettiği nekrotizan arterit ile karakterizedir. Endotel hücreleri ağır derecede hasar görmüştür ve luminal tromboz sık görülür. Bu lezyonlar fokal interstisiyel kanamanın eşlik ettiği kortikal enfarkta yol açar. Hücresel tip vasküler rejeksiyonda antikor komponenti yoktur, bundan dolayı arterlerin inflamasyonunu belirten *vasküler rejeksiyon* tanımı vasküler rejeksiyonun hücresel veya antikorla ilişkili olabileceği için yetersiz kalmaktadır.

Antikor ilişkili akut rejeksiyon tablosunun daha sık görülen diğer formunda peritübüler kapillerde difüz C4d boyanması vardır. C4d 1990'lı yıllarda ilk olarak renal allogreft jeksiyonu ile ilişkilendirildi. C4d boyasının öneminin anlaşılması rejeksiyon sürecinde antikorların rolünü saptamada önemli bir basamak oldu. C4d klasik kompleman kaskadında C4'ün yıkım ürünüdür. C4d peritübüler kapiller endoteline veya bazal membrana kovalant olarak bağlanır ve humoral rejeksiyonda kompleman

aktivasyonunun göstergesidir (76). Aynı anda hümmoral ve hüccresel rejeksiyon tabloları aynı hastada bulunabilir. Tüm tip antikor ilişkili akut rejeksiyonda ortak özellik mikrotrombusun olmasıdır. Antikor hasarı sonucu olarak von Willebrand faktörü endotelden salınır ve trombosit agregasyonuna yol açar (79). Ayırıcı tanıda özellikle vasküler tipte sistemik nekrotizan vaskülit düşünülebilir.

2.2.6. Kronik rejeksiyon

Geç allogreft disfonksiyonu, immün mekanizmalar (kronik rejeksiyon) ve hipertansiyon, kalsinörin inhibitör toksisitesi, obstrüksiyon, reflü, kronik enfeksiyonlar ve rekürren hastalık gibi immüniteye bağımlı olmayan mekanizmalara bağılı olarak gelişir (80). Kronik rejeksiyon hüccresel veya hümmoral mekanizmalarla veya her ikisinin birlikteliğıyle gelişebilir. Kronik rejeksiyonun histolojik özellikleri transplant glomerülopati, transplant arteriopati ve tübüler artrofi ile intertisyel fibrozdur. Nakil sonrası aylar ya da yıllar içinde gelişebilir. Esas olarak kortikal bölge etkilenip tübüler artrofi ve intertisyel fibrozisin lökosit, plazma hücreleri ve mast hücrelerinin infiltrasyonu mevcuttur (76). Renal fonksiyonda progresif düşüş mevcuttur. Renal parankim T hücreleri tarafından invaze edilir. İntertisyum T hücreleri ve makrofajlar tarafından infiltre edilir. Damarlarda düz kas proliferasyonu ve hiperplazisi internal elastik laminada fokal destruksiyona ve sonuç olarak vasküler oklüzyona yol açar (81).

2.2.7. Kronik allogreft yetmezliğı

Renal allogreft yetmezliğı son dönem böbrek hastalığına neden olan sebepler arasında üst sıralardadır ve böbrek nakli olmak için bekleyen hastaların %25'in sebebi budur. Amerika'da böbrek nakillerinin %20'si bir veya daha fazla greft kaybı olanlara yapılmaktadır (82, 83). Revize Banf skorlamasına göre kronik allogreft nefropati 'özel etyoloji kanıtının olmadığı intertisyel fibrosis ve tübuler artrofi (IFTA)' olarak isimlendirilmiştir (84). Genel olarak renal allogreft disfonksiyonu, aktif akut rejeksiyon, ilaç toksisitesi veya diğcr hastalıkların olmadığında tam anlaşılamamış bir durumdur. Klinik tanısı greft fonksiyonunda bozulma göstergesi olan plazma kreatininde artış, proteinüri (bazen nefrotik düzeyde proteinüri) ve hipertansiyonun kötüleşmesiyle konulur (85). Fakat klinik özelliklere güvenilmesi tanıda gecikmelere yol açabilir. Patolojik değışiklikler kan damarları, glomerül, intertisyum ve tübülleri olmak üzere renal parankimin tüm bölgelerini etkiler (85).

Etiyolojisinde alloantijen bağımlı ve alloantijen bağımsız olmak üzere multipl faktör mevcuttur. Alloantijen bağımlı risk faktörleri arasında ilk 1 yıl içinde akut rejeksiyon geçirmesi (özellikle ilk 3 ay sonrası), HLA uyumsuzluğu ve ilaçlara uyumsuzluk sayılabilir (86). Alloantijen bağımsız risk faktörleri arasında hipertansiyon, hiperlipidemi, glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi, yavaşlamış veya gecikmiş greft fonksiyonu, donör yaşının ileri olması, KNI nefrotoksitesi ve sigara kullanımı sayılabilir (87,88). Gecikmiş greft fonksiyonun en sık nedeni akut tubüler nekrozdur. Erken hasar daha az fonksiyon gören nefronla sonuçlanır ve kalan nefronlarda artmış glomerüler hiperfiltrasyon progresif renal disfonksiyona yol açabilir. Uzun dönem greft sağ kalımı için en değerli gösterge nakil sonrası 1. yıl kreatinin değeridir (89).

2.3. Böbrek Naklinde Kullanılan İmmünsüpresif Tedaviler

Böbrek naklindeki başarının büyük kısmı indüksiyon ve idame fazlarında kullanılan immünsüpresif ilaçlardaki gelişmeyle alakalıdır (90). Böbrek naklinden sonraki ilk haftalarda ve aylarda akut rejeksiyon riski en yüksek düzeydedir (indüksiyon fazı) ve zamanla bu risk azalır (idame fazı). Immünsüpresyon erken dönemde en yüksek düzeyde tutulmalı ve uzun dönem tedavide azaltılmalıdır. İdame immünsüpresyon terimi özellikle 1. yıldan sonra stabil seyreden böbrek nakilli hastalara verilen ilaç rejimleri için kullanılır.

2.3.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler idame süpresyonda ve akut rejeksiyon tedavisinde kullanılır. IL-1, tümör nekroze faktör α (TNF α), IL-2, prostaglandinler (fosfolipaz A2 inhibiyonu ile) ve proteazlar gibi çok sayıda sitokinlerin ve vazoaktif maddelerin üretimini baskırlar. Steroidler glukokortikoid reseptörü üzerinden etkisini gösterir fakat yüksek dozlarda reseptör bağımsız etkileri mevcuttur. Steroidler, azatioprin (AZA) ile birlikte 1980'lerin başlarında immünsüpresif tedavinin temelini oluşturmuştur. Steroid seviyesi rutin olarak kontrol edilmediği için tekrarlayan dozlarda doz ayarı problemlili olabilir. Akut rejeksiyon tedavisinde 250-1000 mg metilprednizolon pulse dozları tipik olarak kullanılır ve daha yüksek dozların daha etkin olduğuna dair kanıt yoktur.

Steroid tedavisinde yan etki sık görülür ve özellikle katarakt, avasküler nekroz ve osteoporoz ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Diğer yan etkileri hipertansiyon,

hiperglisemi, psikiyatrik bozukluklar, peptik ülser, büyüme geriliği, kilo alımı ve miyopatidir (91). Steroid tedavisinde artmış malignite riski yoktur.

2.3.2. Kalsinörin inhibitörleri

Kalsinörin inhibitörleri (KNI) siklosporin ve takrolimusu içerir. İdame immünsüpresif tedavide sık kullanılan ana ajanlardandır. Farmokinetiğinde, etkinliklerinde ve yan etki profillerinde belirgin farklılıklar mevcuttur.

Sikloporin (CsA): Siklosporin A, sitoplazmik cyclophiline bağlanır ve kalsinörin inhibisyonuna yol açar. Kalsinörin kalmodulin ve kalsiyum bağımlı serin/threonin fosfataz özelliğinde bir moleküldür. Kalsinörin'in aktiviteleri arasında defosforilasyon, kinaz aktivitesi, fosfataz aktivitesi ve protein ekspresyonu sayılabilir (92). CsA/cyclophilin kompleksinin kalsinörine bağlanmaları sonucunda hedef moleküllerde defosforilasyon ve sonucunda IL-2 geni ile diğer sitokinlerin genlerinin inhibisyonu gerçekleşir. IL-2 yapımı bloke olur ve böylelikle T hücrelerinin proliferasyon sinyalleri inhibe olur. İlk olarak 1978'de kullanıma girmiş ve akut rejeksiyon ataklarının azalmasına ve greft sürvisini uzatmada etkili bulunmuştur. Siklosporin-A'nın farmakokinetik özellikleri kişisel farklılıklar gösterir, bu nedenle verilecek olan doz kan düzeylerine göre ayarlanır. KNI alındıktan sonra ilk olarak emilim fazı vardır ve kan konsantrasyonu (C_{maks}) olarak adlandırılan pik seviyesine ulaşır (93). Tipik olarak C_{maks} doz alındıktan sonraki 2 veya 3. saatte olur ve maksimum kalsinörin inhibisyonunu gösterir. İlaç seviyesi daha sonra eliminasyon fazında düşmeye başlar ve diğer dozun alınmasından önce en düşük seviyesine gelir (C_0). Merkezimizde C_0 ve C_2 seviyesine göre ilaç doz ayarlaması yapılmaktadır.

CsA'nın en sık görülen yan etkileri; nefrotoksisite, malignite gelişimi, nörotoksisite, kılınma, gingival hipertrofi ve hepatotoksisitedir (94).

Takrolimus: Takrolimus makrolid antibiyotiktir ve sitoplazmik protein olan FK bağlayıcı proteine bağlanır. İmmünsüpresif etkisi siklosporine göre daha fazladır. İlaç reseptör kompleksi kalsiyum ve kalmodulin bağımlı fosfataz olan kalsinörini inhibe eder (95,96). Interlökin (IL) 2, tümör nekroze faktör α (TNF α), IL 3, granüosit makrofaj stimüle faktörü ve interferon gama gibi transkripsiyon faktörlerinin translokasyonu inhibe edilir. Sonuç olarak lenfositlerin proliferasyonu azalır (96,97).

Takrolimus kısmi emilime sahiptir ve büyük oranda bireysel farklılık gösterir. Emilimin iyi olmaması, bağırsak mukoza enzimleri tarafından kısmi metabolizma ve karaciğerde ilk geçişte hızlı metabolizma olması gibi nedenlerden dolayı takrolimusun oral biyoyararlılığı iyi değildir (98). Değişken farmokinetiğinin olması ve dar terapötik indekse sahip olması nedeniyle kan düzeyinin takibi önemlidir (99). Büyük oranda karaciğerdeki sitokrom P450 enzim ailesi tarafından metabolize edilir ve safraya atılır, yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir ve karaciğer yetmezliği olanlarda yarılanma ömrü uzar (100). Yan etkileri arasında nefrotoksisite, nörotoksisite, hipertansiyon, glukoz intoleransı ve diyabet gelişimi ile alopesi sayılabilir.

2.3.3. Antimetabolik ajanlar

Böbrek nakilli hastalarda idame rejimde üçlü immünsüpresif sıklıkla kullanılır. Antimetabolit (azatioprin veya mikofenolat), kalsinörin inhibitörleri ve prednizolon kombinasyonu tercih edilen ilaçlardır.

Azatioprin: Azatioprin, 6-merkaptopurin (6-MP) bir imidazol türevidir. Azatioprin ile mikofenolatı karşılaştıran bazı çalışmalarda akut rejeksiyon atağı riskinin mikofenolatlarda daha düşük saptanması nedeniyle organ nakli merkezlerinin çoğunda antimetabolit ajan olarak mikofenolat tercih edilmektedir. Fakat bu çalışmalar günümüz uygulamaları ile örtüşmemektedir çünkü sikloprorinin eski formları kullanılmıştır. Lökopeni en önemli yan etkisidir. Ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol gibi ilaçlarla alınması durumunda ağır lökopeni görülebilmektedir, bundan dolayı azatioprin kullanan hastalarda allopurinol kullanılması önerilmez. Diğer yan etkileri pankreatit, hepatotoksisite ve nadiren hipersensitivite reaksiyonlarıdır.

Mikofenolat: mikofenolat mofetil (MMF) hızlıca aktif form olan mikofenolik aside (MFA) metabolize olur. MFA inozin monofosfat dehidrogenaz (İMPDH) enziminin selektif ve geri dönüşümlü inhibitörüdür (101). MFA pürin sentezini durdurarak lenfosit fonksiyonlarını bozar. MMF idame immünsüpresyonda azatioprin yerine kullanılmak amacıyla geliştirilmiştir. Nefrotoksik değildir ve AZA'ya göre kemik iliği toksisite riski daha düşüktür. İshal ve gastrit gibi yan etkileri görülebilir. MFA AZA'dan lenfositlere karşı selektif etkisinin olmasıyla ayrılır. İn vitro T ve B hücre proliferasyonunu durdurur, antikor ve sitotoksik T hücre üretimini baskılar. MMF aynı zamanda lenfositlerde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltıp vasküler endotel hücrelere bağlanmasını engeller. MMF proliferatif arteriolopati gelişimini ve

progresyonunu önlemede etkili olabilir. Tüm bu etkilerinden dolayı böbrek nakilli hastalarda kronik rejeksiyon oranını azaltabileceği düşünülmektedir (102).

2.3.4. mTOR inhibitörleri

mTOR (mammalian target of rapamycin) hücre bölünmesi işleminde anahtar role sahip düzenleyici bir kinazdır. mTOR inhibitörleri etki mekanizmaları benzer iki immünsüpresif ilacın bu kinaz enzimini inhibe etmesi manasında kullanılır. Klinik kullanımda sirolimus ve everolimus olmak üzere iki tane mTOR inhibitörü mevcuttur. Sitoplazmaya girdikten sonra sirolimus ve everolimus FK bağlayıcı proteine bağlanır ve mTOR aktivitesini azaltır (103). mTOR IL-2 ile ilişkili sinyal iletimini durdurur ve G1-S fazında hücre siklusu durur (103, 104). T ve B hücrelerinin sitokin aktivasyonunu engelleyerek hücre proliferasyonunu ve progresyonunu durdurur.

Sirolimus: Sirolimus *Streptomyces hygroscopicus* fermentasyonu ile oluşan makrosiklik bir antibiyotiktir (105). Başlangıçta antifungal ajan olarak geliştirilmesine rağmen daha sonra immünsüpresif ve antiproliferatif özelliklerinin saptanmasıyla psöriasis ve malignite ile böbrek nakli sonrası kullanılmaktadır. Metabolizmasının büyük kısmı karaciğerde gerçekleşir ve sitokrom p450 indüksiyonu yapan durumlar ilaç düzeyinde oynamalara yol açabilir (104). Farmakokinetik özellikleri kişisel farklılıklar gösterir, bu nedenle verilecek olan doz kan düzeylerine göre ayarlanır. Tedaviye başladıktan veya doz değişimi yaptıktan 5-7 gün sonra karalı doz seviyesine ulaşılır. Gecikmiş greft fonksiyonu, artmış lenfosit insidansı, yara iyileşmesinde gecikme ve olumsuz kısa dönem sonuçları de novo kullanımı sınırlamıştır. Anemi, lökopeni, trombositopeni, hiperlipidemi, ishal, oral aft ile interstisyel pnömoni yan etkilerinden bazılarıdır. Nakilli hastalarda proteinüri artışına yol açabilir (106, 107).

