



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Renal Transplant Olgularında Post-transplant Anemi
Prevalansı ve Risk Faktörleri**

Dr. Çiğdem Oruç

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nur Canpolat

İSTANBUL

2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecinde yolumu aydınlatan, bana desteğini ve inancını asla esirgemeyen, hekimlik anlayışı ve kişiliğini örnek aldığım, idolüm ve ne mutlu ki tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Nur Canpolat'a,

Tüm olumsuzluklara direnerek, büyük bir özveriyle daha iyi hekimler yetiştirmek için çabalayan başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Ahmet Tayyar Arvas olmak üzere, pozitif düşünceyi ve bilimin ışığını yaymayı görev edinmiş, hayatıma dokunmuş tüm hocalarıma,

Yalnız tez çalışmama değil, tüm uzmanlık eğitimime katkı sağlayan; hekimlik becerilerine ve çalışkanlığına hayran olduğum değerli hocam Sn. Prof. Dr. Tiraje Celkan'a,

Tez çalışmamda laboratuvar sonuçlarını en hızlı ve doğru şekilde edinmem için katkılarını esirgemeyen Sn. Prof. Dr. Özlem Balcı Ekmekçi'ye ve yalnız çalışma ortamını değil, bütün tatlı hayat enerjisini de cömertçe paylaşan Nihan Burtecene'ye,

Varlıklarıyla tüm asistanlık sürecimi güzelleştiren, benim için hem dost hem en sevecen öğretmen olan Dr. Tanyel Zübarioğlu, Dr. Nilay Güneş ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Kliniğe adım attığım ilk günden bu yana, ihtiyaç duyduğum her anda yanımda olan, destekleriyle hayatımı kolaylaştıran, güler yüzleri ve hoş sohbetlerine doyum olmayan başta Türkan Akarçay, Bircan Abul Nembrut, Canan Üremiş olmak üzere tüm altın kızlar ekibine ve canımız Cemil Abi'ye,

Her zaman birlikte çalışmaktan keyif aldığım, en zor zamanlarda destekçim olmuş tüm hemşire dostlarım ve sağlık emekçisi arkadaşlarıma,

Asistanlığa birlikte başladığım ve keyifli arkadaşlık ve dostlukları tattığım canlarım Dr. Esra Pehlivan, Dr.Övgü Kul Çınar, Dr. Feyza Aydın, Dr. Firuze Erbek Alp ve Dr. Ebru Gök'e

Asistanlık sürecimin bana sağladığı en büyük armağan olan, hayatı paylaştığım ve bir şekilde acı-tatlı her anımı eğlenceli kılmış, ömürlük dostlarım ve yol arkadaşlarım Dr. Duhan Hopurcuoğlu, Dr. Gözde Yücel, Dr. Ada Bulut Sinoplu, Dr. Gizem Pamuk ve Dr. Gözde Apaydın'a

Hayatımın her anında, sonsuz sevgi ve sabırla yanımda olan ve her zaman yanımda olmalarını dilediğim, en kıymetlilerim, sevgili annem, babam, kardeşim, anneannem ve dayıma

sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla,

Dr. Çiğdem Oruç

İstanbul, 2019

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Önsöz	I
İçindekiler	II
Simgeler ve kısaltmalar	IV
Tablolar	VI
Şekiller	VII
Özet	1
Summary	2
1.Giriş ve Amaç	3
2.Genel Bilgiler	5
2.1. Post-transplant anemi prevalansı	5
2.2. Post-transplant anemi nedenleri	6
2.3. Post-transplant aneminin hasta ve greft sağ kalımı üzerine etkileri	10
3.Hastalar ve Yöntemler	12
3.1. Çalışma grubu	12
3.2. Yöntem	12
3.2.1.Geriye dönük veriler	12
3.2.2.Kesitsel veriler	13
3.2.3.Tanımlar	13
3.3. İstatistiksel Yöntem	14
3.4. Finansal destek	15
4.Bulgular	16
4.1.Geriye dönük veriler	16
4.1.1.Transplantasyondan hemen sonra görülen anemi	16
4.2. Erken post-transplant anemi	19
4.3. Geç Post-Transplant Anemi	23

4.4. Kesitsel veriler.....	26
4.4.1.Böbrek nakilli olgularda anemi	29
4.4.2.Böbrek nakilli olgularla kronik böbrek hastalarının karşılaştırılması	30
5. Tartışma.....	34
5.1. Transplantasyondan hemen sonra görülen anemi	34
5.2. Erken post-transplant anemi.....	36
5.3. Geç post-transplant anemi.....	39
5.4. Böbrek nakli yapılmış olgularla kronik böbrek hastalarının anemi yönünden karşılaştırılması.....	41
6. Sonuçlar.....	45
7. Kaynaklar.....	47
Ek-1.....	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

AZA	Azatioprin
CAKUT	Böbrek ve üriner sistemin doğumsal anomalileri
CI	Güven aralığı
CMV	Sitomegalovirus
CRP	C Reaktif Protein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein-Barr Virus
ELISA	<i>Enzyme like immunosorbent assay</i>
ERA-EDTA	Avrupa Böbrek Derneği- Avrupa Diyaliz ve Transplantasyon Derneği
ESA	Eritropoez uyarıcı ajan
ESPN	Avrupa Pediatrik Nefroloji Birliği
EPO	Eritropoetin
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
Hb	Hemoglobin
HLA	İnsan lökosit antijeni
IL-6	İnterlökin 6
IQR	Çeyrekler arası aralık
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDOQI	Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite İnsiyatifi
MMF	Mikofenolatmofetil
mTOR	<i>Mammilian target of rapamycin</i>
NODAT	Transplantasyondan sonra yeni gelişen diabet
ODPKB	Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
PTA	Post-transplant anemi
PTH	Paratiroid hormonu
PTLD	Post-transplant lenfoproliferatif hastalık
PV B19	Parvovirus B19
RAAS	Renin anjiotensin aldosteron sistemi
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı

TDBK Total demir bağlama kapasitesi
TMP-SMZ Trimetoprim-sulfametoksazol
UK-NICE İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Enstitüsü



TABLULAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Böbrek nakli sonrasında anemiye yol açan nedenler.....	7
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün anemi tanımı için önerdiği, yaş ve cinsiyete özgü hemoglobin sınırları	14
Tablo 3. İşlevsel ve mutlak demir eksikliğinin belirlenmesi	14
Tablo 4. Geriye dönük verileri incelenen, böbrek nakli uygulanmış olguların temel klinik verileri ve transplantasyonlarına ait özellikleri	16
Tablo 5. Erken post-transplant dönemde hemoglobin konsantrasyonunu etkileyen faktörler.....	21
Tablo 6. Erken post-transplant dönemde anemik olan ve olmayan hastaların klinik ve transplantasyonlarına ait özelliklerinin karşılaştırılması.....	22
Tablo 7. Erken post-transplant dönemde anemik olan ve olmayan hastaların böbrek işlevleri, kan sayımı, demir durumu göstergeleri, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 8. Kesitsel çalışmaya dahil edilen hastaların temel özellikleri.....	27
Tablo 9. Renal transplant grubunda anemik olan ve olmayan hastaların klinik ve transplantasyonlarına ait özelliklerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 10. Kronik böbrek hastaları ile böbrek nakilli olguların hematolojik ve inflamatuvar göstergelerinin karşılaştırılması.....	31

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Böbrek naklinden hemen sonraki dönemde izlenen hemoglobin ve GFR değişiklikleri	17
Şekil 2. İndüksiyon tedavisi alan ve almayan olguların, böbrek naklinden on beş gün sonraki hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması	18
Şekil 3. Hastaların hastanede yatış süreleri ile böbrek naklinden on beş gün sonraki hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması	18
Şekil 4. Böbrek naklini takiben aylara göre post-transplant anemi sıklığı ve hemoglobin düzeyleri	19
Şekil 5. Erken post-transplant dönemde aylara göre hemoglobin ve GFR ilişkisi	20
Şekil 6. Geç post-transplant dönemde, yıllara göre hemoglobin ve GFR ilişkisi	24
Şekil 7. Geç post transplant dönemde, anemik olan/olmayan hastaların yaşlarının karşılaştırılması	24
Şekil 8. Renal transplant grubunda, anemik olan ve olmayan hastaların GFR düzeylerinin karşılaştırılması ve bu hastalarda GFR ile hemoglobin ilişkisi	29
Şekil 9. Renal transplant grubunda, siklosporin alanlarla takrolimus alanların hemoglobin konsantrasyonlarının karşılaştırılması	30
Şekil 10. Kronik böbrek hastaları ile böbrek nakilli olguların hemoglobin konsantrasyonlarının karşılaştırılması	30
Şekil 11. Kronik böbrek hastaları ile böbrek nakilli olguların ferritin düzeylerinin karşılaştırılması	32
Şekil 12. Kronik böbrek hastaları ile böbrek nakilli olguların demir durumlarının karşılaştırılması	32
Şekil 13. Kronik böbrek hastaları ile böbrek nakilli olguların EPO düzeylerinin ve EPO/Hb oranlarının karşılaştırılması	33
Şekil 14. Renal transplant grubunda anemik olan ve olmayanların EPO/Hb oranlarının karşılaştırılması	33

ÖZET

Renal Transplant Olgularında

Post-transplant Anemi Prevalansı ve Risk Faktörleri

Amaç:

Bu çalışmada böbrek nakli uygulanmış pediatrik olgularda post-transplant anemi (PTA) prevalansının ve anemiye yol açan nedenlerin belirlenmesi; bu olgularla böbrek işlevleri denk kronik böbrek hastalığı (KBH) olan olguların anemi yönünden karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem:

Nakilden sonra farklı dönemlerde anemi prevalansının ve nedenlerinin belirlenmesi için, 18 yaşından önce böbrek nakli uygulanmış 51 olgunun klinik ve laboratuvar verileri geriye dönük değerlendirildi. Akut enfeksiyonu bulunmayan 48 böbrek nakilli olguyla, bu olgulara yaş, cinsiyet ve glomerüler filtrasyon hızı bakımından denk 20 KBH olgusunun, anemi ve inflamasyonla ilişkili klinik ve laboratuvar verileri kesitsel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular:

PTA prevalansı, erken ve geç post-transplant dönemde sırasıyla %54,8 ve %52,9 saptandı. Erken post-transplant dönemde kadavradan nakil yapılanların hemoglobin düzeyinin daha düşük ($9,98 \pm 2$ g/dl vs $11,65 \pm 1,3$ g/dl, $p=0,001$) olduğu görüldü. HLA uyumunun erken PTA için bağımsız bir belirleyici olduğu saptandı ($R=0,507$, $p=0,003$). Geç post-transplant dönemde ise hemoglobinin yalnızca GFR ile bağıntısı bulundu ($r=0,608$, $p<0,001$).

Böbrek nakilli olgular, KBH'lı olgulara göre daha düşük hemoglobin(Hb) [$12,1$ ($1,5$) vs $13,1$ ($1,8$) g/dl; $p=0,04$]; daha yüksek eritropoetin (EPO) [$7,66$ ($2,15$) vs $6,46$ ($4,17$) mIU/ml, $p<0,001$] ve EPO/Hb [$0,64$ ($0,19$) vs $0,5$ ($0,37$), $p<0,001$] düzeyine sahipti. Serum ferritin düzeyi böbrek nakilli olgularda [117 (217) vs $39,3$ ($40,4$) ng/ml; $p=0,001$]; mutlak demir eksikliği KBH olgularında daha yüksek (%75 vs %48; $p=0,008$) saptandı. Her iki grupta da hemoglobin düzeylerinin hepsidin, CRP ya da IL-6 ile ilişkisi saptanmadı.

Sonuç:

Pediatrik böbrek nakilli olgularda anemi, multifaktöriyeldir; nakilden sonra herhangi bir dönemde gelişebilir ve prevalansı oldukça yüksek bulunmuştur. PTA için önde gelen belirleyicilerden biri azalmış böbrek işlevidir. Kronik böbrek hastalarında görülen anemi ile karşılaştırıldığında endojen EPO direnci (yüksek EPO/Hb), PTA için önemli bir risk faktörüdür.

SUMMARY

Prevalence and Risk factors of Anemia in Renal Transplant Recipients

Objectives:

This study aimed at elucidating the prevalence and risk factors of anemia in renal transplant recipients and to compare anemia related parameters with of CKD patients.

Patients and methods:

To determine the prevalence and predictive factors of anemia in different eras after transplantation, laboratory and clinical findings of 51 renal transplant recipients who were transplanted before 18 years of age, were evaluated retrospectively. The anemia and inflammation-related laboratory findings of 48 eligible renal transplant recipients and 20 pre-transplant/dialysis CKD patients who are similar in terms of age, gender and GFR, were compared in a cross-sectional manner.

Results:

The prevalence of early and late post transplant anemia (PTA) was %54,8 and %52,9, respectively. In the early post-transplant period, the individuals who received a graft from a deceased donor had lower hemoglobin (Hb) concentrations ($9,98 \pm 2$ g/dl vs $11,65 \pm 1,3$ g/dl, $p=0,001$). The number of HLA-match was found to be independently associated with early PTA ($R=0,507, p=0,003$). In the late post-transplant period, hemoglobin levels were only correlated with GFR ($r=0,608, p<0,001$).

Renal transplant group had significantly lower Hb concentrations [12.1 (1.5) vs 13.1 (1.8) g/dl; $p=0.04$], higher serum EPO levels [7.66 (2.15) vs 6.46 (4.17) mIU/ml, $p<0.001$] and higher EPO/Hb ratios [0.64 (0.19) vs 0.5 (0.37), $p<0.001$]. Serum ferritin levels found to be significantly higher in RTx recipients and the prevalence of absolute iron deficiency was higher (93.8%) in CKD group. For both groups, any correlation didn't reveal between Hb concentrations and hepcidine, CRP or IL-6 levels.

Conclusions:

PTA may occur at any point in time following transplantation, the cause is multifactorial and is very prevalent in the pediatric population. Endogenous EPO resistance plays a causative role in PTA compared to anemia in CKD patients. Although the cause of EPO resistance could not be explained in the scope of our research, we postulate that it might be attributable to immunosuppressive therapy.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan çocuklarda en uygun renal replasman tedavi yönteminin böbrek nakli olduğu kabul edilmektedir. Uzun dönem sağ kalımın incelendiği Avustralya ve Yeni Zelanda’da yürütülen ve 1634 çocuk hastanın değerlendirildiği çalışmada, periton diyalizi ve hemodiyaliz alanlarda mortalite oranı sırasıyla %5,9 ve %4,8 saptanmış iken böbrek nakli uygulananlarda bu oran beş kat daha düşük (%1,1) bulunmuştur [1]. Bunun yanı sıra iyi işlev gösteren böbrek grefti olan hastalarda, periton diyalizi ya da hemodiyaliz alanlara göre yaşam kalitesinin daha yüksek [2, 3], kardiyovasküler morbiditenin daha düşük olduğu gösterilmiştir [4, 5].

Son yirmi yılda başta immünsüpresif tedavilerdeki gelişmeler sayesinde, böbrek nakli sonrasında bir yıllık hasta ve greft sağ kalımında belirgin artış izlenmiş ancak uzun dönem sağ kalımda aynı oranda iyileşme sağlanamamıştır [6, 7]. Böbrek nakli sonrasında en önde gelen hasta ve greft kaybı nedeni kardiyovasküler hastalıklardır [8, 9]. Bu nedenle, günümüzde çalışmalar, greft işlevlerinde bozulma ve kardiyovasküler hastalıklara neden olan değiştirilebilir etkenleri tanımlamayı ve önlemeyi öncelemektedir.

Post-transplant anemi (PTA), böbrek nakilli olgularda kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir [10, 11]. Anemi ayrıca kronik hipoksiye yol açarak tübüler hücreler ve interstisyel fibroblastlarda profibrinojenik bir uyarı oluşturmakta ve greft kaybına zemin hazırlamaktadır [12-14]. Özellikle çocuk ve ergenlerde, yaşam kalitesini ve bilişsel işlevleri olumsuz etkilemektedir [15, 16].

Anemi, kronik böbrek hastalığının (KBH) sık görülen, ciddi komplikasyonlarından biridir [17, 18]. Böbrek naklinden sonra, artan böbrek işlevleriyle aneminin de gerilemesi beklenmektedir ancak çalışmalar nakil sonrasında da aneminin, özellikle pediatrik olgularda %82’ye varan oranlarda görüldüğünü ortaya koymuştur [19, 20]. Kronik böbrek hastalarında görülen anemi için en önemli belirleyici KBH’nın evresidir. Böbrek naklinden sonraki dönemde de greft işlevlerinin azalması anemiye yol açan önemli etkenlerdendir. Buna karşılık böbrek nakli yapılmış olgularla böbrek işlevleri denk kronik böbrek hastalarını karşılaştıran çalışmalarda, böbrek nakilli olguların hemoglobin konsantrasyonları daha düşük bulunmuş; aneminin tek başına böbrek işlevlerinin azalmasıyla açıklanamayacağı öne sürülmüştür [21]. Eritropoetin (EPO) sentezinde azalma ya da EPO direnci, immünsüpresif tedaviler, demir, vitamin B12 ve folik asit eksiklikleri, infeksiyonlar ve artmış inflamatuvar durum böbrek nakli sonrasında anemi gelişimine yol açan etkenlerdir [22].

Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalınca izlenmekte olan böbrek nakilli olgularda anemi prevalansının ve anemiye yol açan etkenlerin belirlenmesi; bu olgularla böbrek işlevleri denk kronik böbrek hastalarının anemi etkenleri yönünden karşılaştırılması, böylece azalmış böbrek işlevlerinin ötesinde, anemiye yol açan, transplantasyona özgü etkenlerin saptanması amaçlanmıştır. Bu etkenlerin saptanmasıyla, PTA'nın önlenmesinin ve tedavisinin mümkün olacağı ve uzun dönemde böbrek nakilli olgularda, hasta ve greft sağ kalımına katkı sağlanacağı öngörülmüştür.



2.GENEL BİLGİLER

Diyalize kıyasla daha yüksek sağ kalım oranları ve yaşam kalitesi sağladığı için, böbrek nakli en uygun renal replasman tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir [1-3]. Nakilden sonra böbrek işlevlerinin iyileştirilmesine yönelik gelişmelerle greft sağ kalımında belirgin artış sağlanmasına rağmen uzun dönem komplikasyonlar halen başa çıkılması güç durumlar olarak devam etmektedir [6, 7]. Post-transplant anemi bu komplikasyonlar içinde sık izlenen, hasta ve greft sağ kalımını etkileyen bir sorundur.

2.1. Post-transplant anemi prevalansı

Post-transplant anemi prevalansı, kullanılan anemi tanımı ve prevalans ölçümünün yapıldığı döneme bağlı olarak, farklı çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir.

Böbrek nakilli olgularda anemi yaklaşımlarını inceleyen çok merkezli bir Avrupa çalışmasında 4263 hasta değerlendirilmiş, anemi prevalansı %42 bulunmuş ve hastaların %8,5'inde ağır anemi saptanmıştır [23]. Post-transplant anemi için hemoglobin sınırlarının erkeklerde 13 g/dl, kadınlarda 12 g/dl olarak alındığı bir çalışmada anemi sıklığı nakilden sonraki 6. ve 12. aylarda sırasıyla %35,5 (32 hasta) ve %25 (23 hasta) bulunmuştur [24]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün anemi tanımının kullanıldığı bir erişkin çalışmasında anemi sıklığının transplantasyondan sonraki 1.yılda %49, 2.yılda %44 olduğu tespit edilmiştir. 5834 erişkin hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir başka çalışmada da PTA prevalansı %42 saptanmıştır [39].

Çocuk ve genç erişkin hasta grubunda da böbrek nakli sonrasında anemi sıklığı oldukça yüksektir. Yorgin ve arkadaşları [20] 162 pediatrik böbrek nakli olgusunu değerlendirdikleri çalışmada anemiyi, hematokrit düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre normalin 2SD altında olması ya da normal hematokrit düzeyini sürdürebilmek için EPO gerekliliği olarak tanımlamış; anemi sıklığının transplantasyon anında %67 olduğunu, transplantasyondan sonraki birinci ayda %84'e yükseldiğini, altıncı ve altmışıncı aylarda da yüksek (%64 ve %82) seyrettiğini göstermiştir. Mitsnefes ve arkadaşları [25], anemiyi hemoglobin değerinin 11g/dl'nin altında olması olarak tanımladıkları çalışmalarında, böbrek naklinden bir yıl sonra 231 hastanın 59'unun (%25) anemik olduğunu saptamıştır. PTA prevalansının %60 ve hastaların %30'unun ağır anemik bulunduğu, 50 çocuk böbrek nakilli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, anemi hemoglobin düzeyinin 2-6 yaş için 11g/dl, 6-12 yaş için 11,5g/dl, 12 yaş ve üzeri için 12g/dl ve ağır anemi için de 10g/dl'nin altında olması olarak tanımlanmıştır [26].

