



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ  
ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**BÖBREK NAKLİ SONRASI MAGNEZYUM  
DÜZEYİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN GLUKOZ  
METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİSİNİN  
İNCELENMESİ**

**RAFET OFLAZ**

**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**BURSA-2019**





T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**BÖBREK NAKLİ SONRASI MAGNEZYUM DÜZEYİNDEKİ  
DEĞİŞİKLİKLERİN GLUKOZ METABOLİZMASI ÜZERİNE  
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Rafet OFLAZ**

**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**DANIŞMAN:**

**Doç.Dr. Bülent GÖREN**

**HDP(T)-2016/59- Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi**

**BURSA-2019**

**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**




**ETİK BEYANI**

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “Böbrek nakli sonrası magnezyum düzeyindeki değişikliklerin glukoz metabolizması üzerine etkisinin incelenmesi” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

**Rafet OFLAZ**  
**Tarih ve İmza**

## SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Rafet OFLAZ tarafından hazırlanan “Böbrek Nakli Sonrası Magnezyum Düzeyindeki Değişikliklerin Glukoz Metabolizması Üzerine Etkisinin İncelenmesi” konulu Yüksek Lisans tezi 14/06/2019 günü, 13:00-14:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Tez Danışmanı	Doç.Dr. Bülent GÖREN	
Üye	Prof.Dr. Alparslan ERSOY	
Üye	Prof.Dr. Ersin Oğuz KOYLU	
Üye		
Üye		

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..... tarih ve ..... sayılı toplantısında alınan ..... numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Gülşah ÇEÇENER  
Enstitü Müdürü

## TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

15/05/2019

**Adı Soyadı:** Rafet OFLAZ

**Anabilim Dalı:** Fizyoloji Anabilim Dalı

**Tez Konusu:** Böbrek nakli sonrası magnezyum düzeyindeki değişikliklerin glukoz metabolizması üzerine etkisinin incelenmesi

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>ACIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

### DANIŞMAN ONAYI

**Unvanı Adı Soyadı:** Doç. Dr. Bülent GÖREN

**İmza:**

Uludağ Üniversitesi  
Sağ. Uyg. ve Ars. Merkezi  
Doç. Dr. Bülent GÖREN  
Dip. No: 25090553  
Dip. Tes. No: 42652  
Fizyoloji Uzmanı

## İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYAN.....	II
KABUL ONAY.....	III
TEZ KONTROL BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TÜRKÇE ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	3
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri ve Nedenleri.....	3
2.3. Kronik Böbrek Hastalığı Sıklığı.....	5
2.4. Renal Replasman Tedavileri.....	6
2.5. Böbrek Nakli.....	8
2.6. Böbrek Nakli Tarihçesi.....	8
2.7. İmmünoşüpresyon.....	9
2.8. İmmün Baskılayıcı Tedaviler.....	10
2.8.1. İndüksiyon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	11
2.8.1.1. Anti-Timosit Globulin.....	11
2.8.1.2. Basiliksımab.....	11
2.8.2. İdame Tedavisi ve Akut Rejeksiyon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	12
2.8.2.1. Kortikosteroidler.....	12
2.8.2.2. Antiproliferatif Ajanlar.....	12
2.8.2.3. mTOR İnhibitörleri.....	13
2.8.2.4. Kalsinörin İnhibitörleri.....	13
2.9. İmmünoşüpresif İlaç Toksisiteleri.....	15
2.10. Böbrek Nakli Sonrası Gelişen Komplikasyonlar.....	15
2.11. Böbrek Nakli Sonrası Gelişen Hipomagnezemi.....	16
2.11.1. Magnezyum.....	16
2.11.2. Magnezyum Emilimi.....	17
2.11.3. Hipomagnezemi.....	18
2.12. Böbrek Nakli Sonrası Gelişen Diabetes Mellitus.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
3.1. Verilerin Toplanması.....	22
3.2. Hastaların Gruplandırılması ve İncelenen Parametreler.....	23
3.3. İmmünoşüpresif Tedavi Rejimi.....	23
3.4. Ölçüm Metodları.....	24
3.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	24
4. BULGULAR.....	26
4.1. Demografik ve Klinik Bulgular.....	26
4.2. Hastaların Nakil Bilgileri ve İmmünolojik Profilleri.....	27
4.3. Hastaların Nakil Sonrası Dönemdeki İmmünoşüpresif Tedavileri.....	28
4.4. Hastaların Ağırlık, Beden Kitle İndeksi ve Vital Bulguların Analizi.....	29
4.5. Hastaların Böbrek Fonksiyon Testlerinin Analizi.....	30

4.6. Hastaların Metabolik Testlerinin Analizi.....	32
4.7. Hastaların Korelasyon Analizleri.....	37
4.8. Hasta ve Graft Sağkalımları.....	38
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	39
6. KAYNAKLAR.....	47
7. SİMGELER ve KISALTMALAR.....	55
8. EKLER.....	57
9. TEŞEKKÜR.....	64
10. ÖZGEÇMİŞ.....	65



## ÖZET

Bu çalışmada, böbrek nakli sonrası magnezyum ile glukoz ve insülin düzeylerindeki değişiklikler arasındaki ilişki ve immünsüpresif ilaçların bu parametreler üzerine etkisi araştırılmıştır.

Böbrek nakli yapılan 38 hasta (14 kadın, 24 erkek) çalışmaya dahil edildi. Üç aylık dönemde magnezyum ( $Mg^{+2}$ ), glukoz, insülin ve insülin direnci (HOMA-IR) ölçüldü. Hastalar iki gruba bölündü (takrolimus-TAC ve siklosporin-CsA).

Tüm hastalarda bazale göre post-op serum  $Mg^{+2}$  değerleri anlamlı azaldı, ancak post-op 1 ve 3. ay değerleri arasında fark yoktu. CsA ve TAC gruplarında pre-op değerler ile karşılaştırıldığında  $Mg^{+2}$  değerleri anlamlı düştü. TAC grubundaki post-op 1. ay ve 3. ayda  $Mg^{+2}$  düzeylerindeki azalma CsA grubundan daha fazlaydı. Hipomagnezemi sıklığı pre-op %5,3, 1. ayda %81,6 ve 3. ayda %78,9 bulundu. Post-op 3. ayda hipomagnezemi oranı TAC grubunda (%85,5), CsA (%58,3) grubundan daha yüksekti ( $p=0,034$ ). Post-op insülin ve HOMA-IR değerleri anlamlı artar iken açlık kan glukozu anlamlı değişmedi. Sadece TAC grubunda serum insülin, açlık kan glukozu ve HOMA-IR değerleri, pre-op ile karşılaştırıldığında post-op 3. ayda anlamlı daha yüksekti. CsA grubuyla karşılaştırıldığında TAC grubunda post-op 3. ay glukoz değerleri (-%7,2'ye karşılık %8,4,  $p=0,046$ ) daha anlamlı arttı. Ancak CsA ve TAC gruplarında post-op 3. ayda insülin ve HOMA-IR değerlerindeki değişiklikler benzerdi. İnsülin direnci olan hasta sayısı TAC grubunda nakil öncesi %11,5'ten, BN sonrası %50'ye yükseldi. CsA grubunda ise %50'den %33,3'e düştü.

Sonuç olarak çalışmamızda böbrek nakli sonrası hiperglisemi, insülin direnci artışı ve hipomagnezemi sıklığı artmaktadır. Hipomagnezemi etki TAC ile daha belirgindir. Böbrek nakli sonrası hiperglisemi, insülin direnci artışı ve hipomagnezemi TAC kullanımı ile ilişkili olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek nakli, Hipomagnezemi, Kalsinörin inhibitörü, İnsülin Direnci, Diabetes Mellitus



## İNGİLİZCE ÖZET

### **Investigation of the effect of changes in magnesium level on the glucose metabolism after kidney transplantation**

In this study we aimed to investigate the correlation between the post op magnesium levels and the changes in the levels of the glucose and insulin after the kidney transplantation; and the effects of the immunosuppressive drugs to these parameters.

Study included 38 patients (14 women, 24 men) who have undergone a kidney transplantation. Patients' Mg, glucose, insulin and insulin resistance (HOMA-IR) levels had been measured and recorded for 3 months. Patients were divided into two groups (Tacrolimus-TAC and Siklosporin-CsA). The Mg levels of all patients significantly decreased in compared to basal serum levels of Mg. On the other hand there are no differences between the levels of the first and third month measures.

The magnesium levels of the CsA and TAC groups significantly decreased in compared to their pre op measures. The decrease of the TAC group post op serum Mg level measures in the first month and the third month were greater than the decrease in the levels of the CsA group. Frequency of hypomagnesemia were detected as 5.3% in pre-op measures, in the first month as 81.6%, in the third month as 78.9%. TAC group's the third month post-op hypomagnesemia ratio (85.5%) was greater than CsA group's ratio (58.3) ( $p=0.034$ ) Significant increases were detected on post-op Insulin and Homeostasis model assesment insulin resistance (HOMA-IR) values, but there were not meaningfull changes in prepirandial blood glucose levels. Only TAC group's serum insulin, Prepirandial blood glucose level and HOMA-IR values were significantly increased in the post-op third month in comparison with the pre-op values. TAC group's post-op third month glucose levels were signaficantly increased in compared to CsA group (-7.2% to 8.4%,  $p=0.046$ ). But, the changes of both two groups' insulin and HOMA-IR levels in the third month were similar. The number of patients with insulin resistance in TAC group increased from 11.5% (preop) to 50% (post op). On the other hand, the number of the CsA group patients with insulin resistance decreased from 50% to 33.3%.

In conclusion, frequency of hyperglisemia, insulin resistance and hypomagnesimia were increased after kidney transplantation. Hypomagnesimia was observed to be more common in TAC group than CsA group. According to our study, increase in frequency of hyperglisemia, insulin resistance and hypomagnesimia after the kidney transplatation could be related with Tacralimus use.

**Keywords:** Kidney transplantation, Hypomagnesemia, Calcineurin inhibitor, Insulin Resistance, Diabetes Mellitus

## 1. GİRİŞ

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH), birey, aile ve toplum tarafından psikolojik, sosyal ve ekonomik sonuçları ağır olan bir hastalıktır. Aynı zamanda bir ülkedeki sağlık hizmetlerinin kalite, yeterlilik ve organizasyon gücünün sınındığı en ciddi hastalıklardan birini oluşturmaktadır. Tüm böbrek fonksiyonlarının yitirildiği aşamada böbreğin süzme fonksiyonlarını diyaliz, endokrin fonksiyonlarını ise hormonal replasman tedavisi uygulayarak hastaya en uzun ve maksimum kaliteli bir yaşam sunabilmek tedavideki esas amaçtır. En seçkin tedavi seçeneği ise hastaya yeni bir böbrek kazandırmaktır (Türkmen, 2010).

Böbrek nakli (BN) iki şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Birincisi; yoğun bakım şartlarında respiratuar dediğimiz solunum cihazına bağlı merkezi sinir sisteminde yer alan beyin, beyin sapı ve serebellumun geriye dönüşümsüz olarak fonksiyonlarını yitirmesi ile karakterize beyin ölümü dediğimiz klinik tanının konması ile aile yakınlarının organlarını bağışması suretiyle donör olarak adlandırılan kadavra kaynaklı nakli, ikincisi ise; birinci dereceden dördüncü dereceye kadar kan ve kayın hısımlarından yapılabilen canlı vericili BN'dir.

Son yıllarda immünsüpresif ilaç protokollerinin gelişmesiyle BN en popüler renal replasman tedavisi (RRT) haline gelmiştir. BN sonrası erken dönemde farklı medikal ve cerrahi komplikasyonların yanı sıra kullanılan bu bağışıklık baskılayan ilaçların yan etkileri sonucu metabolik komplikasyonlarda gelişebilmektedir (Pham ve ark., 2011). BN sonrası yeni diabetes mellitus (DM) gelişiminin arttığı, prevalansın %4 ila %40 arasında değiştiği bildirilmektedir (Sinangil ve ark., 2016). Bu durumun ortaya çıkmasında hasta yaşı, vücut ağırlığı, kadaverik vericiden nakil gibi risk faktörleri tanımlanmıştır. Ayrıca kullanılan steroid ve kalsinörin inhibitörleri de bu duruma katkıda bulunabilmektedir.

Magnezyum ( $Mg^{+2}$ ) insan vücudunda hücre içi alanda hücre dışına göre daha çok bulunan önemli bir esansiyel elementtir.  $Mg^{+2}$  eksikliği, ateroskleroz,

hipertansiyon, dislipidemi, hipoglisemi, osteoporoz, DM gibi hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Karaman ve ark., 2014; Solak Görmüş ve Ergene, 2003). İnsülin direnci ve diyabet gelişiminde nedensel bir role sahip olabileceği düşünülen hipomagnezemi, BN sonrasında hastalarda sık görülebilen bir durumdur. Hipomagnezemi hücrel glukoz transportunu ve insülin-insülin reseptörü etkileşimlerini değiştirerek insülin duyarlılığını azalttığı bildirilmektedir (Cheungpasitporn ve ark., 2016). Ayrıca deneysel çalışmalarda insülin sekresyonunu da azalttığı gösterilmiştir. Bu hastalarda kullanılan kalsinörin inhibitörleri (CNI) distal toplayıcı tübüllerde renal  $Mg^{+2}$  kaybına yol açabilir.

Bu çalışmada, BN sonrası  $Mg^{+2}$  düzeyindeki değişikliklerin glukoz metabolizması üzerine etkisinin incelenmesi hedeflenmiş olup, çalışmamızda BN yapılacak olan son dönem böbrek hastalarının nakil sonrası  $Mg^{+2}$  düzeyi ile glukoz ve insülin düzeylerindeki değişiklikler arasındaki ilişkinin varlığının incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca kullanılacak immünosüpresif ilaçlar gibi DM gelişiminde etkili diğer faktörler de değerlendirilecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve geri dönüşümsüz bozulma hali olarak tanımlanabilir (Vanholder ve ark., 1994). KBH, GFH'nın 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altına düşmesiyle, yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan ya da görüntüleme testlerinde bozukluklar ve altta yatan etiyolojik faktörlerden bağımsız olarak en az 3 ay süren geri dönüşümsüz böbrek hasarı olarak tanımlanmaktadır (KDIGO, 2013).

### 2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri ve Nedenleri

Geri dönüşümsüz, ilerleyici nefron kaybıyla karakterize KBH'da evrensel bir tanı, takip ve tedavi şeması belirlemek amacıyla Ulusal Böbrek Vakfı (NKF/National Kidney Foundation) tarafından, KBH sınıflandırması yapılmıştır. KBH evrelemesi hesaplanan GFH değerine ve klinik seyir ve yetmezlik düzeyini belirlemek amacıyla beş evrede yapılmaktadır (Tablo 1). Yapılan bu sınıflandırma ile hastalığın evrelerine göre prevalansı, hastalık evresi ile klinik yansıması arasındaki ilişki, verilen tedavinin hastalığın ilerlemesi üzerine etkisi gibi parametreler daha objektif olarak takip edilebilmektedir. KBH'ye yol açan hastalıklar Tablo 2'de sınıflandırılmıştır.

**Tablo 1:** Kronik böbrek hastalığının evreleri (KDIGO, 2013)

Evre	Tanımlama	GFH (mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> )
1	GFH normal ya da artmış, böbrek hasarı bulguları mevcut	≥90
2	Hafif azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı bulguları mevcut	60-89
3	Orta derecede azalmış GFH	30-59
4	İleri derecede azalmış GFH	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15 veya diyaliz

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

**Tablo 2:** Kronik böbrek hastalığının başlıca nedenleri (Maxine ve Stephen, 2015)

<b>Glomerülopatiler</b>
Primer glomerüler hastalıklar Fokal ve segmental glomerüloskleroz Membranoproliferatif glomerülonefrit Immünglobulin A nefropatisi Membranöz nefropati
Sekonder glomerüler hastalıklar Diyabetik nefropati Amiloidoz Postenfeksiyöz glomerülonefrit HIV ilişkili nefropati Kollajen vasküler hastalıklar Orak hücreli anemi HIV ilişkili membranoproliferatif glomerülonefrit
<b>Tübulointerstisyel nefrit</b>
İlaç hipersensivitesi Ağır metaller Analjezik nefropatisi Kronik pyelonefrit
<b>Hereditör hastalıklar</b>
Polikistik böbrek hastalığı Medüller kistik hastalık Alport sendromu
<b>Obstrüktif nefropatiler</b>
Prostatik hastalıklar Nefrolitiazis Retroperitoneal fibrozis veya tümör
<b>Vasküler hastalıklar</b>
Hipertansif nefroskleroz Renal arter stenozu

HIV: Human immunodeficiency virus

Kronik böbrek hastalığı, polikistik böbrek hastalığı gibi primer böbrek hastalıklarının sonucu veya DM ve hipertansiyon (HT) gibi sistemik hastalıkların komplikasyonu olarak da gelişebilmektedir.

Diabetes Mellitus, %38'lik oranla KBH'nin en sık sebebidir. Diyabetik hastaların takibi boyunca %20-40'ında diyabetik nefropati gelişmektedir. Diyabetik hasta sayısının tüm dünyada arttığı düşünüldüğünde, DM'ye bağlı KBH'nin artabileceği söylenebilir. Hem tip 1 hem tip 2 DM'de KBH gelişebilmesine rağmen, bu oran tip 2 DM hastalarında genellikle daha fazladır. Primer hipertansiyon, erişkinlerde %28'lik bir oranla KBH'nin ikinci en sık sebebidir (Süleymanlar ve ark., 2017). Ancak gelişmiş ülkelerdekini aksine, bazı gelişmekte olan ülkelerde, daha genç hastalarda glomerülonefrit ve sebebi bilinmeyen durumlar etyolojide daha sık

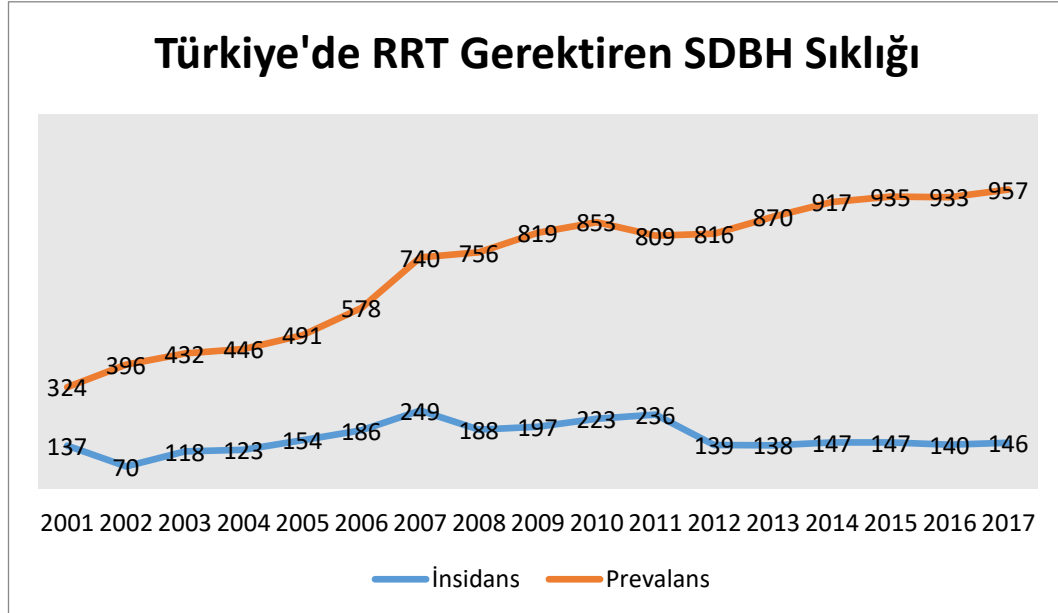
rol oynamaktadır. Örneğin, Çin, Moğolistan ve Nepal'i kapsayan bir çalışmada KBH'li hastaların %43'ünde etyolojide DM veya HT tespit edilememiştir (Skorecki ve ark., 2015).

Türkiye'de, Türk Nefroloji Derneği 2017 registry raporuna göre, hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) tedavisi alan hastaların etyolojisinde ilk üç neden sıra ile, DM, HT ve glomerülonefrit yer almaktadır.

### 2.3. Kronik Böbrek Hastalığı Sıklığı

Ülkemizde yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite gösteren KBH, farkındalığı ve erken tanısı düşük olan, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyip ülke ekonomisine büyük yük getiren ve tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de önemli ve yaygın bir sağlık sorunudur. Türkiye 2017 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu'na göre RRT gerektiren SDBH genel insidansı milyon nüfus başına (pmp) 147, prevalansı ise 957'dir.

Şekil 1'de gösterildiği gibi ülkemizde RRT gerektiren SDBH insidansı stabilize olsa da prevalansın geçmiş yıllara kıyasla daha yavaşta olsa artmaya devam ettiği görülmektedir.



**Şekil 1:** Türkiye'de RRT gerektiren SDBH sıklığı (Süleymanlar ve ark., 2017)  
RRT: Renal replasman tedavisi, SDBH: Son dönem böbrek yetmezliği

## 2.4. Renal Replasman Tedavileri

Son dönem böbrek hastalığı, irreversibl böbrek fonksiyon bozukluğunun olduğu, çoğu zararlı olan birçok fizyolojik değişikliklerle karakterize, yaşamın artık devam ettirelemediği noktadır. RRT, KBH'nın tüm organ ve sistemlerdeki klinik bulguların şiddetlenmesi, ortaya çıkan fizyolojik değişikliklerin ilaç tedavisi ve/veya diyetle kontrol edilemediği veya toksik artık ürünlerin birikiminin yaşam fonksiyonlarını engellemeye başladığı dönemde endikedir. SDBH hastalarında tedavi seçenekleri HD, PD ve BN'dir (Levin ve ark., 1997).

**Hemodiyaliz;** hemodiyalizde fizyolojik prensip solütlerin difüzyon, suyun ise ultrafiltrasyon yoluyla uzaklaştırılması ve bunu da arterio-venöz (A-V) fistül, graft veya katater yardımıyla hastadan alınan kanın antikoagülasyonla vücut dışında makina yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenerek hastaya geri verilmesi yoluyla yapılmasıdır (Türkmen, 2010). Difüzyon, HD sırasında küçük moleküllerin taşınmasındaki en önemli mekanizmadır (Eknoyan ve Levin 2016).

Hemodiyaliz işlemi böbreğin filtrasyon, volüm ve asit-baz homeostazisini belirli ölçüde sağlamasına karşılık hemopoez ve kalsiyum fosfor metabolizmasındaki gibi endokrin fonksiyonları, rHu-EPO gibi eritropoietin tedavisi ve kalsitriol gibi aktif D3 vit. preparatları ile replase edilmeye çalışılmaktadır (National Kidney Foundation, 2002).

**Periton diyalizi;** periton kapillerlerindeki kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonic solüsyonların periton boşluğuna ultrafiltrasyona yol açmaları, peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılmasının esaslarını oluşturmaktadır (Daugirdas, 1994). PD sistemi temel olarak, peritona giriş sağlayan bir yol ile periton boşluğuna diyalizatın verilmesi, belirli bir süre tutulması ve bu süre sonunda boşaltılması şeklinde olmaktadır (Burkart ve Nolph, 1996). PD, SDBH olan hastalarda 1978'den beri "Ayaktan Sürekli Periton Diyalizi" alternatif tedavi yöntemlerinden birisidir ve son yıllarda ülkemizde giderek artan sayıda hastaya uygulanmaktadır.

**Böbrek nakli;** fizyolojik replasmanın normale yakın olması, diyalize göre hasta yaşam süresi ve kalitesine olumlu etkisinden dolayı SDBH hastalarına uygulanan en seçkin replasman tedavisidir. Hipertansif, diyabetik ve ileri yaştaki hastalar prevelan hastaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Artan hipertansif ve diyabetik hasta sayısı, damar erişim yolu problemleri ve yüksek kardiyovasküler hastalık riskinin oluşmasını arttırmakta olup BN sayısının artmasına hızla olanak sağlamıştır.

Hemodiyaliz ve PD tedavisi alan hastalar ile BN yapılmış hastalar kıyaslandığında nakil yapılmış hastaların yaşam kalitesi ve sağkalımı daha iyidir. BN yapılan hastaların ayrıca sağlık harcamaları ile ilgili giderleri daha azdır. Yapılan bir çalışmada BN'nin tüm sebeplere bağlı ölüm oranını 4 yılın sonunda %68 azalttığı gösterilmiştir (Wolfe ve ark., 1999). Türkiye'de üç farklı RRT'nin Türk Nefroloji Derneği Registry 2017 raporuna göre hasta sayıları ve yüzde dağılımı Tablo 3'te, ülkemizde 2017 yılı sonu itibarıyla RRT alan hasta sayısı ve yüzde dağılımı ise Tablo 4'de gösterilmiştir.

**Tablo 3:** 2017 yılı içinde ilk kez RRT'ne başlayan hastaların (çocuk hastalar dahil) uygulanan RRT tipine göre dağılımı (Süleymanlar ve ark., 2017)

Renal Replasman Modeli	n	%
Hemodiyaliz	9676	81.74
Periton Diyalizi	876	7.40
Transplantasyon (preemptif)	1285	10.86
<b>Toplam</b>	<b>11837</b>	<b>100.00</b>

**Tablo 4:** 2017 yılı sonu itibarıyla kronik HD/PD programında veya fonksiyonel grafitla izlenmekte olan tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı (Süleymanlar ve ark., 2017)

Renal Replasman Modeli	n	%
Hemodiyaliz	58635	75.84
Periton Diyalizi	3346	4.33
Transplantasyon (preemptif)	15330	19.83
<b>Toplam</b>	<b>77311</b>	<b>100.00</b>



## 2.5. Böbrek Nakli

Organ nakli, organ bağışçısı tarafından verilen sağlam organ parçası ya da tamamının alıcının hasarlı veya çalışmayan organı yerine koymak amacıyla bir vücuttan diğerine nakledilmesi işlemidir (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2016). Canlı hücre ve dokuların fonksiyon görecek şekilde hastada yaşamasını sağlayan multidisipliner bir tedavi şeklidir.

## 2.6. Böbrek Nakli Tarihçesi

1954 yılında Joseph Murray ve ekibi tarafından ilk başarılı böbrek nakli Boston'da tek yumurta ikizinden gerçekleştirilmiştir (Merrill ve ark., 1956). Tek yumurta ikizleri dışındaki nakillerde red problemi sorun teşkil etmekle birlikte immün cevabı baskılamaya yönelik yapılan çalışmalarda ilk başarılı sonuç 1959 yılında tavşanlarda bulunan ve pürin antimetaboliti olan 6-merkaptopürin'in, insan serum albuminine karşı immün cevabı baskıladığının yayınlanmasıdır. 6-merkaptopürinin daha az toksik formu olan azathioprin'in (AZA) gelişmesi ve steroidlerin de eklenmesiyle 1960'larda standart ikili immünsüpresif tedavi protokolu oluşmuştur (Groth ve ark., 2000). T ve B lenfositlerin immün yanıtındaki rolünün ortaya çıkarılması, nakil sonrası takiben oluşan red olayının histolojisinin genelde hücrel immünitinin ön planda olduğunu göstermesi ve bazı graft nakillerinde reperfüzyonu takiben hızla dolaşımın durması ile graftın nekroza gidişinin hücre yüzeyi antijenlerine karşı daha önce Anti-HLA antikörlerle humoral cevap sonucu olduğunu düşündürmüştür. 1965 yılında hastaların serumlarında donör hücre yüzeyi antijenleriyle reaksiyon veren antikörlerin varlığının araştırılmasıyla pretransplant cross-match testleri geliştirilerek hiperakut red olayı önlenmeye çalışıldı. Yapılan başarılı çalışmalar donör kaynağı olarak kadavradan nakillerin yapılmasını gündeme getirmiş, Klas 2 antijenler ve HLA-DR doku grubunun alloreaksiyondaki önemini ortaya çıkartarak graft yaşamı arttırılmıştır. 1950 sonrası mekanik ventilatörlerin gelişmesiyle kadavra (cansız verici) organ nakli gündeme gelerek yapılan başarılı nakiller ve 1968 yılında Harvard Beyin Ölümü Kriterleri'nin ortaya konmasıyla cansız vericiden nakiller tüm dünyada canlı nakillerin önüne geçmiştir (Türkiye Halk

Sağlığı Kurumu, 2016). 1970'li yıllarda steroide rezistan redlerde lenfopeni amacıyla heterolog antilenfosit globulinler (ALG, ATG) kullanılmaya başlandı (Kahan, 1989). 1980'li yıllarda kalsinörin inhibitörü cyclosporin (CsA)'nın kullanıma girmesiyle, CsA'lı kombinasyonlar standart tedavi olarak sık kullanılmaya başlandı (Pirsch ve ark., 1997). Bu kombine protokoller, graft yaşamında yaklaşık %10-15 iyileşme sağlayıp daha az yan etki göstermiştir.

Türkiye'de başarılı ilk böbrek nakli 1975 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde Mehmet Haberal ve ekibi tarafından yapılmıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından 1979 yılında çıkartılan 2238 sayılı Organ ve Doku Saklanması ve Nakli hakkındaki kanun ile kadavra organ nakline izin verilmiş ve aynı yıl kadavra vericiden böbrek nakli yapılmıştır.

Son yıllarda immünsüpresif tedavide, enfeksiyonların kontrolünde ve cerrahi teknikte sağlanan gelişmeler böbrek naklini, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda en fazla tercih edilen, en başarılı tedavi yöntemi haline getirmiştir. BN, hastaların yaşam süresini ve kalitesini artırmakta olup, 1 yıllık hasta yaşamı % 90-98, 5 yıllık hasta yaşamı ise %80-90 civarındadır. Ülkemizde yapılan BN'de vericilerin yaklaşık % 20-30'u kadavra iken bu oran Batı ülkelerinde yaklaşık % 80'dir (Ismail ve Becker, 1994).

## **2.7. İmmünosupresyon**

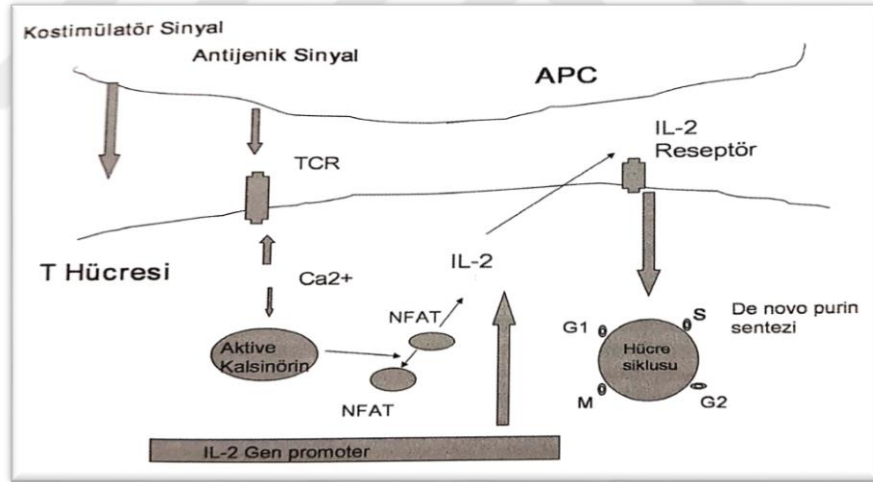
Bazı otoimmün durumlar, hastalıkların tedavisi ve organ veya doku reddinin önlenmesinde ilaçlar, bakteriyel toksinler, ksenobiyotikler kullanılarak immün cevabın baskılanmasıdır.

Böbrek en sık transplante edilen organ olması ve bilinen bütün immünolojik olayların görülebildiği bir histolojik yapıya sahip olması nedeniyle immünsüpresif ilaç protokollerinin geliştirilmesinde, etkinliğinin araştırılmasında uzun süre model olarak kullanılmış ve kullanılmaya devam etmektedir.

Alıcı hastada ilaçların minimum yan etkiyle, grafta karşı spesifik farmakolojik bir tolerans oluşturmak, red olayının oluşumunu ve 3 sinyali (antijeni tanıma – ko-stimülasyon – proliferasyon) engellemek immünosupresyonda esas amaçtır (Titiz, 2010).

**Üç sinyal olayı;** alloantijenin T hücre reseptörüne (TCR) bağlanmasıyla hücre içerisinde kalsinörin fosfataz stimülasyonuna ve nükleusta interlökin 2 (IL-2) yapımından sorumlu genin aktivasyonuna yol açmaktadır. Ko-stimülasyon, IL-2 gen transkripsiyonunu daha da güçlendirmektedir ve ko-stimülasyon olmadığında aktifleşen T hücresi yeterli uyarı alamadığı için apoptoza gitmektedir. IL-2 reseptörlerinin uyarılması, olayın devamını sağlamakta ve hücre proliferasyonunu stimüle etmektedir. Tek başına 1. Sinyal genelde enerji veya apoptoza yol açar. Ancak 1. ve 2. sinyal birlikte T hücre aktivasyonuna yol açıp, sitokin yapımını arttırmaları. Sitokinler reseptörleri uyararak aktivasyonu devam ettirir, hücre bölünmesini arttırmaları, antijene spesifik klonal ekspansiyon oluştururlar (Şekil-2).

İmmünesüpresif tedavide ideal rejim, alıcının donör antijenlere cevabını (Host Versus Graft/ HGV) minimal yan etkiyle zayıflatan ama vücudun graft dışı antijenlere immün cevabını etkilemeyen rejimdir (Eason ve Cosimi, 1999).



**Şekil 2:** 3 sinyal modeli (Titiz, 2010)

APC: Antijen sunan hücre, TCR: T hücre reseptörü, IL-2: İnterlökin-2, NFAT: T hücresi nükleer faktör aktivatörü

## 2.8. İmmün Baskılayıcı Tedaviler

Böbrek nakli sonrası kullanılan immünesüpresif ilaçlar medikal tedavi arasında önemli yer tutmaktadır. Nakil sonrası hastaya kullanılacak uygun dozlarda immünesüpresif ilaçlar graft sağkalımını arttırmakta olup, yaşanabilecek komplikasyonları aza indirmektedir (KDIGO, 2009).

Böbrek naklinde kullanılan immünsüpresif ilaçlar 5 grupta değerlendirilmektedir (Çakır, 2016). Bunlar;

- 1. Kortikosteroidler;** Prednizolon, Metilprednizolon
- 2. Antiproliferatif ajanlar;** Azatiyoprin, Mikofenolat Mofetil, Mikofenolat Sodyum
- 3. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri;** Sirolimus, Everolimus
- 4. Antikorlar;**
  - a. Poliklonal antikorlar;** Anti-timosit globulin (ATG), Anti-lenfosit globulin (ALG)
  - b. Monoklonal antikorlar;** Basiliksimab
- 5. Kalsinörin inhibitörleri (CNI);** Siklosporin (CsA), takrolimus (TAC).

İmmünsüpresif rejimler kullanım amaçlarına göre indüksiyon tedavisi, idame tedavisi ve akut red tedavisi olarak üç gruba ayrılırlar (Nijenhuis ve ark., 2004).

### **2.8.1. İndüksiyon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**

Akut redlerin en fazla olduğu pre-transplant ve erken dönem post-transplant dönemde yani ilk bir iki haftalık süreçte kullanılan güçlü immünsüpresif etkileri olan ilaçlardır. Bu dönemde monoklonal ve poliklonal antikorlar kullanılır. Güçlü immünsüpresyonun toksik yan etkileri olacağından indüksiyonun uzun süreli kullanılması mümkün değildir (Opelz, 1994). ATG, ALG ve basiliksimab bu grup ilaçlardır.

**2.8.1.1. Anti-Timosit Globulin (ATG):** At veya tavşandan elde edilen poliklonal antikor grubunda yer alan bir immünsüpresif ajandır. Özellikle T lenfositlerin yüzey antijenleri bu antikorlar tarafından maskelenebilmekte, hücreler ya eritilerek yok edilmekte ya da retiküloendotelyal sistem aracılığıyla dolaşımdan temizlenmektedir (Rubin ve Fishman, 1999). T lenfosit sayısını baskılayarak, lenfosit ve trombosit sayısını azaltarak lenfopeni oluştururlar (Gebel ve ark., 2003).

**2.8.1.2. Basiliximab:** Anti-CD25 antikorları olup T lenfositlerdeki IL-2 (interlökin-2) reseptörlerinin alfa zincirini hedef alır. Aktif T lenfositleri üzerindeki CD25 reseptörüne spesifik olarak yüksek afinite ile bağlanarak T hücre proliferasyonu için sinyal görevi gören IL-2'nin bağlanmasını engeller (Hirai ve ark., 2014).

## **2.8.2. İdame Tedavisi ve Akut Red Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**

Nakil olan hasta uzun dönemde zamanla donör kaynaklı antijen sunan hücrelerini (APC) yitirmesi ve endotel yapısının zamanla değişmesi, antijenik özelliklerinin azalması gibi faktörler, güçlü immünsüpresyon ihtiyacını ortadan kaldırarak akut red riskini azaltacağı için idame tedavisine geçilmektedir.

**2.8.2.1. Kortikosteroidler (KS):** Steroidler, anti enflamatuvar özellikleriyle antijen prezantasyonunu inhibe eder, sitokin yapımını bozar, aktive makrofajları suprese ederek allografta toksik etkilerini durdurur, uyarılma bozukluğuna bağlı lenfositlerin apoptoza gidişini arttırır, APC kostimülasyonunu bozarak major histokompatibilite kompleksi (MHC) ekspresyonunu ve dolaşımdaki lenfositlerin sayısını azaltarak etki eder (Pirsch ve ark., 1991). B ve T lenfositler, endotel hücreler ve makrofajlar üzerindeki etkileriyle bağışıklığı baskırlar. IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ 'nın makrofajlar ve transplante edilen graft reddi üzerine etkilerinin çoğunu geri çevirir. Akut redlerin erken tanıyla geri çevrilmesi ve tedavi edilmesinde intravenöz (IV) bolus yüksek doz steroid kullanımı etkili olmaktadır.

### **2.8.2.2. Antiproliferatif Ajanlar**

**i. Mikofenolik asit (MPA; mikofenolat mofetil-MMF/mikofenolat sodyum-MPS):** Mikofenolik asit, pürin sentesinde hız kısıtlayıcı bir enzim olan inozin monofosfat dehidrogenaz (İMPDH)'ın selektif ve geri dönüşümlü inhibitörüdür (Baltzan ve ark., 1996). Bu ilaçlar, antikor yapımını bloke edip T ve B hücre proliferasyonunu ve stotoksik T hücre oluşumunu engellerler. Yüksek dozda kullanılması sitomegalovirüs enfeksiyon riskini arttırarak, en sık görülen yan etkileri lökopeni, diyare ve enfeksiyonlardır.

**ii. Azatiyoprin (AZA):** Hücre siklusunda, mitozda adenil ve guanil sentezini önleyerek DNA ve ribo nükleik asit (RNA) sentezini önleyen purin

sentezini inhibe eder. Hücredeki genetik materyal kopyalanamadığından hücre bölünmesini bozar. En önemli yan etkisi kemik iliği baskılanması, lökopenidir.

### 2.8.2.3. mTOR İnhibitörleri

**i. Sirolimus:** Yapı olarak FK506'ya benzer ve FK proteinine bağlanır. mTOR aktivasyonunu engelleyip Sitokin-reseptör ilişkisini (IL-2, IL-2R) bloke ederek T hücre çoğalmasını durdurur (Srinivas ve ark., 2007). Günde tek doz alınır, en sık yan etkileri hiperlipidemi, lökopeni, trombositopeni, diyare ve yara iyileşmesinde gecikmedir.

**ii. Everolimus:** Sirolimus'un metabolitidir. T lenfositlerin aktivitesini bloke eder ve fibroblast büyüme faktörünü inhibe eder (Webster ve ark., 2006). Yan etkileri sirolimus ile benzer olup, günde 2 doz kullanılır.

### 2.8.2.4. Kalsinörin İnhibitörleri

Bir protein fosfataz olan Kalsinörin, düzenleyici hücre içi proteinlerin fosfatlarına bağlanarak, bunların nükleusa translokasyonunu ve sitokin genlerin ekspresyonunu arttırmalarını sağlamaktadır. APC, T hücre reseptörüne (TCR) bağlanınca hücre içerisinde sitoplazmik kalsiyum artışı olur ve bu artışla birlikte kalsiyum kalsinörinin bağlayıcı bölgesi olan kalmoduline bağlanarak kalsinörini aktifleştirir. Aktifleşen kalsinörin sitoplazmik nükleer aktive edici faktörü (NFAT) defosforile eder ve NFAT nükleusa translokasyon yapar. Bu mekanizma sonrasında IL-2 üretimi ve T lenfositlerin büyüme ve farklılaşması gerçekleşir (Ekberg ve ark., 2007).

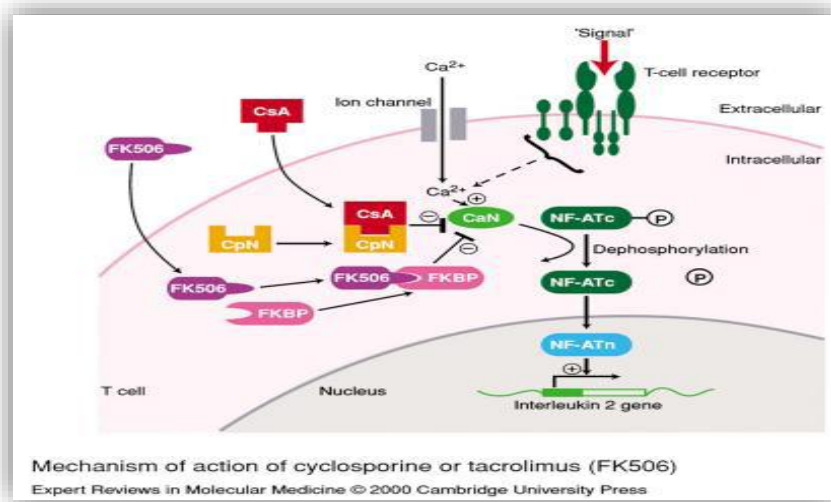
Böbrek naklinde kullanılan kalsinörin inhibitörleri siklosporin (CsA) ve takrolimustur (TAC). Farklı intrasellüler proteinler üzerinden etki göstermeleri ve kimyasal yapı olarak birbirine benzememelerine rağmen, her ikisi de immünsüpresif etkilerini intrasellüler fosfataz kalsinörüne bağlanarak gösterdikleri için aynı grupta değerlendirilmiştir.

**i. Siklosporin A:** İlk kez Japonya'da keşfedilmiş, toprakta yetişen bir *fungus* cinsinden elde edilen fungal kaynaklı bir makroliddir. T hücre sitoplazmasındaki reseptörü olan siklofiline bağlanır ve kalsinörin enzim aktivitesini önleyerek NFAT aktivasyonunu önler. T hücre reseptörü uyarılmasıyla nükleusda oluşacak IL-2 gen

transkripsiyonunun inhibisyonuyla sitokin yapımını önler ve antijenik uyarıya cevap olarak oluşan kalsiyum kullanımını, dolayısıyla kalsinörin denilen enzimi bloke ederek, IL-2 yapım ve sekresyonunu inhibe ederek T hücrelerin olgunlaşmasını ve aktivasyonunu durdurur. Glomerül afferent arteriyolünde vasokonstrüksiyon ve bunun sonucunda glomerüler filtrasyonun azalması nedeniyle nefrotoksik etkisi, dislipidemi ve hipertansiyon en sık bilinen yan etkileridir (Pavlakis, 2007).

**ii. Takrolimus:** Takrolimus, 1984 yılında *streptomyces tsukubaensis*'den elde edilmiş bir makrolid laktondur. TAC, hücrede FK bağlayan spesifik bir proteine (FKBP) bağlanarak oluşan bu yapı kalsinörin enzim aktivitesini önleyerek, NFAT'ın defosforilasyonunu önler. Böylece lenfosit proliferasyonunu durdurur. T lenfosit aktivasyonu ve lenfokin gen transkripsiyon blokeri olan takrolimus, IL-2 sentez inhibitörüdür (Friedman ve ark., 2003).

Siklosporin ile TAC hücre dışı ve hücre içi benzer özellikler gösterir, aynı hücre içi kalsiyuma bağlı aktivasyon yollarıyla IL-2 sekresyon ve reseptör ekspresyonunu inhibe ederler (Şekil-3). Kalsinörini siklosporine oranla daha güçlü inhibe eder. CsA'ya göre törapetik penceresi daha dar olup, yan etkileri şiddetlidir. Pankreas adacık beta hücrelerine toksisiteye ve özellikle de yüksek doz steroid kullanımıyla beraber ise insülin gerektiren diyabete neden olabilir. Diyabetin dışında nefrotoksisite ve nörotoksisite en sık yan etkileridir.



**Şekil 3:** Siklosporin ve takrolimusun etki mekanizması (Opelz ve ark., 1998)  
CaN: Kalsinörin, CpN: Siklofilin, CsA: Siklosporin, FK506: Takrolimus, FKBP: FK bağlayan spesifik bir protein, NFAT: Nükleer aktive edici faktör

## 2.9. İmmünsüpresif İlaç Toksisiteleri

İmmünsüpresif ilaç tedavisindeki gelişmeler sayesinde, allograft red profilaksisinin etkinliğine zarar vermeden immünsüpresif ilaçların dozlarını azaltan, toksisiteyi minimize eden, farklı spesifik ilaçların kombinasyonlarıyla çalışmalar yapılmakta olup, BN bu çalışmalarda en sık model oluşturmaktadır. İmmünsüpresif ilaçların toksisite etkileri Tablo-5'te verilmiştir.

**Tablo 5:** İmmünsüpresif ilaçların toksisite profili (Çakır, 2016)

Yan etkiler	KS	CsA	TAC	mTOR	MPA	AZA
Diyabet	+	+	++	+		
Dislipidemi	+	+		++		
Hipertansiyon	++	++	+			
Osteopeni	++	+	+			
Anemi-Lökopeni				+	+	+
Gecikmiş yara yeri iyileşmesi					+	
Diyare, bulatı, kusma			+		+	
Proteinüri				++		
Azalmış GFH		+	+			
Malignite		+	+		++	+++

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

## 2.10. Böbrek Nakli Sonrası Gelişen Komplikasyonlar

Böbrek nakli sonrası erken dönemde farklı medikal ve cerrahi komplikasyonlar gelişebilmektedir (Pham ve ark., 2011). Bağışlanan organ azlığı nedeniyle yapılan nakillerde graftın sağkalımını arttırmak en önemli konulardan birisidir. Dolayısıyla operasyon sırasından ve sonrasında gelişen cerrahi ve medikal komplikasyonların azaltılması büyük önem taşımaktadır. BN sonrası erken dönem medikal ve cerrahi komplikasyonlar Tablo-6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Böbrek nakli sonrası erken dönem medikal ve cerrahi komplikasyonlar (Koçak, 2016; Tüzüner ve Çelik, 2016).

Medikal Komplikasyonlar	Cerrahi Komplikasyonlar
Hiperakut rejeksiyon	Kanama ve hematom
Primer nonfonksiyone böbrek	Renal arter trombozu
Gecikmiş graft fonksiyonu	Renal ven trombozu
Asit-baz, sıvı-elektrolit bozukluğu	Renal arter stenozu
İlaç toksisitesi	Üreter darlığı
Enfeksiyon	İdrar kaçağı
Primer hastalık rekürrensi	Lenfösel



Medikal ve cerrahi komplikasyonların yanı sıra BN sonrası metabolik sorunlarda ortaya çıkabilmektedir. Kilo alımı veya obezite, hipertansiyon, lipit bozuklukları, bozulmuş glukoz toleransı veya böbrek nakli sonrası gelişen DM özellikle immünsüpresif ilaç kullanımına bağlı olarak görülebilmektedir (Solak Görmüş ve Ergene, 2003; Wissing ve Pipeleers, 2014). BN sonrası gelişen DM'de  $Mg^{+2}$ 'nin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. BN yapılan hastalarda nakil sonrası ikinci ay civarında düşük serum  $Mg^{+2}$  konsantrasyonu ile yüksek prevelans fark edilmiştir. Yapılan böbrek nakillerinin yaklaşık %20'sinde hipomagnezemi geliştiği bildirilmiştir (Van Laecke ve Van Biesen, 2015).

## **2.11. Böbrek Nakli Sonrası Gelişen Hipomagnezemi**

### **2.11.1. Magnezyum**

Magnezyum, ilk olarak 1808 yılında Sir Humphrey Davy tarafından keşfedilmiş olup, insan hayatı açısından önem taşıyan esansiyel 11 mineralden birisidir.

Magnezyum bitki dünyasının demiri olarak bilinerek insanlarda demirin kanda hemoglobin yapısında bulunmasına benzer şekilde, bitkilerde  $Mg^{+2}$  klorofil yapısında bulunmaktadır (Solak Görmüş ve Ergene, 2003).  $Mg^{+2}$ , vücutta miktar bakımından kalsiyum ( $Ca^{+}$ ), potasyum ( $K^{+}$ ) ve sodyumdan ( $Na^{+}$ ) sonra dördüncü, intrasellüler alanda  $K^{+}$ 'dan sonra ikinci sırada gelir (Jahnen-Dechent ve Ketteler, 2012).  $Mg^{+2}$ , 300'ün üzerinde enzimin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için gerekli olan bir katyondur. Özellikle karbonhidrat metabolizması ile ilgili reaksiyonlar için katalizör (kofaktör) olarak ve enerji, protein, nükleid asit sentezinde görev almaktadır (Karaman ve ark., 2014).

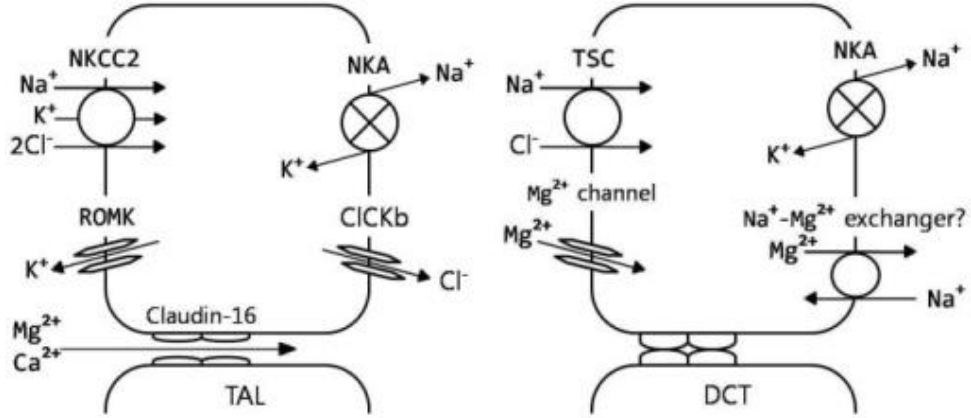
Vücutta ortalama 20-30 miligram bulunmakta olup bunun %60'ı iskelet yapısında, %39'u intrasellüler sıvıda ve %1'i ekstrasellüler sıvıda yer almaktadır. Özellikle sert sular, klorofilin temel maddesi olduğu için rengi koyu yeşil sebzeler, tahıl ürünleri, deniz ürünleri, badem, fındık, fıstık, ceviz, soya fasülyesi, soğan, domates, kakao, havuç ve sert sular  $Mg^{+2}$ 'den zengindir.

### 2.11.2. Magnezyum Emilimi

Barsaktan emilip, kemikte depolanan  $Mg^{+2}$ 'nin vücudumuzda homeostazı ve denge değişimi, ana düzenleyici mekanizmaları böbrekler tarafından sağlanmaktadır. Böbrekler filtre edilen  $Mg^{+2}$ 'nin %95'ini tekrar geri emmekte olup,  $Mg^{+2}$ 'nin temel emilim yeri, birçok elektrolitin aksine Henle kulpunun çıkan kalın segmentidir (TAL).  $Na^+$ ,  $K^+$  ve klor ( $Cl^-$ )'un tersine, total filtre olan  $Mg^{+2}$ 'nin yalnızca %10-25'i proksimal tübülden geri emilir. Su absorpsiyonunun da katkıda bulunduğu elektrokimyasal gradient farkına bağlı sıkı bağlantılardaki klaudin aracılığıyla gerçekleşen paraselüler pasif transport, proksimal tübüldeki emilimin temel mekanizmasıdır (Behlül ve ark., 2017).

Henle kulpunun çıkan kalın segmentinde, filtre edilen  $Mg^{+2}$ 'nin %50-70'lik gibi büyük bir kısmı emilmektedir. TAL'daki sıkı bağlantılardaki katyon selektif klaudin 16 ve 19 taşıyıcı proteinleri geri emilimi kolaylaştırmakta olup, geri emilim esasen paraselüler yolla gerçekleştirilir (Hou ve ark., 2009). Trans epitelyal voltaj gradiyenti  $Mg^{+2}$ 'nin TAL'daki emilimin arkasındaki en önemli etmendir. Tübül lümenindeki voltaj kan kompartımanına göre pozitifdir. Güncel yaklaşımda TAL'da  $Na^+$  ve  $Cl^-$ ,  $Na^+K^+2Cl^-$  ko-transportu (NKCC2) ile hücre içine alınmakta  $Na^+$  ve  $Cl^-$  sırasıyla bazolateral kenardaki  $Na^+K^+$  ATPaz ve böbrek spesifik klor kanalı (CLC-Kb) ile interstisyel alana çıkartılırken, hücre içine giren  $K^+$ 'nın "renal dış meduller potasyum kanalı" (ROMK) ile tübüler lümenine tekrar salınımı gerçekleştiği ve bu süreç sonucunda paraselüler transportu sağlayan lümen pozitif elektrokimyasal gradiyentin oluşturulduğu akım sayesinde  $Mg^{+2}$  geri filtre edilmektedir (Hou ve ark., 2008).

Böbreklerden  $Mg^{+2}$  emiliminin %10'u aktif transselüler yolla distal kıvrımlı tübülde (DCT) gerçekleşmektedir.  $Mg^{+2}$ 'nin hücre içine taşınımı  $Mg^{+2}$  spesifik iyon kanalı olan "transient receptor potential cation channel" (TRPM6) ile gerçekleşir (Voets ve ark., 2004). Tam olarak aydınlatılamamış olsa da absorpsiyon bazolateral  $Na^+/K^+$ -ATPaz aracılığı ile hücre içinde oluşturulan  $Na^+$  gradiyentine bağımlı olarak TRPM6 taşıyıcı proteini aracılığı ile gerçekleştirilmekte olduğu düşünülmektedir (Behlül ve ark., 2017).



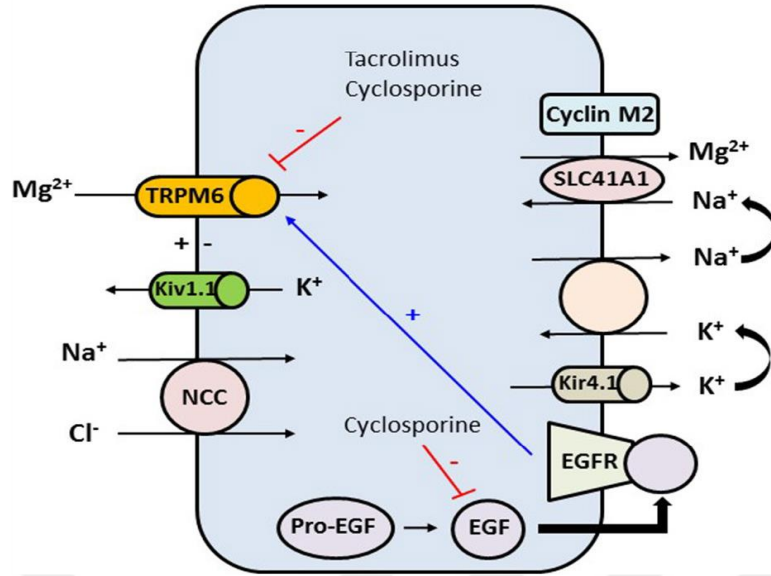
**Şekil 4:** Magnezyum homeostazının renal regülasyonu (Seo ve Park, 2008)

Şekil 2’de gösterildiği gibi baskın  $Mg^{2+}$  transport yollarını gösteren kalın çıkan uzuv (TAL) ve distal kıvrımlı tübül (DCT) modeli. CLCKb, voltaj bağımlı klorür kanalı; claudin-16, paracellin; NKA,  $Na^+$ ,  $K^+$  -ATPaz; NKCC2,  $Na^+/K^+/2Cl^-$  kotransporter; ROMK, iç kısımda potasyum kanalını düzelterek; TSC, tiyazid duyarlı  $Na^+/Cl^-$  kotransporter

### 2.11.3. Hipomagnezemi

Hipomagnezemi, serum  $Mg^{2+}$  düzeyinin 1,9 mg/dL’nin altında olması olarak tanımlanır.  $Mg^{2+}$  eksikliği, ateroskleroz, hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi, osteoporoz, DM gibi hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Karaman ve ark., 2014; Solak Görmüş ve Ergene, 2003). CNI toksisitesine sahip hastalarda hipomagnezemi ile vasküler sertlik arasındaki ilişki ve azalmış graft sağkalımını gösteren çalışmalar vardır (Holzmacher ve ark., 2005; Miura ve ark., 2002; Van Laecke ve ark., 2011).

Hipomagnezemi BN sonrasında hastalarda sık görülebilen bir durumdur. Siklosporin ve takrolimus gibi immünsüpresif ilaçlar DCT’de bulunan TRPM6 sentezini inhibe ederek  $Mg^{2+}$  fraksiyonunda anlamlı bir artışa yol açarak hipomagnezemiye neden olabilmektedir (Nijenhuis ve ark., 2004). Yapılan bazı araştırmalar siklosporinin, böbrek epidermal büyüme faktörü (EGF) üretimini düşürdüğünü ve bunun da TRPM6 aktivasyonunun inhibisyonuna yol açtığını göstermektedir (Ledeganck ve ark., 2014; Lote ve ark., 2000).



**Şekil 5:** Kalsinörin inhibitörlerinin distal tubül hücrelerinde magnezyum reabsorbsiyonunu engelleme mekanizması (Pochineni ve Rondon-Berrios, 2018)

TRPM6: Transient receptor potential cation channel, Kv1.1: Apikal voltaj kapılı K<sup>+</sup> kanalı, NCC: Sodyum klorür taşıyıcı maddesi, SLC41A1: Çözünen taşıyıcı aile, Mg<sup>2+</sup> taşıyıcı, Kir4.1: Bazolateral voltaj kapılı kanal, EGF: Epidermal büyüme faktörü, EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü

Hipomagnezemi hücresel glukoz transportunu ve insülin-insülin reseptörü etkileşimlerini değiştirerek insülin duyarlılığını azalttığı bildirilmektedir (Cheungpasitporn ve ark., 2016). Ayrıca deneysel çalışmalarda insülin sekresyonunu da azalttığı gösterilmiştir. Bu hastalarda kullanılan CNI distal toplayıcı tübüllerde renal magnezyum kaybına yol açabilir. Transplanttan sonra sıklıkla kullanılan proton pompa inhibitörleri (PPI)'de intestinal magnezyum emilini azaltır ve özellikle diüretik kullanımı da eklendiğinde ciddi hipomagnezemilere yol açabilir (Einollahi ve ark., 2012).

## 2.12. Böbrek Nakli Sonrası Gelişen Diabetes Mellitus

Nakil sonrası diyabet tanısı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabet tanı kriterleri ile açlık kan glukozu  $\geq 126$  mg/dL veya 75 g oral glukoz tolerans testi (OGGT)'nde 2. saat kan glukozu  $\geq 200$  mg/dL bulunması ile konur. Açlık kan glukozu 110-125 mg/dL arasında ise bozulmuş açlık glukozu (IFG) veya 75 g OGTT'de 2. saat kan glukozu 140-199 mg/dL arasında olduğunda bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olarak adlandırılır (Wilkinson ve ark., 2005).

Solid organ transplantasyonlarından sonra gelişen diyabet, metabolik bir komplikasyondur. Yüksek serum glukoz seviyelerine bağlı metabolik bozukluklarla karakterize DM, muhtemelen intra ve ekstra hücre bölümlerinde  $Mg^{+2}$  tükenmesi ile en fazla ilişkili hastalıktır (American Diabetes Association, 2004; Paolisso ve Barbagallo, 1997). BN sonrası yeni diabetes mellitus (DM) gelişiminin arttığı, prevalansın %4 ila %40 arasında değiştiği bildirilmektedir (Sinangil ve ark., 2016). Bu durumun ortaya çıkmasında hasta yaşı, vücut ağırlığı, kadaverik vericiden nakil gibi risk faktörleri tanımlanmıştır. Ayrıca kullanılan steroid ve CNI'nın da bu duruma katkıda bulunabilmektedir (Pham ve ark., 2007).