Everolimus: Everolimus, mTOR inhibitörü grubundan bir immünsüpresif ilaçtır. Everolimus sirolimusun ana metabolitidir. Sirolimusa benzer etkinlik ve güvenlik profiline sahiptir. Yan etki spektrumu sirolimusa benzerdir.

2.3.5. Biyolojik immünsüpresif ajanlar

Antilenfosit poliklonal antikorlar at veya tavşanların insan lenfoid dokusuyla immunize edilmesiyle oluşturulur. 1970 yılından beri farklı poliklonal antikorlar transplantasyon klinik kullanımına sunulmuştur. Günümüzde sıklıkla klinikte kullanılan

tek poliklonal antikor anti-timositglobulin preparatlarıdır. Biyolojik immunsüpresif ajanlar akut rejeksiyon veya indüksiyon tedavisinde kullanılır.

Anti-timositglobulin (ATG): At veya tavşan kaynaklı olabilir. Poliklonal antikorların etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir fakat T hücre markerlarına karşı sitotoksik antikorlar içermektedir. ATG hastaya verildikten sonra lenfositler ve özellikle T hücreleri parçalanır veya retiküloendotel sistem tarafından ortadan kaldırılır. Aynı zamanda B hücre spesifik antikorlar içermektedir ve B hücre proliferasyonunu inhibe eder ve B hücre apoptozuna yol açar (108). ATG standart dozu 1.5 mg/kg'dır ve tedavi 7-14 gün boyunca devam eder. ATG verilirken enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla siklosporin ve mikofenolat gibi konvensiyonel immunsüpresif ajanların dozu azaltılır veya tamamen kesilir. Yan etkilerinin büyük kısmı yabancı protein verilmesine bağlı gelişenlerdir. Üşüme, titreme, artralji görülebilir. Anafilaksi riski nedeniyle ATG verilmeden önce kortikosteroid ve antihistaminik ajanlarla premedikasyon yapılmalıdır. Trombositopeni, lökopeni, enfeksiyonlar (özellikle CMV) ve malignite riskinde artış görülebilir. Lenfoma böbrek naklinden sonra geç dönemde ortaya çıkabilen, nadir görülen ve hızlı progrese olan ve immunsüpresif tedaviyle ilişkili ciddi bir komplikasyondur (102).

Basiliksimab: Basiliksimab T-lenfositlerin yüzeyinde antijen sunumuna yanıt olarak beliren insan interlökin-2 reseptörlerinin α -zincirine (CD25 antijeni) karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Siklosporin ve steroid ile kombine kullanıldığında akut rejeksiyon insidansını azaltır (109). Yarılanma süresi 7 günden daha fazladır ve klinik uygulamada 0. ve 4. günde olmak üzere toplam iki defa 20 mg verilir. Düşük ya da yüksek immünolojik risk faktörü olan hastalarda ATG tedavisi IL-2 reseptör antikor tedavisine göre üstündür bundan dolayı ATG verilemeyen hastalarda basiliksimab tedavisi önerilmektedir. Ciddi akut hipersensitivite basiliksimab tedavisinin ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında görülebilir.

Rituksimab: Rituksimab B lenfositlerdeki CD20 antijenine karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Transplantasyonda önceden oluşmuş yüksek miktardaki anti-HLA antijen varlığında, crosmatch pozitifliği veya ABO uyumsuz canlı nakil öncesi ve akut humoral rejeksiyon tedavisinde kullanılır. Standart dozu 375 mg/m² dir. Alerjik reaksiyon ve geçici hipotansiyon atakları tedavi esnasında görülebilir.

2.4. Böbrek Nakli Sonrası Gelişebilen Komplikasyonlar

Böbrek nakli sonrası postoperatif komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bunlar lenfösel, perirenal hematoma, böbrek arterinde darlık, idrar kaçağı, ileus ve peritonit gibi cerrahi olabileceği gibi immunsupresif ilaçlardan kaynaklanan hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, anemi, eritrositoz, nötropeni, trombositopeni, hiperürisemi, sivilceler, kilo alımı, kanser, enfeksiyonlar, osteoporoz, üreme fonksiyonlarında bozulma ve kardiyovasküler hastalıklar gibi medikal komplikasyonlar da olabilir.

2.5. Böbrek Nakilli Hastalarda görülen Medikal Komplikasyonlar

2.5.1. Hipertansiyon

Böbrek nakilli hastalarda nakil sonrası dönemde kullanılan immunsüpresif ilaçlara sekonder hipertansiyon görülebilmektedir. Hipertansiyon gelişen hastalarda greft yetersizliği oluşma riski artar. Bu hastalarda hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır. Nakilli hastalarda tüm antihipertansif ajanlar kullanılabilir fakat potansiyel ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır. Diüretikler ödemli hastalarda tercih edilmelidir. Kalsiyum kanal blokerleri etkili ilaçlardır fakat ödem gelişmesine ve non-dihidropiridin grubu olanlar immunsüpresiflerin kan düzeylerinde artışa neden olurlar. Anjiyotensin II reseptör blokerleri hiperpotasemi ve anemi gelişmesine yol açarlar. Kan basıncının etkili kontrolü için sıklıkla birkaç ajanı kombine etmek gerekebilir. Çoklu ilaç tedavisi ile kan basıncı kontrolü sağlanamaz ise greft arter stenozu veya iliak arter stenozu olabileceği düşünülmelidir. Renal transplant hastalarında nativ böbrekler de hipertansiyona neden olabilir ve kan basıncı regülasyonu sağlanamazsa nefrektomi tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (110).

2.5.2. Dislipidemi

Yüksek trigliserid düzeylerinde nadir olarak görülen pankreatit oluşma riski mevcuttur, bunu önlemek amacıyla hipertrigliseremi tedavi edilmelidir. Araştırmalarda nakil sonrası hiperlipidemisi olan hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riskinde artış olduğu tespit edilmiştir. Yüksek LDL kolesterolün tedavisi ile iskemik kalp hastalığı riskinin ve mortalitenin azaldığı bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalık, diyabet ve diğer risk faktörleri olan hastalarda LDL kolestrol düzeyi >130 mg/dl'den yüksek ise diyetle ek olarak ilaç tedavisine başlanmalı ve 100 mg/dl'nin altına düşürülmesi hedeflenmelidir.

Transplant sonrası erken dönemde metabolik sendromu gelişen hastaların tespiti, yaşam tarzı değişimi ve ilaç tedavisi başlamak açısından önemlidir. Proteinüri varlığı greft disfonksiyonunu gösterir. Biyopsi sonucuna göre tedavi greft sağ kalımını artırır. ACE inhibitörü veya ARB ile idrardan protein atılımı azaltılarak kan lipid düzeyi düşürülmesi sağlanabilir. Sirolimus veya everilumus gibi mTOR inhibitörü kullanan hastalarda ilaç değişimi ve steroid doz azaltılması lipid düzeyinin kontrolünde yardımcı olabilir. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri böbrek nakilli hastalarda LDL kolestrol düzeyini emniyetli ve etkin olarak düşürür. Fibratlar, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile beraber verilebilir fakat kombinasyon tedavileri dikkatle ve seçilmiş hasta grubunda uygulanmalıdır. Miyozit ve rabdomiyoliz oluşma riski artmıştır (89,110).

2.5.3. Diyabetes Mellitus

Böbrek nakli sonrası verilen kümülatif prednisolon dozu ile glukoz intoleransı gelişmesi arasında kuvvetli ilişkili mevcuttur (111). Böbrek naklinden sonra diyabeti kontrol etmek zor olabilir. Nakilden sonra diyabetin tedavisi genel popülasyondaki diyabet tedavisine benzer. Oral antidiyabetik ajanlar etkilidirler fakat renal disfonksiyonu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Kan şekeri kontrolünde özellikle obez hastalarda ve insülin direnci artmış olanlarda metformin etkilidir. Metformin böbrek fonksiyonları azalmış olanlarda laktik asidoza neden olabileceğinden ve böbrek nakilli hastaların akut böbrek yetersizliği gelişme riski sebebiyle ilk tercih edilecek antidiyabetik ajan değildir. Diyabet tedavisinde insülin kullanılması gerekebilir ve sıklıkla kısa ve uzun etkili olanlar tercih edilir. Tüm hastalar nakil sonrası diyabet gelişme riski için uyarılmalı ve periyodik olarak takip edilmelidir. Diyabet için riskli vakalarda immünsüpresif olarak takrolimusun seçilmemesi, obezitenin önlenmesi ve

tedavisi diyabet gelişme riskini azaltabilir. Nakil sonrası yeni gelişen diyabet (NODAT) tip 2 diyabet için önerilen kılavuzlar eşliğinde tedavi edilmelidir (112).

2.5.4. Anemi

Böbrek nakilli hastalarda, nakil sonrası dönemde renal fonksiyonu normal olsa bile anemi görülebilir. Evre 1 kronik böbrek hastalığı olan bir hastayla, nakil sonrası evre 1 KBH gelişen hasta farklı ele alınmalıdır. İlkinde parathormon seviyesi normal olabilirken diğerin de ise nakil öncesinde geçen süreye bağlı olarak hiperparatiroidizm ve üreminin diğer metabolik etkileri olabilir. Anemi renal transplant sonrası sıktır ve sıklıkla yeterince tedavi edilmemektedir (113). Bazı çalışmalarda posttransplant 1. yılda anemi sıklığı %40 bildirilmiştir (114). Böbrek nakilli hastalarda operasyon sonrası anemiye neden olan birçok etken vardır. İmmüsupressif tedaviler, infeksiyonlar (CMV, parvovirüs, parazitler), akut rejeksiyon atakları, eritropoetin yapım eksikliği ve eritropoetin direnci, gansiklovir ve allopurinol, malignite, kırmızı kan hücresi aplazisi sayılabilir.

Sol ventriküler hipertrofi, KBH hastalarında kardiyak mortalitenin önemli bir risk faktörüdür ve yeterli tedavi edilmemiş anemi ile ilişkili olabilir. Bundan dolayı aneminin demir replasmanı ve eritropoez uyarıcı ajanlar (ESA) ile tedavi edilmesi böbrek nakilli hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltacağı varsayılmıştır. 825 nakilli hastanın alındığı bir çalışmada (115) anemi tüm nedenli ölümlerle ilişkili bulunmadı fakat allograft kaybı riski anemi olanlarda %25 artmış saptandı. Aneminin tedavisi hayat kalitesini artırır ve transfüzyon ihtiyacını azaltır.

Transplantasyon esnasında hemen hemen tüm hastalar diyaliz hastalarında hemoglobulin (Hgb) hedef değeri sadece 11 ile 12 g/dL arası olduğu için anemik kabul edilebilirler. Transplantasyonun 3. ayında Hgb seviyeleri genellikle artar ve progresif allograft disfonksiyonu gelişenlerde daha sonra düşmeye başlar.

2.5.5. Kemik mineral hastalığı

Kronik böbrek hastalığı renal osteodistrofiye yol açan mineral metabolizmasını ters yönde etkileyen olaylar silsilesiyle ilişkilidir. Bunlar; fosfor retansiyonu, sekonder hiperparatiroidizm, azalmış kalsitriol sentezi ile beta-2 mikroglobulin ve/veya alüminyum birikimidir (116). Başarılı böbrek nakli sonrası renal fonksiyonların normale dönmesiyle, idrar fosfat ve beta-2 mikroglobulin atılımı, renal kalsitriol üretimi artar.

Böylelikle mineral ve kemik metabolizmasındaki çoğu anormallik düzelebilir (116,117). Plazma fosfor konsantrasyonu normale gelir, paratiroid hormon seviyesi düşer. Plazma alkalen fosfataz (ALP) seviyesinde daha az kemik rezopsiyon göstergesi olarak gerileme görülür ve yumuşak doku kalsifikasyonlarında mobilizasyon oluşur. Düzeltme sıklıkla yeterli değildir ve transplant rejeksiyonunu önlemek için verilen immünsüpresif tedaviler metabolik kemik hastalığına yol açabilir. Transplantasyon sonrası devam eden primer anormallikler hiperparatiroidizm, alüminyum ve beta-2 mikroglobulin birikimi ile diyabetik kemik hastalığıdır. Osteopeni ve osteonekroz (avasküler nekroz) transplant alıcılarında uzun dönem morbiditenin önemli nedenlerindendir (118). Kalsiyum dengesinde persistan üremiyle ilişkili değişiklikler ve mineral metabolizmasında immünsüpresif ilaçların neden olduğu kazanılmış bozukluklar gibi çok sayıda faktör bu hastalıkların gelişmesinde etkilidir. Yüksek ve düşük serum paratiroid hormon seviyeleri de aynı zamanda bu durumla ilişkili olabilir. Böbrek ve diğer solid organ transplantasyonu sonrası erken dönemde ve hızlı olarak kemik kaybının ortaya çıktığı prospektif çalışmalarla gösterilmiştir (119). Kayıp asıl olarak trabeküler kemik yapıdadır fakat kortikal kemik de etkilenebilir.

2.6. Böbrek Nakilli Hastada Mortalite

Renal transplantasyon yapılan hastaların sürvisi belirgin şekilde artmıştır. Fakat 10 yıllık yaşam beklentisi genel popülasyona göre hala düşüktür ve bu durumun iki nedeni vardır. Birincisi kronik böbrek hastalığı sürecinde yüksek oranda kardiyovasküler sistemi etkileyen komorbid durumların olmasıdır. Renal transplantasyon sonrası uzun dönem sürvi, genel popülasyona göre düşük olsa da diyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında belirgin derecede iyidir. Transplant bekleme listesinde olan 50,000 diyaliz hastasını kapsayan bir çalışmada, renal transplant olanların bekleme listesindeki diğer hastalara göre mortalite riskinin %68 azaldığı gösterilmiştir (120).