Avrupa Pediatrik Nefroloji Birliği (ESPN) ve Avrupa Böbrek Derneği- Avrupa Diyaliz ve Transplantasyon Derneği (ERA-EDTA)'nin birlikte yürüttüğü, 3669 pediatrik olguyu içeren, kapsamlı, kesitsel bir araştırmada, KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) anemi kılavuzu ve İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Enstitüsü'nün (*UK-NICE*) anemi tanımları kullanılmış ve bu tanımlara göre böbrek nakli sonrası hastaların sırasıyla %49,6 ve %21,3'ünün hedef değerin altında hemoglobin düzeyine sahip olduğu grlmştir. Anemi tanımına hastaların EPO kullanımları eklendiğinde anemi sıklığı sırasıyla %58 ve %16 saptanmıştır [27]. 128 pediatrik olgunun dahil edildiği güncel bir başka çalışmada ise anemi sıklığının transplantasyondan sonraki birinci ayda %87 olduğu; bir buçuk yıl içerisinde %48'e gerilediği, sonraki dönemde de %40 ile %57 arasında seyrettiği gösterilmiştir [19].

Türkiye'de böbrek nakli sonrasında anemi sıklığı ile ilişkili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Erişkin hasta popülasyonunda PTA prevalansı %19 ile %49 arasında [28-30], ocuk yaş grubunda ise erken post transplant dönemde %18, geç post transplant dönemde %27,5 olarak saptanmıştır [31].

2.2. Post-transplant anemi nedenleri

Böbrek naklinden sonra görülen anemi, saptandığı döneme göre, böbrek naklinden hemen sonra (ilk 15 günde), erken (ilk altı ayda) ve geç (altı aydan sonra) PTA olarak sınıflandırılmaktadır [12]. Buna bağlı olarak anemiye yol açan nedenler, aneminin görüldüğü döneme göre farklılıklar göstermektedir. Böbrek nakli sonrasında görülen başlıca anemi nedenleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Böbrek naklinden sonra, böbrek işlevlerinin düzelmesiyle EPO üretiminin artması ve aneminin gerilemesi beklenmektedir. Nakilden sonraki ilk 24 saat içerisinde, serum EPO düzeyinde hızlı bir artış meydana gelir. Ancak bu durum sıklıkla hastaların devam etmekte olan remileri nedeniyle eritropoezde artışla sonuçlanmaz [32]. Sonraki günlerde EPO düzeyi hızla azalır ve daha yavaş bir ivmeyle tekrar yükselir. Greft işlevlerinin yeterli olması halinde böbrek naklini izleyen 16 hafta içinde serum EPO düzeyi üç kat kadar artar. EPO'da meydana gelen bu ikinci artış, kemik iliğinde daha etkili bir yanıt oluşturur [33-35]. Greft işlevleri etkilenmiş olgularda, EPO'nun tepe noktasına ulaşması ve eritropoezi uyaracak yanıt oluşturması gecikir. Bu nedenle yavaş ya da gecikmiş böbrek işlevlerine sahip olgularda böbrek naklinden hemen sonra ve erken post-transplant dönemde anemi sık bir bulgudur [22].

Tablo 1. Böbrek nakli sonrasında anemiye yol açan nedenler

İmmünsüpresif ajanlar
Kan kaybı (<i>Cerrahi ya da laboratuvar işlemleri sırasında</i>)
Nakil böbreğin yeterince EPO sentezleyememesi
EPO direnci
Nakil öncesinde, SDBH'a bağlı aneminin yetersiz tedavi edilmesi
Nakil sonrasında ESA tedavisinin aniden kesilmesi
Demir, vitamin B12 ve/veya folik asit eksikliği
İlaçlar (<i>RAAS inhibitörleri, antiviral ajanlar, antibiotikler</i>)
Rejeksiyon atakları
Graft işlevlerinde yavaşlama ya da gecikme
İleri donör yaşı
Viral enfeksiyonlar
Malignensiler ve lenfoproliferatif bozukluklar

EPO, eritropoetin; SDBH, son dönem böbrek hastalığı; ESA, eritropoez uyarıcı ajan; RAAS, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi

Pek çok çalışmada, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalmanın, tek başına anemi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [23, 26, 36, 37]. Serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl'nin üzerine çıktığında EPO üretiminde belirgin bir azalma izlendiği, kreatinin ne kadar yüksekse anemi sıklığının o kadar fazla olduğu tespit edilmiştir [36]. Ayrıca rejeksiyon öyküsü bulunan olgularda anemi sıklığı daha fazla saptanmıştır. Rejeksiyon dönemlerinde böbrek işlevlerinin azalması, uygulanan yoğun immünsüpresyon ve artmış inflamasyona bağlı gelişen EPO direnci anemiye yol açabilir [23]. Bununla birlikte, akut rejeksiyonu bulunan pediatrik olgularda, hemoglobin sentezi, demir ve folik asit bağlanması ve taşınmasında rolü olduğu düşünülen, "eritropoez kümesi" olarak adlandırılan 11 gende "down-regülasyon" olduğu gösterilmiş, bu olgularda pek çok farklı mekanizmanın anemide etkili olduğu öne sürülmüştür [38].

Modern cerrahi tekniklerinin uygulanmasıyla, nakil sırasında kan kaybı en aza indirilmiştir ancak koagülasyonun etkilendiği durumlarda cerrahi kan kaybında artış olmakta ve anemiye yol açabilmektedir. Kronik böbrek hastalarında, üremi trombosit agregasyon ve adezyonunu etkileyerek kanamaya eğilim yaratmaktadır [39, 40]. Nakilden önceki dönemde üreminin süresi ve derinliği, nakil sırasında kanama eğilimi için belirleyici olmaktadır. Nadiren de olsa, nakil öncesinde desensitizasyon amacıyla plazmaferez yapılan hastalarda

koagülasyon testlerinde bozulma ve trombositopeni gelişebilmekte ve bu hastalarda cerrahi sırasında kan kaybında artış görülebilmektedir[41].

Böbrek nakli sonrasında sık kan örnekleme yapıldığının önemli ancak ihmal edilmekte olan bir anemi etkeni olduğu öne sürülmüştür. Erişkin bir hastanın, böbrek nakli sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmeksizin hastanede kaldığı 14 gün boyunca, tanısal kan örneklemeleriyle gelişen kan kaybı 180 ml'yi bulabilmektedir [42]. Bununla birlikte perioperatif dönemde uygulanan yoğun sıvı tedavisi hemodilüsyona yol açarak anemiyi derinleştirmektedir [12, 42]. Böbrek naklinden sonra hastanede kalma süresinde artış, düşük hemoglobin konsantrasyonlarıyla ilişkili bulunmuştur [42, 43].

Post-transplant anemide rol oynayan bir diğer önemli etken de demir eksikliğidir. Cerrahi sırasında ve sonrasında kan kaybına ve eritropoezdeki artışa bağlı olarak demir depoları hızlıca tükenir [44]. Bununla birlikte, erken post-transplant dönemde ve rejeksiyon dönemlerinde, artmış IL-6'nın hepsidin sentezini uyararak demirin depolanması ve depo demirin kullanılması etkilenir [45]. Hepatositlerden sentezlenen hepsidin, demir taşıyıcısı olan ferroportin üzerinden etki ederek, barsaklardan demir emilimini ve retikuloendotelial sistemden demir serbestleşmesini azaltmaktadır [46]. Çalışmalarda demir eksikliğinin, böbrek nakli sonrasında çok sık görüldüğü bildirilmiş, ancak tanısını koymada kullanılacak göstergeler konusunda fikir birliğine varılamamıştır [26, 47]. Tanıda en sık kullanılan parametreler, serum ferritin düzeyi ve transferrin saturasyonudur [48]. Artmış ferritin düzeyi, yeterli demir depolarıyla ilgili olabileceği gibi inflamasyonun da göstergesi olabilir. Aynı şekilde transferrin saturasyonunda azalma demir durumunun yetersizliğinden kaynaklanabileceği gibi inflamasyonda artışa bağlı gelişmiş olabilir. Kimi çalışmalarda, artmış inflamasyon nedeniyle anemik olgularda serum ferritin düzeyi daha yüksek bulunmuştur [49, 50]. Lorenz ve arkadaşları [51], böbrek nakilli olgularda demir eksikliği tanısını koymada en güvenilir göstergenin hipokromik kırmızı küre oranı olduğunu öne sürmüştür. Çözünebilir transferrin reseptörü ya da retikülosit hemoglobin içeriği gibi yeni, alternatif göstergelerin de, demir durumunu değerlendirmede daha doğru sonuçlar verebileceği düşünülmektedir [52].

Vitamin B12 ve folik asit eksikliği de PTA nedenleri arasında sayılmaktadır. Pakistan'da yürütülen, tek merkezli bir çalışmada, böbrek nakli sonrasında anemisi bulunan olguların %30'unda vitamin B12 ya da folik asit eksikliği saptanmıştır [53].

İmmünsüpresif ajanlar çeşitli mekanizmalarla anemiye neden olmaktadır. Özellikle antiproliferatif ilaçlar, azatioprin (AZA) ve mikofenolatmofetil (MMF), kemik iliğini

baskılayarak anemiye zemin hazırlamaktadır ve pek çok çalışmada PTA ile ilişkili bulunmuştur [36, 54]. Bir pürin analogu olan AZA'nın, kemik iliğine direkt etkisinin yanı sıra, makrositer anemiye de neden olduğu bildirilmiştir [55]. Jacobson ve arkadaşları [56], bazı tek nükleotid polimorfizmlerine sahip olmanın hastaları MMF'nin anemi etkisine eğilimli hale getirdiğini ortaya koymuştur.

Kalsinörin inhibitörleri, tipik olarak kemik iliğini baskılamazlar. Buna karşılık kalsinörin inhibitörleri ile anemi arasında ilişkiden söz eden çalışmalar mevcuttur [6, 54]. Bu etkinin kalsinörin inhibitörlerinin vazokonstriksiyona yol açarak böbrek işlevlerini ve EPO sentezini azaltmasıyla gerçekleştiği düşünülmüştür [6]. Bunun yanı sıra, çok nadiren de olsa kalsinörin inhibitörlerinin hemolitik üremik sendroma neden olarak derin anemiye yol açtığı bildirilmiştir [57].

Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri olan sirolimus ve everolimusun da kemik iliği üzerine direkt baskılayıcı etkisi bulunmaktadır. Özellikle MMF ile birlikte kullanıldıklarında daha dirençli anemiye neden oldukları gösterilmiştir [58]. Bunun yanı sıra sirolimus, anemisi olmayan hastalarda bile mikrositozla ilişkili bulunmuştur [59]. Randomize kontrollü bir çalışmada, idame immünsüpresif olarak siklosporin alan hastaların bir kısmında siklosporin kesilerek sirolimusa geçilmiştir. Sirolimusa geçilen olgularda hemoglobin konsantrasyonu çok daha düşük bulunmuş; buna serum demir ve ferritin düzeylerinde azalmanın da eşlik ettiği görülmüştür. Sirolimusun demir homeostazını etkileyerek anemi ve mikrositoza yol açtığı öne sürülmüştür [60].

Özellikle indüksiyon tedavisinde kullanılan immünsüpresif ajanlardan anti-timosit globülin (ATG) ve basiliksimabın da kemik iliğini baskılayıcı etkisi bulunmaktadır [61].

Antihipertansif ve böbrek koruyucu etkileri nedeniyle, post-transplant dönemde yaygın olarak kullanılan renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri de anemiye yol açmakta, hatta bu etkileri nedeniyle post-transplant eritrositoz tedavisinde yer almaktadır [54]. RAAS inhibitörlerinin endojen eritropoetin üretimini ve anjiotensin-2 aracılığıyla gerçekleşen eritrosit öncüllerinin uyarılmasını engelleyerek anemiye neden olduğu düşünülmektedir [62].

Gansiklovir, valgansiklovir, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ) böbrek naklinden sonra yaygın olarak kullanılan profilaktik antimikrobiyal ilaçlardır ve kemik iliğini baskılayarak anemiye neden olabilmektedirler [63]. Özellikle gansiklovir ve valgansiklovirin solid organ nakli yapılmış olguların %8 ile %25'inde kemik iliğini baskıladığı gösterilmiştir

[64]. TMP-SMZ de glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda hemolitik anemi etkenidir [6].

Bağıışıklığı baskılanmış organ alıcılarında, her türlü enfeksiyon anemiye neden olabilir ya da var olan anemiye derinleştirebilir. Özellikle viral enfeksiyonlar (EBV, CMV, BK virüs) PTA ile ilişkili bulunmuştur [65]. Parvovirus B19 enfeksiyonu da iyi tanımlanmış anemi etkenlerindedir. Parvovirus B19, bağıışıklığı baskılanmış bireylerde, eritroid olgunlaşmayı pro-normoblast evresinde kesintiye uğratmakta ve ciddi retikülositopeniye neden olmaktadır [66].

Kadavradan böbrek nakli uygulananlarda, uzamış organ iskemisinin, greft işlevlerinde gecikmeye yol açtığı saptanmıştır [67, 68]. Bununla birlikte, bu hastalarda artmış iskemik reperfüzyon hasarı nedeniyle gelişen oksijen radikalleri inflamasyonu uyarır [68, 69]. Özellikle IL-6 artışı, eritroid apoptozu tetikler, demirin barsaktan emilimini ve retiküloendotelyal hücrelerden salınımını inhibe eder [70]. Bu nedenle hastalarda, EPO sentezi olsa da, artmış inflamasyon ve demir eksikliği nedeniyle EPO direnci gelişir ve anemi tetiklenir.

Gözlemsel çalışmalarda, donör yaşının da erken post-transplant dönemde anemi üzerine etkili olduğu gösterilmiş; ileri donör yaşı düşük hemoglobin konsantrasyonlarıyla ilişkili bulunmuştur [23, 71].

Kan grubu O olan vericilerden, kan grubu A,B, AB olanlara ya da kan grubu Rh negatif olan vericilerden, kan grubu Rh pozitif olanlara böbrek nakli gerçekleştirildiğinde, vericinin alıcıya geçen B lenfosit ve plazma hücrelerince anti-izoaglutinin ya da anti-Rh antikorları sentezlenir. Hemolizle sonuçlanan bu durum (*Passenger leukocyte syndrome*) da post-transplant aneminin son derece nadir görülen nedenlerinden biridir.

2.3. Post-transplant aneminin hasta ve greft sağkalımı üzerine etkileri

Pek çok çalışmada böbrek naklinden sonra mortalite ile düşük hemoglobin düzeyinin ilişkili olabileceği gösterilmiştir [72-74]. Anemik olguların, post-transplant dört yıllık dönemde mortalite riski 1,7 kat yüksek bulunmuştur [73]. Buna paralel olarak, böbrek naklinden sonraki ikinci yılda hemoglobin düzeyinde her 1 g/dl'lik artışın mortaliteyi %22 azalttığı saptanmıştır [75].

Anemi, kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayarak da mortaliteye etki etmektedir [9, 10]. Rigatto ve arkadaşları [11], böbrek nakli sonrasında anemi varlığının, iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetersizliği gelişmesi için bağımsız bir etken olduğunu saptamıştır. Post-transplant aneminin, iyi tanımlanmış kardiyovasküler risk göstergeleri olan sol ventrikül hipertrofisi [76] ve arteriyel sertlikle [77] ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Post-transplant anemi greft sağ kalımını olumsuz etkilemektedir [78-81]. Böbrek naklinden sonra anemisi olmayan veya daha yüksek hemoglobin düzeyine sahip olgularda, greft kaybının daha az olduğu [82], anemik olgularda kronik allograft nefropatisinin sık izlendiği [79]; greft kaybı ve diyalize dönme riskinin 2,5 kat yüksek olduğu saptanmıştır [73]. Ayrıca nakilden sonraki ilk üç ayda anemi varlığı, akut rejeksiyonla ilişkili bulunmuştur [72].

Böbrek nakli sonrasında anemi, yaşam kalitesini de olumsuz etkilemektedir. Post-transplant dönemde uluslararası yaşam kalitesi ölçeği ile değerlendirilen hastalarda, eritropoez uyarıcı ajan (ESA) verildiğinde hemoglobin düzeyinde artışla birlikte fiziksel skorlarda da artış olduğu görülmüştür [16]. Bununla beraber anemik olguların mental sağlık skorları, anemik olmayanlara göre düşük saptanmıştır [30].

Anemi, çocuklarda bilişsel işlevleri de olumsuz etkilenmektedir. Anemik olgularda serotonin taşıyıcılarında, beyin kökenli nörotrofik faktörde ve nöronların myelinizasyonda azalma olduğu ve onarılamayan nöro-gelişimsel kayıpların yaşanabildiği gösterilmiştir [15, 83].

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu tek merkezli gözlemsel çalışmada, PTA sıklığı ve risk faktörleri geriye dönük ve kesitsel olmak üzere iki farklı yöntemle değerlendirildi. Geriye dönük değerlendirmede böbrek nakli uygulanmış olguların nakil sonrasına ait izlem verileri kaydedildi; nakilden sonra geçen süreye göre anemi sıklığı ve risk faktörleri incelendi. Kesitsel değerlendirmede ise böbrek nakli uygulanmış olgular, herhangi bir renal replasman tedavisi uygulanmamış KBH olguları (kontrol grubu) ile anemi yönünden karşılaştırıldı.

3.1. Çalışma grubu:

Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalınca izlenen, Haziran 2007 ile Eylül 2016 arasında böbrek nakli uygulanmış ve nakil sırasında 18 yaşından küçük olan, verilerin toplandığı dönemde (Mayıs 2016-Mart 2017) izlemine devam edilen ve en az üç aydır işlevsel grefti bulunan hastalar dahil edildi. Daha ileri yaşta böbrek nakli yapılmış ya da nakilden sonra ilk üç ayda greft kaybı olmuş hastalar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu yaş, cinsiyet ve GFR açısından böbrek nakilli olgulara denk, herhangi bir renal replasman tedavisi almamış KBH olan çocuklardan oluşturuldu. Çalışma sırasında akut enfeksiyonu bulunan olgular çalışmaya alınmadı.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı (Etik kurul no: 162194) sonrasında başlatıldı. Tüm hastaların velilerine ya da yaşları uygunsa kendilerine bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (Ek.1) imzalatıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Geriye dönük veriler:

Çalışmamız kapsamında, böbrek nakilli olguların bir-üç aylık aralıklarla yapılan rutin poliklinik izlemelerine ait bilgiler kaydedildi:

- son dönem böbrek hastalığına yol açan primer böbrek hastalığı,
- nakil öncesinde almakta olduğu renal replasman tedavisi ve süresi,
- nakil sırasındaki demografik verileri (*yaşı, boyu, vücut kitle indeksi*)
- transplantasyona ait özellikler (*soğuk iskemi süresi, eş zamanlı nefrektomi varlığı, hastanede kalış süresi*),
- böbrek vericilerine ait özellikler (*kadavra/canlı oluşu, yaşı, HLA uyumu*),
- rejeksiyon dönemleri (*böbrek biyopsisi bulguları, uygulanan rejeksiyon tedavileri*),

- özellikle transplantasyon öncesinde, transplantasyondan hemen sonra ve post-transplant birinci, ikinci, üçüncü, altıncı, on ikinci aylar ve takip eden dönemlerde yıllık olarak;
 - antropometrik ölçümleri
 - kan basıncı ölçümleri
 - almakta olduğu tedaviler (*immünsüpresif ajanlar, TMP-SMZ, RAAS inhibitörleri, demir, folik asit, B12 vitamini ve ESA*)
 - laboratuvar verileri (*kan sayımı, üre, kreatinin, demir durumu göstergeleri, vitamin B12 ve folat düzeyi, viral DNA sonuçları, ilaç konsantrasyonları*).

GFR, serum kreatinini ve boy kullanılarak güncel Schwartz formülü [84] ile hesaplandı.

3.2.2. Kesitsel veriler:

Bu incelemeye dahil edilen hastaların;

- temel klinik (*yaş, cinsiyet, primer tanı, antropometrik ölçümler, kan basıncı*) ve
- laboratuvar verilerine (*tam kan sayımı, üre, kreatinin, serum demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyonu, ferritin, vitamin B12, folat, CRP*) hasta dosyalarından ulaşıldı.
- Her iki grupta yer alan hastalardan, rutin tahlillerinin alındığı sırada ek 5ml kan örnekleme yapıldı; serumları ayrıldıktan sonra -80°C’de saklandı. Daha sonra bu örneklerden ELISA (*enzyme like immunosorbent assay*) yöntemiyle:
 - EPO (*DRG Instruments GmbH, Marburg, Almanya*)
 - Hepsidin (*DRG Instruments GmbH, Marburg, Almanya*)
 - IL-6 (*Affymetrix Bioscience, Viyana, Avusturya*) ölçümleri yapıldı.

