

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI MEYDANA GELEN
ERİTROSİTOZ SIKLIĞININ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. FATMA ÖZGE KAYHAN KOÇAK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MUSA BALI**

**ANKARA
HAZİRAN 2015**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI MEYDANA GELEN
ERİTROSİTOZ SIKLIĞININ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. FATMA ÖZGE KAYHAN KOÇAK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MUSA BALI**

**ANKARA
HAZİRAN 2015**

KABUL ONAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAV TUTANAĞI

Adı ve Soyadı	FATMA ÖZGE KAYHAN KOÇAK
Baba Adı	MEHMET
Doğum Yeri/Tarihi	ADANA/CEYHAN - 18/11/1985
Diploma Tarihi / Diploma No	2010 - 20102796
Mezun Olduğu Fakülte	ESKİŞEHİR/ OSMANGAZİ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Renal transplantasyon sonrası meydana gelen eritrositoz sıklığının ve risk faktörlerinin araştırılması

TEZ SAVUNMA TARİHİ: 02/06/2015

JÜRİ KARARI: Dr. Fatma Özge KAYHAN KOÇAK'ın yukarıda başlığı yazılı tezi komisyonumuzca incelenmiş ve yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Musa BALI
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İMZA

ÜYE

Prof.Dr. Galip GÜZ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İMZA

ÜYE

Prof.Dr.Siren SEZER
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İMZA

ÖNSÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tez çalışmamın her aşamasında bilgi birikimi ve katkılarıyla bana destek olan Anabilim Dalı başkanımız ve tez danışmanım olan Prof. Dr. Musa BALI'ye başta olmak üzere uzmanlık eğitimime katkıda bulunan, tecrübe ve bilgilerini aktaran tüm öğretim üyelerine,

Heyecanıma ortak olan ve beni sürekli motive edip varlığı ile destek olan arkadaşım Arş. Gör. Esra KAYACAN'a,

Tanıştığımız günden beri bana her daim destek olup sonsuz sabrı için eşim Burak KOÇAK'a ve varlığıyla hayatımı anlamlandıran oğlum Kayhan Ata KOÇAK'a,

Ve beni bugünlere getiren , tüm kararlarımda yanımda olup mutluluk ve huzur kaynağım olan sevgili annem Ayşe KAYHAN , babam Mehmet KAYHAN ve kardeşim Sait KAYHAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Fatma Özge KAYHAN KOÇAK

İÇİNDEKİLER

Kabul Onay.....	i
Önsöz.....	ii
İçindekiler.....	iii
Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini.....	viii
Tablolar Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. KBH evrelemesi	7
2.1.3. Etyoloji	8
2.1.4. Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı.....	10
2.1.5 KBH da Renal Replasman Tedavisi	15
2.2. Böbrek Nakli	17
2.2.1. Böbrek Naklinin Tarihçesi ve Önemi.....	17
2.2.2. Epidemiyolojik Bilgiler	19
2.2.3. Verici tipi.....	20
2.2.4. Böbrek Nakli Kontraendikasyonları.....	23
2.3 İmmünyüpresif Tedavi.....	24
2.3.1. İlaçların Sınıflandırılması.....	25
2.3.2. İmmünyüpresif İlaçların Etki Mekanizmaları ve Yan Etkileri	26

2.4.1. Greft komplikasyonları.....	33
2.4.2. Cerrahi ve Ürolojik Komplikasyonlar.....	35
2.4.3. Enfeksiyöz Komplikasyonlar	36
2.4.4. Posttransplant Diyabetes Mellitus Gelişimi - New Onset Diabetes After Transplantation (NODAT)	38
2.4.5. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	39
2.4.6. Malignite	40
2.4.7. Posttransplant Eritrositoz Gelişimi (PTE).....	42
2.5. Böbrek Nakli Sonrası Hasta Sağ Kalımı	44
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	46
3.1. Hastalar.....	46
3.2. Verilerin Toplanması.....	46
3.3. Hastaların Gruplandırılması	47
3.4. Verilerin İstatistiki Değerlendirilmesi.....	48
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	64
6. KAYNAKLAR.....	75
7. ÖZET.....	83
8. SUMMARY	84
9. ÖZGEÇMİŞ.....	85

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACEİ:	Angiotensin-converting enzim <i>inhibitörü</i>
ACR:	albümin kreatinin oranı
ADA:	Amerikan Diyabet Birliği
AER:	Albümin excretion rate albumin atılım oranı
ARB:	Anjiotensin Reseptör Blokörü
ATG :	Anti-timosit Globulin
ATN:	akut tübüler nekroz
AZA :	Azatioprin
BKV :	BK virüs
CMV:	Sitomegalovirüs
CREDIT :	Chronic REnal Disease In Turkey /Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması
CSA :	Siklosporin-A
DGF :	Delayed graft function /Gecikmiş greft fonksiyonu
DM:	Diabetes Mellitus
DNA:	Deoksiribonükleik asit
eGFR :	Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hızı
EPO:	Eritropoetin
FDA:	Food and Drug Administration
GFH:	Glomeruler Filtrasyon Hızı
GN:	Glomerulonefrit

GÜTF :	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
HT:	Hipertansiyon
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KDİGO:	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MDRD ;	Modification Of Diet In Renal Disease
MMF :	Mikofenolat Mofetil
mTOR :	Mammalian Target of Rapamycin
NKF-K/DOQI;	National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NODAT :	Posttransplant Diyabetes Mellitus Gelişimi - New Onset Diabetes After Transplantation
NSAİİ :	non-steroid anti-inflamatuvar ilaç
Patent2 :	Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması / Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey
PTE;	Posttransplant Eritrositoz
RAAS:	Renin Anjiotensin Aldesteron Sistemi
RRT:	Renal Replasman Tedavisi
ODPBH:	Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
OGTT:	Oral glukoz tolerans testi
OKB:	Ortalama kan basıncı
SDBY:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
USRDS :	United States Renal Data System /ABD Böbrek Verileri Kayıt Sistemi

TND: Türk Nefroloji Derneği
TURDEP-II: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji alışması
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu.....	6
Şekil 2. TND verilerine göre Türkiye’de renal replasman tedavisi gören hastaların yıllar içinde milyon nüfus başına insidans ve prevalansındaki değişim.....	12
Şekil 3. ABD Renal Veri Sistemi 2013 yılı raporuna göre çeşitli ülkelerde diyabete bağlı son dönem böbrek yetmezliğinin insidansı.....	14
Şekil 4. Türkiye’de böbrek transplantasyon sayıları	18
Şekil 5. Türkiye’de 2013 yılı sonunda renal replasman tedavi yüzdeleri.....	19
Şekil 6. Türkiye’de canlı vericilerden yapılan böbrek nakillerinde akrabalık durumunun yıllar içindeki değişimi	21
Şekil 7. Türkiye’de yapılan böbrek nakillerinde kadaverik nakil oranı	22
Şekil 8. İmmüsupresif ilaçlar ve etki yerleri	27
Şekil 9. CMV tedavisi ile PTE arasındaki ilişki	57
Şekil 10. Antikoagulan tedavi alan hastalarda eritrositoz komplikasyonu görülme oranı	60

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri	4
Tablo 2. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri	5
Tablo 3. Kronik böbrek hastalığının evreleri	8
Tablo 4. Kronik böbrek hastalığının başlıca nedenleri	9
Tablo 5. TND Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre Türkiye’de diyalize yeni başlayan hastalarda etyolojik nedenlerin zamanla değişimi	10
Tablo 6. Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbüminüri ve kronik böbrek hastalığı prevalansları	13
Tablo 7. TND nin 2013 yılı verilerine göre Türkiye’de RRT uygulanan hasta sayıları	16
Tablo 8. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyon hastalarının yaş dağılımı.....	16
Tablo 9. Renal transplantasyon hastalarında primer etyoloji	20
Tablo 10. İmmünesupresif ilaçlar ve gruplandırılması.....	26
Tablo 11. İmmünesupresif ilaçların etki ve yan etkileri.....	32
Tablo 12. Posttransplant dönemde gelişebilen başlıca komplikasyonlar	32
Tablo 13. Nakil sonrası böbrek hastalığı tekrar oranı ve bu nedenle greft kayıp riski	34
Tablo 14. NODAT için risk faktörleri	38

Tablo 15. Hastaların dermografik ve klinik özellikleri	53
Tablo 16. Hastaların laboratuvar değerleri	55
Tablo 17. Hastaların kullandığı immunsupresif tedaviler	56
Tablo 18. Eritrositoz komplikasyon yüzdeleri.....	58
Tablo 19. Hastalarda antikoagulan tedavi ve eritrositoz nedeniyle başlanan tedavi durumu.....	59
Tablo 20. Antikoagulan tedavi alan hastalarda komplikasyon durumu	60
Tablo 21. PTE görülen hastalarda komorbidite durumu	62
Tablo 22. Nakil sonrası böbrek biopsi sonuçları	63

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Posttransplant eritrositoz (PTE) ; başarılı bir renal transplantasyon sonrası hemoglobin düzeyinin 17 gr/dl 'nin üzerine veya hematokrit düzeyinin %51'in üstüne çıkması olarak tanımlanmıştır (1). Posttransplant eritrositoz, renal transplantasyonun iyi bilinen bir komplikasyonudur ve 20 yılı aşkın süredir rapor edilmektedir (2). Posttransplant eritrositoz, renal transplant hastalarının %5-15'inde görülen yaygın bir komplikasyondur (3). Posttransplant eritrositozun nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak eritropoetin'e (EPO) bağlı olan ya da bağlı olmayan mekanizmalardan şüphelenilmektedir (3).

Posttransplant eritrositoz; genelde başarılı bir renal transplantasyon sonrası 8-24 ay içinde gelişir ve yedi yıla kadar uzayabilir (4). Hastaların dörtte birinde posttransplant eritrositoz görülmesi takiben 2 yıl içinde kendiliğinden düzelme olur, geriye kalan dörtte üçünde ise yıllar içinde sadece rejeksiyon nedeniyle renal fonksiyonun yitirilmesi sonucu düzelme görülür (4).

Posttransplant eritrositoz etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Yaş, hipertansiyon (HT) öyküsü, diabetes mellitus (DM) varlığı, nakil öncesi hematokrit düzeyi, transplantasyon öncesi kan transfüzyonu, greft fonksiyonu ile eritrositoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (5). Transplante böbrekteki arter stenozu, non-fonksiyone böbreğin çıkarılmaması, transplantasyon öncesi yeterli eritropoez, sigara, kullanılan immunsupresif ilaçların dozu ve grubu, antihipertansif tedavi, diüretik kullanımıyla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Erkek hastalarda ve polikistik böbrek hastalığı nedeniyle renal transplantasyon olanlarda daha yaygın

görülmektedir. Sigara mutlak bir faktör olarak kabul edilmese de önemli bir sorundur (5). Bazı çalışmalarda kortikosteroid ve siklosporin bazlı immunsupresif tedavi alan hastalarda posttransplant eritrositozun daha sık görüldüğü gözlenmiştir (6). İmmunsupresif tedavi ile posttransplant eritrositoz ilişkisini araştıran bir çalışmada siklosporin tedavisi alan hastalarda azatioprin alan hastalara göre daha sık posttransplant eritrositoz meydana geldiği görülmüştür (7). Renal transplantasyon hastalarında kalsiyum düzeyi ile posttransplant eritrositoz ilişkisini araştıran başka bir çalışmada ise hiperkalsemisi olan hastalarda posttransplant eritrositoz sıklığı arttığı belirtilmiştir (8).

Diğer eritrositoz formlarında olduğu gibi posttransplant eritrositozu olan hastaların yaklaşık %60'ında halsizlik, baş ağrısı, yüzde kızarıklık, uyuşukluk ve baş dönmesi gibi yakınmalar meydana gelmektedir. %10-30 olguda tromboembolik olaylar görülmektedir (9) ve bunların %1-2si ölümlerle sonuçlanmaktadır.

Posttransplant eritrositoz ancak hematokrit %55 in üstüne çıktığında tedavi edilmektedir. Posttransplant eritrositoz tedavileri arasında flebotomi ve teofilin kullanımı bulunmaktadır fakat flebotomi de demir eksikliği görülmesi gibi bu tedavilerin ciddi sonuçlar doğabileceği yan etkileri de mevcuttur. Teofilin çarpıntı yapabilir, diğer ilaçlarla etkileşebilir, bu nedenle seçilen tedavinin immunsupresif tedaviyle etkileşmesi en aza indirilmelidir . Yapılan bazı çalışmalarda enalapril ve losartan kullanımının posttransplant eritrositozda hemotokritte gerileme sağladığı saptanmıştır (10) (11).

Renal transplantasyon olan hastalarda posttransplant eritrositoz önemli bir komplikasyondur ve hayatı tehdit eden sonuçlar doğurabilir. Yüksek riskli olan hastalar vizitlerde saptanarak bu hastalarda erken müdahale ile tromboembolik olaylar önlenir.

Çalışmamızda renal transplantasyon olan hastalarda posttransplant eritrositoz için hangi risk faktörlerinin önemli olduğunu, bu risk faktörlerinin değiştirilebilir olup olmadığını ve erken medikal tedavi ile tromboembolik olayların önlenirliğini araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım

Kronik böbrek hastalığı (KBH), temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisini dikkate almaksızın en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. 2012 yılında Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzunda (KDIGO) KBH'nın tanımında bazı değişiklikler yapılmıştır (12). Bu kılavuza göre KBH, 3 aydan uzun süredir devam eden, genel iyilik halini bozan bir böbrek hasarını gösteren böbrek yapı ve fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmıştır (**Tablo 1**), evre 3 olgular G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve albüminüriye dayanan KBH sınıflamasına eklenmiştir (**Tablo 2**).

Tablo 1. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri (12)

KBH Kriterleri (en az biri 3 aydan uzun süredir var olmalı)	
	Albüminüri (*AER $\geq 30 \text{ mg/24 saat}$; *ACR $\geq 30 \text{ mg/gr}$)
	İdrar sediment anormallikleri
	Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler
Böbrek hasarının belirteçleri	Histolojik olarak saptanmış anormallikler
	Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler
	Böbrek nakli öyküsü
GFH azalması	GFH $< 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$

*AER:albumin excretion rate albumin atılım oranı **ACR:albumin kreatinin oranı

Tablo 2. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri (12)

GFH Evreleri	GFH (ml/dk/1.73 m ²)	Tanımlar
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği
Albüminüri Evreleri	AER (mg/gün)	Tanımlar
A1	<30	Normal/ Yüksek Normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

KBH hastalarında prognoz; KBH etyolojisi , GFH düzeyi, albuminüri düzeyi ve diğer komorbid durumlara bakılarak öngörülebilmektedir. KDIGO kılavuzunda önerilen bu yeni sınıflama; KBH olan kişilerde; KBH komplikasyonu açısından tanı ve tedavi rehberi olarak kullanılabilir, yaşam kalitesini ölçebilecek ve olası komplikasyonları tahmin edilebilecek risk tabakalaması ihtiyacını karşılamaktadır (**şekil1**). KBH hastalarında; aynı risk gruplarında GFH ve albuminüri düzeylerine göre KBH seyirlerinin benzer rölatif riske sahip olduğu gözlenmiş olduğundan yola çıkılarak , bu risk tabakalaması hastaların izlenmesi, eğitimi ve uygun tedavilerin seçiminde bir kılavuz olarak kullanılacaktır (12).

				Persistan Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1,73 m ²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif - orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta - şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Şekil 1. GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu

Yeşil: Düşük risk (Böbrek hastalığının diğer belirtileri, kronik böbrek yetmezliği yoksa)

Sarı: Orta derecede artmış risk **Turuncu:** Yüksek risk **Kırmızı:** Çok yüksek risk

KBH nadiren geri dönüşümlüdür ve böbrek fonksiyonlarındaki azalma ilerleyicidir, KBH'ya neden olan olay ortadan kalksa bile böbrek fonksiyonlarındaki azalma devam etmektedir (13). Geride kalan nefronlarda ortaya çıkan hiperfiltrasyon ile GFH'da geçici olarak artış ortaya çıkmakta, ancak bu adaptasyon mekanizması ilerleyici glomerüler skleroz ve interstisyel fibrozis ile sonuçlanmaktadır (13).

2.1.2. KBH evrelemesi

Toplum sağlığını tehdit eden tüm hastalıklarda olduğu gibi KBH için de hastalığı tanımlamak ve sınıflandırmak; hekimler ile hastalar arasındaki iletişimde ortak bir dil oluşturulması ve dünya çapında ortak bir tanı, takip ve tedavi şeması çizilmesi için önem arz etmektedir. Bu sayede hastalığın evrelerine göre prevelansı, hastalık evresi ile klinik yansıması arasındaki ilişki, verilen tedavinin hastalığın progresyonu üzerine etkisi gibi parametreler daha objektif olarak takip edilebilmektedir (14). Ayrıca KBH'nın erken tanımlanması; progresyonu geciktirerek ya da önleyerek uzun dönem sağkalımı arttırıp ve renal replasman tedavisi (RRT) için ayrılan maliyeti azaltacaktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan büyük bir popülasyon çalışmasında, KBH'ından bir hastanın ölme olasılığının son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleme olasılığından 16 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (15) . Diyaliz tedavisine başlayan hastaları daha da kötü bir akıbet beklemekte ve hastaların yarıya yakını 5 yıl içinde kaybedilmektedir (16) .

NKF-K/DOQI, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)' den elde edilmiş olan ve serum kreatinin konsantrasyonundan yararlanarak tahmini GFR'yi bulan (eGFR) denklemin ve eGFR düzeyinin temel alındığı bir evrelemenin kullanılmasını önermektedir (13). **(tablo 3)**

Tablo 3. Kronik böbrek hastalığının evreleri (13)

Evre	Tanım	GFR (ml/dk/1.73 m ²)
	Yüksek riskli	>90 (KBH risk faktörleri)
1	Normal ya da artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	>90
2	Hafif azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede azalmış GFH	30-59
4	İleri derecede azalmış GFH	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15 /veya diyaliz

2.1.3. Etyoloji

KBH bir çok nedenle gelişebilmektedir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre ırka, yaşa ve cinsiyet dağılımına bağlı olarak farklılıklar göstermektedir.

ABD Böbrek Verileri Kayıt Sistemi verilerine (United States Renal Data System-USRDS) göre, SDBY'ne yol açabilen 50 farklı neden mevcuttur. Bu verilerde ilk üç sırada yer alan diyabet, hipertansiyon ve glomerülonefritler ülkemizdeki Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) ulusal kayıt sistemi verilerinde de ilk üç sırada yer almaktadır (17).

KBH'na neden olan hastalıklar **Tablo 4**'de sınıflandırılmıştır.

Tablo 4. Kronik böbrek hastalığının başlıca nedenleri (13)

Glomerulopatiler

Primer glomerüler hastalıklar

Fokal ve segmental glomeruloskleroz

Membranoproliferatif glomerulonefrit

Ig A nefropatisi

Membranöz nefropati

Sekonder glomeruler hastalıklar

Diyabetik nefropati

Amiloidozis

Postinfeksiyöz glomerulonefrit

Kollajen vasküler hastalıklar

Orak hücreli anemi

HIV ilişkili membranoproliferatif glomerulonefrit / nefropati

Tubulointerstisyel nefrit

İlaç hipersensivitesi

Ağır metaller

Analjezik nefropatisi

Kronik pyelonefrit

Hereditör hastalıklar

Polikistik böbrek hastalığı

Medüller kistik hastalık

Alport sendromu

Obstrüktif nefropatiler

Prostatik hastalıklar

Nefrolitiazis

Retroperitoneal fibrozis veya tümör

Konjenital nedenler

Vasküler hastalıklar

Hipertansif nefroskleroz

Renal arter stenozu

Ülkemizde SDBY nedenleri arasında diyabet ve hipertansiyon oranları zamanla giderek artmış, glomerülonefritlerin (GN) oranı ise azalmıştır (18) (**tablo 5**). 2012 yılı verilerine göre SDBY’li hastaların yüzde 64’ünde etyolojik neden diyabet veya hipertansiyondur (17) (**tablo 5**).

2013 yılında hemodiyalize yeni başlayan toplam hasta sayısı 8757’dir. Yeni hastalarda en önde gelen etyolojik faktör diabetes mellitusdur (% 36), bunu sırasıyla hipertansiyon (% 29), glomerülonefrit (% 6), polikistik böbrek hastalığı (% 3), piyelonefrit (% 2) ve amiloidoz (% 1) izlemektedir. Hastaların % 14’ünde primer hastalık nedeni aydınlatılamamıştır (18) (**tablo 5**).