Renal transplantasyondan sonra hasta sürvisi allograft kaynağı, hasta yaşı ve eşlik eden komorbid durumların varlığına göre değişir. Diğer muhtemel faktörler ise cinsiyet, ırk ve immünsüpresyon derecesidir. Posttransplant 1. yılda 40 yaş üstü, erkek, kadavra nakilli, DM ve HT hastası alıcılarda ölüm riski artmış saptandı (121). Renal replasman tedavileri arasında sürvi yararı en fazla olanı böbrek naklidir fakat buna rağmen nakilli bireylerin mortalitesi normal popülasyona göre belirgin derecede

artmıştır (121). İleri yaşta renal transplantasyon yapılanlarda gençlere göre mortalite daha yüksektir (122). 65 yaş üstü hastalarda böbrek nakli olanlarda 1. ve 5. yıl sürvi oranı sırasıyla %90 ve %70'dir (123). Bundan dolayı yaşlı diyaliz hastalarında sadece yaşa bakılarak nakilden vazgeçilmemelidir. Kadavra donörlerde verici yaşının azalması sürvi üzerine pozitif etki yapmaktadır. Nakilli hastalarda ölümün yaklaşık %50'si kardiyovasküler hastalıkla (KVH) ilişkilidir. KVH nedeniyle ölüm en sık greft kaybı nedenidir (32). Erişkin böbrek nakilli hastalarda KVH'ların en önemli ölüm sebebi olması nedeniyle pretransplant dönemde koroner hastalığın varlığı iyi değerlendirilmelidir. Diyabetik hastalarda transplantasyondan sonra yaşam beklentisi nondiyabetik olanlara göre daha düşüktür (124). Böbrek nakli olanlarda diyalizle karşılaştırıldığında sürvinin artmasının altında yatan faktörler net değildir. Fonksiyonel renal greftin üremik toksinleri temizlemede diğer replasman tedavilerine göre daha iyi olması sürvi artışını açıklayabilir. Diğer bir olasılık renal fonksiyonun düzelmesi işe kronik diyaliz esnasında maruz kalınan inflamatuvar ve oksidatif durumun azalması olabilir. C-reaktif protein, TNF- α ve interlökin-6 seviyeleri ile yapılan bazı çalışmalar bu durumu desteklemiştir (125). Bu inflamasyon markerlarının seviyesindeki düşme antiinflamatuvar ajanların nakilli hastalara sürekli verilmesiyle ilgisi olabileceği düşünülmektedir.

Uzun dönem sürvi üzerine olumsuz etkisi olan diğer bir durumda malignite gelişimidir. Deri kanserleri özellikle skuamöz tipi organ nakli sonrası sık görülür. Nakil olalı 20 yılı geçen ve Avustralya gibi bazı yüksek insidans bölgesinde yaşayan hastalarda bu oran %50'yi bulabilir (126). Fakat bu hasta grubunda deri kanserinden ölüm sık değildir. Dudak, anogenital bölge (rektal ve vulval), hepatobiliyer, renal ve tiroid maligniteleri nakilli hastalarda genel popülasyona göre daha sık görülür fakat kolon, bağırsak, mide ve prostat kanserleri nakilli hastalarda en sık rastlanan malignite tipleridir. Bu hastalarda tedaviye yanıt tanı esnasında tümör varlığına bağlı olarak tatmin edici değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Geriye dönük olarak yapılan bu çalışmada Ocak 2009-Aralık 2012 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde böbrek nakli yapılmış hastalarda nakil sonrası süreçte kilo artışının ve vücut kitle indeksi değişiminin değerlendirilmesi, proteinüri varlığı, greft ve hasta sürvisi, doku uyumu, nakilin preemtif olması veya önceden diyalize girmesi, kadavra veya canlı donör nakil olması, hemodiyaliz süresi ve primer böbrek hastalığının etyolojisi ve greft sağkalımına etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3.2. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 11.12.2013 tarih ve 302 protokol numarası onayı ile yapılmıştır.

3.3. Hasta Gruplarının Oluşturulması

Çalışma kapsamına, Ocak 2009-Aralık 2012 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezinde böbrek nakli yapılmış olan hastalar ve nakil sonrası dönemde Organ Nakli poliklinik kontrolüne düzenli devam eden hastalar alındı. Hastalara ait veriler poliklinik dosyalarından, kartlarından ve hastanemiz veri tabanından elde edildi. Böbrek nakli yapılan hastalar cinsiyet, yaş, primer hastalığı, immunsupresif tedavileri, vericinin kaynağı (kadavra, canlı), verici yaşı, mismatch sayısı, CRP, albumin, LDL, TG, glukoz, hemogram değerleri, nakil öncesi renal replasman tedavi durumu ve süresi, nakilden sonraki çıkış, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay, 24. ay, 36. ay kreatinin ve proteinüri değerleri, nakil tedavi protokolleri, greftinin durumu, nakil sonrası DM, HT, hiperürisemi, hiperlipidemi gelişimi, greft kaybı ve ölüm geliştirse tarihi, son kontrol kreatininin, GFH ve proteinüri değerleri kaydedildi.

Hastalar böbrek hastalığı etyolojisine göre Tip 1 ve 2 Diyabet, hipertansiyon, tubülointertisyel nefrit, polikistik böbrek hastalığı, fokal segmental glomerüloskleroz, amiloidoz (FMF), Alport hastalığı, nefrolithiazis gibi ve sebebi bilinmeyen nedenler

olarak gruplandırılmıştır. Bu hastaların böbrek nakli sonrası Organ Nakli poliklinik kontrol verileri kaydedilmiş ve değerlendirilmeye alınmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farkların saptanmasında One Way ANOVA veya Student T-testi kullanılmıştır. Korelasyonların değerlendirilmesinde Spearman ve Pearson testinden yararlanılmıştır. Grupların sağkalım analizinde Kaplan Meier sağkalım eğrileri kullanılmıştır. Mortaliteye etki eden faktörler Cox Regression testi kullanılarak incelendi. Değerlendirme esnasında anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı. Bütün istatistiksel incelemeler SPSS for Windows (18.0, SPSS Company, Illinois, USA) istatistik programı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler ve Laboratuvar Sonuçları

Çalışma kapsamında Ocak 2009 – Aralık 2012 tarihleri arasında merkezimizde renal transplantasyon yapılan 1003 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 115 tanesi (%11,5) 18 yaş altında olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 888 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan 58 tanesi (%6,5) organ nakli poliklinik kontrollerine gelmemesi, başka merkezlerde takip olması veya takip dosyası/verilerine ulaşılamaması gibi nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan 830 hastanın 274'ü (%33,0) kadın, 556'sı (%67,0) erkekti. Nakil hastalarının nakil sırasındaki yaşları 14-73 yaşlar arasında olmak üzere yaş ortalaması 37,5 yıl olarak hesaplandı. Donör kaynağına göre incelendiğinde 648 hasta (%78,1) canlı vericili, 182 (%21,9) hastaya ise kadavra kaynaklı böbrek nakil yapıldığı saptandı. Alıcıların diyaliz süresi 1 ile 252 ay arasında değişmekteydi ($53,1 \pm 50,4$ ay).

Son Dönem Böbrek Hastalığı'na yol açan etyolojik sebepler değerlendirildiğinde; 156 hastada hipertansiyon, 71 hastada diyabet (tip I veya tip 2), 77 hastada kronik glomerulonefritler, 42 hastada erişkin tip polikistik böbrek hastalığı, ve 84 hasta da diğer belirlenmiş etyolojik sebepler vardı. 274 hastada primer hastalık belirlenememişti.

Çalışmaya alınan tüm hastaların; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, primer hastalıkları, doku uyumları, rutin biyokimyasal değerleri kaydedildi. Hastaların kan basıncı ölçümleri 10 dakika istirahat sonrası yapıldı. Sistolik kan basıncı 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi.

Hastalarımıza ait genel demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Son dönem böbrek hastalığı nedenleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Kan basıncı parametreleri ve ilaçlar, hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaçların dağılımı ve immünsüpresif tedavi protokollerini içeren tablolar sırasıyla Tablo 4.3, Tablo 4.4 ve Tablo 4.5'de gösterilmiştir. Hastaların sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı değerleri Tablo 4.6'da; kreatinin, MDRD ve eGFR dağılım değerleri ve serum biyokimyasal sonuçların özetleri Tablo 4.7, Tablo 4.8 ve Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların genel demografik özellikleri.

Genel Özellikler	
Toplam böbrek nakil hasta sayısı (n)	1003
18 yaş altı olduğu için çalışmaya alınmayan (n)	115
Veri kaybı nedeniyle çalışma dışı bırakılan (n)	58
Çalışmaya alınan toplam hasta sayısı (n)	830
Cinsiyet (n)	274 kadın, 556 erkek
Donör Tipi (canlı/kadavra) (n)	648 /182
Diyaliz Tipi (HD/ PD/ Preemptif) (n)	526 / 105 / 199
Hasta Yaşı (ortalama $\pm$ SD) (yıl) (min - maks)	37,5 $\pm$ 12,3 (18 – 73)
Verici Yaşı (ortalama $\pm$ SD) (yıl) (min - maks)	44,6 $\pm$ 14,4 (3 – 87)
Hasta kilosu (ortalama $\pm$ SD) (kg) (min- maks)	65,3 $\pm$ 14,1 (33– 126)
Hasta boyu (ortalama $\pm$ SD) (cm) (min- maks)	166,0 $\pm$ 9,2 (132 – 190)
Hasta Vücut kitle indeksi (min- maks)	23,6 $\pm$ 4,3 (13,8 – 43,6)
Diyaliz süresi (ay)	53,1 $\pm$ 50,4 (1– 252)
Mismatch Sayısı (0/1/2/3/4/5/6)	49/ 14/ 73/ 268/ 150/ 174/ 102

SD: Standart sapma., kg: kilogram, cm: santimetre, HD; hemodiyaliz, PD; periton diyalizi

Tablo 4.2. Son dönem böbrek hastalığı nedenleri.

Primer Hastalık	
Kronik Glomerulonefrit (n)	77 (%9,3)
Hipertansiyon (n)	156 (%18,8)
Nefrolithiasis (n)	54 (%6,5)
Amiloidoz (n)	33 (%4)
Diyabet (n)	71 (%8,6)
Alport Hastalığı (n)	11 (%1,3)
PKBH (n)	42 (%5,1)
FSGS (n)	20 (%2,4)
TIN (n)	8 (%1,0)
Diğer (n)	84 (%10,1)
Sebebi bilinmeyen (n)	274 (%33)

FSGS: fokal segmenter glomeruloskleroz, TIN: tubulointerstitial nefrit, PKBH: erişkin tip polikistik böbrek hast.

'Diğer' olarak belirtilen primer hastalık grubuna; nörojen mesane, vezikoüretal reflü, atrofik veya hipoplazik böbrek hastalıkları, ilaca bağlı (NSAİİ) olanlar, kronik pyelonefrit ve travma alınmıştır. *Kronik glomerülonefrit* olarak adlandırılanlar ise Wegener hastalığı, post streptokokal GN, Ig A GN, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve diğer vaskülit etkenleri alınmıştır.

Tablo 4.3. Kan basıncı ve ilaç kullanımı.

<i>Kan basıncı</i>	
Hipertansif (n)	226 (%27,2)
Normotansif veya hipotansif (n)	604 (%72,8)
<i>Antihipertansif ve diğer ilaç kullanımı</i>	
Beta Bloker (n)	277 (%33,4)
ACE İnhibitörü (n)	123 (%14,8)
Kalsiyum Kanal Blokeri (n)	277 (%33,4)
Hidroklorotiazid (n)	15 (%1,8)
Allopurinol (n)	136 (%16,4)
İnsülin (n)	112 (%14,3)
Oral antidiyabetikler (n)	33 (%4,2)

ACE: anjiotensin konverting enzim

Tablo 4.4. Hastaların hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaçların dağılımı.

<i>Etken madde</i>	
Atorvastatin (n)	97 (%11,7)
Simvastatin (n)	7 (%0,8)
Rosuvastatin (n)	5 (%0,6)
Fenofibrat (n)	68 (%8,2)
İlaç kullanmayan (n)	651 (%78,4)

Tablo 4.5. Hastalara verilen immünsüpresif tedavi ve dağılımı.

<i>Tedavi</i>	
TAC + MMF (n)	460(%55,4)
TAC +MMA (n)	199 (%23,9)
Siklosporin + MMF (n)	86 (%10,3)
Siklosporin + MMA (n)	22 (%2,6)
Everolimus + MMA (n)	27 (%3,2)
Sirolimus + MMA (n)	31 (3,7)
TAC + sirolimus (n)	5 (0,5)

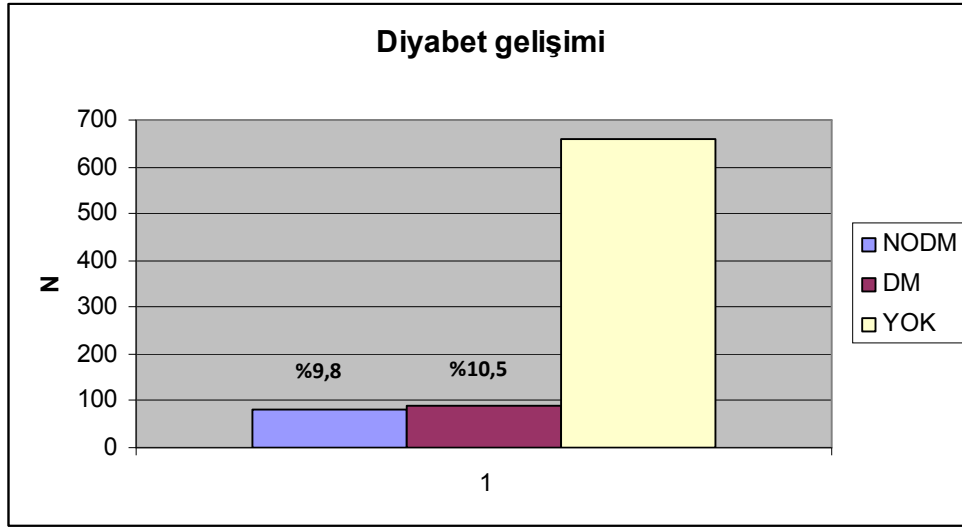
TAC: takrolimus, MMF: mikofenolat mofetil, MMA: mikofenolat asit

Tablo 4.6. Hastaların sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı değerleri.

	<i>Ortalama ± SD (min – maks)</i>
Sistolik KB (mmHg)	122,7 ± 19,29 (80 – 200)
Diastolik KB (mmHg)	78,6 ± 11,7 (40 – 120)
Ortalama KB (mmHg)	93,3 ± 13,0 (60 – 140,3)
Sistolik KB 1.yıl (mmHg)	123,6 ± 17,8 (80 – 190)
Diastolik KB 1. yıl (mmHg)	78,8 ± 11,1 (50 – 145)
Ortalama KB 1. yıl (mmHg)	93,4 ± 12,3 (60 – 145)
Sistolik KB 2. yıl (mmHg)	125,5 ±17,8 (80 – 190)
Diastolik KB 2. yıl (mmHg)	79,0 ± 11,9 (46 – 115)
Ortalama KB 2. yıl (mmHg)	94,5 ± 12,8 (60 – 133,3)
Sistolik KB 5. yıl (mmHg)	129,5 ±18,8 (83 – 190)
Diastolik KB 5. yıl (mmHg)	79,7 ±12,3 (44 – 120)
Ortalama KB 5. yıl (mmHg)	96,3±13,4 (57 – 143,3)

KB: Kan Basıncı, SD: Standart Sapma.,

Sistolik ve diyastolik kan basınçları değerleri böbrek nakli öncesi, böbrek nakli sonrası 1., 2. ve 5. yıldaki poliklinik kontrollerinde ölçülen değerler alındı. Ortalama kan basıncı değeri ise diyastolik kan basıncı + (sistolik kan basıncı – diyastolik kan basıncı) / 3 formülüyle hesaplandı.