3.2.3. Tanımlar:

Anemi tanımı; DSÖ’nün önerdiği, yaş ve cinsiyete özgü hemoglobin sınırları [85] dikkate alınarak yapıldı (**Tablo 2**).

Demir durumunun değerlendirilmesinde, serum demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve ferritin düzeyi dikkate alındı; transferrin satürasyonu “serum demiri (µg/dl)/TDBK (µg/dl) *100” formülü [86] kullanılarak hesaplandı. İşlevsel ve mutlak demir eksikliği **Tablo 3**’te belirtilen şekilde tanımlandı [87, 88].

Endojen EPO direncini değerlendirmek üzere, EPO/Hb oranı [89] hesaplandı.

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün anemi tanımı için önerdiği, yaş ve cinsiyete özgü hemoglobin sınırları (g/l)

Yaş	Anemi yok	Anemi		
		Hafif	Orta	Ağır
6-59 ay	110 ve üzeri	100-109	70-99	70'in altı
5-11 yaş	115 ve üzeri	110-114	80-109	80'in altı
12-14 yaş	120 ve üzeri	110-119	80-109	80'in altı
>15 yaş, kız	120 ve üzeri	110-119	80-109	80'in altı
>15 yaş, erkek	130 ve üzeri	110-129	80-109	80'in altı

Tablo 3. İşlevsel ve mutlak demir eksikliğinin belirlenmesi

	Serum Ferritini (ng/ml)	Transferrin Satürasyonu (%)
<i>Demir durumu yeterli</i>	100 ve üzeri	20 ve üzeri
<i>İşlevsel demir eksikliği</i>	100 ve üzeri	<20
<i>Mutlak demir eksikliği</i>	<100	<20

Böbrek nakli sonrasında gelişen anemi, saptandığı döneme göre sınıflandırıldı:

- **Transplantasyondan hemen sonra görülen anemi:** Böbrek naklinden sonraki ilk 15 günde saptanan anemi
 - **Erken post-transplant anemi:** Böbrek naklinden sonraki ilk altı ayda saptanan anemi
 - **Geç post-transplant anemi:** Post-transplant altıncı aydan sonra saptanan anemi
- Bu dönemlerdeki anemi sıklığı ve anemi etkenleri ayrı değerlendirildi.

Hastalar ayrıca nakil sonrası greft işlevine göre de sınıflandırıldı ve bu durumun anemi üzerine etkileri araştırıldı. **Nakil sonrası greft işlevleri:**

- **Çok iyi** (Serum kreatinin düzeyi bir hafta içinde, ardışık üç günde, günde %10 ve daha fazla azalır)
- **Yavaş** (Serum kreatinin düzeyi bir hafta içinde, ardışık üç günde artar, değişmez ya da günde %10'dan az azalır)
- **Gecikmiş** (ilk hafta içerisinde diyaliz gerekirse) olarak tanımlandı [90].

3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS programının 20. versiyonu (IBM Corp. Armonk, NY) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar, devamlı veriler için, verilerin dağılımlarına göre ortalama

ve standart sapma ya da ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak verildi. Gruplar arası istatistiksel anlamlılık kategorik değişkenler için ki-kare ve Fisher kesin testi ile devamlı değişkenler için (verilerin dağılımına göre) bağımsız t test, tek yönlü varyant analizi ya da Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile değerlendirildi. Verilerin uygunluğuna göre Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları hesaplandı. Korelasyon analizinde p değeri 0,1 ve altında bulunan değişkenler, hemogloblin konsantrasyonu ve anemi varlığıyla ilişkili bağımsız etkenleri saptamak üzere çok değişkenli analize dahil edildi. Bu analiz için doğrusal regresyon analizi yapıldı ve normal dağılımı olmayan değişkenler (ferritin, hepsidin ve EPO) logaritmik olarak dönüştürülmüş versiyonları ile kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

3.4. Finansal destek

Tez çalışmamız, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafınca desteklendi (Proje kodu: TTU-2017-23678).

4. BULGULAR

Çalışmamızın bulguları, geriye dönük veriler ve kesitsel veriler için ayrı olmak üzere iki ana başlık altında sunuldu.

4.1.Geriye dönük veriler:

Toplam 51 böbrek nakilli hasta değerlendirmeye alındı. Bu hastaların temel klinik verileri ve transplantasyonlarına ait özellikler **Tablo 4**'te özetlendi.

Tablo 4. Böbrek nakli uygulanmış olguların temel klinik verileri ve transplantasyonlarına ait özellikleri ($n=51$)

Cinsiyet (K/E)	14 (%27) / 37 (%73)
Primer Tanı	
<i>Böbrek ve Üriner Sistemin Doğumsal Anomalileri (CAKUT)</i>	21(%41,2)
<i>Glomerülo nefritler / FSGS</i>	5 (%9,8)
<i>Kistik böbrek hastalıkları</i>	5 (%9,8)
<i>Hereditör nefropatiler</i>	5 (%9,8)
<i>Metabolik hastalıklar</i>	8 (%15,7)
<i>Vaskülitler</i>	1 (%2)
<i>Diğer</i>	5 (%9,8)
<i>Bilinmeyen</i>	1 (%2)
Nakil öncesi Renal Replasman Tedavisi	
<i>Periton diyalizi</i>	31 (%60,8)
<i>Hemodiyaliz</i>	14 (%27,5)
<i>Almayan</i>	6 (%11,8)
Diyaliz Süresi, ay	25,5 (42,8)
Böbrek naklinin yapıldığı yaş, yıl	11,5 (6,4)
Uyumlu HLA sayısı	3 (1)
Vericiye ait özellikler	
<i>Canlı</i>	38 (%75)
<i>Cinsiyet (Kadın)</i>	29 (%57)
<i>Yaş, yıl</i>	37,1 ± 19
Soğuk iskemisi süresi, dk	60 (463)

Tablodaki değerler, uygunluğuna göre sayı (%), ortalama ± standart deviasyon ya da ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak belirtilmiştir.

4.1.1. Transplantasyondan hemen sonra görülen anemi:

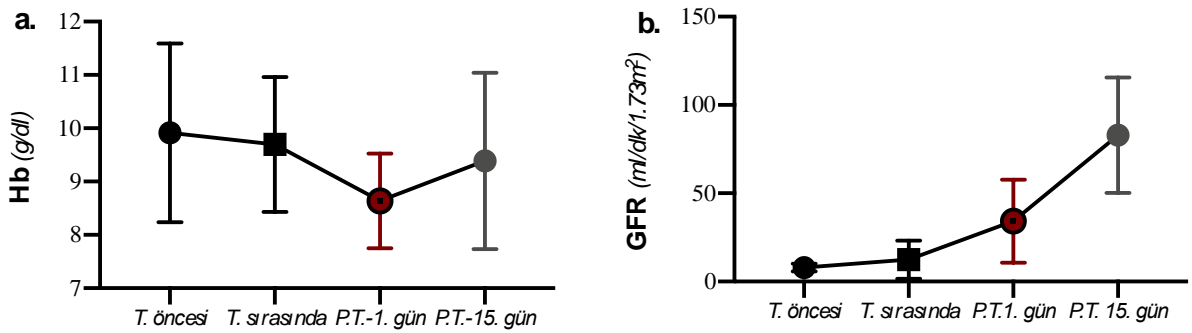
Çalışmaya dahil edilen 51 hastanın 25'ine (%49) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde böbrek nakli uygulanmış, kalan 26 hasta ise farklı merkezlerde böbrek nakli uygulanmasının ardından, nakilden ortanca 109 (13-1500) gün sonra kliniğimizde izleme alınmıştı. Farklı

merkezlerde böbrek nakli uygulandıktan sonra izlemimize giren hastaların erken döneme ait verilerinin yetersiz olması nedeni ile sadece kliniğimizde böbrek nakli yapılmış 25 hasta bu değerlendirmeye alındı.

Transplantasyonun gerçekleştiği gün olguların neredeyse tamamı (%96) anemikti ve beş hastaya (%20) eritrosit süspanasyonu verilmişti. Post-transplant 15. günde hastaların %20'si (n=5) ağır olmak üzere %92'si (n=23) anemikti. En düşük hemoglobin düzeyi ($8,59 \pm 0,94$ g/dl) post-transplant 1.günde ölçüldü, 15. günde ortalama hemoglobin konsantrasyonunun $9,38 \pm 1,65$ mg/dl'ye yükseldiği görüldü (Şekil 1a).

Nakilden hemen sonra görülen aneminin nedenleri değerlendirildiğinde cerrahi kan kaybının miktarı ve kullanılan cerrahi tekniklerin farklılıklarına yönelik ayrıntılı verilere ulaşılamadı. Bununla birlikte nakil sırasında natif böbrek nefrektomi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında bu dönemdeki hemoglobin düzeyleri açısından fark saptanmadı. Hastaların transplantasyondan önceki üremi süresi ve derinliği ile transplantasyondan hemen sonraki hemoglobin düzeyleri arasında bir korelasyon yoktu.

Tüm hastaların böbrek işlevlerinde ilk 15 günde belirgin artış izlendi (Şekil 1b). Bu dönemde eGFR ile hemoglobin düzeyleri ve anemi varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r=0,285$, $p=0,18$).

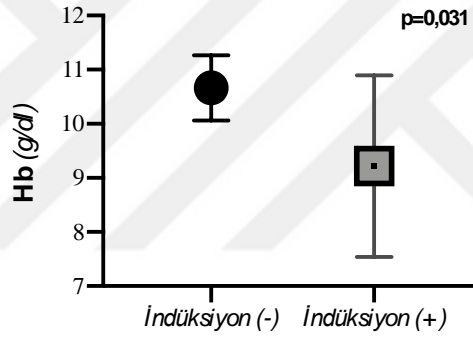


Şekil 1. Böbrek naklinden hemen sonraki dönemde izlenen (a) hemoglobin ve (b) GFR değişiklikleri (T. transplantasyon, P.T. post-transplant, Hb Hemoglobin, GFR glomerüler filtrasyon hızı)

Canlı vericiden nakil yapılan olgular, kadavradan nakil yapılanlarla karşılaştırıldığında nakilden bir gün sonra, ortanca (ıqr) üre daha düşük [39 (45) vs $116,5$ (49) mg/dl; $p < 0,001$], GFR daha yüksekti [$53,6$ ($35,3$) vs $9,65$ ($20,2$) ml/dk/1.73m²; $p < 0,001$]; ancak hemoglobin düzeyleri [$9,5$ ($1,7$) vs $8,4$ ($1,9$) g/dl, $p = 0,07$] ve anemi sıklıkları (%93 vs %91, $p = 0,85$) açısından fark yoktu. Soğuk iskemi süresi, post-transplant 1. gündeki GFR ($r = -0,650$, $p =$

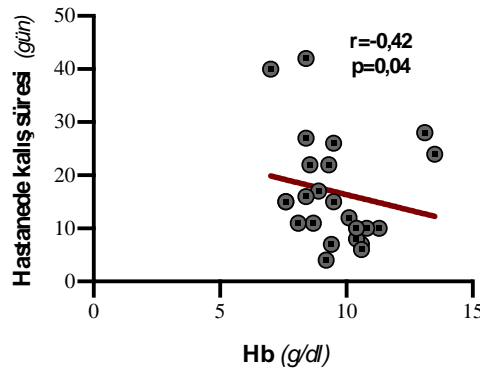
0,001) ile ilişkili bulunurken; hemoglobin düzeyi ya da anemi sıklığı ile ilişkili değildi. Anemi sıklığı ve hemoglobin konsantrasyonunun vericiye ait diğer özelliklerle (cinsiyet, yaş, serum kreatinin düzeyi, HLA uyumu) ve nakilden sonraki ilk iki haftadaki böbrek işlevleri ile bağlantısı saptanmadı.

Hastaların 13'üne (%52) anti-timosit globulin (ATG), dokuzuna (%36) basiliksimab olmak üzere toplamda 22'sine indüksiyon tedavisi uygulanmıştı. İndüksiyon tedavisi uygulanmış olguların post-transplant 15.günündeki ortalama (ıqr) hemoglobin düzeyleri uygulanmamış olanlardan daha düşüktü [8,7 (1,7) g/dl vs 10,7 (1,2) g/dl; $p= 0,031$] (Şekil 2). İndüksiyon tedavisi olarak, ATG alanların hemoglobin konsantrasyonları basiliksimab alanlardan daha düşük [8,4 (1,1) g/dl vs 9,4 (1,5) g/dl; $p= 0,009$] bulundu. Kullanılan diğer immüsupresif ajanlarla (metilprednisolon, prednisolon, takrolimus, siklosporin, MMF) post-transplant 15.gündeki hemoglobin düzeyleri ve anemi sıklıkları arasında ilişki saptanmadı.



Şekil 2. İndüksiyon tedavisi alan ve almayan olguların, böbrek naklinden on beş gün sonraki hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması (Hb, hemoglobin)

Nakil sonrası hastanede yatış süresi, bu dönemdeki hemoglobin konsantrasyonu ile ters orantılı ($r= -0,421$, $p= 0,04$) bulundu (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların hastanede yatış süreleri ile böbrek naklinden on beş gün sonraki hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması (Hb, hemoglobin)

Transplantasyondan sonraki 15 günde, yalnızca dokuz hastanın demir durumu değerlendirilmiştir. Bu döneme ait ferritin ve transferrin saturasyonu verilerine ulaşılabilen hiçbir hastada, demir eksikliği (mutlak ya da işlevsel) saptanmadı. Talasemi taşıyıcısı olduğu bilinen iki hasta (%8) dışında, hiçbir hastada mikrositoz görülmedi.

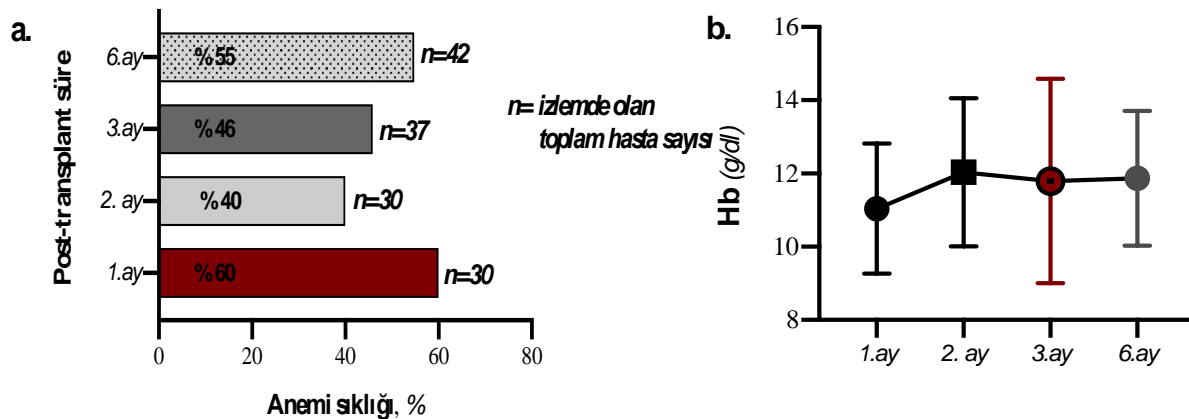
Hastalara ait klinik özelliklerle (cinsiyet, yaş, primer tanı, antropometrik ölçümlerin kullanılan antihipertansif, antibiyotik ve antiviral ilaçlar) böbrek naklinden hemen sonra görülen anemi arasında ilişki tespit edilemedi.

4.1.2. Erken post-transplant anemi:

Böbrek naklinden sonraki erken dönemde (ilk 6 ay) anemi prevalansları değerlendirildiğinde, birinci ayda %60, ikinci ayda %40, üçüncü ayda %46 ve altıncı ayda %55 saptandı. Belirtilen aylara ait anemi sıklıkları ve ortalama hemoglobinin düzeyleri arasında fark yoktu (Şekil 4).

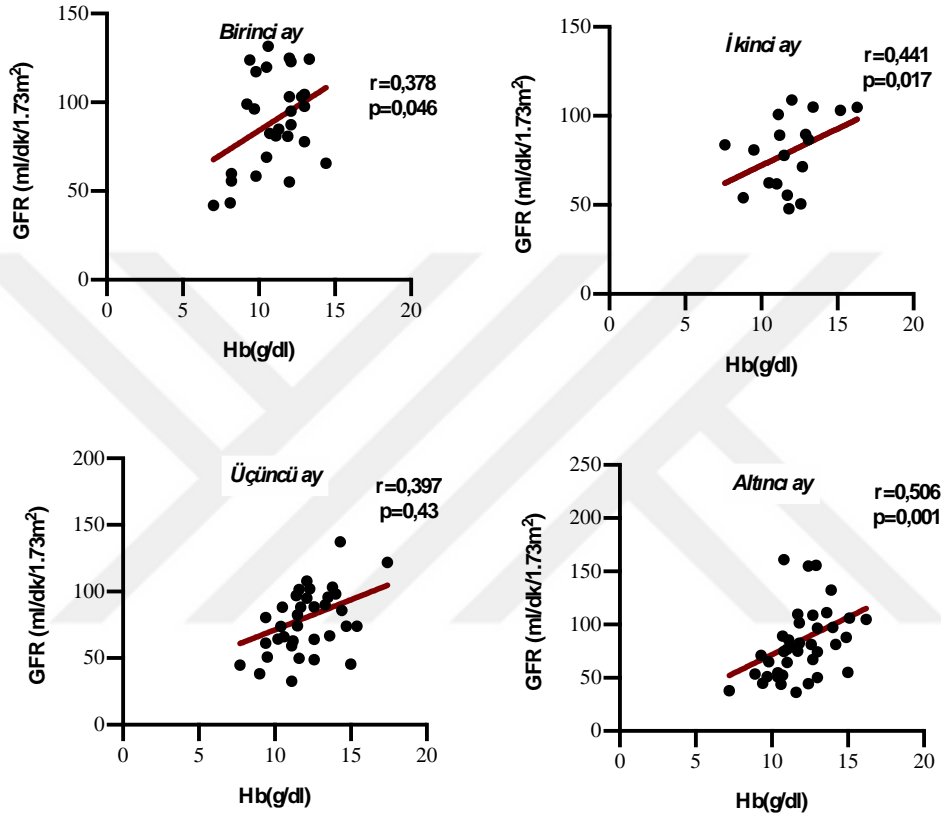
Bu dönemde ESA alanların oranı aylara göre %4,7 ile %16,6 arasında değişmekteydi. İlk altı ayda herhangi bir dönemde ESA alma ile hemoglobin artış hızı arasında ilişki saptanmadı. Yalnızca dört hastanın (%9,5) demir tedavisi aldığı görüldü.

Böbrek naklinden hemen sonraki dönemde anemik olan 23 hastanın 14'ünde (%60), nakilden sonraki 6. ayda da aneminin devam ettiği; nakilden sonraki 15.gün düşük hemoglobin düzeyinin erken post-transplant anemi için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü (%95 CI 0,365;1,068, $p<0,001$).



Şekil 4. Böbrek naklini takiben aylara göre (a) post-transplant anemi sıklığı ve (b) hemoglobin düzeyleri (Hb, hemoglobin)

Erken post-transplant dönemde hemoglobin düzeyleri GFR ile ilişkili bulundu (Şekil 5). Nakilden hemen sonra gecikmiş ve yavaş böbrek işlevlerine sahip olguların, böbrek işlevleri iyi olanlara göre post-transplant birinci ayda hemoglobin ($7,6\pm 0,84$ vs $10,4\pm 2,04$ vs $11,3\pm 1,6$ g/dl; $p=0,017$) ve GFR ($48,8\pm 9,75$ vs $59,9\pm 19,27$ vs $93,89\pm 23,02$ ml/dk/1.73m²; $p=0,008$) düzeyleri daha düşüktü.



Şekil 5. Erken post-transplant dönemde aylara göre hemoglobin ve GFR ilişkisi (Hb, hemoglobin; GFR glomerülerfiltrasyon hızı)

Erken post-transplant dönemde düşük hemoglobin konsantrasyonu için olası tüm risk faktörleri (demografik, klinik ve laboratuvar) korelasyon analizleri ile değerlendirildi ve anlamlı korelasyon bulunan parametreler **Tablo 5**'te gösterildi. Korelasyon analizinde p değeri $<0,1$ olan tüm parametreler doğrusal regresyon analizinde ele alındı. Buna göre, birinci aydaki düşük hemoglobin konsantrasyonunun bağımsız risk faktörleri HLA uyumunun azlığı (%95 CI 0,139; 1,368, $p=0,003$) ve erken greft işlevinin kötü olması (%95 CI -0,263; -0,139; $p=0,007$) idi. Altıncı aydaki hemoglobin düşüklüğü için bağımsız risk faktörünün artmış siklosporin serum konsantrasyonu (%95 CI -0,012; -0,003, $p=0,005$) olduğu saptandı.