Tablo 5. TND Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre Türkiye’de diyalize yeni başlayan hastalarda etyolojik nedenlerin zamanla değişimi (**18**)

Etyolojik Neden	1995	2000	2006	2012	2013
Diabetes mellitus	15,3	15,8	28,9	36,6	36
Hipertansiyon/Nefroskleroz	9,2	15,2	23,3	27,4	29
Glomerülonefrit	28,1	22,8	6,6	7,3	6
Tübülointerstisyel nefrit	12,0	4,8	3,9	2,7	2
Ürolojik hastalıklar	7,6	9,6	6,1	-	2
Kistik böbrek hastalıkları	5,2	4,4	5,3	4,2	3
Bilinen diğer nedenler	4,4	9,6	10,7	11,3	14
Nedeni bilinmeyenler	18,2	17,8	15,2	10,5	8

2.1.4. Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı

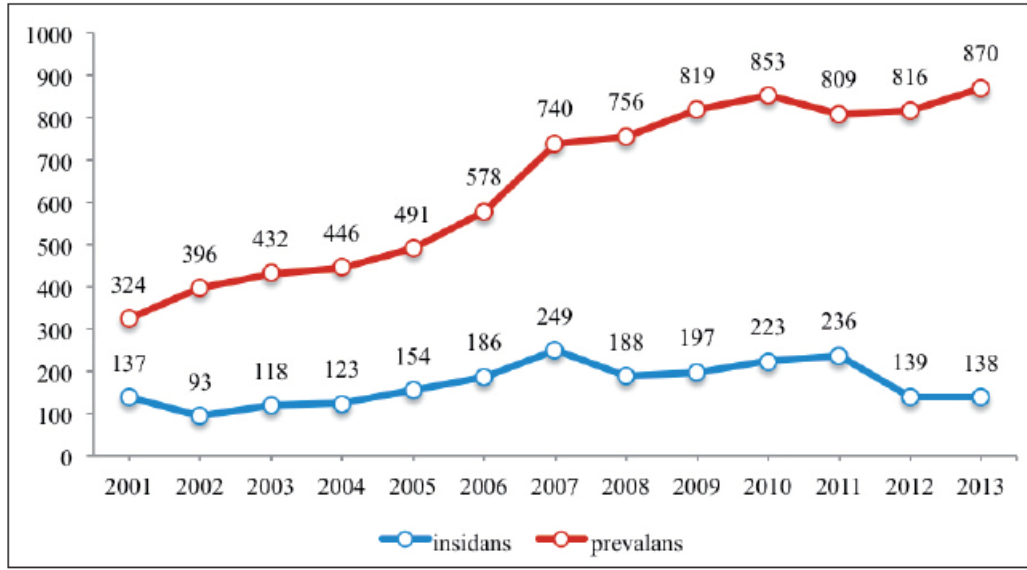
Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) dünyada ve ülkemizde yaygın görülen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaktadır. Erken saptandığında sıklıkla önlenabilir veya ilerlemesi geciktirilebilir olmasına karşın, farkındalığının ve erken tanısının

düşük olması birçok olguda buna olanak vermemektedir (19). Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından yapılan Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışmasına (CREDIT) göre ülkemizde KBH'nin farkındalığı yüzde 2'nin altındadır (20) . Yine TND'nin 2010 yılında 21 ilde gerçekleştirdiği Böbrek Sağlığı Otobüsü Projesinde hastalığın farkındalığı yüzde 5,7 bulunmuştur (18). Düşük farkındalık nedeniyle hastalık Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) evresine ilerlemekte, yüksek morbidite ve mortalite oranları ve kötü yaşam kalitesi ile hasta sağlığını, uygulanması gereken yüksek maliyetli diyaliz ve böbrek nakli tedavileri ile sağlık bütçesini ciddi olarak tehdit etmektedir (19).

2012 yılı sonu verilerine göre ülkemizde diyaliz uygulanan veya böbrek nakli yapılmış yaklaşık 62.000 hasta bulunmakta (20) ve toplam sağlık bütçesinin yüzde 5'den fazlası bu hastaların tedavisi için harcanmaktadır. Renal Replasman Tedavilerinin (RRT) sağlık bütçesinden aldığı pay diğer birçok ülkede de yüzde 5'in üzerindedir.

TND Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre ülkemizde SDBY'nin prevalansı giderek artmaktadır (18). TND'nin 2010 yılındaki yıllık kayıtlarına bakılacak olursa da Türkiye'deki son dönem böbrek yetmezliği insidansının 2000 yılından beri yaklaşık 4 kat , prevalansının ise 2 kat arttığı tespit edilmiştir (17). Türkiye'de 2001 yılında milyon nüfus başına 314 olan SDBY'li hasta sayısı yaklaşık 10 yıllık sürede 2,5 kattan fazla artarak 2012 yılında 816'ya ulaşmıştır (**Şekil 2**). 2013 yılında bakıldığında ise SDBY prevalansı milyon nüfus başına 870'e yükselmiş olup insidans ise milyon nüfus başına 138 olarak hesaplanmıştır (18). Toplumun yaş ortalamasının artarak yaşam süresinin uzaması ve Türkiye'de

diyabet görülme oranının artması SDBY sıklığındaki artışın en önemli iki nedenidir. **Şekil 2**'de Türkiye'deki son dönem böbrek yetmezliğinin yıllara göre prevalansı görülmektedir.



Şekil 2. TND verilerine göre Türkiye'de renal replasman tedavisi gören hastaların yıllar içinde milyon nüfus başına insidans ve prevalansındaki değişim (18)

Türkiye'de KBH prevalansı ile eşlik eden komorbid durumların sıklığı TND tarafından yapılan CREDIT çalışması ile ortaya konmuştur. 2010 yılında yayınlanan Türkiye'de 23 ilde 18 yaşın üzerindeki 10.748 bireyde yapılan CREDIT kohortunun birinci fazının sonuçlarına göre; Türkiye'deki genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı yüzde 15,7 dir ve hastaların yaşlarının artması ile KBH prevalansının da artış gösterdiği saptanmıştır (20). Altmış yaş altındaki hastalarda prevalans %11,5 iken altmış yaş ve üstünde %38,5'e yükseldiği gösterilmiştir (20). Bu sonuçlara göre, tüm ülkede yaklaşık 7,5 milyon KBH hastasının mevcut olduğu yani her 6-7 kişiden birinin KBH hastası olduğu tahmin

edilmektedir (20). GFH düşük (<60 ml/dk) olan hasta oranı ise yüzde 5,1 olup, bu da her 20 yetişkinden birisinde kritik düzeyde KBH olduğunu göstermektedir. Bu oranlara göre, KBH'nin ülkemizde yaklaşık 7,3 milyon erişkini etkilediğini ve bunlardan 2,4 milyon kişinin 60 ml/dk'nın altında GFH'ye (evre 3-5) sahip olduğu tahmin edilmektedir (20). Bu sonuçlar, KBH'nin dünyada olduğu gibi Türkiye'de de önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu kanıtlar niteliktedir. Üstelik ülkemiz için sorunun boyutu çok daha büyük görünmektedir (19).

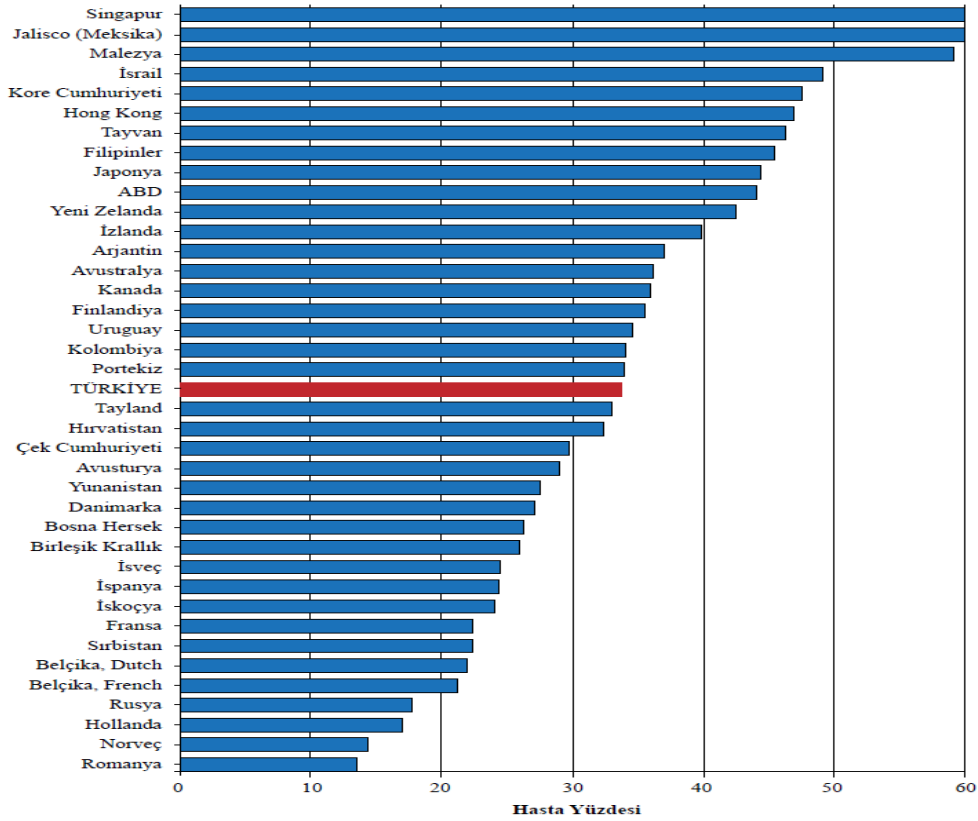
Tablo 6. Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbuminüri ve kronik böbrek hastalığı prevalansları (19)

Çalışma	Ülke	Tasarım	Olgu Sayısı	MA (%)	KBH (%)
NHANES III	ABD	KÇ/L	15.626	12	11
PREVEND	Hollanda	KÇ/L	40.000	7	-
NEOERICA	İngiltere	KÇ/Hizmet bazlı	130.226	-	11(K), 6(E)
HUNT II	Norveç	KÇ	65.181	6	10
EPIC-Nor folk	İngiltere	KÇ	23.964	12	-
MONICA	Almanya	KÇ	2.136	8	-
AusDiab	Avustralya	KÇ	11.247	6	10
TAIWAN	Tayvan	KÇ/L	462.293	-	12
Beijing	Çin	KÇ	13.925	-	13
Takahata	Japonya	KÇ	2.321	14	-
CREDIT	Türkiye	KÇ/L	10.748	10,2	15,7

KÇ: Kesitsel çalışma; L: Longitudinal çalışma; MA: Mikroalbuminüri; KBH: Kronik böbrek hastalığı; K: Kadın; E: Erkek

KBH'ya sebep olan etyolojik hastalıklar incelendiğinde; 2010 yılında yayınlanan TURDEP-II çalışmasında genel popülasyonda diyabetes mellitus (DM) prevalansı %13,7 olarak saptanırken (21), CREDİT çalışmasında %12,7 olarak saptanmıştır (20). Diyabetik nefropati tüm ırk ve etnik kökenlerde ilk

sırada yer almaktadır (Şekil 3). DM prevalansının KBH tanısı olan hastalarda ise iki katından daha fazla olacak şekilde arttığı gösterilmiştir (%26,6) ve ayrıca KBH evresinin artması ile DM prevalansının da artış gösterdiği izlenmiştir (20). Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 10 yıl içinde DM hasta sayısının 170.000.000 dan 340.000.000'a 2 kat artacağını ve 2030 da DM 'in 7. ölüm nedeni olacağını öngörmüştür, bu durum renal transplantasyon ihtiyacını da artıracaktır (22) .



Şekil 3. ABD Renal Veri Sistemi 2013 yılı raporuna göre çeşitli ülkelerde diyabete bağlı son dönem böbrek yetmezliğinin insidansı

Bir diğer major neden olan hipertansiyonun (HT) 2010 yılında yapılan CREDİT çalışmasına göre Türkiye'deki prevalansı %32,7 (20), 2012 yılında yayınlanan PatenT2 çalışmasında da %30.3 (23) bulunup bakıldığında benzer

oranda saptanmıştır. KBH evresinin ilerlemesi ile hipertansif hasta yüzdesinin artmakta olduğu son dönem böbrek yetmezliği için de bu değer %92,3 olduğu saptanmıştır (20). KBH için diğer risk faktörleri olan dislipidemi, obezite ve metabolik sendrom için de benzer değerler söz konusudur. Yani komorbid hastalığı veya durumu olanlarda KBH, olmayanlara göre anlamlı olarak daha sıktır (20).

2.1.5 KBH da Renal Replasman Tedavisi

SDBY böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz ve tama yakın kaybını ifade eden ve renal replasman tedavisi gerektiren, bu sağlanmadığı takdirde yaşamın sürdürülmesinin mümkün olmadığı bir durumdur.

Evre 5 KBH olarak da tanımlanan son dönem böbrek yetmezliğinin üç farklı tedavi şekli olup bu yönü ile de diğer organ yetmezliklerinden ayrılmaktadır. Renal replasman tedavisi (RRT) hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklinden oluşmaktadır. Ülkemizde de en sık uygulanan RRT tipi hemodiyaliz (% 79) olup, bunu transplantasyon (% 14) ve periton diyalizi (% 7) takip etmektedir (18). En yaygın kullanılan RRT tipi hemodiyaliz olsa da en iyi hasta sürvisi ve yaşam kalitesinde artış transplantasyon ile sağlanmaktadır (24) (25). Ayrıca tedavi masrafı açısından da en ekonomik tedavi böbrek naklidir (26). Böbrek nakli canlı ve kadavra vericiden yapılabilir. Kadavra vericiden yapılan nakillerin yaygınlaşması tercih edilse de, halen ülkemizde canlı vericiden yapılan nakiller ön plandadır. Başarılı bir böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda en kaliteli yaşamı sunmaktadır (27). Normal böbrek fonksiyonunun

sağlanması ile, metabolik anormallikler ve aneminin düzelmesi yanında hastaya seyahat ve iş açısından da serbestlik sağlanmaktadır (27). Tüm bunlara ek olarak böbrek naklinin hemodiyaliz ile kıyaslandığında, hastalarda uzun vadeli sağ kalımı da iyileştirdiği saptanmıştır (28).

Sağlık Bakanlığı ve TND verilerine göre 2013 yılı sonu itibarıyla ülkemizde 52.675 hemodiyaliz, 4.537 periton diyalizi ve 8.000 böbrek nakli olmak üzere RRT uygulanan yaklaşık 66.711 SDBY'li hasta bulunmaktadır (**tablo 7**) (18). SDBY ile takipli hastaların yaş dağılımları **Tablo 8**'de gösterilmiş olup yaş arttıkça RRT tedavi seçeneğinin diyaliz yönünde olduğu görülmektedir.

Tablo 7. TND nin 2013 yılı verilerine göre Türkiye'de RRT uygulanan hasta sayıları (**18**)

	Sayı	%
Hemodiyaliz	52.675	79
Periton diyalizi	4.537	7
Transplantasyon	9.465	14
Toplam	66.677	100,00

Tablo 8. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyon hastalarının yaş dağılımı

Yaş	0-19	20-44	45-64	65-74	75+
Hemodiyaliz (%)	0,9	15,8	42,6	24,3	16,5
Periton diyalizi (%)	8,0	31,2	43,1	13,5	4,6
Transplantasyon (%)	9,3	51,0	36,6	2,9	0,2

2.2. Böbrek Nakli

2.2.1. Böbrek Naklinin Tarihçesi ve Önemi

Hayvanlarda ilk deneysel böbrek nakli 1902 de Viyana'da Dr. Emerich Ulmann ve ABD'nde Alexis Carrel tarafından yapılmıştır (29). İnsanda kadavradan ilk böbrek nakli 1933 yılında Rusya'da yapılmıştır, başarılı ilk böbrek nakli ise tek yumurta ikizleri arasında 1954'te Harvard'da Dr. Joseph E. Murray tarafından yapılmıştır ve o zamana dek böbrek naklinde aşılammış bir sorun olan doku uyumsuzluğunu, Dr. Murray tek yumurta ikizleri arasında yaptığı böbrek nakli ile ilk defa aşmayı başarmıştır (30). Türkiye'de ise ilk böbrek nakli 1968 yılında İstanbul Tıp Fakültesi'nde yapılmışken, ilk başarılı canlıdan böbrek nakli Hacettepe Üniversitesi'nde 3 Kasım 1975 tarihinde Dr. Mehmet Haberal tarafından bir annenin oğluna bağışladığı böbreğin nakli ile gerçekleştirilmiştir. Ülkemizdeki ilk kadavradan böbrek nakli ise, 10 ekim 1978'de yine aynı ekip tarafından Almanya'dan gönderilen bir kadavra böbreğin bir Türk gencine nakledilmesi ile gerçekleştirilmiştir (31) .

Böbrek nakli, hastalara daha iyi yaşam kalitesi sağlaması ve yaşam süresine katkısının daha fazla olmasının yanı sıra maliyetinin de daha düşük olması nedeni ile diğer renal replasman tedavilerinden daha üstündür. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda yaşam beklentisi diyaliz hastalarından yaklaşık 3 kat daha fazla, ancak genel popülasyona göre daha düşüktür (16) .

Konuyu bir de maliyet açısından ele alacak olursak böbrek nakli ilk yıl daha maliyetli gibi gözükse de takip eden yıllarda toplam maliyetin daha düşük

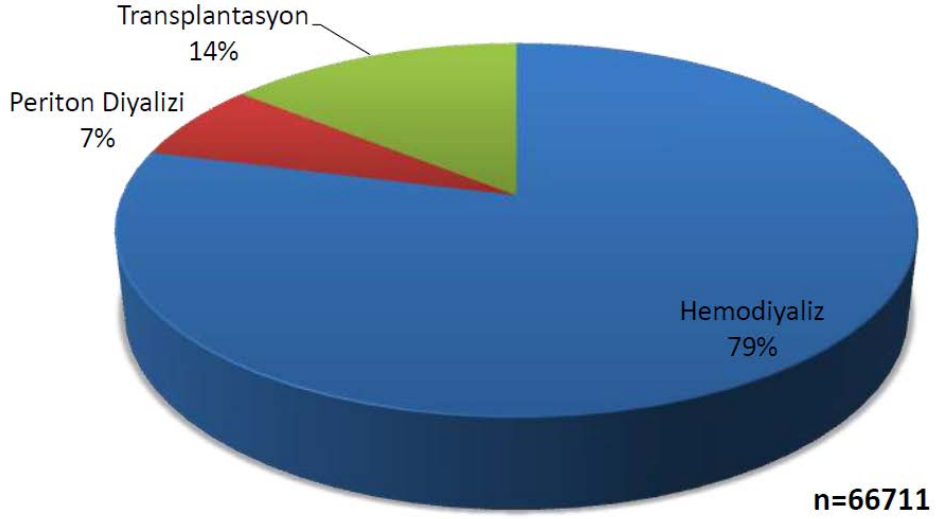
olduğu açıkça ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde Utaş C. ve arkadaşları (ark) tarafından 2008 yılında yapılan analize göre hemodiyalizin hasta başına yıllık maliyeti 15.917 \$, ilaçlar dahil 24.242 \$; periton diyalizinin hasta başına yıllık maliyeti ise 15.143 \$, ilaçlar dahil 18.418 \$'dır (32). Buna göre ülkemizde diyaliz tedavilerinin yaklaşık yıllık maliyeti 1,5 milyar dolardır. Böbrek transplantasyonu ilk 2 yıl diyalize eş değer bir maliyete sahip olmakla beraber, ikinci yıldan sonraki maliyeti yarıya düşmektedir (19).

İşte tüm bu nedenlerden ötürü son dönem böbrek yetmezliğinin en seçkin tedavisi böbrek naklidir. Nitekim ülkemizde de böbrek nakli yapılan hasta sayısının yıllar içerisinde artış gösterdiği gözlemlenmiştir. **Şekil 4**'te TND nin yayınladığı 2002-2012 yılları arasındaki nakil yapılan hasta sayısına ait veriler görülmektedir (18).

yıl	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2011
tx	550	605	775	926	929	1302	1665	2362	2495	2955	2903

Şekil 4. Türkiye'de böbrek transplantasyon sayıları (18)

Diğer renal replasman tedavileri ile kıyaslandığında böbrek naklinin ülkemizde %12'lik bir paya sahip olduğu görülmüştür. **Şekil 5**'te Türkiye'de 2013 yılı sonundaki renal replasman tedavilerinin dağılımı görülmektedir (18).



Şekil 5. Türkiye’de 2013 yılı sonunda renal replasman tedavi yüzdeleri

2.2.2. Epidemiyolojik Bilgiler

Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemine göre Türkiye’de tüm son dönem böbrek yetmezliği olan hasta sayısı 60.000 , böbrek nakli için bekleme listesinde olan hasta sayısı 20.000-30.000 ve bu listeden nakil yapılan yıllık hasta sayısı 300 civarındadır. 2013 yılında Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2944 hastaya böbrek nakli yapılmıştır. Yine aynı kayıtlardan alınan bilgiye göre böbrek nakillerinin %80,1’i canlı vericilerden , %19,9’u kadavra vericiden yapılmıştır. ABD’nin verilerine göre ise 2009 yılı itibari ile böbrek nakli için bekleme listesinde olan 90.000 hasta varken, bu hastaların 16.829’una böbrek nakli yapılmıştır (18) .

Bununla birlikte Türk Nefroloji Derneği’nin kayıt sistemine göre Türkiye’de böbrek nakli yapılan hastalardaki primer etyolojiler arasında nedeni bilinmeyen hastalar dışarıda tutulacak olursa diyabete mellitus ve hipertansiyonun

ön sırada yer aldığı görülmüştür. Nakil yapılan hastalardaki primer etyolojiler **tablo 9** 'da gösterilmiştir (18) .

Tablo 9.Renal transplantasyon hastalarında primer etyoloji (18)

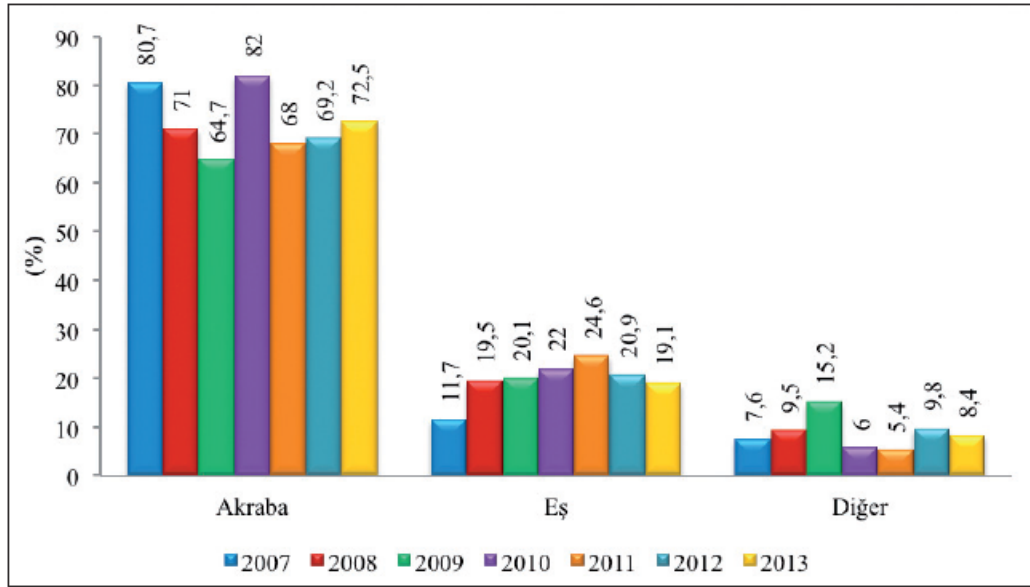
Etyoloji	Görülme yüzdesi
Hipertansiyon	17.6
Glomerulonefrit	12.9
Diabetes mellitus	9.4
Polikistik böbrek hastalığı	4.5
Amiloidoz	2.5
Tubulointerstisyel nefrit	1.6
Renovaskuler hastalık	0.1

TND'nin 2014 yılında yayınladığı RRT özet raporunda ; böbrek nakli yapılan hasta grubuna bakıldığında alıcıların % 64,5'i erkek olup, yaş dağılımlarının 20-44 yaş aralığında yoğunlaştığı dikkat çekmektedir (18). Organ nakli öncesi hastaların % 66,6'sında hemodiyaliz, % 9,9'unda periton diyalizi tedavisi uygulanmıştır, % 23,6'sına ise pre-emptif transplantasyon yapılmıştır (18).

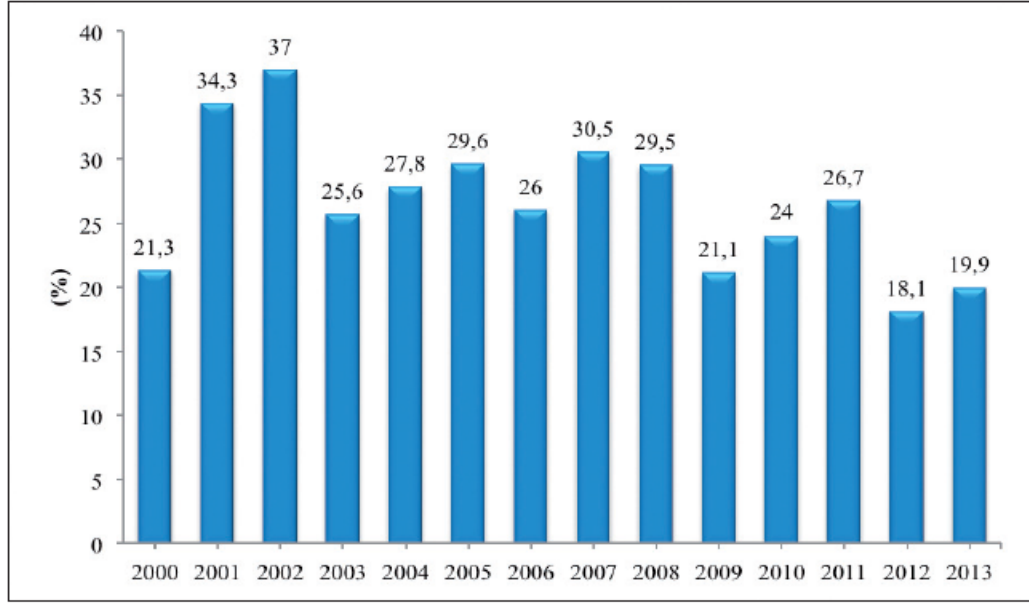
2.2.3. Verici tipi

Böbrek nakli, beyin ölümü gerçekleşmiş kadavradan veya akraba, akraba dışı ve çapraz nakil şeklinde canlı vericiden yapılabilmektedir. Kadavra verici sayısı milyon nüfus başına ülkemizde 1-2 iken ABD'de bu sayı 35 saptanmıştır (16).

Bekleme listesindeki hasta sayısında hızla artış izlenmesinden dolayı kadavra vericinin bu ihtiyacı karşılaması olanaksızdır, bu durumda da canlı vericiler devreye girmektedir. Canlı vericiler içinde birinci derece akrabalar (% 48,8) ilk sırada yer almaktadır, bunu sırasıyla eşler (% 19) ve ikinci derece akrabalar (% 17,3) izlemiştir (18). Canlı verici tiplerinin yıllar içinde değişimi **Şekil 6**'da görülmektedir. Ayrıca genellikle % 20-30 bandında seyreden kadavra verici oranının % 19,9'e gerilemesi arzu edilmeyen bir durumdur (**Şekil 7**) (18).



Şekil 6. Türkiye’de canlı vericilerden yapılan böbrek nakillerinde akrabalık durumunun yıllar içindeki değişimi (18)



Şekil 7. Türkiye’de yapılan böbrek nakillerinde kadaverik nakil oranı (18)

Canlı verici ile yapılan böbrek naklinin kadavra ile nakile göre avantajları aşağıda sıralanmıştır (33);

- Operasyon zamanlamasının yapılabilmesi
- Alıcı ve vericinin optimum hazırlanması
- Kısa iskemi süresi
- Düşük oranda primer nonfonksiyon
- Böbreğin daha erken fonksiyon görmesi
- Daha iyi kısa dönem sonuçları (greft yaşam oranı %95 karşın %90)
- Daha iyi uzun dönem sonuçları (greft yarı ömrü 12-20 yıla karşın 10-12 yıl)

2.2.4. Böbrek Nakli Kontraendikasyonları

KBH'lı hastaların tamamına yakını böbrek nakli için adaydır. Kimlere böbrek nakli yapılamayacağı ise aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir.

Böbrek Naklinin Kesin Kontraendikasyonları (33);

- Non-melanom cilt kanseri dışındaki aktif kanser hastalığı
- Aktif infeksiyon veya kronik tedavi edilmemiş infeksiyon
- Aktif tüberküloz
- Yeni geçirilmiş myokard enfarktüsü
- Ciddi kardiyomyopati
- Siroz veya ileri derecede karaciğer fibrozisi
- Aktif vaskülit veya glomerulonefrit
- Düzeltilemez alt üriner sistem hastalığı
- Primer oksalozis
- Aktif madde bağımlılığı
- AIDS
- Kontrol altında olmayan psikiyatrik hastalık
- Beklenen yaşam süresinin bir yıldan daha kısa olması
- Hastanın nakil sonrası ilaçları almasındaki ekonomik sorunlar
- Tedavilere uyumsuzluk

2.3. İmmünsüpresif Tedavi

Organ naklindeki başarı, büyük oranda immun nedenlere bağlı allogreft reddini önleyen immunsüpresyon tedavilerinin ilerlemesine bağlı olarak artmıştır. 1962 yılına kadar, yüksek doz steroidler, tüm vücut ışınlaması veya duktus torasikus drenajı gibi, yüksek dozda non spesifik immünsüpresiflerin kullanılmasına rağmen, böbrek allogreftlerinde nakil sonrası erken dönem veya 6 ay içinde akut red gelişmiştir. 1962 ile 1982 arasında, azatioprin ve prednizolon tedavisi kadavra böbrek transplantlarında bir yılda %60 greft sağ kalımıyla sonuçlanan, kısmen etkin ve ucuz tedavi sağlamışlardır (29). 2014 yılında TND tarafından yayınlanan merkez temelli verilere dayanan raporda yeni yapılan nakillerin prognozu 730 hastanın verilerine göre değerlendirilmiş olup, hastaların büyük kısmında (% 85,3) birinci yıl sonunda kreatinin değerleri 2 mg/dl'nin altında seyretmiştir, ancak diyalize dönen (% 2,7), ölen (% 4,0) veya greft fonksiyonu iyi olmayan (% 7,3) hastaların toplamı % 10'un üstündedir. ABD'nde nakil hastalarında 1 yıllık sağkalım canlı vericisi olanda %95 kadavra vericisi olan da %89 iken 5 yıllık sağ kalım sırasıyla %80 ve %67 ye düşmektedir (34).

İmmunsüpresyon tedavide temel amaç, en az yan etkiyle, grefte karşı farmakolojik spesifik bir tolerans oluşturarak red olayının oluşumunu (Antijeni tanıma-kostimulasyon-proliferasyon) engellemektir. Günümüzde kullanılan immünsüpresif tedavilerin selektif özellikleri gittikçe artmaktadır. İlaçların tek başına kullanılmaları istenmeyen yan etkilerini arttırmaktadır. Farklı grup ilaçların kombine kullanımları hem sinerjik etki sağlanmakta, hem de doz azaltımını

mümkün kılarak istenmeyen yan etkileri önlemekte, böylece optimal greft yaşamı ve transplantla yaşamın kalitesinde artma mümkün olmaktadır.

Bütün Başarılı İmmüsupresif Protokollerin Ortak Hedefleri:

- 1- T hücre aktivasyonunu önlemek
- 2- Sitokilerin yapımına ya da sitokin-reseptor ilişkisiyle aktivasyon ve klonizasyona mani olmak
- 3- Endotel hücre aktivasyonunu, antijen ekspresyonunu önlemektir.

2.3.1. İlaçların Sınıflandırılması

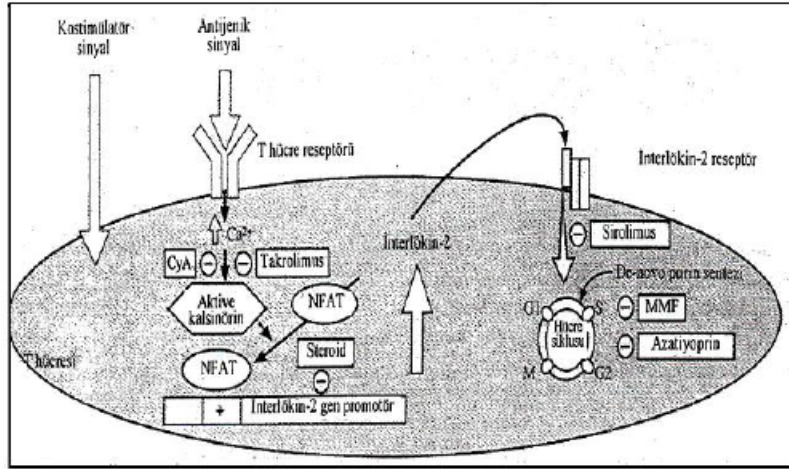
Nakil sonrası hastalara genellikle doku uyumları ve Panel Reaktif Antikor düzeylerine göre ilaç yan etkilerini minimum düzeyde tutabilmek amacı ile farklı immüsupresif ajanlar verilmektedir. İmmüsupresif tedavi, günümüzde organ nakli konusunda en hızlı ve yoğun gelişmelerin yaşandığı bir alandır (35). Günümüzde organ naklinde kullanımda olan çok sayıda immüsupresif ilaç vardır, bunlar **Tablo 10**'de gösterilmiştir.

Tablo 10. İmmünespresif ilaçlar ve gruplandırılması

Kortikosteroid	Prednizolon
	Prednizon
	Metil prednizolon
Anti-proliferatif İlaçlar	Azatioprin
	Mikofenolat mofetil
	Mikofenolat sodyum
Kalsinörin İnhibitörleri	Siklosporin-A
	Takrolimus
Proliferasyon Sinyal İnhibitorleri	Sirolimus
	Everolimus
Poliklonal Antikorlar	Anti-lenfosit globulin (ALG)
	Anti-timosit globulin (ATG)
Monoklonal Antikorlar	Muromonab-CD3
	Basiliximab
	Daklizumab

2.3.2. İmmünespresif İlaçların Etki Mekanizmaları ve Yan Etkileri

Böbrek nakli sonrası kullanılan immünespresif ilaçları kullanım amaçlarına göre üç grupta toplamak mümkündür. Bunlar; 1)- İndüksiyon tedavisi, 2)- Rejeksiyon korunması ve idame tedavisi, 3)- Akut rejeksiyon tedavisi. İmmünespresif ilaçların T-lenfositlerde değişik etki mekanizmaları olup, bunlar **şekil 8** 'de gösterilmiştir.



Şekil 8. İmmünesupresif ilaçlar ve etki yerleri

2.3.2.1. İndüksiyon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

İndüksiyon tedavisi; nakillerden sonra başlangıçtan itibaren genellikle ilk hafta uygulanan tedavidir. Burada monoklonal veya poliklonal antikolar kullanılır. Bunlar anti-lenfosit globulin, anti-timositglobulin, muromonab (orthoclonal) CD3 (OKT3) ile interlökin-2 (IL-2) reseptör blokerleri (basiliksımab, daklizumab) olarak sıralanabilir. Günümüzde genellikle Basiliksımab veya anti-timositglobulin tedavisi tercih edilmektedir.

Basiliksımab: T lenfositlerin yüzeyinde antijen sunumuna yanıt olarak beliren interlökin-2 reseptörlerinin α -zincirine (CD25 antijeni) karşı geliştirilmiş bir antikordur. İnterlökin-2 reseptörlerini taşıyan aktif T lenfositleri üzerindeki CD25 reseptörüne spesifik olarak yüksek affinite ile bağlanırlar (ref). Böylece T-hücre proliferasyonu için sinyal ödevini gören, interlökin-2'nin bağlanmasını engellerler. Bu ilacın en önemli dezavantajı maliyetlerinin yüksek oluşudur.

Basiliximab indüksiyon tedavisinde genellikle 0. ve 4. günde uygulanmaktadır (36).

Anti-timositglobulin (ATG): Genellikle at veya tavşandan elde edilir ve immüsupresif etkinliği oldukça yüksektir. ATG lenfositlerde komplemana bağlı hücre ölümünü sağlar ve lenfosit fonksiyonlarını baskılar, supresör hücrelerin sayısını arttırır (37). Bazı alerjik reaksiyonlara yol açmaları ve güçlü miyelosupresif olmaları en önemli yan etkileri arasındadır.

2.3.2.2. Rejeksiyon Tedavisi ve Proflaksisinde Kullanılan İmmüsupresif İlaçlar

Kortikosteroidler: Kortikosteroidlerin immüsupresif etki mekanizmaları tam olarak anlaşılmamış olsa da IL-2 üretimini baskılayarak, T hücre proliferasyonunu engelledikleri düşünülmektedir. Yine bu ilaçlar IL-1 ve IL-6 gen indüksiyonunu ve monositlerin inflamasyon alanına göçünü engellerler (38). Steroidler, 1980'lerin başlarında immüsupresif tedavinin temelini oluşturmuştur. Günümüzde bu ilaçlar halen hem indüksiyon, hem idame tedavi hem de rejeksiyon tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Her organ nakli merkezinin kendi deneyimlerine göre bir steroid uygulama protokolü vardır. Steroidler immüsupresyonu sağlamada oldukça etkili olmasına karşın, yan etkileri oldukça fazladır. Bunların en önemlileri hipertansiyon, diyabet, infeksiyonlara yatkınlık, aseptik nekroz, osteoporoz, Cushingoid görünüm ve akne olarak sıralanabilir (39).

Kalsinörin İnhibitörleri:

Siklosporin-A: Siklosporin-A (CSA) kalsiyuma bağımlı IL-2 üretimini engelleyen fungal kaynaklı siklik bir peptiddir. Hücre içinde siklofilin ile kompleks oluşturup kalsinörin isimli enzimin aktivitesini ve bu yolla nükleer faktör (NF-ATc) aktivasyonunu engeller. Yine CD4 (+) T hücrelerinden sitokin salınımını engeller ve böylece sitotoksik T hücre öncüllerinin oluşumu ve proliferasyonu baskılanır. İlk kez 1978 yılında kullanıma girmiş ve greft ömrünü uzatmada devrim yaratmıştır. Siklosporin-A'nın farmakokinetik özellikleri kişiler arasında önemli farklılıklar gösterebilir, bu nedenle verilecek olan ilaç dozu ilacın kan düzeylerine göre ayarlanır (40). Hasta takibinde daha önceki yıllarda 0. Saat serum düzeyi (C0) kullanılırken, günümüzde daha çok ilaç alındıktan 2 saat sonra bakılan serum düzeyine (C2) göre takip edilmektedir. CsA'nın en sık görülen yan etkileri; nefrotoksisite, malignite gelişimi, nörotoksisite, kılınma, gingival hipertrofi ve hepatotoksisitedir (41).

Takrolimus (FK506): Takrolimus, temel olarak CsA gibi kalsinörin inhibisyonu yoluyla immünsupresif etki gösteren bir makroliddir ancak CsA'den *invivo* olarak 100 kat daha etkindir. T lenfosit aktivasyonunu inhibe eder ve IL-2 gen transkripsiyonunu önler (42). Temel olarak hücrel immünite sistemini bloke eder. Takrolimus'un da verilecek olan dozu kan düzeylerine göre ayarlanır. Önerilen başlangıç dozu 0,1-0,2 mg/kg/gün şeklindedir. Bu doz 12 saat ara ile ikiye bölünür. Nakilden sonra ilk aylarda kan düzeyi 10-15 ng/dl ,daha sonraki aylarda da 5-10 ng/dl olarak tutulmalıdır. Takrolimus'un en sık görülen yan

etkileri nefrotoksisite, nörotoksisite, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyaredir.

Antiproliferatif Ajanlar

Mikofenolat mofetil / Mikofenolik asit : Mikofenolat Mofetil (MMF)'in aktif formu olan Mikofenolik asit (MFA) inozin monofosfat dehidrogenaz (İMPDH) enziminin selektif ve geri dönüşümlü inhibitörüdür. MMF invitro olarak T ve B hücre proliferasyonunu bloke eder, antikor oluşumunu engeller ve sitotoksik T hücre 16 oluşumunu inhibe eder (43). MMF kullanırken en sık görülen yan etkiler; lökopeni ve diyaredir, bu nedenle sık olarak ilaç doz değişikliğine gidilmektedir (44).

Azatioprin (AZA): Azatioprin (AZA), temel olarak replikasyon durumundaki DNA'yı durdurur ve pürin sentezini bloke eder (45). AZA doz bağımlı olarak kemik iliği supresyonu yapar. Ayrıca AZA kullanımına bağlı kolestatik hepatit, karaciğer yetmezliği ve nadiren hipersensitivite reaksiyonları görülebilir.

mTOR İnhibitörleri

Sirolimus: (C₅₁H₇₉NO₁₃): Sirolimus 1997 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından klinik kullanım için ve 2002 yılında da Avrupa'da siklosporin tedavisine destek ilaç olarak lisans almıştır. Nefrotoksik olmayan, rejeksiyon için geniş çaplı antiproliferatif etki gösteren bu ilacın siklosporinle sinerjistik olarak çalıştığı ve eş güçte olduğu bulunmuştur (46). Sirolimus

hidrofobik, lipofilik bir makrosiklik laktondur. Sirolimus bir Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) inhibitörüdür. TOR sitozolik bir enzimdir; T ve B lenfositlerinin çoğalması ve antikor üretiminde önemli role sahiptir. Sirolimus, FK bağlayıcı proteine ve daha sonra bu kompleks mTOR proteinine bağlanarak mTOR aktivasyonunu engeller (47). Bunun sonucunda IL-2 etkisi ile oluşacak T hücre çoğalması önlenir. Dengeli renal transplant hastalarında tekrarlanan dozlardan sonra terminal yarı ömrü 62 ± 16 saattir. Buna karşılık, etkinlik yarı ömrü daha kısa olup, ortalama sabit konsantrasyonları 5 -7 gün sonra oluşur. Sirolimus insan plazma proteinlerine % 92 oranında bağlanır. Sağlıklı gönüllülere tek doz [14C] sirolimus verildiğinde, radyoaktivitenin çoğunluğu (%91.1) feçes, az miktarı da (% 2.2) idrar yolu ile atılır. En sık görülen yan etkileri; hiperlipidemi, lökopeni, trombositopeni, diyare, yara iyileşmesinde gecikmedir.

Everolimus: Everolimus, mTOR inhibitörü grubundan bir immunsupresif ilaçtır. Etkinliğini T hücre siklusunda G1'den S fazına geçişin ilerlemesini önleyerek T hücre aktivitesini bloke ederek gösterir. Yan etki spektrumu sirolimusa benzerdir; metabolik, hematolojik, dermatolojik yan etkileri belirgindir.

Günümüzde kullanılan immunsupresif ilaçların etki ve yan etkileri **Tablo 11'** de özetlenmiştir.

Tablo 11. İmmünespresif ilaçların etki ve yan etkileri

	Siklosporin	Takrolimus	Sirolimus/ everolimus	Azatioprin	MMF/MFA	kortikosteroid
İmmünespresif etki	+++	+++±	+++±	++	++	+
Nefrotoksisite	++	++	-	-	-	-
Nörotoksisite	+	++	-	-	-	-
Kıllanma	++	-	-	-	-	++
Diabet gelişimi	+	++	-	-	-	++
Diare	-	+	+	-	++	-
Hepatotoksisite	±	±	+	+	-	-
Kemik iliği supresyonu	-	-	+	+	+	-

2.4. Böbrek Nakli Hastalarında Gelişen Komplikasyonlar

Posttransplant dönemde gelişen komplikasyonlar erken dönem ve geç dönem komplikasyonlar olarak iki gruba ayrılabilir (**tablo 12**)

Tablo 12. Posttransplant dönemde gelişebilen başlıca komplikasyonlar

ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLAR	GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLAR
Graft fonksiyonunda gecikme	Hiperlipidemi ve Ateroskleroz
Graft fonksiyonunda bozulma	Malignite
İnfeksiyon	Kronik allograft nefropatisi
Diabetes Mellitus	Hiperürisemi ve gut gelişimi
Hipertansiyon,kardiyovasküler komplikasyonlar	Kemik ve mineral metabolizmasına ait komplikasyonlar
Gastrointestinal komplikasyonlar	Posttransplant eritrositoz

2.4.1. Greft komplikasyonları

2.4.1.1. Gecikmiş greft fonksiyonu (DGF)

Nakilden günler ya da haftalar sonra fonksiyonu başlayan, sınırdaki fonksiyon gören nakil böbrekler için kullanılan bir terimdir. Sıklığı %10-50 arasında değişir. Nakil hastasının kendi böbreklerinden yeterli rezidü idrar yok ise hacim yükü , hiperkalemi, üremi nedeniyle geçici diyaliz ihtiyacı duyulabilir. DGF değerlendirilmesi sistematik yaklaşımla prerenal, intrinsek, postrenal olarak gruplandırılabilir. Ameliyat sonrası erken dönemde sık olmamakla birlikte, DGF'nin damarsal nedenleri dışlanmalıdır (13).

Prerenal DGF en sık intravasküler hacim azalması ve nefrotoksik ilaçlar nedeniyle görülür. Her iki kalsinörün inhibitörünün (siklosporin ve daha az oranda takrolimus) doza bağlı olarak geri dönüşümlü afferent arteriolar vazokonstriksiyon ve klinik olarak nakilli böbrek fonksiyon bozukluğunun gecikmiş geri dönüşümü olarak karşımıza çıkan preglomerüler tip DGF sebebi olarak gösterilmiştir. Diğer prerenal DGF yapan durumlar ise Angiotensin-konverting enzim inhibitörü (ACEİ) , amfoterisin B, kontrast madde ya da non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımınıdır (13).

Akut tübüler nekroz ; intrinsek DGF'nin en sık nedenidir. Greft biopsisi yapılmadıkça nakil sonrası akut tübüler nekroz (ATN) dışlama tanısıdır. Uzamış DGF , akut red veya diğer intrinsek sebepleri dışlamak için greft biopsisi gerekmektedir. Akut rejeksiyon, trombotik mikroangiopati, primer böbrek hastalığının tekrarı (**tablo 13**) diğer intrinsek DGF nedenleridir.

Tablo 13. Nakil sonrası böbrek hastalığı tekrar oranı ve bu nedenle greft kayıp riski (48)

	Tekrarlama Oranı %	Greft Kaybı %
FSGS	30-50	50
IgA Nefropatisi	30-60	10-30
MPGN I	15-50	30-35
MPGN II	80-100	10-20
Membranöz GN	3-30	30
HÜS	10-40	10-40
Anti-GBM Hastalık	10	<5
SLE	3-10	<5

Postrenal DGF; genellikle kan pıhtısına bağlı obstrüksiyona bağlıdır. Ayrıca vasküler komplikasyon olarak renal arter/ven trombozu, renal arter stenozu, greft arter darlığı da DGF neden olabilir (13).

2.4.1.2. Greft Böbrek Reddi

Greft reddi; hiperakut, akselere akut, akut, kronik olarak sınıflandırılabilir.

Hiperakut red; damar anastomozları takiben hemen görülmekte, operasyon sırasında cerrah tarafından anlaşılmaktadır. Çok sayıda hamilelik, kan transfüzyonu gibi durumlarda oluşmuş sitotoksik immunglobulin G anti-HLA sınıf I antikolar nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir. Günümüzde nakil öncesi sitotoksik cross-match ve ABO uyum politikaları ile hiperakut red hemen hemen ortadan kalkmaktadır (13).

Akselere akut red; nakilden 24 saat ile 7 gün arasında görülür, humoral ve hücrel mekanizmaların her ikisi aracılığı ile gelişir. Fakat nakil öncesi sitotoksik cross-match negatif hastalarda rapor edilmemiştir. Akselere akut red,

OKT3 , ATG gibi antikor tedavisi, IVIG, plazmaferez gibi yoğun ve riskli bir tedavi gerektirir (13).

Akut reddin ilk 6 ayda görülme sıklığı , MMF ve basiliximab'ın klinik pratiğe girmesi ile %50den %15e gerilemiştir. Genellikle oliguri olmadan serum kreatinin seviyesinde yükselme akut reddin tek işareti olabilir. İnvaziv olmasına rağmen greft biopsisi diğer sebepleri dışlamak için en önemli yöntemdir (13).

2.4.2. Cerrahi ve Ürolojik Komplikasyonlar

2.4.2.1. Böbrek Çevresinde Sıvı Toplanması

Lenfösel, hematoma, ürinom veya absese bağlı olabilir. Lenfösel ve hematoma ureter basısı yaparak semptomu neden olmuyorsa sadece takip edilir. Ürinom veya idrar kaçağı gecikmeden cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Abses ise sistemik antibiyotik tedavisi ile birlikte drenaj ya da açık cerrahi ile boşaltılmalıdır (13).

2.4.2.2. Üreter Darlığı

Böbrek nakillerinin %2-10'unda görülür, ağrı olmadan greft fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkar. Üreterin kıvrılması, üretere bası, taş dışında polyoma BK virüs ile ilişkili üreter fibrozisi üreter darlığının yeni fark edilen nedenlerinden biridir. Eğer darlık fibrozis ile ilişkiliyse endourolojik ya da açık cerrahi şarttır (13).

2.4.3. Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Nakil ve sonrası dönemde sık görülen bakteriyel, viral ve fırsatçı ajanlara karşı profilaktik tedaviye rağmen, infeksiyonlar organ naklinden sonra hala önemli ölüm ve hastalık nedeni olarak durmaktadır. Naklin 6 aydan daha sonrasında , greft fonksiyonu iyi olan hastalarda enfeksiyon riski genel popülasyona benzer olmakla birlikte çok sayıda red atağı geçiren , bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlara tekrar maruz kalan hasta grubunda fırsatçı enfeksiyon daha sık görülür. Böbrek nakli sonrası sık görülebilen ve klinik açıdan daha fazla önem taşıyan infeksiyonlar şunlardır;

BK Virus

Polyoma virüs ailesine mensup böbrek biyopsisi ile tanı konulan nefropatiye sebep olabilen bir virüstür. Transplantasyondan sonra %95 hastada ilk 2 yılda görülmekte iken %5 hastada transplantasyondan sonraki 2-5 yılda görülebilir. Plazmada BK virüs (BKV) varlığını tespit etmek için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi nükleik asit testlerinin kullanılması BKV enfeksiyonunu ve BKV nefropatisi için yüksek risk altında olan hastaları saptamak için duyarlı bir yöntemdir. Nükleik asit testleri yapılmıyorsa decoy hücrelerinin varlığı açısından idrarın mikroskopik olarak incelenmesi de kabul edilebilir bir yöntemdir. BKV plazma nükleik asit test sonucunun 10,000 kopya/ml üzerinde olması BKV nefropatisi için yüksek pozitif prediktif değer taşımaktadır (12). Böbrek nakil alıcılarının idrarında BKV replikasyonuna 1)nakilden sonraki 2 yıl 3 ayda bir 2) greft fonksiyon bozukluğunda 3)greft biopsisi yapıldığında bakılması

önerilmektedir (13). Tedavisi halen tartışmalı olan bu virüs için immunsupresif tedavi dozunun azaltılmasının virüs yükü ve nefropati riskinin azalması ile sonuçlanabileceği düşünülmektedir . Sidofovir, leflunomid gibi antiviral ilaçların BKV tedavisinde ve önlenmesinde etkisine ait kesin bilgiler bulunmamaktadır (12).

Sitomegalovirüs (CMV)

Naklin 1.ayından sonra görülür ve ilk altı ayda önemli bir hastalık nedeni olmaya devam eder. CMV enfeksiyon klinik bulguları asemptomatik serokonversiyondan mononukleus benzeri sendroma kadar çeşitlilik gösterebilir (13). Alıcı ve verici CMV negatif ise enfeksiyon riski %5den azdır (12). Verici ve alıcının seropozitif durumu ve CMV pozitif vericiden kan ürünlerinin kullanımı CMV enfeksiyonu için iyi belirlenmiş risk faktörleridir. CMV enfeksiyonuna yaklaşım proflaktik tedavi yaklaşımı içerir. Eğer alıcı ve verici CMV negatif ise asiklovir ile verilebilirken , alıcı ya da vericiden herhangi biri ya da ikisi birden CMV pozitif ise valgansiklovir kullanılmalıdır (13).

Pnömosistis Karini

Pnömosistis karini; immunsuprese hastalarda hayatı tehdit eden pnömoni tablosu oluşturabilen fırsatçı bir fungal patojendir. Proflaksi yokluğunda yaklaşık %5 oranında Pnömosistis karini pnomonisi görülmektedir. Bütün böbrek nakli olan hastalar ilk altı ay trimetoprim/sülfometaksazol yoksa inhaler pentamidine, dapson ya da trimetoprim almalıdır (12).

2.4.4. Posttransplant Diyabetes Mellitus Gelişimi - New Onset Diabetes After Transplantation (NODAT)

Böbrek nakli sonrası NODAT prevalansı %2-53 arasında değişmektedir, bildirilen prevalanstaki geniş varyasyon sebebi NODAT tanı kriterlerinin net olmamasıdır. NODAT tanısında diyabetes mellitus tanısında kullanılan standard WHO ve ADA (Amerikan Diyabet Birliği) kriterleri kullanılmaktadır.

NODAT için risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemeyen olarak iki gruba ayrılmıştır (**tablo 14**) (22).

Tablo 14. NODAT için risk faktörleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
İleri yaş	Obezite
İrk	Sedanter yaşam
Genetik (HLA b27)	Metabolik sendrom
Polikistik Böbrek Hastalığı	Viral enfeksiyon(HCV, CMV)
Glukoz intolerans öyküsü(GDM, steroid tedavisine bağlı)	Kortikosteroid tedavisi
Erkek donör	Kalsinörin
Yaşlı donör	inhibitörü(takrolimus>siklosporin)
	Sirolimus
	Akut rejeksiyon

Yaşlı kişilerde böbrek naklinin yapılmaya başlanmasıyla NODAT insidansı artmıştır, 45 yaş üstü hasta grubunda daha yüksek NODAT riski olduğu düşünülmektedir (49) ve yaklaşık 2.9 kat risk artışı olduğu düşünülmektedir (50). Her dekad artışında %50 risk artışı tahmin edilmekte (51) ve 60 yaş üstü hasta grubunda 2.6 kat risk artışı bulunmaktadır (52). 45 kilodan sonra NODAT riski artmaktadır ve obezite rölatif olarak riski 1.73 kat arttırmaktadır (53).

NODAT, renal transplantlı hastalarda mortalite ve morbiditede, kardiyovaskuler hastalık ve infeksiyon riskinde artışa ,hastane yatışına, daha fazla ilaç kullanımına neden olarak maliyet artışına yol açarak hastanın hayat kalitesini düşürmektedir (22).

Transplantasyon sonrası ilk aylarda hastaların açlık kan şekeri değerleri aylık mutlaka bakılmalı randomize kan şekeri değeri ise haftalık bakılmalı; daha sonra da takip sıklığı azaltılarak izlem sürdürülmelidir. Eğer risk altında olan bir etnik gruba sahip ise OGTT yapılabilir ve HbA1c bakılabilir (22). Hastalarda NODAT gelişimini engellemek amacıyla uygulanmakta olan glukokortikoid dozu mümkün olan en kısa sürede azaltılmalıdır. NODAT tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri, oral monoterapi, oral kombine tedavi ve insulin tedavisi şeklinde ilerlenen bir basamak tedavisi uygulanmalıdır (22).

2.4.5. Kardiyovasküler Hastalıklar

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında kardiyovasküler sisteme ait sorunlar sık karşımıza çıkmaktadır ve mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır. Posttransplant dönemde ölümlerin %50-60'ı kardiyovaskuler olaylara bağlıdır ve fonksiyone graft ile ölen hastaların da yaklaşık olarak %30'unda ölüm sebebi kardiyovaskuler olaylardır (54). Yaş, hipervolemi, hipertansiyon, diyabet, üremi, ateroskleroz, vasküler kalsifikasyon bu hastalardaki kardiyovasküler mortaliteye katkıda bulunmaktadır (55). Başarılı bir böbrek nakli sonrasında kardiyovasküler hastalıklarda azalma olmakla beraber uzun dönemde hasta sağ kalımını etkileyen en önemli faktörler arasında yer

almaya devam etmektedir (55). Bu hasta popülasyonunda hipertansiyon, greft fonksiyonları, diyabet varlığı, kullanılan immünsupresif ilaçlar kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna katkıda bulunmaktadır (56). Renal transplantasyon sonrasında hastaların %60-80'inde hipertansiyon gelişimi görülür. Hastalarda hedef kan basıncı değerleri, proteinürinin varlığı/yokluğu ve diyabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı gibi komorbid durumların varlığına göre belirlenmelidir. Diyabeti ve proteinürisi olmayan renal transplantlı hastalarda hedef kan basıncı değeri 130/80 mmHg'nın altı olmalıdır. Proteinürisi ya da diyabetes mellitusu olan hastalarda ise kan basıncı 125/75 mmHg değerinin altında tutulmalıdır.

2.4.6. Malignite

Böbrek nakli hastalarında, hasta ve greft ömrünün uzaması, dolayısıyla hastaların daha uzun süreli ve daha yüksek doz immünsupresif tedaviye maruz kalması, daha yaşlı alıcılara nakil yapılması, daha yaşlı vericilerden organ alınması ve bunlardan malignite taşınma riskinin artması gibi nedenlerle nakil sonrası malignite gelişimi riski artmıştır (57). Böbrek nakli sonrasında en sık izlenen maligniteler; anüs , vulva, dudak gibi lokalizasyonlarda melanom dışı ya da kaposi sarkomu gibi cilt maligniteleri, ve non-hodgkin lenfoma gibi post-transplant lenfoproliferatif hastalıklardır (58). Renal transplantlı hastalarda malignite için ortalama tanı yaşı 40 ve tanı zamanı da genellikle transplantasyon sonrası 3-5. yıllar arasındadır ve malignitelerin kümülatif prevalansı izlem süresiyle artış gösterir (59). 10 yıllık izlem sonrası malignite riskinin diğer popülasyona oranla 13.8 kat artış gösterdiği bildirilmiştir (60).

Renal transplantlı hastalarda sekonder malignite gelişiminde güneş ışığı maruziyeti, immunsupresyon derecesi ve süresi, viral enfeksiyonlar, pretransplant diyaliz süresi gibi risk faktörleri önemlidir. Renal transplantlı hastalarda EBV enfeksiyonu lenfoma gelişimi, HHV-8 enfeksiyonu Kaposi Sarkomu gelişimi, Human Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonu skuamöz hücreli cilt kanseri gelişimi riskini arttırmaktadır. İmmunsupresif ajanlardan kalsinörin inhibitörleri ile sekonder malignite gelişimi arasında doz bağımlı bir ilişki vardır. Siklosporinin TGF-beta üretimi, VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) ekspresyonu ve IL-6 seviyelerini arttırarak kanser progresyonuna neden olduğu düşünülmektedir (57). Takrolimusun da TGF-beta düzeyini arttırarak renal transplantasyon sonrasında malignite gelişim riskini arttırdığı ileri sürülmektedir (61). Azatioprin kullanımının da DNA üzerindeki etkilerinden dolayı posttransplant maligniteyi, özellikle de skuamöz hücreli cilt karsinomu gelişimini arttırdığı tespit edilmiştir (62). Bir mTOR inhibitörü olan sirolimus ile yapılan hayvan çalışmalarında tümör büyümesi ve proliferasyonunun inhibe olduğu saptanmıştır (63). İnsan çalışmalarında da sirolimusun diğer immunsupresif ajanlarla kıyaslandığında düşük malignite riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (68). Kaposi Sarkomu gelişen renal transplantlı 15 hastanın incelendiği bir çalışmada siklosporin kesilerek sirolimus tedavisine geçilmiş ve üç ay içinde tüm hastalarda lezyonların kaybolduğu görülmüştür (64). MMF'in de inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek tümör üzerine antiproliferatif etkisi olduğu ve renal transplantasyon sonrası dönemde malignite gelişim riskini azalttığı düşünülmektedir (65).

Donörden okült malign hücrelerin alıcıya geçişi oldukça nadir olmakla birlikte böyle bir durum immunsupressif tedavi altında olan renal transplantlı hastada metastatik hastalık ile sonuçlanır. Geçiş için en riskli kanser türleri melanom ve koryokarsinom olarak tespit edilmiştir (66).

Renal transplant alıcılarında nativ böbreklerde malignite gelişim riski artmıştır. Özellikle transplantasyon öncesi uzun dönem hemodiyalize giren hastalarda bu risk daha da belirgindir (67). Transplante böbrekte kanser gelişimi ise oldukça nadirdir.

2.4.7. Posttransplant Eritrositoz Gelişimi (PTE)

Renal transplantlı hastaların yaklaşık olarak %8-15'inde posttransplant eritrositoz gelişimi görülür. PTE; renal transplantasyonu takiben ortaya çıkan, 6 aydan uzun süre persiste eden, trombositoz ya da lökositozun eşlik etmediği ve eritrositozun başka bir sebebinin bulunamadığı, artmış hemoglobin ve hematokrit değerlerinin tespit edildiği tablo şeklinde tanımlanabilir. Hemoglobin değerinin 17 gr/dl, hematokrit değerinin ise %51'in üzerinde tespit edilmesi anlamlıdır. PTE tanısı konulmadan önce hastalarda eritrositoza yol açabilecek KOAH, renal hücreli karsinom, meme kanseri ve hepatosellüler karsinom gibi diğer patolojiler ekarte edilmelidir. Posttransplant eritrositoz gelişiminde başlıca risk faktörleri erkek cinsiyet, hastada rejeksiyon gelişmemesi ve GFR'nin korunmuş olmasıdır. Sigara kullanımı ve diyabetes mellitusun, PTE riskini arttırdığı bazı çalışmalarda saptanırken bazılarında böyle bir sonuca ulaşılamamıştır (68).

PTE gelişen hastaların neredeyse tamamının nativ böbrekleri olan renal transplant alıcıları oldukları tespit edilmiştir. PTE gelişen vakalardaki yüksek eritropoietin (EPO) düzeylerinin temel kaynağının nativ böbrekler olduğu düşünülmektedir. Bir hastada, yüksek olan hematokrit ve eritropoietin düzeylerinin bilateral nativ nefrektomi uygulanmasının ardından düştüğü gösterilmiştir (69). Erkek cinsiyet posttransplant eritrositoz için oldukça önemli bir risk faktörüdür. Androjenler direkt olarak eritroid öncüllerini uyarmalarının yanında, eritropoietin yapımını ve renin anjiotensin sistemini uyararak da indirekt olarak eritropoezi arttırıcı etki gösterirler. Posttransplant eritrositoz gelişen 101 hastanın incelendiği bir çalışmada 82 hastanın erkek , yalnızca 18 hastanın kadın olduğu tespit edilmiştir (70).

PTE gelişiminde bir diğer önemli risk faktörü de primer böbrek hastalığının tipidir. Polikistik böbrek hastalığına bağlı SDBY nedeniyle renal transplantasyon uygulanmış olan hastalarda PTE gelişim riskinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (5). RAAS'nin (Renin Anjiotensin Aldesteron Sistemi) uyarılması da PTE gelişimine yol açan bir faktördür. Anjiotensin II, eritroid progenitörlerin büyümesini stimüle eder ve eritropoietin sekresyonunu arttırır. ACEİ'leri veya ARB'leri (Anjiotensin Reseptör Blokörü) RAAS'ni bloke ederek, hastaların çoğunda eritropoezin baskılanmasına ve posttransplant eritrositozun gerilemesine yol açar (4).

PTE gelişen hastaların yaklaşık olarak % 60'ında yüzde kızarıklık, baş ağrısı, baş dönmesi, letarji gibi semptom ve bulgular görülebilirken, %10-30'unda ise tromboembolik olaylar gelişebilir. PTE tedavisinde hemoglobin değerinin 18.5

gr/dl altında olduğu durumlarda ilk seçenek ACEİ'leri ya da ARB'lerdir. ACEİ'nin posttransplant eritrositozu geriletmesindeki temel etki mekanizmasının eritroid prekürsörlerinin apoptozunu arttırmak olduğu düşünölmektedir. Ayrıca RAAS'nin inhibisyonu eritropoietin üretimini azaltmaktadır.

Hemoglobin değeri çok yüksek olan hastalarda tromboembolik olay riskinin artmış olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hemoglobin değeri 18.5 gr/dl üzerinde olan hastalarda flebotomi uygulanması bu riski azaltmak açısından gereklidir. Yapılan alışmalarda PTE gelişen hastalarda ACEİ veya ARB tedavisi ile hastaların %90'ında 2-6 hafta içerisinde hemoglobin ve hematokrit değerlerinde doz-bağımlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Hastalarda 3-6 ay içinde normal hematokrit değerlerine ulaşıldığı ve tedavinin devamı ile değerlerin stabil seviyede seyrettiği görölmüşür. ACEİ veya ARB tedavisinin kesilmesi ile hastaların yaklaşık olarak %20-30'unda eritrositoz tekrar ortaya çıkmazken çoğunda 3 ay içinde tedavi öncesi yüksek hematokrit değerlerine tekrar ulaşıldığı görölmüşür (71). PTE'un hastaların bir kısmında yaklaşık olarak iki yıl içinde kendiliğinden gerilediği tespit edilmiştir. Kalan hastaların bir kısmında da yıllar içerisinde kronik rejeksiyona bağlı renal fonksiyonların azalmasıyla eritrositozun gerilediği görölmektedir (72).

2.5. Böbrek Nakli Sonrası Hasta Sağ Kalımı

Renal transplantasyon, SDBY gelişen hastalar için en seçkin renal replasman tedavisidir. Hastaların yaşam kalitesini arttırmasının yanında,

hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastalar ile kıyaslandığında mortaliteyi de azaltmaktadır (73).

Renal transplantasyon uygulanan hastalarda, artan yaşla birlikte daha yüksek mortalite hızı tespit edilmektedir. Eşlik eden sistemik hastalık, özellikle de vasküler hastalık varlığı da hasta sağkalımını olumsuz yönde etkilemektedir (74). Yapılan çalışmalarda, canlı donörden renal transplantasyon uygulanan hastalar kadavradan nakil yapılan hastalar ile kıyaslandığında sağkalımın daha iyi olduğu tespit edilmiştir (75).

Renal transplantasyon uygulanan hastalarda uzun dönem sağkalımı etkileyen faktörlerden birisi de primer böbrek hastalığının tipidir. Primer olarak böbrekleri etkileyen Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH) ve glomerulonefrit gibi hastalıklardaki sağkalımın, hipertansif nefroskleroz ve diyabetik nefropatiye bağlı gelişen SDBY hastaları ile kıyaslandığında daha iyi olduğu tespit edilmiştir.

Renal transplant alıcılarının %50-60'ında ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Aynı zamanda erken posttransplant dönemde gelişen graft kaybının yaklaşık olarak %30 nedeni de kardiyovasküler olaylara bağlı ölümdür. Kardiyovasküler olaylara bağlı kaybedilen hastaların çoğunun diyabetik hastalar olduğu dikkati çekmektedir (76). Bu durumun diyabetes mellitusa bağlı gelişen ekstrarenal vasküler hastalığa bağlı olduğu düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif olarak dizayn edilen bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak incelendiği için de mali desteğe ihtiyaç duyulmamıştır.

3.1. Hastalar

Çalışmaya 2000-2014 yılları arasında canlı ya da kadavradan böbrek nakli yapılmış ve GÜTF Nefroloji-Transplantasyon polikliniğinde takipli hastalar dahil edilmiştir. Dış merkezde veya yurt dışında opere edilmiş olan hastalar ve 18 yaş altı böbrek nakli yapıp pediatrik nefrolojiden devralınan hastalar da çalışmaya kabul edilmiştir. Hastaların operasyon sonrası verileri retrospektif olarak tarandığı için bu bilgilere ulaşılamayan, takipten kendi isteği ile çıkan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca halen pediatrik nefroloji takibinde olan 18 yaş altı hastalar ile 2000 yılından önce böbrek nakli yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Verilerin Toplanması

Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, sigara alışkanlığı, kronik böbrek yetmezliği etyolojileri, nakil öncesi kan transfüzyon öyküsü, nakil öncesi hemodiyaliz süresi, renal transplantasyon tarihi, donör tipi, nefrektomi, paratiroidektomi, splenektomi gibi cerrahi öyküsü, diabetes mellitus , hipertansiyon, soliter böbrek, renal arter

stenoza, hiperparatiroidi gibi komorbid durum varlığı, nakil sonrası üriner obstrüksiyon ya da tromboembolik olay varlığı gibi demografik bilgilerin yanı sıra böbrek nakli sonrası aldıkları immunsupresif tedavi rejimleri, ofis kan basıncı değerleri, kullandıkları antihipertansif tedavileri, anjiotensin reseptör blokörü (ARB) ya da anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACEİ) kullanıp kullanmadıkları, rejeksiyon öyküsü, nakil sonrası CMV yönelik tedavi alıp almadığı, nakil sonrası eritrositoz komplikasyon varlığı, profilaktik ya da tedavi için antikoagulan tedavi alıp almadığı, greft kaybı nedeniyle ikinci kez nakil yapıp yapılmadığına ait veriler GÜTF Nefroloji-Transplantasyon polikliniğindeki hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Hastalara ait bakılan karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolit düzeyleri, hemogram gibi laboratuvar parametreleri ve nakil sonrası renal fonksiyon bozukluğu nedeniyle böbrek biopsisi yapılmışsa buna ait biopsi verileri için hastanenin bilgisayar sistemine kayıtlı veriler kullanılmıştır. Hastaların tüm laboratuvar verileri takip edildiği yıllar boyunca bakılmıştır ve eritrositoz varlığında eritrositozun saptandığı andaki laboratuvar verileri girilmiş olup eritrositoz saptanmayan hastalarda en son görülen değerler baz alınmıştır.

3.3. Hastaların Gruplandırılması

Böbrek nakli sonrası takibe alınan hastalar ; 2000-2014 yılları arasında bakılan hemogram değerleri göz önüne alınarak eritrositoz varlığına göre 2 gruba ayrılmıştır. Hemoglobün düzeyi 17 gr/dlve üstü olan veya hematokrit düzeyinin %51'in üstünde olan değerler posttransplant eritrositoz(PTE) kabul edilmiştir.

PTE gelişen hastalarda buna neden olacak kronik tıkaçıcı akciğer hastalığı , eritrositoza yol açan herhangi bir kanser türü ya da trombosit ve lökosit sayılarında bir anormallik saptanmamıştır.

3.4. Verilerin İstatistiki Değerlendirilmesi

Çalışmadaki verilerin değerlendirilmesi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 20.0 kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin (nicel değişkenler) sunumu için normal dağılıma uyan değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise medyanla birlikte minimum ve maksimum değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Chi-Square (X^2) testi ve gerekli olduğu durumlarda Fisher exact test kullanılmıştır. Parametrik değişkenlerin ikili grup karşılaştırılmasında ttest, nonparametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki grup arasında mortalite analizi için de Kaplan-Meier testi yapılmıştır. Bütün istatistiki analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,005$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada 2000-2014 yılları arasında böbrek nakli yapılmış olup GÜTF Nefroloji-transplantasyon polikliniğinde takipli arşiv verilerine ulaşılabilen toplam 185 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 185 hasta eritrositöz varlığına göre iki gruba ayrılmıştır. Hemoglobinin 17 gr/dl ve üzerinde veya hematokrit düzeyinin %51'in üzerinde olan hastalar birinci grupta yer alırken geriye kalan hastalar ikinci grubu oluşturmuştur. İstatistiksel analizler bu iki grup temel alınarak yapılmıştır ve iki grup arasında eritrositoza neden olabilecek klinik durumlar kıyaslanmıştır.

Çalışmaya alınan 185 hastanın 62 tanesi (%33,5) kadın, 123 tanesi (%66,5) erkek idi. Erkek hastaların 39 tanesinde (%31,7) posttransplant eritrositöz (PTE) görülürken kadınların 4 tanesinde (%6,5) PTE görülmüştür. Tüm çalışma grubunda bakıldığında takip edilen 185 hastadan 43'ünde (%23,2) PTE saptanmıştır ve PTE görülen 43 hastanın 39'u (%90,7) erkek olup erkek hasta grubunda PTE 3 kat daha sık saptanmıştır (p değeri 0) ($p < 0,001$).

Hastaların yaş ortalaması 38 ± 14 (18-77) idi. PTE gelişen hastalarda yaş ortalaması 35 ± 15 (19-77) iken diğer hasta grubunda 38 ± 13 (18-72) olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri 0,916) ($p > 0,05$).

Hastaların vücut ağırlığı ortalaması PTE görülen hasta grubunda 72 ± 14 kg iken diğer hasta grubunda 70 ± 15 kg olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri 0,354) ($p > 0,05$).

Sigara alışkanlığına bakıldığında arşiv kayıtlarından 185 hastanın 177'sinin bilgisine ulaşılmıştır. 177 hastanın 53'ünde (%29,9) sigara öyküsü

bulunmaktadır. Sigara alışkanlığı ile PTE sıklığı karşılaştırılacak olunursa PTE görülen 43 hastanın 10'unda (%23,3) sigara öyküsü olup 33'ünde (%76,7) sigara öyküsü yoktur, istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır (p değeri:0,267) ($p>0,05$). Fakat istatistik verilerine sadece halen sigara içen hastaların bilgisi girilmiş olup sigarayı bırakan hasta popülasyonuna arşiv bilgilerinden ulaşılammıştır.

Kronik böbrek yetmezliğine neden olan hastalıkları açısından hastalar incelendiğinde hastaların 39'unda (%21,1) glomerulonefrit (GN), 25'ünde (%13,5) hipertansiyon (HT), 15'unda (%8,1) veziköüreteral reflü (VUR) gibi ürolojik sebepler, 12'inde (%6,5) polikistik böbrek hastalığı (PKBH), 9'unda (%4,9) nefrolitiazis, 6'inde (%3,2) diyabetes mellitus (DM), 8'inde (%4,3) pyelonefrit, 7'ünde (%4,8) amiloidozis , 3'ünde (%1,6) SLE Shögren hastalığı gibi romatolojik sebepler, 5'inde (%2,7) soliter böbrek, 1'inde (%0,5) opak nefropatisi, 1'inde (%0,5) gut nefropatisi, 1'inde (%0,5) bilateral kortikal nekroz, 1'inde (%0,5) alport sendromu, 2'inde (%1) ilaç toksisitesi, 1'inde (%0,5) atnalı böbrek ve 49'ünde (%26,5) nedeni bilinmeyen etyolojiler olduğu saptanmıştır. Eritrositoz görülen hasta grubunu; 11'i (%25,6) HT, 10'unda (%23,3) GN , 3'ünde (%7) amiloidoz, 3'ünde (%7) ürolojik hastalıklar, 3'ünde (%7) PKBH, 2'inde (%4,7) pyelonefrit, 1'inde (%2,3) ilaç toksisitesi, 1'inde (%2,3) gut nefropatisi, 1'inde (%2,3) atnalı böbrek ,geriye kalan 8'inde (%18,6) nedeni bilinmeyen etyolojiler olduğu saptanmıştır.

PTE varlığına göre kan basıncı ortalamalarını kıyaslarsak eğer; PTE görülen hasta grubunda sistolik kan basıncı 120 mmhg (90-160 mmhg) diastolik

kan basıncı 80 mmhg (50-110) olup diğer hasta grubunda da benzer değerler bulunmuştur ve mann-whitney testi ile bakıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (p değeri:0,057) (p>0.05). Fakat ortalama kan basıncı(OKB) hesaplandığında PTE görülen hasta grubunda OKB 90±12 mmhg iken diğer grupta 95±13 mmhg bulunmuş olup anlamlı fark olduğu gözlenmiştir (p değeri:0,034) (p<0,05).

Nakil öncesi kan transfüzyonu alan hasta sayısı 56 (%30,3) idi. Nakil öncesi kan transfüzyon öyküsü olan 56 hastanın 12'sinde (%21,4) eritrositoz görülmüştür, tersten bakıldığında da PTE görülen 43 hastanın %27,9 'unda transfüzyon öyküsü bulunurken %72,1'inde transfüzyon öyküsü yoktur. Nakil öncesi transfüzyon öyküsü ile PTE arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p değeri:0,700) (p>0,05).

Tüm hastalar baz alındığında nakil öncesi diyaliz süresi ortalama 47 ay (0-216) idi, PTE görülen hasta grubunda ortalama 22 ay (0-180) iken diğer grupta 17 ay(0-216) idi. Preemptif böbrek nakli olmuş 28 hastanın hiçbirinde PTE gelişmemiştir. PTE gelişen hastalarımızın hepsi nakil öncesi diyaliz tedavisi görmüştür. Fakat PTE ile nakil öncesi diyaliz süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p değeri: 0,504) (p>0,05).

185 Hastanın 133'üne (%71,9) canlı vericiden böbrek nakli yapılırken 52'sine (%28,1) kadavradan böbrek nakli yapılmıştır. Ayrıca söz konusu 185 hastanın 8'ine ikinci kez böbrek nakli yapılmıştır. PTE görülen 43 hastanın 6'sı (%11,5) kadavradan , 37'si (%27,8) canlıdan nakil olmuştur. Ki-kare testi ile bakıldığında canlı vericiye sahip hasta grubunda anlamlı olarak eritrositoz daha sık görülmüştür (p değeri:0,018) (p<0,05)

Böbrek nakli sonrası takip süresi boyunca görülen rejeksiyon oranı 185 hastada %19,5 (36 hasta) idi. PTE görülen 43 hastanın 8'inde (%18,6), PTE görülmeyen 142 hastanın 28'inde (%19,7) rejeksiyon görülmüştür . Ki-kare testi ile bakıldığında rejeksiyon riski ile PTE arasında anlamlı ilişki yoktur (p değeri:0,872) ($p>0,05$)

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 15** 'da gösterilmiştir.

Tablo 15. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		PTE gelişen (n = 43)	PTE gelişmeyen (n = 142)	P değeri
Yaş (yıl)		35±15(19-77)	38±13(18-72)	0,916
Cinsiyet	Kadın(%)	4 (%6,5)	58 (%93,5)	0,000
	Erkek(%)	39 (%31,7)	84 (%68,3)	
Vücut ağırlığı(kg)		72,6±13,8	70,2±14,7	0,354
Etyoloji	DM	0 (%0)	6 (%4,2)	
	HT	11 (%25,6)	14 (%9,9)	
	Glomerulonefrit	10 (23,3)	29 (%20,4)	
	Nefrolitiazis	0 (%0)	9 (%6,3)	
	Amiloidoz	3 (%7)	4 (%2,8)	
	Ürolojik sebepler	3 (%7)	12 (%8,5)	
	PKBH	3 (%7)	9 (%6,3)	
	Romatolojik sebepler	0 (%0)	3 (%2,1)	
	Bilinmeyen	8 (%18,6)	41 (%28,9)	
	Soliter böbrek	0 (%0)	5 (%3,5)	
	Opak nefropatisi	0 (%0)	1 (%0,7)	
	Pyelonefrit	2 (%4,7)	6 (%4,2)	
	İlaç toksisitesi	1 (%2,3)	1 (%0,7)	
	Gut nefropatisi	1 (%2,3)	0 (%0)	
	Bilateral kortikal nekroz	0 (%0)	1 (%0,7)	
	Alport sendromu	0 (%0)	1 (%0,7)	
Atnalı böbrek	1 (%2,3)	0 (%0)		
Sigara kullanımı %		%23,3	%32,1	0,271
Ortalama kan basıncı (mmHg)		90±12,1	94,8±13	0,034
Donör tipi	Canlı (%)	37 (%86)	96 (%67,6)	0,018
	Kadavra (%)	6 (%14)	46 (%32,4)	
Nakil öncesi transfüzyon		12 (%27,9)	44 (%31)	0,700
Nakil öncesi diyaliz süresi (ay)*		41,3±49,6 (43)	37,2±46,6 (137)	0,504
Rejeksiyon öyküsü		8 (%18,6)	28 (%19,7)	0,872

*185 hastanın 5'inin nakil öncesi diyaliz tedavi süresi öğrenilememiştir.

Nakil sonrası eritrositoz görülme süresi ortalama 3 yıl (0-11) idi. NKF-K/DOQI, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)' den yararlanılarak bakılan GFH düzeyi ortalama PTE olanlarda 67 ± 22 ml/dk/1.73 m² (32-126) iken diğer hasta grubunda 60 ± 28 ml/dk/1.73 m² (10-149) hesaplanmıştır. GFH arttıkça PTE görülme sıklığı artmış olup Mann-whitney testi ile bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p değeri:0,026) (p<0,05) . MDRD sınıflamasına göre 185 hastanın 27'sinin (%14,6) GFH'ı 90 ml/dk/1.73 m², 75'inin (%40,5) GFH'ı 60-90 ml/dk/1.73 m² arası, 65'inin (%35,1) GFH'ı 30-60 ml/dk/1.73 m² arası, 15'inin (%8,1) GFH'ı 30-15 ml/dk/1.73 m² arası hesaplanmış olup 3'ünün (%1,6) GFH'ı 15 ml/dk/1.73 m² altında hesaplanmıştır. GFH 30 ml/dk/1.73 m² altında hiçbir hastada PTE görülmemiştir, bu durum ki-kare testi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p değeri:0,81 p>0,05) . PTE görülen hasta grubunda GFH 90 ml/dk/1.73 m² üzerinde 29 hasta (%67,4) , GFH 30-60 ml/dk/1.73 m² arasında 14 hasta(%32,6) vardı ve ki-kare testi ile bakıldığında da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p değeri:0,029) (p<0,05)

GÜTF Nefroloji-transplantasyon polikliniğinde takip edilen 185 hastanın hemoglobin ortalaması 14 ± 2 gr/dl (7,7-18,5 gr/dl) hematokrit ortalaması 42 ± 8 (%22-56) görülürken PTE olan hastalarda hemoglobin ortalaması 17 ± 1 gr/dl (16-18,5 gr/dl) hematokrit ortalaması 52 ± 1 (%52-56) olduğu bulundu. PTE gelişen hastaların tanı anında kreatinin değerlerinin ortalaması $1,2 \pm 0,3$ mg/dl (0,55-2,5 mg/dl), Aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinin ortalaması 22 ± 21 U/L (7-109 U/L) , alanin transaminaz (ALT) değerlerinin ortalaması 23 ± 10 U/L (8-50 U/L) idi. Mann-whitney testi ile bakıldığında PTE ile kreatinin artışı arasında

anlamli iliŒi grlmzken (p değeri 0,230 $p>0,05$) PTE ile ALT artıŒı arasında anlamli fark grlmŒtr (p değeri 0,002) ($p<0,05$).

PTE geliŒen hastalarda tanı anında bakılan bilirubin değerlerinin ortalaması $0,6\pm0,3$ mg/dl (0,2-2 mg/dl) , kalsiyum değerlerinin ortalaması $9,8\pm0,7$ mg/dl (7,5-11,9 mg/dl), fosfor değerlerinin ortalaması $3,3\pm0,8$ mg/dl (1,49-5,2 mg/dl) idi. Sadece PTE ile kalsiyum dzeyi arasında istatistiksel olarak anlamli fark grlmŒtr (p değeri:0,001) ($p<0,05$).

ÇalıŒmaya dahil edilen laboratuvar değerlerinin karŒılaŒtırılması **Tablo 16**'de verilmiŒtir.

Tablo 16. Hastaların laboratuvar değerleri

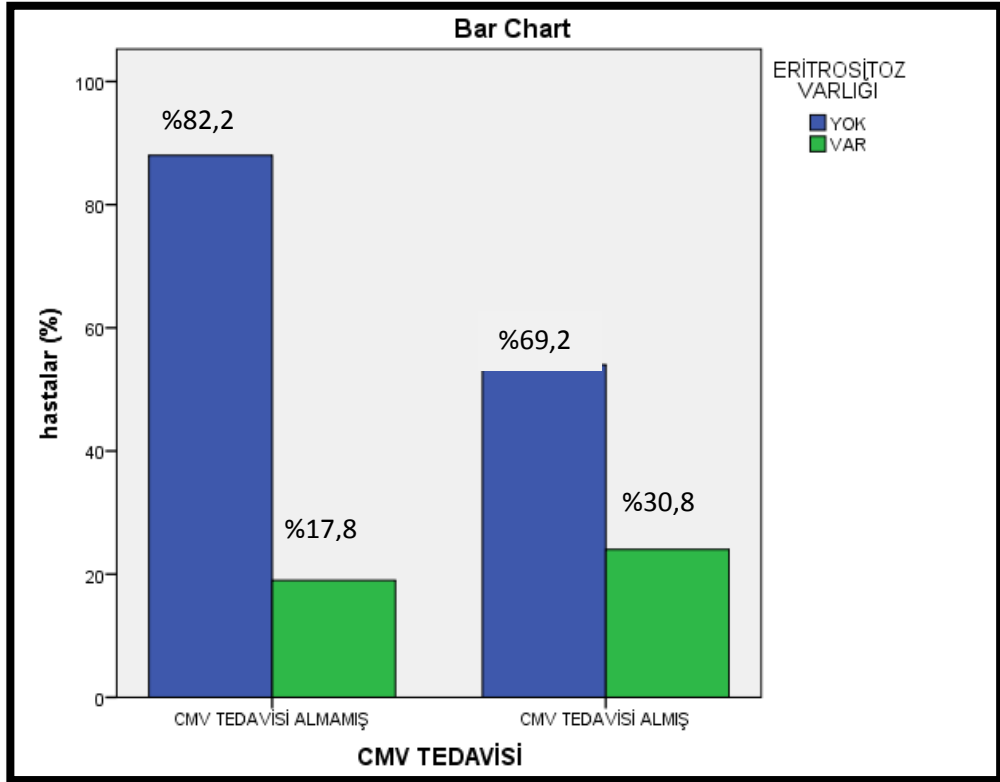
		PTE geliŒen (n = 43)	PTE geliŒmeyen (n = 142)	P değeri
GFR ortalaması (ml/dk)		72 \pm 21,6	62,5 \pm 27,7	0,026
MDRD gre (ml/dk/1.73m2)	90 ve st	6 (%14)	21 (%14,8)	0,081
	89-60	23 (%53,5)	52 (%36,6)	
	59-30	14 (%32,6)	51 (%35,9)	
	29-15	0 (%0)	15 (%10,6)	
	<15	0 (%0)	3 (%2,1)	
Hemoglobin (g/dl)		17,3 \pm 0,6	12,8 \pm 1,87	0,000
Hematokrit (%)		52,6 \pm 1,02	38,8 \pm 5,6	0,000
Kreatinin (mg/dl)		1,21 \pm 0,39	1,23 \pm 0,3	0,230
AST		28,6 \pm 21,4	31,1 \pm 30,5	0,151
ALT		23,3 \pm 10,2	18,4 \pm 9,4	0,002
Bilirubin		0,67 \pm 0,36	0,65 \pm 0,42	0,343
Kalsiyum		9,8 \pm 0,71	9,5 \pm 0,58	0,001
Fosfor		3,1 \pm 0,84	3,2 \pm 0,69	0,682

İmmünesüpresif tedavi açısından bakıldığında 185 hastanın 119'u (%64,3) takrolimus içeren tedavi rejimi, 45'i (%24,3) siklosporin içeren tedavi rejimi almakta idi. 185 hastanın 8'i hem kalsinörin inhibitörleri (CNI) (takrolimus ya da siklosporin), hem de mTOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus ya da rapamisin) almakta idi. Takrolimus içeren tedavi alan 119 hastanın 29'unda (%24,4) PTE görülmüş olup takrolimus tedavisi almayan hasta grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark çıkmamıştır (p değeri:0,626) (p>0,05). Yine siklosporin içeren tedavi alan 45 hastanın 7'sinde (%15,6) eritrositoz görülmüş olup siklosporin tedavisi almayan hasta grubuyla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmamıştır (p değeri:0,160) (p>0,05). 185 hastanın 168'i deltakortil tedavisi almaktaydı ve PTE görülen 45 hastanın sadece 2'si deltakortil kullanmamaktaydı fakat bu iki hasta daha önce deltakortil kullanıp aseptik nekroz gibi yan etkiler nedeniyle kesilmiş hastalar idi. PTE ile deltakortil kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p değeri:0,368) (p>0,05). Takip edilen hastalardan biri maddi nedenlerden dolayı immünesüpresif tedavi alamamıştır. Hastaların kullandığı immünesüpresif ilaçlar **tablo 17'**de görülmektedir

Tablo 17. Hastaların kullandığı immünesüpresif tedaviler

	PTE gelişen hastalar(n=43)	PTE gelişmeyen hastalar (n= 142)	Tüm hastalar (n= 185)
Steroid (metilprednizolon)	42(%97,6)	134 (%94,3)	176 (%95,1)
Takrolimus	29 (%67,4)	90 (%63,3)	119 (%64,3)
Siklosporin	7 (%16,2)	38 (%26,7)	45 (%24,3)
Azatiopürin	6 (%13,9)	27 (%19)	33 (%17,8)
Mikofenolik asit türevi	33 (%76,7)	100 (%70,4)	133 (%71,8)
Sirolimus	0 (%0)	1 (%0,7)	1 (%0,54)
Everolimus	1 (%2,32)	6 (%4,2)	7 (%3,7)
Rapamisin	6 (%13,9)	8 (5,6)	15 (%8,1)

Böbrek naklinden sonra CMV enfeksiyon riski açısından gansiklovir tedavisi alan hasta sayısı 78 (%42,2) olup bu hastaların 24'ünde (%30,8) PTE görülmüştür. CMV tedavisi alan hasta grubu, PTE görülen hastaların %55,8'ini oluşturmaktadır. Gansiklovir tedavisi alan hastalarda daha sık PTE görülmüş olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p değeri:0,039) (p<0,05) (şekil 9) .



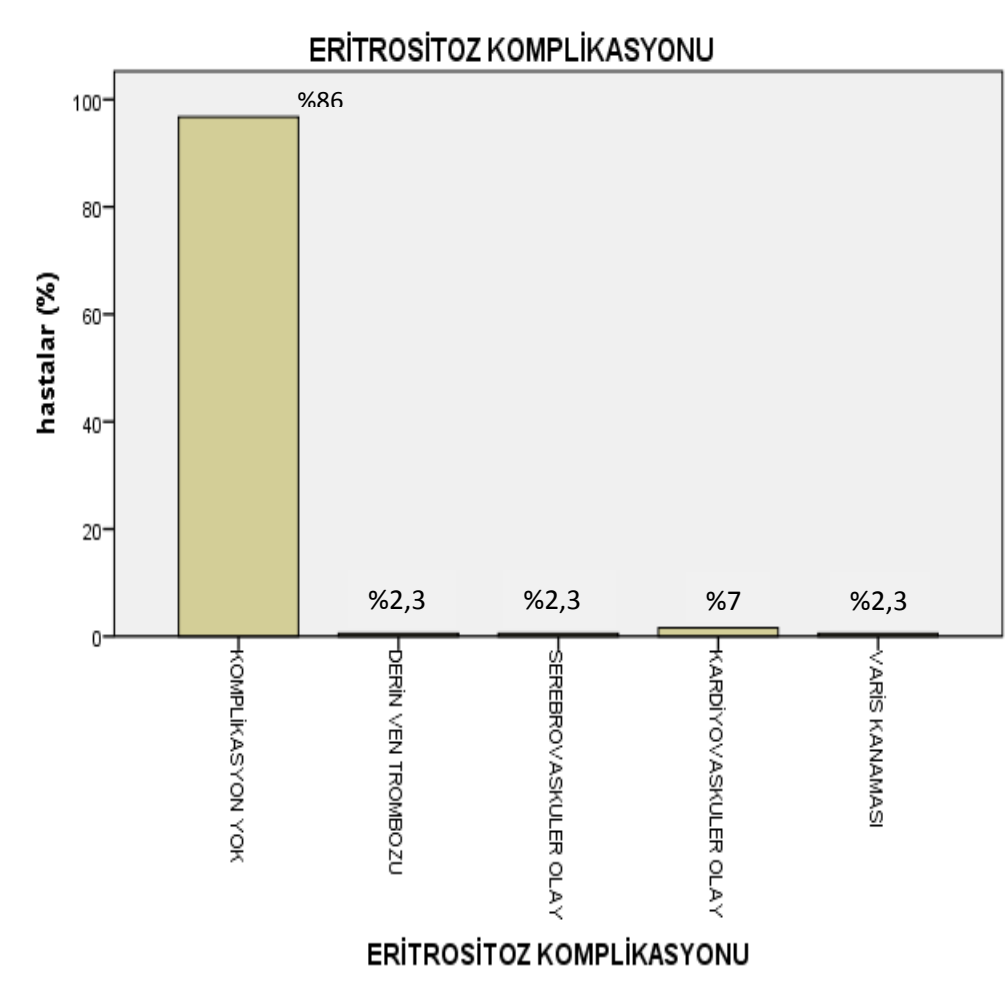
Şekil 9. CMV tedavisi ile PTE arasındaki ilişki

Antihipertansif tedavi açısından bakıldığında; 185 hastanın 61'i (%32,9) antihipertansif tedavi almazken, 49'u (%26,4) ACEİ ya da ARB içeren antihipertansif tedavi almakta idi. ACEİ ya da ARB tedavisi alan hasta grubunun

10'un da (%20,4) PTE görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p değeri:0,584) ($p>0,05$).

PTE olan 43 hastanın 37'inde (%86) PTE bağlı komplikasyon görülmemişken , 1'inde (%2,3) derin ven trombozu , 1'inde (%2,3) serebrovasküler olay , 3'inde (%7) kardiyovasküler olay , 1'inde (%2,3) özefagus varis kanaması görülmüştür(**tablo 18**).

Tablo 18. Eritrositoz komplikasyon yüzdeleri



185 hastanın 130'u (%70,3) hiçbir antikoagulan tedavi almazken, 33'ü (%17,8) profilaksi dozunda tedavi almıştır ve profilaksi alan 33 hastanın 6'ında (%18,2) PTE gelişmiştir. 185 hastanın 18'i (%9,7) tedavi dozunda antikoagulan tedavi almaktadır ve tedavi dozunda antikoagulan alan 18 hastanın 7'inde (%38,9) PTE gelişmiştir. PTE görülen hastaların 3'ünde (%7) flebotomi uygulanmışken 1'ine (%2,3) ACEİ/ARB başlanmıştır. Antikoagulan tedavisi eritrositoz açısından fark oluşturmamıştır (p değeri:0,108) (p>0,05). (**Tablo 19**)

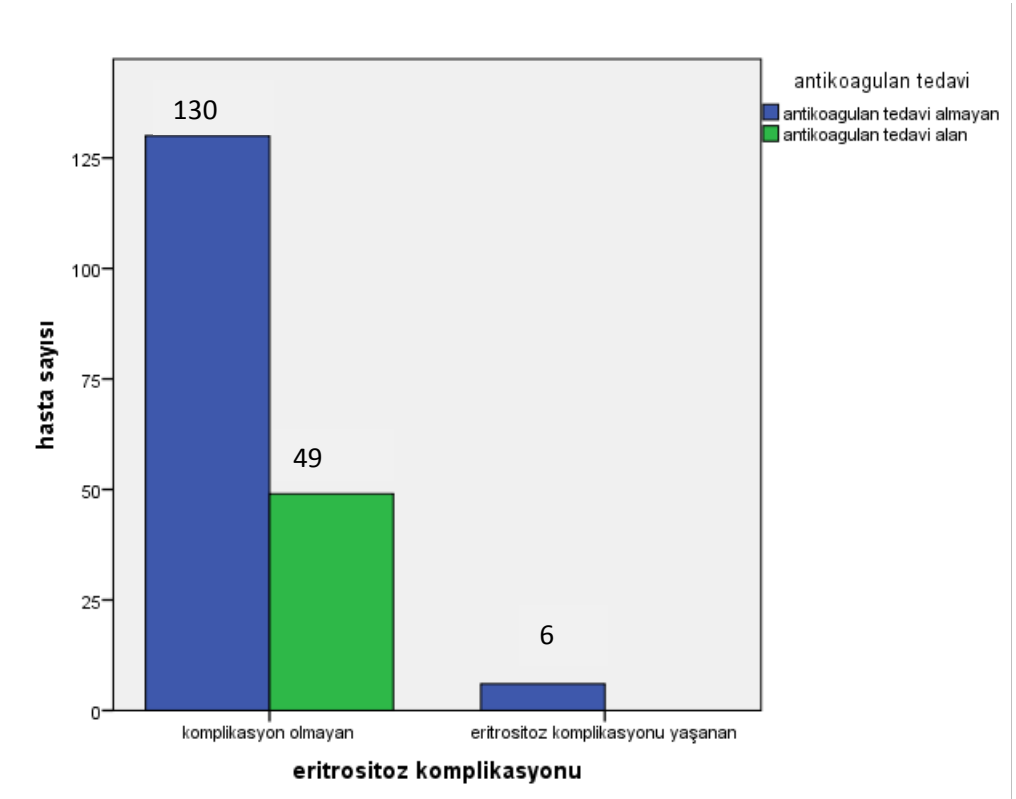
Tablo 19. Hastalarda antikoagulan tedavi ve eritrositoz nedeniyle başlanan tedavi durumu

	PTE gelişen hastalar (n=43)	PTE gelişmeyen hastalar (n= 142)	P değeri
Tedavi almayan	28 (%60,5)	104 (%73,2)	0,003
Profilaksi	6 (%14)	27 (%19)	
Tedavi dozunda	7 (%16,3)	11 (%7,7)	
Flebotomi	3 (%7)	0 (%0)	
ACEİ/ARB başlama	1 (%2,3)	0(%0)	

Antikoagulan tedavi ile PTE bağlı komplikasyon oranı kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p değeri:0,001) (p<0,05). Antikoagulan tedavi alan hiçbir hastada eritrositoz komplikasyonu görülmemiştir. Kardiyovasküler olay görülen 12 hastanın sadece 3'ünde PTE görülmüştür. PTE tanısından önce geçirilen tromboembolik olaylarda dahil edildiğinde kardiyovasküler olay PTE olmayan hastalarda daha sık bildirilmiştir. Serebrovasküler olay ise 2 hastada görülmüş olup ikisi de eritrositoz görülen hasta grubunda idi. (**tablo 20**) (**şekil 10**)

Tablo 20. Antikoagulan tedavi alan hastalarda komplikasyon durumu

		Antikoagulan tedavi alan (n=55)	Antikoagulan tedavi almayan (n=130)	P değeri
Eritrositoz komplikasyonu	Komplikasyon görülmeyen	49 (%89,1)	130 (%100)	0,001
	DVT	1 (%1,8)	0 (%0)	
	SVO	1 (%1,8)	0 (%0)	
	KVO	3 (%5,5)	0 (%0)	
	Varis kanaması	1 (%1,8)	0 (%0)	



Şekil 10. Antikoagulan tedavi alan hastalarda eritrositoz komplikasyonu görülme oranı

185 hastanın 22'sinde soliter böbrek tanısı mevcuttu ve soliter böbrek olan 22 hastanın 2'sinde (%9,1) eritrositoz görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p değeri:0,92) ($p>0,05$) .

Hem diabetes mellitus (DM) tanısı olan hem de takipte PTE görülen hasta sayısı 6 idi, bu hasta grubu PTE görülen 43 hastanın %14'ünü oluşturmakta olup PTE ile DM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p değeri:0,634) ($p>0,05$)

Hipertansiyon tanısı olan 118 hastanın 29'unda (%24,6) takipte PTE görülmüş olup hipertansiyonu olmayan PTE görülen 14 hasta ile kıyaslandığında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p değeri 0,784) ($p>0,05$) . Takip edilen hastalardan 3'ünde (%2,1) renal arter stenozu görülürken bu 3 hastanın hiçbirinde takipte PTE görülmemiştir.

Çalışmaya alınan 185 hastanın 172'sinde (%93) nefrektomi öyküsü yoktur, 12'si (%6,5) tek taraflı nefrektomi, 1 hasta ise (%0,5) bilateral nefrektomi olmuştur. PTE görülen hiçbir hastada bilateral nefrektomi öyküsü yoktur. PTE görülen hastaların 42'sinde (%97,7) nefrektomi yapılmamış, 1'inde (%2,3) tek taraflı nefrektomi yapılmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p değeri:0,463) ($p>0,05$)

Takip edilen 185 hastanın hiçbirinde splenektomi öyküsü yoktur. Paratiroidektomi yapılan 5 hastanın 2'sinde (%40) eritrositoz görülmüş, PTE ile paratiroidektomi arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri:0,330) ($p>0,05$). Üriner obstrüksiyon öyküsü 185 hastanın 11'inde (%5,9) mevcut olup bu hastaların sadece 2'sinde eritrositoz

görülmüştür. Üriner obstrüksiyon ile PTE arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p değeri:1) ($p>0,05$). Takip edilen 185 hastanın 5'inde (%2,7) hipertiroidi tanısı konmuştur, 1 hastada PTE var iken diğer 4 hastanın takibinde PTE saptanmamıştır. PTE ile hipertiroidi arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır (p değeri:1) ($p>0,05$). Eritrositoz görülen hiçbir hastada renal arter stenozu saptanmamıştır. (**tablo 21**)

Tablo 21. PTE görülen hastalarda komorbidite durumu

	Soliter böbrek	DM	HT	Renal arter stenozu	Üriner obstrüksiyon	hipertiroidi
+ (%)	2 (%9,1)	6 (%27,3)	29 (%24,6)	0 (%0)	2 (%18,2)	1 (%20)
- (%)	41 (%25,3)	37 (%22,7)	14 (%21,5)	43 (%23,6)	41 (%23,7)	42 (%23,3)
P değeri	0,092	0,634	0,784	1,000	1,000	1,000

Böbrek naklinden sonraki takiplerde herhangi bir nedenden dolayı 41 hastadan böbrek biopsisi yapılmıştır, bu hastaların 4'ünde (%2,2) Fokal Segmental Glomeruloskleroz, 12'sinde (%6,5) akut rejeksiyon, 3'ünde (%1,6) ilaç toksisitesi, 2'sinde (%1,1) IgA nefriti, 6'sında (%3,2) akut tübüler zedelenme, 1'inde (%0,5) trombotik anjiyopati, 7'sinde (%3,8) kronik rejeksiyon ,1'inde (%0,5) membranoproliferatif glomerulonefrit saptanmış olup 5'inde (%2,7) ise anlamlı sonuç elde edilememiştir.(**Tablo 22**)

Tablo 22. Nakil sonrası böbrek biopsi sonuçları

	PTE gelişen hastalar (n=43)	PTE gelişmeyen hastalar (n= 142)
Biopsi yapılmayan	32 (%74,4)	112 (%78,9)
FSGS	1 (%2,3)	3 (%2,1)
Akut rejeksiyon	4 (9,3)	8 (%5,6)
İlaç toksisitesi	2 (%4,7)	1 (%0,7)
Anlamlı sonuç olmayan	1 (%2,3)	4 (%2,8)
Ig nefriti	0 (%0)	2 (%1,4)
Akut tübüler zedelenme	0 (%0)	6 (%4,2)
Trombotik anjiopati	0 (%0)	1 (%0,7)
Kronik rejeksiyon	2 (%4,7)	5 (%3,5)
MPGN	1 (%2,3)	0 (%0)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Böbrek nakli yapılan hastalarda hemogram durumu önemlidir. Normal popülasyonda hemotokrit düzeyi kadınlar için %42, erkekler için %47 , hemoglobin düzeyi ise kadınlarda 13g/dl ve erkeklerde 14g/dl'dir. Posttransplant eritrositoz (PTE) tanımına bakacak olursak; hemoglobin 17g/dl ve üzeri hematokritin ise %51 ve üzeri olması durumudur (1). PTE nedenleri multifaktoriyeldir ve patogenezi tam açıklanamamıştır. Özellikle renin anjiotensin sistemi, eritropoietin etkinleşmesi ve endojen androjen hormonlarının PTE gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda hastalara nefrektomi yapılmaması PTE gelişiminde en önemli etkenlerden biri olduğu iddia edilmiştir. PTE görülen eritropoietin düzeyi normal olan hasta grubunda ise önplanda RAS, ACE, insülin-like growth faktör(IGF-1) ve endojen androjenler gibi eritroid seri üzerine etkisi olan büyüme faktörlerinin etkili olduğu düşünülmektedir (4).

Bu çalışma 2000-2014 yılları arasında Gazi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Transplantasyon Polikliniğinde takip edilen böbrek nakli olan hastaların dosyalarındaki bilgiler incelenerek yapılmıştır. Çalışmamızda incelediğimiz hasta grubunun özellikleri ülkemizdeki böbrek transplantasyonu yapılan hastaların genel demografik özelliklerine benzer bulunmuştur (18). Ağırlıklı olarak canlıdan nakil yapılan, orta yaşlı ve genç erkek hastalardan oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 38±14 (18-77) olup her iki grupta benzerdir. Yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da PTE olan ve PTE olmayan her iki hasta grubunun demografik özellikleri benzer bulunmuştur (6).

Bu çalışmada böbrek nakli olmuş 185 hastada eritrositoz sıklığı ve eritrositoza neden olabilecek risk faktörlerini araştırılmıştır. 185 hastanın 43'ünde PTE (Hb >17g/dl ya da hct > %52) görülmüştür. PTE görülen hasta grubu , çalışmaya alınan 185 hastanın %23,2'sini oluşturmaktadır. Hindistan'da 2013 yılında Shajathi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 168 hastanın %16,6'ında PTE görülmüştür (77) . Yine 1998 yılında 84 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada PTE prevalansı %21 bulunmuş ve çalışmamıza en yakın sonuç bu çalışmada elde edilmiştir (6). Çalışmamızda PTE , erkeklerde daha sık (%90,7'si erkek) görülmüş olup diğer çalışmalarla benzer sonuç bulunmuştur ((77) (78)). Normal şartlarda erkeklerin kadınlardan daha yüksek hemotokrit değerine sahip olduğu bilinmektedir. Hemodiyaliz tedavisi gören erkek hastalar , kadın hastalara göre daha az ekzojen eritropoietin tedavisine ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni de androjen hormonunun eritroid öncül hücreler üzerine eritropoietinden farklı olarak doz bağımlı uyarıcı etkisi olmasıdır. Hayvan deneylerinde androjenler dolaylı olarak endojen eritropoietini uyararak ve renin anjiyotensin sistemini etkinleştirerek eritrositoza yol açtığı gösterilmiştir. Bu durumun PTE'un daha sık olarak erkeklerde görülmesine neden olduğu düşünülmektedir (4)

Çalışmamızda PTE görülme süresi 1-132 ay arasında değişmekte olup ortalama $36 \pm 26,3$ ay olarak saptanmıştır. İran'da yapılan bir çalışmada 84 hastanın PTE gelişme süresi benzer olarak $34,6 \pm 22,6$ ay bulunmuştur (6) . 2005 yılında Arap Emirlikleri'nde yapılan bir çalışmada ise böbrek nakli olmuş 1655 hasta 1991-2005 yılları arasında takip edilmiş ve ortalama PTE görülme süresi

8.2 ± 5 ay olarak bulunmuştur (79). 2004-2010 yılları arasında Polonya 'da yapılan 10 çalışmanın derlendiği bir raporda PTE gelişen hastaların %63'ün tanısı böbrek naklinden sonraki bir yıl içinde konulduğu saptanmıştır (80) . PTE gelişme süresi epidemiyolojik olarak ülkelere göre değişmekle birlikte geniş bir varyasyona sahiptir, bunun nedeni yaşanan şehrin rakımı gibi çalışmalarda değerlendirilmeyen bir çok demografik özelliklerle ilgili olabilir.

Sigara tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. 2008 yılında Razeghi ve arkadaşları tarafından yapılan 235 hasta üzerindeki çalışmada sigara dolaylı yoldan PTE gelişmesini etkilerken gerçek bir risk faktörü olarak nitelendirilmiştir. Bu çalışmada erkek cinsiyetin sigara alışkanlığı ve PTE insidansı arasındaki ilişki üzerine etkili olduğu öne sürülmüştür (81) . Fakat çalışmamızda %29,9 hastada sigara öyküsü olup PTE ile anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bunun sebebi; ülkemizde 2009 yılında tütün mamülleri yasağı ile sigara içiminin azalması ve hasta kayıtlarında halen sigara içen hastaların not edildiğinden olabilir.

Çalışmamızda eritrositoza neden olabilecek etyolojik nedenlere yönelik anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. Fakat 2011 yılında On Dokuz Mayıs Üniveristesinde Emre Erdem ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada KBY nedeni amiloidoz ve hipertansiyon olan hastalarda PTE daha sık geliştiği saptanmıştır, 96 hastanın katıldığı bu çalışmada amiloidoz tanısı olan 6 hastadan 4'ünde (%67) PTE görülmüştür (78) , çalışmamızda ise amiloidoz tanısı olan 7 hastadan sadece 3ünde (%42,9) PTE gelişmiştir. Sayıca benzer gözükmesine yüzde olarak bakıldığında çalışmamızda anlamlı sonuç bulunmamıştır. Bunun

nedeni iki çalışma arasındaki hasta sayısının farklı olması olabilir. Bunun dışında PTE için önemli birer risk faktörü olarak polikistik böbrek hastalığı ve glomerülonefritleri gösteren çalışmada vardır (81) . PKBH'larında daha sık PTE görülme nedeni de, PKBH olan hastaların son dönem böbrek yetmezliği olduğunda diğer hastalara göre daha az anemi görülmesiyle açıklanmıştır (81). Çalışmamızda, polikistik böbrek hastalığı tanısı olan 12 hastanın 5'inde nefrektomi öyküsü olmamasına rağmen eritrositoz görülmemiştir. PKBH tanısı olan ve PTE görülen 3 hastanın birinde tek taraflı nefrektomi öyküsü vardır . İki taraflı nefrektomi yapılan PKBH tanısı olan hasta sayısı ise 1'dir. Çalışmamızda PKBH olan 12 hastanın %25'inde (3'ünde) PTE görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır, bunun sebebi hasta sayısının azlığı olabilir. Net bir Etyolojik neden saptanamamış olması hasta sayısının az olması ve yurtdışında nakil olan hastaların transplantasyon öncesi hemoglobin ve hematokrit düzeylerine ulaşamadığı için olabilir. Bizim çalışmamızı destekleyen etyolojinin PTE gelişmesinde öneminin olmadığını gösteren çalışma da mevcuttur (82).

Böbrek nakli olan hastalarda hipertansiyona bağlı kardiyovasküler olay riski artmaktadır, bu nedenle sağkalım için tedavisi ve takibi önemli bir yer tutmaktadır. Ghahramani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada normotansif olan hastalarda PTE gelişmediği gözlenmiştir ve hipertansif seyreden hastaların %35'inde PTE gözlemediği raporlanmıştır (6). Çalışmamızda ortalama kan basıncı (OKB) değeri PTE olan hastalarda 90mm/hg, PTE olmayan hastalarda 95mm/hg bulunmuştur. Çalışmamızda anlamlı olarak PTE görülmeyen hastalarda daha yüksek bir OKB değeri saptanmıştır. Bunun sebebi de polikliniklerde ölçülen kan

basıncı değerinin birçok sebepten dolayı (beyaz önlük korkusu, açlık, stres vb.) yüksek ya da düşük bulunarak farklı olabileceği ya da antihipertansif tedavi seçeneklerinin her iki grupta aynı olmadığı için olabilir.

Yaptığımız çalışmada takip edilen 4 hastanın nakil öncesi diyaliz sürelerine ulaşılamamıştır. Preemptif böbrek nakline giden 28 hastanın 6'sında eritrositoz görülmüştür. Böbrek nakli öncesi diyaliz süresi, PTE olan hastalarda ortalama 41 ay , PTE görülmeyen hastalar da ise 37 ay saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte PTE olan hastalarda nakil öncesi diyaliz süresinin daha uzun olduğu gözlenmiştir. Buna karşın 2012 yılında Saima Ahmed ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PTE grlen 40 hastanın pre-transplantasyon hemodiyaliz süresinin daha kısa olduğu gözlenmiştir (83). Çalışmamızda olduğu gibi, uzun pre-transplantasyon diyaliz süresi ile eritrositoz görülme sıklığı arasında ilişki olduğunu bildiren çalışma da vardır (78) . Uzun süre diyalize giren hastalarda, üreminin neden olduğu inflamatuvar süre de uzayacaktır. İnflamasyon ; IGF-1 gibi PTE yol açan faktörleri uyararak PTE görülme sıklığını arttığı düşünülebilir fakat bununla ilgili çalışmalar yetersizdir.

Çalışmamızda 133 hastaya canlı donörden, 52 hastaya ise kadavradan nakil yapılmıştır. Canlı vericiye sahip böbrek nakilli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde neredeyse 2 kat daha sık PTE görülmüştür, fakat bunun nedeni ülkemizde canlı vericiden böbrek naklinin daha sık olması nedeniyle çalışmaya alınan hasta gruplarında daha çok canlı vericiye sahip hastalar olması olabilir. Aksine 2008 yılında Kanada'da yapılan bir çalışmada ise canlı vericisi olan ve kadavra vericisi olan hastalar karşılaştırıldığında eritrositoz sıklığında fark

gözlenmemiştir (84) . Yine 2011 yılında Samsun’da yapılan bir çalışmada kadavra veya canlı vericisi olan hastalar arasında PTE görülmesi bakımından bir fark saptanmamış olup bu çalışmaya benzer niteliktedir (78) .

Çalışmamızda, immunsupresif tedavinin PTE gelişimi üzerine bir etkisi olmadığı görülmüştür. Hastalarımızın 9’u hariç tümü steroid tedavisi almaktadır, fakat tüm hastaların steroid alım öyküsü vardır ve yan etki nedeniyle 9 hastada takipte kesilmiştir . Takrolimus, siklosporin, sirolimus, everolimus, rapamisin kullanan hastalarımızda PTE gelişimi açısından aralarında fark yoktu, bunun nedeni hasta dağılımının eşit olmaması ve yan etki nedeniyle tedavilerin takip sırasında değiştirilmesiyle ilişkili olarak çok çeşitli tedavi kombinasyonları uygulanması olabilir. Perezella ve ark yaptığı çalışmada olduğu gibi siklosporin kullanan hastalarda PTE gelişimini daha sık bulan çalışmalar da mevcuttur (7) (70) . Çalışmamızda olduğu gibi Koziak ve ark. Yaptığı çalışmada da bağışıklığı baskılayıcı tedavilerle hastaların hematokrit düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (85) .

Hastanın nativ böbreklerinin nakilden sonra PTE gelişmesinde rol oynadığı öne sürülmektedir, bunu da PTE gelişmesine karşın tersiyer hipereritropoietinemi ile eritropoietin salınımına devam ederek yaptığı düşünülmektedir (4) . Frei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 133 hastanın 18’inde PTE görülmüş olup nefrektomi yapılan 12 hastada PTE gelişmediği saptanmıştır (4). Çalışmamızda nefrektomi yapılan 13 hastanın (tek taraflı veya iki taraflı) sadece 1’inde PTE gelişmiştir, ve bu hastanın nefrektomisi PTE görülmesinden sonra yapılmıştır. Nefrektomi yapılan ve yapılmayan hastalar

karşılaştırıldığında PTE görülmesi bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Yalnız bu durum nefrektomi yapılan hasta sayımızın az olmasından ve de nefrektomi öncesi hemoglobin düzeyi yurtdışında nakil olan hastalarda bilinmediğinden kaynaklanmış olabilir. Einollahi ve ark. Yaptığı çalışmada PTE gelişen 101 hastanın hiçbirinde nefrektomi öyküsü olmadığını belirtmiştir (70). Dagher ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da ise PTE gelişen 5 hastanın 4'üne iki taraflı nefrektomi yapıldıktan sonra PTE düzeldiği gösterilmiştir (69) .

Litaratürde, PTE'nin greft fonksiyonunu bozduğu bildirilmemiştir. Çalışmamızda PTE gelişen hastalarda tanı anında kreatinin değerlerinin ortalaması 1,21 mg/dl (0,5-2,5 mg/dl) idi. PTE gelişen hastalarda böbrek fonksiyonlarının iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (68) (86). Einollahi ve ark yaptıkları çalışmada PTE gelişen 101 hastanın %82'sinde kreatinin değerini 1,5 mg/dl'nin altında saptanmıştır (70). Erdem ve ark yaptıkları çalışmada PTE gelişen 15 hastanın nakilden sonra birinci yıldaki kreatinin değerlerinin ortalaması 1,14 mg/dl bulunmuştur (78) . Saime Ahmed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTE gelişen 40 hastanın nakilden 1 ay sonraki ortalama kreatinin değeri 1.20 ± 0.34 mg/dl ve PTE tanısı konduğu andaki ortalama kreatinin değeri 1.06 ± 0.29 mg/dl olarak bulunmuş olup PTE olmayan hasta grubuyla kıyaslandığında böbrek fonksiyonunun PTE olan grupta daha iyi olduğu saptanmıştır (83) . Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi çalışmamızda da PTE gelişen hastaların tanı anında böbrek fonksiyonları iyi durumdadır.

Çalışmamızda PTE olan 43 hastanın %27,9'unda, PTE olmayan 142 hastanın %31'inde nakil öncesi kan transfüzyon öyküsü vardır. Saime ahmed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTE görülen 40 hastanın 37'sinde , PTE görülmeyen 160 hastanın 151'inde kan transfüzyon öyküsü saptanmıştır (83) . Çalışmamızda transfüzyon ile eritrositler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

PTE görülen ve PTE görülmeyen hastalar arasında vücut ağırlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer olarak vücut kitle indeksi ile PTE arasında anlamlı bir ilişki bulmayan çalışma da mevcuttur (84).

PTE ile antihipertansif tedavi ilişkisi araştırıldığında PTE gelişen 43 hastanın 14'ünde hipertansiyon öyküsü yoktu, geriye kalan 29 hastadan 10'u ACEİ/ARB içeren bir tedavi kombinasyonu alıyordu . Frei ve ark yaptığı bir çalışmada PTE gelişme riskinin nakil sonrası hipertansif seyreden hastalarda daha fazla olduğu bulunmuştur (87) . Charfeddine ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da yine kan basıncı normal olan hastalarda PTE gelişmediği gösterilmiştir (82). İnes ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da ise nakil öncesi ve sonrası kan basıncının PTE üzerine bir etkisinin olmadığı savunulmuştur (88). Çalışmamızda PTE gelişen hastaların %32,6'sının kan basıncı normal seyretmiştir, bu nedenle kan basıncı normal seyrettiği halde PTE gelişebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda PTE gelişen 43 hastanın 37'sinde herhangi bir PTE bağlı komplikasyon görülmemiş olup istatistiksel olarak tromboembolik olay riskinde anlamlı artış saptanmamıştır . Erdem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTE gelişen 15 hastanın ve Einollahi ve ark yaptığı çalışmada PTE gelişen 101

hastanın hiçbirinde tromboembolik olay gözlenmemiştir (78) (70) . Fakat Wickre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTE gelişen 53 hastada 11 tromboembolik olay, Charfeddine ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 31 hastanın 5'inde tromboembolik olay gözlenmiştir (86) (82) . PTE tedavisi hematokrit %55 üstünde önerilirken komplikasyon riskini en aza indirmek için kliniğimizde PTE saptandığı anda tedaviye başlanmaktadır. Çalışmamızda tromboembolik komplikasyon görülmemesinin sebebi hastalara flebotomi ya da ACEİ/ARB gibi erken medikal müdahale nedeniyle olabilir.

Kliniğimizde takip edilen ve nakil yapılan tüm hastalarda yıllık değerlendirme sırasında ya da kreatinin düzeyinde artış olduğu durumlarda renal arter stenozu açısından renal venöz doppler ultrasonografi çekilmiştir. 185 hastanın 3'ünde renal arter stenozu görülmüş olup, bu hastaların hiçbirinde eritrositoz gelişmemiştir. Razezghi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PTE görülen 45 hastanın 27'sinde renal arter stenozu saptanmamıştır (81). Renal arter stenozu ile eritrositoz arasında ilişki olmadığını öne süren çalışmalar olduğu gibi, arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmada mevcuttur (89) . Renal arter stenozu tanısında altın standart olan renal anjiyografi; invaziv olması ve işlem sırasında verilen opak madde nedeniyle böbrek yetmezliğine neden olabileceği için yapılmamıştır ve bu durum bazı hastalarda tanı atlanmasına neden olmuş olabilir, bu nedenle ilişki net ortaya konmamış olabilir.

Böbrek nakli öncesi bakılan CMV PCR pozitif olan hastalarda nakil sonrası 3 ay gansiklovir tedavisi verilmiştir. Çalışmamızda PTE görülen 43 hastanın 24'üne gansiklovir tedavisi verilmiş olup istatistiksel olarak PTE riskini

arttırdığı gösterilmiştir. Kanada’da yapılan bir çalışmada ise PTE görülen 59 hastanın 5’inde CMV tedavi öyküsü olup risk artışı saptanmamıştır (84) . Çalışmamızda bulunan bu sonucun; gansiklovir yan etki olarak sitopeni yapabilirdi için daha çok CMV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünölmüştür.

185 hastanın 36’sında akut ya da kronik rejeksiyon görölmüş olup bu hastaların 28’inde takipte PTE saptanmamıştır. Kiberd Bryce yaptığı 511 hastanın dahil edildiği çalışmada 114 akut rejeksiyon görölen hastanın 10’unda PTE tanısı saptanmıştır (84) . PTE görölen hastaların renal fonksiyonları iyi durumda olduğu için akut rejeksiyon olmaması bir risk faktörü olduğu düşünölmektedir.

Hiperkalsemi ile eritrositoz arasındaki ilişki tam açıklanamamıştır. Çalışmamızda PTE görölen hastalarda kalsiyum düzeyi daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Fakat Kiberd Bryce yaptığı çalışmada PTE görölen 59 hastanın kalsiyum ortalaması $9,8 \pm 0,6$ mg/dl bulunmuş olup PTE’nin kalsiyum düzeyi ile ilişkisi olmadığı öne sürölmüştür (84).

Çalışmamızda üriner obstrüksiyon tanısı konan 11 hastanın 2’sinde ve paratiroidektomi olan 5 hastanın 2’sinde eritrositoz görölmüştür. Razeghi ve ark yaptığı çalışmada da PTE gelişen hastalarda paratiroidektomi ve üriner obstrüksiyon görölmemiş olup PTE ile paratiroidektomi ya da üriner obstrüksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (81).

Çalışmamızda PTE görölen hasta grubunda normal sınırlarda olsa bile ALT ortalaması daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$) . Daha önceki hiçbir çalışmada karaciğer enzimleri ile ilişki öne sürölmemiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları gözden kaçmamalıdır. Öncelikle çalışmamız tek merkezli yapılmış olması nedeniyle toplum genelini yansıtmıyor olabilir. Ayrıca hasta sayısının az olması önemli bir kısıtlılıktır. Hasta verilerini dosyalardan retrospektif olarak toplamamız çalışmanın bir diğer kısıtlılığı olarak sayılabilir. Yurtdışında böbrek nakli olmuş koordinasyon eksikliği nedeniyle epikrizlerine ulaşamadığımız hastalarımız mevcuttu. Eritrositozun etyolojik değerlendirilmesi daha kapsamlı olarak yapılabilirdi. Yine çalışmamızda PTE'nin hasta sağkalımı üzerine etkisi araştırılmamış olup bunun asıl nedeni hastaların herhangi bir şikayeti olduğunda farklı sağlık merkezlerine başvurmuş olmalarıydı, genellikle sadece yıllık kontrol için GÜTF nefroloji-transplantasyon polikliniğine başvurmuşlardı.

Sonuç olarak, posttransplant hastalarda polisteminin renal fonksiyonlara bağlı olduğunu saptadık ve renal fonksiyonları iyi olanlarda polisteminin daha sık görüldüğünü tespit ettik. PTE; hipertansiyon gibi klinik durumlara yol açarak kardiyovasküler riski arttırmaktadır. Yine tedavi edilmediği durumlarda tromboembolik olaylara yol açarak prognozu negatif etkilemektedir. Buradan yola çıkılarak PTE, renal transplantlı hastaların prognozunda için önemli bir parametre sayılabilir. PTE'un uygun tedavisi ile hastaların yaşam kalitesinde ve süresinde artma sağlanabilir. Bu nedenle PTE ile ilişkili faktörlerin nefrolojik takip sırasında dikkatle gözlenmesi ve uygun tedavisi göz ardı edilmemesi gerektiği düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. *Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients 2000.* Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE et al. American Society of Transplantation. J Am Soc Nephrol, s. 11(Suppl. 15): S1.
2. *Erythraemia in renal transplantation.* DB., Swales JD. Evans. s.l. : Br Med J 1969;2:80-3.
3. Manual of nephrology.
4. *Posttransplant erythrocytosis .* Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE., s.l. : Kidney International, Vol. 63 (2003), pp. 1187–1194.
5. *Risk Factors of Erythrocytosis Post Renal Transplantation .* Effat Razeghi, Alireza Kaboli, Mahboob Lessan Pezeshki, Ali Pasha Meysamie, Mohammad Reza Khatami, Patricia Khashayar. Saudi J Kidney Dis Transplant 2008;19(4):559-563.
6. *Factors relating to posttransplant erythrocytosis in renal allograft recipients. .* Ghahramani NL, Malek-Hosseini SA, Rais-Jalali GA, Behzadi S, Nezakatgoo N, Salahi H, et al. Transplant Proc 1998; 30: 828-9.
7. *Enalapril treatment of post-transplant erythrocytosis: Efficacy independent of circulating erythropoietin levels.* Perazella M, McPhedran P, Kliger A, Lorber M, Levy E. s.l. : Am J Kidney Dis (Sep) 26:495-500 1995.
8. *Relationship of Posttransplantation Erythrocytosis to Hypercalcemia in Renal Transplant Recipients.* A. Akcay, M. Kanbay, B. Huddam, C.A. Usluogullari, Z. Arat, F.N. Ozdemir, and M. Haberal.
9. *Posttransplant erythorocytosis and the risk of thromboembolic complications. .* Grubner SA, Simmons RL, Najarian JS, et al. s.l. : Clin Transpl 1988;2:60.
10. *Treatment of Post-transplant Erythrocytosis with Enalapril .* N. Akash, I. Smadi, M. El-Lozi. s.l. : Saudi J Kidney Dis Transplant 1998;9(2):144-146.
11. *The Effect of Losartan on Posttransplant Erythrocytosis.* T. Colak, R. Emiroglu, H. Karakayali, and M. Haberal.

12. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). 2012;1-78.
13. Edgar V, Jeffrey S, Allen R,. *Current Diagnosis and Treatment: Nephrology & Hypertension*,. s.l. : Güneş Kitapevi,, 2009.
14. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Evaluation, Classification, and Stratification*. . Am J Kidney Disease 2002; 1-226.
15. *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization* . Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. s.l. : N Engl J Med 2004; 351: 1296-305.
16. System, U. S. Renal Data. *USRDS 2014 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States*. National Institutes of Health. s.l. : National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 2014.
17. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak M. *Registry of the Nephrology Dialysis and Transplantation in Turkey*. . Published by the Turkish Society of Nephrology, 2009.
18. Nephrology Dialysis and Transplantation in Turkey. s.l. : Registry. <http://www.tsn.org.tr>.
19. 2014, Turkey Kidney Disease Prevention and Control Program.
20. Süleymanlar G, Utaş C, Arınoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. *A Population Based Survey Of Chronic Renal Disease In Turkey- The CREDIT Study*. . s.l. : Nephrol Dial Transplant 2011; 26(6): 1862-71.
21. *Population Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of The Turkish Diabetes Epidemiology Study II (TURDEP II)*. Satman I, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. 47. National congress of diabetes 2011.
22. *New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions* . Sneha Palepu, G V Ramesh Prasad. s.l. : World J Diabetes 2015 April 15; 6(3): 445-455.
23. Turkish Hypertension Prevalence Study(patenT2), Turkish Society of Hypertension and Kidney Diseases 2012.

24. *Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients a first cadaveric transplant.* Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. s.l. : N Engl J Med. 1999 Dec 2;341(23):1725-30.
25. *Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996 .* Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. s.l. : N Engl J Med. 2000 Mar 2;342(9):605-12.
26. *“Cost of renal replacement therapy in Turkey.” Nephrology (Carlton).* 9, 33-38 (2004). Erek E, Sever MS, Akoglu E, et al.
27. *Immunosuppressive Drugs For Kidney Transplantation.* PF. Halloran. s.l. : N Engl J Med 2004; 351(26): 2715-29.
28. *Long-Term Renal Allograft Survival: Have We Made Significant Progress or Is It Time To Rethink Our Analytic and Therapeutic Strategies? .* Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. s.l. : Am J Transplant 2004; 4(8): 1289-95.
29. Titiz, İzzet. Renal Transplantasyona Pratik yaklaşım. İstanbul.
30. *Transplantation-A Medical Miracle of The 20th Century.* PJ., Morris. s.l. : N Engl J Med 2004; 351(26): 2678-80.
31. nephrology journal of Başkent medicine university. s.l. : http://baskent-ank.edu.tr/dergi/sayi_9.pdf.
32. *patient and technique survival and factors affecting mortality on peritoneal dialysis in Turkey.* C. Utaş, O. Oktay , Bulent T. kayseri : peritoneal dialysis international vol.28 pp-238-245, 2008.
33. *Evaluation of Adult Kidney Transplant Candidates .* Pham PT, Pham PA, Pham PC, Parich S, Danovitch G. s.l. : Seminars in Dialysis 2010; 23(6): 595-605.
34. *scientific registry of transplant recipients(srtr).* Snyder, Jon J. Minneapolis, MN, USA : The 12 Joint Annual Congress of the American Society of Transplant Surgeons and The American Society of Transplantation, 2010.

35. Tang IY, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Immunosuppressive strategies to improve outcomes of kidney transplantation. *Semin Nephrol.* 2007;27:377-92.
36. Kapic E, Becic F, Kusturica J. Basiliximab, mechanism of action and pharmacological properties. . *Med Arh.* 2004;58:373-6.
37. KL., Hardinger. Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation. *Pharmacotherapy.* 2006;26:1771-83.
38. P., Niaudet. Immunosuppressive treatment. *Nephrol Ther.* 2011;7:592-8.
39. Steiner RW, Awdishu L. Steroids in kidney transplant patients. *Semin Immunopathol.* 2011;33:157-67.
40. Ponticelli C, Tarantino A, Campise M, Montagnino G, et al. From cyclosporine to the future. *Transplant Proc.* 2004;36:557-560.
41. Bestard O, Cruzado JM, Grinyo JM. Calcineurin-inhibitor-sparing immunosuppressive protocols. . *Transplant Proc.* 2005;37:3729-32.
42. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipientsmeta-analysis and meta-regression of randomised trial data. . *BMJ.* 2005; 8:810-12.
43. Srinivas TR, Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HU. The impact of mycophenolate mofetil on long-term outcomes in kidney transplantation. *Transplantation.* 2005;80:211-20.
44. Davies NM, Grinyo J, Heading R, Maes B, et al. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. . *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2440-8.
45. Wang K, Zhang H, Li Y, Wei Q, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil versus azathioprine after renal transplantation: a systematic review. . *Transplant Proc.* 2004;36:2071-2.
46. *Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure.* . Johnson RW, Kreis H, Oberbauer Brattstrom C, Claesson K, Eris J. s.l. : Transplantation 2001;72:777-786.

47. Chueh SC, Kahan BD. Clinical application of sirolimus in renal transplantation: an update. *Transpl Int.* 2005;18:261-77.
48. Sadlier D, O'Meara YM. *recurrent and de novo renal disease in kidney transplantation* . s.l. : chronic kidney disease ;dialysis and transplantation 2005.
49. *The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients.* Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM, Ascher N, Sutherland DE, Payne W, Simmons RL, Najarian JS, Fryd DS. s.l. : Transplantation 1987; 44: 376-381 [PMID: 3307061].
50. *Posttransplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years.* Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. s.l. : Kidney Int 2001; 59: 732-737 .
51. *Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience.* . Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M, Wales LH, Cockfield SM. s.l. : Am J Transplant 2004; 4: 1876-1882.
52. *Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States.* . Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. s.l. : Am J Transplant 2003; 3: 178-185.
53. *New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors.* Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Valero R, Ruiz JC, Piñera C, Palomar R, González-Cotorruelo J, Gómez-Alamillo C, Arias M. s.l. : J Am Soc Nephrol 2006; 17: S291-S295.
54. *Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention.* AO., Ojo. s.l. : Transplantation 2006; 82:603.
55. Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, Boscutti G et al. *Cardiovascular disease after renal transplantation.* *G Ital Nefrol.* 2004;21:53-66.
56. R., Marcén. *Cardiovascular risk factors in renal transplantation--current controversies.* *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:3-8.
57. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. *Malignancy after transplantation.* *Transplantation.* 2005;80:254-64.

58. *Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients.* Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al. s.l. : JAMA 2011; 306:1891.
59. *Incidence of cancer after kidney transplant: results from the North Italy transplant program.* Pedotti P, Cardillo M, Rossini G, et al. s.l. : Transplantation 2003; 76:1448.
60. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, et al. *Malignancy in renal transplantation.* *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1582-8.
61. *Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression.* Maluccio M, Sharma V, Lagman M, et al. s.l. : Transplantation 2003; 76:597.
62. *Role of postreplicative DNA mismatch repair in the cytotoxic action of thioguanine.* . Swann PF, Waters TR, Moulton DC, et al. s.l. : Science 1996; 273:1109.
63. *Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor.* Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. s.l. : Nat Med 2002; 8:128.
64. *Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation.* Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. s.l. : J Am Soc Nephrol 2006; 17:581.
65. *Mycophenolate mofetil modulates adhesion receptors of the beta1 integrin family on tumor cells: impact on tumor recurrence and malignancy.* Engl T, Makarević J, Relja B, et al. s.l. : BMC Cancer 2005; 5:4.
66. *Malignant melanoma in organ allograft recipients.* I, Penn. s.l. : Transplantation 1996; 61:274.
67. *Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: a pathologic analysis.* Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, et al. s.l. : Kidney Int 2002; 61:22.
68. *Factors predictive of post-transplant erythrocytosis.* Qunibi WY, Barri Y, Devol E, et al. s.l. : Kidney Int 1991; 40:1153.
69. *Are the native kidneys responsible for erythrocytosis in renal allorecipients?* Dagher FJ, Ramos E, Erslev AJ, et al. s.l. : Transplantation 1979; 28:496.

70. *Erythrocytosis after renal transplantation: review of 101 cases.* . Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Nafar M, et al. s.l. : Transplant Proc 2005; 37:3101.
71. *Erythropoiesis after withdrawal of enalapril in post-transplant erythrocytosis.* . Julian BA, Gaston RS, Barker CV, et al. s.l. : Kidney Int 1994; 46:1397.
72. *Factors predisposing to post-renal transplant erythrocytosis. A prospective matched-pair control study.* . Kessler M, Hestin D, Mayeux D, et al. s.l. : Clin Nephrol 1996; 45:83.
73. *Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up.* Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. s.l. : J Am Soc Nephrol 1998; 9:2135.
74. *Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival.* . Wu C, Evans I, Joseph R, et al. s.l. : J Am Soc Nephrol 2005; 16:3437.
75. *Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004.* Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. s.l. : Am J Transplant 2005; 5:843.
76. *Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes.* . Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, et al. s.l. : Am J Transplant 2008; 8:593.
77. *Hematocrit Levels In Patients Who Have Received Renal Transplants - A Retrospective Study.* . Shajathı Fathıma.I, Roopa.S, and Noor Mohamed. s.l. : Int J Pharm Bio Sci 2013 Oct; 4(4): (B) 537 - 541.
78. *Posttransplant Erythrocytosis and Risk Factors.* . Emre ERDEM, Ahmet KARATAŞ, Coşkun KAYA. s.l. : Turk Neph Dial Transpl 2011; 20 (3): 260-264.
79. *Posttransplant Erythrocytosis in Renal Transplant Recipients at Jeddah Kidney Center.* Nawal Basri, M Z Gendo, R Haider, K A K Abdullah, A Hassan, F A M Shaheen.

80. *Anemia and Erythrocytosis After Kidney Transplantation: A 5-Year Graft Function and Survival Analysis.* A. Kolonko, J. Pinocy-Man' dok, M. Kocierz, A. Kujawa-Szewieczek, J. Chudek, J. Malyszko, J. S. Malyszko., s.l. : elsevier Transplantation Proceedings, 41, 3046–3051 (2009).
81. *Risk factors of erythrocytosis post renal transplantation.* Razeghi E, Kaboli A, Pezeshki ML, et al. s.l. : Saudi J Kidney Dis Transpl 2008; 19:559.
82. *Factors predisposing to post-renal transplant erythrocytosis: A retrospective study.* . Charfeddine K, Zaghdane S, Yaich S, Hakim A, Hachicha J.: s.l. : Saudi J Kidney Dis Transpl 2008; 19: 371-377.
83. *Evaluation of contributing factors of post transplant erythrocytosis in renal transplant patients.* Saima Ahmed, Ejaz Ahmed, Rubina Naqvi, Sehar Qureshi. s.l. : J Pak Med Assoc Vol. 62, No. 12, December 2012/1326-1329.
84. *Post-transplant erythrocytosis:a disappearing phenomenon?* Kiberd, Bryce A. s.l. : Clin Transplant 2009: 23: 800–806.
85. *Does erythropoietin production after renal transplantation depend on the type of immunosuppression?* . Koziak K, Rell K, Lao M, Baczkowska T, Gaciong Z. s.l. : Nephron 1995; 71: 236-237.
86. *Postrenal transplant erythrocytosis: A review of 53 patients.* . Wickre CG, Norman DJ, Bennison A, Barry JM, Bennett WM. s.l. : Kidney Int 1983; 23: 731-737.
87. *A matched-pair control study of postrenal transplant polycythemia.* Frei D, Guttmann RD, Gorman P. s.l. : Am J Kidney Dis 1982; 2: 36-42.
88. *Posttransplant erythrocytosis and immunosuppression with cyclosporin A case-control study.* Innes A, Pal CR, Dennis MJ, Ryan JJ, Morgan AG, Burden RP. s.l. : Nephrol Dial Transplant 1991; 6: 588-591.
89. Massry SG, Akmal M: In Massry SG, Glasscock RJ (eds):. *Textbook of Nephrology: Metabolic and Endocrine Abnormalities after Renal Transplantation.* Baltimore: Williams and Wilkins;1996.

7. ÖZET

Posttransplant eritrositoz(PTE), başarılı bir renal transplantasyon sonrası hemoglobin düzeyinin 17 gr/dl 'nin üzerine veya hematokrit düzeyinin %51'in üstüne çıkması olarak tanımlanmıştır. PTE renal transplantasyon sonrası yaygın görülen ve olumsuz sonuçları olan bir komplikasyondur. Çalışmamızın amacı böbrek nakli olmuş hastalarımızda posttransplant eritrositoz (PTE) sıklığını ve PTE için risk faktörlerini saptamaktır.

2000-2014 yılları arasında böbrek nakli yapılmış sonrasında GÜTF Nefroloji-transplantasyon polikliniğinde takipli 185 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti , son dönem böbrek yetmezliğine neden olan primer hastalıkları, diyaliz süreleri, transplant tarihi, donör tipleri, kullandığı ilaçlar, transplant sonrası PTE gelişimi kaydedildi. GFR değerleri MDRD formülü ile hesap edildi. Hemogram ve biyokimya verileri hastaların poliklinik gözlem dosya kayıtlarından alındı. Böbrek naklinden sonraki izlemlerinde hematokrit düzeyi %51'in üzerinde olan hastalarımız da PTE geliştiği kabul edildi.

Böbrek nakli olmuş 185 hastanın 43'ünde (%23,2) PTE gelişti. PTE tanı zamanı nakilden ortalama 36 ay sonra idi. Hastaların tanı anında kreatinin ortalaması $1,2 \pm 0,3$ mg/dl (0,55-2,5 mg/dl) idi. PTE erkeklerde ($p<0.05$) , canlı vericiden nakil olanlarda ve nakilden önce uzun süre diyaliz tedavisi gören , nakil sonrası gansiklovir tedavisi alan hastalarımızda daha sık gelişmişti ($p<0.05$). Hasta yaşı, kullanılan bağışıklığı baskılayıcı tedavi ve etyoloji bakımından PTE gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark yoktu. PTE ile nakil öncesi transfüzyon, DM ve HT öyküsü arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. PTE'ü olan hastalarımızın izlemlerinde tromboembolik bir olay gelişmedi.

Posttransplant hastalarda polisteminin renal fonksiyonlara bağlı olduğunu saptadık ve renal fonksiyonları iyi olanlarda polisteminin daha sık görüldüğünü tespit ettik. Erkek cinsiyet ve nakilden önce uzun süre diyaliz tedavisinin birer risk faktörü olduğunu saptadık.

Anahtar Sözcükler: Böbrek nakli, Posttransplant eritrositoz, Risk faktörleri

8. SUMMARY

Posttransplant erythrocytosis (PTE), is defined as elevated hemoglobin levels ≥ 17 g / dL or hematocrit levels $\geq 51\%$ after a successful renal transplantation. PTE is relatively common post-kidney transplantation and may have adverse consequences. The aim of this study was to determine the prevalence and risk factors of PTE.

The study included 185 patients who received a renal allograft and follow-up in GÜTF transplant nephrology clinic between 2000-2014 years. PTE was defined as an elevated hematocrit level greater than 51% after renal transplantation in patients receiving an allograft. Patients' age, sex, etiology of end stage renal disease, duration of dialysis, date of transplantation, types of donors, drugs, the development of PTE were recorded. GFR values were calculated with the MDRD formula. Complete blood count and biochemistry data were extracted from the patient's files. PTE was defined as an elevated hematocrit level greater than 51% after renal transplantation in patients receiving an allograft.

Of the 185 adult kidney recipients, 43 (23,2%) developed PTE. The mean time from transplantation to diagnosis was 36 months. Mean serum creatinine was $1,2 \pm 0,3$ mg/dl (0,55-2,5 mg/dl) at the diagnosis of PTE. PTE was more frequent in male patients ($p < 0.05$) and the patients with a long duration on dialysis prior to transplantation, with living donors, and taken ganciclovir therapy after transplantation ($p < 0.05$). There was no significant difference in patient age, etiology of end stage renal disease and immunosuppressive therapy on comparing the PTE group and non PTE groups. There was no significant correlation of polycythemia and age, history of hypertension, diabetes, pre-transplant history of transfusion. None of the patients with erythrocytosis experienced thromboembolic events during follow-up.

We detected that the PTE is related to the degree of renal function in posttransplantation patients. We have found that more often seen in patients with polycythemia good renal function. Male gender and a long duration on dialysis prior to transplantation are risk factors of PTE.

Key Words: Kidney transplantation, Posttransplant erythrocytosis, Risk factors

9. ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Fatma Özge KAYHAN KOÇAK
Doğum Tarihi : 18.11.1985
Doğum Yeri : Adana
Medeni Hali : Evli
e-posta : drozgekayhankocak@hotmail.com

Eğitim:

1997-2004 Polatlı Anadolu Lisesi
2004-2010 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
2010-2015 Araştırma Görevlisi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Yabancı Dil: İngilizce

Katıldığı Bilimsel Faaliyetler:

Mart 2011 VIII. Gazi İç Hastalıkları Günleri
Mart 2012 HÜTF XVII. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu
Mart 2013 IX. Gazi İç Hastalıkları Günleri
Mayıs 2014 16. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi
Kasım 2014 HÜTF 10. Hipofiz sempozyumu