Şekil 4.1. Diyabet gelişim sayıları.

Tablo 4.7. Hastaların kreatinin, MDRD ve EGFR dağılım değerleri.

	Ortalama $\pm$ SD (min – maks)
Kreatinin 0.ay (mgdl)	8,4 $\pm$ 2,6 (3,2 – 18,3)
Kreatinin 1.ay (mgdl)	1,3 $\pm$ 0,9 (0,5 – 11,6)
Kreatinin 3.ay (mgdl)	1,3 $\pm$ 0,8 (0,4 – 13)
Kreatinin 6.ay (mgdl)	1,3 $\pm$ 0,6 (0,5 – 8,4)
Kreatinin 12.ay (mgdl)	1,3 $\pm$ 1,0 (0,48 – 19,3)
Kreatinin 24. ay (mg/dl)	1,4 $\pm$ 1,2 (0,48 – 16,3)
Kreatinin 60.ay (mgdl)	1,7 $\pm$ 1,6 (0,5 – 10,2)
MDRD 0.ay	7,9 $\pm$ 2,9 (2,3– 19,2)
MDRD 1.ay	69,5 $\pm$ 25,0 (3,6– 25,0)
MDRD 3.ay	69,3 $\pm$ 23,9 (3,1– 157,3)
MDRD 6.ay	69,0 $\pm$ 23,1 (5,9– 163,4)
MDRD 12.ay	70,9 $\pm$ 24,8 (2,8– 169,8)
MDRD 24.ay	70,8 $\pm$ 26,4 (4,0– 163,3)
MDRD 60.ay	65,8 $\pm$ 29,5 (5,2– 146,0)
eGFR 0.ay	7,5 $\pm$ 2,9 (2,1 – 19,6)
eGFR 1.ay	72,5 $\pm$ 25,1 (3,3 – 139,9)
eGFR 3.ay	72,3 $\pm$ 24,2 (2,9 – 148,3)
eGFR 6.ay	72,1 $\pm$ 23,8 (5,8 – 134,9)
eGFR 12.ay	74,0 $\pm$ 25,0 (2,5 – 137,9)
eGFR 24.ay	73,8 $\pm$ 26,7 (3,6 – 141,0)
eGFR 60.ay	69,0 $\pm$ 31,1 (5,0 – 148,3)

SD: Standart sapma, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, eGFR: estimated GFR maks: maksimum değer, min: minimum değer.

Tablo 4.8. Hastaların genel biyokimyasal ve hemogram değerleri.

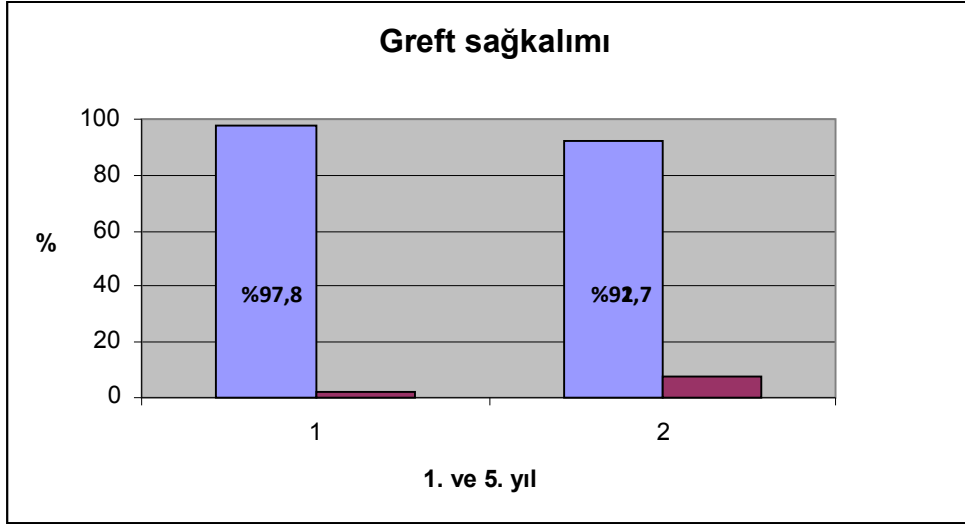
Ortalama $\pm$ SD (min – maks)					
	0. ay	3. ay	6. ay	12. ay	60. ay
Ağırlık (kg)	65,3 $\pm$ 14,1 (33– 126)		69,3 $\pm$ 14,3 (31– 122)	70,5 $\pm$ 14,9 (30– 132)	72,2 $\pm$ 15,3 (30– 130)
Vücut kitle indeksi	23,6 $\pm$ 4,3 (13,8 –43,6)		25,0 $\pm$ 4,4 (15,1 –42,0)	25,5 $\pm$ 4,6 (14,6 –42,6)	26,1 $\pm$ 4,8 (14,6 – 44,9)
Glukoz (mg/dl)	95,1 $\pm$ 35,4 (51 – 343)	104,2 $\pm$ 46,5 (57 – 468)	100,2 $\pm$ 40,8 (62 – 346)	97,3 $\pm$ 32,8 (54 – 290)	102,5 $\pm$ 40,7 (66 – 354)
Trigliserit (mg/dl)	161,9 $\pm$ 80,4 (39 – 599)		200,0 $\pm$ 97,6 (34 – 862)	172,5 $\pm$ 90,6 (49 – 828)	171,9 $\pm$ 103,5 (48 – 963)
LDL (mg/dl)	104,0 $\pm$ 34,9 (20 – 253)		113,1 $\pm$ 36,4 (38 – 263)	109,2 $\pm$ 34,5 (40 – 244)	107,1 $\pm$ 34,8 (33 – 252)
Ürik asit (mg/dl)	5,8 $\pm$ 1,7 (2,3 – 13,5)		5,6 $\pm$ 1,4 (2,1 – 11,8)	5,8 $\pm$ 1,5 (2,0 – 13,4)	5,7 $\pm$ 1,5 (1,8 – 10,7)

SD: Standart sapma, maks: maksimum değer, min: minimum değer, LDL: low density lipoprotein,

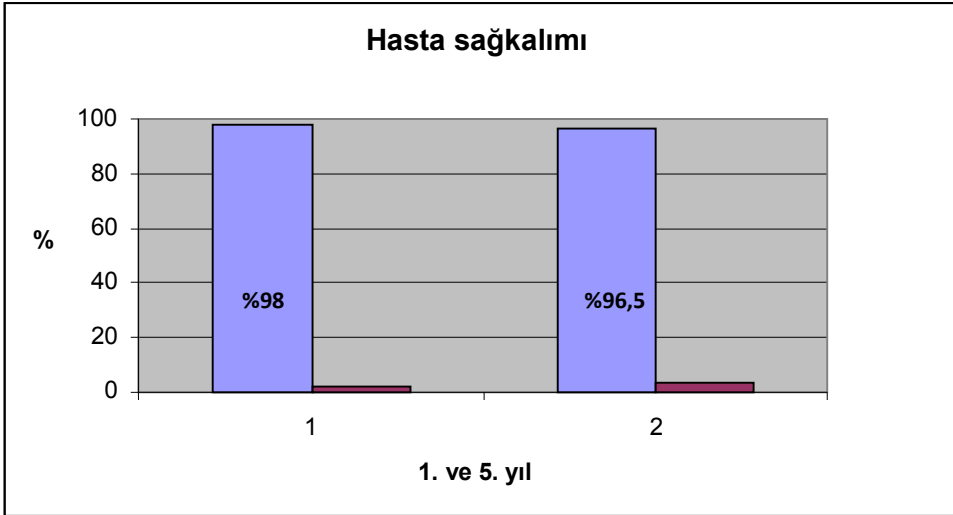
Tablo 4.9. Diğer biyokimyasal ve hemoglobulin değerleri.

Ortalama $\pm$ SD (min – maks)						
	0. ay	6. ay	12. ay	24.ay	36. ay	60. ay
Hemoglobulin (g/dl)	10,8 $\pm$ 1,7 (5,8 -16,0)	13,6 $\pm$ 2,0 (7,3-9,0)	13,8 $\pm$ 1,8 (7,9-19,3)	13,5 $\pm$ 1,9 (6,2-18,6)	13,6 $\pm$ 1,9 (7,3-18,2)	13,2 $\pm$ 1,8 (7,1-18,7)
CRP (mg/dl)	0,8 $\pm$ 1,3 (0,01-12,5)	0,6 $\pm$ 1,2 (0,01-21,)	0,5 $\pm$ 1,0 (0,01– 18)	0,6 $\pm$ 0,9 (0,01-7,6)		0,6 $\pm$ 1,2 (0,01–7,4)
Albumin (g/dl)	4,2 $\pm$ 0,6 (1,2 – 5,6)	4,5 $\pm$ 0,4 (1,8– 5,6)	4,6 $\pm$ 0,3 (1,7 – 5,6)			4,5 $\pm$ 0,4 (2,7 – 5,4)
Kalsiyum (mg/dl)	9,0 $\pm$ 0,9 (6 – 12,00)		9,7 $\pm$ 0,6 (5,8-13,0)			9,7 $\pm$ 0,6 (8,1–11,7)
Fosfor (mg/dl)	5,4 $\pm$ 1,6 (1,2 –13,1)		3,3 $\pm$ 0,6 (1,8– 8,4)			3,4 $\pm$ 0,9 (1,7– 8,2)
PTH (pg/ml)	410,1 $\pm$ 366,9 (4,3-3091)					
ALP (U/L)	224,0 $\pm$ 173,2 (23-1632)					

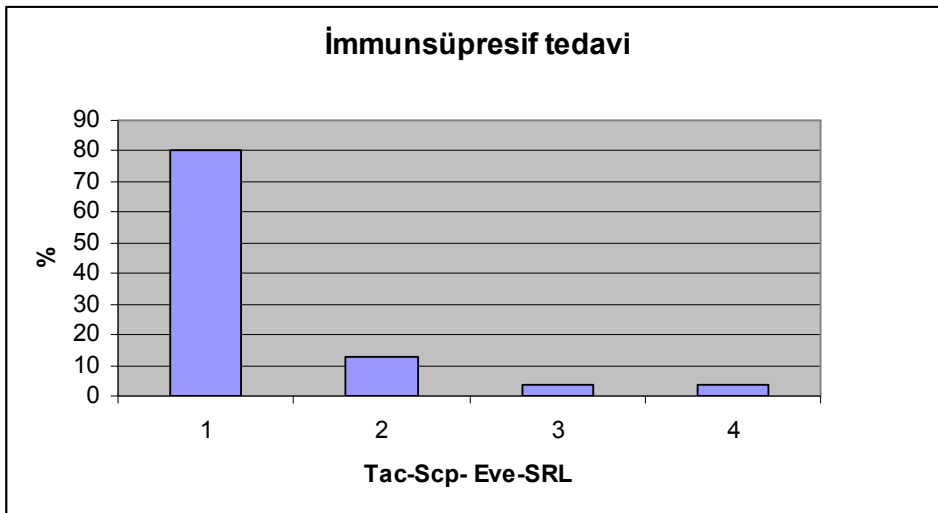
CRP: C reaktif protein, PTH: paratiroid hormon, ALP: Alkalen fosfataz, SD: Standart sapma, maks: maksimum değer, min: minimum değer.



Şekil 4.2. 1. ve 5. yıl greft sağ kalımı.



Şekil 4.3. 1. ve 5. yıl hasta sağ kalımı.



Şekil 4.4. İmmünsüpresif tedavi.

4.2. Hastalarda Takiplerde Diyabet Gelişen Ve Gelişmeyenlerin Biyokimyasal Ve Vücut Kitle İndeksi Bulguların Karşılaştırılması

Çalışmamıza alınan hastalar poliklinik takiplerinde diyabet gelişmesi ve diyabet gelişmemesi ile kilo, vücut kitle indeksi, LDL, TG, ürik asit, tansiyon değerlerine göre karşılaştırıldı. Diyabet gelişen hastaların VKI'si 0, 6, 12 ve 60. ayda diyabet gelişmeyenlere göre daha yüksekti ve anlamlı derecede korelasyon saptandı ($p<0,001$). LDL değerinde 0, 3, 6 ve 12. ayda anlamlı fark varken 60. ayda anlamlı fark saptanmadı. Ürik asit değerleri ile diyabet gelişenlerle gelişmeyenlerde hiç bir dönemde anlamlı fark saptanmadı. Sistolik, diyastolik ve ortalama tansiyon değerleri ile değişen oranlarda korelasyon saptandı. Diğer demografik ve biyokimyasal değerler ile klinik özellikler açısından gruplar arasındaki değerlendirme Tablo 4.10'da detaylı şekilde gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Diyabet gelişen ve gelişmeyen hastaların verilerinin değerlendirilmesi.

	Diyabet gelişen	Diyabet gelişmeyen	p
KİLO 0. ay	71,67 ± 13,89	63,90 ± 13,66	<0,001
KİLO 6. ay	74,17 ± 14,05	68,55 ± 14,08	0,001
KİLO 12. ay	76,18 ± 13,47	69,77 ± 14,73	<0,001
KİLO 60. ay	78,23 ± 14,98	71,44 ± 15,02	0,001
VKI 0. ay	26,17 ± 4,92	23,04 ± 3,97	<0,001
VKI 6. ay	27,1 ± 4,96	24,74 ± 4,14	<0,001
VKI 12. ay	27,78 ± 4,65	25,16 ± 4,38	<0,001
VKI 60. ay	28,70 ± 5,15	25,74 ± 4,53	<0,001
TA SİST	127,28±22,25	122,18±18,46	AD
TA DİAST	80,93±12,39	78,77±11,34	AD
TA SİST 1 yıl	128,21±17,12	121,47±17,27	0,001
TA DİYAS 1 yıl	79,97±11,99	78,91±11,03	AD
TA SİST 2. yıl	131,21±20,93	124,52±17,04	0,013

Tablo 4.10 (Devam). Diyabet gelişen ve gelişmeyen hastaların verilerinin değerlendirilmesi.

TA DİYAS 2. yıl	79,62±12,33	79,25±11,89	AD
TA SİST 5. yıl	133,46±20,27	128,63±18,33	,055
TA DİYAS 5. yıl	80,28±12,37	79,97±12,54	AD
ORT. TA	96,38±14,51	93,23±12,64	AD
ORT. TA 1. yıl	96,02±11,87	93,09±12,22	0,046
ORT. TA 2. yıl	96,82±13,89	94,34±12,74	AD
ORT. TA 5. yıl	98,01±13,32	96,19±13,58	AD
LDL 0. ay	113,25 ± 38,41	103,36 ± 34,56	0,048
LDL 3. ay	133,17±36,12	117,50±39,28	<0,001
LDL 6. ay	127,53 ± 40,21	111,16 ± 36,08	<0,001
LDL 12. ay	120,12 ± 37,39	107,99 ± 34,32	0,004
LDL 60. ay	121,0 ± 39,83	104,28 ± 33,39	AD
TG 0. ay	184,16 ± 87,27	160,69 ± 80,13	0,02
TG 3. ay	256,83± 142,54	232,95 ± 114,41	AD
TG 6. ay	234,65 ± 122,04	199,02 ± 96,13	0,006
TG 12. ay	215,66±139,63	169,28 ± 83,13	0,009
TG6 0. ay	228,59 ± 170,23	165,26 ± 85,56	0,02
ÜRİKASİT 0. ay	6,03 ± 1,79	5,82 ± 1,81	AD
ÜRİKASİT 3. ay	5,42 ± 1,7	5,49 ± 1,44	AD
ÜRİKASİT 6. ay	5,53 ± 1,45	5,72 ± 1,46	AD
ÜRİKASİT 12. ay	5,81 ± 1,81	5,92 ± 1,51	AD
ÜRİKASİT 60. ay	5,97± 1,80	5,71± 1,53	AD

VKI: vücut kitle indeksi, LDL: low density lipoprotein, TA: tansiyon, AD: anlamlı değil.