Hastaların erken post-transplant hemoglobin düzeyleri ile alıcı ya da vericinin yaşı, transplant yaşı, RRT süresi, sıcak ve soğuk iske mi süresi, nakil sonrası hastanede kalma süresi, eş zamanlı natif böbrek nefrektomi yapılması, indüksiyon tedavisi kullanımı ve siklosporin dışındaki immünsüpresif tedavilerinin tipi, dozu ve serum düzeyleri ve bu dönemdeki transferrin saturasyonu, ferritin düzeyi, ortalama eritrosit hacmi, ortalama korpuskuler hemoglobin konsantrasyonu, folik asit ve vitamin B12 düzeylerinin korelasyonu bulunmadı.

Tablo 5. Erken post-transplant dönemde hemoglobin konsantrasyonunu etkileyen faktörler

	1.ay Hb		2.ay Hb		6.ay Hb	
	r	p	r	p	r	p
GFR, ml/dk/1.73m²	0,378	0,046	0,394	0,035	0,506	0,001
15.gün Hb, g/dl	0,678	0,004	0,485	0,014	0,351	0,079
HLA uyum, n	0,577	0,001	0,535	0,003	0,520	0,748
Canlı verici olmak, n	0,472	0,008	0,370	0,041	0,179	0,264
Erken greft işlevlerinin iyi olması, n	0,535	0,006	-0,387	0,056	-0,115	0,569
Siklosporin düzeyi, ng/ml	-0,139	0,49	-0,294	0,122	-0,424	0,022

Buna karşılık erken post-transplant dönemde, 25 hastada (%59) demir eksikliği, 11'inde (%26) vitamin B12 eksikliği ve 7 hastada (%16,6) folik asit eksikliği saptandı. Canlı vericiden nakil yapılan olgularda, post-transplant ikinci ayda demir eksikliği sıklığının daha az olduğu izlendi (%20 vs %83; p= 0,04). Ayrıca canlı vericiden nakil yapılan olgularda, kadavradan nakil yapılanlara göre hemoglobin düzeyleri birinci (11,65±1,3 vs 9,98±2 g/dl; p= 0,01) ve ikinci ayda (12,56±1,98 vs 11,1±1,93 g/dl; p= 0,044) daha yüksekti.

Post-transplant 6. ayda anemisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, primer böbrek hastalığı, böbrek ve üriner sistemin doğumsal anomalisi (CAKUT) olan hastaların ve daha ileri yaşta nakil olmuş hastaların daha anemik olduğu görüldü. Diğer klinik ve demografik özellikler açısından iki grup arasında fark bulunmadı (**Tablo 6**). İki grup arasında demir durumu göstergeleri, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri açısından da fark yoktu (**Tablo 7**).

Tablo 6. Erken post-transplant dönemde anemik olan ve olmayan hastaların klinik ve transplantasyonlarına ait özelliklerinin karşılaştırılması

	Anemik (n=23)	Anemik olmayan (n=19)	P değeri
Yaş, yıl	14,2 (2,8)	10,9 (7,4)	0,08
Cinsiyet (K/E)	5/18	6/13	0,47
Boy, SDS	-3 (2)	-2,4 (1,5)	0,38
Kilo, SDS	-2,3 (2,46)	-1,7 (1,7)	0,22
BKI, SDS	-0,6 (1,4)	-0,002 (1,6)	0,37
Primer Tanı, n (%)			
CAKUT	14 (61)	3 (16)	0,02
Glomerülonefritler/FSGS	1 (4)	2 (10,5)	
Kistik böbrek hastalıkları	3 (13)	2 (10,5)	
Hereditör nefropatiler	-	5 (26)	
Diğer	4 (17,4)	7 (37)	
Bilinmeyen	1 (4,3)	-	
Nakil öncesi RRT, n (%)			
Periton diyalizi	15 (65,2)	14 (74)	0,48
Hemodiyaliz	4 (17,4)	4 (21)	
Almayan	4 (17,4)	1 (5,3)	
Diyaliz Süresi, ay	38 (88)	24 (28)	0,31
Nakil yaşı, yıl	13,9 (3,7)	10,2 (10)	0,01
Uyumlu HLA sayısı	3 (1)	3 (2)	0,97
Vericiye ait özellikler			
Canlı/kadavra	16/7	13/6	0,93
Cinsiyet (K/E)	11/12	12/7	0,25
Yaş, yıl	37,1±19	31±19,5	0,57
Soğuk iskemi süresi, dk	60 (641)	60 (398)	0,82
İdame immünsüpresif tedaviler			
Prednisolon+TAC+ MMF	18 (%78)	18 (%94,7)	0,42
Prednisolon+TAC+AZA	1 (%4,3)	-	
Prednisolon+CsA+MMF	2 (%8,7)	-	
Prednisolon+mTORi+TAC/ MMF	1 (%4,3)	1 (%5,2)	
Diğer tedaviler			
Antiviral-ajanlar	3 (%13)	6 (%31,5)	0,16
TMP-SMZ	17 (%74)	14 (%73,7)	0,79
RAAS inhibitörleri	7 (%30,4)	5 (%26,3)	0,69

Tablodaki değerler, uygunluğuna göre sayı ve parantez içinde yüzdesi, ortalama ± standart deviasyon ya da ortanca ve parantez içinde çeyrekler arası aralık olarak belirtilmiştir.(CAKUT, böbreğin ve üriner sistemin konjenital anomalileri; TAC, takrolimus; MMF, mikofenolat modetil; AZA, azatioprin; CsA, siklosporin, TMP-SMZ, stimetoprim sulfametaksazol; RAAS, renin-anjiyotensin-aldosteron)

Tablo 7. Erken post-transplant dönemde anemik olan ve olmayan hastaların böbrek işlevleri, kan sayımı, demir durumu göstergeleri, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin karşılaştırılması

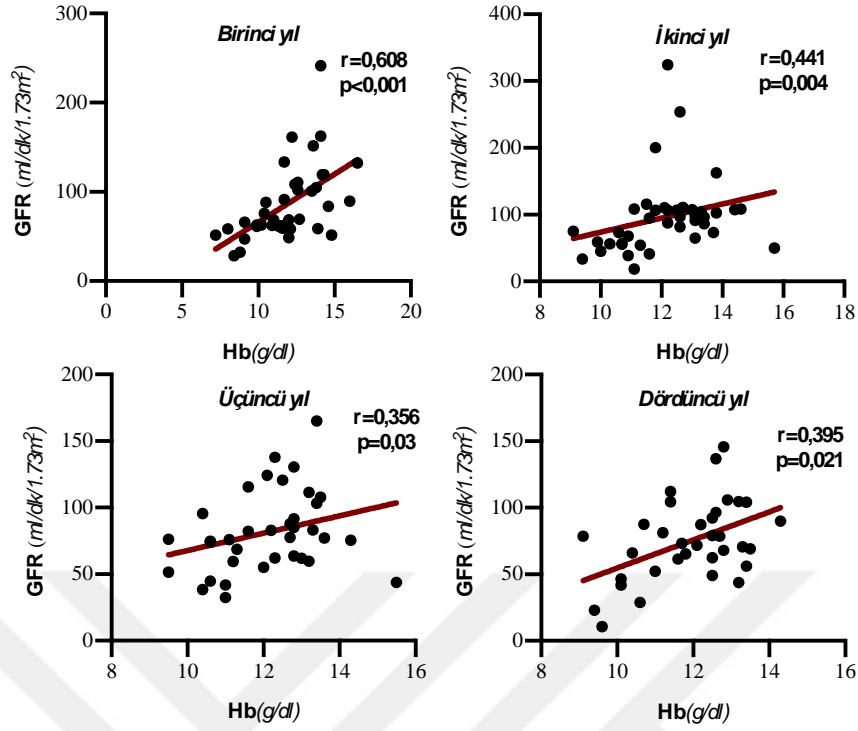
	Anemik (n=23)	Anemik olmayan (n=19)	P değeri
Üre, mg/dl	38,5 (24,3)	30 (19)	0,04
Kreatinin, mg/dl	7 (2)	8 (3,5)	0,001
eGFR, ml/dk/1.73m²	97 (41,6)	64 (33,9)	0,003
Hb, g/dl	10,6±1,2	13,4±1,3	<0,001
MCV, fl	84,6 (7,6)	84 (9,2)	0,55
MCH ,pg	28,7 (2,9)	28,2 (2,9)	0,49
MCHC, g/dl	33,1±1,4	33,3±1,7	0,66
Eritrosit, 10⁶/mm³	3,7 (0,6)	4,6 (0,8)	<0,001
Lökosit, 10³/mm³	5,9 (3,5)	6,7(2,4)	0,52
Trombosit, 10³/mm³	257±81,7	275±49,7	0,31
Fe, µg/dl	125,5±54	113±21,2	0,39
TDBK, µg/dl	232±67,7	291±11,3	0,96
TS, %	44,1±22,2	38,8±8,64	0,57
Ferritin, ng/ml	642±272	355±284	0,39
Vitamin B12, pg/ml	562,5 (869)	454 (748)	0,56
Folik asit, ng/ml	10,9±7	11,3±5,9	0,9

Tablodaki değerler, dağılımın özelliğine göre ortalama ± standart deviasyon ya da ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak belirtilmiştir.(Hb, hemoglobin; Fe, demir; TDBK, total demir bağlama kapasitesi)

4.1.3. Geç Post-Transplant Anemi:

Verilerin toplandığı dönemde, olguların böbrek naklinden sonraki ortalama izlem süreleri 3,7±2,4 yıldır. İki olgunun (%3,9) böbrek naklinin üzerinden altı aydan kısa bir süre geçmişti. Kalan 49 olgu için böbrek naklinden 6 ay ve sonrasındaki herhangi bir dönemde anemi bulunma sıklığı %53 (n=27) saptandı. Nakilden sonraki birinci yılda anemik olan 13 olgunun (%26,5), sonraki izlemlerinde de anemisinin devam ettiği görüldü.

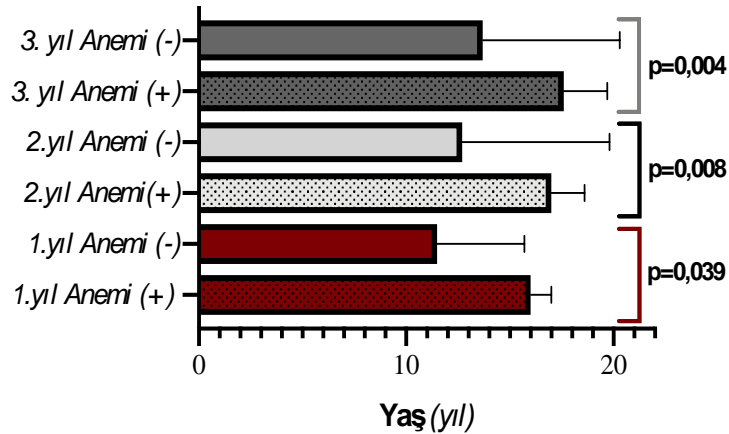
Geç post-transplant dönemde ilk dört yılda hemoglobin düzeyleri GFR ile ilişkili bulundu (**Şekil 6**) ancak erken post-transplant dönemden farklı olarak, nakilden hemen sonraki böbrek işlevleri, vericinin canlı ya da kadavra olması ve HLA uyumu ile hemoglobin konsantrasyonu arasında ilişki saptanmadı.



Şekil 6. Geç post-transplant dönemde, yıllara göre hemoglobin ve GFR ilişkisi

Vericiye ait diğer özellikler (yaş, cinsiyet, kreatinin), sıcak, soğuk iskemisi ve nakil sonrası hastanede kalma süresi, eş zamanlı natif böbrek nefrektomisi ile geç post-transplant dönemde de hemoglobin düzeyleri ve anemi varlığı arasında herhangi bir bağlantı bulunmadı.

Böbrek naklini takiben ilk üç yılda anemisi bulunan olguların, anemik olmayanlara göre yaşlarının daha büyük olduğu ve özellikle ikinci ve üçüncü yılda anemisi saptanan hastaların böbrek nakli sırasındaki yaşlarının da daha ileri olduğu görüldü (Şekil 7).



Şekil 7. Geç post transplant dönemde, anemik olan/olmayan hastaların yaşlarının karşılaştırılması

Post-transplant ilk beş yıla ait veriler değerlendirildiğinde, immünsüpresif tedavilerin tipi, dozu, serum düzeyi ile hemoglobin konsantrasyonu ya da anemi varlığı arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Nakil sonrası yedinci yıla ait izlemi bulunan hastalarda, AZA alanların hemoglobin düzeyi, MMF alanlara göre daha düşük saptandı ($10,9\pm 0,5$ vs $13,3\pm 0,98$ g/dl; $p=0,02$).

RAAS inhibe edici ajanlar, antiviral ve antibiyotik tedavileri ile de geç post-transplant herhangi bir dönemde, anemi varlığı ya da hemoglobin konsantrasyonu arasında ilişki bulunmadı. Hastalara ait diğer klinik özelliklerle (cinsiyet, nakil öncesi renal replasman tedavi şekli ve süresi, antropometrik ölçümlerin SDS değerleri, kan basıncı z skorları) geç post-transplant anemi arasında bağıntı gösterilemedi.

Böbrek naklinden sonraki ilk dört yılda demir eksikliği sıklığının %51 ile %53, mutlak demir eksikliği sıklığının ise %27,5 ile %35,3 arasında değiştiği görüldü. Demir tedavisi alma sıklığı %12 ile %6 arasında değişmekteydi. Serum demir ve ferritin düzeyi, transferrin saturasyonu, total demir bağlama kapasitesi ve ortalama eritrosit hacmi ile geç post-transplant herhangi bir dönemde hemoglobin konsantrasyonu ve anemi varlığı arasında bağıntı gösterilemedi.

Geç post-transplant dönemde vitamin B12 eksikliğinin %4 - %6, folik asit eksikliğinin de %2-%6 aralığında olduğu görüldü. Yıllara göre %6 ile %14 aralığında değişen oranlarda hastanın da vitamin B12 düzeyi normalin altında bulundu. Vitamin B12 ve folik asit konsantrasyonu ile geç post-transplant herhangi bir dönemde hemoglobin düzeyi ya da anemi varlığı arasında ilişki saptanmadı.

İnflamasyon durumları incelendiğinde; sadece böbrek naklinden dört yıl sonraki değerlendirmede serum CRP düzeyi ile hemoglobin konsantrasyonu arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir ilişki saptandı ($r= -0,436$, $p= 0,033$).

Toplamda 6 hastanın, dördü antikor aracılı ikisi T-hücre aracılı olmak üzere akut rejeksiyon atağı geçirdiği görüldü. Rejeksiyon görülme süresi ortalama $2,7\pm 0,8$ yıl idi. Panel reaktif antikor varlığı böbrek naklinden sonraki sekiz yılda, yıllara göre %2 ile %4 oranında değişen şekilde gözlemlendi. Rejeksiyon atağı ya da panel reaktif antikor varlığı ile geç post-transplant anemi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Hastalar viral enfeksiyonlar açısından değerlendirildiğinde böbrek naklinden bir yıl ve sonrasında herhangi bir dönemde BK virus, EBV ya da CMV DNA'sının saptanma sıklığı

sırasıyla %31,4, %25,5, %11,8 bulundu. İki hastada (%4) biyopsi ile kanıtlanmış BK nefropatisi olduğu görüldü. Viral DNA varlığı ve miktarı ile hemoglobin konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. BK nefropatisi ile geç post-transplant anemi arasında da herhangi bir ilişki gösterilemedi.

Hastaların kemik-mineral metabolizması bozukluğu geç post-transplant anemiye olası etkileri nedeniyle analiz edildi. Nakilden dört yıl sonraki değerlendirmede parathormon (PTH) ile hemoglobin konsantrasyonu arasında negatif bir ilişki bulundu ($r = -0,46$, $p = 0,014$). Bu dönemde ESA tedavisine rağmen anemik olan hastaların ortanca (ıqr) PTH düzeylerinin anemik olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptandı [495 (366) pg/ml vs 68 (60) pg/ml; $p = 0,005$].

Böbrek nakli sonrasındaki tüm izlemler dikkate alındığında beş hastada (%9,8) nakilden sonra başlayan diyabet (*New onset diabetes after transplantation-NODAT*) saptandı; NODAT varlığı ile, nakil sonrası herhangi bir dönemdeki anemi arasında ilişki gösterilemedi. İki hastanın da izleminde lenfoproliferatif hastalık geliştiği görüldü; erken ya da geç post-transplant anemi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

4.2. Kesitsel Veriler

Post-transplant 51 olgudan serum örnekleri ayrılabilen 48'i (Renal transplant grubu) ile renal replasman tedavisi uygulanmamış 20 kronik böbrek hastası (KBH grubu) anemi sıklığı ve risk faktörleri açısından karşılaştırıldı. KBH grubu, renal transplant grubu ile yaş, cinsiyet ve GFR açısından birbirine denkti. Olgulara ait temel özellikler **Tablo 8**'de özetlendi.

Renal transplant grubundaki olguların, nakil oldukları ortanca (ıqr) yaş 11,8 (6) yıl, nakil sonrası ortanca (ıqr) izlem süreleri 45,7 (31,2) ay idi. On üç hastaya (%27) kadavradan nakil yapılmıştı ve iki hastaya (%4,1) 2. kez böbrek nakli uygulanmıştı. Nakilden hemen sonra dokuz hastada (%18,7) yavaş, dört hastada (%8,3) gecikmiş böbrek işlevleri izlenmişti. İmmüsupresyon indüksiyonu olarak 12 hastaya (%25) baziliksımab, 16 hastaya (%33) ATG uygulanmıştı. Toplamda altı hastanın (%12,5) rejeksiyon öyküsü bulunmaktaydı. Değerlendirmenin yapıldığı dönemde anti-rejeksiyon tedavisi almakta olan hasta yoktu. Renal transplant grubunu oluşturan tüm olgular üçlü immünsüpresif tedavi altındaydı: 44'ü (%92) bir kalsinörin inhibitörü (siklosporin ya da takrolimus), bir antimetabolit (azotioprin ya da mikofenolatmofetil) ve prednisolon; 4'ü (%8,3) ise bir mTOR inhibitörü, bir kalsinörin inhibitörü ve prednisolon almaktaydı.

Tablo 8. Kesitsel çalışmaya dahil edilen hastaların temel özellikleri

	KBH grubu (n=20)	Renal transplant grubu (n=48)	P değeri
Yaş, yıl	14.4±4.2	15.4±4.6	0.37
Cinsiyet (K/E)	8/12	17/31	0.72
GFR, ml/dk/1.73m²	59.3±19.4	68.4±22.4	0.11
Primer böbrek hastalığı, n (%)			
<i>CAKUT</i>	9 (45)	21 (43.8)	0.19
<i>Glomerülonefritler / FSGS</i>	5 (25)	9 (18.8)	
<i>Kistik böbrek hastalıkları</i>	4 (20)	2 (4.2)	
<i>Hereditör nefropatiler</i>	-	9 (13.2)	
<i>Hemolitik üremik sendrom</i>	-	1 (1.5)	
<i>Metabolik hastalıklar</i>	2 (10)	5 (7.4)	
<i>Vaskülitler</i>	-	2 (2.9)	
<i>Diğer</i>	-	1 (1.5)	
Tedaviler			
<i>ESA</i>	1 (5)	2 (4)	0.88
<i>Demir tedavisi</i>	3 (15)	9 (19)	0.78
<i>RAAS inhibitörleri</i>	9 (47)	25 (52)	0.73

Tablodaki değerler, uygunluğuna göre sayı ve parantez içinde yüzdesi ya da ortalama ± standart deviasyon olarak verilmiştir (GFR, glomerül filtrasyon hızı; CAKUT, böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalisi; FSGS, Fokal segmental glomerüloskleroz; ESA, eritropoet uyarıcı ajan; RAAS, renin-angiotensin-aldosteron sistemi)

Renal transplant grubunda iki hasta (%4) ESA, dokuz hasta (%18,8) demir tedavisi, KBH grubunda ise bir hasta (%5) ESA, üç hasta (%15) demir tedavisi almaktaydı. Gruplar arasında ESA, demir ya da RAAS inhibitörü kullanım sıklığı açısından fark yoktu (**Tablo 8**).

