



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BÖBREK NAKLİ SONRASINDA GÖRÜLEN MALİGNİTELERİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Seda ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2020



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BÖBREK NAKLİ SONRASINDA GÖRÜLEN MALİGNİTELERİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Seda ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Alparslan Ersoy

Bursa-2020

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Tablolar Listesi.....	iv
Şekiller Listesi.....	v
Özet.....	vi
İngilizce Özet.....	vii
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Böbrek Nakli Hastalarında Malignite Gelişimi.....	12
Böbrek Naklinde En Sık Görülen Malignite Tipleri.....	20
Nakil Hastalarının Malignite Yönünden İzlemi.....	22
Maligniteden Korunma ve Tedavi.....	28
Gereç ve Yöntem.....	31
Bulgular.....	33
Tartışma ve Sonuç.....	46
Kaynaklar.....	57
Teşekkür.....	65
Özgeçmiş.....	66

KISALTMALAR

- AFP:** Alfa-Fetoprotein
ALG: Anti-Lenfosit Globülin
ATG: Anti-Timosit Globülin
AZA: Azatioprin
BK: Polyomavirüs
CMV: Sitomegalovirüs
CsA: Siklosporin-A
DGF: Gecikmiş Graft Fonksiyonu
DSA: Donor Specific Antibody
EBV: Epstein-Barr Virüsü
EC-MPS: Enterik Kaplı Mikofenolat Sodyum
EKBH: Edinsel Kistik Böbrek Hastalığı
EVL: Everolimus
GFH: Glomerül Filtrasyon Hızı
HBV: Hepatit B Virüsü
HCC: Hepatosellüler Karsinom
HCV: Hepatit C Virüsü
HHV-8: İnsan Herpes Virüsü 8
HLA : İnsan Lökosit Antijeni
HPV: Human Papilloma Virüs
IFN- γ : İnterferon-Gama
Ig: İmmünglobülin
IL-2ra: İnterlökin-2 Reseptör Antagonisti
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
MMF: Mikofenolat Mofetil
MPA: Mikofenolik Asit
mTOR: Mammalian Target Of Rapamycin
MTX: Metotreksat
NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

OKT-3: Muromonab-CD3

OPTN/UNOS: Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing

PRA: Panel Reaktif Antikor

PSA: Prostat Spesifik Antijen

PTLH: Post-Transplant Lenfoproliferatif Hastalık

RCC: Renal Hücreli Karsinom

SCC: Skuamöz Hücreli Karsinom

SRL: sirolimus

TAC: Takrolimus

TGF- β : Transforming Growth Factor Beta

USRDS: Amerika Birleşik Devletleri Renal Veri Sistemi

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLolar LİSTESİ

Tablo-1: İmmünsupresif ajanlar

Tablo-2: Viral enfeksiyonlar ile malignite arasındaki ilişki

Tablo-3: Nakil hastalarının malignite yönünden izlemi

Tablo-4: Böbrek alıcılarının demografik özellikleri

Tablo-5: Böbrek alıcılarında immünsupresif tedavi ve eşlik eden hastalıkların değerlendirilmesi

Tablo-6: Böbrek alıcılarında enfeksiyon öykülerinin değerlendirilmesi

Tablo-7: Böbrek alıcılarında immünsupresif tedavi ve eşlik eden hastalıkların değerlendirilmesi

Tablo-8: Böbrek alıcılarında nakil bilgileri ve malignite öyküsünün değerlendirilmesi

Tablo-9: Böbrek alıcılarında idame immünsupresif tedavi bilgilerinin değerlendirilmesi

Tablo 10: Böbrek alıcılarında görülen maligniteler ve alt patolojik tipleri

Tablo-11: Böbrek alıcılarında malignite gelişimini etkileyen bağımsız risk faktörlerinin ikili lojistik regresyon analizi

Tablo-12: Merkezimiz ve Türkiye’de böbrek nakli yapılan erkek ve kadın hastalarda 5 yıllık malignite insidans ortalamasının karşılaştırması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Böbrek nakli alıcılarında görülen malignitelerin dağılımı

Şekil-2: Hastalarda malignitenin kümülatif insidans hızı

Şekil-3: Hastalarda malignitenin sağkalım üzerine etkisi (Kaplan-Meier)



ÖZET

Çalışmamızda nakil sonrası malignite gelişen hastaların özelliklerinin ve risk faktörlerinin retrospektif olarak incelenmesi, graft ve hasta sağkalımı üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Transplantasyon Merkezinde Mart 1998-Mayıs 2019 tarihleri arasında canlı veya kadaverik vericiden böbrek nakli yapılan 667 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

667 nakil hastasından 40'ında (%6) malignite saptanmıştır. En sık gözlenen kanser türleri ise cilt kanseri (%2.4), renal hücreli kanser (%0.6), tiroid kanseri (%0.6), lenfoma (%0.6) ve meme kanseri (%0.4) olarak bulunmuştur. Ülkemizdeki 2011-2015 yılları arasındaki genel popülasyondaki kanser insidansı ile, merkezimizdeki nakil hastalarının 5 yıllık malignite insidans ortalaması karşılaştırıldığında; erkeklerde tüm kanserler 6.5 kat, kadınlarda ise tüm kanserler 1.6 kat artmış olarak bulunmuştur. Cilt, renal hücreli kanser, tiroid kanseri ve lenfoma insidansı genel popülasyona göre belirgin derecede artış göstermiştir. Nakil sonrası sirolimus + takrolimus + kortikosteroid kombinasyonu kullanımı malignite riskinde azalma ile ilişkilirken ($p=0.023$), yaş artışı ve nakil yaşının fazla olması ise malignite riskinde artışla ilişkili bulunmuştur ($p<0.001$).

Sonuç olarak böbrek nakil hastalarında genel popülasyona oranla malignite riskinde artış saptanmıştır. Bu nedenle solid organ malignitelerini, özellikle erken evre karsinomları önlemek ve tespit etmek için hastaların kılavuzlara uygun şekilde taranması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, immünsüpresyon, malignite

ABSTRACT

Retrospective Analysis of Malignancies After Kidney Transplantation

In our study, it was aimed to retrospectively examine the characteristics and risk factors of patients developing post-transplant malignancy and to investigate the effects on graft and patient survival.

667 patients who underwent kidney transplantation from live or cadaveric donors between March 1998 and May 2019 at Bursa Uludağ University Medical Faculty Hospital Transplantation Center were retrospectively analyzed.

Malignancy was detected in 40 (6%) of 667 transplant patients. The most common types of cancer are skin cancer (2.4%), renal cell cancer (0.6%), thyroid cancer (0.6%), lymphoma (0.6%) and breast cancer (0.4%). When the cancer incidence in the general population between 2011-2015 in our country and the 5-year malignancy incidence average of the transplant patients in our center were compared; all cancers in men were found to be 6.5-fold and all cancers in women were increased by 1.6-fold. The incidence of skin, renal cell cancer, thyroid cancer and lymphoma has increased significantly compared to the general population. In our study, the use of the combination of sirolimus + tacrolimus + corticosteroid after transplantation was associated with a decrease in the risk of malignancy ($p=0.023$), while the increase in age and transplantation age was associated with an increase in the risk of malignancy ($p<0.001$).

As a result, an increased risk of malignancy was observed in kidney transplant patients compared to the general population. Therefore, patients should be screened in accordance with the guidelines in order to prevent and detect solid organ malignancies, especially early stage carcinomas.

Keywords: Kidney transplant, immunosuppression, malignancy

GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığı gelişmiş hastalarda uygulanan en etkin tedavi şeklidir (1). Doku toplama tekniklerinin geliştirilmesi ve yeni immünsüpresif tedavilerin kullanılmasıyla birlikte, uzun süreli graft sağkalımı önemli ölçüde iyileşmiştir. Bu nedenle erken dönemde graft reddi (rejeksiyon) azalırken, geç dönemde kullanılan immünsüpresif ilaçlara bağlı olarak kardiyovasküler komplikasyonlar ve malignite gelişme sıklığı artmıştır (2). Birçok çalışma, nakil hastalarında nakil sonrası malignite görülme oranının daha fazla olduğunu göstermektedir. Nakil sonrası gelişen malignite insidansının genel popülasyona göre 3 ila 5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (3, 4).

Malignite, önceden mevcut olan kanserin nakil sonrası tekrarlama, de novo (yeni bir kanser gelişimi) ya da vericideki kanserin nakil ile alıcıya geçmesi şeklinde üç şekilde gelişebilir. Nakil hastalarında de novo kanserler daha sık görülmektedir. Nakil sonrası en sık görülen kanser tipleri cilt kanserleridir. Yine kaposi sarkomu ve post-transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH) genel popülasyon ile mukayese edildiğinde belirgin derecede artmıştır (5).

Malignite tipi çeşitli ülkelerde farklı olup genetik ve çevresel faktörlere bağlıdır. Böbrek nakli sonrası malignite riski için bir diğer önemli etken, immünsüpresif rejimin tipidir. İmmünsüpresif ajanlar DNA hasarına neden olabilir ve normal DNA tamir mekanizmalarını bozabilir. Ek olarak, bazı kanserlerin gelişimi, nakil sonrası görülen onkogenik virüsler ile ilişkilendirilmiştir. Sitotoksik ilaçların (örneğin siklofosamid) nakil öncesi kullanılması veya analjezik ilaçların kötüye kullanımı da ek risk faktörlerindedir (6).

Nakil alıcı adaylarının giderek daha ileri yaşlarda olması ve bekleme listesinde geçirdikleri sürenin artması da malignite riskini artırır. Böylece önceden tanı almamış tümörleri olan alıcılar da nakil olabilir. Bu nedenle nakil öncesi alıcı adaylarının ayrıntılı değerlendirilmesi önemlidir. Alıcı adaylarında

nakil öncesi kanser tedavisi öyküsü ve remisyonda bekleme süresi de nakil sonrası malignite taraması açısından büyük önem taşımaktadır.

Nakil sonrası gelişen maligniteler, deri kanseri hariç genellikle kötü prognozludur. Bu nedenle hastaların malignite gelişimi açısından düzenli olarak izlemi gerekmektedir. Nakil sonrası ilk yıl her üç ayda bir ve daha sonra en az yılda bir kez alıcılar dikkatle değerlendirilmelidir. Nakil sonrası gelişen malignitelerin erken teşhisi ve tedavisi zor olabilir. Böbrek nakli sonrası de novo olan tümörlerin belgelendirilmesinin yanı sıra, spesifik immünsüpresif tedavi rejimleriyle ilişkilerinin açıklanması da tümör gelişiminin önlenmesi açısından önemlidir (5).

Malignite gelişen nakil hastalarında immünsüpresif tedavi dozunun azaltılması ya da tamamen kesilmesi tümöre karşı konak T hücre savunmasını arttırarak özellikle kaposi sarkomu ve PTLH'de spontan regresyona yol açabilir. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri; anti-proliferatif özellikleri nedeniyle malignite gelişen hastalarda kalsinörin inhibitörleri yerine kullanılabilir (7).

Bu çalışmada, yaklaşık 30 yıldır böbrek nakli yapılan merkezimizde, retrospektif olarak nakil sonrası malignite gelişen hastaların özelliklerinin ve risk faktörlerinin incelenmesi, graft ve hasta sağkalımı üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

1. Genel Bilgiler

1.1. Böbrek Naklinde İmmünsüpresif Kullanımı

Kronik böbrek hastalığı (KBH); 2009 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) tanımlama sistemine göre; böbreğe ait bozukluk olmaksızın glomerül filtrasyon hızının (GFH) 3 aydan uzun bir sürede 60 ml/dk'den düşük olması veya GFH'de azalma olsun olmasın böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal ve işlevsel bozukluk olarak tanımlanmaktadır. GFH değeri 15 mL/dk'nin altına indiğinde ise son dönem böbrek hastalığından bahsedilir. Günümüz şartlarında son dönem böbrek hastaları için en iyi tedavi seçeneği böbrek naklidir. Böbrek nakli sonrası hastaların yaşam kalitesi artmakta ve mortalite ve morbidite oranları ciddi oranda azalmaktadır (8).

İmmünsüpresif tedavi, akut reddi ve renal allograft kaybını önlemeye yardımcı olmak için hemen hemen tüm böbrek nakli alıcılarına uygulanır. Böbrek nakilli hastalarda immünsüpresif tedavinin izlemi, hasta ve graft sağkalımı açısından büyük bir önem taşımaktadır. İmmünsüpresif tedavi rejimleri bağışıklık sistemindeki farklı hedefler üzerinde etki gösteren birçok ajanı kapsamaktadır.

Tablo-1: İmmünsüpresif ajanlar

Kalsinörin inhibitörleri	Takrolimus Siklosporin-A
Anti-proliferatif ilaçlar	Azatioprin Mikofenolat sodyum Mikofenolat mofetil
Kortikosteroid	Prednizolon Prednizon Metil prednizolon
mTOR inhibitörleri	Everolimus Sirolimus
Monoklonal antikolar	Basiliximab Daklizumab Muromonab-CD3
Poliklonal antikolar	Anti-timosit globülin Anti-lenfosit globülin

Çeşitli kombinasyon rejimlerinde bulunan başlıca immünsüpresif ajanlar, glukokortikoidler (öncelikle oral prednizolon), azatioprin (AZA), mikofenolik asit (MPA; mikofenolat mofetil: MMF veya enterik kaplı mikofenolat sodyum: EC-MPS), siklosporin (CsA), takrolimus (TAC), everolimus (EVL), rapamisin (sirolimus: SRL) ve belatecepttir (Tablo-1) (9).

Genellikle klinik immünsüpresyon; indüksiyon tedavisi, idame tedavi ve akut red atağının tedavisi şeklinde üç farklı evreden oluşur.

1.1.1. İndüksiyon Tedavisi

İndüksiyon tedavisi; organ nakli sonrası ilk gün veya haftalarda yoğun immünsüpresyon kullanımını ifade eder. Böbrek nakli alıcılarında akut red epizodlarının anti-lenfosit globülin (ALG) ile azaldığının gösterilmesinden sonra hem poliklonal hem de monoklonal antikolar 1970'lerden beri indüksiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bunlar anti-timosit globülin (ATG), ALG, timoglobülin, interlökin-2 reseptör antagonisti (IL-2ra: basiliksimab ve daklizumab) ve muromonab (orthoklonal) CD3 (OKT-3) olarak sıralanabilir (10). Bizim hastanemizde indüksiyon tedavisinde çoğunlukla basiliksimab veya ATG ile indüksiyon tercih edilmektedir.

Lenfosit sayısını azaltan (ATG, OKT-3, timoglobülin) ve azaltmayan (basiliksimab, daklizumab) antikoların indüksiyon tedavisinde seçimi, büyük oranda merkezin uygulamasına bağlı olmasına rağmen, genellikle lenfosit azaltıcı antikolar daha etkili olmaları sebebiyle yüksek immünolojik risk taşıyan hastalarda [afrikan-amerikan alıcılar, bir veya daha fazla insan lökosit antijeni (HLA) uyumsuzluğu, gecikmiş graft fonksiyonu beklenenler, panel reaktif antikor (PRA) >%20 olanlar, daha önce nakil olanlar ve soğuk iskemi süresi 24 saatten uzun olanlar] kullanılırken, lenfosit azaltmayan antikolar daha ılımlı yan etki profilinden dolayı düşük-orta risk sahibi adaylarda tercih edilmektedir.

İndüksiyon tedavisi almayan hastalarla karşılaştırıldığında, önemli derecede daha düşük akut red oranları olduğu faz 3 klinik çalışmalarda gösterilen IL-2ra daklizumab ve basiliksimab ile indüksiyon tedavisi, 2000'li yılların başından beri daha popüler hale gelmiştir. Ayrıca ATG ve OKT-3 gibi ilaçların kullanımı; PTLH, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları ve diğer

enfeksiyöz komplikasyonların insidansında artışla birlikte. Bu nedenle uygun CMV profilaksisi, antikor tedavi protokolünün tamamlayıcı bir parçası olmalıdır.

1.1.1.A. Anti-timosit Globülin

Genellikle tavşandan (timoglobülin) veya attan (ATGAM) elde edilen oldukça etkili immünsüpresif ajanlardır. ATG supresör lenfositlerin sayısını artırır, lenfosit işlevlerini baskılar ve komplemana bağlı hücre ölümüne neden olur. OKT-3'e benzer şekilde, poliklonal antikorlar ksenojenik proteinlerdir ve ateş, titreme ve artralji gibi yan etkiler oluşturabilir. Ancak ATG, OKT-3'te görülen ciddi ilk doz reaksiyonuna neden olmaz. Akut red veya indüksiyon tedavisinde kullanılırlar. Güçlü myelosüpresif olmaları ve bazı ciddi alerjik reaksiyonlara (anafilaksi, serum hastalığı sendromu) yol açmaları nedeniyle hastanede monitörize edilerek verilmeleri gerekmektedir (11).

1.1.1.B. Basiliksimab

T-lenfositlerin yüzeyinde bulunan IL-2 reseptörlerinin α -zincirine (CD25 antijeni) karşı geliştirilmiş rekombinant murin/insan kimerik monoklonal (IgG1K) antikorudur. Aktif T-lenfositleri üzerindeki CD25 reseptörüne spesifik olarak yüksek affinite ile bağlanarak T-hücre proliferasyonu için sinyal görevi gören, IL-2'nin bağlanmasını engeller. Myelosüpresyona ve sitokin salınımına neden olmayan bu ilacın en önemli dezavantajı ise maliyetinin kısmen daha yüksek olmasıdır (12).

1.1.1.C. Anti-CD3 Monoklonal Antikorlar (OKT-3)

OKT-3, CD3 reseptör kompleksinin ϵ zincirine karşı geliştirilen murin IG-G₂ monoklonal antikorudur. Mekanizması CD3 kompleksinin aktivasyonunun kaybolması sonucu T hücre reseptörünü endositoza götürmesiyle ilişkilidir. Önce OKT-3 T hücrelerini etkisiz kılar ve OKT-3 uygulamasından sonraki bir saat içerisinde T hücreleri opsonizasyona uğrar. Daha sonra dalak ve karaciğerdeki makrofajlar tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır.

İlk dozdan sonra, OKT- geçici T hücre aktivasyonuna neden olabilir ve ilk doz sitokin salınma sendromundan sorumlu olan IL-2, tümör nekrotizan

faktör (TNF), interferon-gama (IFN- γ) ve IL-6 gibi birçok sitokin salınımı yapabilir. Klinik olarak hastada ateş, üşüme, titreme, baş ağrısı, akciğer ödemi ve daha az sıklıkla aseptik menenjit, akut respiratuvar distress sendromu ve ensefalopati görülebilir. Sitokin salınma sendromunun ciddiyetini azaltmak için, hasta övolemik tutulmalı, intravenöz metil prednizolon, difenhidramin ve asetaminofen ile premedikasyon yapılmalıdır (13).

1.1.2. İdame Tedavide Kullanılan İmmünsüpresif İlaçlar

İdamede kullanılan immünsüpresif ilaçlar, akut red ve graft fonksiyonlarının bozulmasını önlemek için uygulanan uzun süreli bir tedavi yöntemidir. Tedavi, nakil öncesinde veya sırasında başlatılır ve ilk ilaç, indüksiyon terapisi ile birlikte kullanılabilir. Ajanlar, yeterli immünsüpresyonu sağlamak için ve bu süreçte ilaç ilişkili toksisiteyi en aza indirmek için kombinasyon halinde kullanılır. Geleneksel bir immünsüpresif protokol, indüksiyon tedavisi içersin veya içermesin, bir kalsinörin inhibitörü (CsA veya TAC), bir anti-metabolit (AZA veya MPA) ve prednizolon kombinasyonundan oluşur. Nakilden sonraki akut red riski en yüksek olduğu için ilk 3 ayda daha yüksek dozlarda kullanılır ve daha sonra toksisiteyi en aza indirmek için stabil hastalarda doz düşürülür (14).

1.1.2.A. Kortikosteroidler

Steroidler; IL-1 ve IL-6 gen indüksiyonunu ve monositlerin inflamasyon alanına göçünü engeller. Ayrıca IL-2 üretimini baskılaması sonucu T-hücre proliferasyonu da engellenir. Steroidler akut red, indüksiyon ve idame tedavide önemli yer tutmaktadır. Nakil sonrası glukokortikoidlerin optimal dozu konusunda fikir birliği yoktur. Her nakil merkezinin kendi deneyimlerine göre bir steroid uygulama politikası mevcuttur. Üçlü immünsüpresif rejimin bir parçası olarak, ameliyathanede intravenöz olarak 7 mg/kg (en fazla 500 mg) metil prednizolon verilir. Nakilden sonraki ilk üç gün 1 mg/kg'lık bir dozda (maksimum 80 mg doz) oral prednizolon başlatılır, ardından birinci hafta için 20 mg/gün'e düşürülür. Günlük doz daha sonra haftada bir 5 mg azaltılıp, bir hafta 15 mg/gün, bir hafta 10 mg/gün ve daha sonra akut red gelişmezse, genellikle naklin birinci ayından itibaren 5 mg/gün

idame olacak şekilde düzenlenir. Steroidler oldukça etkili bir immünsüpresif tedavi olmasına rağmen, yan etki profilleri oldukça fazladır. Bazı yan etkileri; enfeksiyonlara yatkınlık, diabetes mellitus, hipertansiyon, osteoporoz, aseptik nekroz ve cushingoid görünüm olarak sıralanabilir (15).