4.3. Hastaların Vücut Kitle İndeksi ve Graft Sağkalımının Karşılaştırılması

Hastalar vücut kitle indeksi ve greft sağkalımına göre gruplandırıldı. VKİ>30 olan ile VKİ<30 olan arasında greft sağ kalımı arasında 0,6, 12 ve 60. ayda anlamlı fark saptanmadı. Fakat VKİ >25 olan ile VKİ<25 olan arasında 12. ve 60. ayda anlamlı fark bulundu (Tablo 4.11 ve Tablo 4.12).

Tablo 4.11. Graft kaybı ile vücut kitle indeksinin karşılaştırılması (VKİ<30, VKİ>30).

	Graft kaybı olan N (%)	Graft kaybı olmayan N (%)	p
VKI >30 0. ay	6 (%8,9)	61 (%91,1)	AD
VKI <30 0. ay	55 (%7,2)	708 (%92,8)	
VKI >30 6. ay	10 (%8,7)	105 (%91,3)	AD
VKI <30 6. ay	47 (%6,7)	657 (%93,3)	
VKI >30 12. ay	5 (%3,9)	123 (%96,1)	AD
VKI <30 12. ay	38 (%5,7)	629 (%94,3)	
VKI >30 60. ay	5 (%3,6)	133 (%96,4)	AD
VKI <30 60. ay	25 (%4,6)	519 (%95,4)	

Tablo 4.12. Graft kaybı ile vücut kitle indeksinin karşılaştırılması (VKİ<25, VKİ>25).

	Graft kaybı olan N (%)	Graft kaybı olmayan N (%)	p
VKI >25 0. ay	25 (%8,9)	253 (%91,1)	AD
VKI <25 0. ay	36 (%6,5)	516 (%93,5)	
VKI >25 6. ay	26 (%6,7)	360 (%93,3)	AD
VKI <25 6. ay	31 (%7,1)	403 (%92,9)	
VKI >25 12. ay	16 (%3,8)	406 (%96,2)	0,04
VKI <25 12. ay	27 (%7,2)	346 (%92,8)	
VKI >25 60. ay	9 (%2,4)	377 (%97,6)	0,004
VKI <25 60. ay	21 (%7,1)	275 (%92,9)	

4.4. Canlı Donörden ve Kadavradan Böbrek Nakli Olanların VKİ ile Diğer Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastaların kadavradan veya canlı donörden böbrek nakli olmasına göre gruplandırıldı ve VKİ, LDL, TG, ürik asit, tansiyon değerleri ile karşılaştırılma yapıldı (Tablo 4.13). VKİ’de 0, 6 ve 12. ayda anlamlı fark saptandı fakat 60. ayda bu fark kaybolmaktaydı. LDL ve TG arasında korelasyon saptanmadı. Ürik asit ve hastaların 0, 3, 6, 12 ve 60. ay kilolarıyla anlamlı derecede fark olduğu görüldü. Tansiyon değerlerinden sadece bazal diyastolik tansiyon değerleri arasında fark saptanırken diğer sistolik ve ortalama tansiyon değerlerinde anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4.13. CRP, albumin ve greft survi karşılaştırılması.

	Grefti çalışanlar	Greft kaybı olanlar	p
CRP 0. ay	0,82 ± 1,33	0,89 ± 1,26	AD
CRP 6. ay	0,56 ± 1,19	1,13 ± 1,69	0,02
CRP 12. ay	0,55 ± 1,02	1,08 ± 1,56	0,02
CRP 24. ay	0,56 ± 0,87	1,72 ± 1,47	<0,001
CRP 60. ay	0,61 ± 1,04	2,60 ± 2,66	<0,001
Albumin 0. ay	4,23 ± 0,60	4,19 ± 0,58	AD
Albumin 6. ay	4,55±0,40	4,2±0,62	<0,001
Albumin 12. ay	4,62 ± 0,35	4,20 ± 0,64	<0,001
Albumin 60. ay	4,58 ± 0,40	3,84 ± 0,84	0,02

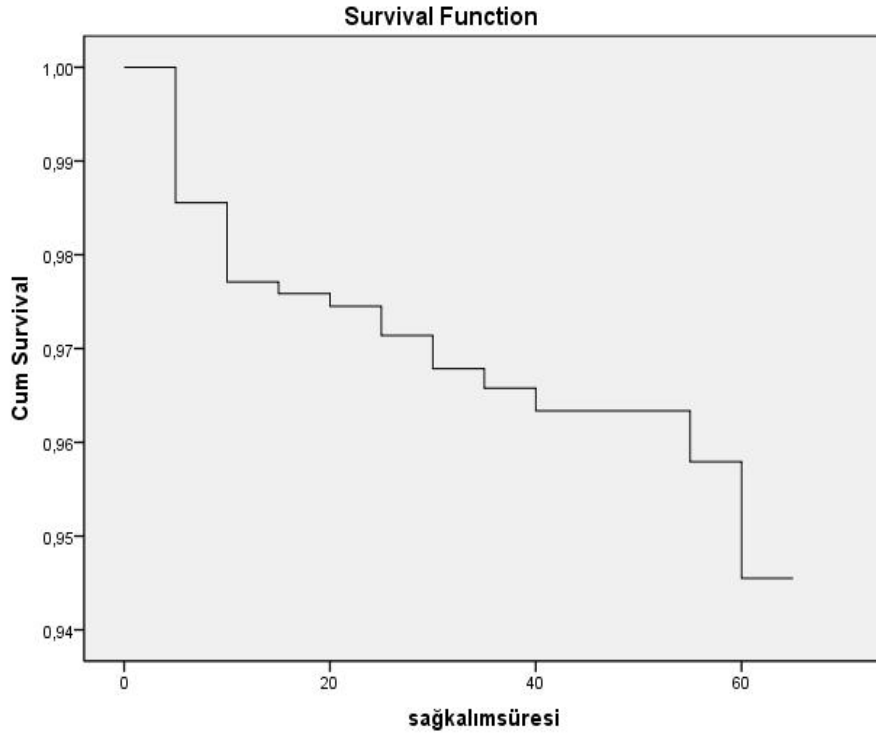
CRP: C reaktif protein, AD; anlamlı değil

İnflamasyon göstergesi olan C-reaktif protein ile negatif akut faz reaktanı olan albumin, grefti çalışan hastalar ve greft kaybı olanlar arasında karşılaştırıldı (Tablo 4.13). 0. ayda yani nakilden hemen önceki dönemde CRP ve albumin arasında greft kaybı olanlarla olmayanlar arasında fark saptanmadı. Fakat diğer dönemlerin karşılaştırılmasında greft kaybı olanlarda CRP değeri daha yüksek ve albumin değeri daha düşüktü. Bu gruplar arasında anlamlı derecede fark saptandı.

Tablo 4.14. Canlı donörden ve kadavradan böbrek nakli olanlarla VKİ ile diğer biyokimyasal sonuçlarının değerlendirilmesi.

	Canlıdan nakil olan verici	Kadavradan nakil olanlar	p
VKI 0. ay	23,82 ± 4,43	22,80 ± 4,04	<0,009
VKI 6. ay	25,33 ± 4,47	24,21± 4,24	<0,002
VKI 12. ay	25,76 ± 4,66	25,53± 4,38	<0,002
VKI 60. ay	26,28 ± 4,80	25,50 ± 4,92	AD
KİLO 0. ay	66,46 ± 14,09	61,09 ± 13,24	<0,001
KİLO 6. ay	70,61 ± 14,27	64,79 ± 13,64	<0,001
KİLO 12. ay	71,85 ± 14,89	65,72 ± 14,17	<0,001
KİLO 60. ay	73,27 ± 15,07	68,57 ± 15,85	0,001
TA SİST	123,19±18,90	121,12±20,54	AD
TA DİAST	79,27±11,81	76,59±11,33	0,032
TA SİST 1 yıl	122,75±17,48	122,42±18,82	AD
TA DİYAS 1 yıl	79,06±11,26	78,36±10,80	AD
TA SİST 2. yıl	125,75±18,14	124,92±16,70	AD
TA DİYAS 2. yıl	79,29±12,23	78,24±10,72	AD
TA SİST 5. yıl	129,37±18,05	130,84±21,93	AD
TA DİYAS 5. yıl	79,86±11,96	79,60±13,72	AD
ORT. TA	93,90±13,04	91,43±13,05	AD
ORT. TA 1. yıl	93,61±12,23	93,05±12,50	AD
ORT. TA 2. yıl	94,77±13,11	93,80±11,69	AD
ORT. TA 5. yıl	96,36±12,88	96,68±15,55	AD
LDL 0. ay	104,77 ± 36,86	101,57± 27,00	AD
LDL 3. ay	119,69±38,84	117,58±37,33	AD
LDL 6. ay	113,15 ± 36,01	113,40 ± 38,11	AD
LDL 12. ay	109,71 ± 34,34	108,11 ± 35,82	AD
LDL 60. ay	106,77 ± 35,16	110,11 ± 33,68	AD
TG 0. ay	158,61 ± 84,02	176,58 ± 67,06	<0,001
TG 3. ay	233,13± 119,20	234,92 ± 110,16	AD
TG 6. ay	201,73 ± 99,93	194,24 ± 88,13	AD
TG 12. ay	173,74±94,30	168,33 ± 76,91	AD
TG 60. ay	173,18 ± 108,28	164,97 ± 77,19	AD
ÜRİKASİT 0. ay	5,92 ± 1,84	5,41 ± 1,50	0,002
ÜRİKASİT 3. ay	5,32 ± 1,39	5,91 ± 1,62	<0,001
ÜRİKASİT 6. ay	5,55± 1,42	6,05 ± 1,52	<0,001
ÜRİKASİT 12. ay	5,78 ± 1,52	6,26 ± 1,56	<0,001
ÜRİKASİT 60. ay	5,68± 1,56	6,02± 1,54	AD

VKI: vücut kitle indeksi, LDL: low density lipoprotein, TA: tansiyon, AD: anlamlı değil.



Şekil 4.5. Hasta sağ kalımı ve sağ kalım süresi.

Tablo 4.15. Sağ kalım ve diyabet ilişkisi.

	Yaşayanlar	Ölenler	P değeri
Diyabet gelişenler	79 (%96,3)	3 (%3,7)	AD
Diyabet gelişmeyenler	646 (%98,2)	12 (%1,8)	

Tablo 4.16. LDL ve ürik asit ile nakil sonrası hasta sürvisinin karşılaştırılması.

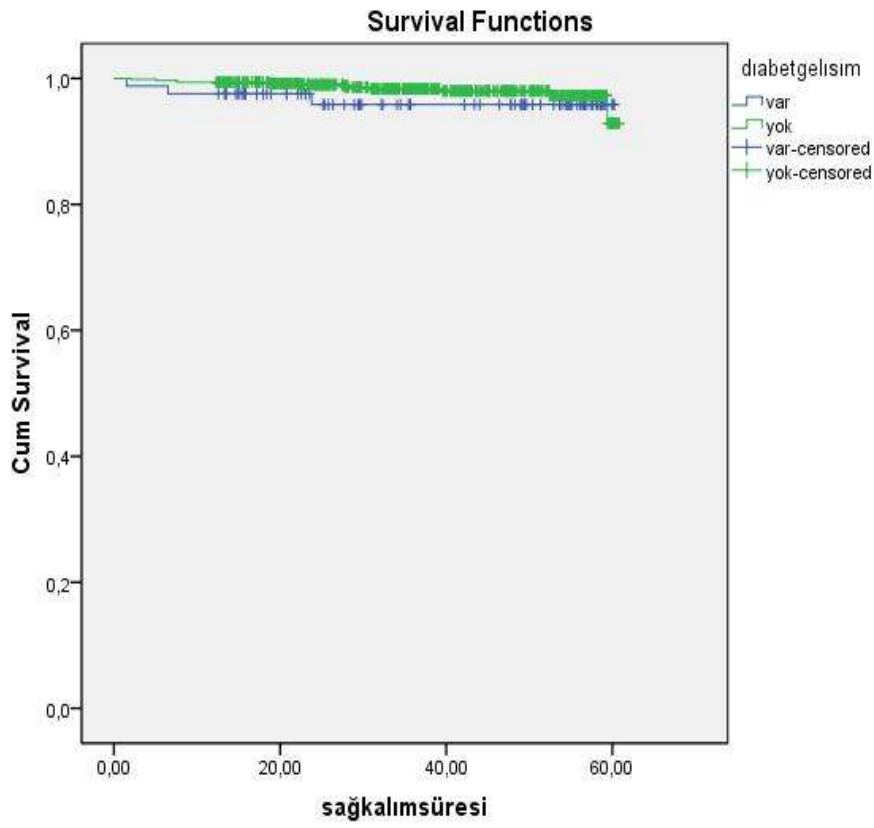
	Yaşayanlar	Ölenler	P değeri
LDL 0. ay	104,18±35,14	100,76±29,43	AD
LDL 3. ay	119,30±38,65	116,45±32,96	AD
LDL 6. ay	113,23±36,55	112,23±32,82	AD
LDL 12. ay	109,32±34,71	113,11±29,34	AD
LDL 60. ay	107,48±34,89	108,3±31,30	AD
Ürik asit 0. ay	5,81±1,79	5,74±1,55	AD
Ürik asit 3. ay	5,44±1,47	5,92±1,04	AD
Ürik asit 6. ay	5,65±1,46	6,07±1,14	AD
Ürik asit 12. ay	5,87±1,52	7,28±2,40	0,035
Ürik asit 60. ay	5,75±1,56	5,80±1,62	AD

LDL: low density lipoprotein, AD: anlamlı değil.