KBH grubunda kronik bir enfeksiyonu bulunan olgu yokken, renal transplant grubunda iki olguda (%4) BK nefropatisi, iki olguda (%4) da kronik hepatit B enfeksiyonu bulunmaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen böbrek nakilli olguların, transplantasyonlarına ve güncel tedavilerine ilişkin bilgiler **Tablo 9**'da anemik olan/olmayan olgular için karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

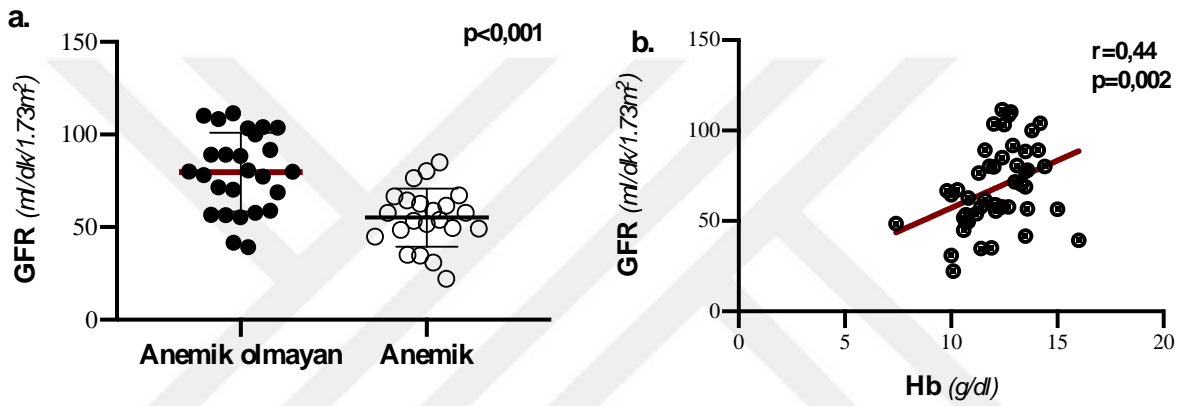
Tablo 9. Renal transplant grubunda anemik olan ve olmayan hastaların klinik ve transplantasyonlarına ait özelliklerinin karşılaştırılması

<i>Böbrek nakilli hastalar*</i>	Anemik (n=22)	Anemik olmayan (n=26)	P değeri
Yaş, yıl	16.2±4.2	14.8±4.9	0.28
Cinsiyet (K/E)	7 /15	10 /16	0.63
Böbrek naklinin yapıldığı yaş, yıl	14.2(6.6)	11.3(4.4)	0.07
Nakilden sonra geçen süre, ay	44±32.5	47±30.8	0.61
Nakil öncesi RRT			
<i>Periton diyalizi</i>	4 (%18,2)	1 (%3,8)	0.14
<i>Hemodiyaliz</i>	15 (%68,2)	17 (%65,4)	
<i>Almayan</i>	3 (%13,6)	8 (%30,8)	
Nakil öncesi RRT Süresi, ay	32.9(62)	27 (43)	0.86
Vericiye ait özellikler			
<i>Canlı/kadavra</i>	17 /5	18 /8	0.53
<i>Cinsiyet (K/E)</i>	8 /14	14/12	0.23
<i>Yaş, yıl</i>	39,27±18,22	33,12±14,58	0.2
Nakilden sonraki greft işlevleri			
<i>Çok iyi</i>	14 (%63,6)	21 (80.8%)	0.35
<i>Yavaş</i>	6 (%27,3)	3(%11,5)	
<i>Gecikmiş</i>	2 (%9,1)	2 (%7,7)	
Rejeksiyon	3 (%13,6)	3 (%11,5)	0.83
Soğuk iskemi süresi, dk	60 (685)	60 (553)	0.66
Uyumlu HLA sayısı	3 (1)	3 (0)	0.64
İndüksiyon tedavisi			
<i>Yok</i>	11 (%50)	6 (%23)	0.19
<i>Basilksimab</i>	3 (%13,6)	9(%34,6)	
<i>ATG</i>	7 (%31,8)	9 (%34,6)	
<i>Plazmaferez</i>	1(%4,5)	2(%7,7)	
İdame immünesüpresif tedaviler			
<i>Prednisolon+TAC+ MMF</i>	14 (%63,6)	22 (%84,6)	0.24
<i>Prednisolon+TAC+AZA</i>	2 (%9,1)	2 (%7,7)	
<i>Prednisolon+CsA+MMF</i>	3 (%13,6)	-	
<i>Prednisolon+mTORi+TAC/ MMF</i>	1 (%4,5)	-	
<i>Prednisolon+TAC+ MMF</i>	2 (%9,1)	2 (%7,7)	
Diğer tedaviler			
<i>Antiviral-ajanlar</i>	3 (%13,6)	5 (%19,2)	0.60
<i>TMP-SMZ</i>	10 (%45,5)	8 (%30,8)	0.30
<i>RAAS inhibitörleri</i>	11(%50)	14(%53,8)	0.79

Tablodaki değerler, uygunluğuna göre sayı ve parantez içinde yüzdesi, ortalama ± standart deviasyon ya da ortanca ve parantez içinde çeyrekler arası aralık olarak belirtilmiştir.(RRT, renal replasman tedavisi; TAC, takrolimus; MMF, mikofenolat modetil; AZA, azatioprin; CsA, siklosporin, TMP-SMZ, stimetoprim sulfametaksazol; RAAS, renin-anjiyotensin-aldosteron)

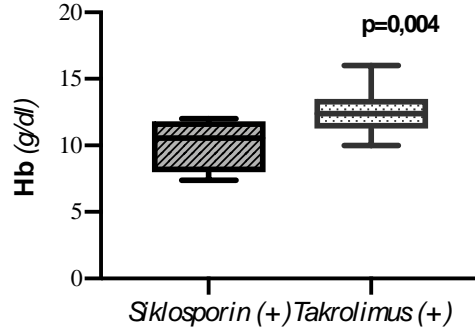
4.2.1.Böbrek nakilli olgularda anemi

Bu kesitsel incelemede değerlendirilen 48 böbrek nakilli olguda anemi prevalansı %46 olarak saptandı. Anemik olguların GFR düzeyleri anemik olmayanlara göre daha düşüktü (79.7 ± 21.1 vs 55.1 ± 15.7 ml/dk/1.73m², $p < 0.001$) ve GFR ile hemoglobin konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon bulundu ($r= 0,44$, $p= 0,002$) (Şekil 8). Hastaların hemoglobin düzeyleri ile yaşları, cinsiyetleri, primer tanıları, nakil öncesi renal replasman tedavileri ve süresi, inflamasyon göstergeleri, transplantasyon yaşı, transplantasyondan hemen sonra greft işlevleri, soğuk iskemi süresi, indüksiyon tedavisi ve donöre ait özellikler (yaş, cinsiyet, GFR, kadavra/canlı olması, alıcıyla HLA uyumu) arasında herhangi bir bağıntı gösterilemedi.



Şekil 8. Renal transplant grubunda, (a) anemik olan ve olmayan hastaların GFR düzeylerinin karşılaştırılması ve (b) bu hastalarda GFR ile hemoglobin ilişkisi (Hb, Hemoglobin, GFR, glomerülerfiltrasyon hızı)

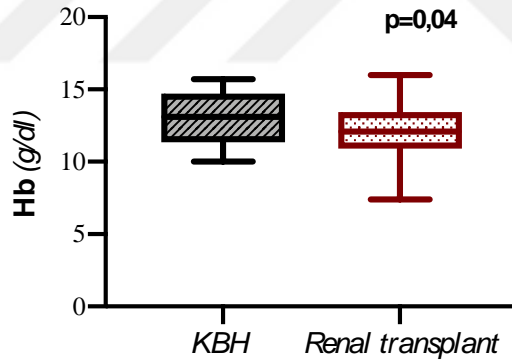
İdame immünsüpresif tedavi olarak siklosporin alan tüm hastalar anemikti ve takrolimus alanlara oranla hemoglobin konsantrasyonları daha düşük saptandı (12.2 ± 1.25 vs 10.1 ± 2.03 g/dl, $p=0.004$) (Şekil 9). Siklosporin kullanımı ve serum siklosporin düzeyi ile hemoglobin konsantrasyonu arasında negatif bir ilişki tespit edildi ($r= -0.32$, $p= 0.026$ ve $r= -0,318$, $p= 0,028$). RAAS inhibitörleri, antiviral ajanlar ve antibiyotikler içinse benzer bir korelasyon gözlenmedi.



Şekil 9. Renal transplant grubunda, siklosporin alanlarla takrolimus alanların hemoglobin konsantrasyonlarının karşılaştırılması (*Hb, Hemoglobin*)

4.2.2. Böbrek nakilli olgularla kronik böbrek hastalarının karşılaştırılması

Renal transplant grubunda ve KBH grubunda anemi prevalansı açısından belirgin bir fark saptanmadı (%45.8 vs %30, $p= 0.23$); ancak böbrek nakilli olguların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük hemoglobin konsantrasyonuna sahip oldukları görüldü (12.2 ± 1.6 vs 13.7 ± 1.5 g/dl; $p= 0.04$) (Şekil 10).



Şekil 10. Kronik böbrek hastaları ile böbrek nakilli olguların hemoglobin konsantrasyonlarının karşılaştırılması (*KBH, kronik böbrek hastalığı; Hb, hemoglobin*)

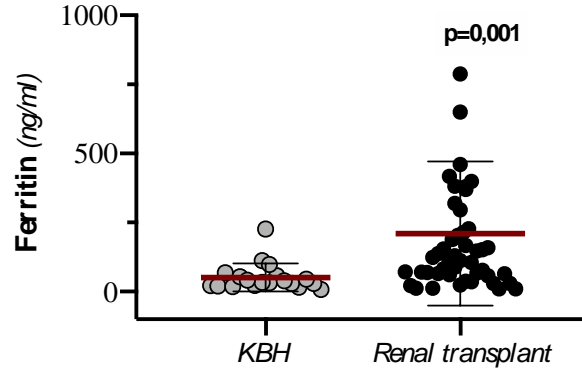
Gruplar arasında vitamin B12, folik asit düzeyleri, kan hücrelerinin ve inflamasyon göstergelerinin (IL-6 ve CRP) konsantrasyonu açısından fark izlenmedi (**Tablo 10**).

Tablo 10. Kronik böbrek hastaları ile böbrek nakilli olguların hematolojik ve inflamatuvar göstergelerinin karşılaştırılması

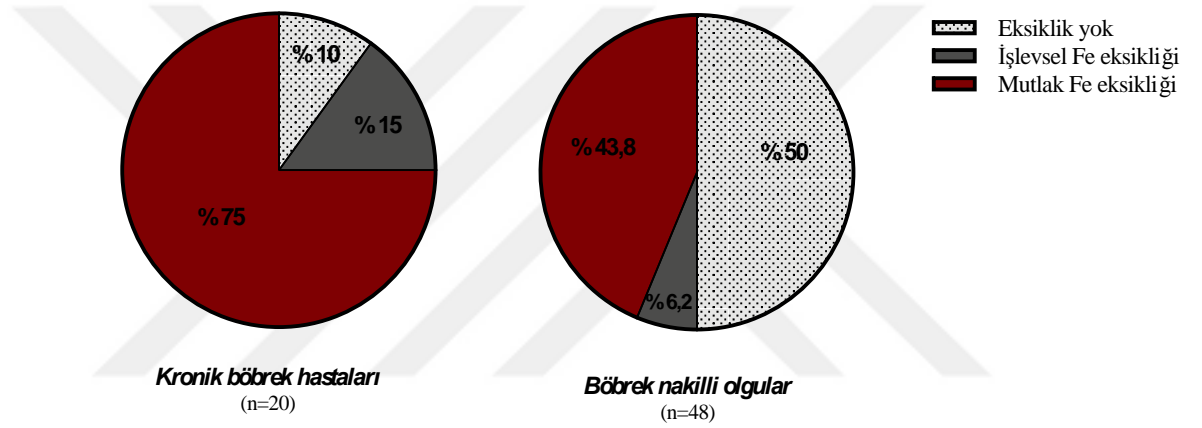
	KBH grubu (n=20)	Renal transplant grubu (n=48)	P değeri
Anemi varlığı, n (%)	6 (30)	22 (46)	0.23
<i>Hafif</i>	5 (25)	12 (25)	0.42
<i>Orta</i>	1 (5)	9 (19)	
<i>Ağır</i>	-	1 (2)	
Hb, g/dl	13.7 ± 1.5	12.2 ± 1.6	0.04
MCV, fl	84.4 (9.4)	84.2 (8)	0.33
MCH, pg	28.5(2.8)	27.8 (3.3)	0.74
MCHC, g/dl	34.1 (1.6)	32.6 (1)	0.07
Eritrosit, 10⁶/mm³	4.8 ± 0.46	4.5±0.65	0.07
Lökosit, 10³/mm³	7.94 ±2.8	7.58±1.9	0.16
Nötrofil, 10³/mm³	4.68±2.2	4.31±1.6	0.11
Lenfosit, 10³/mm³	2.35±1	2.5±1	0.97
Trombosit, 10³/mm³	227±38	257±59	0.71
Vitamin B12, pg/ml	293(171)	430 (220)	0.17
Folik asit, ng/ml	10.4 ± 3.4	10.5±3.9	0.33
Fe, µg/dl	83.5±30	91.2±38.3	0.20
TDBK, µg/dl	332±43	341±59.8	0.89
TS, %	25.6±9.7	27.8±13.1	0.28
Ferritin, ng/ml	39.3 (29.5)	118 (217)	0.001
EPO, mIU/ml	5.6 (1.3)	7.5 (2.8)	<0.001
Hepsidin , ng/ml	11.7 (15.5)	19.7 (18.1)	0.09
IL-6, pg/ml	4.6 (7)	7 (7.8)	0.94
hsCRP, mg/dl	0.06 (0.1)	0.1 (0.25)	0.27

Tablodaki değerler, uygunluğuna göre sayı ve parantez içinde yüzdesi, ortalama ± standart deviasyon ya da ortanca ve parantez içinde çeyrekler arası aralık olarak belirtilmiştir.(Hb, hemoglobin; Fe, demir; TDBK, total demir bağlama kapasitesi)

Serum demir düzeyi, total demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ortalama eritrosit hacmi ve mikrositer anemi sıklıkları her iki grupta benzer oranda bulundu; ancak böbrek nakilli olguların ortanca (ıqr) ferritin düzeyleri daha yüksek saptandı [117,8 (217) ng/ml vs 39,3 (29,5) ng/ml; p= 0.001] (**Şekil 11**). Kronik böbrek hastalarında da mutlak demir eksikliğinin daha fazla olduğu görüldü (%44 vs %75; p= 0.008) (**Şekil 12**).



Şekil 11. Kronik böbrek hastaları ile böbrek nakilli olguların ferritin düzeylerinin karşılaştırılması (KBH, kronik böbrek hastalığı)

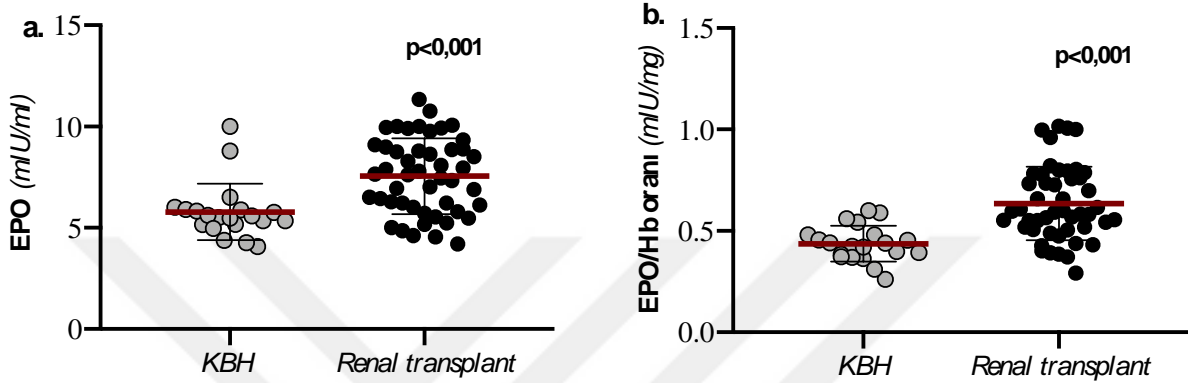


Şekil 12. Kronik böbrek hastaları ile böbrek nakilli olguların demir durumlarının karşılaştırılması (Fe, demir)

Kronik böbrek hastalarında, hemoglobin konsantrasyonu ile ilişkili yegane değişken serum demir düzeyiydi ($r=0.622$, $p=0.01$) ve anemik olguların demir düzeyi, anemik olmayanlara göre düşük bulundu (50.2 ± 24.2 vs 91.5 ± 28.2 $\mu\text{g/dl}$, $p=0.01$). Renal transplant grubunda ise anemik ve anemik olmayanlar arasında benzer bir fark izlenmedi.

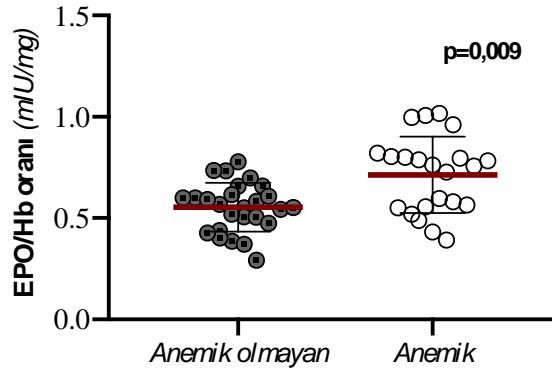
Hepsidin konsantrasyonları her 2 grup arasında farklı değildi [$19,7$ ($18,1$) vs $11,7$ ($15,5$) ng/ml ; $p=0,09$]. Serum hepsidin düzeyi ile hemoglobin seviyesi ya da inflamasyon göstergeleri arasında herhangi bir ilişki bulunmazken, hepsidin böbrek nakilli olgularda da ($r=0.74$, $p<0.001$) kronik böbrek hastalarında da ($r=0.66$, $p=0,004$) ferritinle ilişkili olduğu görüldü.

Böbrek nakilli olguların ortanca (ıqr) serum EPO düzeyi KBH grubundan anlamlı yüksek bulundu [7,5 (2,8) vs 5,6 (1,3) mIU/mL; $p < 0,001$] (Şekil 13a). ESA tedavisindeki hastalar dışlandığında da renal transplant grubunda EPO düzeyleri daha yüksekti [7,7 (2,82) mIU/mL vs 5,5 (0,73) mIU/mL; $p < 0,001$]. Serum EPO düzeyi ile, hemoglobin konsantrasyonları ya da GFR arasında herhangi bir bağıntı gösterilemedi.



Şekil 13. Kronik böbrek hastaları ile böbrek nakilli olguların (a) EPO düzeylerinin ve (b) EPO/Hb oranlarının karşılaştırılması (KBH, kronik böbrek hastalığı; EPO, eritropoetin; Hb, hemoglobin)

EPO/Hb oranı renal transplant grubunda, KBH grubuna göre yüksekti [0,59 (0,26) mIU/mg vs 0,43 (0,11) mIU/mg; $p < 0,001$] (Şekil 13b). Bu oran renal transplant grubunda, anemik olgularda anemik olmayanlardan daha yüksek saptandı (0,71 vs 0,57 mIU/mg; $p = 0,009$) (Şekil 14). Kronik böbrek hastaları grubunda ise benzer bir fark izlenmedi (0,52 vs 0,48 mIU/mg; $p = 0,11$).



Şekil 14. Renal transplant grubunda anemik olan ve olmayanların EPO/Hb oranlarının karşılaştırılması (EPO, eritropoetin; Hb, hemoglobin)

6. TARTIŞMA

18 yaşından önce böbrek nakli uygulanmış olgularda, nakilden sonra görülen anemi sıklığının ve etiyolojisinde rol oynayan etkenlerin belirlenmesinin amaçlandığı bu çalışmada, böbrek naklinden sonra görülen anemi; aneminin saptandığı döneme göre böbrek naklinden hemen sonra görülen (ilk 15 günde), erken (1-6 ayda) ve geç (6 aydan sonra) post-transplant anemi olarak ayrı ayrı ele alınmıştır.