Azathioprin ve Mikofenolat gibi antimetabolit olan immünsüpresif ajanlardan diyabetojenik bir etki bildirilmemiştir (Kasiske ve ark., 2003). Kompansatuar  $\beta$ -hücre yanıtında defekt yaratması ve insülin duyarlılığını azaltması sonucu son yıllarda Sirolimus ile ilgili diyabetojenik etkisinin geliştiğini gösteren yayınlar bildirilmiştir (Teutonico ve ark., 2005; Zhang ve ark., 2006).

Kalsinörin inhibitörlerine bağlı diyabet gelişimden bozulmuş insülin sekresyonu sorumlu tutulmaktadır (Friedman ve ark., 2003). Pankreas nakli yapılmış hastalarda hem takrolimus hem de siklosporinin pankreas adacık hücrelerinde geri dönüşümlü toksisiteye neden olduğu ve adacık hücre hasarının CNI serum düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Opelz ve ark., 1998). Yapılan çalışmalar da insülin direnci ve diyabet gelişiminde nedensel bir role sahip olabileceği düşünülmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, SDBH ile takipli, KBH tanısı almış hastalara yapılan böbrek nakli sonrası gelişebilen hipomagnezeminin kan glukoz düzeyi üzerine etkisi bulunup bulunmadığını değerlendirmek amacıyla planlanmış, prospektif bir çalışmadır.

Araştırma, 09.03.2017-26.04.2018 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı tarafından, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Organ Nakli Merkezi'nde yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastalar prospektif olarak değerlendirildiğinden 23.12.2016 tarih ve 2016/12 sayılı oturumda Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından hızlı destek projesi ile mali destek alınmıştır. Araştırmaya canlı veya kadaverik vericiden böbrek nakli yapılan 38 hasta katılmıştır.

Araştırmaya, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Organ Nakli Merkezi'ne kayıtlı SDBH tanısı almış olan ve BN olacak canlı ya da kadaverik hastalardahil edilmiştir.

Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri ise;

- 18 yaş altı hastalar,
- Diabetes Mellitus tanısı almış hastalar,
- Morbit obez olan hastalar,
- Herediter insülin direnci olan hastalar,
- Metabolik sendromlu hastalar,
- İnsülin direncini etkileyen immünsüpresif tedavi dışındaki ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.11.2016 tarih ve 2016-19/3 no'lu karar ile (EK 1)

onaylanmıştır. Çalışma öncesi tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyarak yapılmıştır.

### 3.1. Verilerin Toplanması

Alıcı ve vericinin cinsiyeti, alıcı ve vericinin yaşı, verici tipi (kadavra ya da canlı), alıcıların nakil öncesi RRT, nakil tarihleri, nakil öncesi ve nakil sonrası hemoglobin, serum  $Mg^{+2}$ , üre, kreatinin, GFH, Açlık Kan Glukozu, İnsulin, İnsulin Direnci Testi (HOMA-IR) ile ayrıca nakilden sonra 3. ayda 24 saatlik idrarda magnezyum ekskresyonu değerleri, alıcının ek hastalıkları [hipertansiyon (HT), DM, koroner arter hastalığı], RRT aldığı süre, alıcıda HIV, HBV veya HCV enfeksiyonu varlığı, kronik böbrek hastalığı etiyolojisi, alıcının boyu, kilosu, alıcının beden kitle indeksi (BMI) gibi demografik bilgilerin yanında, alıcı ve vericinin immünolojik profili (HLA mismatch, panel reaktif antikor-PRA oranı, donör spesifik antikor-DSA varlığı), soğuk iskemi süresi, gecikmiş graft fonksiyonu, akut red, plazmaferez öyküsü, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu öyküsü, cerrahi ve medikal komplikasyon öyküsü, nakil sonrası gelişen diyabet ve diyabet tedavisi öyküsü, nakil sonrası post-op yatış süresi verisi kaydedilmiştir.

Tüm hastalarda nakil öncesi ve nakil sonrası 1. ay ve 3. ay hemoglobin, serum magnezyum, üre, kreatinin, GFH, açlık kan glukozu, İnsulin, HOMA-IR ile nakil sonrası post-op yatış süresince  $Mg^{+2}$ , kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ), sodyum ( $Na^{+}$ ), klor ( $Cl^{-}$ ), potasyum ( $K^{+}$ ), açlık kan glukozu ile pre-op sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB), nabız dakika sayısı ve post-op SKB ve DKB, nabız dakika sayısı, diürez takibi, kilo takibi, ölüm, ölüm nedeni ve hemodiyalize dönen hasta sayısı incelendi. Bu veriler; Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Elektronik Kayıt Sistemi üzerinden Nefroloji epikrizleri, yeniden değerlendirme notları, poliklinik izlem notları ve operasyon bilgileri incelenerek elde edildi.

### 3.2. Hastaların Gruplandırılması ve İncelenen Parametreler

Hastaların demografik verileri ve karakteristik özellikleri [yaş, cinsiyet, BMI, primer hastalık, diyaliz tipi, diyaliz süresi, eşlik eden hastalıklar (HT, DM, koroner arter hastalığı, HBV ve HCV), nakil tipi, önceden nakil öyküsü, HLA doku uyumu, verici yaşı, soğuk iskemi süresi, gecikmiş graft fonksiyonu, akut red ve immünsüpresif tedavi] belirlendi. Etkinlik ve ilaç yan etki profili değerlendirilmesi amacıyla, nakil sonrası immünsüpresif tedavide kullanılan grup CNI (Siklosporin/CsA ve Takrolimus/TAC) verilen dönemdeki nakil sonrası 1. ve 3. aydaki hemoglobin, serum magnezyum, üre, kreatinin, GFH, açlık kan glukozu, insulin, HOMA-IR, 24 saatlik idrarda magnezyum ekskresyonu (sadece 3. ayda referans aralık: 70-120 mg/gün) değerleri karşılaştırıldı. Aynı zamanda post-op 3. ayda yeni gelişen diyabet ve nakil sonrası DM tedavi yaklaşımı değerlendirildi.

### 3.3. İmmünsüpresif Tedavi Rejimi

Hastaların tamamı operasyon sırasında 500 mg iv metil-prednizolon aldı. Post operatif 1. gün 250 mg ampül İV 2\*125 mg, 2. gün 160 mg ampül İV 4\*40 mg, 3. gün 120 mg ampül İV 3\*40 mg, 4. gün 80 mg ampül İV 2\*40 mg, 5. gün 40 mg ampül İV 2\*40 mg, 6. gün 30 mg tablet 2\*3 tb, 7. gün 30 mg tablet 2\*3 tb, 8. gün 20 mg tablet 2\*2 tb, 30. gün 15 mg tablet 1\*3 tb, 45. gün 10 mg tablet 1\*2 tb, 90. gün 5 mg tablet 1\*1 tb tedavileri uygulanmıştır.

Ayrıca indüksiyon tedavisi olarak hastalara IL-2 reseptör antagonisti olan basiliximab (0. ve 4. günlerde 20 mg intravenöz) uygulandı. 14 hastaya ise; indüksiyon olarak yüksek riskleri nedeniyle ATG uygulandı. CNI seçilirken, diyabet öyküsü olmayan düşük riskli hastalarda CsA (oral 1-2 mg/kg/gün iki dozda), yüksek immünolojik riskli hastalarda TAC (oral 0,1 mg/kg/gün iki dozda) tercih edildi. CsA için hedef ilk 3 ay 100-200 ng/mL; TAC için hedef ilk 3 ay 7-10 ng/mL olarak belirlendi. İmmünsüpresif tedavi olarak hastalar, CNI ile birlikte prednizolon ve mycophenolate sodyum (myfortic, enterik kaplı form, oral 1440 mg/gün iki dozda)



ya da mycophenolate mofetil (cellcept, oral 2 gr/gün iki dozda) gibi MMF grubu immünsüpresif ilaç kullandılar.

TAC ilaç düzeyleri, mikroskobik enzim immünoassay (MEIA) yöntemi ile; CsA ilaç düzeyleri floresan polarizasyon immünoassay (FPIA) yöntemi ile belirlendi. Akut red şüphesinde 3 gün 1 gr metil-prednizolon tedavisi verildi. Yanıtsız hastalara biyopsi yapıldı. Red tipine ve hastanın özelliklerine göre, ATG ve/veya plazma değişimi tedavileri uygulandı.

### 3.4. Ölçüm Metodları

Tam kan sayımı Abott Celldyn Ruby cihazı (USA), üre, kreatinin,  $Mg^{+2}$ ,  $K^{+}$ ,  $Na^{+}$ , glukoz, idrarda magnezyum ekskresyonu spektrofotometrik yöntemle, insulin kemilümünasans yöntemiyle bakıldı. Serum Mg konsantrasyonu 1,9 mg/dL'nin (<1,6 mEq/L) altında olması hipomagnezemi olarak kabul edildi (Solak Görmüş ve Ergene, 2003).

HOMA-IR testi ise böbrek naklinden önce tüm hastalarda en az 12 saatlik açlık sonrası 5 dakikalık aralıklarla serum glukoz ve insülin seviyeleri 3 kez ölçüldü. 3 değer aritmetik ortalamaları elde edildi. İnsülin duyarlılığı, homeostaz model değerlendirme insülin direnci (homeostasis model assessment insulin resistance: HOMA-IR) indeksi kullanılarak aşağıdaki formülle hesaplandı.

HOMA-IR: [(açlık glukoz (mg/dL) x açlık insülin ( $\mu$ IUm/L)] / 405

HOMA-IR skoru  $\geq 2,5$  olan hastalarda insülin direnci pozitif kabul edildi (Matthews ve ark., 1985).

### 3.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmada, verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Nitel veriler frekans ve yüzde ile belirtilirken nicel veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak belirtildi. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bağımlı örneklemelerin karşılaştırılmasında Friedman testi ve Wilcoxon İşaret sıra testi kullanıldı. Anlamlı

bulunan sonuçlar için çoklu karşılaştırma testlerinden Dunn testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Kategorik verilerin bağımlı olması durumunda McNemar testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0,05$  olarak belirlendi. Verinin istatistiksel analizi SPSS23.0 istatistik paket programında yapıldı.  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Mart 2017- Nisan 2018 tarihleri arasında bilinen DM tanısı almamış, 18 yaş üstü böbrek nakli yapılmış 38 hastanın (14 kadın, 24 erkek; ortanca yaş 40 yıl) verileri incelendi. Nakil olan 12 hastaya CsA, 26 hastaya da TAC immünsüpresif ilaç tedavisi uygulandı.

### 4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Alıcı ve verici demografik bilgileri (alıcının yaşı, cinsiyeti, BMI), primer hastalık öyküsü, diyaliz öyküsü ve ek hastalıklarına (DM, HT, koroner arter hastalığı, HBV ve HCV taşıyıcılığı) ait veriler Tablo 7'de gösterildi.

Araştırmaya katılan 15 hastanın primer böbrek hastalığının nedeni bilinmezken, en sık hipertansiyon, sonra glomerüler hastalık sonra Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS) ve Vezikoureteral Reflü (VUR)'a bağlı böbrek hastalığı olarak tanımlandı.

Böbrek nakli uygulanan 38 hastanın, 6'sı herhangi bir renal replasman tedavisi almadan böbrek nakli oldu; 25 hasta nakil öncesi dönemde hemodiyaliz tedavisi aldı. 5 hastaya periton diyalizi uygulandı, 2 hastaya ise hem hemodiyaliz hem periton diyalizi uygulandı.

**Tablo 7: Böbrek nakli alıcılarının demografik özellikleri ve diyaliz bilgileri**

<b>Alıcı özellikleri</b>	<b>n=38</b>
Yaş (yıl)	40,21±12,23 (21;74)
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	24,78±4,61 (18,40;39,60)
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	14 (%37)
Erkek	24 (%63)
<b>Primer Hastalık</b>	
Bilinmeyen	15 (%39)
Glomerüler hastalık	6 (%16)
Hipertansiyon	7 (%18)
Polikistik böbrek	1 (%3)
Kresentrik	2 (%5)
FSGS	3 (%8)
Alport	1 (%3)
VUR	3 (%8)
<b>Diyaliz tipi</b>	
Hemodiyaliz	25 (%66)
Periton diyalizi	5 (%13)
Preemptif	6 (%16)
Periton diyalizi+hemodiyaliz	2 (%5)
Diyaliz süresi (ay)	74 (0;355)
<b>Ek Hastalık Öyküsü</b>	
Koroner arter hastalığı öyküsü	2 (%5)
Hepatit B virüsü öyküsü	3 (%8)
Hepatit C virüsü öyküsü	4 (%11)

Veriler ortalama±standart sapma (minimum; maksimum) ve n (%) olarak ifade edilmiştir. FSGS: Fokal segmental glomeruloskleroz, VUR: Veziköüreteral reflü

#### 4.2. Hastaların Nakil Bilgileri ve İmmünolojik Profilleri

Böbrek nakli uygulanan 38 hastadan 19 hasta canlı vericiden nakil olurken; 19 hastaya da kadaverik vericiden böbrek nakli yapıldı. Minimum donör yaşı 16, maksimum donör yaşı 66 olup, ortanca yaş 50'dir. Kadavra vericiden yapılan 19 naklin ortalama soğuk iskemi süresi 14 saat'tir. Canlı vericiden yapılan 19 naklin ortalama soğuk iskemi süresi 0,5 saat'tir. 1 hasta tam uyum ile nakil olmuş iken; HLA mismatch sayısı 3'ten fazla olan 16 hasta, PRA Klas 1 Spesifik Antijeni pozitif olan 12 hasta, PRA Klas 1 oranı >%50 olan 2 hasta, PRA Klas 2 Spesifik Antijeni pozitif olan 13 hasta, Klas 2 oranı >%50 olan 2 hasta, DSA pozitifliği olan 3 hasta vardı. 38 hastanın 14'ünde gecikmiş graft fonksiyonu gelişti (Tablo-8).

**Tablo 8:** Hastaların nakil bilgileri ve immünolojik profilleri

n=38	
<b>Donör tipi</b>	
Kadavra	19 (%50)
Canlı	19 (%50)
<b>Donör yaşı (yıl)</b>	48,61±12,76 (16;66)
<b>Soğuk İskemi Süresi(saat)</b>	5,25 (0,5;16)
<b>Gecikmiş graft fonksiyonu</b>	14 (%37)
<b>HLA mismatch</b>	
0	1 (%3)
1-3	21 (%55)
>3	16 (%42)
<b>Panel reaktif antikor oranı</b>	
<b>Klas 1 Pozitif</b>	12 (%32)
<%50	10 (%83)
≥%50	2 (%17)
<b>Klas 2 Pozitif</b>	13 (%34)
<%50	11 (%85)
≥%50	2 (%15)
<b>Donör spesifik antikor</b>	
Pozitif	3 (%8)
Negatif	35 (%92)

Veriler ortalama±standart sapma (minimum; maksimum), medyan (minimum; maksimum) ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

### 4.3. Hastaların Nakil Sonrası Dönemdeki İmmünsüpresif Tedavileri

Böbrek nakli sonrasında tüm hastalarda steroid kullanıldı. CsA kullanılan hasta sayısı 12, TAC kullanılan hasta sayısı ise 26'dır. TAC'ın CsA'dan, mikofenolat sodyumun mikofenolat mofetilden daha fazla tercih edildiği saptandı. İndüksiyon rejimi için daha çok basiliximab tercih edildiği görüldü. Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın 24'üne (%63) basiliximab uygulanmıştır. Yüksek risk nedeniyle ATG indüksiyon tedavisi almış olan 14 hasta (%37) mevcuttu. 7 hastanın (%18) nakil sonrası plazmaferez tedavisi aldığı görüldü.

Hastaların kullandıkları immünsüpresif ilaçların nakil sonrası 1. ay ve 3. ay ilaç düzeyleri Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9:** Hastaların kullandıkları CNI'ların ilaç düzeyleri

İlaç		Post-op 1. ay	Post-op 3. ay
<b>TAC, (ng/mL)</b>	<b>n=26</b>	9,54± 3,77(4;16)	9,22±3,08(2,5;14,6)
<b>CsA, (ng/mL)</b>	<b>n=12</b>	162,25±46,30(99;256,3)	152,15±49,95 (93,7;269,4)

Veriler ortalama±standart sapma (minimum; maksimum) olarak ifade edilmiştir.

#### 4.4. Hastaların Ağırlık, Beden Kitle İndeksi ve Vital Bulguların Analizi

Pre-op değerler ile post-op 1. ve 3. ay ağırlık ve BMI değerleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Post-op 3. aydaki ağırlık ve BMI değerleri, post-op 1. aya göre anlamlı yüksek bulundu (Tablo 10). TAC grubunda, post-op 1. ay değerler ile karşılaştırıldığında post-op 3. ayda ağırlık ve BMI'de anlamlı artış saptandı ( $p=0,018$ ), (Tablo 11).

Pre-op değerler ile karşılaştırıldığında post-op 3. ayda SKB ve DKB anlamlı azaldı. Pre-op ve post-op 1. ay ile post-op 1. ay ve 3. ay değerler arasında ise anlamlı fark yoktu. Nabız dakika sayısındaki değişikliklerde anlamlı değildi (Tablo 10). Her iki grupta da pre-op değerler ile karşılaştırıldığında post-op 1. ay ve 3. ay da sistolik kan basıncı ve dakika nabız sayılarında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). CsA grubunda, pre-op değerler ile karşılaştırıldığında post-op 3. ayda DKB'de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ( $p=0,013$ ), (Tablo 11).

**Tablo 10:** Hastaların pre-op ve post-op dönemde ağırlık, BMI, SKB, DKB ve nabız düzeylerindeki değişiklikler

Değişkenler (n=38)	Pre-op	Post-op 1. ay	Post-op 3. ay	p değeri
Ağırlık (kg)	68,75 (41;113)	67,95 (38;105)	68,65 (37;104) <sup>a</sup>	0,005*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,1 (18,4;39,6)	24,25 (17,6;36,8)	25,1 (17,1;36,4) <sup>b</sup>	0,005*
SKB (mmHg)	130 (90;165)	120 (90;160)	120 (90;160) <sup>c</sup>	0,016*
DKB (mmHg)	80 (60;110)	80 (50;100)	70 (50;115) <sup>d</sup>	0,003*
Nabız Sayısı (vuru/dk)	78 (66;112)	76,5 (60;116)	76,5 (62;114)	0,524

Veriler medyan (minimum; maksimum) olarak ifade edilmiştir. BMI: Beden kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

- P=0,007 post-op 1. ay değerler ile karşılaştırıldı.
- P=0,004 post-op 1. ay değerler ile karşılaştırıldı.
- P=0,006 pre-op değerler ile karşılaştırıldı.
- P=0,001 pre-op değerler ile karşılaştırıldı.

**Tablo 11:** Gruplar arası CsA (n=12) ve TAC (n=26)'ın pre-op ve post-op dönemde ağırlık, BMI, SKB, DKB ve dakika nabız sayıları

Değişkenler	Gruplar	Pre-op	Post-op 1.ay	Post-op 3.ay	p değeri
Ağırlık (kg)	CsA	62 (46;80)	64,10 (47;79,80)	63 (49;80)	0,098
	TAC	71,25 (41;113)	71,50 (38;105)	74,25 (37;104) <sup>a</sup>	0,045*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	CsA	24,10 (19,70;30,70)	24,10 (20,90;29,50)	25,45 (19,40;30)	0,096
	TAC	24,35 (18,40;39,60)	24,35 (17,60;36,80)	24,75 (17,10;36,40) <sup>a</sup>	0,045*
SKB (mmHg)	CsA	130 (110;145)	128 (110;140)	120 (90;140)	0,052
	TAC	122,50 (90;165)	120 (90;160)	120 (90;160)	0,094
DKB (mmHg)	CsA	80 (68;92)	80 (60;94)	65 (60;80) <sup>b</sup>	0,005*
	TAC	80 (60;110)	80 (50;100)	70 (50;115)	0,142
Nabız Sayısı (vuru/dk)	CsA	77 (68;100)	73 (64;116)	73 (62;114)	0,862
	TAC	79 (66;112)	78 (60;93)	80,50 (64;102)	0,239

Veriler medyan (minimum; maksimum) olarak ifade edilmiştir. BMI: Beden kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

- P=0,018 post-op 1. ay değerler ile karşılaştırıldı.
- P=0,013 pre-op değerler ile karşılaştırıldı.

#### 4.5. Hastaların Böbrek Fonksiyon Testlerinin Analizi

Tüm hastalarda pre-op değerler ile karşılaştırıldığında, post-op 1. ay ve 3. ay serum üre ve kreatinin değerleri anlamlı azaldı, eGFH değerleri anlamlı arttı. Post-op 1. ay ve 3. ay değerler arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ) (Tablo 12). Hem CsA hem de TAC grubunda pre-op değerler ile karşılaştırıldığında post-op 1. ay ve 3. ay serum üre, kreatinin değerlerindeki düşme ve eGFH değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Sadece TAC tedavisi alanlarda serum üre değerleri, post-op 1. ay ile karşılaştırıldığında post-op 3. ayda anlamlı daha düşüktü ( $p=0,038$ ). Her iki grupta da diğer değişkenlerin post-op 1 ve 3. ay değerleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 13). CsA ve TAC tedavisi alan gruplarda sırasıyla 3. ay sonrası serum üre (-%7,8 karşılık -%15,8,  $p=0,256$ ), serum kreatinin (-%85,3 karşılık -%86,3,  $p=0,816$ ) ve eGFH (-%2,6 karşılık %5,9,  $p=0,093$ ) değerlerindeki değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Post-op 3. ay Hemogloblin değerleri, pre-op ve post-op 1. ay değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı arttı. Pre-op ve Post-op 1. ay değerler arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ), (Tablo 12). Sadece TAC tedavisi alan grupta hemogloblin değerleri post-op 3. ayda post-op 1. aya göre anlamlı daha yüksekti ( $p=0,011$ ), (Tablo 13). CsA ve TAC tedavi gruplarında 3. ay sonrası hemogloblin (%6,5 karşılık %4,4,  $p=0,865$ ) değerlerindeki değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 12:** Hastaların pre-op ve post-op dönemde bakılan böbrek fonksiyon ve hemogloblin düzeylerindeki değişiklikler

Değişkenler (n=38)	Pre-op	Post-op 1. ay	Post-op 3. ay	P değeri
Üre (mg/dL)	142 (91;280)	50 (28;161) <sup>a</sup>	43.1 (25,6;103) <sup>a</sup>	0,000*
Kreatinin (mg/dL)	7,54 (3,31;15,84)	1,18 (0,68;4,03) <sup>a</sup>	1,17 (0,65;3,13) <sup>a</sup>	0,000*
eGFH (mL/dL)	8 (3;17)	74,62 (18;119) <sup>a</sup>	76 (21;112) <sup>a</sup>	0,000*
Hemogloblin (g/dL)	12,4 (7,47;16,1)	12,1 (6,82;15,1)	13,15 (7,58;15,8) <sup>b,c</sup>	0,001*

Veriler medyan (minimum; maksimum) olarak ifade edilmiştir. GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

- a.  $P<0,001$  pre-op değerler ile karşılaştırıldı.
- b.  $P=0,035$  pre-op değerler ile karşılaştırıldı.
- c.  $P=0,001$  post-op 1. ay değerler ile karşılaştırıldı.

**Tablo 13:** Gruplar arası CsA (n=12) veTAC (n=26)'ın pre-op ve post-op dönemde bakılan böbrek fonksiyon ve hemogloblin düzeylerindeki değişiklikler

Değişkenler (n=38)	Gruplar	Pre-op	Post-op 1.ay	Post-op 3.ay	p değeri
Üre (mg/dL)	CsA	129,5 (91;151)	50,55 (28;95) <sup>a</sup>	43 (27;84,9) <sup>b,c</sup>	0,000*
	TAC	165,85 (100;280)	50 (29;161) <sup>b</sup>	43,1 (25,6;103) <sup>b</sup>	0,000*
Kreatinin (mg/dL)	CsA	7,54 (3,31;15,84)	0,92 (0,68;1,94) <sup>b</sup>	1,15 (0,65;2,08) <sup>a</sup>	0,000*
	TAC	7,53 (4,72;13,05)	1,22 (0,78;4,03) <sup>b</sup>	1,18 (0,78;3,13) <sup>b</sup>	0,000*
eGFH (mL/dL)	CsA	8 (3;17)	87 (38;119) <sup>b</sup>	76 (26;110) <sup>b</sup>	0,000*
	TAC	8 (4;15)	71,03 (18;106) <sup>b</sup>	76 (21;112) <sup>b</sup>	0,000*
Hemogloblin (g/dL)	CsA	12,9 (9,31;14,9)	12 (9,67;13,8)	13,45 (7,58;15,8)	0,127
	TAC	12,25 (7,47;16,1)	12,15 (6,82;15,1)	13,1 (9,23;15,4) <sup>d</sup>	0,010*

Veriler medyan (minimum; maksimum) olarak ifade edilmiştir.

- a.  $p=0,002$  pre-op değerler ile karşılaştırıldı.
- b.  $p<0,001$  pre-op değerler ile karşılaştırıldı.
- c.  $p=0,038$  post-op 1. ay değerler ile karşılaştırıldı.
- d.  $p=0,011$  post-op 1. ay değerler ile karşılaştırıldı.



#### 4.6. Hastaların Metabolik Testlerinin Analizi

Tüm hastalarda pre-op değerler ile karşılaştırıldığında, post-op 1. ve 3. ay serum  $Mg^{+2}$  değerleri anlamlı azaldı, ancak post-op 1 ve 3. ay değerleri arasında fark yoktu ( $p=0,384$ ) (Tablo 14). CsA tedavi grubu ile karşılaştırıldığında TAC tedavisi alan grupta pre-op  $Mg^{+2}$  değerleri anlamlı daha yüksek idi ( $p=0,018$ ). Her iki grubun 1. ve 3. ay değerleri benzerdi ( $p>0,05$ ). Hem CsA hem de TAC tedavisi alanlarda pre-op değerler ile karşılaştırıldığında post-op 1. ve 3. ay serum  $Mg^{+2}$  değerlerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hem TAC ( $p=0,430$ ) hem de CsA ( $p=0,790$ ) tedavi gruplarında 1. ve 3. aydaki  $Mg^{+2}$  değerleri ise benzerdi (Tablo 15). CsA ve TAC grubunun  $Mg^{+2}$  değerlerindeki yüzde değişiklikler karşılaştırıldığında; post-op 1. ay (-%20,9'a karşılık -%31,4,  $p=0,010$ ) ve 3. ayda (-%15,3'e karşılık -%30,5,  $p=0,005$ ) TAC tedavisi alan gruptaki azalma daha anlamlıydı. Grupların  $Mg^{+2}$  değişimi Şekil 5'de gösterilmiştir. Tüm hastaların 3. ayda 24 saatlik idrarda ortalama  $Mg^{+2}$  atılımı 73,05 mg (43,5;88,45) idi. Her iki gruptaki hastaların 3. ayda 24 saatlik idrarda ortalama  $Mg^{+2}$  atımları arasında fark gözlenmedi (Tablo 15).

Ayrıca hipomagnezemi ( $Mg^{+2}<1,9\text{mg/dL}$ ) sıklıkları da değerlendirildi. Pre-op tüm hastaların 2'sinde (%5,3) hipomagnezemi mevcuttu. Bu hastalar TAC tedavi grubuna alınmıştı. Birinci ayda 31 (%81,6) hastada hipomagnezemi saptandı. CsA ( $n=10$ , %83,3) ve TAC ( $n=21$ , %80,8) tedavi gruplarında hipomagnezemi oranları benzerdi ( $p=0,850$ ). Üçüncü ayda 30 (%78,9) hastada hipomagnezemi saptandı. TAC ( $n=23$ , %85,5) tedavisi alan grupta hipomagnezemi oranı CsA ( $n=7$ , %58,3) tedavisi alan gruptan anlamlı yüksekti ( $p=0,034$ ). Gruplar arası yapılan karşılaştırmada nakil sonrası CsA kullanan hastaların ( $n=12$ ) 1'ine intravenöz  $Mg^{+2}$  tedavisi uygulanırken TAC kullanan hastaların ( $n=26$ ) 5'ine intravenöz  $Mg^{+2}$  tedavisi uygulanmış olup, yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Şekil 6).

İnsülin ve HOMA-IR değerleri pre-op değerler ile karşılaştırıldığında post-op 3. ayda anlamlı arttı ( $p<0,05$ ). Açlık kan glukozu pre-op ile karşılaştırıldığında post-op 3. ay değerleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 14). CsA tedavi grubunda post-op 3. ayda açlık kan glukozu, insülin ve HOMA-IR değerlerindeki değişiklikler anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Sadece TAC tedavi grubunda serum insülin, açlık kan glukozu ve HOMA-IR değerleri, pre-op ile karşılaştırıldığında post-op 3.

ayda anlamlı daha yüksekti ( $p<0,05$ ) (Tablo 15). CsA tedavi grubuyla karşılaştırıldığında TAC tedavisi alan grupta post-op 3. ay glukoz değerleri (-%7,2'ye karşılık %8,4,  $p=0,046$ ) anlamlı daha yüksekti. Ancak CsA ve TAC tedavisi uygulanan gruplarda sırasıyla post-op 3.ayda insülin (%27,4'e karşılık %66,4,  $p=0,638$ ) ve HOMA-IR (-%7,9'a karşılık %61,1,  $p=0,129$ ) değerlerindeki değişiklikler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Grupların HOMA-IR değişimi Şekil 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 14:** Hastaların pre-op ve post-op dönemde bakılan insülin, açlık kan glukozu, magnezyum ve HOMA-IR düzeyleri

Değişkenler (n=38)	Pre-op	Post-op 1. ay	Post-op 3. ay	p değeri
İnsülin ( $\mu\text{U/mL}$ )	7,35 (2,8;23,40)		10,8 (3,8;52,7) <sup>a</sup>	0,000*
Açlık kan glukozu (mg/dL)	82 (65;13,84)		84,5 (59;119)	0,189
Magnezyum (mg/dL)	2,40 (1,7;3,30)	1,7 (1,20;2,0) <sup>b</sup>	1,7 (1,3;2,1) <sup>a</sup>	0,000*
HOMA-IR	1,75 (0,57;6,69)		2,2 (0,61;13,84) <sup>c</sup>	0,022*

Veriler medyan (minimum; maksimum) olarak ifade edilmiştir.

**a;**  $p<0,001$  pre-op değerler ile karşılaştırıldı,

**b;**  $p<0,001$  pre-op değerler ile karşılaştırıldı.

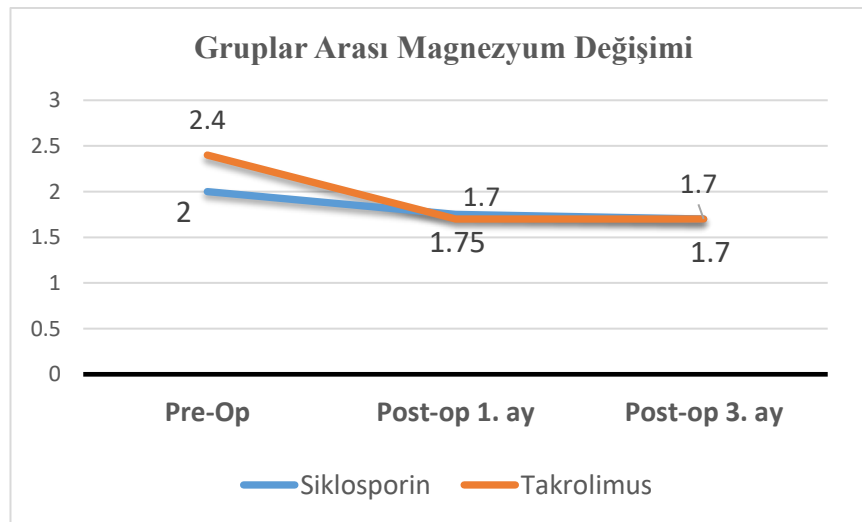
**c;**  $p=0,022$  pre-op değerler ile karşılaştırıldı.

**Tablo 15:** Gruplar arası CsA (n=12) ve TAC (n=26)'ın pre-op ve post-op dönemde bakılan insulin, açlık kan glukozu, magnezyum ve HOMA-IR düzeylerindeki değişiklikler

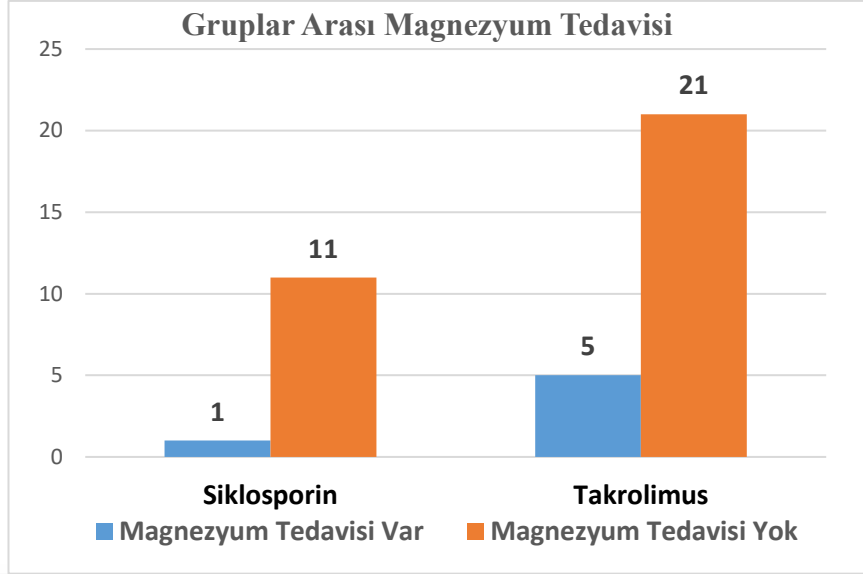
Değişkenler	Gruplar	Pre-op	Post-op 1. ay	Post-op 3. ay	P değeri
İnsulin (µU/mL)	CsA	6,65 (3,10;23,40)		10,25 (3,80;52,70)	0,117
	TAC	7,50 (2,80;13,30)		11,10 (4,70;24,40) <sup>a</sup>	0,000*
Açlık kan glukozu (mg/dL)	CsA	85 (68;118)		83,50 (59;110)	0,476
	TAC	79 (65;116)		86,50 (72;119) <sup>b</sup>	0,025*
Magnezyum (mg/dL)	CsA	2,0 (1,90;2,50)	1,75 (1,30;2,0) <sup>c</sup>	1,70 (1,30;2,10) <sup>d</sup>	0,012*
	TAC	2,40 (1,70;3,30)	1,70 (1,20;2,0) <sup>a</sup>	1,70 (1,40;2,10) <sup>a</sup>	0,000*
İdrar magnezyum (mg/gün)	CsA	-		75,35 (57,6;494,2)	0,312
	TAC	-		70,65 (43,5;373,5)	
HOMA-IR	CsA	2,33 (0,61;6,69)		1,74 (0,61;13,84)	0,875
	TAC	1,65 (0,57;3,99)		2,53 (0,82;4,46) <sup>e</sup>	0,004*

Veriler medyan (minimum; maksimum) olarak ifade edilmiştir

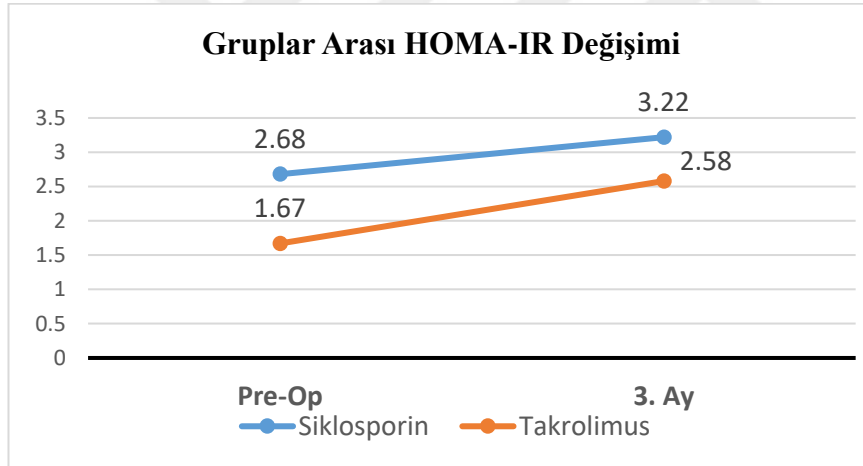
**a;** p<0.001 pre-op değerler ile karşılaştırıldı, **b;** p=0.025 pre-op değerler ile karşılaştırıldı, **c;** p=0.004 pre-op değerler ile karşılaştırıldı, **d;** p=0.005 pre-op değerler ile karşılaştırıldı, **e;** p=0.004 pre-op değerler ile karşılaştırıldı.



**Şekil 5:** Nakil öncesi ve nakil sonrası gruplar arası ortalama serum Mg<sup>2+</sup> değişimi

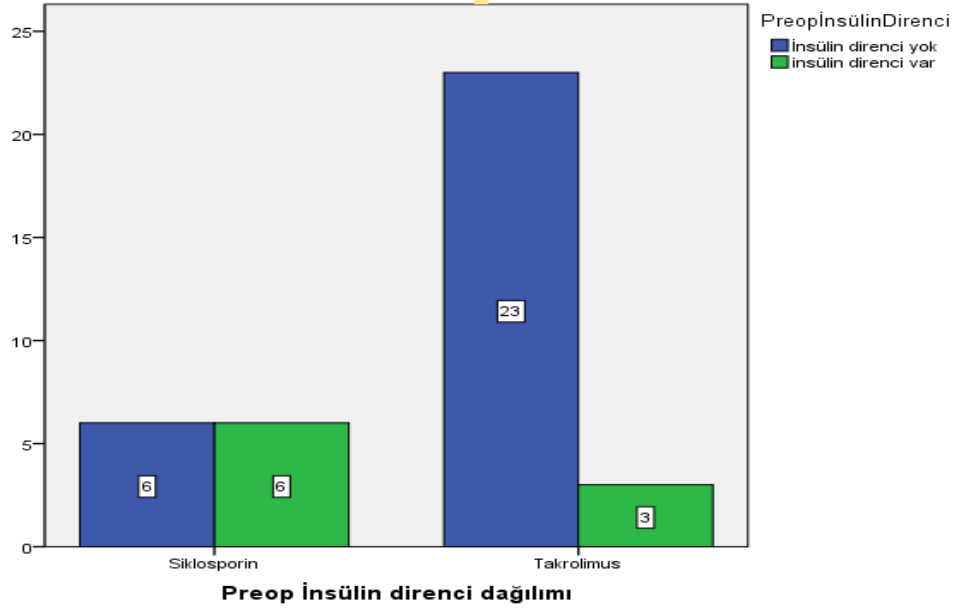


**Şekil 6:** Nakil sonrası gruplar arası CsA (n=12) ve TAC (n=26) Mg<sup>+2</sup> tedavisi

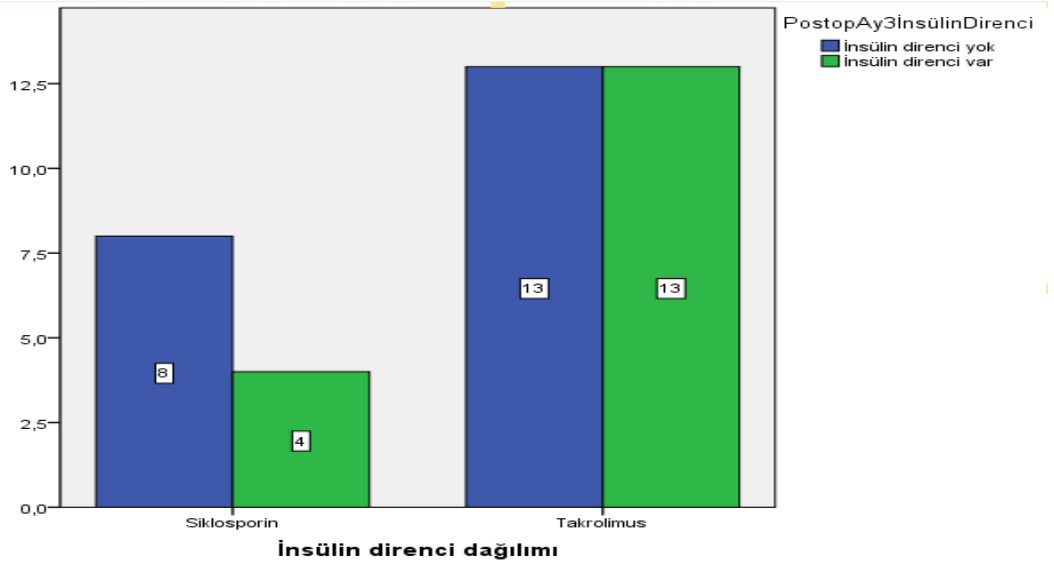


**Şekil 7:** Nakil öncesi ve nakil sonrası gruplar arası ortalama HOMA-IR değişimi

Böbrek nakli öncesi ve sonrası her iki grupta HOMA-IR skoru  $\geq 2,5$  olan hasta sayıları incelendi (Şekil 8 ve 9). İnsülin direnci olan hasta sayısı TAC grubunda nakil öncesi 3'ten (%11,5), BN sonrası 13'e arttı (%50). CsA grubunda ise nakil öncesi insülin direnci olan hasta sayısı 6 (%50) iken, BN sonrası 4'e (%33,3) azaldı. CsA tedavi grubunda pre-op insülin direnci olan hasta oranı anlamlı yüksekti ( $p=0,016$ ). Her iki grubun post-op insülin direnci olan hasta oranları arasında ise fark yoktu ( $p=0,486$ ).



**Şekil 8:** Siklosporin ve Takrolimus İmmünsüpresif ilaç tedavisi alan hastalarda nakil öncesi insülin direnci dağılımı



**Şekil 9:** Siklosporin ve Takrolimus immünsüpresif ilaç tedavisi alan hastalarda nakil sonrası insülin direnci dağılımı

#### 4.7. Hastaların Korelasyon Analizleri

Hastalarda 3 aylık dönemde BMİ (%4,20), Mg<sup>+2</sup> (-%27,92), glukoz (%4,80), insülin (%54,83), HOMA-IR (%50,66), SKB (-%4,88) ve DKB (-%11,43) yüzde değişiklikleri ile 3. ay kreatinin (1,17 mg/dL) ve eGFH (76 mL/dk) değerleri, 24 saatlik idrar Mg<sup>+2</sup> atılımları (73,05 mg/dL) arasındaki korelasyon analizi yapıldı. Değişkenler arasındaki anlamlı korelasyonlar Tablo 16'da verildi.

Hastalarda 3 aylık dönemde serum Mg<sup>+2</sup>'deki yüzde değişiklik ve 3. ay idrar Mg<sup>+2</sup> ekskresyonu, 3 aylık dönemdeki BMİ'deki yüzde değişiklik ile pozitif korelasyon gösterdi. 3. ay idrar Mg<sup>+2</sup> ekskresyonu, SKB ile negatif korelasyon gösterdi. Hastalarda 3 aylık dönemde serum glukoz ve insülin değerlerindeki yüzde değişiklikler, 3 aylık dönemdeki HOMA-IR'deki yüzde değişiklikler ve eGFH düzeyleri ile pozitif korelasyon, 3. ay serum kreatinin düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdi. Hastalarda 3 aylık dönemde HOMA-IR değerlerindeki yüzde değişiklikler, 3. ay eGFH düzeyleri ile pozitif korelasyon, 3. ay serum kreatinin düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdi. Hastalarda 3 aylık dönemde glukoz ile insülin, BMI ile DKB ve SKB ile DKB yüzde değişiklikleri arasında pozitif korelasyon vardı.

**Tablo 16:** Tüm hastalarda seçilmiş değişkenler arasındaki anlamlı korelasyon analizi sonuçları

Değişkenler		r değeri	p değeri
Serum Mg <sup>+2</sup> (%)	BMİ (%)	0,410	0,010
İdrar Mg <sup>+2</sup> (mg/dL)	BMİ (%)	0,366	0,024
İdrar Mg <sup>+2</sup> (mg/dL)	SKB (%)	-0,321	0,050
Glukoz (%)	İnsülin (%)	0,431	0,007
Glukoz (%)	HOMA-IR (%)	0,576	0,000
Glukoz (%)	3. ay kreatinin (mg/dL)	-0,353	0,030
Glukoz (%)	3. ay eGFH (mL/dk)	0,378	0,019
İnsülin (%)	HOMA-IR (%)	0,846	0,000
İnsülin (%)	3. ay kreatinin (mg/dL)	-0,338	0,038
İnsülin (%)	3. ay eGFH (mL/dk)	0,472	0,003
HOMA-IR (%)	3. ay kreatinin (mg/dL)	-0,343	0,035
HOMA-IR (%)	3. ay eGFH (mL/dk)	0,434	0,007
BMİ (%)	DKB (%)	0,364	0,024
SKB (%)	DKB (%)	0,581	0,000

BMI: Beden kitle indeksi, Diyastolik kan basıncı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, Mg<sup>+2</sup>: Magnezyum, SKB: Sistolik kan basıncı, HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance

#### **4.8. Hasta ve Graft Sağkalımları**

Çalışmaya alınan 38 hastanın hiçbirinde graft ve hasta kaybı olmadı.



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Böbrek nakli, fizyolojik olarak görevini yerine getiremeyen ve diyaliz yöntemleriyle destek gerektiren KBH hastalarının yaşamlarına önemli olumlu katkı ve değişiklikler getiren en seçkin ve ideal RRT modelidir. Başarılı bir nakilden sonra tekrar eskiye benzer bir yaşam tarzı, fizyolojik replasmanın normale yakın olması, moral olarak iyi bir rehabilitasyon, toplum ve iş hayatına karışabilme, sosyal yaşamın bir parçası olabilme sunduğu imkanlardan birkaçıdır. Öte yandan tüm bunların yanında nakil sonrası disiplinli, sıkı doktor kontrolü altında bir yaşam, rejeksiyon riski yüzünden immünsüpresif ilaçların graft yaşamı boyunca kullanılma zorunluluğu, immün sistemin kronik olarak sürekli baskılanmasının yarattığı enfeksiyon riskleri, cerrahi, medikal ve metabolik komplikasyonlar madolyonun diğer yüzüdür.

Bu çalışmada; canlı ve kadeverik vericiden BN yapılan hastalarda nakil sonrası  $Mg^{+2}$  düzeyi ile glukoz ve insülin düzeylerindeki değişiklikler arasındaki ilişki ve erken dönemde (nakil sonrası 90 gün) serum  $Mg^{+2}$  düzeylerindeki değişikliklerin glukoz metabolizması üzerine etkisi araştırıldı. Ayrıca kullanılan immünsüpresif ilaçların etkinliği de değerlendirildi.

Böbrek nakli yapılan hasta grubumuzun özellikleri (cinsiyet, yaş, HLA uyum sayıları, nakil öncesi RRT tipleri ve primer etiyoloji dağılımı), ülkemizde BN yapılan hastaların genel demografik özelliklerine (Türkiye 2017 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu) benzer bulunmuştur (Süleymanlar ve ark., 2017). Çalışmaya dahil edilen 14 kadın, 24 erkek toplam 38 hastanın DM dışında dağılımını incelediğimizde etiyolojide ilk sırada HT ve glomerüler hastalıklar rol oynamaktadır. BN yapılan hastalarımızın RRT dağılımında da Türkiye demografik verilerine benzer şekilde ilk sırada HD tedavisi yer almaktadır. 19 hasta kadavradan nakil olurken, 19 hasta ise canlı vericili BN olmuştur. Kadavra kaynaklı yapılan BN'lerin soğuk iskemi süreleri ortalama 14 saat olmasına karşın canlı kaynaklı nakillerin yarım saat gibi kısa iskemi süresi olduğu gözlenmiştir.



Çalışmada, CNI inhibitörü olarak 26 hastaya TAC grubu, 12 hastaya ise CsA grubu ilaç uygulanmıştır. TAC ve CsA uygulanan toplam 38 hastanın post-op 1. ay ve post-op 3. ay ortalama ilaç düzeyleri hedeflenen değer aralığında tutulmuştur. Yüksek immünolojik riskli nakillerde indüksiyon tedavisi olarak ATG tercih edildi. Primer hastalığın FSGS olması (n=3) veya alıcıda DSA varlığı (n=3) nedeniyle plazma değişimi de yapıldı. ATG alan 14 hastanın 10'u kadavra kaynaklı, 4'ü ise canlı vericiden nakil olup, 7 plazmaferez tedavisi uygulamasının da 6'sı kadavra, 1'i canlı kaynaklı nakildir. Kadavra vericili nakillerde gecikmiş graft fonksiyonu veya soğuk iskemisi süresinin uzun olması akut red açısından riski arttırmaktadır.

Kardiyovasküler hastalıklar, BN alıcılarında en önemli ölüm nedenidir. İleri yaş ve kilo alımı, hipertansiyon, glukoz intoleransı, diyabet ve dislipidemi gibi olumsuz etkilerinden dolayı risk artmaktadır. Obeziteye yol açan aşırı kilo alımı, böbrek nakli sonrası oldukça yaygındır. Bu genellikle kortikosteroidlere ve diğer immünosüpresif ilaçlara bağlanır. Çalışmamızda hastaların nakil öncesi kilo değerleriyle nakil sonrası 3. ayda anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Sadece post-op 3. ayda post-op 1. aya göre tüm hastaların, ortanca ağırlık ve BMI değerleri anlamlı arttı. Çalışma süresi kilo artışının belirlemek için kısa idi. Çünkü yapılan retrospektif bir çalışmada nakil öncesi kuru ağırlığına göre böbrek nakli sonrası hastaların ağırlıkları 6. aydan sonra anlamlı şekilde artmıştır. İmmünsüpresyonun türü, nakil sonrası kilo alımını etkileyebilir. Nakilden 12 ay sonra TAC tedavisi alanlarda ortanca ağırlık artışı 3,5 kg, CsA tedavisi alanlarda 8,0 kg saptanmıştır (Ersoy ve ark., 2008). Çalışmamızda TAC grubunda, post-op 1. ay değerler ile karşılaştırıldığında post-op 3. ayda ağırlık ve BMI'de anlamlı artış saptandı. Çalışmamızda pre-op değerler ile karşılaştırıldığında post-op 3. ayda kan basınçları anlamlı azaldı. TAC ve CsA tedavisi alanlarda pre-op değerler ile karşılaştırıldığında post-op 1. ay ve 3. ay da SKB'de anlamlı fark yoktu. Ancak CsA grubunda, pre-op değerler ile karşılaştırıldığında post-op 3. ayda DKB' de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır.

Obezite, böbrek hastalığının gelişimi için ana risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Obeziteye bağlı böbrek hastalığında glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi olası patojenik mekanizmalar olarak önerilmiştir. Literatürde çelişkili raporlar olmasına rağmen kronik allograft nefropatisi, kısaltılmış graft fonksiyonu ve

düşük alıcı ömrü beklentisi gibi birçok önemli risk faktörü hipertansiyon, dislipidemi ve tip 2 diyabet de dahil olmak üzere obez hastalarda daha fazla görülmektedir. Ayrıca *de novo* DM erken dönemde obez alıcılarda ( $BMI \geq 35 \text{kg/m}^2$ ) daha yaygındır (Ersoy ve ark., 2012).

Yapılan çalışmalarda BN sonrası *de novo* DM gelişiminin arttığı bildirilmekte olup DM gelişimi nakil hastalarında genel nüfusa oranla daha yüksektir. Fakat diyabetin literatürde kullanılan farklı tanımlarından dolayı nakil sonrası DM prevalansını belirlemek güçtür ve tüm organ nakillerinde %2 ile %53 arasında geniş değişkenlik göstermekte olup BN sonrası DM prevalansı %4 ila %40 arasında değişmektedir (Pham ve ark., 2011; Kesiraju ve ark., 2014; Sinangil ve ark., 2106). Bu durumun ortaya çıkmasında standart bir tanı kriterinin olmaması, nakledilen organın cinsi, hasta yaşı, vücut ağırlığı, CMV, HCV gibi risk faktörleri tanımlanmıştır. Ayrıca kullanılan steroid ve CNI'lar da (özellikle TAC) bu duruma katkıda bulunabilmektedir. Tanı kriteri olarak ölçüt kabul edilen bozulmuş açlık glukozu (BAG) ya da bozulmuş oral glukoz tolerans testine (OGTT) bağlı olarak prevalans farklılık gösterebilmektedir. Sharif ve ark. (2006) öncesinde DM hastalığı olmayan 122 BN alıcısında nakil sonrası 6 aydan daha uzun süre en az iki BAG (100-125 mg/dL) saptanan alıcılara OGTT yapmışlardır. Tüm tanımları WHO kriterlerine göre tanımladıkları bu çalışmada, alıcıların %10'unda DM, %9'unda sadece bozulmuş glukoz toleransı (BGT), %18'inde sadece BAG ve %14'ünde ise BAG ve BGT olduğunu saptamışlardır. Ayrıca diyabetin yıllarca asemptomatik seyreden bir hastalık olduğu göz önüne alınırsa, BN sonrasında yoğun immünsüpresif tedavilerin sonucunda var olan hipergliseminin artması ya da gelişmesi ile nakil sonrası dönemde ancak tanı konulabilmektedir. Bu durum diyabetin nakil sonrasında mı geliştiği ya da öncesinde de var olan bir hastalık olduğunun bilinmemesine yol açmaktadır. Bergrem ve ark. (2010) nakil öncesinde OGTT kullanarak tanı konulmamış hastaların %8.1'inde DM tanısı saptamışlardır. Çalışmamıza diyabetik hastalar dahil edilmedi ve hastalara OGTT yapılmadı. Açlık kan glukozu, insulin ve insulin direnci testi (HOMA-IR) ölçümleri yapıldı. Nakil sonrası izlemlerde 8 hasta (7'si canlı vericili) *de novo* DM tanısı aldı. CsA ve TAC alan 1'er hasta daha sonra sadece diyet tedavisi ile takip edildiler. *De novo* DM tanısıyla antiglisemik ilaç veya insülin başlanan hasta sayısı 6 idi. Bu hastaların 1'i

CsA, 5'i TAC tedavisinde idi. Çalışmamızda BN sonrası serum glukoz, insülin ve HOMA-IR'deki artışlar, 3. ay eGFH düzeyleri ile pozitif korelasyon, 3. ay serum kreatinin düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdi. Böbrek fonksiyonlarındaki düzelme metabolik parametrelerde bozulma ile ilişkili bulunmuştur.

Tüm hastalarda açlık kan glukozu pre-op ile karşılaştırıldığında post-op 3. ay değerler arasında anlamlı fark yoktu. CsA grubunda post-op 3. ayda açlık kan glukozundaki değişiklikler anlamlı değil iken TAC grubunda açlık kan glukozu pre-op ile karşılaştırıldığında post-op 3. ayda anlamlı daha yüksek bulunmuştur. CsA grubuyla karşılaştırıldığında TAC grubunda, post-op 3. ay glukoz değerleri (%7,2'ye karşılık %8,4,  $p=0,046$ ) CsA'ya göre anlamlı daha yüksek artmıştır. Bu sonuçlar TAC kullanımının CsA tedavisine göre daha diyabetojenik olduğunu desteklemektedir. Böbrek nakli sonrası DM gelişiminde fizyopatolojik mekanizmalar, tip 2 DM'deki fizyopatolojik mekanizmalar ile benzerdir. Nakilden sonra yüksek dozlarda kortikosteroid ve CNI kullanımı, cerrahi girişime bağlı çeşitli stres faktörlerine pankreatik beta hücrelerinin maruziyeti, cerrahi sonrası fiziksel inaktiviteye bağlı kilo alımı gibi faktörler, nakil sonrası erken dönemde pek çok çalışmada, *de novo* hiperglisemi insidansının yüksek saptandığı gösterilmiştir (Van Hooff ve ark., 2004). Heisel ve ark. (2004) nakil sonrası DM insidansının TAC alan hastalarda CsA alanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (%9,8'e karşılık %2,7; relatif risk,  $p<0,001$ ). Vincenti ve ark. (2007) nakil sonrası TAC ya da CsA alan hastaların ilaç etkisini değerlendirmek üzere rastgele seçilmiş gruplarda, CsA alan grupta nakil sonrası DM insidansı anlamlı düşük bulunmuştur (%26'ya karşı %33,6  $p=0,046$ ). Ancak nakil sonrası DM gelişiminde, TAC ve CsA'yı karşılaştıran çalışmalarda nakil sonrası ilk üç ayda anlamlı olmasına rağmen üç yıllık takip süresinde diğer glukoz metabolizması parametrelerinde anlamlı fark bulunmamış ve TAC'ın graft sağkalımı üzerine olumlu etkisi CsA'ya göre daha fazla bulunmuştur (Van Duijnhoven ve ark., 2002).

Metabolik sendrom, graft fonksiyon bozukluğu ve BN sonrası mortalite için önemli bir risk faktörüdür. Symphony çalışmasının bir alt grup analizinin amacı, nakil sonrası ilk yılda metabolik sendrom ile ilişkili parametreleri değerlendirmiştir. CsA tedavisi, en yüksek ürik asit ve sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile ilişkili iken sirolimus tedavisi en kötü lipemik kontrole sahip bulunmuştur. TAC'ın

*de novo* DM üzerindeki muhtemel bir etkisi olabileceği düşünülmüştür (Claes ve ark., 2012).

İnsulin direnci ve insulin salınımındaki defekt, nakil sonrası DM gelişiminde altta yatan temel mekanizmalardır. Cerrahi stres, katabolik hormonların salınımı ve insulin salınımının inhibisyonu gibi olumsuz etkilere yol açarak pankreatik beta hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Bu durum hiperglisemi, hipoinsulinemi ve hatta ameliyat sırasında ketoasidoza yol açabilir. Kalsinörin inhibitörleri, pankreas beta hücrelerinde nükleer faktör üzerinden aktive T-hücre sinyalizasyonuna yol açan insulin sekresyonunda defekt sonucu diyabetojenik etkiye sahiptir (Menegazzo ve ark., 1998; Heit ve ark., 2006). Çeşitli yapılan çalışma ve hasta kayıt raporlarında nakil sonrası DM insidansı CNI'lerden TAC kullanımında, CsA'ya göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Webster ve ark., 2005; Shah ve ark., 2006).

Yapılan *in vivo* ve *in vitro* araştırmalarda TAC'ın immünsüpresif etkisi CsA'ya göre 10-100 kat daha potenttir (Sawada ve ark., 1987). CsA'ya göre daha az akut redde rastlanmakta ve oluşmuş reddin döndürülmesinde daha etkili olmaktadır. Refrakter redlerde graftı kurtarıcı olarak kullanımda %70 geri dönme rapor edilmiştir (Jordan ve ark., 1993). Hücre içerisinde ilacın steroid reseptörleriyle ilişkileri nedeniyle steroide rezistan red daha azdır ve steroid dozunda azaltmaya imkan tanır. Yapılan çalışmalarda TAC'ın CsA'ya göre pankreas  $\beta$  adacıklara olan toksik etkileri nedeniyle daha fazla diyabetojenik ilaç olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada takrolimus seviyesinin >15 ng/ml'nin üzerinde olduğu durumlarda 1 yıl içerisinde glukoz intoleransı %15; yeni DM gelişimi ise %32 oranında görülmüştür (Maes ve ark., 2001). TAC, CsA'ya göre daha az hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ile ilişkilidir (Shapiro ve ark., 1994). CsA'nın nefrotoksik etkisi TAC'a göre daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda ise hastalarda insulin ve HOMA-IR değerleri anlamlı artmıştır. CsA grubunda post-op 3. ayda insulin ve HOMA-IR değerlerindeki değişiklikler anlamlı değilken sadece TAC grubunda serum insulin ve HOMA-IR değerleri, pre-op ile karşılaştırıldığında post-op 3. ayda anlamlı daha yüksek çıkmıştır. Ancak CsA ve TAC gruplarında sırasıyla post-op 3. ayda insulin (%27,4'e karşılık %66,4) ve HOMA-IR (-%7,9'a karşılık %61,1) değerlerindeki değişiklikler istatistiksel

anlamlılığa ulaşmamıştır. Böbrek nakli öncesi ve sonrası her iki grupta HOMA-IR skoru  $\geq 2,5$  olan hasta sayılarımız incelendiğinde; insülin direnci olan hasta sayısı TAC grubunda nakil öncesi %11,5'ten, BN sonrası %50'ye artar iken, CsA grubunda %50'den %33,3'e düşmüştür. TAC kullanımı insülin direncinde artış ile ilişkili olabilir. Ancak çalışmamızda hasta sayısının düşük olması sonuçları etkilemiş de olabilir.

Yapılan klinik araştırmalarda genel popülasyonda hipomagnezemi ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. BN sonrası diyabet konusunda artan farkındalığa bağlı olarak, bazı çalışmalar nakil sonrası hipomagnezemi ve *de novo* DM ilişkisini incelemiştir. Sonuç olarak insülin direnci ile serum  $Mg^{+2}$  konsantrasyonlarındaki azalma arasında ilişki olduğu ve düşük  $Mg^{+2}$  seviyelerinin insülin direncine neden olduğu diyabetli hipomagnezemik hastalarda kısır bir döngü oluşabileceği ileri sürülmektedir (Gommers ve ark., 2016). Ancak çalışmamızda serum  $Mg^{+2}$  değişiklikleri ile serum glukoz, insülin ve HOMA-IR değişiklikleri arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Böbrek nakli sonrası kullanılan CNI'ler immünsüpresif etkileri yanında bir çok metabolik yan etkileri de bilinmektedir. En önemli yan etkilerinden biri distal toplayıcı tübüllerde TRPM6 kanallarının inhibisyonu ile renal  $Mg^{+2}$  kaybına yol açmalarıdır. Literatürde bu etki daha potent immünsüpresif ilaç olan TAC kullanan hastalarda daha belirgindir. TAC'ın pankreas beta hücrelerinde insülin sekresyonunu daha belirgin olarak bozması intrasellüler düşük  $Mg^{+2}$  düzeyi ile ilişkili olabilir.

Huang ve ark. (2016) Toronto Üniversitesi'nde 948 diyabetik olmayan BN alıcısına yaptığı çalışmada, ortalama 3 yıllık takip süresince serum  $Mg^{+2}$  seviyesi ile nakil sonrası diyabet arasındaki ilişkiyi incelemiş ve çalışmasında düşük plazma  $Mg^{+2}$  seviyesinin (1,8 mg/dL'den az bir plazma  $Mg^{+2}$  olarak tanımlanmaktadır), BN sonrası diyabet gelişimi açısından artmış bir risk ile ilişkilendirmiştir ( $p < 0,05$ ).

Çalışmamızda ise pre-op değerler ile karşılaştırıldığında BN sonrası tüm hastaların 1. aydan 3. aya kadar serum  $Mg^{+2}$  değerleri anlamlı azalmıştır. Aynı bulgu CsA ve TAC alt gruplarında da aynı bulunmuştur. Ancak CsA ve TAC grubunun  $Mg^{+2}$  değerlerindeki yüzde değişiklikler karşılaştırıldığında; post-op 1. ay (-%20,9'a karşılık -%31,4,  $p=0,010$ ) ve 3. ayda (-%15,3'e karşılık -%30,5,  $p=0,005$ ) TAC grubundaki azalma daha anlamlı idi. Hastalarımızın 3. ayda 24 saatlik idrarda ortalama

Mg<sup>+2</sup> atılımı 73,05 mg ölçülmüştür. CsA ve TAC gruplarının idrarda günlük Mg<sup>+2</sup> atılımları farklı değildi. Hastalarımızda pre-op hipomagnezemi sıklığı %5,3'tü. Hipomagnezemi oranı 1. ayda %81,6'ya (CsA: %83,3 ve TAC: %80,8) ve 3. ayda %78,9'a (TAC: %85,5 ve CsA: %58,3, p=0,034) yükseldi. Bu bulgularla yaptığımız çalışma, BN sonrası hipomagnezemi sıklığının arttığını desteklemektedir. CNI'lerin her ikisi de hipomagnezemiye yol açmaktadır. Ancak bu etki TAC ile özellikle 3. ayda daha belirgin hale gelmektedir. Böbrek nakli sonrası TAC kullanımı hiperglisemi, insülin direnci artışı ve hipomagnezemi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Hipomagnezemi ile nakil sonrası diyabet oluşumu arasında bağımsız bir ilişki olduğunu gösteren birkaç çalışma vardır (Van Laecke ve ark., 2009; Cheungpasitporn ve ark., 2016). Mg<sup>+2</sup> takviyesi yoluyla tedavi, klinik çalışmalarda her zaman faydalı sonuçlar vermemiştir. Van Laecke ve ark. (2014), böbrek nakli yapılan hastalarda, Mg<sup>+2</sup> takviyesinin glisemik kontrol üzerine etkisini değerlendirdikleri bir çalışmada, nakil sonrası 2 hafta içerisinde 54 hastaya Mg<sup>+2</sup> oksit takviyesi (hedef serum Mg<sup>+2</sup>>1,9 mg/dL) uygulamış ve Mg<sup>+2</sup> desteği alan hastalarda, nakil işleminden 3 ay sonra kontrol grubuna kıyasla açlık plazma glukoz düzeyleri daha düşük (kontrol grubunda 104,1 mg/dL, tedavi grubunda 92,6 mg/dL, p=0,02) bulunmuştur. Yaptıkları çalışmada etki istenilen ölçüde belirgin bulunmamış ve iki grup arasında OGTT' de glukoz eğrisi altındaki alan ve HOMA-IR değerleri ise farklı çıkmamıştır. Dolayısıyla yapılan çalışma Mg<sup>+2</sup> takviyesinin, glisemik kontrolü sağlamada etkinliğini gösterecek istatistikî güce ulaşmamıştır. Dikkat çekici başka bir bulgu ise, Mg<sup>+2</sup> tedavi grubundaki dört hastadan birinde, makul derecede yüksek Mg<sup>+2</sup> oksit dozlarına rağmen kalıcı hipomagnezeminin sebat etmesidir. Çalışmamızda ise nakil sonrası CsA kullanan hastaların 1'ine, TAC kullananların 5'ine intravenöz Mg<sup>+2</sup> tedavisi uygulanmıştır. Ancak çalışmamız Mg<sup>+2</sup> takviyesi ve glisemik kontrol arasındaki ilişkiyi araştırmamıştır.

Yapılan randomize kontrollü çalışmaların (30 çalışma, 4102 hasta) meta-analizinde takrolimusun siklosporine oranla akut reddi daha iyi kontrol altına aldığı ve daha iyi bir graft sağkalımına yol açtığı bildirilmiştir (Taşkiran ve ark., 2016). ELITE (The Efficacy Limiting Toxicity Elimination) çalışmasında, 1. yılda daclizumab indüksiyonu ile MMF, kortikosteroid rejimi ve düşük doz TAC

kombinasyonunun, standart doz CsA, düşük doz CsA veya düşük doz sirolimus içeren rejimler ile karşılaştırıldığında, böbrek fonksiyonu, akut red ve graftsağkalımı oranlarında daha avantajlı olabileceğini göstermiştir (Ekberg ve ark., 2007). Çalışmamızda BN sonrası tüm hastalarda böbrek fonksiyonları ve renal anemi anlamlı düzelmiştir. Serum üre ve kreatinin değerleri anlamlı azalıp, eGFH değerleri anlamlı artmıştır. CsA ve TAC gruplarında sırasıyla 3. ay sonrası hemoglobin (%6,5 karşılık %4,4), serum üre (-%7,8 karşılık -%15,8), serum kreatinin (-%85,3 karşılık -%86,3) ve eGFH (-%2,6 karşılık %5,9) değerlerindeki değişiklikler benzer bulunmuştur. Bu 3 aylık süre içinde graft kaybı ile diyalize dönen veya hayatını kaybeden hastamız olmamıştır.

Sonuç olarak BN sonrası kullanılan yeni immünsüpresif ilaçlar ve cerrahi teknikteki gelişmeler erken dönemde akut red riskini azaltmıştır. Fakat metabolik komplikasyonlar hala ciddi bir problem olmaya devam etmektedir. Geç dönemde ise immünsüpresif tedavi ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Çalışmamızda BN sonrası kilo alımı, BMİ artışı, hiperglisemi, insülin direnci artışı ve hipomagnezemi gibi komplikasyonlar geliştiğini gözlemledik. Bu komplikasyonlar özellikle TAC kullanımında daha belirgin bulunmuştur.

TAC, CsA'ya oranla akut reddi daha iyi kontrol altına alır ve daha iyi graft sağkalım oranlarına sahiptir. Bu nedenle günümüzde CsA'ya göre daha sık tercih edilmektedir. Ancak TAC'ın daha yüksek hipomagnezemiye, hiperglisemiye ve insülin direncine neden olması nedeniyle de novo DM riski olan özellikle düşük immünolojik riskli hastalarda CsA tercih edilebilir.

## 6. KAYNAKLAR

American Diabetes Association (2004) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 27(Suppl. 1): 5-10.

Baltzan M, Shoker A, Baltzan R (1996) The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 61: 1029-1037.

Behlül A, Öztürk S, Tokgöz B (2017) Magnezyum Metabolizması. Editörler: ARINSOY T, GÜNGÖR Ö, KOÇYİĞİT İ, Böbrek Fizyopatolojisi, 1. baskı, Reaktif, Türk Nefroloji Derneği, İstanbul, s: 181-187

Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A et al (2010) Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 5(4): 616-622.

Burkart JM, Nolph KD, (1996) Peritoneal Dialysis. Editor: BRENNER BM, Brenner & Rector's The Kidney. Fifth Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, pp: 2507-2575.

Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Harindhanavudhi T et al (2016) Hypomagnesemia linked to new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Res* 41(2): 142-147.

Claes K, Meier-Kriesche HU, Schold JD et al (2012) Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: evidence from the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant* 27(2): 850-857.

Çakır Ü (2016) Posttransplant Erken Dönemde İmmünesupresif İlaç Yönetimi. Editör: TÜRKMEN A, Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri, 1. baskı, Buluş Tasarım ve Matbaacılık, Ankara, s: 51-57.

Daugirdas JT (1994) Peritoneal Dialysis. Editor: ING TS, Handbook of Dialysis. Second Edition, Little, Brown and Company, Boston, pp: 243-366.

Eason JD, Cosimi AB (1999) Biologic Immunosuppressive Agents. Editors: GINNS LG, COSIMI AB, MORRIS PJ, Immunosuppression in Transplantation. First Edition, Blackwell Science, Oxford, pp: 96-124.



Einollahi B, Nemati E, Rostami Z et al (2012) Electrolytes disturbance and cyclosporine blood levels among kidney transplant recipients. *Int J Organ Transplant Med* 3(4): 166-175.

Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al (2007) ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 357(25): 2562-2575.

Eknoyan G, Levin N (2006) Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy, Update 2006, Work Group Membership National Kidney Foundation; Boston, pp: 3-90.

Ersoy A, Baran B, Ersoy C et al (2008) Calcineurin inhibitors and post-transplant weight gain. *Nephrology (Carlton)* 13(5): 433-439.

Ersoy A, Ersoy C, Yıldız A (2012) Weight Gain in Kidney Transplant Recipients: Risks, Cardiovascular Outcome and Management. Editors: GOUVEIA C, MELO D, Weight Change: Patterns, Risks and Psychosocial Effects. First Edition, Nova Science Publishers Inc, New York, pp: 91-112.

Friedman A, Miskulin D, Rosenberg I et al (2003) Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 41: 480-487.

Gebel HM, Bray RA, Nickerson P (2003) Pre-transplant assesment of donor-reactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation: contraindication vs. risk. *Am J Transplant* 3: 1488-1500.

Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ et al (2016) Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle? *Diabetes* 65(1): 3-13.

Groth CG, Brent LB, Calne RY et al (2000) Historic Landmarks in Clinical Transplantation: Conclusions from the Consensus Conference at the University of California, Los Angeles. *World J. Surg.* 24: 834-843.

Heisel O, Heisel R, Balshaw R et al (2004) New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 4(4): 583-595.

Heit JJ, Apelqvist AA, Gu X et al (2006) Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic beta-cell growth and function. *Nature* 443(7109): 345-349.

Hirai T, Furusawa M, Omoto K et al (2014) Analysis of predictive and preventive factors for de novo DSA in kidney transplant recipients. *Transplantation* 98(4): 443-450.

Holzmacher R, Kendziorski C, Michael Hofman R et al (2005) Low serum magnesium is associated with decreased graft survival in patients with chronic cyclosporin nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1456-1462.

Hou J, Renigunta A, Gomes AS et al. (2009) Claudin-16 and claudin-19 interaction is required for their assembly into tight junctions and for renal reabsorption of magnesium. *Proc Natl Acad Sci* 106(36): 15350-15355.

Hou J, Renigunta A, Konrad M et al (2008) Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. *J Clin Invest* 118(2): 619-628.

Huang JW, Famure O, Li Y et al (2016) Hypomagnesemia and the risk of new onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 27(6): 1793-1800.

Ismail N, Becker BN (1994) Treatment options and strategies in uremia: current trends and future directions. *Seminars in Nephrology*; 14(3): 282-299.

Jahnen-Dechent W, Ketteler M (2012) Magnesium basics. *Clin Kidney J.* 5: 3-14.

Jordan ML, Shapiro R, Vivas CA et al (1993) FK 506 salvage of renal allografts with ongoing rejection failing cyclosporine immunosuppression. *Transpl Proc* 25: 638-640.

Kahan B (1989) Cyclosporin. *N Eng J Med* 321: 1725-1738.

Karaman M, Ünal HU, Yılmaz Mİ (2014) Kronik Böbrek Hastalığında Magnezyumun Önemi: Yeni Görüşler Magnezyum ve Kronik Böbrek Hastalığı. *Türk Neph Dial Transpl* 23(2): 77-84.

Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D et al (2003) Diabetes Mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 3(2): 178-185.

Kesiraju S, Paritala P, Rao Ch UM et al (2014) New onset of diabetes after transplantation - an overview of epidemiology, mechanism of development and diagnosis. *Transpl Immunol* 30(1): 52-58.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group (2009) KDIGO Clinical Practice Guidelene for The Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 3: 1-155.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2013) KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 3: 1-150.

Koçak H (2016) Posttransplant Erken Dönem Medikal Komplikasyonlar. Editör: TÜRKMEN A, Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri, 1. baskı, Buluş Tasarım ve Matbaacılık, Ankara, s: 59-64.

Ledeganck KJ, De Winter BY, Van den Driessche A et al (2014) Magnesium loss in cyclosporine-treated patients related to renal epidermal growth factor downregulation. *Nephrol Dial Transplant* 29(5): 1097-102.

Levin N, Eknoyan G, Pipp M et al (1997) National Kidney Foundation: Dialysis Outcome Quality Initiative--development of methodology for clinical practice guidelines. *Nephrol Dial Transplant*. 12(10): 2060-2063.

Lote CJ, Thewles A, Wood JA et al (2000) The hypomagnesaemic action of FK506: urinary excretion of magnesium and calcium and the role of parathyroid hormone. *Clin Sci* 99(4): 285-292.

Maes BD, Kuypers D, Messiaen T et al (2001) Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation*. 72(10): 1655-1661.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28(7): 412-419.

Maxine AP, Stephen JM (2015) *Kidney disease*. Editors: SUZANNE W, TONJA D, Current Medical Diagnosis and Treatment. 54. Edition, McGraw Hill Education, New York, pp: 890-929.

Menegazzo LA, Ursich MJ, Fukui RT et al (1998) Mechanism of the diabetogenic action of cyclosporin A. *Horm Metab Res* 30(11): 663-667.

Merrill JP, Murray JE, Harrison JH et al (1956) Successful Homotransplantation Of The Human Kidney Between Identical Twins. *J Am Med Assoc*. 160(4): 277-282.

Miura K, Nakatani T, Asai T et al (2002) Role of hypomagnesemia in chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* 73(3): 340-347.

National Kidney Foundation (2002) Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39(2 Suppl 1): 1-256.

Nijenhuis T, Hoenderop JG, Bindels RJ (2004) Downregulation of Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 15(3): 549-557.

Opelz G (1994) Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. *Transplantation* 58: 443-446.

Opelz G, Wujciak T, Ritz E (1998) Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int*. 53(1): 217-222.

Paolisso G, Barbagallo M (1997) Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. *Am J Hypertens* 10(3): 346-355.

Pavlakakis M (2007) Resolved: In minimizing kidney transplant immunosuppression, steroids should go before calcineurin inhibitors: con. *J Am Soc Nephrol* 18(12): 3028-3030.

Pham PT, Danovitch GM, Pham PC (2007) The medical management of the renal transplant recipient. Editors: JOHNSON RJ, FEEHALLY J, *Comprehensive clinical nephrology*. Third Edition, Elsevier Health Sciences, Philadelphia pp. 1085-1101.

Pham PT, Pham PM, Pham SV et al (2011) New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes* 4: 175-186.

Pirsch JD, Armbrust MJ, Knechtle SJ et al (1991) Effect of steroid withdrawal on hypertension and cholesterol levels in living related recipients. *Transplant Proc* 23: 1363-1364.

Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH et al (1997) A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporin for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK 506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 63: 977-983.

Pochineni V, Rondon-Berrios H (2018) Electrolyte and Acid-Base Disorders in the Renal Transplant Recipient. *Front Med (Lausanne)* 5: 261.

Rubin RH, Fishman JA (1999) Infection in the organ transplant recipient. Editors: LCGINNS, AB COSIMI, PJ MORRIS, *Transplantation*. First Edition, Blackwell Science, Malden, pp: 747-770.

Sawada S, Suzuki G, Kawase Y et al (1987) Novel immunosuppressive agent, FK506. In vitro effects on the cloned T cell activation. *J Immunol* 139(6): 1797-1803.

Seo JW, Park TJ (2008) Magnesium Metabolism *Electrolyte Blood Press* 6(2): 86-95.

Shah T, Kasravi A, Huang E et al (2006) Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation* 82(12): 1673-1676.

Shapiro R, Jordan M, Scanatlebury V et al (1994) Renal transplantation at the University of Pittsburgh: the impact of FK506. Editors: TERASAKI PI, CECKA JM, *Clinical Transplants*. First Edition, UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, pp: 229-236.

Sharif A, Moore RH, Baboolal K (2006) The use of oral glucose tolerance tests to risk stratify for new-onset diabetes after transplantation: An underdiagnosed phenomenon. *Transplantation* 82(12): 1667-1672.

Sinangil A, Çelik V, Barlas S ve ark (2016) Nakil sonrası diabetes mellitus. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi* 1(1): 35-42.

Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Taal M, Yu A (2015) *Brenner & Rector's The Kidney*. 10th edition, Elsevier Press, pp: 1736-1780.

Solak Görmüş IZ, Ergene N (2003) Magnezyumun klinik önemi. *Genel Tıp Derg* 12(2): 69-75.

Srinivas TR, Schold JD, Guerra G et al (2007) Mycophenolate mofetil / sirolimus compared to other common immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Transplant* 7: 586-594.

Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N (2017) Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon. T.C. Sağlık Bakanlığı Ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu <http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/TND-2017-Kayit-Sistemi-Verileri.pdf> (03.04.2019).

Taşkıran E, Erbaş O, Akar H. (2016) Böbrek naklinde kullanılan immünsüpresif tedaviler. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi* 1(1): 48-52.

Teutonico A, Schena PF, Di Paolo S (2005) Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor with drawal and conversion to sirolimus. *J Am Soc Nephrol* 16(10): 3128-3135.

TİTİZ Mİ (2010) İmmünosupresyon. Editör: TİTİZ Mİ, *Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım*, 3. baskı, Astellas Pharma, İstanbul, s: 105-131.

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (2016) Organ Naklinin Tarihçesi. Editörler: MÜEZZİNOĞLU M, ŞENCAN İ, BAHÇEBAŞI T, GÖRPELİOĞLU S, TOPBAŞ M, TÜRKMEN K, IRMAK H, İLTER İ, ÇAMUR D, *Tedavi ve Rehabilitasyon Edici Sağlık Hizmetlerinde Çok Paydaşlı Yaklaşım, Organ Bağışı ve Nakli Hizmetlerinin Geliştirilmesi*, 1. baskı, T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara, s:18-19.

Türkmen F (2010) Son Dönem Böbrek Yetmezliği ve Renal Replasman Tedavileri. Editör: TİTİZ Mİ, *Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım*, 3. baskı, Astellas Pharma, İstanbul, s: 323-334.

Tüzüner A, Çelik SU (2016) Posttransplant Erken Dönem Cerrahi Komplikasyonlar. Editör: TÜRKMEN A, *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri*, 1. baskı, Buluş Tasarım ve Matbaacılık, Ankara, s: 83-90.

- Van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Boots JM et al (2002) Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine-based immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 13(1): 213-220.
- Van Hooff JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM (2004) Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 19: 8-12.
- Van Laecke S, Marechal C, Verbeke F et al (2011) The relation between hypomagnesaemia and vascular stiffness in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 26(7): 2362-2369.
- Van Laecke S, Nagler EV, Taes Y et al (2014) The effect of magnesium supplements on early post-transplantation glucose metabolism: a randomized controlled trial. *Transpl Int* 27(9): 895-902.
- Van Laecke S, Van Biesen W (2015) Hypomagnesaemia in kidney transplantation. *Transplant Rev.* 29: 15-60.
- Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F et al (2009) Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant* 9(9): 2140-2149.
- Vanholder R, De Smet R, Hsu C et al (1994) Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. *Seminars in Nephrology* 14: 205-218.
- Vincenti F, Friman S, Scheuermann E et al (2007) Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 7(6): 1506-1514.
- Voets T, Nilius B, Hoefs S et al (2004) TRPM6 forms the  $Mg^{2+}$  influx channel involved in intestinal and renal  $Mg^{2+}$  absorption. *J Biol Chem* 279(1): 19-25.
- Webster AC, Lee VW, Chapman JR et al (2006) Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 81: 1234-1248.
- Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS et al (2005) Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 331(7520): 810.
- Wilkinson AH, Davidson J, Dotta F et al (2005) Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin transplant* 19(3): 291-298.

Wissing KM, Pipeleers L (2014) Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: Prevention and treatment. *Transplantation Reviews* 28(2): 37-46.

Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al (1999) Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 341: 1725- 1730.

Zhang N, Su D, Qu S et al (2006) Sirolimus is associated with reduced islet engraftment and impaired beta-cell function in transplants. *Diabetes* 55(9): 2429-2436.



## 7. SİMGELER VE KISALTMALAR

ALG	: Anti-lenfosit globulin
APC	: Antijen sunan hücre
ATG	: Anti-timosit globulin
AV	: Arterio-venöz
AZA	: Azatiyoprin
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BKV	: Polyomavirüs
BMI	: Beden kitle indeksi
BN	: Böbrek nakli
CD-25	: Düzenleyici T hücreleri
CL	: Klor
CLC-Kb	: Böbrek spesifik klor kanalı
CMV	: Sitomegalovirüs
CNI	: Kalsinörin inhibitörü
CsA	: Siklosporin-A
DCT	: Distal kıvrımlı tübül
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DSA	: Donör spesifik antijen
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FK	: Fructokinase
FKBP	: FK506 bağlayıcı protein
FK506	: Takrolimus
FPIA	: Floresan polarizasyon immünoassay
FSGS	: Fokal segmental glomeruloskleroz
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HD	: Hemodiyaliz
HGV	: Host versus graft
HIV	: Human immunodeficiency virüs
HLA	: Human lölosit antijen
HOMA-IR	: Homeostatic model assessment insulin resistance
HT	: Hipertansiyon
IFG	: Bozulmuş açlık glukozu
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
IL	: İnterlökin



IV	: İntra-venöz
İMPDH	: İnozin monofosfat dehidrogenaz
K	: Potasyum
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KS	: Kortikosteroid
MEIA	: Mikroskopik enzim immünoassay
Mg	: Magnezyum
MHC	: Major doku uygunluk kompleksi
MMF	: Mikofenolat mofetil
MPA	: Mikofenolik asit
MPS	: Mikofenolat sodyum
mTOR	: Mammalian target of rapamycin
Na	: Sodyum
NaCl	: Sodyum klorür
Na <sup>+</sup> K <sup>+</sup> ATP <sub>az</sub>	: Sodyum potasyum pompası
NFAT	: T hücresi nükleer faktör aktivatörü
NKCC	: Sodyum potasyum klor ko transportu
NKF	: National kidney foundation
OGGT	: Oral glukoz tolerans testi
rHUEPO	: Recombinant human erythropoietin
PD	: Periton diyalizi
PKB	: Polikistik böbrek hastalığı
PPI	: Proton pompa inhibitörü
PRA	: Panel reaktif antikor
RNA	: Ribo nükleik asit
RRT	: Renal replasman tedavisi
ROMK	: Renal dış medullar potasyum kanalı
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
SKB	: Sistolik kan basıncı
TAC	: Takrolimus
TAL	: Henle kulpunun çıkan kalın kolu
TCR	: T hücre reseptörü
TNF- $\alpha$	: Tümör nekroz faktör
TRPM6	: Transient receptör potential cation channel
VUR	: Vezikoureteral reflü
WHO	: Dünya sağlık örgütü

## 8. EKLER

EK1

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU				
<b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b>	Böbrek nakli sonrası magnezyum düzeyindeki değişikliklerin glukoz metabolizması üzerine etkisinin incelenmesi			
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası Kat.1 Görükle Kampüsü Nilüfer/ Bursa		
	TELEFON	0.224. 295 00 20		
	FAKS	0.224. 295 00 29		
	E-POSTA	uukaek@uludag.edu.tr		
<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Bülent Gören		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD		
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	Yüksek lisans öğrencisi Rafet Oflaz Yrd.doç.Dr.Abdulmecit Yıldız, Prof.Dr.Alparslan Ersoy		
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Uludağ Üniversitesi SUAM Organ Nakli Merkezi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD		
	DESTEKLEYİCİ	UÜBAP'a başvurulacaktır		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Prospektif araştırma		
	ARAŞTIRMANIN YAPILIŞ AMACI	Yüksek lisans tez çalışması		
	ARAŞTIRMANIN BAŞLAMA TARİHİ/ SÜRESİ	01.12.2016 / 12 ay		
	GÖNÜLLÜ/DOSYA SAYISI	40		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>
<b>DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Tarihi</b>	<b>Dili</b>	
	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR İÇİN BAŞVURU FORMU	27.10.2016	Türkçe	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	27.10.2016	Türkçe	
<b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<input type="checkbox"/>	<b>Açıklama</b>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>	Tarih: 27.10.2016	
	ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>	Tarih: 02.10.2016	
	PROSPEKTİF ÖZELLİKLİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA TAAHHÜTNAMESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	Tarih: 27.10.2016	
	IKU klavuzunun okunduğuna dair taahhütname	<input checked="" type="checkbox"/>	Tarih: 27.10.2016	
	SONUÇ ÖZET RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Araştırma ilk başvuru ön yazısı (02.11.2016), AD bilgilendirme yazısı, sorumlu araştırmacı özgeçmiş, araştırmacı tarafından imzalanmış Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, literatür.	

Sayfa 1

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

<b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b>	<b>Böbrek nakli sonrası magnezyum düzeyindeki değişikliklerin glukoz metabolizması üzerine etkisinin incelenmesi</b>
------------------------------	--

Karar No : 2016-19/3

Tarih : 15 Kasım 2016

**KARAR BİLGİLERİ**

Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak değerlendirildi.

- 1-Araştırmanın yapılmasının uygun olduğuna,
- 2-Araştırmanın yürütülmesi sırasında Etik kurul kaşesi bulunan "Onam" formunun kullanılması ve bu formun çalışmaya katılan gönüllülere çalışma hakkında sözlü bilgi verilmesi sonrasında eksiksiz bir şekilde doldurulmasına,
- 3-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesine,
- 4-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine oybirliği ile karar verildi.


**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
<b>BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI</b>	Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU
<b>ÜYELER</b>	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Prof.Dr.Elif BAŞAĞAN MOĞOL Başkan Yardımcısı	Anesteziyoloji	U.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Prof.Dr.Mehmet CANSEV Üye	Farmakoloji	U.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji AD.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Doç.Dr.Alpaslan TÜRKKAN Üye	Halk Sağlığı	U.Ü.T.F. Halk Sağlığı AD.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>			Derste
Doç.Dr.Pınar VURAL Üye	Psikiyatri	U.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>			İzinli
Doç.Dr.Hilal ÖZKAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Doç.Dr.Hasan ARI Üye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>			Başka bir toplantıda
Yrd.Doç.Dr.Tuna GÜLTEN Üye	Tıbbi Genetik	U.Ü.T.F. Tıbbi Genetik AD.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Yrd.Doç.Dr.Çiğdem Mine YILMAZ Üye	Hukuk	U.Ü.Hukuk Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>			Kongrede
Yrd.Doç.Dr.Engin SAĞDİLEK Üye	Biyofizik	U.Ü.T.F. Biyofizik AD.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Yrd.Doç.Dr.Sezer ERER KAFA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	U.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik AD.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Uz.Dr.Kağan HUYSAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Ahmet GÖREN Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbest Meslek	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>			Katılmadı

\*Toplantıda Bulunma




	<b>ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ</b> <b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b> <b>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU</b>		
	Dok.Kodu : FR-IAP-03	İlk Yay.Tarihi : 26 Ocak 2015	Sayfa : 1 / 4
Rev. No : 00	Rev.Tarihi :		

**LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ**

Sayın .....

Sizi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D. yürütülen “**Böbrek nakli sonrası magnezyum düzeyindeki değişikliklerin glukoz metabolizması üzerine etkisinin incelenmesi**” başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

  
 Araştırma Sorumlusu  
 Doç. Dr. Bülent GÖREN

**Araştırmanın Amacı:**  
 Bu çalışmada böbrek nakli sonrası kanda ve idrarda bulunan magnezyum iyonu ile kan şekeri (glukoz) ve kandaki şeker miktarını düzenleyen hormon olan insülin düzeylerindeki değişiklikler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

**İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:**  
*(İzlenecek olan yöntem ve yapılacak bütün işlemler -invazif olsun veya olmasın- açık ve anlaşılır bir şekilde belirtilmeli, kan, idrar gibi hasta materyallerinin kullanıldığı çalışmalarda, bu örneklerin alınma sıklığı ve miktarları, alınma şekli, bu işlemlere bağlı olarak ortaya çıkabilecek olumsuzluklar veya riskler mutlaka yazılmalıdır)*

Bu araştırmaya, böbrek nakli adayı olduğunuz için, razı olmanız halinde, dahil olmanız talep edilmektedir. Sizden böbrek nakli olmadan önce ve nakilden 3 ay sonraki poliklinik kontrolünüzde kan ve idrar örnekleri alınacaktır. Bu örneklerin bir kısmı olağan nakil işlemleri kapsamında alınmakla birlikte bazı örnekler ise bu araştırma için ayrıca elde edilecek ve kullanılacaktır.

Hem nakil öncesinde hem de nakil sonrası 3. ay kontrolünüzde nakil işlemi için gereken olağan kan örneği alınmasını takiben 5 ve 10 dakika sonra iki kez daha kan örneği alınacaktır. Bu örnek bir yemek kaşığı (5 mililitre) ölçөгünü geçmeyecek şekilde bir toplar damarınızdan elde edilecektir. Kan örneklerinizde kan şekeri, insülin ve magnezyum

Çalışmanın adı: Böbrek nakli sonrası magnezyum düzeyindeki değişikliklerin glukoz metabolizması üzerine etkisinin incelenmesi.  
 Tarih: 27,10,2016

Uludağ Üniversitesi  
 Tıp Fakültesi  
 Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
 tarafından onaylanmıştır.  
 Tarih : 15.11.2016  
 Karar No : 2016-19/3 R



**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Dok.Kodu : FR-IAP-03	İlk Yay.Tarihi : 26 Ocak 2015	Sayfa : 2 / 4
Rev. No : 00	Rev.Tarihi :	

düzeylemelerinin yanı sıra kandaki insülin direnci hakkında bilgi veren ve glukoz ve insülin düzeylerinin belli bir formüle konarak hesaplanmasına yaradığı HOMA IR (insülin direnç) testi yapılacaktır. Ayrıca 3. ay kontrolünüze gelmeden bir gün önce araştırmacılar tarafından size telefonla ulaşılarak 24 saat boyunca idrarınızı bir kaba toplamanız istenecektir. Bu idrarı kontrol günü getirmeniz talep edilecek ve toplanan numunede magnezyum düzeyleri çalışma kapsamında ölçülecektir. Elde edilen kan ve idrar örnekleriniz sadece bu çalışma için kullanılacak ve çalışma bittiğinde imha edilecektir. Kilo değişiklikleri, kullanılan ilaç düzeyleri, eşlik eden hastalıklar, ameliyat sonrası istenmeyen yan etkilerin varlığı dosyanızdan alınarak analiz edilen maddeler eşliğinde incelenecek ve böbrek nakli sonrası şeker ve insülin düzeyleri ile kan ve idrardaki magnezyum iyonlarının miktarı arasındaki ilişki belirlenecektir.

**Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler):** Fizyoloji A.D. , Nefroloji Bilim Dalı polikliniği / Organ Nakli Merkezi

**Araştırmaya Katılan Araştırmacılar:** Doç. Dr. Bülent GÖREN, Yüksek Lisans Öğrencisi Rafet OFLAZ, Yrd. Doç. Dr. Abdulmecit YILDIZ, Prof.Dr. Alparslan ERSOY

**Araştırmanın Süresi:** 12 ay

**Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı:** 40 Kişi

**Size Getirebileceği Olası Faydalar:**

*(Gönüllülerin çalışmaya katılmasını teşvik edecek veya yönlendirecek ifadelerden kaçınılmalıdır)*

Bu araştırmanın sonucunda elde edilecek sonuçlar böbrek nakli yapılan hastalarda uygulanacak tedavi ve takip yöntemlerinin düzenlenmesinde yardımcı olabilir.

**Size Getirebileceği Ek Risk ve Rahatsızlıklar:**

*(Gönüllünün başına gelebilecek, makul olarak öngörülebilir her türlü risk ve rahatsızlık (örneğin ağrı, enfeksiyon riski, tedavideki olası başarısızlık vb) açıkça belirtilmelidir. Minimal riskten fazla bir riski bulunan araştırmalarda bunun nasıl giderileceği veya tedavi edileceği açıkça belirtilmelidir.)*

Bu çalışma size ek bir risk veya rahatsızlık getirmeyecektir. Ayrıca size ek bir maddi külfeti bulunmamaktadır. Çalışmaya katılmanız karşılığında size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

**Katılma ve Çıkma:**

Bu araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Çalışmanın adı: Böbrek nakli sonrası magnezyum düzeyindeki değişikliklerin glukoz metabolizması üzerindeki etkisinin incelenmesi.  
Tarih: 27.10.2016

Uludağ Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Tarih : 17.11.2016  
Karar No : 2016-19/3P





ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Dok.Kodu	: FR-IAP-03	İlk Yay.Tarihi	: 26 Ocak 2015	Sayfa	3 / 4
Rev. No	: 00	Rev.Tarihi	:		

**Masraflar:**

(Bu bölümde çalışma masraflarının hangi kaynaktan karşılanacağı belirtilmelidir.)

Çalışmanın gönüllü katılımcılara herhangi bir masrafı yoktur. Hastalardan istenecek tetkiklerin bir kısmı rutinde istenen (nakil hastaları için olağan) tetkikler olup SGK kapsamına girmekte ve SGK tarafından karşılanmaktadır. Rutinde istenmeyen tetkiklerin bütçesi ise Uludağ Üniversitesi BAP (Bilimsel Araştırma Projeleri) tarafından karşılanacaktır.

**İletişim Kurulacak Kişi(ler):** (Çalışma ile ilgili olarak bilgi alma veya meydana gelebilecek herhangi bir olumsuz durumda günün 24 saatinde ulaşılabilecek kişilerin isim ve telefon numaraları belirtilmelidir)  
Rafet OFLAZ 0507 961 43 99

**Gizlilik:**

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.


Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)] 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. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Çalışmanın adı: Böbrek nakli sonrası magnezyum düzeyindeki değişikliklerin glukoz metabolizması üzerinde etkisinin incelenmesi.  
Tarih: 27.10.2016

Uludağ Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
tarafından onaylanmıştır.  
Tarih : 15.11.2016  
Karar No : 2016-19/32

	<b>ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ</b> <b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b> <b>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU</b>		
	Dok.Kodu : FR-IAP-03	İlk Yay.Tarihi : 26 Ocak 2015	Sayfa : 4 / 4
Rev. No : 00	Rev.Tarihi :		

**Çalışma Kapsamında Katılımcıdan Biyolojik Örnek Alınması Durumunda Aşağıdaki Bölüm Katılımcı Tarafından Doldurulmalıdır:**

- Tarafımdan alınan kodlanmış\* örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.
- Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
- Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin gelecekte her türlü genetik çalışmada (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

\*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(Varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(Varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklamaları Yapan Kişinin

Adı-Soyadı: Rafet OFLAZ

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

*NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise hasta dosyasına yerleştirilecektir. Hasta dosyası veya protokol numarası olmayan sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir kopyası mutlaka sorumlu araştırmacı tarafından saklanacaktır*

Uludağ Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
tarafından onaylanmıştır.  
Tarih : 15.11.2016  
Karar No : 2016-19/3

Çalışmanın adı: Böbrek nakil sonrası magnezyum düzeyindeki değişikliklerin glukoz metabolizması üzerine etkisinin incelenmesi.  
Tarih: 27,10,2016

## ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

## BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOMİSYON TOPLANTISI

OTURUM TARİHİOTURUM SAYISI

23 Aralık 2016

2016 – 12

**KARAR 31** - 2016 Mali Yılında desteklenmek üzere Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığına sunulup, Değerlendirme Kurullarınca incelemeleri tamamlanan Hızlı Destek Projelerinin ödenekleri bilgiye sunuldu.

Görüşmeler sonunda; aşağıda Fakülteler itibariyle belirtilen Hızlı Destek Projelerinden uygun görülenlerin belirlenen ödenekleri dahilinde 2016 Mali Yılında desteklenmesine, olumsuz görülen projelerin reddedilmesine, ayrıca ödenekleri Komisyon kararı ile değiştirilen projelerin bütçelerinin yeniden düzenlenmesi için Yürütücülerine iletilmesine, projeleri desteklenen Yürütücülerin sözleşme imzalamak üzere Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığına müracaat için davet edilmelerine ve Projeleri için yapacakları talep ve taleplere ait şartnameleri Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığına göndermelerine oybirliği ile karar verildi.

A – TIP FAKÜLTESİ

1- “Böbrek Nakli Sonrası Magnezyum Düzeyindeki Değişikliklerin Glukoz Metabolizması Üzerine Etkisinin İncelenmesi” konulu Hızlı Destek Projesinin kabul edilerek 2.130.-TL ödenek verilmesine ve kararın Proje Yürütücüsüne (Doç. Dr. Bülent GÖREN) bildirilmesine oy birliği ile karar verildi.

PROJE NO : HDP(T)-2016/59  
MALİYETİ : 2.130.-TL

ASLI GİBİDİR



Prof. Dr. Asli HOCKENBERGER  
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörü



## 9. TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime katkıda bulunan, tecrübe ve bilgilerini aktaran Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK başta olmak üzere tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimi ile yol gösteren ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Bülent GÖREN'e, tez çalışmamıza katılarak değerli bilgi ve katkıları ile yardımcı olan Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Alparslan ERSOY'a Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Abdülmecit YILDIZ'a ve çalışmanın yürütülmesine verdiği destekten dolayı Uludağ Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

Yüksek Lisans eğitimimi destekleriyle tamamladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi mesul müdürü Prof. Dr. Ekrem KAYA, Sahriye KESKİN ve çalışma arkadaşlarıma, onamları alınarak çalışmaya dahil edilen tüm hastalara ve son olarak da hayatım boyunca her zaman desteğini arkamda hissettiğim sevgili eşim Meral OFLAZ'a, eğitim dönemim boyunca ve tezimi hazırladığım tüm aşamalarda yanımda olduğu ve bana destek verdiği için teşekkür ederim.

**Rafet OFLAZ**  
**Bursa-2019**

## 10. ÖZGEÇMİŞ

01.12.1982 yılında Manisa'nın Kırkağaç ilçesinde dünyaya gelmiştir. İlköğrenimini Kırkağaç Edip Bayat İlköğretim Okulu'nda, orta öğrenimini Soma Sağlık Meslek Lisesi'nde tamamlamıştır. 2007 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Memurluğu bölümünden mezun olmuştur. 2009 yılından beri Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi bünyesinde bulunan Organ Nakli Merkezi'nde Organ ve Doku Nakli Koordinatörü olarak çalışmaktadır. 2015 yılında Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp-Fizyoloji yüksek lisans programına kayıtlanarak eğitim hayatına devam etmektedir.