1.1.2.B. Kalsinörin İnhibitörleri

CsA ve TAC selektif kalsinörin inhibitörleridir. Böbrek nakilli hastaların çoğunda, TAC tercih edilir; çünkü TAC kullanımının daha düşük akut red insidansı ile birlikteliği bildirilmiştir. Ayrıca CsA'dan farklı olarak, TAC mikofenolat seviyesini düşürmez ve bu nedenle TAC kullanıldığında nispeten daha düşük dozlarda mikofenolat gerekir. TAC'a bağlı toksisite gelişen veya buna yatkın olan hastalarda CsA kullanılabilir.

CsA ve TAC'ın yan etkileri ise benzerdir. Nefrotoksosite, her iki ilacın da en sık görülen ve klinik olarak anlamlı advers etkisidir. Renal vazokonstriksiyon ve sodyum retansiyonunun neden olduğu hipertansiyon da yaygın görülür ve genellikle tedavinin ilk birkaç haftasında gelişir. Diğer potansiyel advers etkiler; nörotoksosite, metabolik anormallikler (glukoz intoleransı ve diabetes mellitus, hiperlipidemi, hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperürisemi ve gut), enfeksiyonlar ve artmış malignite riskini içermektedir (16).

Hem CsA hem de TAC, artan skuamöz hücreli cilt kanseri riski ve PTLH ile ilişkilendirilmiştir. Genel olarak immünsüpresyon seviyesi, post-transplant malignite riskini arttıran temel faktör olarak görünmektedir. Bununla birlikte hayvan modellerinden elde edilen kanıtlar, CsA'nın tümör nekrotizan faktör betanın (TGF- β) üretilmesi yoluyla kanser ilerlemesini destekleyebileceğini göstermektedir (17).

TAC ile CsA arasında çok az yan etki farkı görülmesine rağmen; TAC kullanımına bağlı titreme, baş ağrısı gibi nörolojik yan etkiler ve ishal, dispepsi, kusma, alopesi daha sık görülürken, daha nadir hirsütizm, diş eti hiperplazisi ve hipertansiyon bildirilmiştir (16).

CsA, hücre içinde siklofilin ile kompleks oluşturur. Bu kompleks kalsinörin aktivitesini bloke eder ve bu yolla nükleer faktör aktivasyonunu (NF-ATc) engeller. Siklosporin kalsiyum bağımlı siklik bir peptiddir ve IL-2

üretimini de engeller. Yine CD4 T-lenfosit hücrelerinden sitokin salınımını engelleyerek sitotoksik T hücre öncüllerinin proliferasyonunu ve oluşumunu baskılar. Bir hücre yüzey glikoproteini olan intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), lökositlerin adezyon ve inflamasyon bölgelerine taşınmalarında kritik role sahiptir. CsA, IFN- γ üretimini engelleyerek ICAM-1'in ekspresyonunu, bu sayede de T hücre aracılı inflamasyonu baskılar.

CsA; steroid, AZA veya MPA ile kombinasyonda kullanılmaktadır. CsA'nın mikroemülsiyon formu olan neoral ise absorpsiyon oranı daha yüksek bir formdur ve akut red oranlarında azalma sağlamıştır.

CsA'nın farmakokinetik özellikleri ciddi derecede bireysel farklılıklar gösterir, bu nedenle verilecek olan doz kan düzeylerine göre ayarlanmalıdır. CsA dozu; ilaç alınmadan hemen önce ölçülen serum düzeyi (C0) ya da ilaç içildikten 2 saat sonra bakılan serum düzeyine (C2) göre takip edilmektedir. C0 hedef düzeyi; nakil sonrası 1-3. aylarda 200-300 ng/ml, sonraki aylarda ise 50-150 ng/ml'dir (18).

TAC, CsA etki mekanizmasına benzer şekilde, kalsinörin inhibisyonu yapan makrolid grubu bir ajandır. Ancak CsA'dan 10 ila 100 kat daha etkindir. Temel olarak hücrel immüniteyi bloke eder (16). Farmakokinetik özellikleri bireysel farklılık gösterdiği için CsA gibi verilecek doz kan düzeyine bakılarak titre edilir. TAC için ilaç alınmadan hemen önce ölçülen serum düzeyi (C0) kullanılır. C0 hedef düzeyi; indüksiyon tedavisi için ALG kullanılan hastalarda nakil sonrası ilk bir ayda 7-10 ng/ml, sonraki aylarda 3-7 ng/ml şeklinde tutulmalıdır. İndüksiyon tedavisinde ALG almayan hastalarda ise; nakil sonrası 1-3. aylarda 8-10 ng/ml, ardından ise 3-7 ng/ml'dir (14).

1.1.2.C. Anti-metabolik Ajanlar

Anti-metabolik ajanlar, nükleik asit sentezini inhibe eder ve hem T- hem de B-lenfositlerin çoğalmasını engeller. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) böbrek nakli alıcılarının çoğunda kullanılan anti-metabolik ajanlar MMF veya EC-MPS'dir (>%90) ve AZA çok daha nadir kullanılmaktadır. Çoğu nakil merkezi de MMF ve EC-MPS tedavisini AZA'ya göre daha sık kullanmaktadır. Bu yaklaşım, birinci basamak anti-metabolik ajan olarak mikofenolatı öneren 2009 KDIGO klinik uygulama kılavuzlarıyla uyumludur.

Yüksek maliyetine rağmen, akut reddi önleme kabiliyeti ve daha iyi yan etki profili nedeniyle AZA yerine mikofenolat tercih edilmektedir. Bununla birlikte, mikofenolat teratojeniktir ve kullanımı gebelikte kontrendikedir. Bu nedenle, bu hastalarda doğurganlık veya hamilelik üzerinde zararlı bir etkisi olmayan AZA kullanılması tercih edilmektedir.

Post-operatif 1. gün itibariyle MMF günde iki kez 1000 mg dozunda başlanır. Hastalar genellikle post-operatif 5. günde, TAC ile kombinasyonunda günde iki kez 500 mg ve CsA ile kombinasyonunda günde iki kez 1000 mg ile taburcu edilir. AZA için idame dozu, günde 1.5 mg/kg'dir; ancak bazı merkezlerde 2.5 mg/kg'dir. AZA, MMF ve EC-MPS'nin yan etkileri; doza bağlı myelosüpresyon ve gastrointestinal yan etkileri içerir (19).

1.1.2.C.a. Azatioprin

Karaciğerde metabolize olarak, önce 6-merkaptopürine, daha sonra aktif formu 6-thiosinata dönüşür. Bu aktif form replikasyon fazındaki DNA'yı durdurarak pürin sentezini inhibe eder ve RNA sentez ve metabolizmasını bozar (19). AZA doza bağımlı olarak myelosüpresyon yapar. AZA ile kolestatik hepatit, pankreatit, karaciğer yetmezliği ve transaminaz yüksekliği gibi nadir fakat ciddi advers olaylar da belirtilmiştir. Lökopeni AZA'nın en ciddi yan etkisidir. AZA'nın immünsüpresif etkisi, lökosit sayısındaki azalma ile ilişkili değildir ve lökopeni elde etmek için dozu artırmak gerekli değildir. AZA, lökosit sayısı 3000 hücre/mm³'ün altına düşerse ya da önceki düzeyine göre lökosit sayısı %50 oranında düşerse, sadece dozu düşürülmemelidir, geçici olarak kullanımı kesilmelidir. İyileşme genellikle bir ila iki hafta içinde gerçekleşir. İlaç daha sonra daha düşük bir dozda yeniden başlanabilir ve lökosit sayısı takip edilerek kademeli olarak doz artırılabilir. AZA toksisitesi temel olarak tiyopürin metiltransferaz enziminin aktivitesiyle ilgilidir ve bu enzimin eksikliği ciddi myelosüpresyon ile ilişkilendirilmiştir (20).

1.1.2.C.b. Mikofenolat Mofetil /Enterik Kaplı Mikofenolat Sodyum

1995 yılından beri yaygın olarak kullanılmaktadır. MMF'nin aktif formu olan mikofenolik asit inozin monofosfat dehidrogenazı seçici ve reversibl olarak bloke eder (10). Bu sayede pürin sentezi inhibe olur. İnozin monofosfat dehidrogenazın 2 formu mevcuttur; Tip-1 ve tip-2. Tip 1

lökositlerde, Tip 2 ise aktive lenfositlerde bulunur. MMF, AZA'dan farklı olarak tip 2 enzim alt tipini daha fazla inhibe eder. Ayrıca; sitotoksik T hücre oluşumunu, T ve B hücre proliferasyonunu inhibe eder ve bu sayede antikor oluşumu engellenir. MMF; anti-proliferatif ve anti-adheziv etkilerinden dolayı damarlardaki intimal proliferasyonu baskılar, akut red ve antikor üretimini engeller. Bu sayede MMF'nin kronik reddi engelleyebileceği düşünülmektedir.

MMF kullanımına bağlı yan etkiler ise; bulantı, kusma, ishal, ülser gibi gastrointestinal irritabilite ve kemik iliği süpresyonuna bağlı sitopenidir. MMF ve EC-MPS kullanımında en sık rastlanan yan etki ilacın kesilmesine neden olan kalıcı diyaredir. Gastrointestinal komplikasyonlara bağlı olarak MMF'nin dozunun azaltılması veya ilaca ara verilmesi red ve allograft yetmezliği riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Mikofenolatın gastrointestinal yan etki toleransını azaltmak için enterik kaplı bir mikofenolat formülasyonu olan EC-MPS geliştirilmiştir (21).

1.1.2.D. Mammalian Target of Rapamycin İnhibitörleri (mTOR)

Kalsinörin inhibitörleri böbrek nakli sırasında immünsüpresyonun temel bir bileşeni olmasına rağmen, bazı hastalar nefrotoksisite veya diğer olumsuz etkiler nedeniyle bu ajanları tolere edememektedir. Bu durumlarda alternatif tedavi seçeneği olarak mTOR inhibitörleri kullanılmaktadır.

Biyopsi ile kanıtlanmış kalsinörin inhibitörü nefrotoksisitesi olan hastalarda (akut red olmadan) tipik olarak, kalsinörin inhibitörü kesilir ve bir mTOR inhibitörüne (SRL veya EVL) geçilir. Kalsinörin inhibitörlerine atfedilebilecek başka ciddi advers etkiler (örneğin nörotoksisite, trombotik mikroanjyopati) olan hastalarda, öncelikle kalsinörin inhibitörünün dozu %25-50 oranında azaltılır. Doz azaltılmasına rağmen yan etkiler devam ederse, kalsinörin inhibitörü kesilir ve bir mTOR inhibitörüne geçilir.

Bir kalsinörin inhibitöründen bir mTOR inhibitörüne geçiş yapılırken, SRL dozu, hedef konsantrasyonları 4-6 ng/mL olacak şekilde günde 2 ila 4 mg'dır. EVL'nin başlangıç dozu ise, 5-7 ng/mL hedeflenecek şekilde günde iki kez oral olarak 0.75 mg'dır (22).

1.1.2.D.a. Sirolimus

SRL 1999 yılından beri böbrek naklinde idame immünsüpresif tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır. SRL hidrofobik, lipofilik makrosiklik bir laktondur. CsA ve TAC'a yapısal olarak benzemekle birlikte farklı bir etki mekanizması vardır ve mTOR inhibisyonu yapar. TOR sitozolik bir enzimdir; antikor üretiminde ve T ve B-lenfositlerinin proliferasyonunda rol oynar. SRL, FK bağlayıcı proteine bağlanarak kompleks oluşturur. Bu kompleks de mTOR proteinine bağlanıp mTOR aktivasyonunu inhibe eder. Bu sayede IL-2 etkisi ile oluşacak T hücre çoğalması önlenir.

Verilecek olan ilaç dozu kan düzeyine göre ayarlanmalıdır; çünkü farmakokinetik özellikleri belirgin bireysel farklılık gösterir. Bazı çalışmalarda SRL ve CsA kombinasyonunun akut reddi önlemede etkili olduğu; ancak nefrotoksisite riskinde artmaya neden olduğu gözlenmiştir. En sık görülen yan etkileri; hipertrigliseridemi başta olmak üzere hiperlipidemi, trombositopeni, lökopeni, ishal ve yara iyileşmesinde gecikmedir (23).

1.1.2.D.b. Everolimus

Everolimus T hücre siklusunda G1'den S fazına geçişi engeller ve bu sayede T hücre aktivitesini inhibe eder. Ayrıca doku tamiri için gerekli olan fibroblast büyüme faktörünü (FGF: fibroblast growth factor) inhibe eder; bu da yara iyileşmesinin gecikmesine neden olur. Böbrek nakli tedavisinde kullanılan EVL ile SRL'nin klinik gelişimi benzerlik gösterir. Yan etki profili SRL'ye benzemekle birlikte; dermatolojik, metabolik ve hematolojik yan etkileri daha belirgindir (23).

1.1.3. Akut Red Tedavisi

Red, herhangi bir organ naklinde alıcı immün sistemi tarafından grafta verilen immünolojik bir reaksiyondur. Etiyoloji, klinik tablo ve histolojik değerlendirmeler sonucunda red tipleri 3 grupta sınıflandırılır; hiperakut, akut ve kronik red. Akut allograft reddi, nakil sonrası herhangi bir dönemde grafta yönelik immünolojik hasar ile birlikte allograft fonksiyonlarının akut olarak bozulmasıdır. Asemptomatik kreatinin yüksekliğinden oligo-anürik böbrek yetmezliğine kadar değişkenlik gösterir. Akut red için altın standart tanı yöntemi allograft histopatolojisi. Akut red hücresel ve humoral olmak üzere

iki tiptedir. Tedavi seçenekleri arasında bu alt tiplere bağlı olarak yüksek doz kortikosteroidler, poliklonal anti-lenfosit antikorlar, monoklonal antikorlar ve plazmaferez yer alır.

Akut hücreyel red tedavisi, ağırlıklı olarak renal biyopsi Banff histolojik derecesine göre planlanır: Banff grade IA veya IB reddi olan hastalarda yüksek doz intravenöz glukokortikoidler ve ardından oral glukokortikoid tedavi önerilmektedir. Ek olarak, immünsüpresyon dozu artırılır. Banff grade II veya III reddi olan hastalarda, yüksek doz intravenöz glukokortikoidler, ardından oral glukokortikoid tedavisi ve rATG-Timoglobulin ile tedavi önerilmektedir. Ek olarak, immünsüpresyon dozu artırılır. rATG-Timoglobulin alamayan hastalarda alemtuzumab tedavisi önerilmektedir (24).

Antikor aracılı (humoral) red, böbrek nakli sonrası allograft yetmezliğinin en yaygın nedenidir. Antikor aracılı hasarın önlenmesi ve tedavisinde, B hücresi gelişimini, olgunlaşmasını ve aktivitesini inhibe etmek için stratejiler geliştirilmektedir. Akut humoral red gelişen hastalar, daha sonra kronik red ve graft kaybı için yüksek risk altındadır. Akut humoral reddin önlenmesine yönelik yaklaşım; vericiye özel antikorların (DSA: donor specific antibody) nakilden önce saptanmasına bağlıdır. Nakil sonrası ilk bir yılda akut humoral red tanısı alan hastalar; glukokortikoidler, plazmaferez ve intravenöz immünglobülin ve bazı hastalarda rituksimab kombinasyonu ile tedavi edilir (25).

2. Böbrek Nakli Hastalarında Malignite Gelişimi

Böbrek nakli alıcılarında, genel popülasyona kıyasla kanser gelişme riski 3 ila 5 kat daha yüksektir. Hemodiyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında ise nakil grubunda malignite riski 10 kat daha fazladır. Bunun nedeni hastaların uzun süreli ve yüksek doz immünsüpresif tedaviye maruz kalması, nakilin daha yaşlı alıcılara da yapılması, verici yaşında artış olması ve bu nedenle verici kaynaklı malignite riskinin artması gibi nedenlere bağlanabilir. Bu, özellikle viral enfeksiyonlarla (örneğin Epstein-barr virüs -EBV- ile ilişkili lenfomalar) ilişkili kanserler için geçerlidir (26).

Genel popülasyonda yaygın görülen bazı kanserler (örneğin kolon kanseri); böbrek nakilli hastalarda da daha yüksek bir oranda görülmektedir. Bazı kanserler (örneğin meme kanseri) böbrek nakilli hastalarda sık görülür; ancak genel popülasyon ile benzer görülme sıklığına sahiptir. Bazı kanserler ise (örneğin kaposi sarkomu) genel popülasyonda nadir görülürken, nakil hastalarında oldukça yüksek oranda görülmektedir (6, 27).

Kohort çalışmaları hem yaş hem de cinsiyete bağlı kanser riskinin değişkenliğini göstermiştir. Genç alıcılar, aynı yaştaki genel popülasyondan 15–30 kat daha yüksek riske sahip iken; 65 yaş üzerindeki alıcılarda ise, aynı yaş grubundaki genel popülasyona göre risk sadece iki kat daha fazladır (28). Böbrek nakilli hastalarda kanser gelişmesinden sonra, sağkalım genel popülasyona göre daha kötüdür; çünkü tedavi seçenekleri red riski ve eşlik eden hastalıklar (komorbidite) nedeniyle sınırlıdır. Bu nedenle, nakil hastalarında, düşük morbidite ve mortalite sağlayabilen koruyucu önlemler ve tarama seçeneklerini değerlendirmek önemlidir (26).

Böbrek nakli sonrasında en sık izlenen maligniteler; cilt kanserleri ve PTLH'dir (29). Malignitelerin kümülatif prevalansı takip süresinin uzamasıyla birlikte artmaktadır. Yapılan bir çalışmada 10 yıllık takip sonrası malignite riskinin genel popülasyona oranla 13.8 kat arttığı bildirilmiştir (30).

2.1. Patogenez

Böbrek nakilli hastalar arasında malignite görülme sıklığının artmasıyla ilgili birçok faktör vardır; immünsüpresyonun kapsamı ve süresi, güneşe maruziyet, eşlik eden viral enfeksiyon ve nakil öncesi diyaliz öyküsü bunlar arasındadır. Nadir durumlarda da malignite vericiden geçebilmektedir.

Malignite gelişimi üç şekilde gerçekleşir; önceden mevcut olan kanserin nakil sonrası tekrarlanması (rekürrens), de novo yeni bir malignite gelişmesi ya da vericide var olan kanserin nakil ile alıcıya geçmesi.

2.1.1. De Novo Malignite Gelişimi

2.1.1.A. İmmünsüpresif Tedavi

Nakil sonrası en sık görülen iki malignite tipi cilt kanserleri ve PTLH'dir. Literatüre göre, lenfoproliferatif sistemin maligniteleri genellikle böbrek nakli sonrası ilk üç yıl içinde ortaya çıkar. Yeni ve daha güçlü

immünsüpresif rejimlerin kullanılmasının, böbrek nakli sonrası artmış kanser insidansı ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir. Nakil sonrası ilk yıl graft reddini engellemek için gerekli olan daha yüksek immünsüpresyon tedavisi de malignite gelişme riskini arttırmaktadır (31).

İmmünsüpresif ilaçların etkisinin, böbrek alıcılarındaki tümör görülme sıklığından sorumlu olduğu hipotezi; hastaların nakil öncesi romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, dermatomyozit gibi başka durumlar için immünsüpresif tedavi aldığında daha sık tümör geliştiğinin gözlenmesiyle desteklenir. Bu hastalarda artan lenfoproliferatif hastalık sıklığı, metotreksat, CsA veya AZA gibi immünsüpresif ajanların uygulanmasına bağlanmıştır (32).

Kalsinörin inhibitörlerinden CsA; TGF- β üretimi yoluyla kanser gelişimine neden olabilir (17). CsA ile artmış vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonu nedeniyle pro-anjiyogenik etkide bir artış olduğu da bildirilmiştir. Ayrıca kanser gelişiminde rolü olan IL-6'yı artırarak, EBV'nin indüklediği B hücresi büyümesine yol açar. Ancak CsA kullanımının yüksek sıklıkta malign tümör geliştirip geliştirmedine dair çelişkili raporlar vardır. Ayrıca CsA, AZA ve kortikosteroid içeren üçlü ilaç rejimlerinde hastalarda malignitelerin daha sık olduğu bildirilmiştir (33). Bir çalışmadan elde edilen veriler, TAC kullanımının da böbrek nakli sonrası malignite riskini arttırdığını göstermektedir. TAC, CsA ile tümör büyümesi ile açıkça ilişkilendirilen bir etki olan TGF- β seviyelerini artırıyor gibi görünmektedir (34).

AZA kullanımı, nakil sonrası malignite gelişimi, özellikle kutanöz skuamöz hücreli karsinom riskinin (SCC) artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Etki mekanizmasını; DNA interkalasyonu üzerinden, DNA tamir mekanizmasını ve yanlış kodon eşleşme uyarısını engelleyerek gösterir (26). MMF, inozin monofosfat dehidrogenaz inhibisyonu yoluyla pürin biyosentezini bloke ederek lenfosit fonksiyonunu bozar. Bazı malignitelere, kanda anti-proliferatif aktiviteye sahip olabileceği düşünülen bu enzimin yükselişi gözlemlenmiştir. İki büyük datadan elde edilen verileri kullanan bir çalışmada, MMF bazlı tedaviyle malignite riskinin artmadığını ve aslında azalmış bir risk ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. MMF ile daha düşük oranda malignite

gelişiminin nedeni, akut red oranının azalmasına ve böylece diğer immünsüpresif tedavi dozlarına daha az oranda ihtiyaç duyulmasına bağlanabilir (26, 35).

mTOR inhibitörü olan SRL ile ilgili yapılan çalışmalarda ise, çeşitli hayvan modellerinde tümör büyümesini ve çoğalmasını baskıladığı gösterilmektedir (36) Muhtemel etki mekanizması; p70 S6K'nın (böylece hücre çoğalmasını azaltır), IL-10'un (tümör hücrelerindeki Jak/STAT aktivitesini azaltır) ve siklinlerin (hücre döngüsü aktivitesini bloke etme) inhibisyonu aracılığıyla olabilir. Ayrıca SRL aracılığı ile lenfanjiyogenez, VEGF-A ve VEGF-C'nin zayıf sinyalleri ile engellenmiş gibi görünmektedir. İnsanlardaki kanıtlar; SRL'nin diğer immünsüpresif ilaçlarla karşılaştırıldığında azalmış bir malignite riski sağlayabileceğini öne sürmektedir. Skuamöz hücreli kanser gelişen nakil hastalarını içeren nispeten küçük bir çalışmada, SRL kullanan grupta kanser insidansının daha düşük olduğu saptanmıştır (37). Böbrek nakli alıcılarında CsA tedavisinin kesilip SRL ile tedaviye devam edilmesi, kaposi sarkomunun tamamen gerilemesiyle ilişkilendirilmiştir. Kaposi sarkomlu 15 böbrek nakilli hastayı içeren bir çalışmada, SRL CsA ile değiştirilmiş ve bu durum, tüm hastalarda lezyonların üç ay boyunca kaybolmasına neden olmuştur; ayrıca akut red epizotları ve böbrek fonksiyonlarında azalma gözlenmemiştir. Deri biyopsisinde kaposi sarkomu lezyonlarının SRL tarafından hedeflenen moleküller olan VEGF, Flk-1/KDR ve fosforile edilmiş Akt ve p70S6 düzeylerinde artış olduğu bulunmuştur. Bu durum, regresyonun CsA'nın geri çekilmesinden ziyade sarkomun SRL tarafından doğrudan inhibe edilmesinden dolayı olduğunu göstermektedir (38). Bununla birlikte yapılan bir çalışmanın retrospektif incelemesinde, Ocak 2000'den Eylül 2006'ya kadar nakil yapılan hastalarda, SRL'nin de novo kullanımının, PTLH riskinde %22'lik bir artışa neden olduğu saptanmıştır. SRL'nin malignite üzerindeki etkilerini daha net anlamak için daha fazla çalışma gereklidir

T-lenfositlerine yönelik antikor tedavisi de (OKT-3 veya ALG gibi), spesifik olarak EBV tarafından indüklenen PTLH'ye yol açar. Aksine, B-

lenfositleri hedef alan antikor tedavisi (rituksimab ile olduğu gibi), lenfoproliferatif bozuklukların insidansını azaltabilir (39).

2.1.1.B. Konvansiyonel Risk Faktörleri

İleri yaş, sigara içme ve analjeziklerin kötüye kullanımı gibi yaygın olarak bilinen risk faktörleri, nakil sonrası maligniteler için de risk faktörleridir. Örneğin fenasetin kötüye kullanımı öyküsü olan hastalarda üroepitelyal karsinom gelişme riski çarpıcı şekilde artar. Bu gözlem, nakil öncesi nefroüretrektominin yapılması gerektiği varsayımına bile yol açmıştır (40).

2.1.1.C. Genetik Risk Faktörleri

Genetik faktörlerin, malignite gelişimine yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir ve bu, nakledilen hastalar için de geçerlidir. Bir çalışmaya göre, nakil öncesi invaziv karsinoması olan hastalarda, nakil sonrası ikinci bir invaziv karsinomun de novo gelişme riski çok daha yüksek bulunmuştur (41). Nadir görülen bazı primer böbrek hastalıkları (özellikle von Hippel-Lindau hastalığı gibi), agresif bir klinik seyir ile renal hücreli karsinom gelişme riskini taşımaktadır. Bu gibi hastalar renal allograft aldığıında, renal hücreli karsinom sıklığı daha da artar (42). Wiskott-Aldrich sendromu veya Drash sendromu olan hastalarda karsinom riski belirgin şekilde artmaktadır. Bu nadir sendromlu nakil alıcılarında, lenfoma ve Wilms tümörü sıklığında ciddi bir artış kaydedilmiştir (43). Genetik yatkınlığın post-transplant malignite oluşumunda rol oynadığı hipotezi, nakil sonrası maligniteli hastaların genellikle birden fazla tümör tipine sahip olduğu gözlemiyle de desteklenmektedir. Çalışmalarda üç farklı tümör tipine sahip hastalar bildirilmiştir. İki malignitesi birden olan hastalarda en sık görülen ikincil malignite cilt tümörüdür. Retrospektif bir çalışmada, diğer malignitelere sahip olan 70 böbrek alıcısının 10'unda eşlik eden cilt tümörleri bulunmuştur (44).

2.1.1.D. Kronik viral enfeksiyonlar

Virüslerle ilişkili malignite gelişiminde rol alan mekanizmalar: virüsün hücre siklusunu kontrol eden mekanizmaları bozması, apoptozis inhibisyonu ve yüzeyinde viral antijen taşıyan malign potansiyelli hücrelerin konakçı bağışıklık sistemden kaçmasıdır. Malignite gelişiminde bir diğer faktör ise, küçük DNA virüslerinin P53 genine direkt olarak bağlanıp P53'ü inhibe

etmesidir (45). Bazı viral enfeksiyonlar, belirli malignitelerin görülme sıklığında artışla ilişkilendirilmiştir (Tablo-2).

Tablo-2: Kronik viral enfeksiyonlar ile malignite arasındaki ilişki

EBV	Lenfoma
HHV-8	Kaposi sarkom, lenfoma
HPV	Serviks kanseri, vulva ve penis karsinomu
HPV58	Bowen hastalığı
HPV8,19	Melanom dışı cilt kanseri
HPV16,20	Cilt ve tonsiller karsinom
HBV, HCV	Hepatosellüler karsinom

EBV sıklıkla lenfoma ile, insan herpes virüsü 8 (HHV-8) ise kaposi sarkomu ile ilişkilidir (46). Non-hodgkin lenfoma (NHL), agresif veya uzun süreli immünsüpresif tedaviden sonra gelişen anormal lenfoid hücre proliferasyonundan kaynaklanmaktadır. PTLH'li vakaların %98'i latent EBV enfeksiyonu ile ilişkilidir. EBV, dünyanın çoğu yerinde yaygın bir patojendir; yetişkinlerin yaklaşık %90 ila 95'inde serolojik enfeksiyon kanıtı gösterilmektedir. Akut EBV enfeksiyonu sırasında virüsü barındıran B hücreleri poliklonal olarak çoğalır. İmmünsüpresif bireylerde, enfekte B hücreleri tarafından eksprese edilen viral antijenler, enfekte B hücrelerinin büyük çoğunluğunu ortadan kaldıran bir T hücre yanıtı meydana getirir. Bununla birlikte, enfekte olmuş B hücrelerinin küçük bir alt grubu, viral antijen ekspresyonunu düşürür ve immün sürveyanstan kaçır. Bu B hücreleri yaşam boyunca devam eder ve eğer T hücre bağışıklığı azalır, PTLH gibi lenfoproliferatif hastalıklara yol açabilir. EBV ile indüklenen B hücresi proliferasyonunun altında yatan hücresel olaylar, in vitro ve in vivo olarak incelenmiştir. Bir dizi EBV kodlu protein, doğrudan B hücresi büyümesine katkıda bulunan sinyal yollarını aktive eder. İki membran proteini, latent membran proteini 1 (LMP-1) ve latent membran proteini 2A (LMP-2A), antijen aracılı B hücresi aktivasyonunun bazı yönlerini taklit ettiğine inanılan sinyalleri iletir (47). Diğer iki nükleer EBV proteini, EBNA-2 ve EBNA-LP ise, c-Myc gibi büyüme faktörlerini düzenleyen transkripsiyonel bir düzenleyici kompleks oluşturur. Bu ve diğer EBV kodlu faktörler B hücrelerini ölümsüz

lenfoblastoid B hücrelerine dönüştürebilir. Sitokin genleri içindeki polimorfizmler de konağın bu tür proliferasyonlara duyarlılığına katkıda bulunabilir (48).

Tüm kaposi sarkomu formlarında (klasik alt tip, endemik tip, edinilmiş immün yetmezlik (AIDS) ilişkili tip ve post-transplant tip) HHV-8 tümör dokusunda saptanmıştır; ayrıca serolojik olarak da pozitiflik bulunmuştur (49). 400 böbrek nakilli hastanın incelendiği bir raporda; 32 hastanın nakil sırasında HHV-8 antikoru pozitif saptanmış. Nakilden üç yıl sonra, antikor-negatif hastaların hiçbirinde kaposi sarkomu gelişmezken, antikor-pozitif hastaların %28'inde kaposi sarkomu gelişmiştir (50). HHV-8 enfeksiyonu kaposi sarkomu gelişmesi için gereklidir ancak yeterli değildir. Nakil ilişkili immün fonksiyon bozukluğu, malignite gelişiminde önemli bir sebeptir. Nakil öncesi antikor taraması, yüksek riskli hastaları belirlemek için yararlı görünmektedir (51).

Nakil hastalarında human papilloma virüs (HPV) pozitifliğinin skuamöz hücreli karsinom insidansındaki artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Nakil hastalarının %90'ında HPV pozitif saptanır. Çeşitli papilloma virüs tipleri cilt, serviks, penis veya anogenital karsinomlarla ilişkilidir. Onkogeneizde rol oynayan en önemli iki protein E6 ve E7 proteindir. p53 tümör süpresör genine bağlanan E6 proteini, hücreyel ubikuitin ligaz aracılığıyla p53 proteininin yıkılmasını sağlar. Retinoblastoma tümör süpresör genine bağlanan E7 proteini ise, hücreyi S fazına götüren E2F proteinini serbestleştirir. Bu mekanizmaların sonucunda apoptoz inhibisyonu ile malignite gelişir (52).

Son zamanlarda klinik olarak önemli ölçüde dikkat çeken Polyoma virüsü (BK), böbrek nakli alıcılarında akut interstisyel nefriti indükleyen çift iplikli bir DNA virüsüdür. Sadece akut böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olmaz, aynı zamanda esas olarak orta T antijeninin etkisiyle hücrelerin malign transformasyonuna neden olur (53).

2.1.2. Vericiden Malignite Geçişi

Bir tümörün, vericide tanısı konmamış bir malignitenin mikrometastazları yoluyla geçişi nadirdir; ancak bu olasılık, nakil sonrası

malignitenin ayırıcı tanısında göz önüne alınmalıdır (39). Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN/UNOS) verilerine göre, 108,062 böbrek nakilli hastada toplam 21 verici ile ilgili malignite bildirilmiştir (54).

Malign melanom, akciğer, meme, kolon, rektum, böbrek kanseri, kaposi sarkomu ve glioblastoma multiforme dahil olmak üzere çeşitli verici geçişli malignite türleri belgelenmiştir. Bir çalışmada, vericiden kadavra graftı alan 142 hastanın 78'inde (%45) vericiden malignite geçişi görülmüştür. 36 hastada metastatik hastalık görülürken, graft nefrektomisi olsun olmasın immünsüpresyonun kesilmesi ile tedavi edilen 20 hastanın 9'unda tam remisyon oluşmuştur. Buna karşılık, melanom dışı cilt kanseri ve bazı santral sinir sistemi tümörlerinin vericiden bulaşma olasılığı nadir görülmektedir ve geçmişte kanser öyküsü olan vericilerde risk çok düşük görünmektedir (55).

2.1.3. Nakil Öncesi Var Olan Malignitenin Nüksü

Nakilden önce malignite öyküsü olan hastalarda nakil sonrası nüks yaşanabileceğinden, bu hastalar malignite gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. Bir çalışmada nakilden önce malignite tanısı alıp, kür olan hastalarda nakil sonrası nüks oranının %21, nakil sonrası malignite tanısı alanlarda ise nüks oranının %27 olduğu bildirilmektedir (56). Bununla birlikte, nakil öncesi malignite tanısı olan hastalar için; tümör tipine göre nüks olma ihtimali belirgin derecede değişkenlik gösterir. Lokalize renal hücreli karsinomlu (RCC), testiküler, servikal, tiroid kanserli ve lenfomalı (Hodgkin lenfoma ve NHL dahil) hastalarda nüks oranları %0 ila 10 olarak kaydedilmiştir. Wilms tümörü, uterus, kolon, prostat ve meme karsinomu olan hastalarda daha yüksek bir nüks oranı (%11 ila 25) rapor edilmiştir. En yüksek nüks oranı ise (>%25) mesane karsinomu, ileri evre RCC, sarkom, multipl myelom ve deri kanserli (hem melanom hem de melanom dışı) hastalarda kaydedilmiştir (57).

2.2. Nakil Öncesi Malignitesi Olan Hastada Nakil

Ayrı bir problem de malignite öyküsü olan hastalarda nakildir. Tesadüfen keşfedilen RCC, in situ karsinom, primer bazal hücreli deri karsinomu ve düşük dereceli mesane kanseri gibi düşük riskli tümörlerde, nakil için bekleme süresi yoktur. Nakilden sonra yüksek nüks riski taşıyan

tümöre sahip olan hastalar için nakil en az beş yıl ertelenmelidir. Yüksek nüks riski malignite tipleri: melanom (bazı kaynaklar 10 yıl önermekte), meme ve kolorektal kanserlerdir. Nakil, diğer tüm tümörlerde yaklaşık olarak iki yıl ertelenmelidir (58).

2.3. Böbrek Naklinde En Sık Görülen Malignite Tipleri

2.3.1. Cilt Maligniteleri

Böbrek nakil hastalarında en sık görülen malignite olan cilt kanserleri; nakil sonrası görülen malignitelerin neredeyse %50'sini oluşturur ve genel popülasyonla karşılaştırıldığında 20 ile 30 yıl daha erken cilt kanseri gelişme riski vardır. Cilt kanserleri; özellikle bazal hücreli karsinom, SCC ve malign melanomları içerir. Ancak merkel hücreli karsinom ve kaposi sarkomu da nakil olmayan popülasyonda olduğundan daha yaygındır.

Kaposi sarkomu; inflamatuvar, vasküler bir tümördür ve sistemik bir tutulumu mevcuttur. Olguların %90'ında cilt lezyonları görülür ve yavaş seyirlidir. Lezyonlar bacaklarda daha sık bulunmasına rağmen gövde ve kollarda da görülebilir. Cilt tutulumu dışında lenf nodları, gastrointestinal sistem ve akciğer tutulumu görülebilir. HHV-8, nakil hastalarında kaposi sarkomu gelişiminde rol oynar.

İmmünsüpresyonun yoğunluğu ve süresi, hastanın etnik kökeni, yaş, cinsiyet, genetik faktörler, güneşe maruz kalma öyküsü ve coğrafi yerleşim dahil çeşitli faktörler, nakil hastalarında cilt kanseri gelişimi olasılığını etkileyebilir. Bağışıklık sisteminin baskılanması, immünsüpresif ajanların doğrudan kanserojenik etkisi ve yine immünsüpresyon nedeniyle onkogenik virüslerin proliferasyonu, cilt kanseri gelişimine katkıda bulunabilir. Cilt kanseri gelişimi için yüksek risk grubu; ileri yaş, erkek cinsiyet, Kafkas ırkı ve özellikle sarı saç rengi ve açık ten rengidir (59).

CsA veya AZA ile tedavi, çok sayıda klinik çalışmada cilt kanseri gelişimiyle ilişkilendirilmiştir ve laboratuvar çalışmalarının sonuçları, bu ajanların, immünolojik olmayan yollarla da cilt kanserinin gelişimini etkileyebileceğini göstermiştir. Hücresel düzeyde ultraviyole ışık ve AZA kombinasyonuna maruziyet sonucu mutajen etkiler gözlenmiştir. Bu durum

DNA onarımında bozulmayla, apopitozun ve p53 fonksiyonunun inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir (60, 61).

İki gözlem çalışmasından elde edilen veriler, MMF ile immünsüpresyonun, AZA bazlı rejimlere kıyasla cilt malignitesi için daha düşük riskle ilişkili olabileceğini göstermektedir (62, 63).

mTOR inhibitörlerinin (SRL ve EVL), diğer immünsüpresif ajanlarla karşılaştırıldığında, solid organ nakli alıcılarında cilt maligniteleri için daha düşük bir risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (64). ABD Renal Veri Sisteminden (USRDS) 45,000 böbrek nakli alıcısını içeren bir çalışmada, farklı erken immünsüpresif rejimlerle ilişkili nakil sonrası üç yıldaki komplikasyon riskleri incelenmiştir. Standart tedavi rejimi (TAC, mikofenolat ve prednizon) ile karşılaştırıldığında, SRL bazlı rejim alanlarda, melanom dışı cilt kanseri riskinde belirgin bir azalma saptanmıştır; ancak enfeksiyon, graft yetmezliği ve ölüm riskinde artış bulunmuştur (65).

2.3.2. Post-transplant Lenfoproliferatif Hastalık (PTLH)

Nakilden sonra en sık görülen ikinci malignite olan PTLH, %1-5 prevalansa sahiptir ve nakil sonrası malignitelerin %20'sini oluşturur. Naklin en ciddi ve potansiyel ölümcül komplikasyonları arasındadır. Çoğunlukla EBV varlığına bağlı gibi gözükse de EBV negatif hastalarda da görülebilmektedir. Nakil alıcılarında üç tip PTLH kliniği tarif edilmiştir. Birincisi erken lezyondur (yani plazmasitik hiperplazi ve enfeksiyöz mononükleoz benzeri PTLH). Malign transformasyona dönüşüm olmadan poliklonal B hücresi proliferasyonu ile karakterize enfeksiyöz mononükleoz tipi akut hastalık olarak ortaya çıkar. İkincisi polimorfik PTLH'dir. Malign transformasyon görülen, ancak immünsüprese hastalarda tanınan B hücresi veya T/NK hücreli lenfomaların tüm kriterlerini karşılamayan poliklonal veya monoklonal lenfoid infiltrasyondur. Üçüncüsü monomorfik PTLH'dir. B hücresi veya T/NK hücresi lenfomalarından birinin kriterlerini karşılayan malign monoklonal lenfoid proliferasyonlardır (66).

NHL, en sık görülen lenfoproliferatif malignitedir. Diffüz büyük B hücreli lenfoma ve foliküler lenfoma ise en sık görülen NHL alt tipleridir. USRDS'den elde edilen verilerin kullanıldığı bir çalışmada; 66,159 böbrek

nakilli hastanın 1169'unda (%1.8) malign lenfoid proliferasyonlar teşhis edilmiştir. 1169 hastanın sırasıyla %70, %14, %11 ve %5'inde NHL, multipl miyelom, lenfoid lösemi ve Hodgkin lenfoma tanısı konulmuştur. Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, solunum yolu enfeksiyonu, santral sinir sistemi (baş ağrısı, konfüzyon, nöbet) ve gastrointestinal sistem (karın ağrısı, diyare, kanama, kitle, perforasyon) ile ilişkili semptomlar görülebilir. Lenf nodu tutulumu ise genel popülasyona göre daha seyrek (67).

PTLH'nin gelişimi, bağışıklık sisteminin baskılanma derecesi ve EBV ve CMV ile enfeksiyon derecesi ile ilişkili olduğundan; hastalığı önleme, hastanın agresif immünsüpresif rejimlere maruz kalmasının sınırlandırılmasına, rejeksiyon için kullanılan ajanların (ATG veya OKT-3 gibi) hızlı geri çekilmesine ve anti-viral profilaksisine dayanır (68).

2.3.4. Genitoüriner Sistem Maligniteleri

Nativ böbreklerde analjezik nefropatisi ve kistik böbrek hastalığı olanlar, nakil öncesi diyaliz tedavisi alan hastalar risk altındadır. RCC riski nakil hastalarında genel popülasyona oranla 30-40 kat kadar artmıştır. Bu nedenle bu hastalarda özellikle nativ böbrekler üzerinde durulmalıdır. Ayrıca düzenli olarak ürolojik ve jinekolojik muayeneler yapılmalıdır (69).

2.3.5. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri insidansının, kalp ve akciğer nakil alıcılarında özellikle arttığı belirtilmiştir ve bu durum, kalp ve akciğer hastalığına yol açan yüksek sigara içme insidansı ile ilişkili olabilir. Ancak, böbrek ve karaciğer nakli sonrası görülme sıklığının da arttığı görülmektedir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında akciğer kanseri insidansındaki artış, HIV ile enfekte olmuş bireylerde görülenlere benzer ve bu nedenle kronik, uzun süreli immünsüpresyonun rolünün bir yansıması olabilir (70).

2.4. Nakil Hastalarının Malignite Yönünden İzlemi

Nakil hastalarında solid organ malignitelerini, özellikle erken evre karsinomları önleme ve tespit etme yeteneği, periyodik tarama muayenelerine ve profilaktik önlemlere dayanmaktadır. Amerikan Transplantasyon Derneği Klinik Uygulama Kılavuzları Komitesi, böbrek nakli

hastalarında kanser taraması için önerilen kılavuzları yayınlamıştır (71). Bu öneriler Tablo 3'te özetlenmiştir.

2.4.1. Cilt Kanserinde Tarama

Organ nakli sonrası hastalara düzenli olarak cilt muayenesi yapılmalıdır. Muayene sıklığı hastanın risk faktörlerine ve tıbbi geçmişine bağlıdır. Geçirilmiş deri kanseri veya aktinik keratoz öyküsü yok ise yılda bir kez, aktinik keratoz veya melanom dışı düşük riskli cilt kanseri öyküsü varsa her altı ayda bir, çoklu melanom dışı cilt kanseri veya yüksek riskli SCC öyküsü varsa her üç ayda bir, nakil öncesi melanom öyküsü varsa her altı ayda bir, nakil sonrası melanom geliştirse iki yıl boyunca her üç ayda bir, daha sonra en az altı ayda bir, hızlı gelişen, agresif tümör veya metastatik cilt kanseri varsa her dört ila altı haftada bir tarama önerilmektedir. Deri kanseri öyküsü olan tüm hastalarda ise fizik muayene mutlaka lenf bezlerinin palpasyonunu içermelidir. Böbrek nakilli hastalara aylık olarak kendi kendine muayene yapma talimatı verilmelidir (72).

2.4.2. Renal Karsinom Taraması

RCC gelişimi böbrek nakilli hastalarda en korkulan durumlardandır; çoğu kanser böbrek allograftında değil doğal böbreklerde ortaya çıkar. İdrar sitolojisi, non-fonksiyone böbrekler için güvenilir olmadığından, rutin takipte ultrason veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile tarama önerilmektedir. Yılda 1 cm'den az bir varsayılan büyüme oranına ve 3 cm'den küçük tümörlerin genellikle böbrekle sınırlı kaldığına dayanarak, erken evre RCC'yi saptamak için yılda bir ultrasonografi yapılması önerilmiştir (73). Ayrıca, böbrek nakli alıcıları arasında, özellikle edinsel kistik böbrek hastalığı (EKBH) olanlarda, RCC'nin daha yaygın olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Örneğin; prospektif bir çalışmada, 129'u EKBH'si olan 561 hastaya, doğal böbreklerin ultrasonografi ile taraması yapılmıştır. Toplam 8 hastada (%1.5) yeni tanı konmuş RCC saptanmıştır ve 7'sinde EKBH varlığı tespit edilmiştir. Tüm kohortta ise 19 ek hastada daha önceden renal karsinom bulunmuştur ve bu gruptan 18'inde EKBH saptanmıştır. Böylece RCC prevalansı tüm grupta %4.8 iken, EKBH 'li hastalarda %19.4 olarak bulunmuştur (74). Bu bulgulara dayanarak, EKBH'nin varlığına ve non-fonksiyone böbrekte kistlerin

radyolojik özelliklerine göre değişen aşağıdaki tarama yaklaşımını önermektedir. EKBH'den bağımsız olarak, tüm nakil hastaları, en azından yılda bir kez non-fonksiyone böbreklerin ultrasonografisine tabi tutulmalıdır. EKBH ve Boşnak kategori I veya II kistleri olan hastalarda yılda iki kez renal ultrasonografi yapılmalı ve ilerleyici lezyonlar için BT taraması yapılmalıdır. EKBH ve Boşnak kategori IIF kistleri olan hastalar yılda dört kez renal ultrasonografi ve yıllık BT taraması veya manyetik rezonans görüntüleme (MR) yaptırılmalıdır. Progresyon gözlenirse, kategori III ve IV kistlerine ulaşılsa bile, ilerleyici lezyonlar için nefrektomi ve BT taraması yapılmalıdır. EKBH ve Boşnak kategori III veya IV kistleri olan hastalara nefrektomi önerilmektedir.

Belirgin şekilde artmış RCC riski göz önüne alındığında, planlanan poliklinik muayeneleri ile her 3 ila 6 ayda bir idrar tahlili yapılarak mikroskopik veya makroskopik hematüri açısından takip yapılmalıdır. Bu pozitifse, idrar kültürü istenmeli ve 3 kere sabah idrar sitolojisi çalışılmalıdır; ultrasonografi ile non-fonksiyone böbrek, nakil böbrek ve mesane detaylı olarak değerlendirilmeli ve idrarda BK virüs için polimeraz zincir reaksiyonu ve erkek hastalarda prostat spesifik antijen (PSA) çalışılmalıdır (74, 75).

2.4.3. Üriner Sistem Malignitesinde Tarama

Siklofosamid öyküsü, uzun süreli analjezik kullanımına bağlı gelişen nefropati üriner sistemde malignite gelişimini arttırmıştır (58). Daha önceden siklofosamid tedavisi uygulanan hastalarda mesane kanseri riskinin devam etmesine bağlı olarak; non-glomerüler hematüri açısından yıllık tarama önerilmektedir. Hematüri mevcutsa sistoskopi yaptırılmalıdır, çünkü sadece idrarın sitolojik muayenesi ile düşük dereceli lezyonlar atlanabilir.

Böbrek nakli alıcılarında, prostat kanseri insidansı genel popülasyondaki ile benzerdir. PSA ve/veya dijital rektal muayene kullanılarak yapılan prostat kanseri taraması, genel popülasyonda tartışmalıdır. ABD'deki kanser tarama biriminin (USPSTF) en son öneri, 75 yaş ve üstü erkeklerin taranmaması yönündedir. Ayrıca, 75 yaşından küçük erkeklerin taranması için fayda ve zarar dengesini değerlendirmek için yeterli kanıt bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Prostat kanseri nedeniyle taranan erkeklerin yaşam

süresi en az 10 yıl olmalıdır. Böbrek nakilli hastalarda da prostat kanseri taraması için genel popülasyona yönelik önerilen taramalar önerilmektedir. 50 yaş ve üzeri erkeklerde genel popülasyona benzer şekilde yılda bir kez PSA düzeyi ölçülmeli ve ürolojik muayene yapılmalıdır. Afrikan-Amerikan ırkta, ailede prostat kanseri öyküsü olanlarda, mTOR inhibitörü kullananlarda ve BRCA1 veya BRCA2 genetik mutasyonları taşıdığı bilinen yüksek riskli hastalarda, taramaya 40-45 yaşları arasında başlanılabilir (76).

2.4.4. Hepatosellüler Kanser (HCC) Taraması

Kronik viral hepatitli böbrek alıcılarında, özellikle siroz gelişen hepatit B (HBV) veya C'li (HCV) hastalarda, her 6 ila 12 ayda bir serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi çalışılmalı ve abdominal ultrason yapılmalıdır (71). Serum AFP, küçük HCC'lerin yaklaşık %20 ila 60 kadarının saptanması için düşük bir duyarlılığa sahiptir, ancak özgüllüğü çoğu seride %90'ı aşmaktadır. Kıyaslandığında hepatik ultrason, serum AFP'den daha hassastır (ultrasonografi ile 1 ila 5 cm arasında değişen küçük HCC'lerin tespitinde duyarlılık %80-85'i aşmaktadır). Şüpheli lezyonlar kontrastlı BT ile değerlendirilmelidir (77).

2.4.5. Kolorektal Kanser Taraması

Böbrek nakli alıcılarında ilk 10 yıldan sonra kolorektal kanser insidansı artmıştır (78). Özellikle 50 yaşın altındaki nakilli hastalarda, genel popülasyona kıyasla, kolon kanseri insidansı artmaktadır. Nakil alıcılarında, gaitada gizli kan testi kolon kanseri için genel popülasyondan daha az spesifiktir; çünkü CMV enfeksiyonu ve ilaç toksisiteleri yalancı pozitifliğe neden olabilir. Ancak kolonoskopinin daha az hassas veya spesifik olduğuna dair kanıt yoktur. Genel popülasyondaki araştırmalar, taramanın faydalı olacağını göstermiştir. Son zamanlarda yapılan bir analiz, 35-50 yaş arasındaki nakilli hastaları taramanın zarardan çok fayda sağladığını göstermiştir. Avustralya/Yeni Zelanda, ABD ve Avrupa'daki genel popülasyon için rehberler; 50 yaş ve üstü bireylerin yıllık gaitada gizli kan tetkiki ve/veya kolonoskopi kullanarak taramasını önermektedir (79). Ayrıca kolon kanseri olan nakilli hastalarda, genel popülasyona göre daha genç yaşta kanser geliştiğine dair kanıtlar vardır. Amerika ve Avrupa nakil kılavuzları ya 50

yaşında ya da her ülkedeki genel popülasyonda önerildiği yaşta taramayı önermektedir. Kolonoskopinin olası komplikasyonlarının sonuçları, immünsüpresyondan olumsuz etkilenir. Bu nedenle böbrek nakilli hastalarda kolon kanseri taramasının, genel prognoz ve komorbiditelere dayalı olarak dikkatli bireysel risk-fayda analizi ile genel popülasyon için önerildiği şekilde yapılması önerilmektedir (80).

2.4.6. Serviks Kanseri Taraması

Böbrek nakilli hastalarda, serviks kanseri genel popülasyonda olduğundan daha yaygındır ve bu nedenle tarama daha faydalı olabilir. HPV enfeksiyonundan kaynaklanan malign lezyonları saptamak için cinsel aktivite başlangıcından sonraki 3 yıl veya 21 yaşında (hangisi önce gelirse) kadınlar için serviks kanseri taramasının başlatılması önerilir (81). İmmün sistemi baskılanmış hastalarda; serviks kanseri daha sık görülür, daha hızlı gelişebilir ve daha agresif olabilir, bu da nakilli hastaların daha sık taranması gerektiğini düşündürmektedir (82). Amerika ve Avrupa nakli kılavuzları serviks kanseri için pelvik muayene ve PAP smear ile yıllık tarama yapılmasını önermektedir (71, 83). Serviks kanseri taraması, böbrek nakilli hastada artmış olan anal, vajinal ve vulvar bölge kanserleri açısından da değerlendirme olanağı sağlar. Genel popülasyonda, aşılamanın yararlı olacağına dair kanıtlar vardır; ancak en uzun takip süresi şu anda 52 aydır. HPV DNA testinin kullanımı ise yaygın olarak kabul görmemiştir. HPV enfeksiyonuna maruz kalmadan önce kadınlara HPV aşılması (tüm serviks kanserlerinin %70'ini oluşturan HPV 16 ve 18 alt tipleri için ve siğile neden olan 6 ve 11 suşları için) bazı ülkelerde kabul edilmiştir. Aşı inaktif aşıdır; bu nedenle hem nakilden önce hem de post-transplant hastalarda kullanılabilir; ancak immünsüpresif hastalarda etkinlik veya güvenlik için kanıt yoktur (84).

2.4.7. Meme Kanseri Taraması

Böbrek nakilli hastalarda meme kanseri insidansı genel popülasyondakilere benzerdir. Genel popülasyona benzer yaşam kalitesi ve yaşam beklentisi olan nakilli hastalarda, tarama önerilmektedir. Genel popülasyondaki 50-74 yaş arası kadınlar için yapılan mamografi taraması, meme kanseri mortalitesini %23 azaltmaktadır (85, 86). Amerika ve Avrupa

nakli kılavuzları, 50 ila 69 yaş arasındaki nakil hastalarında yıllık mamografi ile tarama yapılmasını önermektedir (71, 83).

Tablo-3: Nakil hastalarının malignite yönünden izlemi

Kanser Tipi	Tarama Önerisi
Meme	40-49 yaş: taramanın yararı net değildir ve klinisyen ve hastanın kararına bırakılmalıdır. 50-69 yaş arası kadınlar: Klinik meme muayenesi olsun veya olmasın yıllık mamografi çekilmelidir. ≥70 yaş: yıllık tarama, tahmini yaşam süresi ≥8 yıl olduğu sürece uygundur.
Cilt	Aylık kendi kendine muayene; şüpheli lezyonlar için erken yönlendirme ile her yıl klinisyen muayenesi önerilir.
Serviks	18 yaşından büyük veya 18 yaşından küçük; ancak cinsel açıdan aktif kadınların tümüne, yıllık pelvik muayene ve PAP smear yapılmalıdır.
Anogenital	Pelvik muayene ve kadınlar için sitolojik çalışmalar dahil olmak üzere anogenital bölgenin yıllık fizik muayenesi yapılmalıdır. Tarama için anoskopi yapılması veya anal epitel biyopsisi yapılmasını öneren kanıt yoktur.
Kaposi sarkom/ diğer sarkomlar	Yüksek risk altındaki hastalarda (etnik köken, coğrafi ikamet alanı veya HHV için serolojik pozitiflik) cilt, konjunktiva ve orofaringeal mukozanın yıllık olarak incelenmelidir.
Prostat	50 yaş üzerindeki erkekler için, tahmini yaşam süreleri en az 10 yılsa, dijital rektal muayene ve PSA ile yıllık tarama önerilir. Eğer aile öyküsü veya Afrikan-Amerika ırkı varsa, yıllık taramaya daha erken başlanabilir (örneğin 45 yaş).
Kolorektal	50 yaşından itibaren: yıllık gaitada gizli kan testi ve her beş yılda bir sigmoidoskopi veya her 10 yılda bir kolonoskopi önerilmektedir.
PTLH	Özellikle naklin ilk yılında, her üç ayda bir, eksiksiz öykü ve fizik muayene; yüksek riskli hastalar için faydalı olabilir.
HCC	Kronik hepatit B veya hepatit C hastalığı ve sirozlu hastalarda, serum AFP ve karaciğer ultrasonu ile her 6 ila 12 ayda bir tarama yapılmalıdır.
RCC	Analjezik kötüye kullanım öyküsü olan hastalar dışında, sitolojik veya radyografik yöntemlerle tarama önerilmez.
Akciğer	Tarama önerilmez.

HHV: Human Herpes Virüs **PSA:** prostat spesifik antijen **PTLH:** post-transplant lenfoproliferatif hastalık **AFP:** alfa-fetoprotein

2.5. Maligniteden Korunma ve Tedavi

İmmünsüpresif ilaçların neden olabileceği veya şiddetlendirebileceği kanser gelişen nakil hastalarında immünsüpresif ilaçların azaltılması, hayatta kalma süresini uzatabilir. Bu tür önlemler; bazı lenfoma vakalarında, bazı cilt kanserlerinde; özellikle kalsinörin inhibitörleri azaltıldığında önemli ölçüde gerilediği tespit edilen kaposi sarkomunda ve donör kaynaklı malignitelere faydalı bulunmuştur. Özellikle kalsinörin inhibitörleri ile aşırı immünsüpresyon veya OKT-3 gibi seçici olarak T-lenfositlerini hedef alan rejimleri tekrar tekrar uygulamaktan kaçınılmalıdır. Altta yatan mevcut bir maligniteyi atlamamak için nakil öncesinde hasta ve verici dikkatli taranmalıdır.

Kalsinörin inhibitörlerinin artmış TGF- β seviyeleri ve malignite riski ile olan ilişkisine rağmen, nakil sonrası malignite gelişiminde ilk yaklaşım anti-metabolit tedaviyi kesmektir. Bunun nedeni akut reddin kalsinörin inhibitörü ve prednizon kombinasyonu ile anti-metabolit prednizon kombinasyonundan daha az görülmesidir. Bununla birlikte, bazı klinisyenler kalsinörin inhibitörü ve anti-metabolit tedavisinin yerine SRL tedavisine geçmektedir (87, 88).

2.5.1. Kaposi Sarkomu

Daha önce belirtildiği gibi kaposi sarkomu, immünsüpresif rejimin azaltılması veya kesilmesiyle gerileyebilir ve bu tedavide ilk yaklaşım olmalıdır. Cincinnati çalışmasındaki kaposi sarkomu gelişen nakil hastalarında, immünsüpresif tedaviyi azaltmak, sırasıyla mukokutanöz hastalığı ve visseral tutulumu olanların %17 ve %16'sında kaposi sarkomunun kaybolmasını sağlamıştır. Ek olarak, toplam 17 böbrek nakli alıcısında SRL'nin CsA yerine kullanılması, daha önce belirtildiği gibi kaposi sarkomunun tam regresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar göz önüne alındığında, herhangi bir kontrendikasyon yoksa, kaposi sarkomu gelişen hastalarda kalsinörin inhibitöründen mTOR inhibitörü tedavisine geçilmesi önerilmektedir (89, 90).

2.5.2. Anogenital Kanserler

İn-situ anogenital kanserler lazer tedavisi, elektrokoter veya topikal florourasil ile tedavi edilebilir. İmmünsüpresif rejimin azaltılması faydalıdır ve

in-situ karsinomların regresyonuna yol açabilir. İnvaziv tümörler, geniş lokal eksizyon (örneğin radikal vulvektomi), 1 mm'den büyük tümörler için inguinal lenfadenektomi ve seçilmiş hastalarda adjuvan tedavi gerektirir (91).

2.5.3. Lenfoproliferatif Hastalıklar

İlk tedavi seçenekleri; immünsüpresyonun azaltılması, CD20 monoklonal antikoru olan rituksimab ile immünoterapi, kemoterapi, radyoterapi veya bunların bir kombinasyonudur. Tedavinin iki ana amacı, PTLH'nin ortadan kaldırılması ve graft fonksiyonunun korunmasıdır. Erken lezyonlarda tek başına immünsüpresyonun azaltılması önerilmektedir. Polimorfik PTLH'de CD20 eksprese eden polimorfik PTLH hastalarının çoğu için, tolere edebiliyorsa immünsüpresif tedavinin azaltılmasının yanı sıra rituksimab kullanılması önerilmektedir. Kemoterapi ve cerrahi, sırasıyla sistemik veya lokalize hastalığı olan hastalarda ek olarak düşünülebilir. Monomorfik PTLH'de CD20 ekspresyonu varsa, immünsüpresyonun azaltılmasına ek olarak, tek başına veya kemoterapi ile kombinasyon halinde rituksimab kullanılması önerilmektedir. CD20 pozitif PTLH'li diğer tüm hastalara aynı anda veya sırayla rituksimab ve kombinasyon kemoterapisi (örneğin siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon rejimi (CHOP) uygulanmalıdır. CD20 eksprese etmeyen tümörlerde, rituksimab tedavisi verilmez. Eğer mümkünse kombinasyon kemoterapisi uygulanır ve immünsüpresif tedavi azaltılır (66, 92).

2.5.4. Diğer Solid Tümörler

Standart cerrahi, radyoterapötik veya kemoterapötik yöntemler ile tedavi edilir. Kemoterapiye ihtiyaç duyulursa, ilave myelosüpresyondan kaçınmak için AZA tedavisi kesilmelidir. Bu malignitelerin seyri, nakil alıcılarında daha agresif seyretmektedir ve sağkalım tümörün tanı aşamasındaki evresi ile belirlenir. Erken invaziv hastalığı olan birçok hastada olduğu gibi in situ karsinom cerrahi olarak tedavi edilebilir ve kür olabilir, bir çalışmada 11 hastanın 6'sı cerrahi sonrası kür olmuştur. Buna karşın, ileri evre malignitelerde sonuç kötüdür. Çoğu hasta bir ila iki ay içinde ölür (66, 92).

2.5.5. Verici Kaynaklı Maligniteler

Tümörün değerlendirilmesi bunun verici kaynaklı olduğunu ortaya çıkarırsa, immünsüpresyonun azaltılması teorik olarak tümörün regresyonuna yol açabilir. Ancak bu durumun PTLH'de etkili olduğunun bilinmesine rağmen, diğer tümörlerde etkili olduğuna dair çok az kanıt vardır. Nakledilen böbreklerden çıkan RCC'nin tedavisinde bir dizi seçenek mevcuttur. Metastatik hastalığı olmayanlarda, nakil böbreğe total nefrektomi yapılması küratif olabilir. Bazıları metastatik olmayan, 4 cm'den küçük ve periferik yerleşimli kitlesi olan hastalarda nefron koruyucu cerrahi yapılabileceğini ileri sürmüştür; ancak bu yaklaşım bugüne kadar sadece birkaç durumda bildirilmiştir. Metastatik hastalık, immünoterapi, transplant böbreğe nefrektomi ve immünsüpresif tedavinin kesilmesiyle tedavi edilmelidir (93).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmanın Şekli

Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 09.04.2019 tarih ve 2019-7/14 no'lu karar ile onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildiğinden mali destek alınmamıştır.

2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Böbrek Nakli Merkezinde böbrek nakli yapılan 667 hastanın malignite insidansının ve özelliklerinin bir analizini sunmaktadır. Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde Mart 1998-Mayıs 2019 tarihleri arasında canlı veya kadavra vericiden böbrek nakli yapılan 926 hasta dahil edilmiştir. Ancak kayıtlarına tam olarak ulaşılamayan ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışında bırakılarak çalışma 667 hasta ile tamamlanmıştır. Veriler; Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Elektronik Kayıt Sistemi üzerinden nefroloji epikrizleri, yeniden değerlendirme notları, poliklinik izlem notları, operasyon ve patoloji kayıt bilgileri incelenerek elde edilmiştir.

Tüm nakil alıcılarının cinsiyeti, alıcı ve vericinin yaşı, verici tipi (kadavra ya da canlı), nakil tarihleri, alıcıların nakil öncesi renal replasman tedavisi, renal replasman tedavisini aldığı süre, nakil yaşı, KBH etiyolojisi (diabetes mellitus, hipertansiyon, glomerülonefrit, polikistik böbrek hastalığı, ailevi akdeniz ateşi: FMF, sistemik lupus eritematozus, gut hastalığı, amiloidoz, reflü nefropatisi, taş, nefrektomi, Alport sendromu, Fabry hastalığı, pyelonefrit, nefrotoksik ilaç kullanımı), kan grubu, nakil öncesi uygulanan immünsüpresif tedavisi (kortikosteroid, MPA, AZA, CsA, siklofosamid, rituksimab, canakinumab), alıcı ve vericinin immünolojik profili (HLA mismatch, PRA oranı, DSA varlığı), soğuk iskemi süresi, gecikmiş graft fonksiyonu (DGF), akut red öyküsü, indüksiyon tedavisi (IL-2ra, ATG), nakil

sonrası idame immünsüpresif tedavileri (kortikosteroid, MPA, AZA, CsA, TAC, EVL, SRL), alıcının boyu, kilosu, vücut kitle indeksi (BMI), komorbiditeler (hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, kalp yetmezliği, aritmi, serebrovasküler olay, dislipidemi), viral enfeksiyon öyküsü (hepatit B veya C enfeksiyonu varlığı, CMV, BK virüs, EBV, HIV, HHV-8, HPV ve üriner sistem enfeksiyonu), sigara, alkol, kronik analjezik kullanımı, egzersiz alışkanlığı (haftada 3 gün en az yarım saat), ailede malignite öyküsü, nakil öncesi malignite öyküsü, nakil öncesi malignite ile nakil tarihi arasında geçen süre, hasta sağkalım ve graft sağkalım süresi, son vizit tarihi ve yaşam durumu verileri kaydedilmiştir. Nakil sonrası malignite saptanan hastaların ise malignite tanı tarihi, malignite anında alıcının yaşı, nakil ile malignite gelişimi arasında geçen süre, malignitenin tipi, patolojisi, malignite tanı anı semptomu, fizik muayene bulgusu ve yapılan görüntüleme yöntemlerinin verileri kaydedilmiştir.

3. İstatistik Yöntemi

Hastaların demografik, klinik ve para-klinik verileri retrospektif olarak incelendi. İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics Version 23.0 programı kullanıldı. Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Test sonucuna göre normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler ise belirtici istatistik olarak medyan (minimum:maksimum) değerleriyle raporlandı. Kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleriyle ifade edildi. Verilerin tek değişkenli analizinde ki-kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Malignite üzerine istatistiksel olarak anlamlı çıkan veriler ise normal dağılıma uygun olması durumunda bağımsız örneklemeler için t testi, normal dağılıma uygun olmaması durumunda ise Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Tek değişkenli analizlerde $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı olan değişkenlerle ikili (binary) lojistik regresyon yapıldı. Sağkalım ve graft süreleri için yapılan univaryans analizlerde log-rank testi ve Kaplan-Meier analizi kullanıldı.

BULGULAR

667 renal nakil hastasının tümü incelendiğinde; 374'ü (%56.1) erkek, 293'ü (%43.9) kadın olup, yaş ortalamaları 45.7 yıl idi (oran: 18 ila 80).

Hastaların %32.5'i 0 kan grubuna, %41.3'ü A kan grubuna, %17.8'i B kan grubuna ve %8.2'si AB kan grubuna sahipti.

Primer böbrek hastalıkları sıklığı sırasıyla; 201 hastada (%30.1) idiopatik, 149 hastada (%22.3) hipertansiyon, 94 hastada (%14.1) glomerülonefrit, 56 hastada (%8.4) polikistik böbrek hastalığı, 41 hastada (%6.1) reflü nefropatisi, 36 hastada (%5.4) diabetes mellitus, 28 hastada (%4.2) böbrek taşı, 14 hastada (%2.1) FMF, 14 hastada (%2.1) pyelonefrit, 13 hastada (%1.9) Alport sendromu, 7 hastada (%1) sistemik lupus eritematozus, 4 hastada (%0.6) nefrotoksik ilaç kullanımı, 4 hastada (%0.6) nefrektomi, 3 hastada (%0.4) amiloidoz, 2 hastada (%0.3) gut ve 1 hastada (%0.1) ise Fabry hastalığı idi.

667 nakil hastasından 40'ında (%6) malignite saptandı. Malign hastaların 26'si (%65) erkek, 14'ü (%35) kadın hastaydı.

Malign hastalarda yaş ortalaması 52.8 ± 11.5 idi. 10'u 0 kan grubu, 18'i A kan grubu, 9'u B kan grubu ve 3'ü AB kan grubuna sahipti.

Malign hastalarda primer böbrek hastalığının sebebi; 12'sinde hipertansiyon, 1'inde diyabet, 5'inde glomerülonefrit, 2'sinde polikistik böbrek hastalığı (PKBH), 1'inde veziköüreteral reflü (VUR), 1'inde taş, 1'inde Alport, 3'ünde pyelonefrit ve 14'ünde idiopatik idi.

Malignite gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet, kan grubu ve primer böbrek hastalığı dağılımları arasında anlamlı fark yoktu. Malignite gelişen hastaların ortalama yaşları, malignite gelişmeyen hastalardan anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 4).

Tablo-4: Böbrek alıcılarının demografik özellikleri

Değişkenler	Tüm nakil hastaları (n=667)	Malign hastalar (n=40)	non-Malign hastalar (n=627)	p değeri
Yaş (yıl)	45.7(18:80)	52.8±11.5	45(18:80)	<0.001 ^a
Cinsiyet				0.241 ^a
Kadın	293(%43.9)	14(%35)	279(%44.5)	
Erkek	374(%56.1)	26(%65)	348(%55.5)	
Kan Grubu				0.673 ^b
A	276(%41.3)	18(%45)	258(%41.1)	
B	118(%17.7)	9(%22.5)	109(%17.4)	
AB	55(%8.2)	3(%7.5)	52(%8.3)	
0	217(%32.5)	10(%25)	207(%33)	
Etiyoloji				0.745 ^b
İdiopatik	201(%30.1)	14(%35)	187(%29.8)	
HT	149(%22.3)	12(%8.1)	137(%21.9)	
GN	94(%14.1)	5(%12.5)	89(%14.2)	
PKBH	56(%8.4)	2(%5)	54(%8.6)	
VUR	41(%6.1)	1(%2.5)	40(%6.4)	
DM	36(%5.4)	1(%2.5)	35(%5.6)	
Böbrek taşı	28(%4.2)	1(%2.5)	27(%4.3)	
FMF	14(%2.1)	0	14(%2.2)	
Pyelonefrit	14(%2.1)	3(%7.5)	11(%1.8)	
Alport sendromu	13(%1.9)	1(%2.5)	12(%1.9)	
SLE	7(%1)	0	7(%1.1)	
İlaç toksisitesi	4(%0.6)	0	4(%0.6)	
Nefrektomi	4(%0.6)	0	4(%0.6)	
Amiloidoz	3(%0.4)	0	3(%0.5)	
Gut hastalığı	2(%0.3)	0	2(%0.3)	
Fabry hastalığı	1(%0.1)	0	1(%0.2)	

^aMann-whitney u test, ^bFisher's exact test. Veriler ortalama ± standart sapma, (minimum:maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir. **HT:** hipertansiyon, **GN:** glomerülonefrit, **PBH:** polikistik böbrek hastalığı, **VUR:** reflü nefropatisi, **DM:** diabetes mellitus, 28 hastada (%4.2) böbrek taşı, **FMF:** ailevi akdeniz ateşi, **SLE:** sistemik lupus eritematozus.

Primer hastalığı nedeniyle nakil öncesi immünsüpresif tedavi alan 52 hasta (%7.8) değerlendirildiğinde ise; 52 hastanın tamamı kortikosteroid, 12 hasta (%23) MMF, 6 hasta (%11) EC-MPS, 16 hasta (%30.7) AZA, 12 hasta (%23) CsA, 21 hasta (%40.3) siklofosamid, 5 hasta (%9.6) rituksimab ve 1 hasta (%1.9) canakinumab tedavisi almıştı. Nakil öncesi immünsüpresif tedavi alan (kortikosteroid, siklofosamid) hastalardan yalnızca birinde malignite gelişmişti. Malignite gelişen ve gelişmeyen hastaların nakil öncesi kullandıkları immünsüpresif ilaçların dağılımı arasında anlamlı fark yoktu (p=0.319).

Nakil hastalarının 536'sında (%80.4) eşlik eden en az bir hastalık mevcuttu. 494 hastada (%74.1) hipertansiyon, 142 hastada (%21.3) diabetes

mellitus, 135 hastada (%20.2) dislipidemi, 85 hastada (%12.7) koroner arter hastalığı, 44 hastada (%6.6) obezite, 26 hastada (%3.9) kalp yetmezliği, 23 hastada (%3.4) serebrovasküler olay, 19 hastada (%2.8) aritmi ve 2 hastada (%0.3) pulmoner hipertansiyon saptandı. 122 hastada (%18.3) ise hem diabetes mellitus hem hipertansiyon mevcuttu. 58 hastada kronik analjezik kullanımı, 15 hastada alkol, 160 hastada sigara kullanımı mevcuttu. Toplam 103 hasta düzenli egzersiz yapmaktaydı. Malign hastalar değerlendirildiğinde ise; 35 hastada komorbid hastalık vardı. 1 hastada periferik arter hastalığı, 4 hastada kalp yetmezliği, 1 hastada aritmi, 35 hastada hipertansiyon, 14 hastada diabetes mellitus, 12 hastada dislipidemi, 22 hastada nakil öncesi anemi ve 4'ünde obezite mevcuttu. 5 hastada kronik analjezik kullanımı, 1 hastada alkol kullanımı, 13 hastada ise sigara kullanımı mevcuttu. Toplam 1 hasta düzenli egzersiz yapmaktaydı. Malign olmayan hastalara göre malignite gelişen hastalarda diyabet ($p=0.029$) ve hipertansiyon ($p=0.046$) sıklığı anlamlı daha yüksek bulundu. Ayrıca malign olmayan hastalar malign hastalara göre anlamlı olarak daha düzenli egzersiz yapmaktaydı ($p=0.019$). Malignite gelişen ve gelişmeyen hastaların diyabet, hipertansiyon dışında eşlik eden diğer komorbid hastalıkları, sigara, alkol, kronik analjezik kullanımı arasında anlamlı fark yoktu (Tablo-5).

130 hasta (%19.5) CMV enfeksiyonu nedeni, 106 hasta (%15.9) BK virüs nedeni tedavi görmüştü. Ayrıca 2 hastada EBV IgM, 499 hastada (%74.8) EBV IgG, 1 hastada HPV, 26 hastada (%3.9) HBV, 27 hastada (%4) HCV pozitifliği saptandı. 279 hasta (%41.8) üriner sistem enfeksiyonu geçirmişti. Hiçbir hastada ise HHV-8 ve HIV pozitifliği saptanmadı. Malign grupta ise 5 hastada CMV, 7 hastada BK virüs, 2 hastada HBV, 1 hastada HCV, 30 hastada EBV IgG pozitifliği mevcuttu. EBV IgM, HIV ve HHV-8 hiçbir hastada pozitif saptanmadı. 17 hastada ise üriner sistem enfeksiyonu mevcuttu. Malignite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında geçirilmiş viral enfeksiyon oranları açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo-6).

Tablo-5: Böbrek alıcılarında immünsüpresif tedavi ve eşlik eden hastalıkların değerlendirilmesi

Değişkenler	Tüm nakil hastaları (n=667)	Malign hastalar (n=40)	non-Malign hastalar (n=627)	p değeri
Nakil öncesi immünsüpresif tedavi öyküsü	52(%7.8)	1(%2.5)	51(%8.1)	0.355, Fisher's exact test
Komorbiditeler				
DM	142(%21.3)	14(%35)	128(%20.4)	0.029
HT	494(%74.1)	35(%87.5)	459(%73.2)	0.046
KAH	85(%12.7)	4(%10)	81(%12.9)	0.807
Kalp yetmezliği	26(%3.9)	4(%10)	22(%3.5)	0.063
SVO	23(%3.4)	0	23(%3.7)	0.389
Dislipidemi	135(%20.2)	12(%30)	123(%19.6)	0.113
Obezite	44(%6.6)	4(%10)	40(%6.4)	0.326
Alışkanlıklar				
Sigara	160(%24)	13(%32.5)	147(%23.4)	0.193
Alkol	15(%2.2)	1(%2.5)	14(%2.2)	>0.99
Analjezik	58(%8.7)	5(%12.5)	53(%8.5)	0.381
Egzersiz	103(%15.4)	1(%2.5)	102(%16.3)	0.019

Veriler ortalama n(%) olarak ifade edilmiştir. **DM:** diabetes mellitus, **HT:** hipertansiyon, **KAH:** koroner arter hastalığı, **SVO:** serebrovasküler olay.

Tablo-6: Böbrek alıcılarında enfeksiyon öykülerinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Tüm nakil hastaları (n=667)	Malign hastalar (n=40)	non-Malign hastalar (n=627)	p değeri
CMV	130(%19.5)	5(%12.5)	125(%19.9)	0.250
EBV IgM	2(%0.3)	0	2(%0.3)	>0.99
EBV IgG	499(%74.8)	30(%75)	469(%74.8)	0.978
BK virüs	106(%15.9)	7(%17.5)	99(%15.8)	0.774
HBV	26(%3.9)	2(%5)	24(%3.8)	0.665
HCV	27(%4)	1(%2.5)	26(%4.1)	>0.99
HPV	1(%0.1)	0	1	>0.99
HIV	0	0	0	-
HHV-8	0	0	0	-
UTI	279(%41.8)	17(%42.5)	262(%41.8)	0.929

Veriler ortalama n(%) olarak ifade edilmiştir. **CMV:** sitomegalovirüs, **EBV:** Epstein-barr virüs, **BK:** polyoma, **HBV:** hepatit B virüs, **HCV:** hepatit C virüs, **HPV:** human papilloma virüs, **HIV:** insan immün yetmezlik virüsü, **HHV-8:** insan herpes virüsü, **UTI:** üriner sistem enfeksiyonu.

Böbrek nakli öncesi hastaların 408'i (%61.2) hemodiyaliz tedavisi, 88'i (%13.2) periton diyalizi tedavisi ve 77'si (%11.5) her iki diyaliz tedavisini almış, 94 (%14.1) hastaya ise pre-emptif böbrek nakli yapılmıştı. Diyalize girme süresi ortalama 45 ay (oran: 0 ila 276) idi. Böbrek nakli; 283 (%42.4) hastaya canlı vericiden, 384 (%57.6) hastaya ise kadavra vericiden yapılmıştı. Soğuk iskemi süresi ortalama 10 saat (oran: 1 ila 24) idi ve doku

uyumu ortalama 3 (0-6) idi. İndüksiyon tedavisi olarak 94 kişi (%14.1) ATG tedavisi, 565 kişi (%84.7) basiliksimab (IL-2ra) tedavisi almıştı; buna karşın 8 hasta (%1.2) indüksiyon tedavisi almamıştı. Post-operatif ilk hafta 213 hasta (%31.9) hemodiyalize alınmıştı ve DGF vardı. Tüm hastaların %18'inde (120 kişi) akut red öyküsü mevcuttu (Tablo 7). Malign hastaların (n=40) ise 7'si pre-emptif nakildi, 23'ü hemodiyaliz, 8'i periton diyalizi ve 2'si de her iki diyaliz tedavisi öyküsüne sahipti. 36'sı canlı vericiden nakil, 4'ü kadavra vericiden nakil olmuştu. Diyaliz süresi ortalama 33 ay (oran: 0 ila 240) idi. Soğuk iskemi süresi ortalama 1 saat (oran: 1 ila 18) idi ve doku uyumu ortalama 3 (1-6) idi. İndüksiyon tedavisi 3 hastada ATG, 37 hastada ise basiliksimab (IL-2ra) ile yapılmıştı. 11 hastada post-operatif DGF ve 3 hastada akut red öyküsü mevcuttu. 40 hastanın tamamı idame tedavi almakta idi. Malignite gelişen ve gelişmeyen hastaların nakil öncesi diyaliz tipi, nakil öncesi diyaliz süresi, donör tipi, soğuk iskemi süresi, doku uyumu, uygulanan indüksiyon tedavisi, DGF ve akut red öyküleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 7).

Tablo-7: Böbrek alıcılarında immünsüpresif tedavi ve eşlik eden hastalıkların değerlendirilmesi

Değişkenler	Tüm nakil hastaları (n=667)	Malign hastalar (n=40)	non-Malign hastalar (n=627)	p değeri*
Diyaliz tipi				
Pre-emptif	94(%14.1)	7(%17.5)	87(%13.9)	0.319
HD	408(%61.2)	23(%57.5)	385(%61.4)	
PD	88(%13.2)	8(%20)	80(%12.8)	
HD+PD	77(%11.5)	2(%5)	75(%12)	
Diyaliz süresi (ay)	45(0:276)	33(0:240)	48 (0:276)	0.232
Verici tipi				
Kadavra	384(%57.6)	19(%47.5)	365(%58.2)	0.184
Canlı	283(%42.4)	21(%52.5)	262(%41.8)	
CIT (saat)	10(1:24)	1(1:18)	11(1:24)	0.263
HLA uyumu	3(0-6)	3(1-6)	3(0-6)	0.056
İndüksiyon				
Yok	8(%1.2)	0	8(%1.3)	0.345
ATG	94(%14.1)	3(%7.5)	91(%14.5)	
IL-2ra	565(%84.7)	37(%92.5)	528(%84.2)	
DGF	213(%21.9)	11(%27.5)	202(%32.2)	0.535
Akut red	120(%18)	3(%7.5)	117(%18.7)	0.075

*Pearson ki-kare testi. Veriler ortalama ± standart sapma, (minimum:maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir. **HD:** hemodiyaliz, **PD:** periton diyalizi, **CIT:** soğuk iskemi süresi, **HLA:** insan lökosit antijeni, **ATG:** anti-timosit globülin, **IL-2ra:** interlökin reseptör antagonisti, **DGF:** gecikmiş graft fonksiyonu.

Tüm alıcılarda nakil yaşı ortalama 41.09 yıl (oran: 12.3 ila 75.8), verici yaşı ise 49 yıl (oran: 6 ila 87) idi. Hastaların nakil sonrası takip süresi; 4.99 yıl (oran: 0.01 ila 21.57) idi. Son ziyaret yaşı ise ortalama 46.5 yıl (oran: 18.14 ila 81.13) idi. Hastaların 74'ü (%11.1) bu süreçte ölmüştü.

Malign olmayan hastalarda hasta sağkalım süresi 4.9 yıl (oran: 0.01 ila 17.18) ve greft sağkalım süresi 4.89 yıl (oran: 0.01 ila 17.18) idi. Malign hastalarda nakil yaşı ortalama 44.77±13.7 yıl, verici yaşı ise 49.32±13.47 yıl idi. Malign hastalarda ortalama hasta ve greft sağkalım süresi 8.64±4.74 yıl idi. Son ziyaret yaşı ise ortalama 53.42±11.55 yıl idi. Malign hastaların 6'sı (%15) bu süreçte ölmüştü (Tablo-8).

Tablo-8: Böbrek alıcılarında nakil bilgileri ve malignite öyküsünün değerlendirilmesi

Değişkenler	Tüm nakil hastaları (n=667)	Malign hastalar (n=40)	non-Malign hastalar (n=627)	p değeri
Nakil yaşı (yıl)	41.09 (12.3:75.8)	44.77±13.7	40.6 (13.1:75.8)	0.001 ^a
Verici yaşı (yıl)	49(6:87)	49.32±13.47	49(6:87)	0.898 ^b
Son ziyaret yaşı (yıl)	46.5 (18.14:81.13)	53.42±11.55	46.08 (18.14:81.13)	0.001 ^a
Hasta Sağkalım Süresi (Yıl)	8,64 ± 4.74	4,97 (0,01:17,18)	5 (0.01:21.57)	0,001 ^a
Graft Sağkalım Süresi (Yıl)	8.64 ± 4.74	4.89 (0.01:8.64)	4.99 (0.01:21.57)	0,001 ^a
Nakil öncesi malignite öyküsü	9(%1.3)	1(%2.5)	8(%1.3)	0.429 ^c
Önceki maligniteden nakile geçen süre (yıl)	7.85±5.28	2.9(n=1)	8.47±5.29	0.354 ^b
Ailede malignite öyküsü	32(%4.8)	4(%10)	28(%4.5)	0.118 ^c

^aMann-Whitney U testi, ^bt testi, ^cPearson ki-kare testi. Veriler ortalama ± standart sapma, (minimum:maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

Toplam 32 hastada ailede malignite öyküsü, 9 hastada ise nakil öncesi geçirilmiş malignite öyküsü mevcuttu (2 hastada RCC, 1 hastada prostat kanseri, 1 hastada tiroid kanseri, 2 hastada meme kanseri, 1 hastada mesane kanseri ve 2 hastada cilt kanseri mevcuttu). Malign hastaların ise 4'ünde (%10) ailede malignite öyküsü, 1'inde (%2.5) ise nakil öncesi geçirilmiş malignite öyküsü mevcuttu (cilt kanseri öyküsü).

Malignite gelişen ve gelişmeyen hastalar değerlendirildiğinde; verici yaşı, nakil öncesi malignite öyküsü ($p=0.429$), nakil öncesi malignite ile nakil arasında geçen süre ($p=0.354$) ve ailede malignite öyküsü bulunması ($p=0.118$) arasında anlamlı fark bulunmadı. Malignite gelişen hastaların nakil yaşı ($p<0.001$) ve ortalama son ziyaret yaşı ($p<0.001$) malignite gelişmeyen hastalardan anlamlı yüksek bulundu (Tablo-8).

667 hastanın 654'ü idame immünsüpresif tedavi almıştı. Bunların 652'si kortikosteroid tedavisi almıştı. 13 hasta ise idame tedavi almamıştı. Bunların 3'ü nakil sonrası post-operatif 1. günde komplikasyon nedeniyle kaybedildi. Diğer 10 hasta ise akut red öyküsü nedeniyle yeniden hemodiyalize geri dönmüştü. İlaç kullanım öykülerine bakıldığında nakil sürecinde 227 hasta MMF, 392 hasta EC-MPS, 37 hasta AZA, 226 hasta CsA, 417 hasta TAC, 46 hasta EVL ve 12 hasta SRL kullanmıştı. En sık kullanılan ilaç kombinasyonları değerlendirildiğinde; 366 hasta TAC + MMF/EC-MPS + kortikosteroid, 198 hasta CsA + MMF/EC-MPS + kortikosteroid, 22 hasta TAC + AZA + kortikosteroid, 22 hasta EVL + TAC + kortikosteroid, 13 hasta EVL + MMF + steroid, 8 hasta EVL + CsA + kortikosteroid, 5 hasta SRL + MMF + kortikosteroid, 4 hasta SRL + TAC + kortikosteroid kombinasyonlarını almıştı.

Malign hastaların ilaç kullanım öykülerinde; 39 hasta (%97.5) kortikosteroid, 18 hasta (%45) MMF, 18 hasta (%45) EC-MPS, 2 hasta (%5) AZA, 16 hasta (%40) CsA, 25 hasta (%62.5) TAC, 4 hasta (%10) SRL, 5 hasta (%12.5) EVL tedavisi almakta idi. Kullanılan ilaç kombinasyonları değerlendirildiğinde; 21 hasta TAC + MMF/EC-MPS + kortikosteroid, 11 hasta CsA + MMF/EC-MPS + kortikosteroid, 2 hasta SRL + TAC + kortikosteroid, 1 hasta TAC + AZA + kortikosteroid, 1 hasta EVL + TAC + kortikosteroid, 1 hasta EVL + MMF + kortikosteroid, 1 hasta EVL + siklosporin + kortikosteroid, 1 hasta SRL + MMF + kortikosteroid kombinasyonlarını almıştı.

Tüm nakil hastaları ile malign grup kıyaslandığında SRL + TAC + kortikosteroid alan hasta grubunda malignite riski daha düşük olarak saptandı ($p=0.019$). Malignite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında diğer ilaç

tedavileri arasında anlamlı fark yoktu. İlgili p değerleri aşağıdaki Tablo-9'da gösterilmiştir.

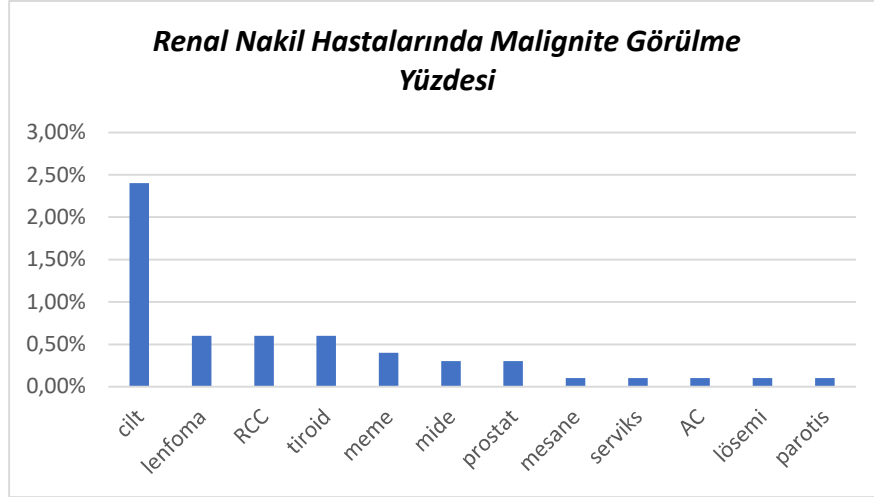
Tablo-9: Böbrek alıcılarında idame immünsüpresif tedavi bilgilerinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Tüm nakil hastaları (n=667)	Malign hastalar (n=40)	non-Malign hastalar (n=627)	p değeri*
Yok	13(%1.9)	0	13(%2.1)	>0.99
Kortikosteroid	652(%97.8)	39(%97.5)	613(%97.8)	0.609
MPA	619(%92.8)	36(%90)	583(%92.9)	0.068
AZA	37(%5.5)	2(%5)	35(%5.6)	>0.99
CsA	226(%33.9)	16(%40)	210(%33.5)	0.399
TAC	417(%62.5)	25(%62.5)	392(%62.5)	0.998
EVL	40(%6)	5(%12.5)	35(%5.6)	0.185
Tedavi rejimi				
CsA+MPA+KS	196(%29.4)	11(%27.5)	185(%29.5)	0.787
TAC+MPA+KS	366(%54.9)	21(%52.5)	345(%55)	0.756
EVL+MPA+KS	13(%1.9)	1(%2.5)	12(%1.9)	0.556
CsA+AZA+KS	10(%1.5)	1(%2.5)	9(%1.4)	0.464
TAC+AZA+KS	22(%3.3)	1(%2.5)	21(%3.3)	>0.99
SRL+MPA+KS	5(%0.7)	1(%2.5)	4(%0.6)	0.267
SRL+TAC+KS	4(%0.6)	2(%5)	2(%0.3)	0.019
EVL+TAC+KS	23(%3.4)	1(%2.5)	22(%3.5)	>0.99
EVL+CsA+KS	7(%1)	0	6(%1)	0.353
Diğer	7(%1)	0	7(%1.1)	0.647

*Fisher's exact test. Veriler ortalama n(%) olarak ifade edilmiştir. **CsA:** siklosporin, **MPA:** mikofenolat mofetil veya mikofenolat sodyum, **KS:** kortikosteroid, **TAC:** takrolimus, **EVL:** everolimus, **AZA:** azatioprin, **SRL:** sirolimus.

Malignitelerin Özellikleri

Tüm nakil hastalarının (n=667) 16'sında (%2.4) cilt kanseri, 4'ünde (%0.6) RCC, 4'ünde (%0.6) tiroid kanseri, 4'ünde (%0.6) lenfoma, 3'ünde (%0.4) meme kanseri, 2'sinde (%0.3) mide kanseri, 2'sinde (%0.3) prostat kanseri, 1'inde (%0.1) mesane kanseri, 1'inde (%0.1) serviks kanseri, 1'inde (%0.1) akciğer kanseri, 1'inde (%0.1) parotis kanseri ve 1'inde de (%0.1) lösemi mevcuttu (Şekil-1). Malignitelerin alt patolojik tipleri Tablo-10'da verilmiştir.



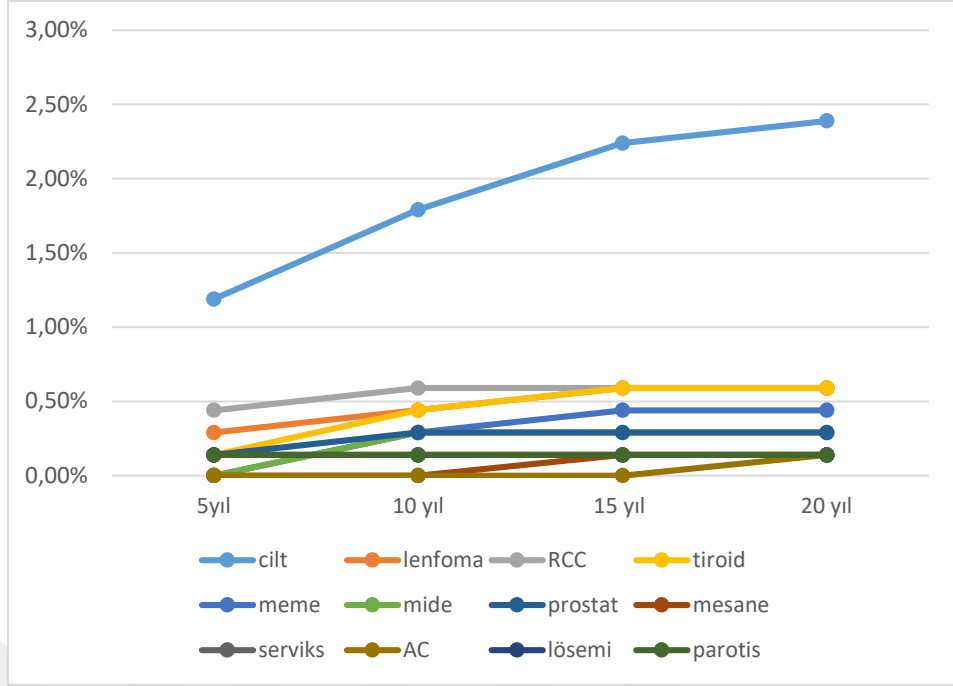
Şekil-1: Böbrek nakli alıcılarında görülen malignitelerin dağılımı

Tablo-10: Böbrek alıcılarında görülen maligniteler ve alt patolojik tipleri

Malignite	Patolojik alt tipi
Cilt Kanseri	9 bazal hücreli kanser, 5 skuamöz hücreli kanser, 1 malign melanom, 1 sarkomatoid karsinom
RCC	1 multikistik, 1 berrak hücreli, 2 papiller
Akciğer	1 adenokanser
Parotis	1 asinik hücreli karsinom
Lenfoma	1 diffüz büyük B hücreli, 1 santral sinir sistemi diffüz büyük B hücreli, 1 santral sinir sistemi non-hodgkin B hücreli, 1 mikozis fungoides
Tiroid	4 papiller
Meme	1 invaziv tübüler, 2 invaziv duktal karsinom
Mide	1 adenokanser, 1 taşlı yüzük hücreli
Prostat	2 adenokanser
Serviks	1 skuamöz hücreli kanser
Mesane	1 papiller ürotelyal karsinom
Lösemi	1 plazma hücreli lösemi

RCC: renal hücreli kanser.

Malignite yaşı ortalama 51 ± 12.19 yıl idi. Malignite ile nakil arası geçen süre (malignite yaşı) ise ortalama 62.9 ay (oran: 4.53 ila 251.17) idi. Malignite tanı anı serum kreatinin değeri 1.30 mg/dL (oran: 0.57 ila 2.62), izlemde son vizit serum kreatinin değeri 1.34 mg/dL (oran: 0.63 ila 6.5), son tahmini GFR (eGFR) 54.7 ± 24.88 mL/dk/1.73 m² idi. Hastalarda malignitenin kümülatif insidans hızı Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil-2: Hastalarda malignitenin kümülatif insidans hızı

Malignite tanısı anında CsA ilaç dozu 100 mg/gün (oran: 100 ila 275), tanı anı kandaki düzeyi (C0) 98 ± 47.31 ng/mL; TAC ilaç dozu 3 mg/gün (oran: 1 ila 5), tanı anı kandaki düzeyi (C0) 5.7 ng/mL (oran: 2.3 ila 13.7); EVL ilaç dozu 2.83 ± 1.52 mg/gün, tanı anı kandaki düzeyi (C0) 4.26 ± 1.123 ng/mL ve SRL ilaç dozu 2.5 mg/gün (oran: 2 ila 3), tanı anı kandaki düzeyi (C0) ise 5.37 ng/mL (oran: 4.3 ila 6.43) idi. İzlemedeki son vücut ağırlığı 70.1 ± 13.1 kg idi.

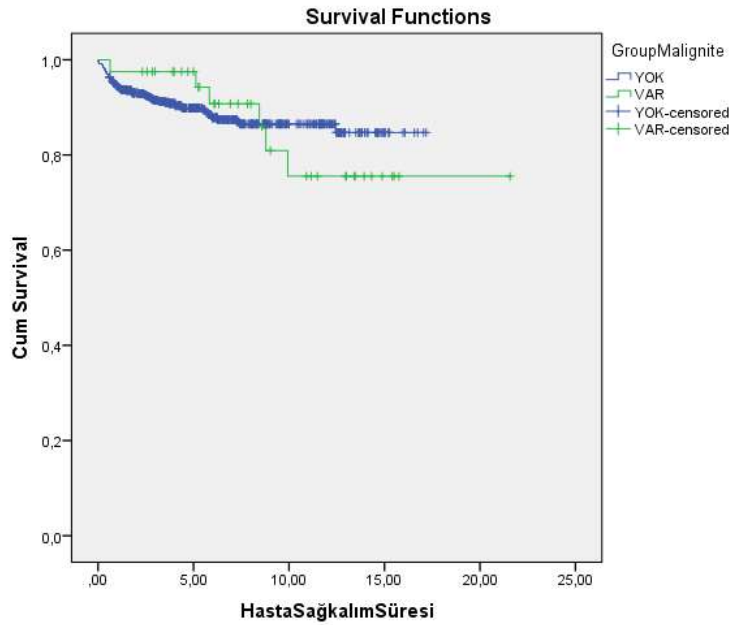
Malignite üzerine etki eden risk faktörleri incelendiğinde ki-kare, Mann-whitney u ve bağımsız örneklemelerde t testi ile hasta yaşı ($p < 0.001$), nakil yaşı ($p < 0.001$), nakilden son vizite geçen süre ($p < 0.001$), SRL + TAC + kortikosteroid kullanımı ($p = 0.019$), eşlik eden diabetes mellitus ($p = 0.029$), hipertansiyon ($p = 0.046$) ve egzersiz yapmak ($p = 0.019$) anlamlı idi. Bu parametreler ikili lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde ise; SRL + TAC + kortikosteroid kullanımı ($p = 0.023$), nakil yaşı ($p < 0.001$) ve alıcının yaşı ($p < 0.001$) anlamlı bulundu (Tablo-11).

Tablo-11: Böbrek alıcılarında malignite gelişimini etkileyen bağımsız risk faktörlerinin ikili lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Exp(B)	%95 güven aralığı	p değeri
Alıcının yaşı	1.232	1.136-1.087	<0.001
Nakil yaşı	0.862	0.801-0.929	<0.001
Sirolimus+takrolimus+kortikosteroid	0.082	0.010-0.714	0.023

Hosmer Lemeshow Test: $p=0.639$, **Omnibus test:** $p<0.001$, **Nagelkerke R²:** $p=0.153$, $n=667$.

Malignitenin hasta sağkalımı ve graft sağkalımı üzerine olan etkisi log-rank testi ve Kaplan-Meier analizi kullanılarak incelendi. Malignitenin hasta sağkalımı ($p=0.810$) ve graft sağkalımı ($p=0.868$) üzerine etkisinin bulunmadığı saptandı (Şekil-3).



Şekil-3: Hastalarda malignitenin sağkalım üzerine etkisi (Kaplan-Meier)

Nakil Hastalarında Malignite Semptomları

Cilt kanseri hastalarının tamamında vücudunda gelişen lezyon/nevüs olması, meme kanseri 3 hastada ele gelen ağrılı kitle olması, 1 serviks kanserinde düzensiz ara kanama gelişmesi, 4 lenfoma hastasının birinde (diffüz büyük B hücreli lenfoma) kilo kaybı, sırtta ağrı, diğer 2'sinde (santral sinir sistemi lenfoması) nöbet geçirme öyküsü, 1'inde (mikozis fungoides)

ciltte lezyonlar, 1 lösemi hastasında ateş ve kilo kaybı olması, 1 parotis kanserli hastanın sağ kulak önünde şişlik gelişmesi, 2 mide kanseri tanısı alan hastanın 1'inde gastrointestinal sistem kanaması geçirmesi, 1'inde ise kilo kaybı ve anemi, akciğer kanseri tanısı alan hastada kilo kaybı ve pnömoni öyküsü, 2 prostat kanserinde dizüri olması, 1 mesane kanseri hastasında hematüri olması tanıya yol gösterirken, 4 tiroid kanseri ve 4 RCC tanısı alan hastalarda ise tanı anında semptom yoktu. Bu hastalarda ise takiplerde yapılmış olan boyun ultrasonu ve abdomen görüntülemesi malignite tanısında yol göstericiydi. Tanı konulurken 11 hastaya BT, 4 hastaya MR, 3 hastaya mamografi, 4 hastaya pozitron emisyon tomografisi (PET), 5 hastaya ise ultrason çekilmişti. Cilt kanseri tanısı olan 13 hastaya ise herhangi bir görüntüleme yapılmamıştı.

Malignite Saptanan Hastalarda Tedavi Değişiklikleri

Malignite saptandığı anda TAC tedavisi kullanan 7 hastada TAC tedavisi kesilip EVL'ye geçilmişti (2'si meme kanseri, 1'i sarkom, 2'si cilt skuamöz hücreli kanser, 1'i mesane kanseri ve 1'i RCC). Malignite saptandığı anda CsA tedavisi kullanan 7 hastada CsA tedavisi kesilip EVL'ye geçilmişti (1'i cilt skuamöz hücreli kanser, 2'si cilt bazal hücreli kanser, 1'i prostat kanseri, 1'i RCC, 1'i diffüz büyük B hücreli lenfoma ve 1'i mide kanseri). 1 kişide TAC kesilip SRL'ye geçilirken (cilt bazal hücreli kanser), 1 kişide de (tiroid papiller kanser) CsA kesilip dış eti hiperplazisi de olması nedeniyle TAC'a geçilmişti. 24 malign hastada ise mevcut tedaviye devam edilmişti.

10 hastada TAC tedavisine (1 cilt skuamöz hücreli kanser, 1 cilt bazal hücreli kanser, 3 tiroid kanseri, 1 plazma hücreli lösemi, 1 RCC, 1 serviks kanseri, 1 prostat kanseri, 1 mide kanseri), 2 hastada TAC ve SRL kombinasyonu tedavisine (1 meme kanseri, 1 santral sinir sistemi lenfoması), 1 hastada (akciğer kanseri) SRL tedavisine, 4 hastada CsA tedavisine (2 cilt skuamöz hücreli kanser, 1 cilt bazal hücreli kanser, 1 RCC) geçilmişti. Mikozis fungoides tanısı alan 1 hastanın TAC tedavi dozu azaltılıp, parotis kanseri tanısı alan 1 hastanın da CsA tedavi dozu azaltılıp yanına EVL eklenmişti. Takibi boyunca 1 yıl CsA kullanımı sonrasında tübulointerstisyel

nefrit gelişmesi nedeniyle CsA kesilip EVL'ye geçilen ve 2 yıl EVL tedavisi kullanan bir hastada ise malign melanom gelişmesi sonrasında mevcut EVL tedavisine devam edilmişti. Yine 4 yıl CsA, ardından 4 yıl EVL kullanan bir hastada santral sinir sistemi lenfoması geliştikten sonra EVL tedavisine devam edilmişti.

Tedavide cilt kanseri olan hastaların tamamına eksizyon uygulanırken, 3 meme kanserli olgudan 1'i genel durum ve performansı nedeniyle operasyon sonrası 8 kür tekli docetaxel ardından radyoterapi (RT), 1'i operasyon, RT, ardından tamoksifen tedavisi ve diğeri de operasyon ardından 8 kür FEC (florourasil-epirubisin-siklofosfamid) KT'si almıştı. Tiroid malignitesi olan hastaların tamamına total tiroidektomi ve tiroid stimulan hormon (TSH) süpresyonu, RCC hastalarına nefrektomi, prostat kanseri ve mesane kanseri hastalarında operasyon yapılmıştı. 2 santral sinir sistemi lenfoması olan hastalardan birine operasyon, RT ve ardından yüksek doz intratekal metotreksat (MTX) uygulanırken, diğeri 5 kür vinkristin + MTX intravenöz ve 5 kür intratekal MTX, ardından kranial RT verilmişti. Diffüz büyük B hücreli lenfoma tanılı hastaya 8 kür R-CHOP (rituksimab-siklofosfamid-doksorubisin-vinkristin-prednizolon) tedavisi ve mikozis fungoides tanılı hastaya eksizyonel biyopsi ardından dermatoloji tarafından psoralen ve ultraviyole A (PUVA) tedavisi uygulanmıştı. Serviks kanseri tanılı hasta ise operasyon ardından kemoterapi ve radyoterapi almıştı.

2 mide kanseri tanılı hastanın 2'si de metastatik ve inoperabl idi, biri FOLFOX (folinat-fluorourasil-oksaliplatin), 1'i FOLFİRİ (folinat-fluorourasil-irinotekan) kemoterapisi almıştı ve takiplerde ikisi de sepsis nedeniyle ölmüştü. Toplam 6 malign hastanın 1'i kardiyak ritm bozukluğu, 2'si pnömosepsis, 3'ü septik şok nedeniyle bu süreçte ölmüştü.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Böbrek naklinde kullanılan immünsüpresif ilaçlar nakil hastalarında, hasta ve graft sağkalımını artırmakla beraber uzun dönemde malignite sıklığında artışa yol açmıştır. Bu nedenle hastalar gelişebilecek maligniteler yönünden takip edilmelidir. Nakil sonrası malignite sıklığını arttıran yaş, viral enfeksiyon, immünsüpresif ajanların kronik kullanımı gibi birçok neden mevcuttur. Biz çalışmamızda böbrek nakil hastalarında görülen malignitelerin retrospektif olarak analizini ve malignite sıklığını inceledik.

Türkiye'deki malignite sıklığı ile merkezimizdeki nakil hastalarının malignite sıklığını karşılaştırdık.

Çalışmamızda 667 hastanın 40'ında (%6) malignite saptandı. En sık gözlenen kanser türleri ise cilt kanseri (%2.4), RCC (%0.6), tiroid kanseri (%0.6), lenfoma (%0.6) ve meme kanseri (%0.4) olarak bulundu.

Türkiye'de maligniteyle ilgili istatistiksel verilerin yapıldığı son 5 yılın (2011-2015) kanser insidansı, merkezimizde böbrek nakli yapılan hastalarda 5 yıllık malignite insidans ortalaması karşılaştırıldığında; erkeklerde tüm kanserler 6.5 kat, cilt kanseri 30 kat, RCC 39 kat, tiroid kanseri 24 kat, lenfoma 18.5 kat, mide kanseri 8.5 kat, mesane kanseri 3.7 kat artmış olarak bulundu. Kadınlarda ise tüm kanserler 1.6 kat, cilt kanseri 19 kat, tiroid kanseri 8 kat, lenfoma 34 kat, meme kanseri 5.5 kat, mesane kanseri 29 kat, serviks kanseri 19 kat ve akciğer kanseri 9 kat artmış olarak bulundu (Tablo-12).

Dünya genelinde yapılan çalışmalara bakıldığında; Tremblay ve ark.'nın (94) araştırmasında 1958-2000 yılları arasında 760 nakil hastasının 112'sinde (%12.2) malignite bulunmuştur ve en sık cilt (%6.1) ve genitoüriner sistem (%2.2) malignitesi saptanmıştır.

Tablo-12: Merkezimiz ve Türkiye’de böbrek nakli yapılan erkek ve kadın hastalarda 5 yıllık malignite insidans ortalamasının karşılaştırması*

Erkek	Böbrek nakli hastalarının insidansı					TR
	1-5 yıl	6-10 yıl	11-15 yıl	16-20 yıl	Ortalama	insidansı
Kanser türü						(2011-2015)
Tüm kanserler	4261	1602	803	266	1733	263
Cilt	1604	802	536	266	802	26.46
RCC	802	266	0	0	267	6.82
Tiroid	534	0	0	0	133.5	5.52
Lenfoma	0	267	267	0	133.5	7.18
Meme	0	0	0	0	0	0.86
Mide	267	267	0	0	133.5	15.58
Mesane	0	0	0	0	0	20.74
Prostat	534	0	0	0	133.5	35.74
Akciğer	0	0	0	0	0	57.4
Lösemi	260	0	0	0	65	0.4
Parotis	260	0	0	0	65	0.6
Kadın	Böbrek nakli hastalarının insidansı					TR
	1-5 yıl	6-10 yıl	11-15 yıl	16-20 yıl	Ortalama	insidansı
Kanser türü						(2011-2015)
Tüm kanserler	2044	1022	1363	341	1192	721.5
Cilt	680	340	340	0	340	17.24
RCC	0	0	0	0	0	3.4
Tiroid	341	0	341	0	170.5	20.88
Lenfoma	682	0	0	0	170.5	5.08
Meme	0	682	341	0	255.75	44.74
Mide	0	0	0	0	0	7.12
Mesane	0	0	341	0	85.25	2.94
Serviks	341	0	0	0	85.25	4.42
Akciğer	0	0	0	341	85.25	8.98
Lösemi	0	0	0	0	0	0.24
Parotis	0	0	0	0	0	0.42

*Post-transplant yıllar 5'er yıl ara ile incelenmiştir. Türkiye'deki (TR) 5 yıllık insidans verileri ile kıyaslanmıştır.

Tayvan'da Wen-Wei Feng ve ark.'nın (95) çalışmasında 1981-2002 yılları arasında 283 nakil hastası incelendiğinde 25 hastada (%8) malignite saptanmıştır ve sırasıyla en sık maligniteler RCC, mesane, HCC ve cilt kanseri olarak bulunmuştur. HCC sıklığı ise toplumdaki hepatit insidansının yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir. 2004 senesinde Kasiske ve ark.'nın (6) yaptığı Amerika'daki bir çalışmada, 1995-2001 yılları arasındaki 35,765 böbrek nakilli hasta genel popülasyonla kıyaslandığında; melanom, lösemi, hepatobiliyer, servikal ve vulvovajinal tümörlerin her biri yaklaşık 5 kat, testis ve mesane kanserleri yaklaşık 3 kat, böbrek kanseri genel popülasyondan

yaklaşık 15 kat daha yaygınken, kaposi sarkomu, NHL ve melanom dışı deri kanserleri genel popülasyona göre 20 kattan fazla artmıştır. 2013 yılında Pierluca Piselli ve ark.'nın (96) yaptığı İtalya'daki bir çalışmada, 1997-2009 yılları arasındaki 7217 böbrek nakli hastası incelendiğinde, 395 kanser (çalışma popülasyonunun %5.3'ü) saptanmıştır ve genel popülasyona oranla kanser insidansı 1.7 kat daha fazla bulunmuştur. Cilt kanserleri ve ürolojik maligniteler için 5 kat, NHL ve kaposi sarkomu ise genel popülasyona göre 100 kat artmıştır. Yine Wimmer ve ark.'nın (97) Münih'te yaptığı bir çalışmada 1978-2005 yılları arasındaki 2419 nakil hastası incelenmiş ve 498 malignite (%21) saptanmıştır. En sık görülen kanser türleri cilt kanseri (%20,5), RCC (%12) ve farenks kanseridir (%8,2). Münih bölgesindeki popülasyonla kıyaslandığında tüm kanser türleri 4.3 kat, cilt kanseri 52 kat, RCC 17.6 kat, farenks kanseri 12.8 kat, PTLH 8.5 kat, tiroid kanseri 5 kat artmış olarak bulunmuştur. 1973-2001 yılları arasındaki böbrek nakil hastalarının incelendiği Langer ve ark. (98) tarafından Budapeşte'de yapılan bir çalışmada, 2159 hastanın 115'inde (%5) malignite saptandığı bildirilmiştir. Hastalar arasında en sık görülen maligniteler, cilt kanseri (%35.6), ardından genitoüriner sistem (%10.4) ve akciğer kanserleridir (%9.6).

Çalışmamızda diğer merkezlere benzer şekilde cilt, RCC, tiroid kanseri ve lenfoma insidansı genel popülasyona göre belirgin derecede artış göstermiştir. Farklı olarak kaposi sarkomu çalışmamızdaki hastalarda hiç saptanmamıştır. Bunun nedeni merkezimizdeki nakil hastalarında HHV-8 ve HIV enfeksiyonlarının saptanmaması olabilir.

Malignite üzerine etki eden risk faktörleri incelendiğinde çalışmamızda; nakil yaşı arttıkça ($p<0.001$) ve takiplerde SRL, TAC ve kortikosteroid immünsüpresif kombinasyonu kullanan hastalarda ($p=0.008$) malignite riski azalmış olarak saptandı. Alıcının yaşı arttıkça malignite riskinin 1.232 kat arttığı görüldü ($p<0.001$). Bu durum nakil süresi uzadıkça, kullanılan immünsüpresyon dozunun artışı ve geçirilen enfeksiyonların artışı ile ilişkili olabilir. Kasiske ve ark.'nın (6) çalışmasında yaş, erkek cinsiyet, kistik böbrek hastalığı ve nakil öncesi diyaliz süresinin 3 yıldan uzun süre olması ile malignite riskinde artış saptanırken, diabetes mellitus mevcudiyeti

ve vücut kitle indeksinin artışı malignite riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Kauffman ve ark.'nın (55) 2000 yılında yapılan 33,249 nakil hastasını incelediği bir çalışmada ise yaş, erkek cinsiyet, önceden geçirilmiş malignite öyküsü kanser riskinde artış ile ilişkili bulunurken, diyabet ise malignite riskinde azalmayla ilişkili saptanmıştır. Wimmer ve ark.'nın (97) Münih'te yaptığı çalışmada erkek cinsiyet, nakil yaşı ve immünsüpresyon süresi ile malignite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yine Tremblay ve ark.'nın (94) çalışmasında CsA kullanımı ve 45 yaşın üzerinde olmak malignite riskinde artışla ilişkili gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise cinsiyet, diyabet ve diğer komorbiditeler, diyaliz süresi ve primer böbrek hastalığının nedeni ile malignite gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Böbrek naklinde de novo malignite gelişimi ile immünsüpresif tedavi rejimleri arasındaki ilişki üç zaman periyodunda gözden geçirilir; 1-) 1962-1981 arası AZA dönemi, 2-) 1981-2000 arası kalsinörin inhibitörleri (CsA ve TAC) dönemi, 3-) 2000'li yıllardan itibaren başlayan mTOR inhibitörlerinin (SRL, EVL) tek başına bir immünsüpresif olarak veya kalsinörin inhibitörlerinden biriyle kombine kullanıldığı dönem olarak değerlendirilebilir. Nakil sonrası iki immünsüpresif ilaç veya iki immünsüpresif tedavi rejimi karşılaştırıldığında takip süreleri eşit olmadığında, immünsüpresyon süresi de malignite insidansında önemli bir bağımsız değişken olduğundan çalışmalara dahil edilmesi mümkün olmamaktadır (55).

İmmünsüpresif tedavinin kesilmesinden sonra donör kaynaklı malignitelerin erken immünolojik reddinin gösterilmesi, nakil ile ilişkili malignitelerde immünsüpresyonun rolünün ilk göstergesidir (99). İmmünsüpresiflerin tümör gelişme riskini arttırıcı rolü, Starzl ve ark.'nın (100) yaptığı bir çalışmada immünsüpresif ilaç tedavisinin azaltılması veya kesilmesinden sonra lenfoma ve lenfoproliferatif lezyonlarda gerileme olmasıyla desteklenmiştir. Dantal ve ark. (101) tarafından prospektif olarak yapılan bir çalışmada düşük doz CsA rejimi ile standart doz CsA rejimi alanlar arasında gelişen kanser insidansı karşılaştırılmıştır. 66 aylık takipte, düşük doz grubunda daha fazla akut rejeksiyon olmasına rağmen, greft veya hasta sağkalımı arasında anlamlı fark yoktur. Normal doz grubu ile düşük doz

CsA alan grup değerlendirildiğinde; herhangi bir kanser ($p<0.034$) ve cilt kanseri ($p<0.05$) gelişme insidansı normal doz grubunda anlamlı derecede yüksektir. Bu gözlem, 1968-1999 yılları arasında 1000 nakil hastası ile Kuzey İrlanda'da retrospektif olarak yapılan bir çalışmayla desteklenmiştir. Kanser gelişen hastaların toplam CsA dozu 5764 mg/kg iken kanser gelişmeyen hastalarda ise 3887 mg/kg olarak saptanmıştır. (p değerleri sırasıyla 0.026 ve 0.014) (102). Tremblay ve ark.'nın (94) yaptığı çalışmada AZA temelli ve CsA temelli rejim alan tüm hastaların ve 45 yaş üstü hastaların kıyaslandığı her iki karşılaştırmada da CsA rejimi ile malignite insidansı daha yüksek bulunmuştur. Toplam malignite, deri kanseri, PTLH ve NHL görülme sıklığı CsA grubunda daha yüksektir.

Opezl ve ark.'nın (103) 2004 yılında yayınlanan çalışmasında ATG / OKT-3 indüksiyonu ile artmış lenfoma insidansı saptanmasının yanı sıra, ATG veya OKT-3 ile red tedavisi alan hastalarda da artmış lenfoma insidansı gösterilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda TAC ile idame immünsüpresyonunun belirgin şekilde artmış bir lenfoma insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir ($p=0.037$). 1997 yılında Avustralya ve Yeni Zelanda'da 1884 nakil hastasıyla yapılan çalışmada çok değişkenli bir analizde, poliklonal (ATG) veya monoklonal (OKT-3) antikor indüksiyonuyla; NHL, serviks kanseri ve vulvavajinal kanser insidansının anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (104).

TAC rejimli ve CsA rejimli immünsüpresif tedavinin karşılaştırıldığı Avrupa ve Amerika'daki çok merkezli çalışmaların raporları, iki rejim arasında kanser insidansında belirgin bir fark olmadığını göstermiştir (105, 106).

1998-2003 tarihleri arasındaki 62,896 böbrek nakil hastasının incelendiği OPTN/UNOS meta-analizinde; CsA'ya karşı TAC ve AZA'ya karşı MMF tedavileri karşılaştırılmış ve malignite insidansı üzerine etkileri değerlendirilmiştir. TAC kullanan 30,942 hastada malignite insidansına bakıldığında tüm kanserler %3.4, solid tümörler %1.4, cilt kanserleri %1.2 ve PTLH %0.7 olarak bulunmuştur. CsA kullanan 26,250 hastada malignite insidansına bakıldığında tüm kanserler %4.9, solid tümörler %2, cilt kanserleri %2.2 ve PTLH %0.7 olarak bulunmuştur. PTLH insidansı her iki

rejimle de aynı oranda artmış bulunurken, diğer maligniteler CsA alanlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. AZA kullanan 3399 hastada malignite insidansına bakıldığında tüm kanserler %6.2, solid tümörler %2.5, cilt kanserleri %2.7 ve PTLH %1.1 olarak bulunmuştur. MPA kullanan 7366 hastada tüm kanserler %4, solid tümörler %1.7, cilt kanserleri %1.7 ve PTLH %0.6 olarak bulunmuştur. AZA ile MMF kıyaslandığında; AZA kullanan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek ($p<0.001$) malignite insidansı saptanmıştır (107).

SRL'nin 1999 yılında The Food and Drug Administration (FDA) tarafından böbrek naklinde idame immünsupresyon tedavisi için onaylanmasından kısa bir süre sonra, yayınlanan çalışmalar SRL'nin farelerde tümör ilerlemesini önlediğini göstermiştir. Bu çalışmalar, SRL'nin hem malign hücreler üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğunu hem de VEGF üretimini azaltarak bir anti-anjiyogenik etki sergilediğini göstermiştir (108, 109). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, kalsinörin inhibitörlerinin kesilerek yerine SRL tedavisi başlanmasının kaposi sarkomunu başarılı bir şekilde tedavi ettiğini göstermektedir. Lezyonların gerilemesinin, kalsinörin inhibitörlerinin kesilmesine mi yoksa SRL tedavisinin eklenmesine mi bağlı olduğu henüz çözülememiştir (38, 110). Renal alıcılarda SRL'nin immünsüpresif etkinliği üzerine yapılan beş merkezi içeren çok merkezli çalışmalardan kaynaklanan 2 yıllık malignite insidansı yakın zamanda bildirilmiştir (111). CsA bazlı rejimlerle SRL bazlı rejimleri karşılaştırılan iki çalışma, CsA grubunda dört malignite (%5) göstermiştir ve SRL grubunda hiç malignite saptanmamıştır. Bir diğer iki çalışmada, idamede CsA kullanılmıştır ve SRL'nin iki ayrı dozajı AZA veya plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın dört kolu arasında malignite insidansında anlamlı bir fark saptanmamıştır (111). Beşinci çalışmadaki hastalar ise ilk 3 ay boyunca hem CsA hem de SRL almıştır. Üçüncü ayda hastalar CsA ve SRL kombinasyonu ile idame tedavisi alması veya CsA'nın kesilmesi şeklinde randomize edilmiştir. CsA kesilen grupta 24 ayda malignite insidansı %4.2 iken, CsA + SRL grubunda %9.8 olarak bulunmuştur. ($p=0.036$). OPTN / UNOS veri tabanının geriye dönük bir çalışması, 33,249 kadaverik böbrek nakilli hastanın 504'ünün bir

kalsinörin inhibitörü olmadan SRL/EVL aldığı, 2321'inin kalsinörin inhibitörü ile kombinasyon halinde SRL/EVL aldığı ve 30,424 hastanın mTOR inhibitörü olmadan bir kalsinörin inhibitörü aldığı göstermiştir. Herhangi bir malignite insidansı hem SRL/EVL hem de SRL/EVL + kalsinörin inhibitörü için %0.6 ve kalsinörin inhibitörleri için %1.81'dir ($p < 0.001$). De novo katı maligniteler için insidans oranları SRL/EVL için %0, SRL/EVL + kalsinörin inhibitörleri için %0,47 ve kalsinörin inhibitörleri için %1 saptanmıştır. Bu meta-analizde, mTOR inhibitörü ile idame tedavisinin malignite riskinde %60 azalma ve solid tümör gelişiminde %55 azalma sağladığı gösterilmiştir (107). Bizim çalışmamızda da SRL + TAC + kortikosteroid tedavisi alan hastalarda malignite riski daha düşük olarak bulunmuştur, ancak bu değerlendirmenin doğruluğu tartışmalıdır; çünkü SRL tedavisi alan hasta sayısı kalsinörin inhibitörü alanlara kıyasla çok daha düşüktür ve takip süreleri diğer merkezlere göre daha kısadır. İmmünsüpresif tedavilerden mTOR inhibitörlerinin 2000'li yılların başından beri kullanıldığı düşünülürse, malignite üzerine etkilerini değerlendirmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Merkezimizdeki 40 malign hastanın 6'sı (%15) bu süreçte ölmüştür ve ölümlerin hiçbiri hastaların primer malignitesi ile ilişkili değildir. Ayrıca malignitenin hasta sağkalımı ve graft sağkalımı üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.810$ ve $p=0.868$). 2007 yılında Budapeşte'de yapılan 2535 nakil hastasının incelendiği 33 yıllık bir çalışmada 188 hastada (%7.6) malignite saptanmış olup, 92'si (%48.9) bu süreçte ölmüştür. Ölüm nedeni %32.6 hastada ($n=30$) tümör progresyonu nedeniyle ve malignitenin sağ kalım üzerine olumsuz etkisi saptanmıştır ($p < 0.001$) (112). Bizim çalışmamızda malignitenin hasta ve graft sağkalımına etkisinin olmaması, takip süresinin diğer çalışmalara göre daha kısa olmasına bağlanabilir. Ayrıca malignite gelişimi sonrası immünsüpresif tedavi değişimleri, erken cerrahi müdahale ve maligniteye yönelik yeni tedavi modalitelerinin uygulanması da sağkalım sürelerinin belirgin olarak kısalmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda nakil ile malignite arasında geçen süre 5.2 yıldır. 5'er yıllık insidans oranları karşılaştırıldığında, ilk 5 yılda malignite insidansı hem

kadınlarda hem erkeklerde daha yüksektir, ilerleyen yıllarda ise azalmış olarak saptanmıştır. 1997-2008 yılları arasındaki 4716 nakil hastasının incelendiği bir çalışmada, 320 hastada malignite (%6.7) saptanmıştır ve böbrek nakli ile tümör gelişimi arasındaki ortalama süre 4.8 yıl bulunmuştur. Risk hem erkeklerde hem de kadınlarda böbrek naklinden sonraki ilk yılda en yüksek düzeydedir ve takip süresinin artmasıyla azalmıştır (113). Böbrek naklinden sonraki ilk birkaç yıl içinde riskin neden yüksek olduğu açık değildir. Ancak bu durum nakil hazırlığı için değerlendirilirken yapılan taramalar veya nakilden sonraki birkaç yıl içinde ziyaret sayısının daha sık olması ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca kanser insidansının ilk senelerde daha yüksek olması, malignite riskinin immünsüpresiflerin kümülatif etkisi ile tam olarak ilişkilendirilemediğini de göstermektedir.

Böbrek nakli sonrası malignitelerin erken tanısı ve tedavisi, transplantasyon tıbbında ortaya çıkan önemli bir sorundur. Daha büyük bir zorluk ise, malignitelerin önlenmesi ve yönetilmesidir. Merkezimizdeki hastalarda tüm cilt kanserleri semptomatik veya rutin dermatolojik muayenelerde saptanan lezyonlar ile tanı alırken, RCC ve tiroid kanseri hastalarının hiçbirinde semptom yoktu ve rutin ultrason ile tarama sırasında saptanmıştı. Bu da göstermektedir ki nakil hastalarında solid organ malignitelerini, özellikle erken evre karsinomları önlemek ve tespit etmek periyodik tarama muayenelerine ve profilaktik önlemlere dayanmaktadır.

Dünya genelinde daha önce yapılmış benzer çalışmalara baktığımızda; bu çalışmaların çok merkezli olduğu ve dolayısıyla daha fazla sayıda hastanın daha uzun süreli takiplerinin yapıldığı görülmektedir. Ancak Türkiye'de bu konuda çok merkezli çalışma henüz bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızın sınırlamalarından biri de tek merkezli olması nedeniyle daha az hasta sayısına sahip olunması ve diğer çalışmalara göre daha kısa izlem süresi olmasıdır. Takip süresinin kısa olması muhtemelen immünsüpresif tedavilerin uzun dönem komplikasyonlarını ve malignite üzerine etkisini net olarak ortaya koyamamaktadır. Ayrıca malignite gelişen hastaların uzun dönem sağkalımını ve malignitenin hastalık progresyonu üzerine etkisini de net olarak değerlendirmek mümkün değildir.

Hemodiyaliz hastalarında kanserin genel popülasyona göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir (114). 2004 senesinde Kasiske ve ark.'nın (6) yaptığı Amerika'daki çalışmada, 1995-2001 yılları arasındaki nakil hastaları, nakil bekleme listesindeki hemodiyaliz hastaları ile karşılaştırılmıştır. Çoğu malignite için oranlar benzer olmakla birlikte, nakil hastalarında melanom dışı cilt kanserleri 2.6 kat, melanom 2.2 kat, kaposi sarkomu 9 kat, NHL 3.3 kat ve RCC 1.3 kat daha yüksek saptanmıştır (p <0.01). İlginç bir şekilde, over kanseri (p<0.01) ve prostat kanseri (p<0.05) ise bekleme listesindeki hastalarda daha fazla görülmüştür. Avusturalya ve Yeni Zelanda Diyaliz ve Transplantasyon merkezinde yapılan bir çalışmada, 1982-2003 yılları arasındaki 28,855 son dönem böbrek yetmezlikli hasta, diyaliz tedavisinden önceki son 5 yıl, diyaliz esnasında ve nakil sonrası olmak üzere üç periyotta incelenmiştir. Nakil sonrası çok çeşitli kanser türlerinin insidansında belirgin derecede artış saptanmıştır. Bu kanserlerin hepsi olmasa da çoğu, viral enfeksiyonlar gibi nedeni bilinen veya şüphelenilen kanserlerdir. Buna karşılık, kanser insidansı böbrek nakli öncesinde çok az artmıştır. Bu bulgular, yaygın viral enfeksiyonlar ile immün sistem arasındaki etkileşimin, çok çeşitli alanlarda kanser etiyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (27). Çalışmamızdaki kısıtlama ise, transplant bekleme listesindeki hastalar ile böbrek nakilli hastaların malignite yönünden kıyaslanamamasıdır. Bunun nedeni son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastaların ulaşım, maliyet gibi sorunlar nedeniyle merkezimize başvurmayıp, buldukları bölgedeki diyaliz merkezlerine takibe gitmesi ile açıklanabilir.

Nakil sonrası malignitelerin erken tanısı ve tedavisi, transplantasyon tıbbında ortaya çıkan önemli bir sorundur. Daha büyük bir zorluk ise, malignitelerin önlenmesi ve yönetilmesidir. Merkezimizdeki hastalarda tüm cilt kanserleri semptomatik veya rutin dermatolojik muayenelerde saptanan lezyonlar ile tanı alırken, RCC ve tiroid kanseri tanısı alan hastaların hiçbirinde semptom yoktur ve rutin ultrasonografi ile tarama sırasında saptanmıştır. Bu da göstermektedir ki nakil hastalarında solid organ

malignitelerini, özellikle erken evre karsinomları önlemek ve tespit etmek periyodik tarama muayenelerine ve profilaktik önlemlere dayanmaktadır.

Sonuç

Çalışmamızda aşağıdaki bulgular tespit edilmiştir:

1. Çalışmamızda nakil hastalarında en sık cilt kanseri, ikinci sıklıkta ise eşit oranda olmak üzere RCC, tiroid kanseri, lenfoma olarak tespit edilmiştir. Bu durum literatür verileriyle uyumludur. Ancak nakil hastalarında sık görülen kaposi sarkomu bizim hastalarımızın hiçbirinde saptanmamıştır. Bunun nedeni de hastalarımızda HHV-8 enfeksiyonunun saptanmamasıyla açıklanabilir.
2. İmmünsüpresif tedavi rejimlerine bakıldığında; nakil öncesi immünsüpresif tedavi almanın malignite üzerinde etkili olmadığı, nakil sonrası SRL + TAC + kortikosteroid kombinasyonu kullanımının malignite riskinde azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak bu gözlemin doğruluğu tartışmalıdır, çünkü SRL tedavisi alan hasta sayısı kalsinörin inhibitörü alanlara kıyasla çok daha düşüktü ve takip süreleri diğer merkezlere göre daha kısaydı. Çalışmamızın aksine literatürde bazı çalışmalarda nakil öncesi immünsüpresif tedavi de malignite gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Yine literatür verilerinde kalsinörin inhibitörleri ve SRL kombinasyonu, yalnızca kalsinörin inhibitörleri kullanımına göre malignite insidansında azalmayla ilişkili bulunmuştur. Bu durum mTOR inhibitörlerinin direk olarak malignite üzerine azaltıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir.
3. Hastalarımızdaki yaş artışı da malignite riskinde artışla ilişkili bulunmuştur. Literatürlerdeki birçok tekli çalışma ve meta-analizde de yaş artışı malignite riskinde artışla ilişkili bulunmuştur. Bu durum hastaların bu süreçte daha fazla immünsüpresyona maruz kalması, daha çok viral enfeksiyon geçirmesi gibi nedenlere bağlanabilir.
4. Nakil yaşının fazla olması, malignite riskinde azalmayla ilişkili bulunmuştur. Bu durum nakil süresi uzadıkça, kullanılan immünsüpresyon dozunun artışı ve geçirilen enfeksiyonların artışı ile ilişkili olabilir.
5. Malignitenin hasta sağkalımı ve graft sağkalımı üzerine olan etkisi log-rank testi ve Kaplan-Meier analizi kullanılarak incelendi. Çalışmamızda

malignitenin hasta sağkalımı ($p=0.810$) ve graft sağkalımı ($p=0.868$) üzerine etkisi bulunmadığı saptandı. Bu durum hastalarımızın nakil sonrası takip süresinin 4.99 yıl olması dolayısıyla diğer çalışmalara göre daha kısa olmasına bağlanabilir.

Merkezimizdeki nakil hastaları incelendiğinde diğer çalışmalara benzer şekilde ülke popülasyonuna göre malignite insidansının belirgin olarak arttığını saptadık. Bu nedenle nakil hastalarının belirgin olarak artmış olan cilt kanseri, RCC, tiroid, lenfoma ve meme kanseri gibi maligniteler açısından kılavuzlara uygun şekilde taranması, hastaların bu konuda bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca ülkemizde maligniteye neden olabilecek ek risk faktörlerinin ve malignite yönetiminin belirlenmesi için çok merkezli daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Johnson RJ, Bradbury LL, Martin K, Neuberger J. Organ donation and transplantation in the UK-the last decade: a report from the UK national transplant registry. *Transplantation*. 2014;97 Suppl 1:1-27.
2. Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Advances in renal replacement therapy*. 2000;7(2):147-56.
3. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *International journal of cancer*. 1995;60(2):183-9.
4. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature*. 2001;411(6835):390-5.
5. Zeier M, Hartschuh W, Wiesel M, Lehnert T, Ritz E. Malignancy after renal transplantation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;39(1):E5.
6. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(6):905-13.
7. Rama I, Grinyo JM. Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. *Nature reviews Nephrology*. 2010;6(9):511-9.
8. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*. 2005;67(6):2089-100.
9. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *The New England journal of medicine*. 2004;351(26):2715-29.
10. Land W, Vincenti F. Toxicity-sparing protocols using mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation*. 2005;80(2 Suppl):S221-34.
11. Hardinger KL. Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation. *Pharmacotherapy*. 2006;26(12):1771-83.
12. Kapic E, Becic F, Kusturica J. Basiliximab, mechanism of action and pharmacological properties. *Medicinski arhiv*. 2004;58(6):373-6.
13. Caillat-Zucman S, Blumenfeld N, Legendre C, et al. The OKT3 immunosuppressive effect. In situ antigenic modulation of human graft-infiltrating T cells. *Transplantation*. 1990;49(1):156-60.
14. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
15. Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2018;18 Suppl 1:18-113.
16. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005;331(7520):810.

17. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*. 1999;397(6719):530-4.
18. Bestard O, Cruzado JM, Grinyo JM. Calcineurin-inhibitor-sparing immunosuppressive protocols. *Transplantation proceedings*. 2005;37(9):3729-32.
19. Wang K, Zhang H, Li Y, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil versus azathioprine after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation proceedings*. 2004;36(7):2071-2.
20. Lee RA, Gabardi S. Current trends in immunosuppressive therapies for renal transplant recipients. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2012;69(22):1961-75.
21. Srinivas TR, Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HU. The impact of mycophenolate mofetil on long-term outcomes in kidney transplantation. *Transplantation*. 2005;80(2 Suppl):S211-20.
22. Morelon E, Kreis H. Sirolimus therapy without calcineurin inhibitors: Necker Hospital 8-year experience. *Transplantation proceedings*. 2003;35(3 Suppl):52s-7s.
23. Lim WH, Eris J, Kanellis J, et al. A systematic review of conversion from calcineurin inhibitor to mammalian target of rapamycin inhibitors for maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2014;14(9):2106-19.
24. Lamarche C, Cote JM, Senecal L, Cardinal H. Efficacy of Acute Cellular Rejection Treatment According to Banff Score in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Transplantation direct*. 2016;2(12):e115.
25. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, et al. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2014;14(2):255-71.
26. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation*. 2005;80(2 Suppl):S254-64.
27. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *Jama*. 2006;296(23):2823-31.
28. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(9):2140-51.
29. Dreno B. Skin cancers after transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18(6):1052-8.
30. Veroux P, Veroux M, Puliatti C, et al. (Early de novo neoplasia after renal transplantation). *Tumori*. 2003;89(4 Suppl):301-4.

31. Penn I. Post-transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug safety*. 2000;23(2):101-13.
32. Beuparlant P, Papp K, Haraoui B. The incidence of cancer associated with the treatment of rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1999;29(3):148-58.
33. Penn I, First MR. Development and incidence of cancer following cyclosporine therapy. *Transplantation proceedings*. 1986;18(2 Suppl 1):210-5.
34. Maluccio M, Sharma V, Lagman M, et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation*. 2003;76(3):597-602.
35. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(12):2954-60.
36. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nature medicine*. 2002;8(2):128-35.
37. Hoogendijk-van den Akker JM, Harden PN, Hoitsma AJ, et al. Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(10):1317-23.
38. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *The New England journal of medicine*. 2005;352(13):1317-23.
39. Nee R, Hurst FP, Dharnidharka VR, et al. Racial variation in the development of posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation. *Transplantation*. 2011;92(2):190-5.
40. Pommer W, Bronder E, Klimpel A, et al. Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1999;14(12):2892-7.
41. Danpanich E, Kasiske BL. Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999;68(12):1859-64.
42. Goldfarb DA, Neumann HP, Penn I, Novick AC. Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *Transplantation*. 1997;64(12):1726-9.
43. Cleper R, Davidovitz M, Krause I, et al. Unexpected Wilms' tumor in a pediatric renal transplant recipient: suspected Denys-Drash syndrome. *Transplantation proceedings*. 1999;31(4):1907-9.
44. London NJ, Farmery SM, Will EJ, Davison AM, Lodge JP. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet (London, England)*. 1995;346(8972):403-6.

45. Lutz J, Heemann U. Tumours after kidney transplantation. *Current opinion in urology*. 2003;13(2):105-9.
46. Lye WC. Successful treatment of Epstein-Barr virus-associated T-cell cutaneous lymphoma in a renal allograft recipient: case report and review of the literature. *Transplantation proceedings*. 2000;32(7):1988-9.
47. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(6):1758-74.
48. McAulay KA, Haque T, Crawford DH. Tumour necrosis factor gene polymorphism: a predictive factor for the development of post-transplant lymphoproliferative disease. *British journal of cancer*. 2009;101(6):1019-27.
49. Munoz P, Alvarez P, de Ory F, et al. Incidence and clinical characteristics of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation in Spain: importance of seroconversion against HHV-8. *Medicine*. 2002;81(4):293-304.
50. Frances C, Mouquet C, Marcelin AG, et al. Outcome of kidney transplant recipients with previous human herpesvirus-8 infection. *Transplantation*. 2000;69(9):1776-9.
51. Regamey N, Tamm M, Wernli M, et al. Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. *The New England journal of medicine*. 1998;339(19):1358-63.
52. Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM, et al. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *Journal of medical virology*. 2000;61(3):289-97.
53. Zhou AY, Ichaso N, Adamarek A, et al. Polyomavirus middle T-antigen is a transmembrane protein that binds signaling proteins in discrete subcellular membrane sites. *Journal of virology*. 2011;85(7):3046-54.
54. Myron Kauffman H, McBride MA, Cherikh WS, et al. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation*. 2002;74(3):358-62.
55. Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry: donors with a history of cancer. *Transplantation*. 2000;70(12):1747-51.
56. Barrett WL, First MR, Aron BS, Penn I. Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer*. 1993;72(7):2186-9.
57. Trofe J, Buell JF, Woodle ES, et al. Recurrence risk after organ transplantation in patients with a history of Hodgkin disease or non-Hodgkin lymphoma. *Transplantation*. 2004;78(7):972-7.
58. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, et al. Malignancy in renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(6):1582-8.
59. Wisgerhof HC, Edelbroek JR, de Fijter JW, et al. Subsequent squamous- and basal-cell carcinomas in kidney-transplant recipients after the first skin cancer: cumulative incidence and risk factors. *Transplantation*. 2010;89(10):1231-8.
60. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science (New York, NY)*. 2005;309(5742):1871-4.

61. Norman KG, Canter JA, Shi M, et al. Cyclosporine A suppresses keratinocyte cell death through MPTP inhibition in a model for skin cancer in organ transplant recipients. *Mitochondrion*. 2010;10(2):94-101.
62. Einollahi B, Nemati E, Lessan-Pezeshki M, et al. Skin cancer after renal transplantation: Results of a multicenter study in Iran. *Annals of transplantation*. 2010;15(3):44-50.
63. Coghill AE, Johnson LG, Berg D, et al. Immunosuppressive Medications and Squamous Cell Skin Carcinoma: Nested Case-Control Study Within the Skin Cancer after Organ Transplant (SCOT) Cohort. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016;16(2):565-73.
64. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *The New England journal of medicine*. 2012;367(4):329-39.
65. Dharnidharka VR, Schnitzler MA, Chen J, et al. Differential risks for adverse outcomes 3 years after kidney transplantation based on initial immunosuppression regimen: a national study. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2016;29(11):1226-36.
66. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.1. Cancer risk after renal transplantation. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): prevention and treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002;17 Suppl 4:31-3, 5-6.
67. Caillard S, Agodoa LY, Bohlen EM, Abbott KC. Myeloma, Hodgkin disease, and lymphoid leukemia after renal transplantation: characteristics, risk factors and prognosis. *Transplantation*. 2006;81(6):888-95.
68. Rowe DT, Webber S, Schauer EM, Reyes J, Green M. Epstein-Barr virus load monitoring: its role in the prevention and management of post-transplant lymphoproliferative disease. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2001;3(2):79-87.
69. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clinical transplants*. 1998:147-58.
70. Genebes C, Brouchet L, Kamar N, et al. Characteristics of thoracic malignancies that occur after solid-organ transplantation. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2010;5(11):1789-95.
71. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *American Society of Transplantation. Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2000;11 Suppl 15:S1-86.
72. Kim C, Cheng J, Colegio OR. Cutaneous squamous cell carcinomas in solid organ transplant recipients: emerging strategies for surveillance, staging, and treatment. *Seminars in oncology*. 2016;43(3):390-4.
73. Doublet JD, Peraldi MN, Gattegno B, Thibault P, Sraer JD. Renal cell carcinoma of native kidneys: prospective study of 129 renal transplant patients. *The Journal of urology*. 1997;158(1):42-4.

74. Schwarz A, Vatandaslar S, Merkel S, Haller H. Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2007;2(4):750-6.
75. Scandling JD. Acquired cystic kidney disease and renal cell cancer after transplantation: time to rethink screening? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2007;2(4):621-2.
76. Preston MA, Batista JL, Wilson KM, et al. Baseline Prostate-Specific Antigen Levels in Midlife Predict Lethal Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(23):2705-11.
77. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *The American journal of medicine*. 1996;101(4):422-34.
78. Park JM, Choi MG, Kim SW, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(9):2043-50.
79. Kewenter J, Bjork S, Haglund E, et al. Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects. *Cancer*. 1988;62(3):645-51.
80. Wong G, Howard K, Craig JC, Chapman JR. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2008;85(4):532-41.
81. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Gaffikin L, et al. Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(19):1469-83.
82. Ozsaran AA, Ates T, Dikmen Y, et al. Evaluation of the risk of cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection in renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy. *European journal of gynaecological oncology*. 1999;20(2):127-30.
83. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.2. Cancer risk after renal transplantation. Skin cancers: prevention and treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002;17 Suppl 4:31-6.
84. Agosti JM, Goldie SJ. Introducing HPV vaccine in developing countries--key challenges and issues. *The New England journal of medicine*. 2007;356(19):1908-10.
85. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet (London, England)*. 1990;335(8684):241-6.
86. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(4):Cd001877.
87. Penn I. Cancers complicating organ transplantation. *The New England journal of medicine*. 1990;323(25):1767-9.

88. Duman S, Toz H, Asci G, et al. Successful treatment of post-transplant Kaposi's sarcoma by reduction of immunosuppression. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002;17(5):892-6.
89. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation*. 2004;77(5):760-2.
90. Dantal J, Souillou JP. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *The New England journal of medicine*. 2005;352(13):1371-3.
91. Euvrard S, Kanitakis J, Chardonnet Y, et al. External anogenital lesions in organ transplant recipients. A clinicopathologic and virologic assessment. *Archives of dermatology*. 1997;133(2):175-8.
92. Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *British journal of haematology*. 2010;149(5):693-705.
93. Muruve NA, Shoskes DA. Genitourinary malignancies in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2005;80(6):709-16.
94. Tremblay F, Fernandes M, Habbab F, et al. Malignancy after renal transplantation: incidence and role of type of immunosuppression. *Annals of surgical oncology*. 2002;9(8):785-8.
95. Feng WW, Wang TN, Chen HC, Ho JC, Ko YC. Malignancies after renal transplantation in southern Taiwan: experience in one centre. *BJU international*. 2007;99(4):825-9.
96. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(2):336-44.
97. Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A, et al. The janus face of immunosuppression - de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney international*. 2007;71(12):1271-8.
98. Langer RM, Jaray J, Toth A, et al. De novo tumors after kidney transplantation: the Budapest experience. *Transplantation proceedings*. 2003;35(4):1396-8.
99. Wilson RE, Hager EB, Hampers CL, et al. Immunologic rejection of human cancer transplanted with a renal allograft. *The New England journal of medicine*. 1968;278(9):479-83.
100. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet (London, England)*. 1984;1(8377):583-7.
101. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet (London, England)*. 1998;351(9103):623-8.
102. McGeown MG, Douglas JF, Middleton D. One thousand renal transplants at Belfast City Hospital: post-graft neoplasia 1968-1999,

- comparing azathioprine only with cyclosporin-based regimes in a single centre. *Clinical transplants*. 2000;193-202.
103. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(2):222-30.
104. Hibberd AD, Trevillian PR, Wlodarczyk JH, et al. Cancer risk associated with ATG/OKT3 in renal transplantation. *Transplantation proceedings*. 1999;31(1-2):1271-2.
105. Mayer AD, Dmirewski J, Squifflet JP, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation*. 1997;64(3):436-43.
106. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation*. 1997;63(7):977-83.
107. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, et al. Deceased donors with a past history of malignancy: an organ procurement and transplantation network/united network for organ sharing update. *Transplantation*. 2007;84(2):272-4.
108. Luan FL, Hojo M, Maluccio M, Yamaji K, Suthanthiran M. Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation*. 2002;73(10):1565-72.
109. Koehl GE, Andrassy J, Guba M, et al. Rapamycin protects allografts from rejection while simultaneously attacking tumors in immunosuppressed mice. *Transplantation*. 2004;77(9):1319-26.
110. Zmonarski SC, Boratynska M, Rabczynski J, Kazmierczak K, Klinger M. Regression of Kaposi's sarcoma in renal graft recipients after conversion to sirolimus treatment. *Transplantation proceedings*. 2005;37(2):964-6.
111. Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clinical transplantation*. 2004;18(4):446-9.
112. Vegso G, Toth M, Hidvegi M, et al. Malignancies after renal transplantation during 33 years at a single center. *Pathology oncology research : POR*. 2007;13(1):63-9.
113. Li WH, Chen YJ, Tseng WC, et al. Malignancies after renal transplantation in Taiwan: a nationwide population-based study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(2):833-9.
114. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet (London, England)*. 1999;354(9173):93-9.

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi boyunca eğitimimde ve tezimin oluşmasında büyük emeği olan hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Alparslan Ersoy'a; mesleki eğitimimde büyük katkıları bulunan ve eğitimim boyunca bana her zaman destek olan diğer öğretim üyesi hocalarıma, çalışma tezimin her aşamasında bana zaman ayırıp yardım eden hem meslektaşım hem hayat arkadaşım olan sevgili eşim Dr. Direnç Şerif Çelik'e, asistanlık hayatımda benim için önemli yerleri olan ve her zaman bana destek olan arkadaşlarım Dr. Hilal Kağızmanlı, Dr. Melis Korkmaz, Dr. Yakup Özgüngör, Dr. İsmail Anaç, Dr. Görkem Yarbaş ve diğer tüm arkadaşlarıma, bütün eğitim hayatım boyunca beni destekleyen, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen aileme çok teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dr. Seda ÇELİK

Bursa-2020

ÖZGEÇMİŞ

29/08/1990 yılında İzmir’de doğdum. İlköğretimimi Fevzi Çakmak İlköğretim Okulu’nda, lise eğitimimi ise Özel Ege Lisesi’nde tamamladım. 2009 yılında Denizli Pamukkale Tıp Fakültesi’ne başladım, 2015 yılında mezun oldum. 2015-2016 yılları arasında Tokat Devlet Hastanesi’nde devlet hizmet yükümlüğü kapsamında çalıştım. 08/04/2016 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimime başladım ve halen aynı görevimde devam etmekteyim.

Araştırma Görevlisi Dr. Seda Çelik

Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bursa-2020