6.1. Transplantasyondan hemen sonra görülen anemi:

Böbrek nakli sırasında hastaların %96'sının anemik olduğu gözlenmiştir. En düşük hemoglobin konsantrasyonu nakilden sonraki gün ölçülmüş, devamındaki günlerde hemoglobin düzeyinin kademeli olarak arttığı görülmüştür. Böbrek naklinden hemen sonra anemik olan hastaların %36,4'ünün, nakilden altı ay sonra anemisinin gerilediği saptanmıştır. Bu bulgu ile uyumlu olarak Poesen *ve arkadaşları* [42] transplantasyon anında neredeyse genel geçer şekilde hastaların tamamının anemik olduğunu öne sürmüşlerdir. 391 erişkin olgunun dahil edildiği bu çalışma ile, hemoglobin konsantrasyonunun nakilden sonra hızlıca düştüğünü ve devamında yavaşça yükseldiğini, hastaların %98'inin böbrek naklinden hemen sonra anemik olduğunu göstermişlerdir.

Böbrek naklinden sonra, böbrek işlevlerinin normale dönmesiyle EPO üretiminde de artış beklenir. Sun *ve arkadaşları* [35] böbrek naklinden sonra 8 ± 2 gün içinde, böbreğin ekskretuar işlevlerindeki artışla beraber, EPO düzeyinin de hızlıca tepe noktasına ulaştığını; ancak bu hızlı artışın hemoglobin konsantrasyonunu etkilemediğini göstermiş; ortalama 28 günde gerçekleşen ve daha uzun soluklu olan EPO yükselişinin artmış eritropoezle sonuçlandığını öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde, böbrek naklinden sonraki on beş günde böbreğin ekskretuar işlevlerinde iyileşme, üre miktarında azalma ve GFR'de belirgin artış izlenmiş; ancak böbrek işlevlerindeki bu artışla hemoglobin konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Kadavradan nakil yapılan olgularda, organ iskemi süresindeki uzama nedeniyle, greft işlevlerinde yavaşlama görülebilmektedir [67, 68]. Greft işlevlerinde yavaşlama ya da gecikme, nakilden hemen sonra izlenen ciddi anemi için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır [91]. Çalışmamızda da canlı vericiden nakil yapılan olguların böbrek naklinden hemen sonra GFR değerlerinin, kadavradan nakil yapılanlara oranla daha yüksek olduğu ve bununla uyumlu şekilde, soğuk iskemi süresinin uzamasının da böbrek naklinden

hemen sonraki GFR düzeyini negatif etkilediği görülmüştür. Yavaş ya da gecikmiş böbrek işlevlerinin, böbrek naklinden hemen sonraki hemoglobin düzeyini olumsuz etkilediği gözlenmiş ancak bu etki, hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Yoğun immünsüpresyon, post-transplant dönemde anemiye yol açan iyi tanımlanmış etkenlerdendir. Anti-timosit globülin ve basiliksimab, böbrek nakli sonrasında indüksiyon için yaygın olarak kullanılan immünsüpresif ajanlardır ve kemik iliği depresyonuna yol açarak anemiye neden oldukları öngörülmektedir [54, 65]. Brennan ve arkadaşları [92] basiliksimabla, ATG'yi karşılaştırdıkları çalışmalarında, post-transplant 12. ayda hemoglobin konsantrasyonunda fark saptamamıştır. Ruggerenti ve arkadaşları [93] ise post-transplant altıncı ayda basiliksimabın hematolojik yan etkilerinin ATG'den daha az olduğunu öne sürmüştür. Çalışmamızda indüksiyon tedavisinin, hastaların böbrek naklinden sonraki ilk on beş günde, hemoglobin düzeyini olumsuz etkilediği tespit edilmiş; indüksiyon tedavisinin böbrek naklinden hemen sonraki dönemde de anemi etkeni olabileceği öngörülmüştür. Bununla birlikte ATG alanlarda hemoglobin düzeyinin basiliksimab alanlara göre daha fazla etkilendiği gösterilmiş; erken hematolojik yan etkiler açısından basiliksimabın daha güvenilir bir ajan olduğu düşünülmüştür.

Gözlemsel çalışmalar, böbrek naklinden hemen sonra hemoglobinde meydana gelen düşüşün, EPO eksikliği ya da direncinden ziyade, cerrahiye bağlı kan kaybı ve nakil sonrası sıklığı artan kan örneklemelerinden kaynaklandığını ortaya koymuştur [35, 42]. Modern cerrahi tekniklerinin uygulanmasıyla, cerrahi sırasındaki kan kaybı en aza indirildiyse de, nakilden önce uzun süre devam eden üremik durum, trombosit işlevlerine etki ederek, cerrahi sırasında kan kaybında artışa yol açmaktadır [41]. Çalışmamızda da cerrahiden hemen sonra hemoglobin konsantrasyonunda hızlı bir düşüş izlenmiştir. Cerrahi tekniklerin ayrıntılarına yönelik veri bulunmaması nedeniyle sadece eş zamanlı nefrektomi yapılmasının, hemoglobin düşüşüne etkisi değerlendirilebilmiş ve herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Hastaların artmış kanama riski açısından nakilden önceki üremilerinin süresi ve derinliği de analiz edildiğinde, bunların da hemoglobin düşüş hızıyla ilişkili olmadığı görülmüştür.

Böbrek nakli sonrasında hastanede kalma süresinin de nakilden sonra gelişen anemi için belirleyici etkenlerden olduğu; yoğun sıvı tedavisiyle gelişen hemodilüsyonun ve laboratuvar değerlendirmeleri için sık kan örneklemesinin anemide rol oynadığı öne sürülmüştür [32, 94]. Çalışmamızda da bu hipotezi destekler şekilde, nakilden sonra hastanede kalma süresi

uzadıkça hemogloblin düzeyinde düşüş olduğu gözlenmiştir; ancak kan örnekleme sıklığı ya da uygulanan sıvı tedavisinin dozu değerlendirilemediğinden, bu ilişkinin nedeni aydınlatılamamıştır.

Erişkin bir hastada, cerrahi işlem sırasında kayıplara ek olarak cerrahi sonrası kan örneklemeleri de dikkate alındığında ilk 12 haftada ortalama 823 ± 226 ml kan kaybı olduğu; bu kaybın düzeltilebilmesi için 317 ± 87 mg elementer demir gerektiği hesaplanmıştır. Bu nedenle, böbrek naklinden hemen sonraki dönemde demir eksikliği, önde gelen anemi etkenlerindedir [44]. Çalışmamızda, nakilden sonraki 15 gün içinde hiçbir hastada demir eksikliğine rastlanmamıştır; ancak ferritin ve transferrin saturasyonu verilerine ulaşılabilen hasta sayısının azlığı nedeniyle güvenilir bir sonuca varılamamıştır.

Böbrek naklinden hemen sonraki anemiyi inceleyen önceki çalışmalarda, hasta cinsiyetinin de anemi üzerinde etkili olduğu gösterilmişse de [42] çalışmamızda hastalara ait klinik özelliklerle, böbrek naklinden hemen sonra gelişen anemi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

6.2. Erken post-transplant anemi

Önceki araştırmalarda, pediatrik olgularda erken post-transplant anemi prevalansı, en fazla birinci ayda olmak üzere (%84-%87), ilk altı ayda oldukça yüksek (%64-%48) saptanmıştır [19, 20]. Çalışmamızda olguların %55'i erken-post transplant dönemde anemik bulunmuş; bu dönemde aylara göre anemi sıklığında belirgin bir azalma olmadığı gözlenmiştir.

Özellikle böbrek naklinden sonraki ilk üç ayda görülen anemi, cerrahiden hemen sonra gelişen aneminin sebat etmesi sonucudur [12]. Hasta grubumuzda, nakilden hemen sonra anemisi bulunanların %60'nın erken post-transplant dönemde de anemik olduğu gözlenmiş, ilk on beş gündeki hemogloblin düzeylerinin erken post-transplant anemi için tek başına önemli bir belirleyici olduğu tespit edilmiştir.

Erken post-transplant aneminin önde gelen etkenlerinden biri nakil böbreğin işlevidir. Çok merkezli yürütölen ve geniş hasta sayısına sahip çalışmalarda, böbrek naklinden sonraki altıncı ayda GFR ile hemogloblin konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır [23, 95]. Çalışmamızda da, erken post-transplant dönemde GFR artışının hemogloblin düzeyini olumlu yönde etkilediği görölmüştür. Gecikmiş ya da yavaş böbrek işlevlerine sahip olmanın, erken post-transplant dönemde anemi için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur.

Uzamiş iskemi, böbrek kanlanması azalma ve hipoksiye yol açarak; EPO üretimini uyarır ve normalin üzerinde EPO salınmasıyla sonuçlanır. Artmış EPO sentezi de, eritropoezi uyararak demir depolarında tüketime yol açar [34]. Aynı zamanda uzun iskemi sonrasında nakledilen böbrekte, reperfüzyon hasarı da fazla olmakta, artan serbest oksijen radikalleri inflamasyonu uyarmaktadır. Oksidatif inflamasyon, karaciğerden hepsidin sentezini artırarak demirin biyolojik yararlanımında azalmaya neden olur [96]. Sonuç olarak artmış EPO'ya rağmen, inflamasyon ve demir eksikliği nedeniyle, eritropoezde artış izlenmez ve anemi gelişir. Çalışmamızda da daha uzun iskemi süresinin izlendiği, kadavradan nakil yapılan olgularda, erken post-transplant dönemde hemoglobin konsantrasyonları daha düşük saptanmış ve demir eksikliği sıklığı da daha fazla bulunmuştur. Hastaların bu döneme ait serum EPO verileri bulunmadığından kesin bir sonuca varılamamış; ancak kadavradan nakil yapılan olgularda, erken-post transplant dönemde EPO direncinin, hemoglobin konsantrasyonu üzerine etkili olduğu ön görülmüştür.

HLA uyumu, organ nakli sonrasında, nakil organın sağ kalımını belirleyen önemli etkenlerdendir [97]. Tam HLA uyumlu vericiden nakil yapılanlarda, greft işlevlerinin çok iyi olduğu gösterilmiştir [98]. Çalışmamızda artmış HLA uyumunun erken post-transplant dönemde daha yüksek hemoglobin konsantrasyonları için bağımsız bir belirleyici olduğu saptanmıştır. HLA uyumunun yüksekliğinin, hem greft işlevlerini pozitif yönde etkileyerek hem de yoğun immünsüpresif gerekliliğini azaltarak, hemoglobin düzeyine olumlu etki sağladığı düşünülmüştür.

Önceki çalışmalarda; yaşlı vericilerden nakledilen böbreğin EPO üretme kapasitesi daha az olacağından, verici yaşı arttıkça, böbrek nakli uygulanan hastaların hemoglobin düzeyinin olumsuz etkilendiği gözlenmiştir [23]. Çalışmamızda ise, canlı ya da kadavra olması ve HLA uyumu dışında, vericiye ait hiçbir özelliğin, erken post-transplant hemoglobin düzeyi üzerine etkisi bulunmamıştır.

Son dönem böbrek hastalığına yol açan birincil tanısı otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH) olanlarda, EPO salınımının fazla olduğu; bu nedenle post-transplant anemi sıklığının düşük olduğu ortaya atılmıştır [23, 36]. Çalışmamıza dahil edilen hastaların, %40'ının birincil tanısını böbrek ve üriner sistemin doğumsal anomalileri (CAKUT) oluşturmaktadır; bu nedenle erken post-transplant dönemde anemik olan olguların da büyük çoğunluğunun birincil tanısı CAKUT'tur. ODPKBH'na sahip olgu sayısının azlığı

nedeniyle, bu tanının post-transplant dönemde hemogloblin konsantrasyonuna ya da anemiye etkisi gösterilememiştir.

Erken post-transplant anemi için iyi tanımlanmış bir diğer risk faktörü de immünsüpresif tedavilerdir [24, 26]. İmmünsüpresif ajanlar kemik iliği üzerine direkt antiproliferatif etki ile anemiye neden olmaktadır. Peter *ve arkadaşları* [99] böbrek nakli uygulanmış 58 pediatrik olguyu dahil ettikleri çalışmalarında, siklosporin ve takrolimus alanların hemogloblin düzeylerinin farklı olmadığını gözlemlemiştir. Bir diğer çok merkezli çalışmada ise siklosporin alanların takrolimus alanlara göre daha düşük hemogloblin düzeyine sahip olduğu saptanmıştır [27]. Çalışmamızda da siklosporin alanların, erken post-transplant dönemde daha düşük hemogloblin düzeyine sahip oldukları görülmüş ve siklosporinin serum düzeyinin erken post-transplant anemi için tek başına bir belirleyici olduğu tespit edilmiştir. Bilgilerimize göre çalışmamız bu ilişkiye dikkati çeken ilk çalışmadır.

Erken post-transplant anemide tedaviyi değerlendiren randomize, kontrollü çalışmaların sayısı oldukça azdır. Van Loo A *ve arkadaşları* [100], böbrek naklini takiben 8 hafta boyunca, hematokriti %30'un üzerinde tutacak şekilde hastalara haftalık ESA tedavisi uygulamış, ESA alan hastaların hematokrit düzeylerinde daha hızlı düzelme olsa da, çalışma sonunda ESA alan ve almayan grubun hematokrit düzeyinin birbirine denk olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise, böbrek naklinden sonraki altı ayda ESA alanların, almayanlara göre hemogloblin artış hızında fark saptanmamıştır.

Demir eksikliği, böbrek nakli sonrasında sık görülen anemi etkenlerindedir. Kausman *ve arkadaşları* [26], böbrek nakli uygulanmış 50 pediatrik hastayı değerlendirdikleri çalışmada, demir eksikliği sıklığını %30 saptamış ve demir metabolizması için en ideal göstergenin serum demiri olduğunu öne sürmüştür. Çalışmamızda ilk altı ayda, ferritin ve transferrin saturasyonu temel alınarak yapılan değerlendirmede, hastaların neredeyse yarısında demir eksikliği görülmüş ancak demir eksikliğinin hemogloblin konsantrasyonu, hipokromi ya da mikrositozla ilişkisi gösterilememiştir. Post-transplant dönemde demir durumunun değerlendirilmesi için daha ideal göstergelere ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. Özellikle kronik böbrek hastalarında demir eksikliğini belirlemede güncel bir gösterge olan, retikülosit hemogloblin içeriğinin (CHR) [52], böbrek nakli sonrasında da demir eksikliği anemisi tanısını koymada daha doğru sonuçlar verebileceği ön görülmüştür. Bu konuda, böbrek nakli uygulanmış olguları hedefleyen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Vitamin B12 ve folik asit eksikliği hem erken hem de geç post-transplant dönemde bildirilmiş anemi etkenlerindedir [53]; ancak çalışmamızda hiçbir dönemde vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ve eksikliği ile hemoglobin konsantrasyonu arasında ilişki saptanmamıştır.

Her türlü viral enfeksiyon, post-transplant dönemde anemiye neden olabilmekte ya da var olan anemiye derinleştirebilmektedir [65]. Çalışmamızda böbrek naklinden sonra hastalarda sık görülen viral etkenler olan EBV, CMV ve BK virüsün DNA'larının saptanma durumu değerlendirilmiş, bu etkenlerin erken post-transplant anemi üzerine etkisi bulunmamıştır.

6.3. Geç post-transplant anemi

Pediyatrik olgularda geç post-transplant anemi sıklığı, farklı çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir. Yorgin *ve arkadaşları* [20] 162 pediyatrik hastayı geriye dönük inceledikleri çalışmada 60.ayda anemi prevalansını %82 saptamış; Mitsnefes *ve arkadaşları* [25] ise 231 pediyatrik olguyu dahil ettikleri çalışmalarında geç post-transplant anemi prevalansını çok daha düşük (%25) bulmuştur. Daha güncel bir çalışmada Meittinen *ve arkadaşları* [19] pediyatrik olgularda böbrek naklinden sonraki 90. ayda anemi sıklığını %48, devam eden dönemde ise %40-57 aralığında saptamıştır. Çalışmamızda da anemi prevalansının, önceki çalışmalarda bildirilmiş değerlere yakın olacak şekilde post-transplant birinci yılda %54 olduğu; devam eden yıllarda %50 ile 25 arasında değiştiği gözlenmiştir.

Geç post-transplant dönemde de böbrek işlevleri anemi için önde gelen belirleyicilerdendir. Geriye dönük gerçekleştirilen bir çalışmada, pediyatrik olguların nakilden sonraki 10 yıllık izlemlerinin sonunda anemik olanların GFR'sinin anemik olmayanlara göre 6-19 ml/dk/1,73m² daha düşük olduğu gözlenmiştir [19]. Çalışmamızda da böbrek naklinden sonraki ilk dört yıllık izlemde hemoglobin konsantrasyonlarının GFR ile doğru orantılı arttığı bulunmuştur.

Donör yaşının 60'ın üzerinde olmasının post-transplant anemide etken olduğu gösterilmişse de [23] çalışmamızda bu yönde bir sonuca ulaşılmamış; vericiye ait hiçbir özelliğin, erken post-transplant dönemin aksine, geç post-transplant dönemde anemi için risk oluşturmadığı görülmüştür.

Yorgin *ve arkadaşları* [20]daha genç yaşta çocukların, pek çoğuna erişkin boyutlarda böbrek nakledildiği için, yaşlılarından daha fazla EPO sentezlediklerini bu yüzden post-transplant anemi geliştirme risklerinin daha az olduğunu öne sürmüştür. Çalışmamızda da bu

düşünceyi destekler şekilde, geç post-transplant dönemde yaş ile hemoglobin konsantrasyonu negatif ilişkili bulunmuştur.

Hasta grubumuzda, sadece nakilden sonraki sadece 7.yılda AZA alanların hemoglobin düzeyi MMF alanlardan daha düşük bulunmuştur. ESPN/ERA-EDTA'nın araştırmasında, çalışmamızdaki aksine MMF alan olguların AZA alanlara oranla daha düşük hemoglobin düzeyine sahip oldukları görülmüştür [27]. Çalışma kapsamında AZA alan hasta sayımızın az olması ve 7.yıl dışında diğer dönemlerde bu immunosupresifler arasında fark olmaması nedeni ile immünsüpresif ajan seçiminin geç post-transplant dönemde hemoglobin düzeyine anlamlı bir etkisi olmadığı söylenebilir. Ancak bu konuda daha çok hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır. RAAS inhibisyonu, EPO sentezini azaltarak ya da eritropoezi direkt inhibe ederek anemiye yol açabilmektedir [101]. Böbrek naklinden sonra sık kullanılan antiviral ajanların ve TMP-SMZnin de kemik iliğini baskıladığı gösterilmiştir [65]. Çalışmamızda RAAS inhibe edici ilaçların, antiviral ve antibiyotiklerin kullanımıyla erken ya da geç post-transplant anemi arasında bir ilişki tespit edilmemiştir.

Demir eksikliği geç post-transplant dönemde de sık gözlenen bir sorundur. Jimenove arkadaşları [47] hemoglobin düzeyi normal olan böbrek nakilli olguların dahi %62'sinde demir eksikliği olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda geç-post-transplant dönemde demir eksikliği %52'ye varan oranda izlenmiş ancak erken post-transplant dönemde olduğu gibi demir eksikliği ile hemoglobin konsantrasyonları, hipokromi ya da mikrositoz arasında ilişki gösterilememiştir. Demir eksikliği sıklığındaki yüksekliğe rağmen, hastaların ancak %12'sinin demir tedavisi aldığı görülmüş; geç post-transplant anemi üzerine demir tedavisinin etkinliğine yönelik bir çıkarım yapılamamıştır.

Hasta grubumuzda, geç post-transplant dönemde viral enfeksiyonların sıklığında artış olduğu saptanmış; ancak enfeksiyon varlığı ya da viral yükü ile hemoglobin konsantrasyonu arasında, bu dönemde de bir ilişki kurulamamıştır.

Gözlemsel çalışmalar, rejeksiyon öyküsü bulunan hastalarda anemi sıklığının daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır [23, 81]. Çalışmamızda ise hastaların sadece altısında rejeksiyon izlenmiş, rejeksiyon varlığıyla hemoglobin konsantrasyonu arasında ilişki gösterilememiştir.

Post-transplant dönemde artmış inflamasyon, anemiye indüklemekte ve greft sağ kalımını olumsuz etkilemektedir [102, 103]. Van Ree ve arkadaşları, CRP'nin geç post-

transplant dönemde greft işlevleri için bağımsız bir gösterge olduğunu ortaya koymuştur [103]. Hasta grubumuzda da post-transplant dördüncü yılda CRP ile hemoglobin arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir ilişki saptanmış ancak GFR ile benzer bir ilişki gösterilememiştir. İnflamasyonun hemoglobine olan olumsuz etkisinin EPO direncinden kaynaklandığı ön görülmüştür.

