



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

BÖBREK NAKLİ ÖNCESİ İMMÜNSUPRESİF TEDAVİNİN NAKİL
SONRASI MEDİKAL KOMPLİKASYONLARA ETKİSİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Saide Elif GÜLLÜLÜ BOZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2019



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

BÖBREK NAKLİ ÖNCESİ İMMÜNSUPRESİF TEDAVİNİN NAKİL
SONRASI MEDİKAL KOMPLİKASYONLARA ETKİSİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Saide Elif GÜLLÜLÜ BOZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Abdülmecit YILDIZ

BURSA-2019

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	12
Bulgular	14
Tartışma ve Sonuç	21
Kaynaklar	27
Teşekkür	30
Özgeçmiş	31

ÖZET

Böbrek nakli son dönem böbrek hastalığı için tercih edilen tedavi yöntemlerinden birisidir. Hastaların nakil sonrası süreçte yoğun immünsupresif tedavi ile yakın takip edilmeleri gerekmektedir. Ancak immünsupresif tedavinin enfeksiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet, osteoporoz, malignite gibi çeşitli yan etkileri olabilmektedir. Başta glomerülonefritler olmak üzere böbrek yetmezliğinin etiyojisine göre nakil öncesi dönemde de immünsupresif rejimler tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Bu çalışmanın amacı nakil öncesi immünsupresif tedavi alan hastaların almayan hastalara göre nakil sonrası dönemde medikal komplikasyonlar açısından daha riskli olup olmadığının değerlendirilmesidir.

Eylül 1999-Mayıs 2018 tarihleri arasında böbrek nakli yapılmış 1000 hasta içerisinde nakil öncesi immünsupresif tedavi alan hastalar (50 hasta) belirlendikten sonra; demografik özellikleri benzer olacak şekilde nakil öncesi immünsupresif tedavi almamış hasta grubu (50 hasta) oluşturularak toplamda 100 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Alıcı ve vericilerin demografik özellikleri, alıcının diyaliz ve nakil bilgileri, eşlik eden hastalıklar, immünsupresif tedavi, gelişen medikal komplikasyonlar, nakil sonrası döneme ait laboratuvar test sonuçları medikal kayıtlardan elde edildi.

Nakil öncesi immünsupresif tedavi alan ve almayan hastalar arasında bazal kreatinin değerleri, rejeksiyon oranları, sitomegalovirüs (CMV), üriner enfeksiyon, herpes zoster, BK virüs, hepatit, pankreatit, osteoporoz, osteonekroz, kardiyovasküler hastalık, polisitemi, paratiroidektomi ve malignite gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı. Yeni başlayan diyabet nakil öncesi immünsupresif alan grupta anlamlı olarak daha yüksekti.

Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalarda toplam immünsupresif tedavi süreleri değerlendirildiğinde ise sitomegalovirüs, üriner enfeksiyon, herpes zoster, BK virüs, hepatit, diyabet, osteonekroz, kardiyovasküler hastalık, polisitemi, paratiroidektomi ve malignite gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı. Hem osteoporoz hem pankreatit

gelişenlerde toplam immünsupresif tedavi zamanının gelişmeyenlere göre daha uzun olduğu görüldü.

Sonuç olarak, nakil öncesi uzun süre immünsupresif tedavi alan hastaların almayan hastalara göre komplikasyon gelişimi açısından daha riskli konumda olabileceği unutulmamalıdır. Mevcut bulguların desteklenmesi için daha geniş hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, immünsupresif tedavi, medikal komplikasyonlar, osteoporoz, diyabet, pankreatit.



SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE EFFECT OF PREOPERATIVE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY ON POSTOPERATIVE MEDICAL COMPLICATIONS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Renal transplantation is one of the therapeutic approaches that is preferred for end-stage renal diseases (ESRD). The patients should be monitored within intensive immunosuppressive therapy during the period that follows the transplantation. However, immunosuppressive therapy might have some side effects such as infection, cardiovascular diseases, diabetes, osteoporosis, malignancy. Immunosuppressive therapies might also be an option during the preoperative period according to the etiology of renal disease; especially for glomerulonephritis. This study aims to evaluate whether the postoperative complication risk rises amongst the patients who received immunosuppressive therapy preoperatively in contrast with who did not. Amongst 1000 patients that have undergone renal transplantation between September 1999 and May 2018, patients who received preoperative immunosuppressive therapy (50 patients) were determined, then; patients, (with similar demographic features) who did not received preoperative immunosuppressive therapy, were gathered in another group and data of 100 patients in total were evaluated retrospectively. Demographic features of donors and hosts, dialysis and transplantation data of the hosts, coexisting diseases, immunosuppressive therapies, medical complications, postoperative laboratory test results were obtained from medical records.

Basal creatinine values; rejection rates; frequency of cytomegalovirus (CMV), urinary infections, herpes zoster, and BK virus; the rates of development of hepatitis, pancreatitis, osteoporosis, osteonecrosis, cardiovascular diseases, polycythemia, and malignancy; and rates of parathyroidectomy were all evaluated and no significant differences were detected between the patients who received preoperative

immunosuppressive therapy and who did not received. New-onset diabetes were significantly more common amongst the patients who received preoperative immunosuppressive therapy.

Total periods of immunosuppressive therapy were evaluated between two groups of patients having postoperative complications or not; and no significant differences were detected in terms of CMV, urinary infections, herpes zoster, BK virus, hepatitis, diabetes, osteonecrosis, cardiovascular diseases, polycythemia, parathyroidectomy and development of malignancy. Total period of immunosuppressive therapy was longer amongst patients who had osteoporosis or pancreatitis.

As a result, it should be kept in mind that complication risks could be higher amongst the patients receiving long-term immunosuppressive therapy before transplantation in comparison with the patients receiving immunosuppressive therapy only during postoperative follow-up. Available findings need to be improved by using studies that includes larger patient populations.

Keywords: Kidney transplantation, immunosuppressive therapy, medical complications, osteoporosis, new onset diabetes, pancreatitis.

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek hastalığının etiolojisinden bağımsız olarak 3 ay veya daha uzun süre ile glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 mL/dk/1,73 m²'nin altına düşmesi ve/veya hastada nesnel böbrek hasarı gelişmesidir. Yapısal veya fonksiyonel böbrek hasarı bulguları; albüminüri saptanması (30 mg/gün veya ≥3 mg/mmol), idrar sedimenti anormalliği olması, tübüler fonksiyon bozukluğuna bağlı elektrolit dengesizliği olması, anormal histoloji saptanması, görüntüleme yapısal anomali izlenmesi ve böbrek nakli öyküsü olmasını kapsamaktadır (1).

KBH'nın pek çok farklı nedeni mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Böbrek Verileri Kayıt Sistemi ve Türk Nefroloji Derneğinin (TND) verilerine göre; primer böbrek hastalıklarından glomerülonefritler 3. sırada yer alırken ilk iki sırada diyabet ve hipertansiyona sekonder böbrek hastalığı yer almaktadır. Ülkemizde diyabet ve hipertansiyonun oranı giderek artmakta glomerülonefritlerin oranı ise giderek azalmaktadır. 2012 yılına ait verilerde, hastaların %64'ünde diyabet ve hipertansiyona bağlı son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir. Yeni hastalardaki ilk sıradaki etiyolojik neden diyabet (%36) iken; hipertansiyon (%29), glomerülonefrit (%6), polikistik böbrek hastalığı (%3), piyelonefrit (%2), amiloidoz (%1) diğer sebepleridir. Hastaların %14'ünde primer hastalık bilinmemektedir (2) (Tablo-1).

Primer böbrek hastalıkları içerisinde glomerülonefritler KBH'nın sık nedenlerindedir. Afferent arteriolün dallanması ile oluşturulan, mezengium adı verilen yapısal matriks ile desteklenen kapillerlerden oluşan glomerül; böbreğin temel filtreleme birimi olup yapısal olarak etkilenmesi sonucunda glomerülonefritler (GN) meydana gelmektedir. Glomerüler hastalıklar birçok kalıtsal ve edinsel bozukluktan kaynaklanabilirler. Klinik tablo asemptomatik üriner anormallikler, nefritik/nefrotik sendrom, hızlı ilerleyici GN ve son dönem böbrek hastalığı gibi değişen şekillerde ortaya çıkabilir.

Tablo-1: TND Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre Türkiye’de diyalize yeni başlayan hastalarda etiyolojik nedenlerin zamanla değişimi (2)

Etiyolojik neden	1995	2000	2006	2012	2017
<i>Diabetes mellitus</i>	15,3	15,8	28,9	36,6	38
<i>Hipertansiyon/nefroskleroz</i>	9,2	15,2	23,3	27,4	27,4
<i>Glomerülonefrit</i>	28,1	22,8	6,6	7,3	6
<i>Tübülointerstisyel nefrit</i>	12,0	4,8	3,9	2,7	1,3
<i>Ürolojik hastalıklar</i>	7,6	9,6	6,1	-	1,3
<i>Kistik böbrek hastalıkları</i>	5,2	4,4	5,3	4,2	3
<i>Bilinen diğer nedenler</i>	4,4	9,6	10,7	11,3	7
<i>Nedeni bilinmeyenler</i>	18,2	17,8	15,2	10,5	14,9

Patogenezi tam olarak anlaşılamamasına rağmen mevcut kanıtlar GN vakalarının çoğunun genetik faktörler tarafından modifiye edilen otoimmün bir cevaptan kaynaklandığını göstermektedir (3). Streptokok, hepatit C gibi enfeksiyonlarla indüklenen glomerülonefritler, ilaçlar, malignite ilişkili GN gibi örneklerin dışında vakaların çoğunda etiyolojik nedenler belirlenmemektedir.

Nefritojenik immün yanıt hem humoral hem de hücresele immün yanıt bileşenleri içerir. T helper 2 (Th2) aracılı humoral yanıt B lenfositlerin aktivasyonu ve plazma hücrelerine matürasyonu aracılığı ile immünglobulin birikimi ve kompleman aktivasyonuna yol açar. Hücresele, T helper 1 (Th1) veya Th17 aracılı immün yanıt ise hem dolaşımdaki mononükleer inflamatuvar hücrelerin (lenfositler ve makrofajlar) glomerüllere infiltrasyonuna ve hem de kresent oluşumuna neden olur.

Çoğu glomerüler hastalık, immünoglobulin ve kompleman bileşenleri içeren immün komplekslerin oluşumu ile karakterizedir ki; bu da hasarın esas nedeninin humoral immün yanıt olduğunu göstermektedir. Örnekler arasında enfeksiyöz glomerülonefrit, IgA nefropatisi, anti-glomerüler bazal membran (GBM) hastalığı, lupus nefriti, membranöz nefropati (MN), immün kompleks-aracılı membranoproliferatif GN ve ANCA ilişkili hızlı ilerleyici GN formu

sayılabilir. Minimal değişiklik hastalığı, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) gibi hastalıklarda ise antikor olmaksızın hücreyel immun yanıtın bileşenlerinden mononükleer hücrelerin, özellikle de T lenfositlerin ve makrofajların glomerüler hasar oluşumunda primer rol aldığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur (4).

Glomerüler hasarın inflamatuvar ve noninflamatuvar olmak üzere iki mekanizması mevcuttur.

İnflamatuvar hasar nötrofil, makrofaj gibi infiltre eden hematopoetik hücrelerin ve/veya çoğalan glomerüler hücrelerin sonucu olarak ortaya çıkan glomerüler hipersellülarite ile karakterizedir. Bu hücreler tromboz, nekroz ve kresent oluşumu gibi başka anormallikleri indükleyerek hasar oluşturmaktadır. En önemli klinik özellikleri başta hematüri olmak üzere, bazen lökositüri, dismorfik eritrositler, değişken düzeyde proteinüri ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak normal veya düşük glomerüler filtrasyon hızıdır. İmmün hasar kaynaklı non-inflamatuvar lezyonlar ise genellikle glomerüler podositi etkileyerek albümin ve diğer proteinlere karşı geçirgenlikte artışa yol açarak fonksiyonel bozukluk ortaya çıkarmaktadır. Temel klinik özellikleri nefrotik düzeyde proteinüri veya rölatif fakir idrar sedimentidir. Bazı immün mediyatörler, enflamasyon olmadan nefrotik düzeyde proteinüri ile sonuçlanacak şekilde podosit fonksiyon bozukluğunu doğrudan indükleyebilmektedirler.

Hastanın aktif idrar sedimenti ile seyreden inflamatuvar hasar mı yoksa proteinüri ve/veya minimal hematüri ile karakterize noninflamatuvar hasar mı geliştireceği glomerüler hasarın hangi hücreleri etkilediğine bağlıdır. Glomerüler endotel ve mezengial hücreler, dolaşımdaki faktörlerden (örn., komplemanlar) veya inflamatuvar hücrelerden (örn., nötrofiller, makrofajlar ve T hücreleri) ayrılamayacağından bu hücrelerdeki etkilenmeler tipik olarak inflamatuvar hasar şeklindedir. Buna karşılık, glomerüler epitel hücreleri (visseral ve pariyetal) dolaşımdan glomerüler bazal membran tarafından ayrılırlar. Bu nedenle, primer olarak podositleri etkileyen glomerüler hasar, genellikle dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin minimal aktivasyonu veya aktive olmaması ile ilişkilidir.

Glomerüler hasar oluşumundaki immün mekanizmalar göz önüne alındığında ise tedavinin ana basamağını immünsupresyonunun oluşturduğu görülmektedir.

Glomerülonefrit tedavisinde standart immünsupresyon olmamakla birlikte çeşitli ajanlar indüksiyon ve remisyon idamesinde kullanılmaktadır. Kortikosteroidler, siklofosamid (CYC), azathioprine (AZA), kalsinörin inhibitörleri (CNI: siklosporin-CsA ve takrolimus-TAC), mikofenolat Na/mofetil (MMF), rituximab gibi ajanlar tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

Kortikosteroidler hücresel membran boyunca pasif olarak geçer ve hücre içi glukokortikoid reseptörüne bağlanarak etki eder. Proinflamatuvar genlerin promoter bölgelerine bağlanma ve bloke etme, inflamatuvar sitokinlerin sentezinin inhibisyonu, anti-inflamatuvar gen ürünlerini kodlayan bölgelerin promoter dizilerine etki etme gibi birçok farklı mekanizma ile anti-inflamatuvar etki oluştururlar. Kortikosteroidlerin yan etkileri ise hem doz hem süre bağımlıdır. Birçok sistem üzerinde yan etki görülebilmektedir (Tablo-2).

Tablo-2: Kortikosteroidlerin başlıca yan etkileri

<i>Dermatolojik</i>	Ciltte inceltme, purpura ve / veya ekimozlar, akne, yüzde eritem, stria, hirsutizm
<i>Oftalmolojik</i>	Posterior subkapsüler katarakt, glokom, ekzoftalmi
<i>Kardiyovasküler</i>	Sıvı retansiyonu, hipertansiyon, arterioskleroz, aritmi, lipoproteinler üzerine olumsuz etki
<i>Gastrointestinal</i>	Gastrit, peptik ülser, steatohepatit, perforasyon
<i>Kemik ve Kas İskelet</i>	Osteoporoz, avasküler nekroz, miyopati
<i>Nöropsikiyatrik</i>	Öfori, disfori / depresyon, insomnia, mani / psikoz, psödotümör serebri
<i>Endokrinolojik</i>	Hiperglisemi, hipotalamo-hipofizer-adrenal yetmezlik
<i>İmmün Sistem</i>	Artmış enfeksiyon riski
<i>Hematolojik</i>	Lökositoz

İmmünsupresyon amaçlı kullanılan diğer bir ajan olan CYC ise alkilleyici ajanlardandır. Bulantı, kusma, alopesi, infertilite, hemorajik sistit, kemik iliği baskılanması, malignite, kardiyak toksisite gibi yan etkiler görülebilmektedir.

CsA lipofilik ve siklik peptid yapıdadır. TAC ise; Streptomyces tsukubaensis mantarından üretilmiş makrolid grubu antibiyotiktir. CsA ve TAC T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu sağlayan IL-2, IL-4, IFN γ , TNF alpha ve TGF beta gibi moleküllerin ekspresyonunu inhibe ederler. Siklofilin ve FKBP adlı sitoplazmik immünofilinlere bağlanıp, kalsinörini inhibe eden kompleksi oluşturur ve transkripsiyon faktörlerini defosforile ederler (5,6). En sık ve en önemli yan etkileri doza bağlı olarak gelişebilen nefrotoksisitedir. Aynı zamanda hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperürisemi ve hemolitik üremik sendroma neden olabilirler.

AZA ve MMF gibi antimetabolit ilaçlar, T hücre aktivasyon ve replikasyonunu hücre siklusuna girdikten sonra pürin sentezini bozarak ve DNA replikasyonunu engelleyerek inhibe ederler. AZA, 6-merkaptopürinin imidazol derivativesidir. En önemli yan etkileri; lökopeni, trombositopeni, hepatit ve kolestazdır.

Mikofenolat; inozin monofosfat dehidrogenaz enzim inhibisyonu ile etkisini gösteren bir immünsupresif ajandır. Mofetil ile bağlanması ilacın oral biyoyararlanımını arttırmakta iken; enterik formu ile ilaca bağlı gastrointestinal yan etkilerin azaltılması amaçlanmıştır. En önemli yan etkileri bulantı, kusma, diyare, lökopeni, anemi, trombositopeni, invaziv sitomegalovirüs enfeksiyon riski artışıdır.

Rituximab anti-CD20 monoklonal antikorudur. Doğrudan apoptozis, kompleman aracılı sitotoksisite, antikor aracılı hücrel sitotoksisite üzerinden etki göstermektedir. Hepatit B başta olmak üzere viral enfeksiyonları reaktif edebilir. Nötropeni, hipogammaglobulinemi, aşı yanıtının bozulması, periferik nöropati gibi yan etkiler gözlenebilir.

Vaskülit, glomerülonefrit nedeniyle takipli hastalarda çeşitli immünsupresif tedaviler altında hastalık remisyonu sağlanmaya çalışılırken; immünsupresyon süresi uzadığında enfektif komplikasyonlar başta olmak

üzere osteoporoz, diyabet, hipertansiyon gibi metabolik komplikasyonların da gelişme riskinin arttığı görülmektedir. Kâr-zarar gözetilerek tedavi doz ve süreleri düzenlenilmelidir ve tedaviye rağmen son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen hastalarda gereksiz immünsupresyondan kaçınılmalıdır.

Glomerülonefritlerde immünsupresif tedaviler veya diğer tedavi seçenekleri uygulansa bile hastalar son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir ve renal replasman tedavilerine gereksinim duyulabilir.

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği evresinde hemodiyaliz, periton diyalizi ile birlikte renal replasman tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Türk Nefroloji Derneği'nin 2017 yılına ait verilerine göre, Türkiye'de 77311 hastaya renal replasman tedavisi uygulanmaktadır. Bunlar sırasıyla hemodiyaliz (%75,8), böbrek nakli (%19,8) ve periton diyalizidir (%4,3) (2).

Böbrek nakli diğer replasman tedavileri ile kıyaslandığında yaşam süresini uzatması, kaliteli bir yaşam sunması ve tedavi maliyetlerini düşürmesi böbrek naklinin en önemli avantajlarıdır (7,8). Türkiye'de ilk canlı vericiden böbrek nakli 1975 yılında, kadaverik böbrek nakli ise 1978 yılında gerçekleştirilmiştir. Son 10 yıllık dönemde gerek immünsupresif tedavilerdeki gelişmeler gerek hasta hazırlığı ve cerrahi tekniklerin gelişmesi ile böbrek nakli sonrası yaşam süresi belirgin olarak iyileşmiştir (9).

Böbrek nakli yapılan hastalarda greft reddini önlemek için günümüzde birçok immünsupresif ilaç kullanılmaktadır. İmmünsupresif tedavi; indüksiyon tedavisi ve takiben idame tedaviden oluşmaktadır. İmmünsupresyon her hasta için bireysel olarak ayarlanır. Genellikle indüksiyon tedavisinde; T hücre deplase eden ajanlar [lenfosit immünglobulin (ATGAM), tavşan antitimosit globulin (timoglobulin), muromonab-CD3 (OKT3) ve interlökin 2 reseptör antagonistleri (IL-2RA: basiliximab ve daclizumab)] kullanılmakta iken; idame tedavide konvansiyonel ajanlar [kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri (CNI: siklosporin-CsA ve takrolimus-TAC), everolimus (EVL) veya sirolimus (SRL), AZA ve mikofenolat Na/mofetil (MMF)] tercih edilmektedir. İdame tedavide ise genellikle kortikosteroid, CNI

ve antimetabolit ilaç kombinasyonu tercih edilmektedir. Tüm bu tedavi yaklaşımları, özel popülasyonlarda farklı avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Transplant hekimi bu ilaçların yan etkilerini ve hastanın özelliklerini dikkate alarak en uygun protokolü seçmelidir (10).

Günümüzde CNI böbrek nakilli hastalarda, idame tedavideki en güçlü ve vazgeçilmez ilaçlardır. ELITE-SYMPHONY çalışması ile düşük doz takrolimus, mikofenolat ve prednizon kullanımının greft ve hasta sağ kalımı açısından en ideal rejim olduğu bildirilmiştir (11). Günümüzde ülkemiz ve dünyada en sık kullanılan idame immünsupresif tedavi rejimidir. Her iki CNI karşılaştırıldığında; takrolimus grubunda posttransplant diyabet ve nörotoksisite, siklosporin grubunda nefrotoksisite, hiperlipidemi, hipertansiyon, hirsutizm ve diş eti hiperplazisinin daha fazla geliştiği görülmüştür (12). Her iki ilacın diğer ilaçlar ile etkileşimi olup, nakil hastalarında ilaç düzeyi takibi yapılması gerekmektedir.

Böbrek nakli sonrası reddi önlemek için immünsupresyon gerekli olsa da tedaviye sekonder oluşabilecek olan enfeksiyon, malignite ve metabolik komplikasyon riskini azaltmak için ilerleyen zamanlarda idame immünsupresif tedavide azaltmalar yapılabilir.

Enfeksiyonlar, böbrek nakli sonrası önemli ölüm nedenlerindedir. Nakil hastaları hem yaygın hem de fırsatçı enfeksiyonlara karşı hassastır. Enfeksiyonların immünsupresif tedavinin belirgin olduğu 1-3.aylar arasında ortaya çıkması daha olasıdır, çünkü immün baskılanma, indüksiyon tedavisi nedeniyle bu süre boyunca maksimumdadır (13). Bununla birlikte, hasta immünsupresif ilaç tedavisi aldığı sürece enfeksiyon riski devam eder.

Nakil üzerinden altı ay veya daha fazla geçmiş olan hastalarda sıklıkla görülen enfeksiyonlar normal popülasyonda da olduğu gibi üst solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonlarıdır. İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), böbrek nakli alıcısında en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlar arasındadır. İYE için immünsupresif tedavi dışındaki diğer risk faktörleri; kadın cinsiyet, ileri yaş, transplant öncesi sık idrar yolu enfeksiyonu öyküsü, vezikoüreteral reflü, uzamış üretral kateterizasyon, üreteral stent,

kadaverik böbrek nakli, polikistik böbrek hastalığı ve gecikmiş greft fonksiyonudur (14,15).

İmmünesupresif tedavinin de etkisi ile nakil sonrası görülebilecek diğer bir komplikasyon ise fırsatçı enfeksiyonlardır. Böbrek nakli hastalarını etkileyen fırsatçı patojenler arasında BK virüs (BKV), sitomegalovirüs (CMV), aspergillus fumigatus, pneumocystis jirovecii, hepatit B ve C, herpes simplex virüs, varicella zoster virüs, epstein-barr virüs (EBV), mycobacterium tuberculosis (TBC) sayılabilir.

BK virüs (BKV), papovavirüs grubundan bir virüstür. Primer BKV enfeksiyonu genellikle çocukluk çağında asemptomatik olarak üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde geçirilir. Primer enfeksiyon geçirildikten sonra virüs, ürogenital kanalda latent olarak kalır. Fekal-oral, inhalasyon, plasental yol ve organ nakli ile bulaşabilir. Hastalık yapabilmesi için immün sistemin baskılanması gerekir.

BKV nefropatisi (BKVN) özellikle güçlü immünesupresif ilaçları içeren protokollerin kullanıldığı son dönemlerde öne çıkan bir posttransplant enfeksiyondur. Erken tanı konulup müdahale edilmez ise %50'ye kadar varan oranda greft kaybına yol açabilir. Bu enfeksiyonun riskini arttıran başlıca etken immünesupresyondur. Ayrıca üreter iskemisi ve üretral stent uygulanması da kolaylaştırıcı diğer faktörlerden olabilir. İmmünesupresif protokollerdeki farklılıklar, BKVN gelişiminde riski değiştirebilir. CNI, MMF ve kortikosteroid içeren üçlü protokollerde risk belirgin olarak artmıştır (16).

Sitomegalovirüs (CMV), primer enfeksiyonun ardından latent kalarak immünesuprese kişilerde hastalığa neden olabilen bir virüstür. Aktif CMV enfeksiyonu ve/veya hastalığı ise greft yetmezliği ve ölüm riskinin artmasıyla ilişkilidir. CMV donör pozitif / alıcı negatif hastalar CMV hastalığı gelişme riski en yüksek hasta grubudur (17). İndüksiyon immünesupresyonunda lenfosit depleksyonu yapan ajanların (örneğin ATG) kullanımı, MMF kullanımı, akut hücresel rejeksiyon tedavisinde yüksek doz kortikosteroid kullanımı CMV hastalığı riskini artırmaktadır (18,19).

Hepatit C virüsü (HCV), nakil olmamış veya nakil yapılmış hastalarda böbrek hastalığına neden olabilir. HCV ile enfekte olan böbrek nakli alıcıları,

enfekte olmamış böbrek nakli alıcılarıyla karşılaştırıldığında, nakil sonrası daha yüksek mortalite ve allogreft yaşamına sahiptir (20).

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu ise immünsupresif tedaviler nedeniyle böbrek nakli sonrası hepatik disfonksiyon için majör risk faktörlerindedir. Alıcının ve vericinin HBV durumu, bir hastanın HBV enfeksiyonu veya HBV reaktivasyonu için risk altında olup olmadığı transplantasyondan önce değerlendirilmelidir.

Zona olarak da bilinen Herpes Zoster, genellikle sınırlı bir dermatomal dağılımda ortaya çıkan ağrılı, tek taraflı vezikül erüpsiyonu ile karakterize klinik tabloya neden olur. Yaş, herpes zoster vakalarının yüzde 90'ı için ana risk faktörüdür. Herpes zoster konağın immün durumundan etkilenir. T hücre aracılı immün yanıtın immünsupresifler veya hastalıklarla olumsuz etkilenmesi zona gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (21).

Tüberküloz immünsuprese hastalarda önemli komplikasyonlardan birisidir. Yapılan çalışmalarda transplant sonrası tüberküloz vakalarının üçte biri ile yarısının yaygın veya ekstrapulmoner tutulum yaptığı görülmektedir (22). Latent enfeksiyon taraması tüm solid organ nakilleri öncesinde önerilmektedir.

Kardiyovasküler hastalık (KVH), böbrek nakilli hastalarda en önemli ölüm ve greft kaybı nedenlerindedir. Bu risk diyabetik hastalarda daha belirgin olmakla birlikte; diyabet dışı KBH nedeniyle nakil yapılan hastalarda da kardiyovasküler risk, genel popülasyona göre daha yüksektir (23). Bu risk artışı ise mevcut olan kardiyovasküler risk faktörlerinin immünsupresif ilaçlar ile alevlenmesi, immünsupresif ajanlar veya kronik böbrek hastalıkları ile ilgili ek risk faktörlerinin ortaya çıkması ile ilişkilidir.

140/90 mmHg'den daha yüksek kan basıncı olarak tanımlanan hipertansiyon ise böbrek nakli hastalarının yüzde 50 ile 80'inde bildirilmektedir (24). Hipertansiyon, greft kaybı da dâhil olmak üzere, daha uzun süreli olumsuz greft sonuçları ile ilişkilidir (25). CNI'ler ve kortikosteroidler vazokonstriksiyon, tuz tutulması, kilo alımı ve mineralokortikoid etkiye neden olarak hipertansiyon gelişimine katkıda bulunurlar.

Nakil sonrası yeni başlayan diyabet posttransplant süreçte önemli komorbiditelerdendir. Nispeten yüksek diyabet insidansının nedenleri arasında yeni böbreğin insülini daha etkili bir şekilde metabolize etmesi, nakledilen böbreğin glukoneojenik olması, diyabetojenik olduğu bilinen kortikosteroidler, CNI ve rapamisin (mTOR inhibitörleri) gibi immünsupresif ilaçların kullanılması yer almaktadır. Diyabet genellikle transplantasyon sonrası ilk aylarda ortaya çıkar. Ancak risk ömür boyu devam eder (26).

Kemik hastalığı ise KBH olanlarda sık görülür ve genellikle böbrek nakli sonrasında da devam eder. Posttransplant kemik hastalığına katkıda bulunan faktörler arasında pretransplant renal osteodistrofi, kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri (CNI'ler), kalıcı hiperparatiroidizm, kalsiyum ve D vitamini eksiklikleri yer almaktadır (27).

Trombositoz, lökositoz veya başka bir potansiyel eritrositoz etiolojisi olmaksızın renal transplantasyon sonrası ortaya çıkan ve altı aydan uzun süre devam eden yüksek hemoglobin ve hematokrit seviyeleri ise posttransplant eritrositoz olarak tanımlanır. Genellikle hemoglobin 17 ve hematokrit 51 üzeri değerler anlamlı kabul edilir. Bazı çalışmalarda erkek cinsiyet, sigara öyküsü, renal arter stenozu, nativ böbreğin bulunmasının polisitemi için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (28).

Böbrek nakillilerde normal popülasyona göre kanser gelişme riski de daha yüksektir. İmmünsupresif tedavi rejimi ve süresi, viral enfeksiyonlar ve pretransplant diyaliz gibi çeşitli risk faktörleri malignite gelişimi açısından nakil hastalarına spesifik risk faktörlerindedir. Cilt kanserleri, dudak kanserleri ve lenfoproliferatif hastalıklar posttransplant süreçte nispeten daha sık karşımıza çıkmaktadır.

Ülkemizde ve dünyada hem böbrek nakli sayısı hem de nakil olmak için bekleyen hasta sayısı hızla artmakta iken yeterli organ bulunamaması da göz önüne alındığında greft sağ kalımının uzatılması çok önemlidir. Nakil sonrası immünsupresif tedavilerin greft reddini önlemelerinin yanı sıra, greft sağ kalımı ve mortalite üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Nakil öncesi vaskülit ve glomerüler hastalıklar gibi nedenlerle de hastaların immünsupresif tedavi gereksinimi olabilmekte ve tedaviye rağmen hastaların

önemli bir kısmında son dönem böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Glomerüler hastalıkların tedavisinde randomize çalışmaların yeterli olmaması ise immünsüpresif tedavilerin gerekliliği konusundaki tartışmaların devam etmesine neden olmaktadır. Çalışmamızda nakil öncesi immünsüpresif tedavi alan hastaların, almayan hastalara göre komplikasyon gelişimi açısından daha riskli olup olmadığının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 15.01.2019 tarih ve 2019-1/21 no'lu karar ile onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildiğinden mali destek alınmamıştır.

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde Eylül 1999 - Mayıs 2018 tarihleri arasında böbrek nakli yapılmış toplam 100 hasta dâhil edildi.

Verilerin Toplanması ve İncelenen Parametreler

Çalışmamızda böbrek nakli yapılan hastalarda alıcı ve vericinin cinsiyeti, alıcı ve vericinin yaşı, verici tipi (kadavra ya da canlı), alıcıların nakil öncesi diyaliz tedavisi, diyaliz tedavi süreleri, kronik böbrek hastalığı etiyojisi, nakil tarihleri, nakil öncesi immünespresif tedavi rejimleri ve süresi, nakil sonrası immünespresif tedavi rejimleri ve süresi, kronik rejeksiyon, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, sitomegalovirüs, tüberküloz, herpes zoster, hepatit ve BK virüs enfeksiyonu ile komplike olup olmadığı, diyabet, osteoporoz, osteonekroz, polisitemi, malignite gelişip gelişmediği, paratiroidektomi gereksinimi olup olmadığı ve takipteki bazal kreatinin düzeyleri değerlendirildi.

Bu veriler; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Elektronik Kayıt Sistemi üzerinden nefroloji epikrizleri, yeniden değerlendirme notları, poliklinik izlem notları incelenerek elde edildi.

Hastaların Gruplandırılması

Eylül 1999 – Mayıs 2018 tarihleri arasında böbrek nakli yapılan 1000 hasta içerisinde nakil öncesi immünespresif tedavi alan hastalar belirlendi (50 hasta). Demografik özellikleri benzer olacak şekilde nakil öncesi

immünesupresif tedavi almamış kontrol grubu (50 hasta) oluşturuldu. Her iki grup için de medikal komplikasyonların gelişip gelişmediği ayrı ayrı değerlendirildi. Nakil öncesi 6 aydan daha kısa süreyle immünesupresif tedavi alanlar, nakil öncesi diyabeti olan hastalar, nakil sonrası dönemde postoperatif nefrektomi gereksinimi olanlar, nakil sonrası dönemde 60 gün içinde ölen hastalar ve nakil sonrası dönemde 6 aydan daha kısa süreyle takibi olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler medyan (minimum:maksimum) ve ortalama \pm standart sapma (minimum:maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise n(%) ile ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Pearson ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Eylül 1999 - Mayıs 2018 tarihleri arasında böbrek nakli yapılmış hastalar içerisinde nakil öncesi immünyüpresif tedavi alan 50 hasta ile; benzer demografik özellikte nakil öncesi immünyüpresif tedavi almayan 50 hastanın verileri incelendi. Toplamda 100 hastanın verileri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Hastaların %63 erkek, %37'si kadındı. Nakil öncesi immünyüpresif tedavi alanların 31'i erkek, 19'u kadın idi (Tablo-3). Erkek hastalar içerisinde nakil öncesi immünyüpresif tedavi alanların oranı %49,3 iken kadınlar arasında nakil öncesi immünyüpresif tedavi alanların oranı %51,35 idi. İmmünyüpresif tedavi alan ve almayan gruplar arasında cinsiyet dağılımına göre fark yoktu ($p=0,836$)

Nakil öncesi immünyüpresif tedavi alanların ortalama yaşı $36,46\pm 11,75$ (10:66) yıl iken immünyüpresif tedavi almayan grupta yaş $36,50\pm 10,31$ (15:62) yıl olarak saptandı (Tablo-3). Gruplar arasında yaşa göre fark yoktu ($p=0,986$). Veriler ortalama±standart sapma (minimum:maksimum) olarak ifade edildi.

Nakil öncesi immünyüpresif tedavi alan 50 hastada kronik böbrek yetmezliğinin 22 hastada fokal segmental glomerüloskleroza (FSGS), 7 hastada lupus nefritine, 6 hastada Ig A nefropatisine, 4 hastada membranöz glomerülonefrite, 3 hastada ANCA ilişkili glomerülonefrite, 3 hastada membranoproliferatif glomerülonefrite, 2 hastada hızlı ilerleyen glomerülonefrite, 1 hastada henöch schönlein vaskülit, 1 hastada hepatit ilişkili glomerülonefrit ve 1 hastada ise maligniteye sekonder geliştiği görüldü.

Nakil öncesi immünyüpresif tedavi almayan 50 hastada ise kronik böbrek yetmezliğinin 14 hastada hipertansiyona sekonder nefropatiye, 8 hastada vezikoüreteral reflüye (VUR), 5 hastada Alport Sendromuna, 4 hastada polikistik böbrek hastalığına, 4 hastada nefrolitiazise ve 1 hastada ise nörojen mesaneye sekonder geliştiği tespit edildi. 14 hastanın ise primeri bilinmeyen KBH nedeniyle nakil sürecine ilerlediği görüldü.

Tablo-3: Nakil öncesi immünsupresif tedavi alan ve almayan hastalar arasındaki demografik ve klinikopatolojik veriler

	İmmünsupresif tedavi alanlar	İmmünsupresif tedavi almayanlar
<i>Cinsiyet (K / E)</i>	19 / 31	18 / 32
<i>Yaş, ortalama±SS (yıl)</i>	36,46±11,75	36,50±10,31
<i>KBH nedeni, n (%)</i>	FSGS, 22 (%44) SLE, 7 (%14) IgA nefropati, 6 (%12)	HT, 14 (%28) PBKBH, 14 (%28) VUR, 8 (%16)
<i>Diyaliz süresi, median (min-max) ay</i>	15 (1:150)	31 (2:165)
<i>Preemptif nakil, n (%)</i>	13 (%26)	12 (%24)
<i>Diyaliz tipi, n (%)</i>	HD, 27 (%54) PD, 5 (%10) HD+PD, 5 (10)	HD, 20 (%40) PD, 9 (%18) HD+PD, 9 (%18)
<i>Verici tipi (Canlı / Kadaverik)</i>	38 / 12	38 / 12
<i>Nakil öncesi immünsupresif süresi, median (min:maks) ay</i>	24 (6:204)	0
<i>Nakil sonrası immünsupresif süresi, median (min:maks) ay</i>	59 (7:235)	57,5 (6:242)
<i>Kreatinin, median (min:maks) mg/dl</i>	1,4 (0,8:5,5)	1,3 (0,8:6,5)

SS: Standart Sapma, KBH: Kronik böbrek hastalığı, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, SLE: Sistemik lupus eritematozus, VUR: Vezikoüreteral reflü, PBKBH: Primeri bilinmeyen kronik böbrek hastalığı, HT: Hipertansiyon, HD: Hemodiyaliz, PD: Periton diyalizi

Diyaliz tedavi modaliteleri ve süresi tabloda belirtilmiş olup nakil öncesi immünsupresif tedavi alanlarda median diyaliz süresinin 15 (1:150) ay, almayanlarda ise 31 (2:165) ay olduğu görüldü. Her iki grupta preemptif nakil oranları benzer idi (Tablo-3). Nakil öncesi immünsupresif tedavi almayan grupta alan gruba göre diyaliz süresinin daha uzun olduğu görüldü (p=0,028) (Tablo-4).

İmmünsupresif alan ve almayan her iki grupta da nakillerin 38'inin canlıdan, %12'sinin ise kadaverik olarak gerçekleştirildiği gözlemlendi (Tablo-3).

Çalışmaya dahil edilen 100 hastalık seride verici yaşının $45,7 \pm 12,69$ yıl olarak dağıldığı gözlemlendi.

Nakil öncesi immüsupresif rejimlere bakıldığında tüm hastaların steroid aldığı görüldü. En sık kullanılan ilk 3 rejim; 18 hastada steroid, 9 hastada steroid+siklofosfamid ve 5 hastada steroid+siklofosfamid+mikofenolat idi. Nakil öncesi immüsupresif tedavi süresinin ise 24 (6:204) ay olduğu görüldü.

Nakil sonrası dönemde immüsupresif tedavi rejimi %74 hastada steroid+takrolimus+mikofenolat iken; %26 hastada steroid+siklosporin+mikofenolat idi. Nakil sonrası immüsupresif tedavi süresi değerlendirildiğinde ise nakil öncesi immüsupresif tedavi alan grupta 59 (7:235) ay iken, nakil öncesi tedavi almayan grupta 57,5 (6:242) ay olarak izlendi. Veriler medyan (min:maks) olarak ifade edildi.

Nakil sonrası takipte bazal kreatinin (Kre) düzeyleri her iki grup için değerlendirildiğinde nakil öncesi immüsupresif tedavi alan grupta kreatinin 1,4 (0,8:5,5) mg/dl, almayan grupta ise 1,3 (0,8:6,5) idi (Tablo-3). Nakil öncesi immüsupresif alan ve almayan gruplar arasında kreatinin düzeylerine göre fark yoktu ($p=0,496$) (Tablo-4).

Nakil öncesi immüsupresif tedavi alan ve almayan hastalar arasında medikal komplikasyonların gelişimi açısından anlamlı risk olup olmadığı her bir komplikasyon için ayrı ayrı değerlendirildi. CMV, üriner enfeksiyon, herpes zoster, BK virüs, pankreatit, hepatit, osteonekroz, kardiyovasküler hastalık, polisitemi, paratiroidektomi ve malignite açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-4). Tüberküloz gelişen hastamız yoktu. Rejeksiyon oranları nakil öncesi immüsupresif tedavi alan ve almayan grupta benzer olarak değerlendirildi ($p=0,790$) (Tablo-4).

Nakil öncesi immüsupresif tedavi alan 14 hastada, almayan 7 hastada osteoporoz geliştiği görüldü. Nakil öncesi immüsupresif alan ve almayan gruplar arasında osteoporoz gelişimi açısından anlamlı fark tespit edilemedi ($p=0,086$). Nakil öncesi immüsupresif alanlardaki 14 hastanın 9'u erkek, 5'i kadinken; immüsupresif almayan gruptaki 7 hastanın 5'i erkek, 2'si kadındı. Nakil öncesi immüsupresif alan grupta medyan yaş 38 (28:65)

yıl iken; immünsupresif almayan grupta yaş 37 (30:55) yıl olarak değerlendirildi.

Nakil öncesi immünsupresif tedavi alan ve osteoporoz gelişen hastalarda nakil öncesi median immünsupresif tedavi süresi 24 (6:204) ay, nakil sonrası median immünsupresif tedavi süresi 80 (26:235) ay idi. Osteoporoz gelişenlerde nakil öncesi immünsupresif tedavi almayanların toplam immünsupresif tedavi süresi ise 91 (52:150) ay olarak değerlendirildi.

Nakil öncesi immünsupresif tedavi alıp almadığına bakılmaksızın osteoporoz gelişen ve gelişmeyen hastalarda toplam immünsupresif tedavi süreleri karşılaştırıldı. Toplam immünsupresif tedavi süresinin osteoporoz gelişenlerde 101 (46:245) ay, osteoporoz gelişmeyenlerde 74 (6:242) ay olduğu görüldü. Osteoporoz gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında immünsupresif süreleri açısından anlamlı fark vardı ($p=0,010$) (Tablo-5).

Osteoporoz gelişen hastaların nakil sonrası immünsupresif rejimleri karşılaştırıldığında ise; 21 hastanın 13'ünün steroid+takrolimus+mikofenolat grubu, 8'inin ise steroid+siklosporin+mikofenolat grubu ile geliştiği ve anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,155$). 21 hastanın 2'sinde ise paratiroidektomi operasyonuna gereksinim olduğu görüldü.

Nakil öncesi immünsupresif alan ve almayan gruplar arasında diyabet gelişimi açısından fark vardı ($p=0,046$) (Tablo-4). Nakil öncesi immünsupresif alanlar 8 hastada, almayan 2 hastada diyabet geliştiği görüldü. Nakil öncesi immünsupresif alanlardaki 8 hastanın 6'sı erkek, 2'si kadın, almayan gruptaki 2 hasta ise erkekti. Nakil öncesi immünsupresif alan grupta median yaş 51 (37:65) yıl iken; immünsupresif almayan her iki hastada yaş 31 yıl olarak değerlendirildi.

Nakil öncesi immünsupresif tedavi alan ve diyabet gelişen hastalarda nakil öncesi median immünsupresif tedavi süresi 24 (12:70) ay, nakil sonrası median immünsupresif tedavi süresi ise 56 (21:126) ay idi. Diyabet gelişen ve nakil öncesi immünsupresif tedavi almayan iki hastanın immünsupresif tedavi süresi ise 21 ay ve 17 ay olarak değerlendirildi.

Tablo-4: Nakil öncesi immünsupresif tedavinin komplikasyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi

	İmmünsupresif alanlar	İmmünsupresif almayanlar	p değeri
Diyaliz süresi, ay	15 (1:150)	31 (2:165)	0,028^d
Kre, mg/dl	1,4 (0,8:5,5)	1,3 (0,8:6,5)	0,496 ^d
Rejekt, n (%)	8 (%16)	9 (%18)	0,790 ^a
CMV, n (%)	7 (%14)	5 (%10)	0,538 ^a
Üriner enfeksiyon, n (%)	10 (%20)	10 (%20)	1,00 ^a
Herpes zoster, n (%)	5 (%10)	2 (%4)	0,436 ^b
BK virüs, n (%)	5 (%10)	4 (%8)	1,00 ^b
Pankreatit, n (%)	5 (%10)	2 (%4)	0,436 ^b
Hepatit, n (%)	2 (%4)	3 (%6)	1,00 ^c
Diyabet, n (%)	8 (%16)	2 (%4)	0,046^a
Osteonekroz, n (%)	4 (%8)	4 (%8)	1,00 ^b
Osteoporoz, n (%)	14 (%28)	7 (%14)	0,086 ^a
Kardiyovasküler, n (%)	6 (%12)	2 (%4)	0,269 ^b
Polisitemi, n (%)	7 (%14)	4 (%8)	0,338 ^a
Paratiroidektomi, n (%)	3 (%6)	2 (%4)	1,00 ^b
Malignite, n (%)	2 (%4)	2 (%4)	1,00 ^b

a: Pearson ki-kare testi, b: Fisher'in kesin ki-kare testi, c: Fisher Freeman Halton testi, d: Mann-Whitney testi. Veriler ortalama \pm standart sapma, medyan (min:maks) ve n (%) olarak verilmiştir.

Nakil öncesi immünsupresif tedavi alıp almadığına bakılmaksızın diyabet gelişen ve gelişmeyen hastalarda toplam immünsupresif süreleri karşılaştırıldığında; diyabet gelişenlerde toplam immünsupresif süresi 92,5 (17:156) ay, diyabet gelişmeyenlerde 85 (6:245) ay olarak değerlendirildi. Diyabet gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında immünsupresif süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,899) (Tablo-5).

Diyabet gelişen hastaların nakil sonrası immünsupresif rejimleri karşılaştırıldığında 10 hastanın 9'unun steroid+takrolimus+mikofenolat grubu,

1'inin ise steroid+siklosporin+mikofenolat grubu ile geliştiği ve anlamlı fark olmadığı görüldü. (p=0,447).

Diyabet gelişen hastalardan polikistik böbrek hastalığı nedeniyle takipli olan olgumuz yoktu. Diyabet gelişen 10 hasta arasında 1 hasta CMV ile komplike idi, 1 hasta ise hem hepatit C hem CMV ile komplike idi.

Nakil öncesi immünsupresif tedavi alıp almadığına bakılmaksızın toplam immünsupresif tedavi süresinin medikal komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı fark oluşturup oluşturmadığı her bir komplikasyon için ayrı ayrı değerlendirildi. CMV, üriner enfeksiyon, herpes zoster, BK virüs, osteonekroz, kardiyovasküler hastalık, polisitemi, paratiroidektomi ve malignite açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo-5).

Tablo-5: Toplam immünsupresif tedavi süresinin komplikasyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Komplikasyon	Komplikasyon gelişenlerde tedavi süresi (ay)	Komplikasyon gelişmeyenlerde tedavi süresi (ay)	P değeri
<i>CMV, (n=12)</i>	77 (21:152)	85 (6:245)	0,916 ^d
<i>UTI, (n=20)</i>	88,5 (6:219)	85 (9:245)	0,441 ^d
<i>Herpes zoster, (n=7)</i>	101 (58:180)	84 (6:245)	0,199 ^d
<i>BK virüs, (n=9)</i>	95 (30:202)	84 (6:245)	0,492 ^d
<i>Pankreatit, (n=7)</i>	156 (77:245)	80 (6:244)	0,004^d
<i>Diyabet, (n=10)</i>	92,5 (17:156)	85 (6:245)	0,899 ^d
<i>Osteonekroz, (n=8)</i>	124,5 (24:242)	82 (6:245)	0,132 ^d
<i>Osteoporoz, (n=21)</i>	101 (46:245)	74 (6:242)	0,010^d
<i>KVH, (n=8)</i>	107,5 (38:202)	82 (6:245)	0,202 ^d
<i>Polisitemi, (n=11)</i>	85 (20:245)	85 (6:244)	0,467 ^d
<i>Paratiroidektomi, (n=5)</i>	130 (52:194)	84 (6:245)	0,162 ^d
<i>Malignite, (n=4)</i>	106,5 (77:244)	85 (6:245)	0,238 ^d

d: Mann-Whitney testi, UTI:Üriner sistem enfeksiyonu. Veriler medyan (min:maks) olarak verilmiştir.

Pankreatit gelişen 7 hastada immüsupresif tedavi süresi 156 (77:245) ay iken, gelişmeyenlerde 80 (6:244) ay olarak değerlendirildi. Pankreatit gelişen ve gelişmeyen grupta immüsupresif tedavi süresi açısından fark vardı ($p=0,004$) (Tablo-5). Steroid+tac+mmf rejiminde pankreatit gelişme oranı steroid+csa+mmf rejimine göre daha düşüktü ($p=0,012$).



TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde böbrek naklinde kullanılan güçlü immünsupresif ajanlar, red sıklığını azaltmış ve fonksiyone greft ömrünü uzatmıştır. Fakat bu yeni ajanlar beraberinde yeni yan etkileri de gündeme getirmiştir. Nakil sonrası immünsupresif tedavinin komplikasyon gelişimi üzerine yan etkileri çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Nakil öncesi çeşitli nedenlerle verilen immünsupresif tedavilerin nakil sonrası medikal komplikasyonlara etkisi net değildir. Çalışmamızda nakil öncesi en az 6 ay süreyle immünsupresif tedavi alan hastaların almayanlara göre, nakil sonrası medikal komplikasyon gelişimi açısından daha riskli olup olmadığının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Nakil öncesi immünsupresif tedavi almış 50 hasta ve nakil öncesi immünsupresif tedavi almamış 50 hasta olmak üzere toplamda 100 hasta çalışmamıza dahil edildi. Yaş, cinsiyet, nakil sonrası immünsupresif tedavi süresi ve canlı/kadaverik nakil oranları açısından gruplar arasında fark yoktu.

Nakil öncesi diyabetik olan hastaların çalışmaya dahil edilmediği, immünsupresif tedavi alan hastaların ise hemen hepsinin glomerülonefrit olduğu göz önüne alınırsa; ülkemiz verilerine uygun olarak hipertansiyon KBH'nın sık nedenleri arasında karşımıza çıkmaktaydı.

Nakil öncesi immünsupresif tedavi alan ve almayan hastalar arasında greft fonksiyonları ve rejeksiyon oranları açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Fakat nakil öncesi immünsupresif tedavi alan grupta almayan hastalara nazaran diyaliz tedavi süresinin daha kısa olduğu görüldü. Diyaliz süresinin uzaması medikal ve cerrahi komplikasyon riskini artıracığından; nakil öncesi immünsupresif tedavi alan grupta diyaliz süresinin daha kısa olması, gruplar arasında karşılaştırmayı güçleştiren önemli faktörlerdendi. Literatür incelendiğinde nakil öncesi immünsupresyonun diyaliz süresine etkisine dair mevcut çalışma olmamakla birlikte; nakil öncesi immünsupresif tedavi alanların immünsupresyon nedeniyle daha yakın takip edilmeleri gerektiğinden; nakile hazırlık süreci daha optimal şartlarda yapılmış olabilir.

Bu nedenle de HD ve PD süresi bu hasta grubunda daha kısa olarak karşımıza çıkmış olabilir.

Literatürde böbrek nakilli hastalarda nakil öncesi immüsupresif tedavinin uzun dönem komplikasyonlarını değerlendiren pek fazla çalışma yoktur. Mevcut çalışmalarda ise CMV, üriner enfeksiyon, herpes zoster, BK virüs, hepatit, osteonekroz, kardiyovasküler hastalık, polisitemi, paratiroidektomi ve malignite için nakil öncesi immüsupresyon risk faktörleri arasında sayılmamaktadır ve sayılabilmesi için yeterli veri yoktur. Çalışmamızda da benzer şekilde nakil öncesi immüsupresif tedavi alan ve almayan gruplar arasında CMV, üriner enfeksiyon, herpes zoster, BK virüs, hepatit, osteonekroz, kardiyovasküler hastalık, polisitemi, paratiroidektomi ve malignite gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı.

İmmüsupresif tedavilerin BK ve CMV gelişim riskini arttırdıkları bilinmesine rağmen nakil öncesi immüsupresyonun BK veya CMV gelişimi üzerine etkisi olmadığı görüldü. Randhawa ve arkadaşlarının BK nefropati ile ilgili yapmış olduğu çalışmada kalsinörin inhibitörü, mikofenolat ve kortikosteroid içeren üçlü protokollerde BK nefropati gelişme riskinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (16). Hastaların nakil öncesi benzer protokolde ilaçlar almaları da BK gelişimi açısından risk oluşturabilir fakat çalışmamızda bu risk artışı gösterilememiştir. Öte yandan CMV donör pozitif / alıcı negatif hastalar CMV hastalığı gelişme riski en yüksek hasta grubu olarak değerlendirilmiştir (17). Ülkemizde genellikle hem alıcıda hem vericide CMV pozitif bulunmaktadır. Nakil dışı immüsupresif tedavi alan hastalarda da CMV enfeksiyonu veya hastalığı fırsatçı enfeksiyon olarak karşımıza çıkabilmektedir. Nakil öncesi rutin CMV serolojisi kontrol edilse de immüsupresif tedavi öyküsü olan hastalarda nakil sonrası reaktivasyon daha kolay karşımıza çıkabilmektedir. Hasta sayısının az olması ve alt grup oluşturulamaması nedeniyle nakil öncesi immüsupresyonda mikofenolat varlığı, doz ve süresinin standardize edilememesi, böbrek nakli sonrası ATG tedavisi alıp almadıklarının ve diğer olası risk faktörlerinin değerlendirilmemiş olması gibi nedenlerle optimal değerlendirme yapılamadığı düşünülmektedir.

Böbrek nakilli hastalarda en önemli ölüm ve greft kaybı nedenlerinden birisi de kardiyovasküler hastalıklardır. Bu risk diyabetik hastalarda daha belirgin olmakla birlikte; diyabet dışı KBH nedeniyle nakil yapılan hastalarda da kardiyovasküler risk, genel popülasyona göre daha yüksektir (23). Etyolojide geleneksel risk faktörleri yanında oksidatif stres, inflamasyon, immünsupresif ilaçların etkileri, nakil öncesi diyaliz süresi ve rejeksiyon atakları gibi faktörler rol almaktadır. Değerlendirmeye aşikar kardiyovasküler hastalıklar ele alındığında çalışmamızda nakil öncesi immünsupresif tedavi alan ve almayan gruplar arasında kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı. Nakil öncesi immünsupresif tedavi alan hastaların immünsupresif tedavi dışındaki diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörleri hasta sayısının az olması nedeniyle alt gruplar halinde incelenememiş ve optimal değerlendirme yapılamamıştır. Aynı zamanda nakil öncesi immünsupresif tedavi alanlarda diyalize girme süreleri, nakil öncesi immünsupresif tedavi almayanlara oranla belirgin olarak daha kısadır. Diyaliz ve son evre böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu da göz önüne alınacak olursa nakil öncesi immünsupresif alan ve almayan grupta sadece immünsupresif tedavinin kardiyovasküler hastalık üzerine etkisini optimal değerlendirmek hasta gruplarının diyaliz süreleri de standardize edilemediğinden pek mümkün olmamıştır. Non-invaziv testlerle sessiz iskemi varlığı gruplar arasında farklı olabilir fakat bu konu daha planlı çalışmalarla araştırılmalıdır.

Nakil öncesi immünsupresif tedavi alan grupta almayanlara kıyasla diyabet gelişimi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Nakil öncesi immünsupresif rejimlerin hepsinde kortikosteroid yer almaktaydı ve KBH etiyojisi glomerülofritlerdi. Diyabet gelişen 10 hastanın 9'unun nakil sonrası immünsupresif rejiminin steroid+takrolimus+mikofenolat, 1'inin ise steroid+siklosporin+mikofenolat olduğu görüldü.

Kasıske ve arkadaşlarının 2003 yılında yapmış olduğu 11659 hastayı içeren bir çalışmada diyabet için risk faktörleri ileri yaş, Afrika-Amerikan ırk, hispanik köken, erkek cinsiyet, hepatit C enfeksiyonu ve TAC kullanılması

olarak belirtilmişken; MMF, AZA kullanılması ve glomerülonefritlerin riski azalttığı öne sürülmüştür (31). Öte yandan Hjelmesaeth ve arkadaşlarının 1997 yılında yapmış olduğu 173 hasta içeren çalışmada ileri yaş, diyabetik aile öyküsü, HLA-B27 fenotipi, DR uyumsuzluğu, rejeksiyon, mevcut prednizolon dozu, total metilprednizolon dozu, toplam steroid dozu, CMV enfeksiyonu ve furosemid kullanımı diyabet ile ilişkilendirilmiştir (32). Maes ve arkadaşlarının 2001 yılında yapmış olduğu 139 olgunun dahil edildiği başka bir çalışmada ise akut rejeksiyon nedeniyle yüksek doz immünsupresif verilen hastalar ve artmış vücut kitle indeksinin yanı sıra takrolimus ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek oranda diyabet geliştiği gözlemlenmiştir (33). Çalışmamızda hem nakil öncesi hem nakil sonrası tüm süreçlerde steroid tedavisi yer almaktadır. Beta hücre disfonksiyonu, insülin sekresyonunun inhibisyonu, reseptör düzeyinde insülin etkinliğinin azalması gibi mekanizmalar aracılığı ile steroidlerin diyabetojenik etkileri bilinmektedir. Kalsinörin inhibitörlerinin ise beta hücrelerine toksik etki ve insülin sekresyonunu inhibe ederek posttransplant diyabet riskini artırdıkları düşünülmektedir. Takrolimus ve siklosporinin karşılaştırıldığı bir çalışmada takrolimus ile daha yüksek oranda diyabet gelişimi gösterilmiştir (34). Çalışmamızda da diyabet gelişiminin nakil öncesi immünsupresif alan grupta daha sık ortaya çıkması; daha uzun süreli steroid maruziyeti ve posttransplant takrolimus rejiminin daha sık kullanılmasıyla ilişkili olabilir.

Nakil sonrası en önemli medikal problemlerden biri osteoporozdur. Nakil öncesi immünsupresif tedavi alan ve almayan hastalar arasında osteoporoz gelişim riski açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. İki grup arasında KBH ilişkili kemik hastalıkları, yaş, cinsiyet, menopoz gibi diğer olası risk faktörleri standardize edilemedi. Fakat nakil öncesi immünsupresif tedavi alıp almadığından bağımsız olarak osteoporoz gelişen ve gelişmeyen grupta toplam immünsupresif süreleri değerlendirildiğinde ise osteoporoz gelişen hastalarda sürenin anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü. Casez ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları 33 hastayı kapsayan çalışmasında da prednizon kümülatif dozlarının omurga, kalça ve gövdede kemik mineral dansitesini negatif etkilediği bulunmuştur (35). Çalışmamıza

dahil edilen hastaların almış oldukları tüm immünsupresif rejimlerde kortikosteroidlerin yer aldığı düşünülecek olursa; immünsupresif tedavi süresinin dolayısıyla steroid kümülatif dozunun artması posttransplant osteoporoz gelişimi için risk faktörü olabilir.

Çalışmamızda nakil öncesi immünsupresif tedavi alan ve almayan hastalar arasında pankreatit gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı. Fakat pankreatit gelişen grupta toplam immünsupresif süresinin pankreatit gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Aynı zamanda steroid+takrolimus+mikofenolat rejiminde pankreatit gelişme oranı steroid+siklosporin+mikofenolat rejimine göre daha düşüktü. Corrodi ve arkadaşlarının 1975 yılında 23 hastalık çalışmasında kortikosteroid, AZA, L-asparaginase, hiperkalsemi, cerrahi prosedürler, enfeksiyonlar ve bilinmeyen immünolojik süreçlerin pankreatit kliniğini tetikleyebileceği öne sürülmüştür (36). Bir başka çalışmada Asztalos ve arkadaşları böbrek nakli sonrası pankreatit gelişen 9 hastayı incelemiş ve hepsinin siklosporin içeren rejimler aldığı görülmüştür (37). Uzun dönem steroid maruziyeti ve siklosporin içeren rejimler pankreatit gelişimi için risk faktörü olabilir.

Mevcut bulguların daha iyi değerlendirilebilmesi için daha iyi veri setlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Diyaliz süresinin nakil öncesi immünsupresif tedavi alan grupta daha kısa olması, gruplar arasında komplikasyonlar açısından karşılaştırmayı güçleştiren önemli faktörlerdendi. HLA doku uyumlarının eski yıllara ait verilerine ulaşılamaması, doku uyumuna göre risk değerlendirmesi yapılamaması ve HLA doku uyumunun çalışmamıza dahil edilmemesi çalışmamızın eksikleriydi.

Nakil öncesi verilen immünsupresif rejimlerin ve sürelerinin heterojen dağılımı, nakil öncesi immünsupresif tedavi kesildikten sonra nakile kadarki sürecin uzunluğunun hasta sayısının azlığı nedeniyle standardize edilememesi, her komplikasyon için bilinen ve kanıtlanmış risk faktörlerinin hasta sayısının az olması nedeniyle standardize edilememesi ve alt grup oluşturularak karşılaştırma yapılamaması çalışmamızın diğer eksik yönleriydi.

Sonuç olarak, nakil sonrası uzun süreli immünsupresif tedavinin yan etkileri düşünüldüğünde greft sağ kalımının artırılması ve mortalitenin

azaltılması için nakil öncesi immünsupresyonun oluşturabileceği risk faktörlerinin de daha iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. KBH etiyojisine göre nakil öncesi uzun süre immünsupresif alması gereken hasta grubunun, nakil sonrası immünsupresif tedavi alan hastalara göre daha riskli konumda olabileceği de unutulmamalıdır. Ancak bu teorimizin kabul görmesi ve nakil öncesi immünsupresif tedavinin komplikasyonlara etkisinin daha iyi değerlendirilebilmesi için; immünsupresif rejim ve tedavi süresinin daha iyi standardize edilebildiği, immünsupresif tedavi bitimi ve nakil arasındaki sürecin daha homojen dağıtıldığı, nakil öncesi diyaliz sürelerinin alınacak gruplarda benzer olduğu daha geniş hasta popülasyonlu çalışmalarla bulgularımızın desteklenmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, et al. KDIGO clinical practise guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:5-14.
2. Ateş K, Süleymanlar G, Seyahi N, ve arkadaşları. Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon 2017. Ankara: Miki matbaacılık; 2018. 1-131.
3. Couser WG, Johnson RJ. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int* 2014; 86:905-14.
4. Kitching AR, Hutton HL. The Players: Cells Involved in Glomerular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:1664-74.
5. Wiederrecht G, Lam E, Hung S, et al. The mechanism of action of FK-506 and cyclosporin A. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 696:9-19.
6. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today* 1992; 13(4):136-42.
7. Neipp M, Karavul B, Jackobs S, et al. Quality of life in adult transplant recipients more than 15 years after kidney transplantation. *Transplantation* 2006; 81(12):1640-4.
8. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23):1725-30.
9. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342:605-12.
10. Türkmen A. Transplantasyon Nefrolojisi. In: Çakır Ü, Posttransplant Erken Dönemde İmmüsupresif İlaç Yönetimi. Ankara: Buluş tasarım; 2016. 51-8.
11. Henrik E, Helio Tedesco-S, Alper D, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357:2562-75.
12. Ozan E, Sadi T, Sener Y, et al. Comparison of tacrolimus with a cyclosporin microemulsion for immunosuppressive therapy in kidney transplantation. *Turk J Urol* 2013; 39(1):16-21.
13. Fischer SA, Avery RK, AST Infectious Disease Community of Practice. Screening of Donor and Recipient Prior to Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2009; 9:7-18.
14. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, et al. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant* 2013; 18:195-204.
15. Lee JR, Bang H, Dadhania D, et al. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplantation* 2013; 96:732-8.
16. Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. *Am J Transplant* 2006; 6(9):2000-5.

17. Abbott KC, Hypolite IO, Viola R, et al. Hospitalizations for cytomegalovirus disease after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol* 2002; 12(6):402-9.
18. Luan FL, Samaniego M, Kommareddi M, et al. Choice of induction regimens on the risk of cytomegalovirus infection in donor-positive and recipient-negative kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010; 12:473-9.
19. Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, et al. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transplant* 2000; 14:136-8.
20. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Meta-analysis of observational studies: hepatitis C and survival after renal transplant. *J Viral Hepat* 2014; 21:314-24.
21. Chen SY, Suaya JA, Li Q, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection* 2014; 42:325-334.
22. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1266-77.
23. US Renal Data System. *USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD 2008.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52.
25. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 1998; 53:217-22.
26. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17:365-70.
27. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, et al. Bone Disease after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:1282-96.
28. Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE. Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int* 2003; 63:1187-94.
29. Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Nafar M, et al. Erythrocytosis after renal transplantation: review of 101 cases. *Transplant Proc* 2005; 37:3101-2.
30. Razeghi E, Kaboli A, Pezeshki ML, et al. Risk factors of erythrocytosis post renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19:559-63.
31. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3:178-85.
32. Hjelmesaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997; 64:979-83.
33. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, et al. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 2001; 72:1655-61.

- 34.** M 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*. 2005; 331(7520):810.
- 35.** Casez JP, Lippuner K, Horber FF, et al. Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1318-26.
- 36.** Corrodi P, Knoblauch M, Binswanger U, et al Pancreatitis after renal transplantation. *Gut* 1975;16:285-9.
- 37.** Asztalos L, Kincses Z, Berczi C, et al Acute pancreatitis after kidney transplantation. *Magy Seb* 2001; 54:91-4.



TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime katkıda bulunan, tecrübe ve bilgilerini aktaran, hekimlik sanatını sevdiiren başta babam Prof. Dr. Mustafa Güllülü, annem Prof. Dr. Sümeyye Güllülü ve Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecinde emeğini, desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Nefroloji Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Abdülmecit Yıldız'a,

Hasta verilerinin istatistiksel olarak yorumlanmasında bana yol gösteren ve yön veren, destek olan değerli öğretim üyesi Doç. Dr. Gökhan Ocakoğlu'na,

Verilerin toplanması ve nakil hastalarına ulaşım konusunda yardımlarını esirgemeyen İlknur Arslan ve Kerem Selimoğlu'na,

Hayatımın her aşamasında kayıtsız şartsız daima yanımda olan annem, babam ile kardeşlerim Zeynep Güllülü ve Ayşe Güllülü'ye,

Hayatıma bambaşka bir anlam katan, bu süreçte her türlü nazımı çeken sevgili eşim Sinan Murat Boz ve ailesine,

Birçok konudaki desteklerinden ötürü başta Uzm. Dr. Ahmet Bilgehan Şahin olmak üzere tüm uzmanlarımıza,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm çalışma arkadaşlarıma destekleri için teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Bursa'da doğdum. İlköğrenimimi Özel Bursa Tan Eğitim Kurumlarında tamamladıktan sonra liseyi Özel Tan Fen Lisesi'nde okudum. 2007-2015 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitimime devam ettim. Haziran 2015'ten itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi hekim olarak ihtisasıma devam etmekteyim.

Dr. Saide Elif GÜLLÜLÜ BOZ