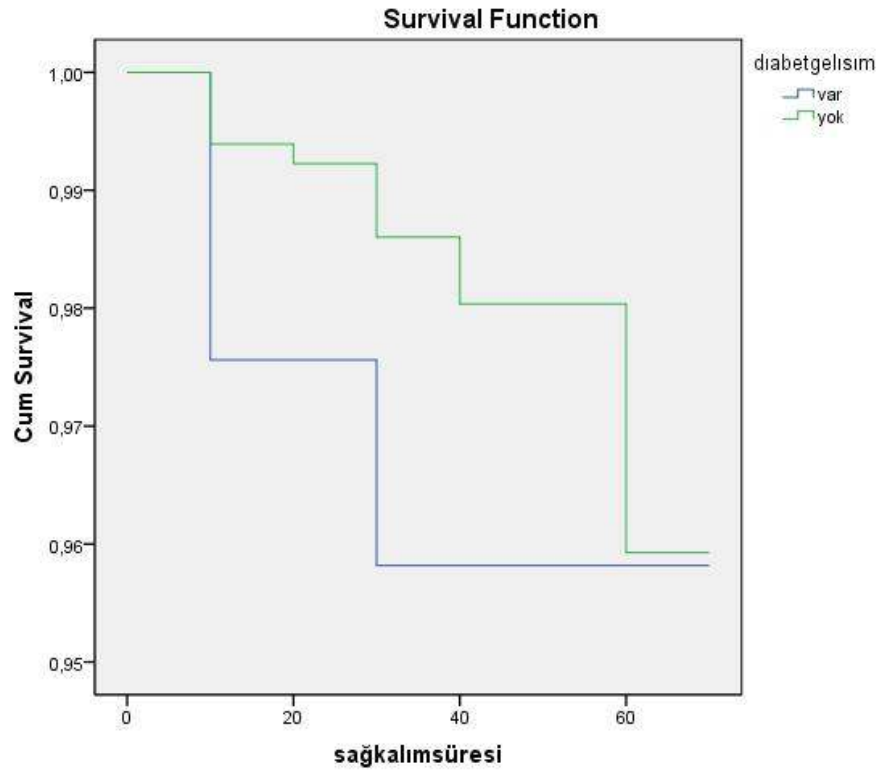
Tablo 4.17. LDL ve ürik asit ile sağ kalım süresi arasındaki ilişki.

		LDL 0. ay	LDL 6.ay	LDL 12.ay	LDL 60.ay	Ü.A 0. ay	Ü.A 3.ay	Ü. A 6. ay	Ü. A 12.ay	Ü. A 60.ay
Sağ kalım süresi	P değeri	0,002	AD	0,002	AD	0,001	AD	0,004	AD	AD
	Korelasyon katsayısı	-0,10	0,02	0,11	-0,04	-0,11	-0,05	-0,1	-0,04	0,04

LDL: low density lipoprotein, AD: anlamlı değil, Ü.A: ürik asit



Şekil 4.6. Hasta sağ kalımı ve diyabet gelişimi arasındaki ilişki.



Şekil 4.7. Sağ kalım - diyabet gelişimi.

5. TARTIŞMA

Son dönem böbrek hastalığı nedeniyle tedavi edilen hasta sayısı yaşam beklentisindeki ve böbrek yetmezliğine yol açan hipertansiyon, diyabet gibi hastalıkların artmasından dolayı hızla çoğalmaktadır. Aynı zamanda teknoloji ve tıp bilimindeki ve de bunlarla paralel olarak hemodiyaliz ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalarının bakımındaki tüm gelişmelere rağmen, hemodiyaliz hastalarının yıllık mortaliteleri yüksektir. Diyalize başlanacak olan hastaların diyaliz sonrası klinik durumları diyaliz öncesi komorbid hastalıkları ile ilişkilidir ve diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve malnutrisyonu olanlarda daha yüksek mortalite mevcuttur (127). Diyaliz öncesi dönemde kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüs hikayesi olan hastalarda diyaliz tedavisi sürecinde mortalite 2-3 kat artmaktadır. Son yıllarda bikarbonat tamponu, ultrafiltrasyon kontrolü, sodyum ve ultrafiltrasyon profili ve kan hacmi kontrolü gibi hemodiyaliz tekniklerindeki gelişmeler özellikle yaşlı ve komorbid hastalığı olanlarda diyaliz komplikasyonlarında azalmaya yol açmıştır.

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişen hastalarda genel popülasyona oranla ateroskleroz gelişimi artmıştır (1). Ateroskleroz arterlerin kalınlaşması ve sertleşmesini ifade eden genel bir terimdir. Ateroskleroz damar duvarına tekrarlayan hasar ile oluşur. Hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet ve hiperlipidemi bu hasara yol açabilir. Damarın iç kısmında yağlı maddelerin, kolesterol atıklarının, kalsiyum ve fibrinin birikmesiyle karakterizedir. Plak, kan akımını kısmen veya tam olarak durdurabilir. Plak zemininde plak içine kanama veya plak yüzeyinde pıhtı oluşabilir. Sıklıkla ilk bulgu, dokunun oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda yeterli kan akımının sağlanamaması nedeniyle ağrı veya kramp ortaya çıkmasıdır. Arterde tam tıkanma olursa kalp krizi veya inme ortaya çıkabilir. SDBH hastalarında bazı risk faktörleri vardır. Bunlar düşük kreatinin ile düşük albumin seviyeleri ve boya göre düşük kilo değerleridir. Protein enerji malnutrisyonu, azalmış kas kitlesi ve renal anemi SDBH hastalarında kötü prognozu işaret eder. KBH'nın henüz erken dönemlerinden itibaren miyokard infarktüsü sıklığı normal popülasyona göre yüksektir. SDBH hastalarında, KVH riski genel popülasyona oranla yaklaşık 10-20 kat daha fazladır. Bu nedenle hastaların yaklaşık yarısının ölüm sebebi aterosklerotik kalp hastalığıdır (15).

Ateroskleroz gelişiminde bilinen klasik risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi yer alır. Aterosklerotik olay çocukluk

döneminde başlar ve asemptomatik faz sonrası orta yaş döneminde klinik olarak belirgin hale gelir. Aterosklerozun gelişme şiddeti ve hızı genetik, çevresel, biyokimyasal ve mekanik faktörlere bağlıdır. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun gelişmesinde en başta gelen sebeplerdendir. Burada özellikle NO gibi vazodilatör ajanlarda azalma varken, endotel kaynaklı kontraksiyon faktörleri artmıştır. Endotelin ve anjiotensin II düz kas hücrelerinde proliferasyona yol açar ve böylelikle plak oluşumuna yol açar. Diğer taraftan proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagulan bir ortam mevcuttur. KBH'da hastalığın oluşum sürecinde ortaya çıkan hastalığa özgü artmış sıvı yükü, anemi, proteinüri, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizma bozuklukları, malnütrisyon, inflamasyon, oksidatif stres ve üremik toksinlerde kardiyovasküler hastalık sıklığında artışa neden olmakta ve bu hasta popülasyonunda hızlanmış ateroskleroz ile inflamasyon arasında nedensel ilişki olduğu düşünülmektedir. Interlökin (IL)-1, IL-10 ve tümör nekroz faktör- α ile diğer sitokinler inflamatuvar yanıtta rol almaktadır (128). Lökositlerin endotel hücrelerine yapışması ve sonrasında inflamasyonun olduğu yere transendotelial migrasyonu aterosklerotik lezyonların başlangıcında ve progresyonunda önemli bir basamaktır (129). Bu olay özellikle inflamatuvar uyarılara yanıt olarak endotel membranda ortaya çıkan hücresel adezyon molekülleri tarafından düzenlenir (130). Böbrek yetersizliğinde proinflamatuvar sitokinler artmıştır ve bu durum hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olur.

CRP karaciğer tarafından üretilir ve IL-6, IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler ile kontrol edilir. CRP'nin sistemik inflamasyonun göstergesi olması yanında aynı zamanda ateroskleroz riskinde artışa neden olabileceği de belirtilmiştir (4). CRP gibi akut faz reaktanların artmasıyla karakterize olan kronik inflamasyon SDBH hastalarında kardiyovasküler hastalık ve mortalite göstergesi olabilir. CRP selektif olarak LDL ve VLDL'ye bağlanır, aterosklerotik plak içinde depolanır ve kompleman aktivasyonu ile ateroskleroz patogenezinde rol alır.

Son zamanlarda ateroskleroz kısmen inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir ve akut faz reaktanı olan CRP'nin hafif arttığı durumlarda dahi orta yaş kadın ve erkeklerde koroner olayların artmış olması bunu destekler (131). CRP aynı zamanda 65 yaş üstü sağlıklı bireylerde mortalite ve KVH ile ilişkili bulunmuştur. CRP yüksekliği ile survi arasında ilişki olması nedeniyle SDBH hastalarında biyokimyasal incelemelerde CRP rutin olarak istenmelidir. Diyaliz hastalarında kronik inflamasyon

prevelansı yüksektir. Bu, artmış mortalite riski ile ilişkilidir fakat kronik inflamasyonun kökeni net değildir. Diyalizle ilişkili bağışıklık sisteminde değişiklik olması, proinflamatuvar sitokinlerin üretimimin artması, diyalizde kullanılan membranın tipi ve hemodiyaliz işleminin kendisi de inflamasyon artışından sorumlu olabilir. Bazı çalışmalarda HD prosedürüne bağlı olarak artmış inflamatuvar yanıt olduğu gösterilmiştir. Malaponte ve ark. (132) yaptığı bir çalışmada diyaliz sonundaki sitokin konsantrasyonlarının, diyaliz başlangıcına göre arttığı bulunmuştur. Periton diyalizi yapılan hastalarda da yüksek CRP değeri olanlarda mortalite artışının olması inflamasyondan tek başına HD'in sorumlu olmayabileceğini düşündürmektedir.

Hipoalbüminemi, hemodiyaliz hastalarında mortalite ve morbidite artışı için bir risk faktörüdür. Serum albümin düzeyini belirleyenler, sentez hızı, fraksiyone katabolik hızı, ekzojen kayıplar, plazma volümü ve interstisyuma redistribüsyondur. Bu hasta grubunda beslenme yetersizliği, özellikle de protein alımındaki yetersizlik serum albümin seviyelerindeki düşüklüğü açıklamak için tek başına yeterli değildir. Sistemik inflamatuvar cevap, albüminin ekzojen kaybı ve volüm ekspansiyonu hipotalbümineminin önemli sebepleri arasındadır. Akut inflamasyon göstergeleri CRP ve IL 6 düzeyleri ile akut faz reaktanı olan albümin düzeyleri arasında ters bir ilişki vardır. SDBH hastalarında inflamatuvar sürecin süreklilik göstermesi albümin sentezinde azalmaya yol açarken aynı zamanda albüminin fraksiyone katabolizma hızını artırır. Böylece hipotalbüminemi gelişmesine yol açar. Malnütrisyon protein sentezinde azalmaya katkıda bulunarak süreci hızlandırır. İnflamatuvar yanıtta artış iştahsızlığa neden olarak kaşeksiye sebep olabilir. Sonuç olarak hipotalbüminemi kompleks bir süreçtir ve çok sayıda faktör bunda etkilidir.

Diyaliz tedavisinin morbidite ve mortalite üzerine etkileri nedeniyle son dönem böbrek hastalığı gelişen hastalarda ideal renal replasman tedavisi böbrek naklidir. Böbrek nakli günümüzde son dönem böbrek yetmezliği hastalarının tedavisinde yaşam süresini uzatması, yaşam kalitesini artırması, diyaliz tedavileriyle ilişkili morbiditenin ortadan kalkması ve uzun vadede daha düşük maliyetiyle de başlıca tedavi seçeneğidir (51,120). Güçlü immünsüpresif ilaçların kullanıma girmesi, cerrahi prosedürlerdeki ve rejeksiyon tedavisindeki gelişmeler ve zamanla greft-hasta sağ kalım oranlarının artması böbrek naklinin tedavi seçeneği olarak daha yaygın kullanılmasına olanak sağlamıştır. Böbrek nakli diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında üstün olsa da immünsüpresif tedavilerin diyabet ve malignite gelişme riskinde artış gibi uzun dönem

yan etkilerinin olduğu unutulmamalıdır. Böbrek nakli yapılan hasta sayısı ve nakil sonrası yaşanan sorunların artması bu hastaların özel olarak değerlendirilmesi ihtiyacına yol açmıştır. Transplantasyon sonrası karşılaşılabilecek sorunlarını en aza indirebilmek için transplant alıcılarının seçimi, nakil öncesi dönemde hazırlığı ve böbrek nakli zamanlaması önemlidir ve bu sorunların en aza indirilebilmesi transplantasyon tedavisinin başlıca hedeflerindendir. Transplant hastalarının seçiminde ve zamanlamasında önemli konulardan birisi de diyaliz tedavisi yapılmadan böbrek nakli olan hastaların bir süre diyaliz uygulandıktan sonra böbrek nakli olan hastalara karşı üstünlüğünün olup olmadığıdır. Preemptif böbrek naklinin daha iyi sonuçlar verdiğine ait yayınlar 1990'lı yıllarda yayınlanmaya başlandı (133).

Ülkemizde organ nakli yapan merkezlerin sayısının artması ile son dönem böbrek hastalığı gelişen hastalara renal replasman tedavisi olarak –uygun vericisi olan hastalarda– preemptif transplantasyon yapılması da bir seçenek haline gelmiştir. Diyaliz hastalarının yaklaşık %20'si her yıl giriş yolu sorunları nedeniyle hastaneye yatmakta ve bu sorunların %50'sini diyaliz giriş yolu enfeksiyonları oluşturmaktadır. Preemptif böbrek nakli diyalize bağlı gelişebilecek komplikasyonları ve komorbiditeleri önlemek açısından önemli bir seçenektir. Diyalizde geçen süre uzadıkça transplantasyon yapıldıktan sonraki dönemde kardiyak fonksiyonlarda beklenen düzelme de olmamaktadır (51).

Hipertansiyon böbrek nakli sonrasında sık görülür ve greft kaybına yol açan bağımsız bir faktördür. Renal arter anastomoz stenoza sekonder hipertansiyonun nadir formudur fakat özellikle progresif allograft disfonksiyonu ve kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda her zaman için düşünülmelidir. Nakil sonrası gelişen hipertansiyonda tek veya kombine antihipertansif ajanlar, ilk basamak tedavi yaklaşımında ön plana çıkmamıştır fakat kardiyovasküler hastalık prevalansının nakil öncesi ve sonrası dönemde yüksek olması nedeniyle bazı merkezler β blokerleri ilk basamak olarak tercih etmektedirler. Organ nakli merkezimizde hipertansif hastalarda sıklıkla proteinüri, diyabet, kalp hastalığı gibi ek komorbiditesi olmayan hastalarda kalsiyum kanal blokerleri tercih edilmektedir.

Metabolik sendrom insülin rezistansı ve inflamasyon ile ilişkili klinik bozuklukları kapsayan bir durumdur. Sendrom genel popülasyonda diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için risk faktörüdür. Böbrek nakli öncesi dönemde obezite ($VKI>30$) olması greft kaybı ve posttransplant kardiyovasküler hastalık riskini bağımsız olarak

artırır. Nakil sonrası dönemde, özellikle böbrek naklinde, kilo alımı hastaların büyük kısmında görülür (134). Obezite aynı zamanda cerrahi yara enfeksiyon sıklığı ile de ilişkilidir. Vücut kitle indeksi >30 olan hastalarda metabolik sendromun tüm kriterleri görülmektedir. Bu da böbrek nakli sonrası dönemde obezite gelişiminin metabolik sendromun gelişmesinde merkezi rol oynadığını göstermektedir. Konservatif yöntemlerle sürekli kilo kaybının sağlanması zordur fakat kilo alımının önlenmesi başarılması daha kolay bir yöntemdir ve tüm hastalara rutin olarak önerilmelidir. Hayat tarzı değişimi ve fiziksel eksersizinin yararı özellikle vurgulanmalı ve bunlara ek olarak uygun hastalarda cerrahi seçenekler gözden geçirilmelidir.

İmmünsüpresyon metabolik sendromun bireysel patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Ek olarak metabolik sendromda proteinüri ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı olabilir ve bu KBH ile bağlantısı olabileceğini düşündürmektedir (9). Aynı zamanda böbrek nakli sonrası sık görülür ve allograft kaybı ve azalmış allograft fonksiyonundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Diyabet gelişimi, kardiyovasküler hastalıklar ve proteinüri nakil sonrası görülebilen bir komplikasyondur ve metabolik sendromun bu tablodaki etkisi son zamanlarda büyük ilgi çekmektedir. Fakat kadavra bekleme sırasında olan diyaliz hastalarına göre böbrek nakli sonrası kardiyovasküler hastalık insidansında azalma olması, sendromun tek başına nakilli hastalarda etkili olmayabileceğini düşündürmektedir. Genel popülasyonda görülen sendromun patofizyolojisinde immünsüpresif ilaç kullanım etkisiyle dramatik değişim olmaktadır. 337 nakilli hastayla yapılan bir çalışmada (135) metabolik sendrom prevelansı böbrek nakli sonrası 1. yılda %32 saptanmıştır.

Merkezimizde böbrek nakli yapılan hastalara indüksiyon tedavisi olarak antitimosit globulin veya basiliksimab verildi. Hastalara pre-operatif olarak 1000 mg metilprednizolon intravenöz verildi. Takip eden günlerde 500, 250, 160, 80, 40 mg/gün verilip 20 mg/gün (1 ay) idame dozuna geçildi. Steroid dozu 17,5 mg/gün (ikinci ay), 15 mg/gün (üçüncü ay), 10 mg/gün (4-6. ay) ve 7,5 mg/gün (7-12. ay) ve 1. yıldan sonra 5 mg/gün şeklinde uygulandı. 592 hastaya 0,075-0,15 mg/kg dozunda tacrolimus verildi ve ilaç düzeyi 10-15 ng/ml (ilk üç ay), diğer aylar için 6-8 ng/ml olacak şekilde doz ayarlaması yapıldı. 94 hastaya ise siklosporin 2,5-5 mg/kg dozunda başlandı ve ilaç düzeyi 250-300 ng/ml (ilk üç ay), sonrasında ise 100-150 ng/ml olacak şekilde doz ayarlaması yapıldı. Mikofenolat mofetil tüm hastalara 2 gram/gün başlangıç dozunda

verildi, her hangi bir yan etki (ishal, lökopeni gibi) gelişmezse aynı dozdan devam edildi.

Çalışmaya alınan 830 hastanın 274 (%33) kadın, 556 (%67)'si erkekti. Canlı donörden böbrek nakil oranı kadavraya göre oldukça yüksekti (%78,07). Preemptif nakil olan hasta ise toplam nakilin %23,9'nu oluşturmaktaydı. Alıcı yaş ortalaması 37,5 yıl iken donör yaşı ortalaması 44,6 yıl idi. Fakat kadavra donör yaşı 87 olan marjinal donör de vardı. Alıcı kilosu 33 ile 126 kg arasında iken vücut kitle indeksi 13,8 ile 43,6 arasında değişmekteydi. Preemptif nakil olanlar çıkarıldığında diyaliz süresi 1 ile 252 ay arasında değişmekteydi ($53,1 \pm 50,4$ ay). Hastaları %50,4'ünde mismatch sayısı 3 ve 4 olarak saptandı.

Hastaların böbrek nakli olasıya kadar diyalizde (periton veya hemodiyaliz) geçirdikleri süre değerlendirildiğinde canlıdan böbrek nakli yapılan hastaların kadavradan böbrek nakli olan hastalara göre daha kısa sürede nakil olduğu saptanmıştır (25,3 ay vs 93,6 ay, $p < 0,05$). Bu durum ülkemizde yapılan böbrek nakillerinin büyük kısmının canlıdan olmasına ve kadavradan böbrek bağışının gerek yanlış dini inanışlara gerekse geleneksel örf ve adetlere bağlı olarak çok az sayıda olmasıyla ilişkilendirilebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde beyin ölümü gerçekleşen olguların %90'dan fazlası donör olarak kullanılırken bu oran ülkemizde %10'un altındadır.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların büyük çoğunluğunda SDBH etiyolojisi belli değildi. Hipertansiyon %18,8'inde, diyabet ise %8,6'sında kronik böbrek hastalığından sorumlu tutulmuştur. '*Diğer*' olarak belirtilen primer hastalık grubuna; nörojen mesane, vezikoüretal reflü, atrofik veya hipoplazik böbrek hastalıkları, ilaca bağlı (NSAİİ) olanlar, kronik pyelonefrit ve travma alınmıştır ve etiyolojinin %10,1'inden sorumludur. Diyabetik hastalar diyalize giren hastaların yaklaşık %30'unu oluşturmalarına rağmen çalışmamızda böbrek nakli olan hastaların %8,6'sı diyabetikti. Bu sonuçlara göre diyabetik hastaların az bir kısmının nakil şansına sahip olabildiği söylenebilir.

Çalışmamıza dahil edilen nakilli hastalardan 29 tanesinin (%3,5) takiplerde öldüğü saptandı. Ölen hastaların 19 tanesi canlıdan nakil olmuştu ve 10 tanesi ise kadavra nakilli hastalardı. Ölüm nedenine ulaşılabilen hastaların 6 tanesi pnömoniden, 2 tanesi idrar yol enfeksiyonundan, 1 tanesi aspergillus sepsisinden, 2 tanesi nötropenik sepsisten, 1 tanesi akciğer kanseri, 1 tanesi kolon kanseri, 1 tanesi mesane kanserinden, 1 tanesi serebrovasküler olaydan ve 1 tanesi de aort diseksiyonundan öldüğü saptandı. 13 kişinin ölüm sebebine ulaşamadı.

Hastalarımızın %33,4'ü beta bloker ve kalsiyum kanal blokeri kullanmaktaydı. ACE inhibitörü kullanan hasta oranı %14,8 saptandı. HTZ kullanım oranı %11,8, allopurinol kullanım oranı ise %16,4 saptandı. Atorvastatin %11,7 ile en sık kullanılan antihiperlipidemik ajandı.

Günümüzde yapılan çalışmalara rağmen böbrek nakilli hastalar için ideal immunsupresif rejimi net değildir. Bundan dolayı tüm dünyada değişik merkezler çeşitli ilaç kombinasyonlarını kullanmaktadır. Son yıllarda uygulanan protokollerin bazılarında, nefrotoksik oldukları gerekçesiyle kalsinörin inhibitörleri daha az kullanılmaktadır. Organ nakli merkezimizde hem canlıdan hem de kadavradan yapılan böbrek naklinde idame tedavide en sık kullanılan protokol steroid + takrolimus + MFA/MMF idi (%79,3).

NODAT, genel popülasyonda görülen diyabette olduğu gibi koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık ve bunlara bağlı morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Ek olarak NODAT saptanan nakilli hastalarda greft ömrünün azaldığı bilinmektedir. Çalışmamızda NODAT sıklığı canlıdan böbrek nakli yapılanlarda %10,8 oranında, kadavradan nakil yapılanlarda %6,6 oranında tespit edilmiştir.

Çalışmamızda diyabet gelişen hastaların VKİ'si 0, 6, 12 ve 60. ayda diyabet gelişmeyenlere göre daha yüksekti ve anlamlı derecede fark saptandı ($p<0,001$). LDL değerinde 0, 3, 6 ve 12. ayda anlamlı fark varken 60. ayda anlamlı fark saptanmadı. Ürik asit değerleri ile diyabet gelişenlerle gelişmeyenlerde hiç bir dönemde anlamlı fark saptanmadı. Hastalar vücut kitle indeksi ve greft sağ kalımına göre gruplandırıldı. VKİ>30 olan ile VKİ<30 olan arasında greft sağ kalımı arasında 0,6, 12 ve 60. ayda anlamlı fark saptanmadı. Fakat VKİ >25 olan ile VKİ<25 olan arasında 12. ve 60. ayda anlamlı fark bulundu.

İnflamasyon göstergesi olan C-reaktif protein ile negatif akut faz reaktanı olan albumin, grefti çalışan hastalar ve greft kaybı olanlar arasında karşılaştırıldı. 0. ayda yani nakilden hemen önceki dönemde CRP ve albumin arasında greft kaybı olanlarla olmayanlar arasında fark saptanmadı. Fakat diğer dönemlerin karşılaştırılmasında greft kaybı olanlarda CRP değeri daha yüksek ve albumin değeri daha düşüktü.

Hastalar yaşayan ve ölenler ile diyabet gelişimine göre gruplandırıldı, fakat iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu durumun ölen hasta sayısından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak;

Hastaların böbrek nakli olasıya kadar diyalizde (periton veya hemodiyaliz) geçirdikleri süre canlıdan böbrek nakli yapılan hastalarda kadavradan böbrek nakli olanlara göre daha kısaydı (25,3 ay vs 93,6 ay, $p<0,05$).

Canlı donörden böbrek nakil oranı kadavraya göre oldukça yüksekti (%78,07). Preemptif nakil olan hasta ise toplam nakilin %23,9'unu oluşturmaktaydı.

Hastaların büyük kısmında (%80) idame immunsüpresif tedavi olarak takrolimus içeren protokol kullanılmaktaydı (steroid-takrolimus-MMF/MFA).

Diyabet gelişen hastaların vücut kitle indeksi ve kilosu 0, 6, 12 ve 60. ayda diyabet gelişmeyenlere göre daha yüksekti. Kilo ve vücut kitle indeksi diyabet gelişimi için risk faktörü olduğu görüldü.

İnflamasyon göstergesi olan C-reaktif protein ile negatif akut faz reaktanı olan albumin, grefti çalışan hastalar ve greft kaybı olanlar arasında değerlendirildiğinde greft kaybı olanlarda CRP değerinin daha yüksek ve albumin değerinin daha düşük olduğu görüldü. Greft kaybı olanlarda CRP artışı albumin düşüklüğü saptandı.

Diyabet gelişen nakilli hastalarda hasta sağ kalımı gelişmeyenlere göre daha kötüydü fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu durumun hasta sayısı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

6. ÖZET

Böbrek Transplant Alıcılarında Ortaya Çıkan Metabolik Sorunlar Ve Bu Sorunların Hasta Ve Greft Sağkalımı Üzerine Etkileri

Giriş: Bu çalışmada, Ocak 2009–Aralık 2012 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi’nde böbrek nakli yapılmış hastalarda nakil sonrası süreçte kilo artışının ve vücut kitle indeksi değişimlerinin değerlendirilmesi ile greft ve hasta sürvisi, doku uyumu, preemtif olması veya önceden diyalize girmesi, kadavra veya canlı donör nakil olması ve hemodiyaliz süresi gibi faktörlerle arasında ilişki olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır.

Metod: Bu çalışmaya 830 böbrek nakli olmuş hasta alındı. Hastaların 274’ü (%33,0) kadın, 556’sı (%67,0) erkekti. Nakil hastalarının nakil sırasındaki yaşları 14-73 yaşlar arasında olmak üzere yaş ortalaması 37,5 yıl olarak hesaplandı. Donör kaynağına göre incelendiğinde 648 hasta (%78,1) canlı vericili, 182 (%21,9) hastaya ise kadavra kaynaklı böbrek nakil yapıldığı saptandı. Alıcıların diyaliz süresi 1 ile 252 ay arasında değişmekteydi ($53,1 \pm 50,4$ ay). Hastaların 199’una preemtif böbrek nakli yapılmıştı. Hastaların vücut kitle indeksi, eGFR değerleri, kan basıncı değerleri ile greft sürvisine göre sınıflandırıldı. İnflamasyon parametresi olarak C-reaktif protein (CRP) düzeyleri alındı.

Bulgular: Diyabet gelişen hastaların vücut kitle indeksi ve kilosu 0, 6, 12 ve 60. ayda diyabet gelişmeyenlere göre daha yüksekti ($p<0,001$). Kilo ve vücut kitle indeksi diyabet gelişimi için risk faktörü olduğu görüldü. İnflamasyon göstergesi olan C-reaktif protein ile negatif akut faz reaktanı olan albumin, grefti çalışan hastalar ve greft kaybı olanlar arasında değerlendirildiğinde greft kaybı olanlarda CRP değerinin daha yüksek ve albumin değerinin daha düşük olduğu görüldü ($p<0,001$).

Sonuç: Böbrek nakilli hastalarda nakil öncesi ve nakil sonrası dönemdeki daha yüksek VKİ diyabet gelişimi için risk faktörüdür. Artmış inflamasyon greft kaybı için risk artışı oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, vücut kitle indeksi, C-reaktif protein, albumin, greft sağ kalımı.

7. ABSTRACT

Metabolic Problems Occurred After Renal Transplantation and Effects of These Problems to Patient and Graft Survival

Introduction: We aimed at this study to determine weight gain and body mass index changes at renal transplanted patients between January 2009 and December 2012 at Akdeniz University Hospital Organ Transplant Center and to determine also whether a relationship between graft patient survival, HLA matching, preemptive or already on dialysis, deceased donors or living donors and dialysis duration or not.

Material - method: This study enrolled 830 patients who had undergone kidney transplantation. Thirty-three percent of patients (274) were women and sixty seven percent were men (556). Patients were between 14-73 years old at transplantation time and average age was calculated 37,5 years. Living donors were seventy eight point one percent (648 patients) and deceased donors were twenty one point nine percent (182 patients). Duration of dialysis ranged from 1 to 252 months ($53,1 \pm 50,4$ months). 199 patients had preemptive renal transplantation. Patients' body mass index, eGFR values, blood pressure values were classified according to the graft survival. C-reactive protein levels were taken inflammatory parameters.

Results: Body mass index and weight were significantly higher at 0, 6, 12 and 60. months at patients developing diabetes compared to nondeveloping diabetes ($p < 0,001$). We observed that weight and body mass index are risk factors for development of diabetes. As an indicator of inflammation, C reactive protein and albumin –as a negative acute phase reactant- were evaluated at patients with graft loss and without graft loss. CRP levels were higher and albumin levels were lower at patients with graft loss compared to without graft loss ($p < 0,001$).

Conclusion: A high levels of body mass index at pre-transplant and post-transplant period is a risk factor for development of diabetes and a high level of inflammation is risk for graft loss.

Key words: Renal transplantation, body mass index, C reactive protein, albumin levels, graft survival.

8. KAYNAKLAR

1. Kawavagishi T. High resolution B mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995; 48: 820-6.
2. Keough-Ryan T, Hutchinson MB, MacGibbon B, Senecal M. Studies of prognostic factors in end-stage renal disease: an epidemiological statistical critique. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1196-205.
3. Jaradad MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2002; 22(6): 459-73. Review.
4. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 2945-51.
5. Marsik C, Kazemi-Shirazi L, Schickbauer T, Winkler S, Joukhadar C, Wagner OF, and Endler G. C-Reactive Protein and All-Cause Mortality in a Large Hospital-Based Cohort. *Clinical Chemistry* 2008; 54(2): 343-9.
6. Reaven GM. Banting Lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
7. Pyorala M, Miettinen H, Laasko M, Pyorala K. Plasma insulin and all-cause, cardiovascular and noncardiovascular mortality. *Diabetes Care* 2000; 23: 1097-102.
8. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Am J Coll Cardiol* 2007; 49: 403-14.
9. Chen J, Munter P, Hamm LL, Fonseca V, Batuman V, Whelton PK, He J. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 469-77.
10. Pinto-Sietsma S, Navis G, Janssen W, de Zeeuw D, Gans R, Jong P. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 733-41.
11. Hricik DE. Metabolic Syndrome in Kidney Transplantation: Management of Risk Factors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1781-5.
12. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139(2): 137-47.
13. Waknine Y. Kidney Disease Classification to Include Albuminuria. *Medscape Medical News* Dec 31 2012.
14. KDIGO. *Kidney Int Supp* Jan 2013; 3(1): 1-150.
15. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003.

16. US Renal Data System: USRDS annual report. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 81-8.
17. Erek E, Sever Ş, Akaoğlu E. An Up to Dated Cost of Renal Replacement Therapy in Turkey. *BANTAO Journal* 2005; 3(2): 114.
18. Collins AJ, Foley RN, Herzog C. Excerpts From the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(1 Suppl 1): 1-7.
19. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697-701.
20. Bonal J, Cléries M, Vela E. Transplantation versus hemodialysis in elderly patients – elderly patients do better when they are transplanted. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(2): 261-4.
21. Collins AJ, Hao W, Xia H, Ebben JP, Everson SE, Constantini EG, Ma JZ. Mortality Risks of Peritoneal Dialysis and Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 36: 1065-74.
22. Vonesh E, Snyder J, Foley R, Collins A. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney International* 2004; 66: 2389-401.
23. McDonald S, Marshall M, Johnson DW, and Polkinghorne K. Relationship between Dialysis Modality and Mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 155-63.
24. Villar E, Remontet L, Labeuw M, Ecochard R. Effect of Age, Gender, and Diabetes on Excess Death in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2125-34.
25. Karamé A, Labeuw M, Trollet P, Caillette-Beaudoin A, Cahen R, Ecochard R, et al. The Impact of Type 2 Diabetes on Mortality in End-Stage Renal Disease Patients Differs between Genders. *Nephron Clin Pract* 2009; 112: 268-75.
26. Chung SH, Han DC, Noh H, Jeon JS, Kwon SH, Lindholm B, Lee HB. Risk factors for mortality in diabetic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010.
27. Piraino B, Bernardini J, Centa PK, Johnston JR, Sorkin MI. The Effect of Body Weight on CAPD Related Infections and Catheter Loss. *Perit Dial Int* 1991; 11: 64-8.
28. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Shinaberger CS, Gjertson DW, Greenland S. Association of Morbid Obesity and Weight Change Over Time with Cardiovascular Survival in Hemodialysis Population. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 489-500.
29. Abbott KC, Glanton CW, Trespalacios FC, Oliver DK, Ortiz MI, Agodoa LY, Cruess DF, Kimmel PL. Body mass index, dialysis modality, and survival : Analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney Int* 2004; 65: 597-605.
30. Schmidt D, Salahudeen A. Obesity-Survival Paradox—Still a Controversy? *Semin Dial* 2007; 20: 486-92.

31. Chung SH, Lindholm B, Lee HB. Is malnutrition an independent predictor of mortality in dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2134-40.
32. United States Renal Data System 2009. Chapter 6: Morbidity and Mortality. Retrieved July 20, 2007
33. Herzog CA, Strief JW, Collins AJ, Gilbertson DT. Cause-specific mortality of dialysis patients after coronary revascularization: Why don't dialysis patients have better survival after coronary intervention? [Abstract] *Circulation* 2004; 110: III-493.
34. US Renal Data System: USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, Maryland, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2006.
35. Mark PB, Johnston N, Groenning BA, Foster JE, Blyth KG, Martin TN, et al. Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int* 2006; 69: 1839–45.
36. Amann K, Rychlik I, Miltenberger-Milteny G, Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int* 1998; 54(68): 78 –85.
37. Türk Nefroloji Derneği, Registry 2011.
38. Mailloux LU. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. *Semin Nephrol* 2001; 21: 146-56.
39. Pastan SO, Mitch WE. The heart and kidney disease. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's the heart*. 10th ed. New York: McGraw-Hill 2001; 2305-16.
40. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004; 4 Suppl 7: 13-53.
41. Causes of death. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (2 Suppl 1): S81-8.
42. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* 2003; 325: 209-13.
43. Reslerova M, Moe SM. Vascular calcification in dialysis patients: pathogenesis and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(3 Suppl 1): 96-9.
44. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
45. Arıcı M, Walls J. End-Stage Renal Disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney International* 2001; 59: 407–14.

46. Blancher J. Arterial calcifications, arterial stiffness and cardiovascular risk in end stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-42.
47. Höllgren R, Venge P, Danielson BG. Neutrophil and eosinophil degranulation during hemodialysis are mediated by the dialysis membrane. *Nephron* 1982; 32: 329-34.
48. Hörl HW, Riegel W, Schollmeyer P. Different complement and granulocyte activation in patient dialyzed with PMMA dialyzers. *Clin Nephrol* 1986; 25: 304-7.
49. Hörl WH, Riegel W, Steinhauer HB. Granulocyte activation during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1986; 26: 30-4.
50. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 2001; 10: 53–61 (M-68).
51. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2001; 74: 1377–81.
52. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Johnson RJ, Feehally J, eds. Third edition, Mosby, New York 2007; 1043-73.
53. Minton CA, Russ GR, McDonald SP. Pre-emptive renal transplantation from living donors in Australia: effect on allograft and patient survival. *Nephrology* 2008; 13(6): 535-40.
54. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 167-75.
55. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605.
56. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4: 378.
57. Quiroga I, McShane P, Koo DD. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1689.
58. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004; 4: 438.
59. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant* 2005; 5: 843.
60. US Transplant <http://www.ustransplant.org> (Accessed on February 10, 2010).
61. Sellers MT, Velidedeoglu E, Bloom RD. Expanded-criteria donor kidneys: a single-center clinical and short-term financial analysis--cause for concern in retransplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1670.
62. Tojimbara T, Fuchinoue S, Iwadoh K. Improved outcomes of renal transplantation from cardiac death donors: a 30-year single center experience. *Am J Transplant* 2007; 7: 609.

63. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1358.
64. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000; 58: 1311.
65. Meier-Kriesche HU, Schold JD. The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Semin Dial* 2005; 18: 499.
66. Butkus DE, Dottes AL, Meydrech EF, Barber WH. Effect of poverty and other socioeconomic variables on renal allograft survival. *Transplantation* 2001; 72: 261.
67. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (t1/2). *Transplantation* 1994; 57: 857.
68. <http://www.istanbul.edu.tr/transplantasyonimmunolojisi>
69. Lakkis FG, Sayegh MH. Memory T cells: a hurdle to immunologic tolerance. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2402.
70. Vella J, Brennan DC, Stiehm ER, Sheridan AM. *Transplantation Immunobiology* 2013.
71. Wilkinson A. "The first quarter" the first three months after transplantation. Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In *Handbook of Kidney Transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins 2010; 198.
72. Kadambi PV, Brennan DC, Murphy B, Shariden A. Differential diagnosis of renal allograft dysfunction. June 2013. Up to date.
73. Krensky AM, Clayberger C. Transplantation immunology. *Clin Immunol* 1994; 41: 819.
74. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1046-56.
75. Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3:665-73.
76. Nast CC, Cohen AH. Pathology of kidney transplantation Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In *Handbook of Kidney Transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins 2010; 311.
77. Einecke G, Fairhead T, Hidalgo LG. Tubulitis and epithelial cell alterations in Mouse kidney transplant rejection are independent of CD103, perforin or granzymes A/B. *Am J Transplant* 2006; 6: 2109-20.
78. Ganji MR, Broumand B. Acute cellular rejection. *Iran J Kidney Dis* 2007; 1(2): 54-6.
79. Ota H, Fox-talbot K, Hu W. Terminal complement components mediate release of von Willebrand factor and adhesion of platelets in arteries of allografts. *Transplantation* 2005; 79: 276-81.
80. Womer KL, Vell JP, Sayegh MH. Chronic allograft dysfunction: Mechanisms and new approaches to therapy. *Semin Nephrol* 2000; 20: 126-47.

81. Solez K, Colvin RB, Racusen LC. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; 8: 753-60.
82. Hostetter TH. Chronic transplant rejection. *Kidney Int* 1994; 46: 266.
83. Carpenter CB. Long-term failure of renal transplants: adding insult to injury. *Kidney Int* 1995; 50: S40.
84. Solez K, Colvin RB, Racusen LC. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy (CAN). *Am J Transplant* 2007; 7: 518.
85. Monaco AP, Burke JF Jr, Ferguson RM. Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 150.
86. Humar A, Kerr S, Gillingham KJ, Matas AJ. Features of acute rejection that increase risk for chronic rejection. *Transplantation* 1999; 68: 1200.
87. Tullius SG, Tilney NL. Both alloantigen-dependent and -independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation* 1995; 59: 313.
88. Watschinger B, Sayegh MH. Endothelin in organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 151.
89. Wilkinson A, Kasiske BL. Long- term post- transplant management and complications. Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In *Handbook of Kidney Transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins 2010; 217.
90. Samaniego M, Becker BN, Djamali A. Drug insight: Maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 688-99.
91. Morales JM. Immunosuppressive treatment and progression of histologic lesions in kidney allografts. *Kidney Int Suppl* 2005; 99: S124-30.
92. Kansu E. İmmünosüpresif ajanların genel özellikleri ve etki mekanizmaları. *ANKEM Derg* 2002; 16: 194-8.
93. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for nephrologist. *Clin J AM Soc Nephrol* 2007; 2: 374-84.
94. Seron D, Moreso F. Preservation of renal function during maintenance therapy with cyclosporine. *Transplant Proc* 2004; 36(2 Suppl): 257-60.
95. Wiederrecht G, Lam E, Hung S. The mechanism of action of FK-506 and cyclosporin A. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 696: 9.
96. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today* 1992; 13: 136..
97. Timmerman LA, Clipstone NA, Ho SN. Rapid shuttling of NF-AT in discrimination of Ca²⁺ signals and immunosuppression. *Nature* 1996; 383: 837.

98. Hooks MA. Tacrolimus, a new immunosuppressant--a review of the literature. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 501.
99. Staatz CE, Tett SE. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(10): 623-53.
100. Iwasaki K, Shiraga T, Matsuda H. Further metabolism of FK506 (tacrolimus). Identification and biological activities of the metabolites oxidized at multiple sites of FK506. *Drug Metab Dispos* 1995; 23: 28.
101. Land W, Vincenti F. Toxicity-sparing protocols using mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation*. 2005; 80(2 Suppl): 221-34.
102. Danovitch G. Immunosuppressive Medications and Protocols for Kidney Transplantation. Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In *Handbook of Kidney Transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins 2010; 77.
103. Hardinger KL, Koch MJ, Brennan DC. Current and future immunosuppressive strategies in renal transplantation. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1159.
104. Product Information: Rapamune® (sirolimus) Oral Solution and Tablets, Wyeth Laboratories, Division of Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals Inc., Philadelphia, PA, 1/2006.
105. Sehgal SN, Baker H, Vézina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot (Tokyo)* 1975; 28: 727.
106. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012; 367: 329.
107. Ditttrich E, Schmaldienst S, Soleiman A. Rapamycin-associated post-transplantation glomerulonephritis and its remission after reintroduction of calcineurin-inhibitor therapy. *Transpl Int* 2004; 17: 215.
108. Zand MS, Vo T, Huggins J. Polyclonal rabbit antithymocyte globulin triggers B-cell and plasma cell apoptosis by multiple pathways. *Transplantation* 2005; 79: 1507.
109. Sollinger H, Kaplan B. Basiliximab versus antithymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2001; 72(12): 1915-9.
110. A Report of the Lisbon Conference on the Care of the Kidney Transplant Recipient. *Transplantation* 2007; 83: 1-22.
111. Numakura K, Satoh S, Tsuchiya N, Horikawa Y, Inoue T, Kakinuma H, et al. Clinical and genetic risk factors for posttransplant diabetes mellitus in adult renal transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation* 2005; 80(10): 1419-24.
112. ADA Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006; 29: 4.
113. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1325.
114. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant* 2003; 3: 835.

115. Arias M, Hernandez D, Guirado L. Clinical profile and post-transplant anaemia in renal transplant recipients restarting dialysis after a failed graft: Changing trends between 2001 and 2009. *Clin Kidney J* 2013; 6: 156.
116. Heaf JG. Bone disease after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 315.
117. Julian BA, Benfield M, Quarles LD. Bone loss after organ transplantation. *Transplant Rev* 1993; 7: 82.
118. Cunningham J. Posttransplantation bone disease. *Transplantation* 2005; 79: 629.
119. Ulivieri FM, Piodi LP, Aroldi A, Cesana BM. Effect of kidney transplantation on bone mass and body composition in males. *Transplantation* 2002; 73: 612.
120. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-30.
121. UNOS regulations. <http://optn.transplant.hrsa.gov/SharedContentDocuments/KidneyConceptDocument.PDF> (Accessed on November 12, 2013).
122. Becker BN, Becker YT, Pintar TJ. Using renal transplantation to evaluate a simple approach for predicting the impact of end-stage renal disease therapies on patient survival: observed/expected life span. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 653.
123. Fabrizii V, Winkelmayer WC, Klauser R. Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1052.
124. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(1): 25.
125. Ducloux, D, Kazory, A, Chalopin, JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study.
126. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD. Coronary artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. *New ENG J Med* 2000; 1478-83.
127. Khan SS, Xue JL, Kazmi WH. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int* 2005; 67: 1038–46.
128. Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leucocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity* 2001; 14: 705–14.
129. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 138(5 Pt 2): 419–20.
130. Blankenberg S, Barbaut S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 170: 191–203.

131. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–9.
132. Malaponte G, Bevelacqua V, Fatuzzo P, Rapisarda F, Emmanuele G, Travali S, Mazzarino MC. IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 release from monocytes in haemodialysis patients in relation to dialytic age. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1964-70.
133. Papalois VE, Moss A, Gillingham KJ. Preemptive transplant for patients with renal failure. Arguments against waiting until dialysis. *Transplantation* 2000; 70(4): 625-31.
134. Clunk JM, Lin CY, Curtis JJ, Variables affecting weight gain in renal transplant recipients *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 349–53.
135. Courivaud C, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM, Ducloux D. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007; 83: 1577–81.