Hiperparatiroidinin, kronik böbrek hastalarında EPO direncine yol açtığı öne sürülmüştür [104]. Çalışmamızda da geç post-transplant dönemde PTH düzeyi ile hemoglobin negatif ilişkili bulunmuştur. Bunun yanı sıra ESA tedavisine rağmen anemik olan hastaların da PTH seviyeleri yüksek saptanmış; geç post-transplant dönemde hiperparatiroidinin EPO direncine yol açarak, anemiye zemin hazırladığı düşünülmüştür. Çalışmamızın kesitsel verileri değerlendirildiğinde ise endojen EPO direnci ile PTH arasında benzer bir ilişki bulunamamıştır.

Böbrek nakli sonrasında gelişen anemi ve diabet etiyolojisinde benzer etkenler rol oynamaktadır; bu nedenle NODATın anemi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [105]. Çalışmamızda ise NODAT gelişen hastalarla nakil sonrası herhangi bir dönemde anemi varlığı arasında bağıntı gösterilmemiştir. Olası bir ilişkiyi tanımlamak için daha geniş örnekleme sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nakil sonrasında gelişen nadir komplikasyonlardan olan lenfoproliferatif hastalık ve diğer hematolojik maligniteler hem kemik iliği infiltrasyonu yaparak hem de hemolizi tetikleyerek anemiye yol açabilmektedir [106]. Çalışmamızda da iki hastada PTLD saptanmış ancak bu durumun anemiyle ilişkisi kanıtlanamamıştır.

6.4. Böbrek nakli yapılmış olgularla kronik böbrek hastalarının anemi yönünden karşılaştırılması

Çalışmamız kapsamında, yaş, cinsiyet ve GFR açısından denk olan kronik böbrek hastaları (KBH grubu) ile böbrek nakli uygulanmış hastalar (Renal transplant grubu) anemi yönünden karşılaştırılmıştır.

Bu kesitsel incelemeye dahil edilen, böbrek nakli uygulanmış olguların çoğunluğuna (%79) en az bir yıl önce nakil yapılmıştır; bu nedenle çalışma daha çok geç post-transplant anemiye odaklanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaş ve cinsiyete özgü anemi tanımı kullanılarak yapılan değerlendirmede böbrek nakli uygulanmış olguların %46'sı anemik

bulunmuştur. Bu sıklık önceki çalışmalarda rapor edilen ve bu araştırmada da geriye dönük verilerle elde ettiğimiz geç post-transplant anemi prevalansına yakın bulunmuştur.

Renal transplant grubunda anemik hastaların, anemik olmayanlara göre daha düşük GFR düzeyine sahip oldukları görülmüş ve hemogloblin konsantrasyonu ile GFR arasında bir ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuç; kronik böbrek hastalarında, bozulan böbrek işlevlerinin anemiye yol açtığı fenomenini destekler niteliktedir [107]; ancak birbirine denk GFR'ye sahip olmalarına rağmen, böbrek nakli yapılmış olguların kronik böbrek hastalarına göre hemogloblin konsantrasyonları daha düşük saptanmış; böbrek nakli sonrasında görülen aneminin tek başına etkilenmiş böbrek işlevlerine bağlanamayacağı görülmüştür. Önceki çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiş, böbrek nakilli olguların, herhangi bir renal replasman tedavisi almayan kronik böbrek hastalarına oranla daha düşük hemogloblin düzeyine sahip oldukları saptanmıştır [21].

Demir eksikliği, hem kronik böbrek hastaları hem de böbrek nakli uygulanmış olgularda yaygın bir bulgudur. Özellikle böbrek naklinden sonraki dönemde, demir eksikliği için en uygun göstergenin ne olduğuna dair fikir birliğine varılamamıştır [22]. Bu çalışmada, demir eksikliğini değerlendirmede kabul gören belirteçler olan serum ferritin düzeyi ve transferrin saturasyonu [51] kullanılmış; serum ferritin düzeyleri böbrek nakli yapılmış olgularda daha yüksek bulunmuştur. Önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu şekilde, renal transplant grubunda mutlak demir eksikliğinin sıklığı yüksek (%43,8) saptanmış; ancak kronik böbrek hastalarında bu oranın çok daha yüksek (%93,8) olduğu görülmüştür. Serum hepsidin düzeyinin böbrek nakli uygulanmış olanlarda daha yüksek [96], ve serum ferritin konsantrasyonu ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir [108, 109]. Hepsidin, hepatositlerden salınan, demir döngüsü için düzenleyici bir proteindir. Demir depolarının artması hepsidin üretimini artırır [110]. Öte yandan inflamasyon, özellikle IL-6'nın artışı da hepsidin sentezini uyarır [46, 111]. Serum ferritin düzeyi de, bir akut faz yanıtı olarak inflamasyonda yükselir [112]. Serum ferritin ve hepsidin düzeylerinin aynı anda yüksek olması, depo demir miktarında artışın göstergesi olabileceği gibi; böbrek nakilli olgularda artmış inflamatuvar durumun da göstergesi olabilir. Çalışmamızda renal transplant grubu ile kronik böbrek hastaları arasında, inflamasyon belirteçleri açısından bir fark saptanmamış ve bu belirteçlerle hepsidin düzeyinin ilişkili olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, önceki çalışmalarda da öne sürüldüğü şekilde [50], böbrek nakilli olguların daha iyi demir depolarına sahip olduğu varsayılmıştır.

Kronik böbrek hastalarında anemi, EPO eksikliği ya da EPO direnci ile karakterizedir. Çalışmamızda serum EPO düzeyi ve bir endojen EPO direnci belirteci olan EPO/Hb oranı [89] böbrek nakilli olgularda daha yüksek saptanmıştır. KBH grubunda, anemik olan ve olmayan hastalar için EPO/Hb oranı arasında fark izlenmezken, renal transplant grubunda anemik olanların EPO/Hb oranı, anemik olmayanlara göre yüksek saptanmıştır. Bu bulgu, önceki çalışmaları [113, 114] destekler şekilde, EPO direncinin post-transplant anemi için önemli bir etken olduğunu ortaya koymaktadır.

Kronik inflamasyon ve kemik iliğini baskılayan immünsüpresif ajanlar, RAAS inhibitörleri, antibiyotiklerin EPO direncinde rol oynadığı bildirilmiştir [50, 115]. Çalışmamızda ise EPO/Hb oranı ile inflamasyon göstergeleri, ilaçlar, transplantasyonla ilişkili değişkenler, nakil öncesindeki renal replasman tedavileri, PTH dahil kemik mineral metabolizması göstergeleri arasında ilişki saptanmamıştır. Hastaların büyük çoğunluğu aynı immünsüpresif tedavileri almakta olduğu için, immünsüpresif ajan seçiminin EPO direncine etkisi güvenilir şekilde değerlendirilememiştir.

İmmünsüpresif ajanlar çeşitli mekanizmalarla anemiye yol açabilmektedir. Antiproliferatif ajanlar (AZA ve MMF), kemik iliğine direkt etkileri nedeniyle PTA gelişiminde rol oynamaktadır. Çalışmamızın bu kesitsel kısmında ise antiproliferatif ajan alanlarla almayan renal transplant olgularının hemoglobin konsantrasyonları arasında fark saptanmamış; bu ajanlarla post-transplant anemi arasında ilişki gösterilememiştir.

Siklosporin in vitro ortamda EPO salınımını inhibe etmektedir; takrolimus için ise benzer bir etki gösterilmemiştir [55]. Böbrek nakilli olguların kesitsel olarak ele alındığı bu incelemede, siklosporin almakta olan hastaların hemoglobin düzeyleri, takrolimus alanlardan daha düşük bulunmuştur. Siklosporin serum düzeyi ile hemoglobin konsantrasyonu arasında negatif bir ilişki izlenmiştir. Erken post-transplant anemide saptandığına benzer şekilde; siklosporinin hematolojik yan etkilerinin, takrolimustan daha fazla olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla siklosporin serum düzeyinin post-transplant anemiye etkisine dikkat çeken ilk çalışmadır.

Çalışmamız dahilindeki bu kesitsel incelemede de böbrek naklinden sonra sık kullanılan RAAS inhibitörleri, TMP-SMZ ve antiviral ajanlar; vitamin B12 ve folik asit eksikliği ve viral enfeksiyonlar ile anemi arasında ilişki gösterilememiştir.

Böbrek nakli uygulanmış pediatrik olgularda aneminin sıklığı ve risk faktörlerini araştıran bu çalışma, kesitsel ve boylamsal özelliklere sahip olması nedeniyle güvenilir sonuçlar sunmaktadır. Aynı zamanda pediatrik kronik böbrek hastaları ile böbrek nakli yapılmış olguları anemi açısından karşılaştıran az sayıda çalışmadan biridir. Olgu sayısının azlığı ve boylamsal olarak değerlendirilen verilerin geriye dönük elde edilmiş olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Çocuk ve adölesanlarda post-transplant anemi etiyolojisini aydınlatmak için, daha geniş örnekleme sahip, ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. SONUÇLAR

- ❑ Böbrek nakli uygulanmış hastalara ait en düşük hemoglobin konsantrasyonu nakilden sonraki gün ölçülmüştür. Böbrek naklinden hemen sonra, böbreğin ekskretuar işlevlerinde artış olmakta ancak hemoglobin konsantrasyonu aynı oranda artmamaktadır.
- ❑ İndüksiyon tedavisi alanların, nakilden sonraki ilk on beş günde hemoglobin konsantrasyonları daha düşüktür ve ATG'nin basiliksimaba oranla daha fazla hematolojik yan etkisi bulunmaktadır.
- ❑ Transplantasyondan sonra hastanede kalma süresi, nakilden hemen sonra gelişen anemi için belirleyici bir etkidir.
- ❑ Çalışmamızda erken post-transplant anemi prevalansı %54,8 ölçülmüş; böbrek naklinden hemen sonra anemik olanların %60'ının, erken post-transplant dönemde de anemisinin devam ettiği görülmüştür.
- ❑ Böbrek işlevleri, post-transplant anemi için önde gelen belirleyicilerdendir; GFR artışının hemoglobin konsantrasyonunu olumlu yönde etkilemektedir.
- ❑ Kadavradan nakil yapılan ve soğuk iskemi süresi daha uzun olan hastaların, erken post-transplant dönemde GFR düzeylerinde fark saptanmamış; ancak hemoglobin konsantrasyonları daha düşük bulunmuştur ve bu hastalarda EPO direncinin etkili olabileceği düşünülmüştür.
- ❑ Verici ile alıcı arasındaki HLA uyumu, erken post-transplant dönemde greft işlevlerini ve hemoglobin konsantrasyonunu olumlu yönde etkilemektedir.
- ❑ Erken post-transplant dönemde ve kesitsel incelemede, siklosporin alan olguların takrolimus alanlara oranla hemoglobin konsantrasyonları daha düşük saptanmış; siklosporin kullanımının post-transplant anemi için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür.
- ❑ Çalışmamızda geç post-transplant anemi prevalansı %52,9 ölçülmüştür.
- ❑ Daha erken yaşta böbrek nakli yapılan olgularda geç post-transplant anemi görülme sıklığı daha azdır.
- ❑ Hastaların büyük çoğunluğu aynı immünsüpresif tedavileri almakta olduğundan immünsüpresif seçiminin geç post-transplant anemi üzerine etkisi gösterilememiştir.

❑ Demir eksikliği hem erken hem geç post-transplant dönemde sıktır; ancak hemoglobin konsantrasyonu ile ilişkisi gösterilememiştir. Böbrek naklinden sonra demir durumunun değerlendirilmesi için transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyinden daha ideal göstergelere ihtiyaç vardır.

❑ Böbrek nakli sonrasında sık kullanılan antiviral ilaçlar, antibiyotikler ve RAAS inhibitörlerinin; CMV, EBV, BK virus enfeksiyonlarının; vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin anemi üzerine etkisi saptanmamıştır.

❑ Böbrek nakli uygulanmış olguların, hemoglobin konsantrasyonları, böbrek işlevleri denk kronik böbrek hastalarına oranla düşük saptanmış; post-transplant aneminin sadece böbrek işlevlerinin etkilenmesiyle açıklanamayacağı görülmüştür.

❑ Böbrek nakli uygulanmış olgular, kronik böbrek hastalarına göre daha iyi demir depolarına sahiptir.

❑ Endojen EPO direnci, post-transplant anemi için önemli bir etkidir. Çalışmamızda EPO direncinin altında yatan nedenler aydınlatılamamış olsa da immünsüpresif tedavinin bu direncin gelişmesinde etkili olduğu düşünülmüştür.

8.KAYNAKLAR

1. McDonald, S.P. and J.C. Craig, *Long-term survival of children with end-stage renal disease*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(26): p. 2654-2662.
2. Czyżewski, L., J. Sańko-Resmer, J. Wyzgał and A. Kurowski, *Assessment of health-related quality of life of patients after kidney transplantation in comparison with hemodialysis and peritoneal dialysis*. Annals of transplantation, 2014. **19**: p. 576-585.
3. Fujisawa, M., Y. Ichikawa, K. Yoshiya, S. Isotani, A. Higuchi, S. Nagano, et al., *Assessment of health-related quality of life in renal transplant and hemodialysis patients using the SF-36 health survey*. Urology, 2000. **56**(2): p. 201-206.
4. Yoo, K.D., C.T. Kim, M.-H. Kim, J. Noh, G. Kim, H. Kim, et al., *Superior outcomes of kidney transplantation compared with dialysis: An optimal matched analysis of a national population-based cohort study between 2005 and 2008 in Korea*. Medicine, 2016. **95**(33).
5. Neale, J. and A.C. Smith, *Cardiovascular risk factors following renal transplant*. World journal of transplantation, 2015. **5**(4): p. 183.
6. Yabu, J.M. and W.C. Winkelmayr, *Posttransplantation anemia: mechanisms and management*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2011. **6**(7): p. 1794-1801.
7. Sellares, J., D. De Freitas, M. Mengel, J. Reeve, G. Einecke, B. Sis, et al., *Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence*. American Journal of Transplantation, 2012. **12**(2): p. 388-399.
8. Stoumpos, S., A.G. Jardine and P.B. Mark, *Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation*. Transplant International, 2015. **28**(1): p. 10-21.
9. Kasiske, B.L., C. Guijarro, Z.A. Massy, M.R. Wiederkehr and J.Z. Ma, *Cardiovascular disease after renal transplantation*. Journal of the American Society of Nephrology, 1996. **7**(1): p. 158-165.
10. Borrows, R., M. Loucaidou, G. Chusney, S. Borrows, J.V. Tromp, T. Cairns, et al., *Anaemia and congestive heart failure early post-renal transplantation*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2007. **23**(5): p. 1728-1734.
11. Rigatto, C., P. Parfrey, R. Foley, C. Negrijn, C. Tribula and J. Jeffery, *Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship*

- with ischemic heart disease*. Journal of the American Society of Nephrology, 2002. **13**(4): p. 1084-1090.
12. Bamgbola, O.F., *Spectrum of anemia after kidney transplantation: pathophysiology and therapeutic implications*. Clinical transplantation, 2016. **30**(10): p. 1185-1194.
 13. Norman, J., C. Orphanides, P. Garcia and L. Fine, *Hypoxia-induced changes in extracellular matrix metabolism in renal cells*. Nephron Experimental Nephrology, 1999. **7**(5-6): p. 463-469.
 14. Nangaku, M., *Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure*. Journal of the American Society of Nephrology, 2006. **17**(1): p. 17-25.
 15. Radlowski, E.C. and R.W. Johnson, *Perinatal iron deficiency and neurocognitive development*. Frontiers in human neuroscience, 2013. **7**: p. 585.
 16. Kawada, N., T. Moriyama, N. Ichimaru, R. Imamura, I. Matsui, Y. Takabatake, et al., *Negative effects of anemia on quality of life and its improvement by complete correction of anemia by administration of recombinant human erythropoietin in posttransplant patients*. Clinical and experimental nephrology, 2009. **13**(4): p. 355.
 17. Atkinson, M.A. and B.A. Warady, *Anemia in chronic kidney disease*. Pediatric Nephrology, 2018. **33**(2): p. 227-238.
 18. Warady, B.A. and M. Ho, *Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis*. Pediatric Nephrology, 2003. **18**(10): p. 1055-1062.
 19. Miettinen, J., J. Tainio, T. Jahnukainen, M. Pakarinen, J. Lauronen and H. Jalanko, *Anemia and low-grade inflammation in pediatric kidney transplant recipients*. Pediatric Nephrology, 2017. **32**(2): p. 347-358.
 20. Yorgin, P.D., A. Belson, J. Sanchez, A.Y. Al Uzri, M. Sarwal, D.A. Bloch, et al., *Unexpectedly high prevalence of posttransplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients*. American journal of kidney diseases, 2002. **40**(6): p. 1306-1318.
 21. Chadban, S.J., L. Baines, K. Polkinghorne, A. Jefferys, S. Dogra, C. Kanganas, et al., *Anemia after kidney transplantation is not completely explained by reduced kidney function*. American journal of kidney diseases, 2007. **49**(2): p. 301-309.
 22. Galutira, P.J. and M. Del Rio, *Understanding renal posttransplantation anemia in the pediatric population*. Pediatric Nephrology, 2012. **27**(7): p. 1079-1085.

23. Vanrenterghem, Y., C. Ponticelli, J.M. Morales, D. Abramowicz, K. Baboolal, B. Eklund, et al., *Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey*. American Journal of Transplantation, 2003. **3**(7): p. 835-845.
24. Turkowski-Duhem, A., N. Kamar, O. Cointault, L. Lavayssiere, D. Ribes, L. Esposito, et al., *Predictive factors of anemia within the first year post renal transplant*. Transplantation, 2005. **80**(7): p. 903-909.
25. Mitsnefes, M.M., M. Subat-Dezulovic, P.R. Khoury, J. Goebel and C.F. Strife, *Increasing incidence of post-kidney transplant anemia in children*. American journal of transplantation, 2005. **5**(7): p. 1713-1718.
26. Kausman, J.Y., H.R. Powell and C.L. Jones, *Anemia in pediatric renal transplant recipients*. Pediatric Nephrology, 2004. **19**(5): p. 526-530.
27. Krischock, L.A., K.J. Van Stralen, E. Verrina, E.J. Tizard, M. Bonthuis, G. Reusz, et al., *Anemia in children following renal transplantation—results from the ESPN/ERA-EDTA Registry*. Pediatric nephrology, 2016. **31**(2): p. 325-333.
28. Merdin, A., S. Karagöz, F. Avcı, H. Kocak, A. Dinçkan and G. Süleymanlar, *Türkiye’de Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda Anemi Prevalansı*. Turkish Journal of Nephrology, 2014. **22**(2): p. 142-144.
29. Unal, A., M. Sipahioglu, M. Akcakaya, B. Tokgoz, T. Sav, O. Oymak, et al. *An underappreciated problem in renal transplant recipients: anemia*. in *Transplantation proceedings*. 2008. Elsevier.
30. Abacı, S., S. Alagoz, A. Salihoglu, S. Yalin, S. Gulcicek, M. Altiparmak, et al. *Assessment of anemia and quality of life in patients with renal transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 2015. Elsevier.
31. Kaplan Bulut, I., N. Dinçel and M.O. Bulut, *The Prevalance and Risk Factors of Anemia in Children with Renal Transplantation*. Turkish Journal of Pediatric Diseases, 2014. **1**: p. 12-16.
32. Beshara, S., G. Birgegård, J. Goch, J. Wahlberg, B. Wikström and B.G. Danielson, *Assessment of erythropoiesis following renal transplantation*. European journal of haematology, 1997. **58**(3): p. 167-173.
33. Jelkmann, W., *Regulation of erythropoietin production*. The Journal of physiology, 2011. **589**(6): p. 1251-1258.
34. Kalantzi, M., P. Kalliakmani, E. Papachristou, M. Papasotiriou, E. Savvidaki, V. Zavvos, et al. *Parameters influencing blood erythropoietin levels of renal transplant*

- recipients during the early post-transplantation period.* in *Transplantation proceedings*. 2014. Elsevier.
35. Sun, C.H., H. Ward, W.L. Paul, M.A. Koyle, N. Yanagawa and D.B. Lee, *Serum erythropoietin levels after renal transplantation*. New England Journal of Medicine, 1989. **321**(3): p. 151-157.
 36. Imoagene-Oyediji, A.E., S.E. Rosas, A.M. Doyle, S. Goral and R.D. Bloom, *Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality*. Journal of the American Society of Nephrology, 2006. **17**(11): p. 3240-3247.
 37. Shibagaki, Y. and A. Shetty, *Anaemia is common after kidney transplantation, especially among African Americans*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2004. **19**(9): p. 2368-2373.
 38. Chua, M.S., C. Barry, X. Chen, O. Salvatierra and M.M. Sarwal, *Molecular profiling of anemia in acute renal allograft rejection using DNA microarrays*. American Journal of Transplantation, 2003. **3**(1): p. 17-22.
 39. Sohal, A.S., A.S. Gangji, M.A. Crowther and D. Treleaven, *Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors*. Thrombosis research, 2006. **118**(3): p. 417-422.
 40. Weigert, A.L. and A.I. Schafer, *Uremic bleeding: pathogenesis and therapy*. The American journal of the medical sciences, 1998. **316**(2): p. 94-104.
 41. Kim, M.H., K.W. Jun, J.K. Hwang, J.I. Kim, B.H. Chung, B.S. Choi, et al., *Risk factors for postoperative bleeding in ABO-incompatible kidney transplantation*. Clinical transplantation, 2015. **29**(4): p. 365-372.
 42. Poesen, R., B. Bammens, K. Claes, D. Kuypers, Y. Vanrenterghem, D. Monbaliu, et al., *Prevalence and determinants of anemia in the immediate postkidney transplant period*. Transplant International, 2011. **24**(12): p. 1208-1215.
 43. Sert, I., H. Colak, C. Tugmen, S. Dogan and C. Karaca. *Anemia in living donor kidney transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 2013. Elsevier.
 44. Zheng, S., D.W. Coyne, H. Joist, R. Schuessler, A. Godboldo-Brooks, P. Ercole, et al., *Iron deficiency anemia and iron losses after renal transplantation*. Transplant International, 2009. **22**(4): p. 434-440.
 45. Raj, D.S. *Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2009. Elsevier.

46. Roy, C.N., *Anemia of inflammation*. ASH Education Program Book, 2010. **2010**(1): p. 276-280.
47. Jimeno, L., R. Rodado, M. Campos and M. Lanuza. *Iron deficiency—an underrecognized problem in nonanemic and erythrocytic kidney transplant recipients: risks and effects of ACEI and of iron treatment*. in *Transplantation proceedings*. 2005. Elsevier.
48. Schaeffer, R. and L. Schaeffer, *Evaluation of iron status in renal failure patients*. *Kidney Int*, 1999. **55**(Suppl 69): p. S44-S48.
49. Miles, A., M.S. Markell, P. Daskalakis, N.B. Sumrani, J. Hong, B.G. Sommer, et al., *Anemia following renal transplantation: erythropoietin response and iron deficiency*. *Clinical transplantation*, 1997. **11**(4): p. 313-315.
50. Krause, I., M. Davidovits, H. Tamary, M. Yutcis and A. Dagan, *Anemia and markers of erythropoiesis in pediatric kidney transplant recipients compared to children with chronic renal failure*. *Pediatric transplantation*, 2016. **20**(7): p. 958-962.
51. Lorenz, M., J. Kletzmayr, A. Perschl, A. Furrer, W.H. Hörl and G. Sunder-Plassmann, *Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2002. **13**(3): p. 794-797.
52. Wish, J.B., *Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2006. **1**(Supplement 1): p. S4-S8.
53. Mahmud, S., R. Aziz, E. Ahmed, F. Akhtar, M. Zafar, A. Naqvi, et al. *Anemia characteristics after renal transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 2002. Elsevier.
54. Winkelmayr, W.C., R. Kewalramani, M. Rutstein, S. Gabardi, T. Vonvisger and A. Chandraker, *Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004. **15**(5): p. 1347-1352.
55. Al-Uzri, A., P.D. Yorgin and P.J. Kling, *Anemia in children after transplantation: etiology and the effect of immunosuppressive therapy on erythropoiesis*. *Pediatric transplantation*, 2003. **7**(4): p. 253-264.
56. Jacobson, P.A., D. Schladt, W.S. Oetting, R. Leduc, W. Guan, A.J. Matas, et al., *Genetic determinants of mycophenolate related anemia and leukopenia following transplantation*. *Transplantation*, 2011. **91**(3): p. 309.

57. Lin, C.-C., K.-L. King, Y.-W. Chao, A.H. Yang, C.-F. Chang and W.-C. Yang, *Tacrolimus-associated hemolytic uremic syndrome: a case analysis*. Journal of nephrology, 2003. **16**(4): p. 580-585.
58. Grinyo, J. and J. Cruzado, *Mycophenolate mofetil and sirolimus combination in renal transplantation*. American journal of transplantation, 2006. **6**(9): p. 1991-1999.
59. Sofroniadou, S., T. Kassimatis and D. Goldsmith, *Anaemia, microcytosis and sirolimus—is iron the missing link?* Nephrology Dialysis Transplantation, 2010. **25**(5): p. 1667-1675.
60. Maiorano, A., G. Stallone, A. Schena, B. Infante, P. Pontrelli, F.P. Schena, et al., *Sirolimus interferes with iron homeostasis in renal transplant recipients*. Transplantation, 2006. **82**(7): p. 908-912.
61. Yang, Y., B. Yu and Y. Chen, *Blood disorders typically associated with renal transplantation*. Frontiers in cell and developmental biology, 2015. **3**: p. 18.
62. Macdougall, I.C., *The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in the response to epoetin*. Nephrology Dialysis Transplantation, 1999. **14**(8): p. 1836-1841.
63. Mix, T.C.H., W. Kazmi, S. Khan, R. Ruthazer, R. Rohrer, B.J. Pereira, et al., *Anemia: a continuing problem following kidney transplantation*. American Journal of Transplantation, 2003. **3**(11): p. 1426-1433.
64. Balfour Jr, H.H., *Antiviral drugs*. New England Journal of Medicine, 1999. **340**(16): p. 1255-1268.
65. Reindl-Schwaighofer, R. and R. Oberbauer, *Blood disorders after kidney transplantation*. Transplantation Reviews, 2014. **28**(2): p. 63-75.
66. Eid, A.J., R.A. Brown, R. Patel and R.R. Razonable, *Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases*. Clinical infectious diseases, 2006. **43**(1): p. 40-48.
67. Aydin, Z., A.J. van Zonneveld, J.W. de Fijter and T.J. Rabelink, *New horizons in prevention and treatment of ischaemic injury to kidney transplants*. 2006, Oxford University Press.
68. Mehrabi, A., Z.A. Mood, M. Sadeghi, B. Schmied, S. Müller, T. Welsch, et al., *Thymoglobulin and ischemia reperfusion injury in kidney and liver transplantation*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2007. **22**(suppl_8): p. viii54-viii60.

69. Imamović, G., E. Zerem, S. Omerović, E. Osmanović and E. Hodžić, *The possible role of early post-transplant inflammation in later anemia in kidney transplant recipients*. Bosnian journal of basic medical sciences, 2009. **9**(4): p. 307.
70. Ganz, T., *Hepcidin and iron regulation, 10 years later*. Blood, 2011. **117**(17): p. 4425-4433.
71. Verghese, P., K. Gillingham, A. Matas, S. Chinnakotla and B. Chavers, *Post-transplant blood transfusions and pediatric renal allograft outcomes*. Pediatric transplantation, 2016. **20**(7): p. 939-945.
72. Chhabra, D., M. Grafals, A.I. Skaro, M. Parker and L. Gallon, *Impact of anemia after renal transplantation on patient and graft survival and on rate of acute rejection*. Clinical journal of the American Society of Nephrology, 2008. **3**(4): p. 1168-1174.
73. Molnar, M., M. Czira, C. Ambrus, L. Szeifert, A. Szentkiralyi, G. Beko, et al., *Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients—a prospective cohort study*. American Journal of Transplantation, 2007. **7**(4): p. 818-824.
74. Heinze, G., C. Mitterbauer, H. Regele, R. Kramar, W.C. Winkelmayr, G.C. Curhan, et al., *Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation*. Journal of the American Society of Nephrology, 2006. **17**(3): p. 889-899.
75. Gafter-Gvili, A., I. Ayalon-Dangur, L. Cooper, T. Shochat, R. Rahamimov, U. Gafter, et al., *Posttransplantation anemia in kidney transplant recipients: A retrospective cohort study*. Medicine, 2017. **96**(32).
76. Rigatto, C., R. Foley, J. Jeffery, C. Negrijn, C. Tribula and P. Parfrey, *Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia*. Journal of the American Society of Nephrology, 2003. **14**(2): p. 462-468.
77. Demirci, B.G., S. Sezer, C. Sayin, E. Tural, M. Uyar, F.O. Acar, et al. *Post-transplantation anemia predicts cardiovascular morbidity and poor graft function in kidney transplant recipients*. in *Transplantation proceedings*. 2015. Elsevier.
78. Kamar, N., L. Rostaing, S. Ignace and E. Villar, *Impact of post-transplant anemia on patient and graft survival rates after kidney transplantation: a meta-analysis*. Clinical transplantation, 2012. **26**(3): p. 461-469.
79. Gheith, O., E. Wafa, N. Hassan, A. Mostafa, H.A. Sheashaa, K. Mahmoud, et al., *Does posttransplant anemia at 6 months affect long-term outcome of live-donor*

- kidney transplantation? A single-center experience. Clinical and experimental nephrology*, 2009. **13**(4): p. 361.
80. Schjelderup, P., D.O. Dahle, H. Holdaas, G. Mjøen, G. Nordby, S. Abedini, et al., *Anemia is a predictor of graft loss but not cardiovascular events and all-cause mortality in renal transplant recipients: follow-up data from the ALERT study. Clinical transplantation*, 2013. **27**(6): p. E636-E643.
 81. Huang, Z., T. Song, L. Fu, Z. Rao, D. Zeng, Y. Qiu, et al., *Post-renal transplantation anemia at 12 months: prevalence, risk factors, and impact on clinical outcomes. International urology and nephrology*, 2015. **47**(9): p. 1577-1585.
 82. Winkelmayr, W.C., A. Chandraker, M. Alan Brookhart, R. Kramar and G. Sunder-Plassmann, *A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. Nephrology Dialysis Transplantation*, 2006. **21**(12): p. 3559-3566.
 83. Franco, P.G., L.A. Pasquini, M.J. Pérez, M.V. Rosato-Siri, L. Silvestroff and J.M. Pasquini, *Paving the way for adequate myelination: The contribution of galectin-3, transferrin and iron. FEBS letters*, 2015. **589**(22): p. 3388-3395.
 84. Schwartz, G.J., A. Muñoz, M.F. Schneider, R.H. Mak, F. Kaskel, B.A. Warady, et al., *New equations to estimate GFR in children with CKD. Journal of the American Society of Nephrology*, 2009. **20**(3): p. 629-637.
 85. Organization, W.H., *World declaration and plan of action for nutrition. 1992: Food and Agriculture Organization of the United Nations.*
 86. Cook, J. *Clinical evaluation of iron deficiency. in Seminars in hematology.* 1982.
 87. Rao, M., N. Muirhead and U. Buoncristiani, *Management of anemia, in Daily and Nocturnal Hemodialysis.* 2004, Karger Publishers. p. 69-74.
 88. Pollock, P.S., D.W. Swinkels, C. Wanner, G. Weiss and M. Glenn, *Iron Management in Chronic Kidney Disease: Report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference.* 2014.
 89. Molnar, M.Z., A.G. Tabak, A. Alam, M.E. Czira, A. Rudas, A. Ujszaszi, et al., *Serum erythropoietin level and mortality in kidney transplant recipients. Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2011. **6**(12): p. 2879-2886.
 90. Otukesh, H., R. Hosein, S.M. Fereshtehnejad, A. Riahifard, A. Basiri, N. Simforoosh, et al., *Short-term and long-term effects of slow graft function on graft survival in pediatric live donor renal transplantation. Pediatric transplantation*, 2010. **14**(2): p. 196-202.

91. Rostami, Z., N. Shafighi, M.M. Baghersad and B. Einollahi, *Risk Factors for Immediate Anemia in Renal Transplant Recipients: A Single-Center Experience*. Transplantation Proceedings, 2011. **43**: p. 581-583.
92. Brennan, D.C., J.A. Daller, K.D. Lake, D. Cibrik and D.D. Castillo, *Rabbit Antithymocyte Globuline versus Basiliximab in Renal Transplantation*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(19): p. 1967-1977.
93. Ruggenenti, P., I. Codreanu, P. Cravedi, A. Perna, E. Gotti and G. Remuzzi, *Basiliximab combined with low-dose rabbit anti-human thymocyte globulin: A possible further step toward effective and minimally toxic T cell-targeted therapy in kidney transplantation*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2006. **1**(3): p. 546-554.
94. Djamali, A., Y.T. Becker, W.D. Simmons, C.A. Johnson, N. Premasathian and B.N. Becker, *Increasing hematocrit reduces early posttransplant cardiovascular risk in diabetic transplant recipients1*. Transplantation, 2003. **76**(5): p. 816-820.
95. Molnar, M.Z., I. Mucsi, I.C. Macdougall, J.E. Marsh, M. Yaqoob, J. Main, et al., *Prevalence and management of anaemia in renal transplant recipients: data from ten European centres*. Nephron Clinical Practice, 2011. **117**(2): p. c127-c134.
96. Malyszko, J., J. Malyszko, K. Pawlak and M. Mysliwiec. *Hepcidin, an acute-phase protein and a marker of inflammation in kidney transplant recipients with and without coronary artery disease*. in *Transplantation proceedings*. 2006. Elsevier.
97. Mehra, N. and G.C.L. Col, *Importance of Donor Selection in Renal Transplantation* Medical Journal Armed Forces India, 1994. **50**(3): p. 205-210.
98. Terasaki, P., *Histocompatibility testing in transplantation*. Archives of pathology & laboratory medicine, 1991. **115**(3): p. 250-254.
99. Peter, C., K. Latta, D. Graf, G. Offner and J. Brodehl, *Does tacrolimus cause more severe anemia than cyclosporine A in children after renal transplantation?* Transplant International, 1998. **11**(1): p. S328-S330.
100. Van Loo, A., R. Vanholder, P. Bernaert, J. De Roose and N. Lameire, *Recombinant human erythropoietin corrects anaemia during the first weeks after renal transplantation: a randomized prospective study*. Nephrology Dialysis Transplantation, 1996. **11**(9): p. 1815-1821.
101. Moore, L.W., S. Smith, R. Winsett, S. Acchiardo and A.O. Gaber, *Factors affecting erythropoietin production and correction of anemia in kidney transplant recipients*. Clinical transplantation, 1994. **8**(4): p. 358-364.

102. Abedini, S., I. Holme, W. März, G. Weihrauch, B. Fellström, A. Jardine, et al., *Inflammation in renal transplantation*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2009. **4**(7): p. 1246-1254.
103. Van Ree, R.M., L.H. Oterdoom, A.P. De Vries, R.T. Gansevoort, J.J.H. van der Heide, W.J. van Son, et al., *Elevated levels of C-reactive protein independently predict accelerated deterioration of graft function in renal transplant recipients*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2006. **22**(1): p. 246-253.
104. Hutchison, F.N. and W.J. Jones, *A cost-effectiveness analysis of anemia screening before erythropoietin in patients with end-stage renal disease*. American journal of kidney diseases, 1997. **29**(5): p. 651-657.
105. Grossman, A., I. Ayalon-Dangur, L. Cooper, T. Shohat, R. Rahamimov, E. Mor, et al., *Association between anemia at three different time points and new-onset diabetes after kidney transplantation—a retrospective cohort study*. Endocrine research, 2018. **43**(2): p. 90-96.
106. Brunner, B., G. Kropshofer, H. Ellemunter, A. Brunner, T. Mueller, R. Margreiter, et al., *Severe cold agglutinin disease caused by recurrent monomorphic Epstein–Barr virus (EBV)-associated post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD), clonally related to an EBV-negative plasmacytic hyperplasia in a pediatric multivisceral organ transplant recipient*. Pediatric transplantation, 2007. **11**(5): p. 547-551.
107. Eschbach, J.W. and J.W. Adamson, *Anemia of end-stage renal disease (ESRD)*. Kidney international, 1985. **28**(1): p. 1-5.
108. Zaritsky, J., B. Young, H.-J. Wang, M. Westerman, G. Olbina, E. Nemeth, et al., *Hepcidin—a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2009. **4**(6): p. 1051-1056.
109. Zaritsky, J., B. Young, B. Gales, H.-J. Wang, A. Rastogi, M. Westerman, et al., *Reduction of serum hepcidin by hemodialysis in pediatric and adult patients*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2010. **5**(6): p. 1010-1014.
110. Sangkhae, V. and E. Nemeth, *Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin*. Advances in Nutrition: An International Review Journal, 2017. **8**(1): p. 126-136.
111. Atkinson, M.A., J.Y. Kim, C.N. Roy, B.A. Warady, C.T. White and S.L. Furth, *Hepcidin and risk of anemia in CKD: a cross-sectional and longitudinal analysis in the CKiD cohort*. Pediatric Nephrology, 2015. **30**(4): p. 635-643.

112. Tran, T.N., S.K. Eubanks, K.J. Schaffer, C.Y. Zhou and M.C. Linder, *Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron*. Blood, 1997. **90**(12): p. 4979-4986.
113. Sinnamon, K.T., A.E. Courtney, A.P. Maxwell, P.T. McNamee, G. Savage and D.G. Fogarty, *Level of renal function and serum erythropoietin levels independently predict anaemia post-renal transplantation*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2007. **22**(7): p. 1969-1973.
114. Nampoory, M., K. Johnny, N. Al-Hilali, M. Seshadri and A. Kanagasabhapathy, *Erythropoietin deficiency and relative resistance cause anaemia in post-renal transplant recipients with normal renal function*. Nephrology Dialysis Transplantation, 1996. **11**(1): p. 177-181.
115. Wagner, M., A. Alam, J. Zimmermann, K. Rauh, A. Koljaja-Batzner, U. Raff, et al., *Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2011. **6**(7): p. 1573-1579.

EK-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Böbrek nakli uygulanmış olan hastalarda kansızlık (anemi) sık görülen bir durumdur. Hastaların nakil sonrası, böbrek işlevlerinin yeterli olmaması, kullanmak zorunda olduğu ilaçların yan etkisi, demir eksikliği, enfeksiyonlar gibi pek çok etkene bağlı gelişebilir. Aneminin, hastanın ve nakledilmiş olan böbreğin ileri dönemde sağ kalımını etkilediği, kalp ve damar hastalıklarına (sol kalp duvarlarında genişleme, kalp yetersizliği) zemin hazırladığı, yaşam kalitesini azalttığı düşünülmektedir. Uzun dönemde sağ kalımı etkileyecek sonuçlara yol açan, tedavi edilebilir bir durum olan aneminin, hangi etkenlere bağlı geliştiği ve kendi hasta grubumuzdaki sıklığını araştırmak için yeni bir çalışma yapmaktayız. Çalışmanın ismi "Renal transplant olgularında posttransplant anemi prevalansı ve risk faktörleri" dir. Bu çalışmayla böbrek nakli sonrasında anemiye neden olabilecek etkenlerin tanımlanmasıyla, aneminin önlenmesinin ve tedavisinin mümkün olacağı ve uzun dönemde böbrek nakli yapılmış hastaların ve nakil böbreklerin sağ kalımına katkı sağlanacağını öngörmekteyiz.

Bu çalışmaya katıldığınızda maruz kalacağınız herhangi bir risk veya çalışmaya katılmanın yol açacağı bir rahatsızlık olmayacaktır. Çalışma dahilinde, poliklinik kontrolü sırasında hastalardan bir defa kan alınacak, kan alma işlemi dışında herhangi bir girişimsel işlem yapılmayacaktır. Alınan kan örneklerinden, anemi gelişme mekanizmalarının birkaçı için önemli göstergeler olan, eritropoetin, hepsidin ve interlökin-6 düzeyi ölçülecektir. Sizin herhangi bir sorumluluğunuz olmayacaktır. Bu çalışmaya katılmak için herhangi bir ücret istenmeyecek, çalışmaya katıldığınız için ödeme de yapılmayacaktır. Bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kurumu (SGK)' dan da herhangi bir ücret alınmayacaktır.

Çalışmamıza yaklaşık 70 hasta alınması planlanmıştır. Çalışma süresi 12 ay olarak planlanmıştır.

Araştırmaya katılmak sizin isteğinize bağlıdır. İsteddiğiniz zaman ,herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hak kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin sizin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimleri bulunacaktır. Ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla siz veya yasal temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız. İlgili mevzuat gereğince kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz ve yasal temsilciniz zamanında bilgilendirileceksiniz. Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir yan etki hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için temasa geçebileceğiniz kişi, Dr. Çiğdem Oruç'tur. Kişinin 05356453653 numaralı telefonundan kendisine ulaşabilirsiniz.

‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana ,yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. ‘

‘Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.’

‘Elde edilen bilgi ve materyallerin gelecekte başka araştırmalarda kullanılmasını kabul ediyorum.’

Gönüllünün ;

Adı soyadı:

Tarih:

İmza:

Yasal temsilcisinin ;

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırmacının ;

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza: