T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA EVEROLIMUS VE DÜŞÜK DOZ TAKROLIMUS TEDAVISININ STANDART DOZ TAKROLIMUS TEDAVISI İLE ETKINLIK VE VIRAL ENFEKSIYON SIKLIĞI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ammar ALRAMADAN

UZMANLIK TEZİ OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

GAZİANTEP

2023

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA EVEROLIMUS VE DÜŞÜK DOZ TAKROLIMUS TEDAVISININ STANDART DOZ TAKROLIMUS TEDAVISI İLE ETKINLIK VE VIRAL ENFEKSIYON SIKLIĞI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ammar ALRAMADAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özlem USALAN

GAZİANTEP

2023

ONAY SAYFASI

T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA EVEROLIMUS VE DÜŞÜK DOZ TAKROLIMUS TEDAVISININ STANDART DOZ TAKROLIMUS TEDAVISI İLE ETKINLIK VE VIRAL ENFEKSIYON SIKLIĞI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ammar ALRAMADAN

04.04.2023

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Özlem USALAN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Özlem USALAN

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Özlem USALAN
2. Doç. Dr. Handan Şahin Haydaroğlu
3. Dr. Öğr. Üye. Salih Sertaç DURUSOY (SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı)
4. Doç. Dr. Zeynel Abidin SAYINER
5. Doç. Dr. Orhan ZENGİN

TEŞEKKÜR

“Yaşamlara Yaşam Katan Tüm Organ Donörlerine Teşekkür ediyorum”

Bu çalışma sürecinde bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım, ilgi ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Özlem USALAN’a, değerli bilgi ve tecrübesini bizlerle paylaşan, kullandığı her kelimenin kattığı önemini asla unutmayacağım saygıdeğer hocamız Prof. Dr. Celalettin USALAN’a, çalışmam sırasında yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Fatih Mehmet ERDUR’a, uzmanlık eğitim sürecinde bilgilerini paylaşarak oldukçe verimli bir uzmanlık dönemi geçirmemi sağlayan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli hocalarıma, keyifle birlikte çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Maddi ve manevi desteklerini esirgemeyerek hayatımda bulunduğum noktaya gelmemi sağlayan aileme, yoğun çalışmalarım sırasında sabır gösterdiği ve bana katlandığı için eşim Elaf ALRAMADAN’a çok teşekkür ediyorum.

Dr. Ammar ALRAMADAN

Gaziantep, 2023

ÖZET

ALRAMADAN, A. Renal Transplantasyon Hastalarında Everolimus ve Düşük Doz Takrolimus Tedavisinin Standart Doz Takrolimus Tedavisi ile Etkinlik ve Viral Enfeksiyon Sıklığı Açısından Karşılaştırılması. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2023. Renal transplantasyon, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda en ideal tedavi yöntemidir. Renal transplantasyonda greft kaybının en önemli nedenleri, akut rejeksiyon ve immünsüpresif tedavinin yan etkileridir. Greft kaybının önemli nedenlerinden biri de erken dönem ve geç dönemde ortaya çıkan viral enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonların ortaya çıkmasında immunsüpresif tedavilerin bağışıklık sisteminin baskılanması önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda everolimus ve düşük doz takrolimus (EVR+LTac), mikofenolat mofetil ve standart doz takrolimus (MMF+STac) tedavisine göre etkinliği ve viral enfeksiyon sıklığı açısından karşılaştırdık. Çalışmamız retrospektif olup, Gaziantep Üniversitesi Hastanesinde Organ Nakli Merkezinde takipli 98 hastadan oluşmaktadır. EVR+LTac grubundaki hastaların, MMF+STac grubundaki hastalara göre daha yüksek kreatinin ortalaması sahip olduklarını saptadık (p= 0.001). MMF+STac hastalarının GFR ortalaması, EVR+LTac hastalarına göre daha yüksek seyrettiğini saptadık (p= 0.006). Gruplar arasında CMV PCR enfeksiyon sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p= 0.137). BK PCR pozitifliği az sayda olduğundan istatistik olarak p değeri hesaplanamamıştır. Ancak, EVR+LTac grubunda BK virüs enfeksiyon sıklığı açısından 0-6.ay arasında anlamlı düşüş saptadık (p= 0.039). Gruplar arasında Covid-19 enfeksiyon sıklığı açısından fark saptamadık. (p= 0.601). EVR+LTac grubunda nakil süresi ile Covid-19 enfeksiyon sıklığı açısından bakıldığında anlamlı ilişki saptadık (p= 0.027). MMF+STac grubunda başlangıç takrolimus ilaç düzeyi ile Covid-19 enfeksiyon sıklığı arasında anlamlı korelasyon saptadık (p= 0.008). Sonuç olarak EVR+LTac rejiminin viral enfeksiyon sıklığını azalttığı ancak MMF+STac kıyasla daha iyi GFR sağlamadığını bulduk. Özetle, bu bulgular ışığında viral enfeksiyon gelişen renal transplantasyon hastalarında greft kaybı olmaması için EVR+LTac rejimine geçilmesini öneririz.

Anahtar kelimeler: Renal Transplantasyon, Viral Enfeksiyon, Covid-19

ABSTRACT

ALRAMADAN, A. Comparison of Everolimus and Low-Dose Tacrolimus Treatment and Standard-Dose Tacrolimus Treatment in terms of Efficacy and Frequency of Viral Infection in Renal Transplantation Patients. Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Specialization Thesis, Gaziantep, 2023. Renal transplantation is the most ideal treatment method for patients with end-stage renal failure. The most important causes of graft loss in renal transplantation are acute rejection and side effects of immunosuppressive therapy. One of the important causes of graft loss is viral infections that occur in the early and late stages. In our study, we compared everolimus and low-dose tacrolimus (EVR+LTac), mycophenolate mofetil and standard-dose tacrolimus (MMF+STac) treatment in terms of efficacy and frequency of viral infections. Our study is retrospective and consists of 98 patients followed in the Organ Transplantation Center in Gaziantep University Hospital. The patients in the EVR+LTac group had a higher mean creatinine than the patients in the MMF+STac group (p= 0.001). The mean GFR of MMF+STac patients was found to be higher than that of EVR+LTac patients (p= 0.006). There was no significant difference between the groups in frequency of CMV infection (p=0.137). Since BK PCR positivity was low, statistical p value could not be calculated. However, there was a significant decrease in the frequency of BK virus infection between 0-6 months in the EVR+LTac group (p= 0.039). There was no difference between the groups in frequency of Covid-19 infection. (p= 0.601). In the EVR+LTac group, a significant relationship was found between the duration of transplantation and the frequency of Covid-19 infection (p= 0.027). A significant correlation was found between the initial tacrolimus drug level and the frequency of Covid-19 infection in the MMF+STac group (p= 0.008). We found that the EVR+LTac regimen reduced the frequency of viral infections but did not provide better GFR compared to MMF+STac. In conclusion, in the light of these findings, we recommend switching to EVR+LTac regimen in order to avoid graft loss in renal transplantation patients with viral infection.

Keywords: Renal transplantation, Viral infections, Covid-19

İÇİNDEKİLER:

ONAY SAYFASI iv
TEŞEKKÜR v
ÖZET vi
ABSTRACT vii
ŞEKİLLER xi
TABLOLAR xii
KISALTMALAR xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı **2**
2.1.1. Tanımı ve Evrelemesi 2
2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 3
2.1.3. KBH Komplikasyonları 4
2.1.3.a. Hipervolemi 4
2.1.3.b. Hiperkalemi 4
2.1.3.c. Metabolik Asidoz 4
2.1.3.d. Mineral Kemik Bozukluğu 4
2.1.3.e. Hipertansiyon 4
2.1.3.f. Anemi 5
2.1.3.g. Dislipidemi 5
2.1.4. Son Dönem Böbrek Hastalığı Komplikasyonları 5
2.1.4.a. Malnütrisyon 5
2.1.4.b. Üremik Kanama 6
2.1.4.c. Perikardit 6
2.1.4.d. Üremik Nöropati 7
2.1.4.e. Tiroid Disfonksiyonu 7
2.1.4.f. Enfeksiyon 7
2.1.5. Renal Replasman Tedavileri 7
2.1.5.a. Renal Replasman Tedavi Seçimi 8

2.1.5.b. Hemodiyaliz 8
2.1.5.c. Periton Diyalizi 8
2.1.5.d. Renal Transplantasyon 8
2.2. Renal transplantasyon 9
2.2.1. Renal Transplantasyon Tarihçesi 9
2.2.2. Türkiye'de Renal Transplantasyon 9
2.2.3. Renal Transplantasyona Hazırlık 12
2.2.4. Kontrendikasyonları 15
2.2.5. İmmünolojik Değerlendirme 16
2.2.5.a. ABO Kan Grubu 16
2.2.5.b. Human Lökosit Antijen 16
2.2.5.c. Donör Spesifik Antikorları 16
2.2.5.d. Crossmatch Testleri 17
2.2.5.e. Panel Reaktif Antikor 17
2.2.5.f. Non HLA Antikorları 17
2.2.6. Nakil Sonrası Takip ve İzlem 18
2.2.6.a. Fizik Muayene ve Kilo Takibi 18
2.2.6.b. Kreatinin ve GFR 19
2.2.6.c. Proteinüri 19
2.2.6.d. Protokol Biyopsileri 19
2.2.7. İmmünsüpresif Tedaviler 20
2.2.7.a. Tarihçe 20
2.2.7.b. Kalsinörin İnhibitörleri 20
2.2.7.c. Pürin Sentez İnhibitörleri 23
2.2.7.d. Kortikosteroidler 24
2.2.7.e. mTOR İnhibitörleri 25
2.2.7.f. Renal Transplantasyonda İdame Tedavi 25
2.2.8. Renal Transplantasyonu Takip eden Komplikasyonlar 25
2.2.8.a. Enfeksiyon 25

2.2.8.a.1. Cytomegalovirus CMV 26
2.2.8.a.2. BK Virüs ile İlişkili Nefropati 26
2.2.8.a.3. COVID-19 Hastalığı 27
2.2.8.b. Kardiyovasküler Hastalıklar 27
2.2.8.b.1. Hipertansiyon 27
2.2.8.b.2. Dislipidemi 28
2.2.8.b.3. Obezite 28
2.2.8.c. Kemik Metabolizma Hastalıkları 28
2.2.8.d. Hematolojik Komplikasyonlar 28
2.2.8.d.1. Lökopeni 28
2.2.8.d.2. Anemi 29
2.2.8.d.3. Trombositopeni 29
2.2.8.e. Malignite 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1. Çalışma Protokolü 30
3.2. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri 31
3.3. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri 31
3.4. Verilerin Toplanması 31
3.5. Etik Kurul Onayı 31
3.6. İstatistiksel Yönetim 31
4. BULGULAR 32
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri 32
4.2. Hastaların Laboratuvar Özellikleri 33
4.3. İki Hasta Grubunun Laboratuvar Değerleri Açısından Karşılaştırılması 36
4.4. İki Hasta Grubunun Enfeksiyon Sıklığı Açısından Karşılaştırılması 43
4.5. Everolimus Başlanan Hastalardaki Laboratuvar Değişkenleri 46
5. TARTIŞMA 47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 52
7. KAYNAKLAR 53

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1: Türkiye'de Yıllara Göre Renal Transplantasyon Yapılan Hasta Sayısı.... 10
Şekil 2.2: T Hücre Aktivasyonu 21
Şekil 4.1: İki Grubun Zamana Göre Kreatinin Düzeyi Değişimi 37
Şekil 4.2: İki Grubun Zamana Göre GFR Değişimi 39
Şekil 4.3: İki grubun Zamana Göre MTP/Kreatinin Oranı Değişimi 40
Şekil 4.4: İki Grubun Zamana Göre Albümin Düzeyi Değişimi 42
Şekil 4.5: İki Grubun Zamana Göre Hemoglobin Değişimi..... 43

TABLOLAR

Sayfa

Tablo 2.1: Kronik Böbrek Hastalığın Risk Faktörleri..... 3
Tablo 2.2: Kronik Böbrek Hastalığında Malnütrisyon Nedenleri..... 6
Tablo 2.3: 2020 Yılı İçinde Böbrek Transplantasyonu Yapılan Hastaların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı. 10
Tablo 2.4: 2020 Yılı İçinde Preemptif Böbrek Transplantasyonu Yapılan Hastaların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı. 11
Tablo 2.5: 2020 Yılı İçinde Canlı Vericiden Yapılan Böbrek Transplantasyonlarının Vericilere Göre Dağılımı. 11
Tablo 2.6: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Transplantasyon Polikliniğinde Komplikasyonsuz Bir Klinik Seyir Gösteren Hastaların Kontrol Aralıkları 18
Tablo 2.7: Kalsinörin İnhibitörlerinin Yan Etkileri Açısından Karşılaştırılması..... 23
Tablo 4.1: Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı 32
Tablo 4.2: Gruba Göre Hastaların Yaş, Nakil Süresi Ortalaması 33
Tablo 4.3: Zamana Göre Biyokimyasal Parametre Ortalama Değerleri..... 33
Tablo 4.4: Zamana Göre Tüm Hastalarda Proteinürisi Olan Hasta Sayısı 34
Tablo 4.5: Tüm Hastalarda CMV Enfeksiyon Sıklığı..... 35
Tablo 4.6: Tüm Hastalarda BK virüsü Enfeksiyon Sıklığı 35
Tablo 4.7: Tüm Hastalarda Covid-19 Enfeksiyon Sıklığı ve Ek İstatistiksel Veriler36
Tablo 4.8: Grupların İlaç Düzeyi Ortalaması..... 36
Tablo 4.9: Grupların Kreatinin Düzeyi Açısından Karşılaştırılması 37
Tablo 4.10: Grupların ilk Ay ve 12.Ay Arasında Kreatinin Değişimine Göre Hasta Sayısı..... 38
Tablo 4.11: Grupların GFR Açısından Karşılaştırılması 38
Tablo 4.12: Grupların ilk Ay ve 12.Ay Arasında GFR Değişimine Göre Hasta Sayısı 39
Tablo 4.13: Grupların MTP/Kreatinin oranı Açısından Karşılaştırılması 40
Tablo 4.14: Grupların ilk Ay ve 12.Ay Arasında Göre MTP/Kreatinin Oranındaki Değişimine Göre Hasta Sayısı 41
Tablo 4.15: Grupların Albümin Düzeyi Açısından Karşılaştırılması 41
Tablo 4.16: Grupların Hemoglobin Açısından Karşılaştırılması..... 42
Tablo 4.17: Grupların CMV Virüs Enfeksiyon Sıklığı Açısından Karşılaştırılması 43
Tablo 4.18: Grupların BK Virüs Enfeksiyon Sıklığı Açısından Karşılaştırılması.... 44
Tablo 4.19: Grupların Covid-19 Enfeksiyon Sıklığı Açısından Karşılaştırılması 44
Tablo 4.20: Covid-19 Enfeksiyonun İlaç Düzeyi, Nakil Süresi ve Yaş ile Korelasyonu Açısından Karşılaştırılması 45
Tablo 4.21: Everolimus Grubunda Aylara Göre BK Virüs Enfeksiyon Sıklığı..... 46
Tablo 4.22: Everolimus Grubunda Aylara Göre CMV Virüs Enfeksiyon Sıklığı 46

KISALTMALAR

ABOi: Uyumsuz Kan Grubu

ACR: Albumin to Creatinine Ratio

AEHA: Anti-endotel Hücre Antikorları

AER: Albumin Excretion Rate

AKİ: Acute Kidney İnjury

BPH: Bengin Prostat Hiperplazisi

CREDİT: Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı prevalans Çalışması

CBC: Tam Kan Sayımı

CDC-XM: Complement-Dependent Cytotoxicity Crossmatch

CMV: Sitomegalovirüs

DM: Diyabetes Mellitus

DSA: Donor Spesifik Antikorlar

EPO: Eritropoetin

GFR: Glomerular Filtration Rate

GİS: Gastrointestinel Sistem

GÜTF: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

HD: Hemodiyaliz

HLA: Human Leucocyte Antigen (insan lökosit antijeni)

HT: Hipertansiyon

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri

KSİ: Kalsinörin İnhibitörleri

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

MİCA: MHC Sınıf-I İlişkili A Zinciri

MMF: Mikofenolat Mofetil

mTOR: Mammalian Target of Rapamisin

NET: Nötrofil Hücre Dışı Tuzakları

NKF-KDOQI: National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

PD: Periton Diyalizi

PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü

PEM: Protein-Enerji Malnütrisyon

PRA: Panel Reactive Antibody

PTH: Paratiroid Hormon

RAAS: Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistem

RRT: Renal Replasman Tedavi

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

TİT: Tam İdrar Tetkiki

TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

VSUG: Voiding Sistoüretrografi

VUR: Vezikoüreteral Reflü

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) çeşitli nedenlere bağlı olarak böbrekte yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle karakterize ilerleyici bir durumdur. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalar, böbrek fonksiyonel olmadığı için renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duymaktadırlar. Renal transplantasyon (RT), SDBY olan hastalarda tercih edilen ideal tedavi yöntemidir. Renal transplantasyonda greft kaybının en önemli nedenleri, rejeksiyon ve immünsüpresif tedavinin yan etkileridir. Greft kaybının önemli nedenlerinden biri de erken dönem ve geç dönemde ortaya çıkan viral enfeksiyonlardır. Son zamanlarda, immunsüpresif tedavilerin etkin kombinasyonu ve viral enfeksiyonların başarılı tedavisi ile 5 yıllık greft sağkalım oranı oldukça yükselmiştir.

Çalışmamızın amacı, RT hastalarında yaygın olarak kullanılan iki immunsüpresif rejimin (everolimus ve düşük doz takrolimus EVR+LTac, standart doz takrolimus MMF+STac) etkinlik ve viral enfeksiyon sıklığı (CMV, BK virüs, covid-19) açısından karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

KBH dünyada ve Türkiye'de en yaygın hastalıklardan biridir. Erken saptandığında genellikle önlenebilir ya da ilerlemesi yavaşlatılabilir olmasına rağmen farkındalığının ve erken tanının düşük olmasından dolayı buna olanak vermemektedir (1). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), yüksek morbidite / mortalite oranı ve yaşam kalitesini düşürdüğünden hasta sağlığını etkilemektedir. Ayrıca, yüksek maliyetli renal replasman tedavileri (hemodiyaliz, renal transplantasyon, vs.) ile ciddi olarak sağlık bütçesini tehdit etmektedir. Dünya genelinde erişkin popülasyonun %13.4'ünde KBH bulunmaktadır. 600 milyondan fazla insanın KBH olduğu tahmin edilmektedir (2). Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması (CREDIT) genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı %15.7 olarak göstermektedir, bu bilgiden hareketle Türkiye'de her 6-7 yetişkin kişiden birinde farklı evrelerde KBH Tanısı mevcut olduğu söylenebilir.

2.1.1. Tanımı ve Evrelemesi

KBH; en az 3 ay devam eden yapısal (anatomik) ve/veya fonksiyonel bozukluktur (3).

1- Anatomik veya yapısal komponent:
   a. Albüminüri (AER ≥30 mg/24 saat; ACR ≥30 mg/gr)
   b. İdrar sediment anormallikleri
   c. Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler
   d. Histolojik olarak saptanmış anormallikler
   e. Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler
   f. Böbrek nakli öyküsü
2- Fonksiyonel komponent: GFR 60 ml/dk/1.73 m2 altına düşmesidir

KBH'ın Evrelemesi:

Evre 1: GFR en az 90 ml/dk/1.73 m2

Evre 2: 60 ile 89 ml/dk/1.73 m2

Evre 3: GFR orta derece azalmıştır, GFR 30 ile 59 ml/dak/1.73 m2 arasındadır.

Evre 4: GFR ileri derecede azalmıştır, GFR 15-29 ml/dak/1.73 m2 arasındadır

Evre 5: GFR 15'in altındadır, son dönem böbrek yetmezliği.

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

KBH'nın gelişimi ve progresyonu açısından risk artışına neden olan durumlar ve etkenler 'risk faktörleri' olarak tanımlanır. Risk faktörleri 3'e ayırılabilir

a. Duyarlılık faktörleri: böbrek hasarına yatkınlık yaratan faktörler
b. Başlatıcı faktörler: böbrek hasarını doğrudan başlatan faktörler
c. Son dönem faktörleri: böbrek yetmezliğinde morbidite ve mortaliteyi arttıran faktörler

Tablo 2.1: Kronik Böbrek Hastalığın Risk Faktörleri

Duyarlılık Faktörleri	**Başlatıcı Faktörler**	**Son dönem faktörleri**
İleri yaş	Diyabetes Mellitus	Kötü glisemik kontrol
Ailede KBH Öyküsü	Hipertansiyon	Kontrolsüz hipertansiyon
Irk	Otoimmün Hastalıkları	Proteinüri
Düşük sosyoekonomik durum	Sistemik enfeksiyonlar	Obezite
Düşük eğitim düzeyi	Üriner enfeksiyonlar	Dislipidemi
Böbrek kitlesinde azalma	Üriner sistem taşları	Sigara
Düşük doğum ağırlığı	Üriner sistem obstrüksiyonu	

2.1.3. KBH Komplikasyonları

2.1.3.a. Hipervolemi

KBH ilerledikçe sağlam nefron sayısı azalmaktadır. Fakat, su klirensi genellikle KBH son evrelerine kadar (eGFR 10 ila 15 ml/dk/1.73 m2'nin altına düşene kadar) korunmuştur. Vücut sıvısının yeterince atılamaması nedeni ile hipervolemi gelişmektedir.

2.1.3.b. Hiperkalemi

KBH'de GFR düşüklüğü ciddi olmadığı sürece potasyum atılımı korunabilir. KBH'da hiperkaleminin majör risk faktörleri arasında: Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistem İnhibitörleri (RAAS İnhibitörleri), ileri yaş, erkek cinsiyet ve düşük eGFR yer alır (4).

2.1.3.c. Metabolik Asidoz

Böbrek; filtre edilmiş bikarbonatın geri emilimini sağlayarak ve yeterli düzeyde bikarbonat sentezleyerek sabit bir bikarbonat konsantrasyonunu korumaktadır (5). KBH geliştiğinde amonyum atılımı veya bikarbonat geri emiliminin kapasitesi genel olarak düşmeye başlar (6). Dolayısıyla, bikarbonatın düzeyi azalarak ve amonyum düzeyi artarak kan PH'ı düşüp metabolik asidoz oluşmaktadır.

2.1.3.d. Mineral Kemik Bozukluğu

Metabolik kemik hastalığı KBH'de yaygın görülen bir komplikasyondur. Kalsiyum ve fosfor dengesini kontrol eden mekanizmalarda değişiklikler ile başlayıp KBH erken evrelerinde meydana gelir ve böbrek fonksiyonu azaldıkça sendrom olarak ilerler (7).

2.1.3.e. Hipertansiyon

KBH'lı hastaların %80'inde hemen hemen hipertansiyon mevcuttur. Hipertansiyon KBH'ın hem nedeni hem de sonucu olabilir. GFR azaldıkça hipertansiyonun insidansı ve şiddeti artar (8). KBH'da hipertansiyon gelişimine birtakım mekanizmalar katkıda bulunur:

a. Sempatik aktivite (9).
b. GFR azaldıkça tuz ve su tutulmasını sağlayan RAAS'ın daha baskın hala gelmesi (10).
c. Endotel disfonksiyonu: ileri derecede KBH'nın karakteristik özelliğidir (11).
d. Damar sertliği: KBH seyrinde görülür, ve hipertansiyon gelişiminde rol oynamaktadır (12,13).

2.1.3.f. Anemi

Böbrek hastalığı ilerledikçe anemi prevalansı artar, evre 5 KBH'lı tüm hastaları etkiler (14). KBH'da anemi tipik olarak normositer, normokromik, hipoproliferatiftir. Patofizyolojisinde eritropoetin (EPO) eksikliği en önemli nedenlerden biridir. Üremiye sekonder kemik iliği supresyonu ve eritrosit yaşam süresi kısalmasının da katkısı bulunmaktadır (15,16).

2.1.3.g. Dislipidemi

Genel popülasyonda kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri arasında önemli bir faktördür. KBH'lı hastalarda en yaygın kantitatif lipid anormalliği hipertrigliseridemidir (17). Birçok çalışma, KBH'lı hastalarda serum kreatini normal sınırlarda olduğu dönemde bile hipertrigliseridemi saptandığını göstermiştir (18,19).

2.1.4. Son Dönem Böbrek Hastalığı Komplikasyonları

2.1.4.a. Malnütrisyon

Protein-Enerji Malnütrisyon (PEM): diyet ile yetersiz protein alımı, hastalığın oluşturduğu fazla ihtiyaç veya artan besin kayıpları ile oluşan enerji ve protein eksikliği olarak tanımlanmaktadır. Yayınlanmış literatürlere göre, hemodiyaliz veya periton diyaliz hastalarının kabaca %20-50'si PEM'den muzdariptir. Diyaliz hastalarının çoğunda malnütrisyon hafif ile orta derecededir, ancak hastaların %10'unda şiddetli PEM bulunabilir (20). Henüz diyaliz tedavisine başlamamış hastalarda PEM'ın varlığı yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (21). Malnütrisyonun olası nedenleri de (Tablo 2.2) tedavi edilmelidir.

Tablo 2.2: Kronik Böbrek Hastalığında Malnütrisyon Nedenleri

1. İştah kaybı
2. Diyabetik gastroparezi
3. Polikistik böbrek hastalığında mide ve bağırsağın mekanik olarak sıkıştırılması
4. İmmobilite
5. Yetersiz beslenme
6. Komorbidite
7. Depresyon
8. Sosyoekonomik faktörler (örn. Yoksulluk)
9. Kronik inflamasyon
10. Diyalize bağlı protein kaybı
11. Metabolik asidoz
12. Yetersiz diyaliz
13. Diyaliz komplikasyonları (örn. Mide bulantısı)
14. Diş bozuklukları

2.1.4.b. Üremik Kanama

KBH ve hemodiyaliz hastalarının %40-50'sinde kanama bildirilmiştir (22). Çeşitli çalışmalara göre KBH'lı hastalarda kanama riskinin yaklaşık 2 kat arttığı gösterilmiştir (23). Üremik kanama; GİS kanama, kanülasyon yerlerinde kanama, retinal kanama, subdural hematom, epistaksis, hematüri, peteşi, ekimoz, purpura, diş eti kanaması, hemoptizi, telenjiektazi olarak ortaya çıkabilir (22).

2.1.4.c. Perikardit

Perikardit SDBY olan hastalarda üremik perikardit ve diyaliz perikarditi olarak 2 gruba ayırılmaktadır. Üremik perikardit; renal replasman tedavisine başlamadan önce veya başladığından itibaren 8 hafta içinde ortaya çıkan perikardit olarak tanımlanmaktadır. Diyaliz perikarditi ise renal replasman tedavisine başladıktan 8 hafta sonra ortaya çıkan perikardit olarak tanımlanmaktadır (24). SDBY olan hastalarda %2 ile %21 arasında bir prevalans bildirilmiştir (25). Bu prevalans otopsi çalışmalarından elde edilen verilere göre %11 ile % 50 arasında olup daha yüksektir (26). Toksik metabolitlerin birikimi, azotlu metabolik son ürünler, sıvı- elektrolit dengesizliği ve asit-baz dengesi bozuklukları üremik perikardit patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiştir (25). Hiperparatiroidizm, hiperürisemi, bozulmuş kalsiyum düzeyleri ve enfeksiyonlar (özellikle CMV, koksaki virüs) suçlanmıştır (27).

2.1.4.d. Üremik Nöropati

Üremik nöropati onlarca yıldır SDBY'nin yaygın bir komplikasyonu olarak kabul edilmiştir (28). Genellikle alt ekstremitede üst ekstremiteye göre daha fazla olan distal simetrik bir polinöropati olarak ortaya çıkar. Sinsi olarak başlar ve aylar içinde ilerler. Genel olarak eGFR 12 ml/dk'nın altına düştükten sonra gelişir (29).

2.1.4.e. Tiroid Disfonksiyonu

KBH'lı hastalarda tiroid disfonksiyonu insidansı yüksek olduğu birçok çalışma tarafından bildirilmiştir. Hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizm KBH'de en sık rastlanan tiroid değişiklikleridir (30). Hipertiroidizm tipik olarak KBH ile ilişkili değildir. Bununla birlikte, hipertiroidizm KBH'ın progresyonunu hızlandırdığı bilinmektedir (31).

2.1.4.f. Enfeksiyon

Enfeksiyonlar, KBH'lı hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KBH'lı hastalarda tekrarlayan hospitilizasyon riskini artırarak kardiyovasküler olaylardan sonra ikinci sırada yer alan en sık mortalite nedenidir (32). Hemodiyaliz hastalarında sepsise bağlı ölüm riski, genel popülasyona göre yaklaşık 250 kat daha fazladır (33).

2.1.5. Renal Replasman Tedavileri

KBH'ın beşinci evresine giren hastalar böbrek tüm fonksiyonunu kaybettiğinden renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duymaktadırlar. Fakat, en uygun zamanlama belirsizdir. Bu nedenle, RRT'ne başlama kriterleri değişkendir (34). Genellikle SDBY'ne bağlı oluşan bulgu ve semptomlar (üremik nöropati, üremik perikardit, dirençli asit-baz dengesi bozukluğu, dirençli elektrolit bozukluğu, açıklanamayan kilo kaybı, üremik kanama, hipervolemi ve kontrol edilmeyen hipertansiyon) ile diyalize başlanır (35). RRT seçenekleri renal transplantasyon, periton diyalizi (PD) ve hemodiyalizdir (HD). Bu aşamada hasta için uygun olan tedavi seçeneği belirlenmeli ve seçilen tedavinin avantajları ve dezavantajları hakkında hastaya bilgi verilmelidir.

2.1.5.a. Renal Replasman Tedavi Seçimi

Sosyoekonomik statü, kognitif yeteneği, coğrafi konum (diyaliz merkezine uzaklık ve ulaşım kolaylığı), hasta motivasyonu, komorbid durumlar, hastanın ev durumu, volüm değişimini tolere etme yeteneği gibi birçok faktöre göre RRT seçimi belirlenir. Bazı hasta grubu için bir RRT modalitesi kontrendike iken başka bir hasta grubu için uygundur. Örneğin, multipl abdominal ameliyatı geçiren bir hasta periton diyalizi için uygun bir aday olmayacaktır. Benzer şekilde şiddetli aort stenozu veya ileri kalp yetmezliği olan bir hasta standart haftada 3 kez hemodiyaliz için optimal bir aday olmayabilir. Bir hasta da tüm RRT modalitelerine uygun ise, hastanın yaşam tarzına ve hedeflerine göre en uygun modaliteyi seçebilmesi için bu seçenekler hakkında eğitim verilmesi gerekmektedir.

2.1.5.b. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz; hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı (erişkinde genellikle yaklaşık 200-600 ml/dk). Suda eriyebilen, plazma proteinlerine bağlı olmayan düşük molekül ağırlıklı maddeler hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılırlar (36).

2.1.5.c. Periton Diyalizi

Periton, protein gibi büyük moleküllü maddelere karşı yarı geçirgen, elektrolit, üre ve glikoz gibi küçük moleküllü maddelere karşı ise tam geçirgendir. Bu nedenle, periton zarının iki tarafındaki moleküller, her iki yönde hareket edebilirler. Her iki tarafta yoğunluk farkı eşit olana kadar, moleküllerin geçişi devam etmektedir. Fakat hiçbir zaman aktif bir taşınma olmaz. Periton yüzeyi erişkinlerde 2.2 m^2 olup diyaliz için uygun ve geniş bir yüzeydir (37). Periton diyalizinde üre kreatin klirensi hemodiyaliz ile sağlananın ancak ¼ ile ⅙ oranındadır (36).

2.1.5.d. Renal Transplantasyon

SDBY olan hastaların çoğu için tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Ancak, böbrek vericilerinin eksikliği büyük bir engel olmaya devam etmektedir. Başarılı renal transplantasyon daha iyi bir yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Renal transplantasyon ölüm

riskini yaklaşık %68 oranında azaltmaktadır (38). Ayrıca, uzun vadede diyalizden daha az maliyetlidir (39). Fakat, SDBY olan hastalarda ilk tercih edilen tedavi yöntemi olmasına rağmen, SDBY olan hastaların sadece sınırlı bir kısmı renal transplantasyon olabilmektedir.

2.2. Renal transplantasyon

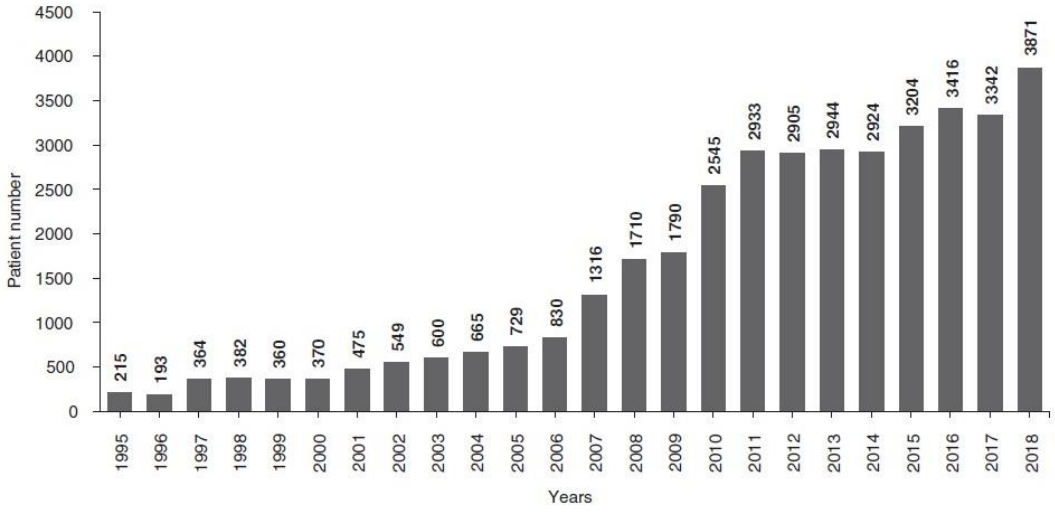
2.2.1. Renal Transplantasyon Tarihçesi

Renal transplantasyonun tarihine bakıldığında birçok başarısızlık, aksilik ama aynı zamanda insanlığın azim, öncü ruh ve kararlı cesareti görülmektedir. 1902'de Avusturyalı Emerich Ullmann tarafından bir köpek üzerinde renal transplantasyon yapılmıştır. Greft; köpeğin karotid arterine bağlanmış ve üreter serbest bir şekilde bırakılmıştır. Karotid artere bağlanan böbrek ölmeden birkaç gün idrar üretmiştir (40). Bu olaydan sonra ölen insanlardan hayvanlara transplantasyon çabaları da vardı, ancak insandan insana ilk renal transplantasyon 1953 yılında Paris'te Jean Hamburger tarafından yapılmıştır. 1954 yılında da Joseph Murray tarafından insandan insana ilk uzun vadeli renal transplantasyon gerçekleştirilmiştir (41). 1962 yılında genetik olarak akraba olmayan hastalar arasında immünsüpresif tedavi kullanılarak renal transplantasyon yapılmıştır. Türkiye'de ise ilk başarılı canlıdan renal transplantasyon 1975 yılında, kadavradan ise 1978 yılında Dr. Mehmet Haberal tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu başarılı denemelerden sonra böbrek nakli, SDBY olan hastaların tedavisinde, hemodiyalizin ve periton diyalizinin yerini almaya başlamıştır.

2.2.2. Türkiye'de Renal Transplantasyon

Türkiye'de Avrupa ülkelerin çoğundan önce, organ nakli kanunu çıkarılmıştır (42). Türkiye genelinde yaklaşık 75 organ nakli merkezi mevcuttur. Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde yer alan organ nakli merkezi ilk beş merkezin arasında yer almaktadır. Renal transplantasyon yapılan hasta sayısı 2004-2018 arasında 4 kat artmıştır. Fakat, 2019 – 2020 yıllarında pandemi nedeni ile böbrek nakli aktivitesine ara verildiğinden toplam transplantasyon sayısı belirgin olarak azalmıştır. Şekil 2.1'de yıllara göre renal transplantasyon yapılan hasta sayısı gösterilmektedir. 2020 yılında renal transplant hastalarının cinsiyete ve yaşa göre dağılımı tablo 2.3'de gösterilmektedir.

Şekil 2.1: Türkiye'de Yıllara Göre Renal Transplantasyon Yapılan Hasta Sayısı.



Tablo 2.3: 2020 Yılı İçinde Böbrek Transplantasyonu Yapılan Hastaların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı.

Yaş	**Erkek**		**Kadın**		**Toplam**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
0-19	97	3.88	73	2.92	170	6.80
20-44	743	29.73	397	15.89	1.140	45.62
45-64	711	28.45	332	13.29	1.043	41.74
65-74	85	3.40	52	2.08	137	5.48
≥75	8	0.32	1	0.04	9	0.36
Toplam / Total	1.664	56.79	855	34.21	2499	100.00

2019 yılında %46.1 olan preemptif nakil oranı 2020 yılında daha da artarak %53.6'ya yükselmiştir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4: 2020 Yılı İçinde Preemptif Böbrek Transplantasyonu Yapılan Hastaların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı.

Yaş	**Erkek**		**Kadın**		**Toplam**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
0-19	78	5.82	48	3.58	126	9.40
20-44	425	31.72	247	18.43	672	50.15
45-64	337	25.15	147	10.97	484	36.12
65-74	34	2.54	22	1.64	56	4.18
≥75	2	0.15	0	0.00	2	0.15
Toplam / Total	876	65.37	464	34.63	1.340	100

2020 yılında canlıdan böbrek nakillerinin %61.5'i akraba vericilerden, %21.7'si eşlerden yapılmıştır. Çapraz nakil oranı ise %7.5'dir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5: 2020 Yılı İçinde Canlı Vericiden Yapılan Böbrek Transplantasyonlarının Vericilere Göre Dağılımı.

	n	**%**
1. dereceden akraba	764	33.96
2. dereceden akraba	495	22.00
3. dereceden akraba	87	3.87
4. dereceden akraba	38	1.69
Eş	489	21.73
Akraba dışı	208	9.24
Çapraz nakil	169	7.51
Toplam	2.250	100.00

2.2.3. Renal Transplantasyona Hazırlık

Resmi değerlendirme başlamadan önce tüm potansiyel nakil adayları 'hasta eğitimi' toplantısına katılmaya teşvik edilir. Toplantıda hastalara cerrahi ve tıbbi riskleri, ameliyat sonrası erken dönemde sık poliklinik kontrollerinin gerekliliği, immünsüpresif tedavilerin olası yan etkileri ve immünsüpresif tedaviye uyumluluğun önemi hakkında bilgi verilmelidir (43). Değerlendirmenin amacı kontrendikasyonları belirlemek, prognozu etkileyebilecek tıbbi ve psikolojik durumları ele almak ve düzeltmektir. Değerlendirmenin önemi ise; KBH'ın etiyolojisini belirlemek ve altta yatan etiyolojiye göre nakil sürecini, altta yatan hastalığın tekrarlama riskini öngörebilmektir (44). Ayrıca, psikiyatrik bozukluklarının kısmen tıbbi tedaviye uyumsuzluk gibi davranışsal faktörlere yol açarak nakil sonrası kötü sonuçlara katkıda bulunduğu için psikiyatrik değerlendirme de çok önemlidir (45).

A. <u>Kapsamlı öykü ve fizik muayene:</u>
   - KBH'ın nedeni, nakil edilen böbrekte hastalığın tekrarlama riski değerlendirilmeli. Varsa, renal biyopsi gözden geçirilmelidir.
   - Aile öyküsü: özellikle HT, DM.
   - Periferik vasküler hastalık, serebrovasküler olay ve koroner kalp hastalığı varsa kanıtlanmalı.
   - Koagülopati varsa kanıtlanmalı.
   - İdrar yolu ve mesane anormallikleri kanıtlanmalı.
   - Transplantasyon sonrasında kullanılan ilaçları karşılayabilme imkanını belirleyebilmek için finansal değerlendirme yapılmalı.
   - Olumsuz psikososyal neticeleri önlemek için organ naklinde sosyal hizmet uzmanı ile birlikte psikososyal değerlendirme yapılmalı.
   - Kan ürünleri transfüzyon öyküsü, gebelikler, kürtajlar ve önceki transplantasyon dahil olmak üzere sensitizasyon riskleri değerlendirilmeli.
   - İkinci transplantasyon olacak adaylarda, önceki transplantasyon öyküsü ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmeli.
   - Diyaliz öyküsü, idrar çıkışı, alerjik durum, kan transfüzyon öyküsü ve cerrahi operasyon öyküsü sorgulanmalı (46).

B. Laboratuvar Testleri:

- Tam kan sayımı, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, albümin, paratiroid hormon seviyesi, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve diyabetik hastalarda hemoglobin A1c.
- Hastanın idrarı varsa tam idrar tetkiki ve idrar kültürü. Kültürde üreme olursa ileri tetkik gerekebilir.
- Prodüktif çağdaki kadınlar için gebelik testi. Potansiyel bir alıcının hamile olduğu tespit edilirse, transplantasyon genellikle ertelenir.
- Kabakulak, kızamık, kızamıkçık ve suçiçeği virüsleri için serolojik testler.
- HBV, HCV ve HIV'ye yönelik eliza testleri.
- HLA doku tipleme ve panel reaktive antikor (PRA) tarama testi, PRA pozitif saptanırsa tanımlama testi yapılmalıdır.
- Ayrıca, endemik bölgelerde bazı merkezler toksoplazmoz, koksidiyoidomikoz, Chagas ve histoplazmoz titrelerini de ölçer.
- Özel durumlara göre ileri tetkik istenebilir.

C. Kardiyak Değerlendirme:

- Tüm nakil adayları kardiyovasküler hastalık açısından değerlendirilmeli, çünkü KBH'lı hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve konjestif kalp yetmezliğinin prevalansı yüksek olup hem perioperatif hem de postoperatif dönemde yüksek risk oluşturmaktadır.
- Tüm hastalara EKG çekilmeli, anormal sonuç saptanırsa ek kardiyak değerlendirme yapılmalıdır.
- Ekokardiyografi (EKO) ve kardiyak stres testi (Efor Testi) yapılmalı.
- Risk faktörleri değerlendirilmeli ve takip eden nefroloji uzmanı tarafından tedavi edilmelidir.
- Koroner arter hastalığı varsa kardiyoloji konsültasyonu istenir. Koroner anjiografi (CAG) düşünülür ise, transplantasyon öncesi yapılmalıdır.
- Sigara içenlerde sigaranın bırakılması önerilir. Gerekirse sigara bırakma programına sevk edilmelidir (46).

D. Pulmoner Değerlendirme:

- Genel anestezi için risk değerlendirmesini içermelidir.
- Açıklanamayan efor dispnesi olan, sigara içme öyküsü olan, kronik akciğer hastalığı olan tüm hastalara SFT yapılmalı.
- PPD testi pozitif veya görüntülemede TBC düşündürecek bulgular varsa İzoniazid (İNH) profilaksisi düşünülmeli.
- Transplantasyon öncesi, tüm hastalara sigaranın bırakılması önerilir (46).

E. Psikolojik değerlendirme:

- Nakil öncesi psikolojik değerlendirmenin amacı: postoperatif uyumsuzluk ve morbidite riskinin artışına neden olabilecek potansiyel risk faktörlerini (madde kullanımı, uyum sorunları, ciddi psikopatoloji vs.) belirlemek ve yüksek riskli olarak tanımlanan hastalara bilgilendirme ve tedavi planını sağlamaktır (47).
- Başarılı cerrahi sonucunu engelleyebilecek psikolojik etkenler belirlenmeli ve tarafsız bir şekilde transplantasyon ekibi ile birlikte gözden geçirilmelidir (48).

F. Ürolojik değerlendirme:

- Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, piyelonefrit, vezikoüreteral reflü (VUR) öyküsü veya idrar retansiyonu varsa voiding sistoüretrografi (VSUG) yapılmalı.
- Tüm hastalarda renal USG yapılmalı.
- Nörojenik mesane şüphesi olanlarda ürodinami testi düşünülmeli.
- Anormal prostat muayene bulguları veya yüksek PSA düzeyi olan hastalar prostat biyopsisi için yönlendirilmelidir.
- Benign prostat hiperplazisi (BPH) olan hastalarda işeme sonrası rezidüel hacim değerlendirilmeli. Rezidüel hacmi yüksek olanlarda üroloji konsültasyonu ve ileri tetkik gerekebilir.
- Kronik piyelonefrit, enfekte taş, ağır proteinüri, dirençli hipertansiyon, şiddetli polikistik böbrek hastalığı, tekrarlayan kanama veya renal hücreli karsinom için şüpheli renal kitle varsa nakil öncesi nativ nefrektomi gerekir (46).

G. Serebrovasküler değerlendirme:

- Serebrovasküler hastalık bulguları olan hastalar değerlendirilmeli ve değiştirilebilir risk faktörleri varsa ele alınmalıdır.
- Epilepsi hastalığı olanlarda bazı antiepileptik ilaçlar kalsinörin inhibitörler ile etkileşim yaptığından nörolojik konsültasyon gerekmektedir (46).

H. Periferik vasküler değerlendirme:

- SDBY olan hastalarda vasküler hastalık yaygındır ve renal transplantasyon majör vasküler cerrahidir. Allogreft yerleştirmenin uygulanabilirliğini değerlendirmek için iliak ve alt ekstremite damarlarının Doppler USG veya diğer görüntülemeler ile değerlendirme yapılabilir (46).

2.2.4. Kontrendikasyonları

A. Mutlak Kontrendikasyonları:

- Aktif malignite
- Aktif enfeksiyon
- Yaşam beklentisi <2 yıl
- Primer Oksalozis
- Karaciğer sirozu (kombine karaciğer ve böbrek nakli olmadıkça)
- Kontrol altına alınmayan psikiyatrik hastalıklar
- Madde kullanımı (Aktif)

B. Rölatif Kontrendikasyonları:

- Aktif peptik ülser hastalığı
- Tedavi uyumsuzluğu
- Aktif hepatit B enfeksiyonu: karaciğer biyopsisi, Pretransplant antiviral tedavi ve gastroenteroloji konsültasyonu önerilir.
- Morbid obezite

C. Özel Durumlar:

- ABO uyumsuzluğu
- Pozitif Crossmatch
- Pretransplant desensitizasyon yaparak başarılı transplantasyon olabilir.

2.2.5. İmmünolojik Değerlendirme

Renal transplantasyon sonrasında greft kaybına neden olabilecek faktörlerin arasında immünolojik faktörler de yer alır (49). Dolayısıyla, kapsamlı immünolojik değerlendirme; allogreft rejeksiyon riskinin azalmasına ve greft sağkalım süresinin artmasına neden olmaktadır.

2.2.5.a. ABO Kan Grubu

ABO kan grubu sistemi; eritrositler, endotel hücreleri ve böbrek parankimal hücreleri dahil olmak üzere farklı hücrelerin yüzeyinde bulunan bir grup antijene (A, B ve H) dayanmaktadır. Bu antijenler, yabancı bir konakçının immün sistemine maruz kaldıklarında antikor gelişimini indükler. Yıllardır uyumsuz kan grupları (ABOi) arasında yapılan transplantasyon hiperakut rejeksiyon ile sonuçlandığı için kesin bir kontrendikeydi (50). Fakat, günümüzde ABOi transplantasyon takip eden yeni antikorların gelişimini baskılayarak hiperakut hümoral rejeksiyonu önlemek için desensitizasyon (Plazmaferez, splenektomi, immünsüpresif tedavi) yapılmaktadır (51). Kullanılan desensitizasyon yöntemleri uygulanarak artık kontrendike olmaktan çıkmıştır. ABOi renal transplantasyon başarı oranı yıllar içinde belirgin bir şekilde yükselmiştir.

2.2.5.b. Human Lökosit Antijen

Yabancı HLA'lara maruz kalma, greft rejeksiyonu ve erken greft kaybı riskini artırır. Uyumsuz HLA ile transplantasyon greft dokusuna karşı lenfositlerin ve antikorların klonal proliferasyonunu uyarır (52). Yani, bu durum transplantasyon sonrası rejeksiyon ve greft kaybı demektir. HLA uyumsuzluğunun akut rejeksiyon riski üzerindeki etkisi tartışılmazdır. Hatta, HLA uyumu soğuk iskemi süresinin olumsuz etkisinden daha fazla önem taşımaktadır (53). Dolayısıyla, transplantasyon öncesi HLA doku tiplendirmesi ve donör spesifik antikor ölçümü şarttır.

2.2.5.c. Donör Spesifik Antikorları

Donor spesifik antikorlar; alıcının serumunda vericinin antijenlerine karşı daha önceden oluşmuş anti HLA antikorların varlığını gösterir ve antikor aracılı hiperakut rejeksiyonu öngörmek için gereklidir (54). Transplantasyon sonrası ilk yıl boyunca

greft sağkalımı üzerinde HLA sınıf II DSA, HLA sınıf I DSA'dan daha büyük bir etkiye sahiptir. Fakat, HLA sınıf I DSA, transplantasyondan sonraki ilk 3 ay içinde daha fazla gecikmiş greft fonksiyonu ile ilişkilidir (55). Orta düzeyde antikorların varlığı, akut greft rejeksiyonu ve greft yetmezliği riskinin artışıyla ilişkilidir (56).

2.2.5.d. Crossmatch Testleri

DSA belirlenmesinde kullanılan immünolojik testtir. Vericinin lenfositleriyle alıcının serumu arasında bir reaksiyon oluşup oluşmadığını gösteren ve naklin başarısını artıran en önemli parametredir.

2.2.5.e. Panel Reaktif Antikor

Panel reaktif antikor (PRA) testi, organ nakli yapılacak olan hastanın hangi HLA antijenlerine karşı antikor oluşturup oluşturmadığının ve oluşan antikorların nicel ve nitel olarak sınıflandırılması ve PRA pozitiflik oranının belirlenmesi amacıyla yapılan bir testtir (54).

2.2.5.f. Non HLA Antikorları

Son yıllarda, non HLA antikorları üzerinde durulmaktadır. Non HLA antikorlarının etikleri tam olarak anlaşılmamış olsa da allogreft rejeksiyonun gelişiminde önemli rol oynamaktadır (57).

Anti-endotel hücre antikoru (AEHA): Alıcının immün sistemi ile allogreft arasındaki ilk temas noktasını sağladıkları için renal transplantasyon başarısında kritik öneme sahiptir (57). HLA uyumsuzluğu olmayan nakillerde bile AEHA varlığı ile hiperakut ve akut rejeksiyon arasında önemli bir ilişkili olduğu bildirilmiştir (58).

MHC Sınıf-I İlişkili A Zinciri (MİCA): MHC sınıf I'nın 6.kromozom bölgesinde yer alan yüksek polimorfik bir gen kompleksidir. Endotel hücrelerinde, bağırsak epitel hücrelerinde, monositlerde ve keratinositlerde yapısal olarak eksprese edilir ancak immünkompetan hücrelerde bulunmaz (59). Alıcılarda nakil öncesi MİCA antikorlarının varlığının HLA uyumu iyi olsa da greftin sağkalımını azalttığı bildirilmiştir (60). Alıcıda hem DSA pozitifliği hem de MİCA antikorlarının varlığı,

hiperakut rejeksiyona yol açarak greft kaybına neden olan feci bir kombinasyondur (61).

2.2.6. Nakil Sonrası Takip ve İzlem

Greftin uzun sağkalımı ve hastaya yüksek yaşam kalitesini sağlayabilmek için nakilden hemen sonra poliklinikte izlem dönemi başlar. Bu süreç değişken aralıklar ile ömür boyu sürdürülür. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi transplantasyon polikliniğinde komplikasyonsuz bir klinik seyir gösteren hastalar aşağıdaki zaman aralıklarında kontrole alınmaktadır (Tablo 2.6). Herhangi bir komplikasyon ortaya çıkacak olursa izlem araları tekrar sıklaştırılır; gerekirse de hasta yatırılır, tetkik ve tedavi başlatılır.

Tablo 2.6: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Transplantasyon Polikliniğinde Komplikasyonsuz Bir Klinik Seyir Gösteren Hastaların Kontrol Aralıkları

İlk ayda	Haftada 1-2
2. ve 3. aylarda	İki haftada 1
4. 5. 6. aylarda	Dört haftada 1
6. aydan sonra	İki ayda 1
1. Yıldan sonra	Üç ayda 1

2.2.6.a. Fizik Muayene ve Kilo Takibi

Kapsamlı bir fizik muayene her kontrolde yapılmalıdır. Muayene sırasında pretibial ödem ve kan basıncı ölçümü dikkatle değerlendirilmelidir. Fizik muayenede solunum, dolaşım ve gastrointestinel sistemler genel muayene çerçevesinde gözden geçirilmelidir. Abdominal muayene sırasında ek olarak greft pedikülü dinlenmeli ve üfürüm duyulursa transplant renal arter stenozu açısından doppler ultrasonografi istenmelidir. Ek olarak, deri kanserleri gelişebileceği için cilt mutlaka incelenmelidir. Herhangi bir şüpheli lezyon saptandığında hemen dermatoloji bölümüne konsültasyon yapılmalı ve gerekirse biyopsi alınmalıdır. Bununla birlikte, transplant hastaların her ay kendi ciltlerini muntazam kontrol etmeleri öğretilmelidir. Hiç problem olmasa da yılda 1 defa dermatolog tarafından muayene edilmelidir. Hasta obez ise beden kitle

indeksi (BKİ) hesaplanmalıdır. Metabolik sendromu saptanan hastalar diyet polikliniğine yönlendirilmelidir.

2.2.6.b. Kreatinin ve GFR

Serum üre düzeyleri graft fonksiyonunu iyi yansıtmaz. Çünkü, birçok faktöre bağlı olarak renal transplantasyon hastasında hiperkatabolizma mevcuttur. Bu nedenle, günlük pratikte graft fonksiyonu serum kreatinin düzeyi ile izlenir. Fakat, serum kreatinin; cinsiyet, yaş, kas kitlesi ve aşırı proteinli gıdaların alınması gibi faktörlerden etkilendiği için serum kreatinin değişiklikleri spesifik değildir. Bu hastalarda GFR tayin edilmesi daha objektif bir yöntemdir.

2.2.6.c. Proteinüri

Proteinüri, böbrek parankim hasarının bir göstergesidir. Renal transplantasyon sonrasında proteinüri kötü graft sağkalımı ve mortalite ile ilişkilidir (62,63). Proteinüri varlığı, akut allogreft rejeksiyonu, greft golmerülopatisi veya altta yatan hastalığın tekrarlanmasını düşündürebilir. Takipte TİT ve idrarda spot MTP/ Kreatinin oranı, gerekirse de 24 saatlik idrarda MTP bakılmalıdır.

2.2.6.d. Protokol Biyopsileri

Rejeksiyon açısından yüksek riskli hastaları önceden saptayabilmek amacı ile böbrek fonksiyonuna bakılmaksızın önceden tayin edilen aralıklar ile biyopsi yapılmasına "protokol biyopsisi" adı verilir. Bu biyopsiler ile yalnızca başlangıç aşamasındaki subklinik rejeksiyonlar değil, aynı zamanda kalsinörin inhibitör toksisitesi, kronik allogreft hasarı ve interstisyel nefrit gibi diğer pek çok patoloji erken dönemde saptanabilir. Fakat, protokol biyopsilerinin pratik yararı konusunda son yıllarda şüpheler ortaya çıkmıştır. Başlangıçta çok ilgi gördüğü halde bu şüphelerin ortaya çıkmasında başlıca sebep yeni immünsüpresif rejimler ile rejeksiyon oranlarının çok azalmasıdır. Halen protokol biyopsileri için bazal immünsüpresif rejimin göz önüne alınması önerilmektedir. Eğer bazal rejim MMF+ takrolimus ise protokol biyopsisi non-indikedir ancak, diğer rejimlerde uygulama alanı söz konusu olabilir (64).

2.2.7. İmmünsüpresif Tedaviler

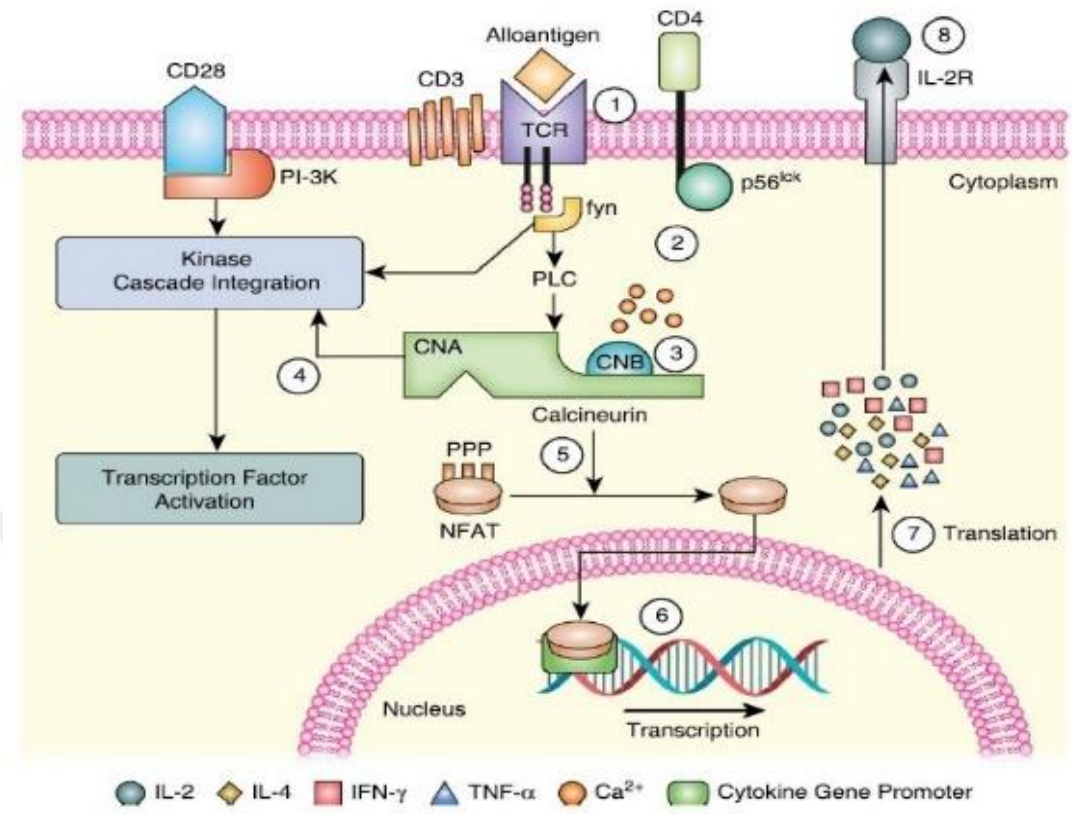
2.2.7.a. Tarihçe

İlk denemelerde immün sistemi baskılamak için tüm vücut ışınlaması ve steroidler kullanılmıştır. Schwartz ve Damesheck'in 6-merkaptopurin, Medawar'ın prednizolon üzerine yaptığı çalışmalarda, bu ajanların greft sağkalımı üzerine olumlu etkileri olduğu kanıtlanmıştır. 6-merkaptopurin'in yan etkilerden dolayı bu ilacın yerini daha az toksik olan azatioprin almıştır. 1962 yılından sonra standart ikili immünsüpresif tedavi olarak azatioprin ve prednizolon kullanılmıştır. Siklosporin-A 1983 yılında steroid ve azatioprin yanına immünsüpresif rejimlerine dahil olmuştur, bu üçlü kombinasyonla 5 yıllık greft sağkalım oranı %80'in üzerine yükselmiştir. Bu büyük başarı oranı sonrasında renal transplantasyon daha yaygın hale gelmiştir. Takip eden yıllarda FK-506 (Takrolimus), Mikofenolik asit 4 (Mycophenolate mophtyl) ve everolimus tedavide yer almaya başlamış ve bu ajanlardan sonra beş yıllık greft sağkalımı oranları %90'ı aşmıştır (65).

2.2.7.b. Kalsinörin İnhibitörleri

1980'lerde Kalsinörin inhibitörlerin (siklosporin) kullanılması; modern tıpta büyük bir kazanım sağlamıştır. İmmünsüpresif tedavilerin arasında yer alması; organ nakli başarı oranlarının yükselmesine neden olmuştur. Siklosporin 1971 yılında ilk başta antibiyotik olarak filamentli mantar Tolypocladium Inflatum Gams'dan üretilmiştir (66). Fakat, siklosporinin T lenfositler üzerindeki etkisi 1976 yılında anlaşılmıştır. O dönemin diğer immünsüpresif ve sitotoksik ajanlarının aksine, siklosporinin zayıf oranda miyelositoksisiteye yol açtığı gösterilmiştir (67). Yaklaşık 10 yıl sonrasında, Streptomyces tsukubaensis adlı bir toprak mantarından başka bir molekül izole edilmiştir. Bu moleküle FK506 kodu verilmiştir, sonrasında takrolimus olarak adlandırılmıştır. Siklosporin ve takrolimus, kalsinörin inhibisyonu yoluyla T hücre supresyonu yaparak aynı farmakodinamik özelliği paylaşırlar (68). Kalsinörin iki alt biriminden oluşmaktadır. CnA fosfataz aktivitesinden sorumludur, CnB hücre içi kalsiyum düzeyi ve CnA aktivasyonunda düzenleyici olarak rol oynamaktadır (69). T hücre aktivasyonu birkaç aşamadan geçmektedir. Bu aşamalar şekil 2.2'de anlatılmaktadır.

Şekil 2.2: T Hücre Aktivasyonu



1. Antijen, TCR (T-cell Receptor) reseptörüne bağlanır.
2. Fosfolipaz C aktivasyonu olur. Ardından, Fosfatidilinositol 4,5-bifosfat (PİP2) oluşur sonrasında İnositol Trifosfataz (İP3) oluşur. İP3 hücre içi kalsiyum düzeyinin artışına neden olur.
3. Hücre içi artan kalsiyum kalmoduline bağlanır ve kalsiyuma bağlanan kalmodulin CnB ’ye bağlanıp aktif hale getirir.
4. Aktif CnB, CnA’yı aktifler.
5. Aktif CnA, sitoplazmik NFAT’yi (Nuclear factor of activated T-cells) fosforile eder.
6. Aktif kalsinörin ile aktif NFAT çekirdeğin içine girip transkripsiyona yol açar.
7. Transkripsiyon sonucunda İL-2, İL-4 ce CD40 oluşur. Oluşan İL-2 hücre dışına çıkıp T hücre üzerindeki kendi reseptörüne bağlanır. İL-2’nin İL-2 reseptörüne bağlanması, T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu indükler.

Kalsinörin inhibitörleri hücre içi proteinlere bağlanır. Siklosporin siklofiline bağlanıp kompleks oluşturur, takrolimus de FK506'ye bağlanır ve bir kompleks oluşturur. Oluşan kompleks kalsinörine bağlanır ve kalsinörin'in aktivasyonunu inhibe eder. Kalsinörin inhibisyonu ile T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunun inhibisyonu gerçekleşmiş olur (70). Her iki kalsinörin inhibitörü de immünsüpresif etkilerini kalsinörine bağlanarak göstermeleri sebebi ile (farklı proteinlere bağlansalar da) aynı grupta ele alınmıştır (71).

Siklosporin nefrotoksisitesi ilk Clane ve ark. tarafından bildirilmiş ve siklosporin nefrotoksisitesi bugün tıp camiasında önemli bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Nefrotoksisitenin patofizyolojisini ortaya çıkarmak için birçok çalışma yapılmıştır. Siklosporine bağlı afferent arteriolar vazokonstriksiyonun oluşması ilk olarak hayvan üzerinde yapılan deneysel çalışmada rapor edilmiştir (72). Bu olayı açıklayan birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bu mekanizmaların arasında: vazokonstriktör ve vazodilatör mediatörlerin arasında dengesizlik, renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, endotelin salınımında artış (150), serbest radikallerin artışı yer almaktadır (73-75). Uzun süreli vazokonstriksiyona bağlı olarak da geri dönüşümsüz arteriyel hyalinosis sık görülmektedir (76). Tübül düzeyinde olan patofizyolojik mekanizmaların arasında tübüler disfonksiyona sekonder aldosterona karşı direnç oluşması ve ona bağlı hiperkalemi, Na^+/K^+-ATPaz pompa sayısının azalması, Henle kulpunun çıkan kalın kolundaki parasellin 1 ekspresyonunun azalmasına bağlı hipomagnezemi, ürik asidin tübüler sekresyonunun azalmasına bağlı olarak oluşan hiperürisemi yer almaktadır (77-80). Serbest radikallerin artışı, epitelden mezenşimal geçişe yol açan TGF-b'nin artışı , renin anjiotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu ve buna bağlı aldosteron artışı, lizozim enzimlerinin artışına bağlı olarak tübüler hasar oluşmaktadır (81-84). Bu yapısal anormallikler, transplantasyondan 10 yıl sonra hemen hemen tüm vakalarda siklosporin inhibitörlerine bağlı olarak görülür (85). İlaç düzeyi dahil olmak üzere birçok risk faktörü bu nefrotoksisite etiyolojisinde rol oynamaktadır (86).

Takrolimus ve siklosporin aynı etki mekanizması paylaşsalar da tablo 2.7'de gösterildiği gibi farklı toksisite profillerine sahiptirler. Takrolimus siklosporine göre daha az vazokonstriksiyon ve fibrogenesis yapar ancak tüm organ nakillerinde daha diyabetojenik olabilir (87,88). Günümüzde takrolimusun siklosporinden daha az

nefrotoksik olduğuna dair bir kanıt olmamasına rağmen, bazı araştırmalarda siklosporine kıyas ile daha düşük akut rejeksiyon riskine sahip olduğu gösterildiği için takrolimus şu anda daha yaygın olarak kullanılmaktadır (89).

Tablo 2.7: Kalsinörin İnhibitörlerinin Yan Etkileri Açısından Karşılaştırılması

Yan etkileri	**Siklosporin**	**Takrolimus**
Vazokonstriksiyon	++	+
Fibrogenesis	++	+
Diyabet	+	++
Tremor	+	++
Hirşutizm	++	-
Dişeti hiperplazisi	++	+
Dislipidemi	++	+
Düşük serum kreatinin	-	+
İyi greft sağkalımı	-	+

++ çok belirgin yan etki, + daha az belirgin yan etki, - yan etki yok

2.2.7.c. Pürin Sentez İnhibitörleri

Mikofenolik asit (MFA) ilk olarak Penicillium Spp. içeren kültürlerden izole edilmiş ve psoriasis hastalığının tedavisinde kullanıldığında immünsüpresif olduğu bulunmuştur (90). Sonrasında MFA transplantasyon alanında yeni bir immünsüpresif ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. MFA, de novo pürin sentezinde hız düzenleyici enzim olan inozin monofosfat dehidrogenazı (İMFDG) selektif, reversibl, non-kompetitif olarak inhibe etmektedir (91). Pürin sentezi DNA üretimi ve hücre bölünmesi için gereklidir. Pürin sentezi iki yol ile (1. De novo yolu 2. Salvage yolu) oluşturulmaktadır. İnsan lenfositlerinde pürin sentezinin neredeyse tamamen de novo yolu ile olduğu için diğer hücrelere göre MFA'ya daha duyarlıdır (92). İMFDG enzimin inhibisyonu, de novo pürin sentezinin inhibisyonuna neden olarak lenfositlerin proliferasyonunun durdurulması ve immün yanıtının baskılanması ile sonuçlanmaktadır (93). MFA'nın immünsüpresif özellikleri esas olarak DNA sentezinin inhibisyonundan kaynaklansa da MFA guanozin nükleotit eksikliğine yol

açarak lökosit adezyonunu bozmaktadır. Böylece, lökositlerin greft endoteline adezyonunu engelleyip lenfositlerin oluşturduğu inflamasyonu inhibe etmektedir (94). Genellikle, karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal dahil olmak üzere gastrointestinel (Gİ) yan etkiler ile ilişkilendirilmiştir Oluşan yan etkilerinden dolayı klinik uygulamada MMF dozu sıklıkla azaltılabilir, ara verilebilir veya kesilebilir. Fakat, Gİ yan etkileri azaltmak için doz değişikliği, daha kötü prognoz ile sonuçlanabilir. Özellikle ilk yılda doz değişikliği yapılan hastaların, yapılmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek akut rejeksiyon insidansına sahip oldukları bildirilmiştir (95).

2.2.7.d. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler renal transplantasyon sonrasında rejeksiyonu önlemek için kullanılan önemli ajanlardan biridir. Kortikosteroidler immünsüpresif, anti-inflamatuar ve lenfolitik etki göstermektedirler (96). Kortikosteroidler antijen sunan hücreler (ASH) ve T hücreleri üzerine immunsüpresif etkileri göstermektedirler. ASH'den salınan sitokinlerin (İL-1, İL6) hücre yüzeyinde ekspresyonunu engeller. Ayrıca, İL-2'nin üretimini baskılayarak T hücre proliferasyonuna da engel olur. Sitoplazmada ısı-şok proteini ile birlikte bulunan reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma ile ısı-şok proteini kompleksten ayırılır ve reseptör-steroid kompleksi hücre çekirdeğine geçerek DNA dizisine bağlanır. Bu bağlanma ile sitokin gen kopyalamasının inhibe edildiği düşünülmektedir. Bu etki mekanizması ile kortikosteroidler, birçok sitokinin rol oynayan Nükleer Faktör Kapa-beta (NF- κB) 'nın çekirdeğe geçip DNA'ya bağlanmasını önlemektedir (97). Net sonuç, azalmış sitokin üretimi, lenfosit proliferasyonu inhibisyonu ve hücresel trafikteki değişikliklerdir. Renal transplantasyonda genel olarak perioperatif dönemde İV metilprednizolon olarak verilmeye başlanır. Post operatif günlerde kademeli olarak azaltılır ve en son 5 mg'lık sabit doz oral prednizon ile devam edilir.

GAÜN Organ Nakli Merkezinde operasyon gününde 1000 mg İV metilprednizolon uygulanır. Post-op 1. Günde 500 mg, sonrasında takip eden günlerde 250 mg – 150 mg – 100 mg – 80 mg – 60 mg – 40 mg – 20 mg sırasıyla uygulanmaktadır. Taburculukta 5 mg'lık oral prednizolon 1x4 şeklinde verilmektedir. Transplantasyonu takip eden ilk 3 ay boyunca 20 mg oral prednizolon verilmektedir. 4.ayda prednizolon dozu 15 mg'a (1x 3 TB) düşürülmektedir. 7.ayda 10 mg

prednizolon verilmektedir. 10.ayda sabit dozla (5 mg prednizolon) devam edilmektedir.

2.2.7.e. mTOR İnhibitörleri

Rapamisin (Sirolimus) antifungal etkinliği olan makrolid bir antibiyotik olarak keşfedilmiştir. Sonrasında rapamisin'in immünsüpresif özelliği anlaşılmıştır. Everolimus rapamisin analoğu olup solid organ transplantasyonunda kullanılan immünsüpresif bir ajandır. Rapamisin tarafından inhibe edilebildiği için 'mammalian target of rapamycin' olarak adlandırılan bu hücre içi yolak, esas olarak bir serin/treonin protein kinazdır. Bu yolak mRNA sentezinde, hücre proliferasyonunda rol oynamakta olup mTOR inhibisyonu interlokin (IL)-2 aracılı sinyal iletimini inhibe ederek G1-S fazında hücre döngüsünün durmasına, bu da hücre bölünmesi, T-hücre aktivasyonu ve büyüme faktörü üretimi gibi fonksiyonların durdurulmasına neden olur.

2.2.7.f. Renal Transplantasyonda İdame Tedavi

Günümüzde kabul gören yaklaşım uçlu kombine immunsupresyondur. Bu kombinasyonda bir kortikosteroid, bir KNİ ve bir antiproliferatif ajan yer alır. En yüksek rejeksiyon riski nakilden sonraki ilk 3 ayda olduğu için, bu sure boyunca daha yüksek doz immünsüpresif tedavi verilir, sonrasında BFT takibi yapılarak ilaç dozları azaltılır.

2.2.8. Renal Transplantasyonu Takip eden Komplikasyonlar

2.2.8.a. Enfeksiyon

Genel yetişkin popülasyonunda olduğu gibi, nakilden altı ay veya daha uzun süre sonra nakil hastalarında meydana gelen yaygın enfeksiyonlar arasında üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) ve idrar yolu enfeksiyonları (İYE) yer alır. İmmunsüpresif hastalarda fırsatçı enfeksiyonların insidansında artış gözlenmektedir (98).

2.2.8.a.1. Cytomegalovirus CMV

CMV RT sonrasında en sık görülen fırsatçı patojendir. Genellikle immünosüpresyonun olduğu en fazla dönemde, yani ilk 6 ay içerisinde sık görülmektedir (99). RT yapılan hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir patojendir. RT sonrasında CMV profilaksisi yapılmadığında ilk 3 ay içerisinde hastaların %30-100 arasında bir oranda CMV enfeksiyonu geliştiği ve semptomatik hasta oranının ise %11-72 arasında olduğu bildirilmiştir (100). CMV enfeksiyonu için risk faktörleri aşırı immunosüpresyon, yapılan organ naklinin tipi, donör pozitif/alıcı negatif seropozitiflik durumu, antitimosit globülin (ATG) veya rituksimab kullanımıdır (101). Bu nedenlerle, nakil sonrası alıcıda CMV enfeksiyonu gelişmesini önlemek alıcı ve graft sağkalımı için çok önemlidir. RT sonrası CMV profilaksisi alan hastaların, almayanlara göre %72-80 arasında bir oranda korunduğu bildirilmiştir (100). CMV enfeksiyonu önleme stratejisi genel profilaksi ve preemptif tedavi olarak ikiye ayrılmaktadır (102). Genel profilaksi immunosüpresyonun en yoğun olduğu dönemde (3-6 ay) antiviral ilaç verilmesidir. Preemptif tedavi ise viral replikasyonun izlenmesi ve CMV viremisi geliştiğinde mümkün ise semptom başlamadan antiviral ilaç uygulanmasıdır (103).

2.2.8.a.2. BK Virüs ile İlişkili Nefropati

Serolojik olarak 4 alt tip (I-IV) tanımlanmıştır. Tip 1 en sık görülen alt tiptir (104). Dünya genelinde BK virüs (BKV) erişkinlerde yaklaşık %60- 90 oranında bulunmakta ve idrar yolu epitelinde latent olarak kalmaktadır. İmmunsüpresif hastalarda reaktive olabilir. RT sonrası BKV enfeksiyonu %10-60 oranında görülmektedir. Bu enfeksiyonların %5'i nefropatiye neden olmaktadır. BKV ile ilişkili nefropati (BKVN) renal transplantasyondan sonra nadir görüldüğü halde hastalarda ciddi sorunlara yol açmaktadır (105). BKVN gelişimi için birkaç tartışmalı risk faktörü mevcuttur. Alıcıya ait risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, ırk, DM ve gecikmiş greft fonksiyonudur (106). Vericiye ait risk faktörleri ise ileri yaş, kadaverik böbrek nakli, kadın cinsiyet, soğuk iskemi, aktif BKV veya CMV varlığıdır (107). BKVN klinik seyri asemptomatik, akut veya yavaş progresif kreatinin artışı ile kendini göstermektedir. BKVN; üriner sistem enfeksiyonu, interstisyel nefrit, üreter stenozu ve hidronefroz ile karşımıza çıkabilir. Progresif seyirli böbrek yetmezliği, yaklaşık

%30-60 oranında bildirilmektedir (108). Transplantasyon sonrası BKV izleminde, ilk 2 yıllık süreçte üç ayda bir, sonrasında greft disfonksiyonu gözlenmez ise 5 yıllık süreçte yıllık takip önerilmektedir. Bu dönemde greft disfonksiyonu saptanırsa greft biyopsisi önerilmektedir (109). Primer tedavisi immünsüpresif tedavinin azaltılmasıdır. Kalsinörin inhibitörlerinin dozunun azaltılması veya mTOR ile değiştirilmesi tedavi stratejileri arasında yer almaktadır (110).

2.2.8.a.3. COVID-19 Hastalığı

Coronavirüs (şiddetli akut solunum sendrom virüsü SARS-CoV-2) 2019 yılında Çin'in bir şehrinden tüm dünyaya yayılmıştır. Coronavirüs hastalığı (Covid-19) Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. Türkiye'de tespit edilen ilk vaka Mart 2020 tarihinde T.C Sağlık Bakanlığı tarafından açıklanmıştır. T.C Sağlık Bakanlığı verilerine göre Mart 2020'den Kasım 2022'a kadar toplam yaklaşık 17 milyon kişi enfekte olmuş ve yaklaşık 100.000 kişi vefat etmiştir (111). Mortalitenin majör risk faktörleri yaş, obezite, DM ve malignitedir (112). Teşhisi klinik ve laboratuvar bulgularına dayanmaktadır. Teşhisi doğrulamak için moleküler ve radyolojik teknikler kullanılmaktadır (113). Böbrek nakli alıcılarında immunsüpresyon ve komorbid hastalıklar nedeni ile mortalite riski daha yüksektir (114). Klinik bulguları indüksiyonda ve idamede kullanılan immunsüpresif rejimlere ve alıcıdaki komorbiditelere bağlı olarak değişebilmektedir (115).

2.2.8.b. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar özellikle diyabetik böbrek nakli alıcılarında mortalite ve greft kaybına neden olmaktadır. RT sonrası mortalitenin %50-60'ı doğrudan kardiyovasküler hastalığa bağlanabilmektedir.

2.2.8.b.1. Hipertansiyon

Böbrek nakli olan hastaların %50-80'inde hipertansiyon görülmektedir (116). Böbrek naklinden sonra hipertansiyon kötü prognoz ile ilişkilidir (117). İdamede verilen kalsinörin inhibitörleri ve glukokortikoidlerin vazokonstriksiyon, sıvı retansiyonu, kilo alımı yaparak hipertansiyon patofizyolojisinde katkısı mevcuttur.

Diğer risk faktörleri ise gecikmiş greft disfonksiyonu, nativ böbreklerin varlığı, obezite ve renal arter stenozudur (118).

2.2.8.b.2. Dislipidemi

Dislipidemi böbrek nakli alıcılarının arasında çok yaygındır (119). Hem kardiyovasküler hastalıklar için hem de greft sağkalımı için önemli bir risk faktördür. Nakilden sonra başlayan dislipidemi ya da var olan dislipideminin ilerlemesi, mTOR inhibitörleri, kalsinörin inhibitörleri ve glukokortikoidlerin kullanımına bağlanmaktadır (120).

2.2.8.b.3. Obezite

Glukokortikoid kullanımı, üremik durum düzeldikten sonra iştahın artması ve immobilite ile ilişkilendirilmektedir. Obez böbrek nakli alıcıları için diyet ve egzersiz yaparak yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir.

2.2.8.c. Kemik Metabolizma Hastalıkları

Renal transplantasyon sonrası kemik metabolizma hastalığı yaygındır ve pre-transplantasyon renal osteodistrofi, glukokortikoid ve kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı, kalıcı hiperparatiroidizm, kalsiyum ve D vitamin eksikliğine bağlı olarak oluşmaktadır.

2.2.8.d. Hematolojik Komplikasyonlar

2.2.8.d.1. Lökopeni

Lökopeni, transplantasyondan sonra sık görülen bir durum olup lenföpeni, nötropeni veya her ikisi ile prezante olabilir. Hastaların yaklaşık %20- 60'ı transplantasyondan sonraki ilk yıl içinde en az bir epizod yaşarlar (121). Sıklıkla ATG, alemtuzumab, MMF, azatioprin, kalsinörin inhibitörleri, antiviral ajanlar (gansiklovir / valgansiklovir) ilaçlarla ilişkilidir. Ek olarak CMV gibi viral enfeksiyonlara bağlı olarak da gelişebilir (122).

2.2.8.d.2. Anemi

Renal transplantasyon sonrası anemi yaklaşık %40-50 arasında bir oranda görülür ve hastaların %8 ile 10'unda şiddetlidir (123). Gecikmiş greft fonksiyonu, indüksiyon ve idame immünsüpresif tedaviler ve eksojen eritropoetinin aniden kesilmesi gibi faktörler posttransplant anemiye katkıda bulunabilir. Genel olarak transplantasyondan sonra 6 ile 12 ay içinde düzelir (124).

2.2.8.d.3. Trombositopeni

Trombositopeni genellikle renal transplantasyondan sonraki ilk yılda, özellikle ilk 3 ay içerisinde görülür. Kemik iliği supresyonuna sekonder, sıklıkla lökopeni ve anemi ile kombinasyon halinde ortaya çıkar. ATG (antiplatelet antikorlar içerir), antimetabolitlerin kullanımı (kemik iliği supresyonu yapar), KNİ'lerin kullanımı (trombotik mikroanjiopati yapar), antiviral ajanlar ve viral enfeksiyonlar trombositopeninin gelişiminde rol oynar.

2.2.8.e. Malignite

Genel popülasyona göre RT sonrası malignite gelişme riski yaklaşık 3 kat daha fazladır. Cilt SCC, dudak SCC, kaposi sarkomu ve RCC malignitelerinin riski artmaktadır. Malignitesi olan renal transplant hastalarında immünosüpresyon rejimlerinin değiştirilmesi gerekmektedir (125).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi tarafından takibe alınan tüm hastalar incelenerek ilk önce everolimus ve düşük doz takrolimus kullanan hastalar (EVR+LTac) seçilerek araştırmaya dahil edildi. Sonrasında standart doz takrolimus alan hasta grubundan EVR+LTac grubunun demografik verilerine yakın olan hastalar rastgele olarak seçilip ve kriterleri taşıyan hastalar çalışmaya alındı.

Araştırmaya 98 hasta dahil edildi ve hastalar iki gruba ayrıldı. İlk grup everolimus ve düşük doz takrolimus (EVR+LTac) kullanan 50 hastadan oluşturuldu. 2.grup standart doz takrolimus (MMF+STac) kullanan hastalardan oluşturuldu ve toplam 48 hasta dahil edildi.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezimizde böbrek nakli olan hastalara idame tedavi olarak MMF+STac başlanmaktadır. Fakat, hastada BKV / CMV enfeksiyonu, proteinüri olmaksızın eGFR yüksekliği durumlarında EVR+LTac rejimine geçilmektedir. MMF+STac kullanan hastalarda veri toplama başlangıç noktası nakil olduğu ay ve bitiş noktası nakilden 1 yıl sonra, EVR+LTac başlangıç noktası everolimus başlandığı ay ve bitiş noktası everolimus başladıktan 1 yıl sonra olarak belirlendi.

Veri tabanı üzerinden çalışmada kullanılmak üzere hastaların; nakil tarihlerine, yaşlarına, cinsiyetlerine, kreatinin, GFR, serum albümin, hemoglobin, proteinüri, nakil sonrası aldığı tedaviler, ilaç düzeyleri, CMV PCR, BK PCR, Covid-19 PCR sonuçlarına ulaşılmıştır.

Hastaların GFR değerleri; hasta yaşına, cinsiyetine, ırkına ve serum kreatinin değerine ait bilgilerin girildiği bilgisayar destekli CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü ile hesaplanmıştır.

Covid-19 PCR pozitifliği olan hastaların toraks BT raporlarına ulaşılarak hastada akciğer tutulumu olup olmadığına ve hastaneye yatıp yatmadığına bakılmıştır.

3.2. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş üstü hastalar
2. Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi Organ Nakli Merkezi tarafından böbrek nakli yapılan ve takibe alınan hastalar
3. HLA uyumu bakılmaksızın canlı ya da kadavradan nakil olan, everolimus ve düşük doz takrolimus veya standart doz takrolimus kullanan renal transplantasyon hastaları

3.3. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

1. 18 yaş altı hastalar
2. Everolimus ve takrolimus dışında immunsüpresif tedavi alan hastalar
3. Başka bir merkez tarafından böbrek nakli olan hastalar
4. Malignite öyküsü olan hastalar
5. Verilerine ulaşılamayan hastalar

3.4. Verilerin Toplanması

Çalışmaya alınan tüm hastaların verilerine retrospektif olarak hastane veri tabanı kullanılarak ulaşılmıştır.

3.5. Etik Kurul Onayı

Çalışmanın etik kurul onayı; Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 29.12.2021 tarihinde 2021/417 no'lu kararı ile onaylanmıştır.

3.6. İstatistiksel Yönetim

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan sayısal değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Students' t testi, normal dağılmayan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile test edilmiştir. Bağımlı kategorik değişkenler arasındaki farklar Mc-Nemar testi ile test edilmiştir. Bağımlı sayısal ölçümler tekrarlanan ölçümlü varyans analizi ile, bağımlı kategorik ölçümler GEE analizi ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. $P<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamıza hastane veri tabanı üzerinden taranan hastaların 98'i dahil edildi. EVR+LTac grubunda hasta sayısı 50 (%51), MMF+STac grubunda hasta sayısı ise 48'dir (%49). Çalışmaya dahil edilen hastaların 70 tanesi erkek (%71.4), 28 (%28.6) tanesi ise kadındır. Bunların içinde EVR+LTac grup hastalarının 36 tanesi erkek (%72), 14 (%28) tanesi ise kadın; MMF+STac grup hastalarının 34 tanesi erkek (%70.8), 14 (%29.2) tanesi ise kadındır. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1: Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

			Sayı (n)	Yüzde (%)
Grup	**EVR+LTac**		50	51,0
	MMF+STac		48	49,0
Cinsiyet	**Erkek**		70	71,4
	Kadın		28	28,6
Grup	**EVR+LTac**	**Erkek**	36	72
		Kadın	14	28
	MMF+STac	**Erkek**	34	70.8
		Kadın	14	29.2

Grupların yaş ortalaması 39,59 ± 14,54, EVR+LTac grubun yaş ortalaması 39,88 ± 15,3, MMF+STac grubun yaş ortalaması 39,29 ± 13,85 olarak saptanmıştır. Hastaların nakil süresi ortalama 4,32 ± 2,9 yıl olarak bulunmuştur (Tablo 4.3). EVR+LTac grubundaki hastaların nakil süresi ortalaması 4,04 ± 2,61 yıl olarak hesaplanmıştır. MMF+STac grubunda ise 4,61 ± 3,19 yıl olarak saptandı. EVR+LTac grubundaki hastalara nakilden ortalama 16,58 ± 23,4 ay sonra everolimus başlandığı saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Gruba Göre Hastaların Yaş, Nakil Süresi Ortalaması

	EVR+LTac (n=50)	**MMF+STac (n=48)**	**p**
Yaş	39,88 ± 15,3	39,29 ± 13,85	0,938
Nakil Süresi (Yıl)	4,04 ± 2,61	4,61 ± 3,19	0,559
Nakilden kaç Ay sonra everolimus başlandı	16,58 ± 23,4	-	-

4.2. Hastaların Laboratuvar Özellikleri

Grupların kreatinin ortalaması ilk ayda 1,35 ± 0,52 mg/dL, 6.ayda 1,26 ± 0,48 mg/dL ve 12.ayda 1,35 ± 0,55 mg/dL olarak saptanmıştır.

GFR ortalaması ilk ayda 69,31 ± 25 ml/dk, 6.ayda 72,31 ± 25,24 ml/dk, 12.ayda ise 69,47 ± 25,49 ml/dk olarak saptanmıştır.

Spot idrarda MTP/Kreatinin oranı ortalaması ilk ayda 0,5 ± 0,65, 6.ayda 0,4 ± 0,56, 12.ayda ise 0,52 ± 1,01 olarak saptanmıştır.

Hemoglobin (Hgb) ortalaması ilk ayda 13,34 ± 2,63, 6.ayda 14,07 ± 1,93, 12.ayda 14,04 ± 1,89 olarak saptanmıştır.

Serum albümin ortalaması ilk ayda 4,14 ± 0,49, 6.ayda 4,19 ± 0,4, 12.ayda 4,16 ± 0,36 olarak saptanmıştır. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3: Zamana Göre Biyokimyasal Parametre Ortalama Değerleri

Zamana göre Parametre	**n**	**Ort±St.Sapma**	**Medyan (Min-Max)**
0.ay kreatinin	98	1,35 ± 0,52	1,23 (0,58 -3,6)
6.ay kreatinin	98	1,26 ± 0,48	1,13 (0,39 -3,3)
12.ay kreatinin	98	1,35 ± 0,55	1,22 (0,5 -3,42)
0.ay GFR	98	69,31 ± 25	68 (20 -128)
6.ay GFR	98	72,31 ± 25,24	70,5 (6,7 -141)
12.ay GFR	98	69,47 ± 25,49	69 (15 -136)
0.ay spot MTP/Kreatinin	98	0,5 ± 0,65	0,32 (0,07 -5)
6.ay spot MTP/Kreatinin	98	0,4 ± 0,56	0,21 (0,04 -4,6)

12.ay spot MTP/Kreatinin	98	0,52 ± 1,01	0,21 (0,02 -8)
0.ay Hgb	98	13,34 ± 2,63	13,55 (7,8 -20,6)
6.ay Hgb	98	14,07 ± 1,93	14,05 (9,8 -18,2)
12.ay Hgb	98	14,04 ± 1,89	14,15 (7,9 -18,1)
0.ay Serum Albümin	98	4,14 ± 0,49	4,2 (2,6 -4,9)
6.ay Serum Albümin	98	4,19 ± 0,4	4,2 (2,7 -5,3)
12.ay Serum Albümin	98	4,16 ± 0,36	4,2 (3,1 -4,9)
Yaş	98	39,59 ± 14,54	38,5 (19 -74)
Nakil Süresi (yıl)	98	4,32 ± 2,9	3,25 (1 -10)

İki grupta ilk ayda toplam 38 hastada (%38.8), 6.ayda toplam 26 hastada (%26.5) farklı derecelerde proteinüri saptanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Zamana Göre Tüm Hastalarda Proteinürisi Olan Hasta Sayısı

		Grup		
		EVR+LTac	**MMF+STac**	
		Sayı (yüzde %)	**Sayı (yüzde %)**	**Toplam**
0.ay idrarda proteinüri	**Yok**	23 (46)	37 (77,1)	60 (%61.2)
	Var	27 (54)	11 (22.9)	**38 (%38.8)**
6.ay idrarda proteinüri	**Yok**	35 (70)	37 (77,1)	72 (%73.4)
	Var	15 (30)	11 (22,9)	26 (%26.6)
12.ay idrarda proteinüri	**Yok**	31 (62)	42 (87,5)	73 (% 74.4)
	Var	19 (38)	6 (12.5)	**25 (%25.6)**

İki hasta grubunda CMV PCR, ilk ayda toplam 13 hastada (%13.2), 6.ayda 10 hastada (%10.2), 12.ayda 4 hastada (%4.1) pozitif olarak saptanmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Tüm Hastalarda CMV Enfeksiyon Sıklığı

		Sayı (n=98)	**Yüzde (%)**
0.ay CMV PCR	**Pozitif**	13	13,3
	Negatif	85	86,7
6.ay CMV PCR	**Pozitif**	10	10,2
	Negatif	88	89,8
12.ay CMV PCR	**Pozitif**	4	4,1
	Negatif	94	95,9

İki hasta grubunda BK PCR, ilk ayda 8 hastada (%8.2), 6.ayda 4 hastada (%4.1) pozitif bulunmuş, 12.ayda hiçbir hastada pozitiflik saptanmamıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Tüm Hastalarda BK virüsü Enfeksiyon Sıklığı

		Sayı (n=98)	**Yüzde (%)**
0.ay BK PCR	**Pozitif**	8	8,2
	Negatif	90	91,8
6.ay BK PCR	**Pozitif**	4	4,1
	Negatif	94	95,9
12.ay BK PCR	**Pozitif**	0	0,0
	Negatif	98	100,0

İki grupta Covid-19 PCR testi toplam 22 hastada (%22,4) pozitif, 53 hastada (%54) negatif saptanmış iken 23 hastanın (%23.4) PCR testi bulunmamaktadır. Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastaların arasında akciğer tutulumu olan hasta sayısı 7 (%31.9), diğer 15 hasta (%68.1) ise Covid PCR pozitifliği olup akciğer tutulumu olmayan hastalardır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Tüm Hastalarda Covid-19 Enfeksiyon Sıklığı ve Ek İstatistiksel Veriler

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Covid-19 PCR	**Pozitif**	22	29,3
	Negatif	53	70,7
	Test vermemiş	23	23.4
Covid-19'a bağlı Akciğer Tutulumu	**Var**	7	31.9
	Yok	15	68,1
Covid-19 nedeni ile Servise Yatış	**Var**	7	31.9
	Yok	15	68,1
Covid-19 nedeni ile YB Yatışı	**Var**	0	0,0
	Yok	22	100,0
Covid-19 nedeni ile EX	**Var**	0	0,0
	Yok	22	100,0

4.3. İki Hasta Grubunun Laboratuvar Değerleri Açısından Karşılaştırılması

EVR+LTac grubunda ilk ayda everolimus ilaç düzeyi ortalaması 5,95 ± 3,92 ng/mL, 6.ayda 6,08 ± 2,89 ng/mL, 12.ayda 5,8 ± 2,49 ng/mL olarak saptanmıştır. Takrolimus (LTac) ilaç düzeyi ortalamasının ilk ayda 5.63± 1.89 ng/mL, 6.ayda 3.98± 2.13 ng/mL, 12.ayda 3.57± 2.06 ng/mL olduğu gözlenmiştir. MMF+STac grubunda takrolimus (STac) ilaç düzeyi ortalaması ilk ayda 10,26 ± 2,86 ng/mL, 6.ayda 8,66 ± 2,25 ng/mL, 12.ayda 7,7 ± 2,4 ng/mL olarak saptanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Grupların İlaç Düzeyi Ortalaması

	EVR+LTac		**MMF+STac**
	Everolimus	**Takrolimus**	**Takrolimus**
	Ort±St.Sapma	Ort±St.Sapma	Ort±St.Sapma
0.ay	5,95 ± 3,92	5.63± 1.89	10,26 ± 2,86
6.ay	6,08 ± 2,89	3.98± 2.13	8,66 ± 2,25
12.ay	5,8 ± 2,49	3.57± 2.06	7,7 ± 2,4

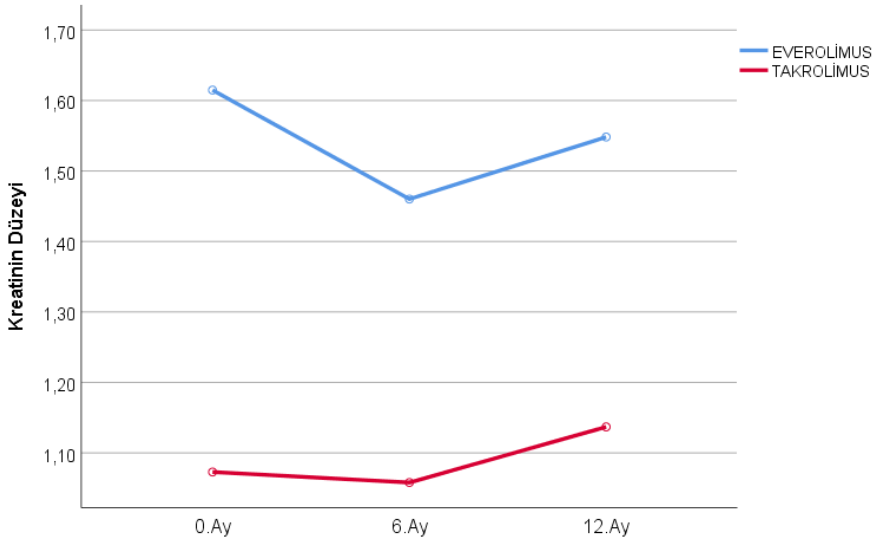
EVR+LTac grubundaki hastaların, MMF+STac grubundaki hastalara göre daha yüksek kreatinin ortalamasına sahip oldukları saptanmıştır (p= 0.001) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Grupların Kreatinin Düzeyi Açısından Karşılaştırılması

	Grup		**p**
	EVR+LTac	MMF+STac	
	Ort±SS	**Ort±SS**	
0. Ay Kreatinin	1,61 ± 0,57	1,07 ± 0,27	0,001*
6. Ay Kreatinin	1,46 ± 0,54	1,06 ± 0,29	
12. Ay Kreatinin	1,55 ± 0,62	1,14 ± 0,39	

**p<0,05 düzeyinde anlamlı, Tekrarlanan ölçümlü varyans analizi*

Şekil 4.1: İki Grubun Zamana Göre Kreatinin Düzeyi Değişimi



EVR+LTac grubunda ilk ay ve 12.ay arasında 14 hastada (%28) kreatinin azaldığı, 11 hastada (%22) kreatinin düzeyinde değişiklik olmadığı ve 25 hastada (%50) kreatinin düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. MMF+STac grubunda 18 hastada (%37.5) kreatinin düzeyinin azaldığı, 21 hastada (%43.8) kreatinin düzeyinde değişiklik olmadığı, 9 hastada (%18.8) da yükseldiği saptanmıştır. İki grup arasında kreatinin değişimi açısından anlamlı fark saptanmıştır (p=0.004) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Grupların ilk Ay ve 12.Ay Arasında Kreatinin Değişimine Göre Hasta Sayısı

		Grup		
		EVR+LTac	**MMF+STac**	
		n(%)	**n(%)**	P
KR 0-12	**Azalmış**	14 (28)	18 (37,5)	0,004*
	Değişim yok	11 (22)	21 (43,8)	
	Artmış	25 (50)	9 (18,8)	

**p<0,05 düzeyinde anlamlı, Ki-kare testi*

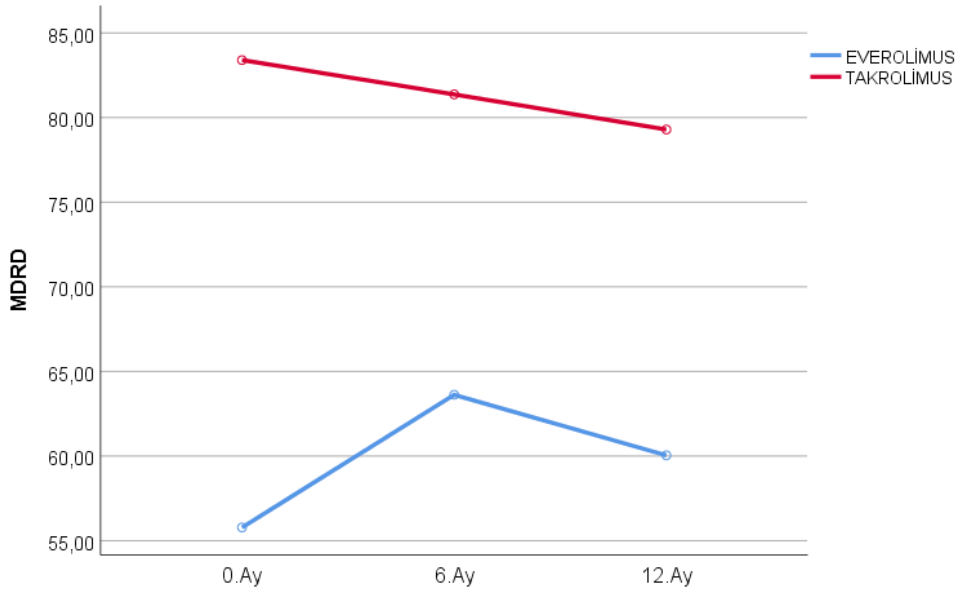
MMF+STac grup hastalarının GFR ortalaması, EVR+LTac hastalarına göre daha yüksek seyrettiği bulunmuştur (p= 0.006) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Grupların GFR Açısından Karşılaştırılması

	Grup		**p**
	EVR+LTac	**MMF+STac**	
	Ort±SS	Ort±SS	
0.ay GFR	55,78 ± 20,99	83,4 ± 20,82	0,001*
6.ay GFR	63,62 ± 25,06	81,37 ± 22,28	
12.ay GFR	60,04 ± 24,67	79,29 ± 22,66	

**p<0,05 düzeyinde anlamlı, Tekrarlanan ölçümlü varyans analizi*

Şekil 4.2: İki Grubun Zamana Göre GFR Değişimi



EVR+LTac kullanan hasta grubunda ilk ay ve 12.ay arasında, 31 hastada (%62) GFR değerinde azalma, 19 hastada (%38) GFR düzeyinde yükselme saptanmıştır. MMF+STac grubunda ise 20 hastada (%41.7) GFR düzeyinde azalma, 3 hastada (%6,3) GFR düzeyinde değişiklik olmadığı, 25 hastada (%52.1) da yükselme saptanmıştır. İki grup arasında da GFR değişiminde anlamlı fark saptanmıştır (p=0.026) (Tablo 4.12)

Tablo 4.12: Grupların ilk Ay ve 12.Ay Arasında GFR Değişimine Göre Hasta Sayısı

		Grup		**P**
		EVR+LTac	**MMF+STac**	
		n(%)	**n(%)**	
GFR 0-12	**Azalmış**	31 (62)	20 (41,7)	0,026*
	Değişim yok	0 (0)	3 (6,3)	
	Artmış	19 (38)	25 (52,1)	

**p<0,05 düzeyinde anlamlı, Ki-kare testi*

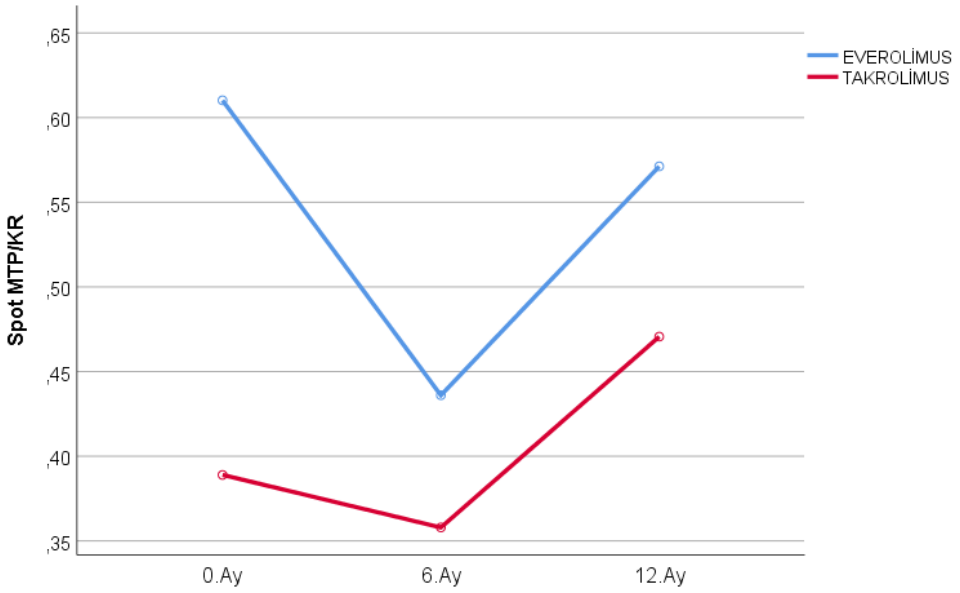
MTP/Kreatinin oranı takiplerine bakıldığında MMF+STac grubundaki hastaların daha düşük ortalamaya sahip oldukları görülmüş fakat, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,297) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Grupların MTP/Kreatinin oranı Açısından Karşılaştırılması

	Grup		**p**
	EVR+LTac	**MMF+STac**	
	Ort±SS	**Ort±SS**	
0.ay Spot MTP/ Kreatinin	0,61 ± 0,45	0,39 ± 0,8	0,297
6.ay Spot MTP/ Kreatinin	0,44 ± 0,39	0,36 ± 0,7	
12.ay Spot MTP/ Kreatinin	0,57 ± 0,64	0,47 ± 1,3	

**p<0,05 düzeyinde anlamlı, Tekrarlanan ölçümlü varyans analizi*

Şekil 4.3: İki grubun Zamana Göre MTP/Kreatinin Oranı Değişimi



EVR+LTac grubunda ilk ay ve 12.ay arasında, 18 hastada (%36) MTP/Kreatinin oranında azalma, 31 hastada (%62) MTP/Kreatinin oranında yükselme saptanmıştır. MMF+STac grubunda ise 21 hastada (%43.8) MTP/Kreatinin oranında azalma, 1 hastada (%2.1) değişiklik olmadığı, 26 hastada (%54.2) da yükselme olduğu görülmüştür. İki grup arasında GFR değişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.730) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Grupların ilk Ay ve 12.Ay Arasında Göre MTP/Kreatinin Oranındaki Değişimine Göre Hasta Sayısı

		Grup		p
		EVR+LTac	**MMF+STac**	
		n(%)	**n(%)**	
MTP/Kreatinin 0-12 ay	**Azalmış**	18 (36)	21 (43,8)	0,730
	Değişim yok	1 (2)	1 (2,1)	
	Artmış	31 (62)	26 (54,2)	

**p<0,05 düzeyinde anlamlı, Ki-kare testi*

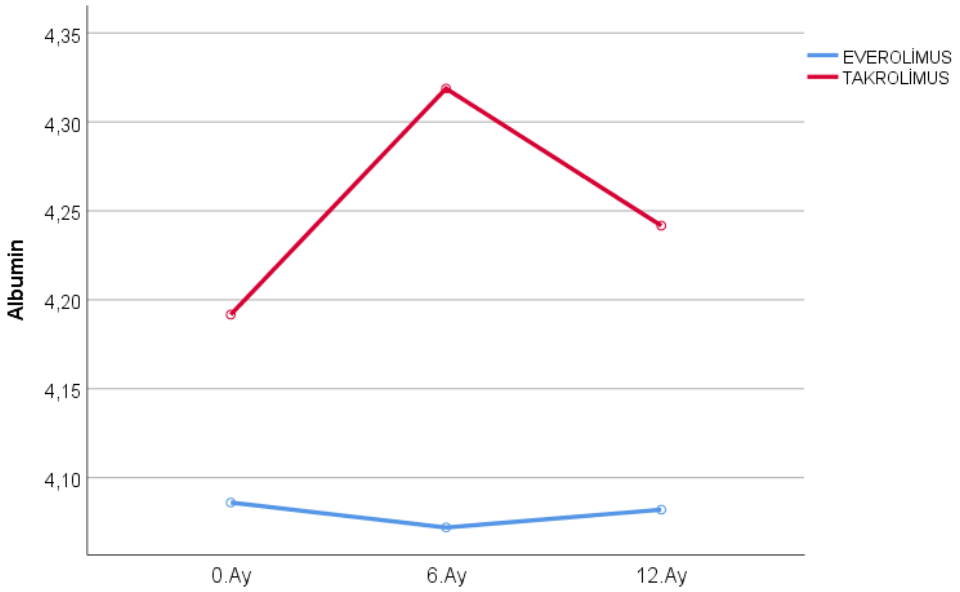
MMF+STac grup hastalarının serum albümin düzeyi, EVR+LTac hastalarına göre daha yüksek olduğu görülmüş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p= 0.011). (Tablo 4.15)

Tablo 4.15: Grupların Albümin Düzeyi Açısından Karşılaştırılması

	Grup		p
	EVR+LTac	**MMF+STac**	
	Ort±SS	**Ort±SS**	
0. ay Serum Albümin	4,09 ± 0,51	4,19 ± 0,47	0,011*
6. ay Serum Albümin	4,07 ± 0,44	4,32 ± 0,31	
12. ay Serum Albümin	4,08 ± 0,39	4,24 ± 0,31	

**P<0,05 düzeyinde anlamlı, Tekrarlanan ölçümlü varyans analizi*

Şekil 4.4: İki Grubun Zamana Göre Albümin Düzeyi Değişimi



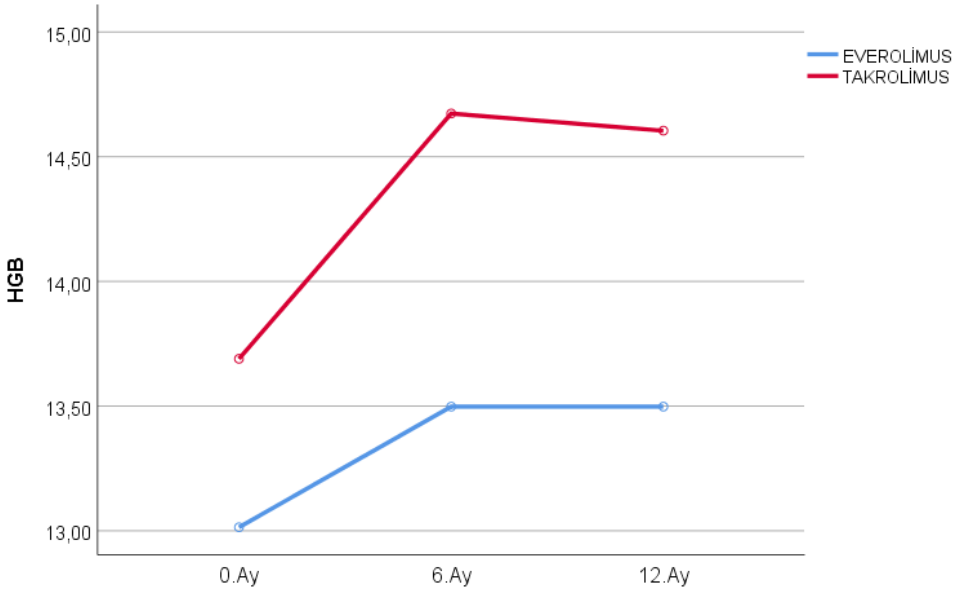
MMF+STac grubunun Hgb ortalaması, EVR+LTac grubu Hgb ortalamasına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında Hgb açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (p= 0.005) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: Grupların Hemoglobin Açısından Karşılaştırılması

	Grup		**p**
	EVR+LTac	**MMF+STac**	
	Ort±SS	**Ort±SS**	
0.ay Hemoglobin	13,01 ± 2,34	13,69 ± 2,89	0,005*
6.ay Hemoglobin	13,5 ± 1,95	14,67 ± 1,73	
12.ay Hemoglobin	13,5 ± 1,98	14,6 ± 1,62	

**P<0,05 düzeyinde anlamlı, Tekrarlanan ölçümlü varyans analizi*

Şekil 4.5: İki Grubun Zamana Göre Hemoglobin Değişimi



4.4. İki Hasta Grubunun Enfeksiyon Sıklığı Açısından Karşılaştırılması

EVR+LTac hasta grubunda ilk ayda 9 hastada (%18), 6.ayda 3 hastada (%6), 12.ayda iki hastada (%4) CMV PCR test pozitifliği görülmüştür. MMF+STac grubunda ilk ayda 4 hastada (% 8.3), 6.ayda 7 hastada (%14.6), 12.ayda 2 hastada (%4.2) CMV PCR test pozitifliği saptanmıştır. Gruplar arasında CMV PCR enfeksiyon sıklığı açısından anlamlı fark kaydedilmemiştir (p= 0.137) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17: Grupların CMV Virüs Enfeksiyon Sıklığı Açısından Karşılaştırılması

		EVR+LTac	**MMF+STac**	**p**
		n(%)	**n(%)**	
0.ay CMV PCR	**Pozitif**	9 (18)	4 (8,3)	0,137
	Negatif	41 (82)	44 (91,7)	
6.ay CMV PCR	**Pozitif**	3 (6)	7 (14,6)	
	Negatif	47 (94)	41 (85,4)	
12.ay CMV PCR	**Pozitif**	2 (4)	2 (4,2)	
	Negatif	48 (96)	46 (95,8)	

EVR+LTac hasta grubunda ilk ayda 8 hastada (%16), 6.ayda 1 hastada (%2), 12.ayda 0 hastada (%0) BK virüsü PCR test pozitifliği saptanmıştır. MMF+STac hasta grubunda ilk ayda 0 hastada (%0), 6.ayda 3 hastada (%6.3), 12.ayda 0 hastada (%0) BK PCR test pozitifliği saptanmıştır. P değeri, BK PCR pozitifliği az sayda olduğundan hesaplanamamıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18: Grupların BK Virüs Enfeksiyon Sıklığı Açısından Karşılaştırılması

		EVR+LTac	**MMF+STac**
		n(%)	**n(%)**
0. Ay BK PCR	**Pozitif**	8 (16)	0 (0)
	Negatif	42 (84)	48 (100)
6. Ay BK PCR	**Pozitif**	1 (2)	3 (6,3)
	Negatif	49 (98)	45 (93,8)
12. Ay BK PCR	**Pozitif**	0 (0)	0 (0)
	Negatif	50 (100)	48 (100)

EVR+LTac grubunda 11 hastada (%26.8), MMF+STac grubunda 11 hastada (%32.4) pozitif Covid-19 PCR tespit edilmiştir. İki grubun arasında Covid-19 enfeksiyon sıklığı açısından fark saptanmamıştır (p= 0.601). EVR+LTac grubunda Covid-19 PCR pozitifliği olan hastaların %41.7'inde, MMF+STac grubunda %18.2'sinde akciğer tutulumuna rastlanmıştır (Tablo 4.19).

Tablo 4.19: Grupların Covid-19 Enfeksiyon Sıklığı Açısından Karşılaştırılması

		EVR+LTac	**MMF+STac**	**P**
		n(%)	n(%)	
Covid-19 PCR	**Pozitif**	11 (26,8)	11 (32,4)	0,601
	Negatif	30 (73,2)	23 (67,6)	
Covid-19'a bağlı Akciğer Tutulumu	**Var**	5 (45,4)	2 (18,2)	0,215
	Yok	6 (54,5)	9 (81,8)	

Covid-19 nedeni ile Servise yatış	**Var**	5 (45,4)	2 (18,2)	0,215
	Yok	6 (54,5)	9 (81,8)	
Covid-19 nedeni ile YB yatışı	**Var**	0 (0)	0 (0)	-
	Yok	12 (100)	11 (100)	
Covid-19 nedeni ile EX	**Var**	0 (0)	0 (0)	-
	Yok	12 (100)	11 (100)	

Covid-19 enfeksiyon sıklığı ile everolimus ilaç düzeyleri (ilk ay, 6. ay, 12. ay) arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak başlangıç takrolimus ilaç düzeyi ile Covid-19 enfeksiyon sıklığı arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (p= 0.008).

Nakil süresi ile Covid-19 enfeksiyon sıklığı açısından bakıldığında EVR+LTac grubunda anlamlı ilişki bulunmuştur (p= 0.027) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20: Covid-19 Enfeksiyonun İlaç Düzeyi, Nakil Süresi ve Yaş ile Korelasyonu Açısından Karşılaştırılması

		Covid-19 PCR		
		Pozitif	**Negatif**	
		Mean	**Mean**	P
EVR+LTac	**0.ay Everolimus Düzeyi**	7,06 ± 5,04	5,69 ± 3,43	0,391
	6.ay Everolimus Düzeyi	6,8 ± 2,94	6,13 ± 2,78	0,424
	12.ay Everolimus Düzeyi	5,87 ± 3,53	5,83 ± 1,9	0,407
	Nakil süresi (yıl)	5,64 ± 3,35	3,13 ± 1,86	0,027*
	Yaş	40,27 ± 13,27	41,03 ± 16,53	0,896
MMF+STac	**0.ay Takrolimus Düzeyi**	12,05 ± 2,26	9,29 ± 2,65	0,008*
	6.ay Takrolimus Düzeyi	8,69 ± 1,89	8,51 ± 2,58	0,800
	12.ay Takrolimus Düzeyi	8,58 ± 2,13	7,32 ± 2,3	0,106
	Nakil süresi (yıl)	4,19 ± 3,58	4,09 ± 3,17	1,000
	Yaş	42,27 ± 14,63	36,43 ± 13,25	0,344

**p<0,05 düzeyinde anlamlı*

4.5. Everolimus Başlanan Hastalardaki Laboratuvar Değişkenleri

EVR+LTac grubundaki hastaların %16'sinde BK PCR pozitifliği nedeni ile everolimus başlanmıştır. 6.ayda hastaların tamamında negatif olduğu izlenmiş ve 12.ayda tüm hastalarda negatiflik devam etmiştir. BK virüs enfeksiyon sıklığı açısından bu grupta ilk ay ve 6.ay arasında anlamlı fark olduğu gözlenmiştir (p= 0.039) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21: Everolimus Grubunda Aylara Göre BK Virüs Enfeksiyon Sıklığı

		0.ay BK PCR		
		Pozitif	**Negatif**	
		n(%)	**n(%)**	P
6.ay BK PCR	**Pozitif**	0 (0)	1 (2,4)	0,039*
	Negatif	8 (100)	41 (97,6)	
12.ay BK PCR	**Pozitif**	0 (0)	0 (0)	-
	Negatif	8 (100)	42 (100)	

**p<0,05 düzeyinde anlamlı, Mc-Nemar testi*

EVR+LTac grubundaki hastaların %18'inde (n=9) CMV PCR pozitifliği nedeni ile everolimus başlanmıştır. 6.ayda hastaların %88.9'unde (n=8) ve 12.ayda ise tamamında CMV PCR negatif olduğu görülmüştür (Tablo 4.22).

Tablo 4.22: Everolimus Grubunda Aylara Göre CMV Virüs Enfeksiyon Sıklığı

		0.ay CMV PCR	
		Pozitif	**Negatif**
		n(%)	**n(%)**
6.ay CMV PCR	**Pozitif**	1 (11,1)	2 (4,9)
	Negatif	8 (88,9)	39 (95,1)
12.ay CMV PCR	**Pozitif**	0 (0)	2 (4,9)
	Negatif	9 (100)	39 (95,1)

**p<0,05 düzeyinde anlamlı, Mc-Nemar testi*

5. TARTIŞMA

Renal transplantasyondan sonra akut rejeksiyonu önlemek ve komplikasyonları azaltmak için immunsüpresif tedavi yönetimi nefroloji uzmanları için büyük bir zorluk oluşturmaktadır. Son zamanlarda kalsinörin inhibitörlerinin nefrotoksisitesini ve viral enfeksiyonların sıklığını azaltmak için standart doz takrolimus + MMF yerine everolimus + düşük doz takrolimus kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda hem etkinlik hem de viral enfeksiyon sıklığı açısından sık kullanılan bu iki immunsüpresif rejime karşılaştırılmayı amaçladık.

Literatüre göre EVR+LTac kullanan hastalarda everolimus ilaç düzeyi 3 ile 8 ng/mL arasında, düşük doz takrolimus ilaç düzeyi 0-3 aylarında 4-7 ng/mL ve takip eden aylarda 2-5 ng/mL arasında hedeflenmektedir (126,127). Çalışmamızda EVR+LTac grubunda ilaç düzeylerine bakılıp elde edilen sonuçlara göre everolimus ilk ayda ilaç düzeyi ortalaması 5,95 ± 3,92 ng/mL, 6.ayda 6,08 ± 2,89 ng/mL, 12.ayda 5,8 ± 2,49 ng/mL, takrolimus ise ilk ayda ilaç düzeyi ortalaması 5.63± 1.89 ng/mL, 6.ayda 3.98± 2.13 ng/mL, 12.ayda 3.57± 2.06 ng/mL olarak bulunmuştur. EVR+LTac kullanan hastalarda hem everolimus hem de takrolimus ilaç düzeylerinin hedefte olduğu gözlenmiştir.

Literatüre göre MMF+STac kullanan hastalarda 0-3 aylarda takrolimus ilaç düzeyi 8-12 ng/mL, 3-6 aylarda 6-10 ng/mL, 6.ay sonrasında 4-8 ng/mL olarak hedeflenmektedir (128). Çalışmamızda MMF+STac grubunda ilaç düzeyine bakıldığında ilk ayda takrolimus ilaç düzeyi ortalaması 10,26 ± 2,86 ng/mL, 6.ayda 8,66 ± 2,25 ng/mL, 12.ayda 7,7 ± 2,4 ng/mL olarak bulunmuştur. MMF+STac kullanan hastaların ilaç düzeylerinin hedef aralıkta olduğu saptanmıştır.

Everolimus hücre protein sentezini düzenleyen bir mTOR inhibitörüdür (129). Tüm virüsler, kurucu proteinler ve genomik replikasyon için büyük ölçüde hücre protein sentezine bağımlıdır. Polyomavirus (BKV), konak hücre içi DNA replikasyonunu tetikler ve kendi replikasyonunu kolaylaştırmak için protein kinaz Akt/mTOR yolunu aktive eder (130). Liancini ve ark. tarafından yapılan BK virüs ile enfekte olmuş renal epitelyal hücrelerinin kullanıldığı bir in vitro deneyde sirolimusun doza bağlı olarak BKV büyük T antijen ekspresyonunu ve genom replikasyonunu

birkaç gün içinde azaltabildiği bildirilmiştir (131). Randomize edilmiş 2037 *de novo* böbrek nakli alıcısında prospektif olarak yapılan çalışmadan (TRANSFORM) elde edilen verilere göre; BK enfeksiyon sıklığının EVR+LTac kullanan hasta grubunda MMF+STac hasta grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (132). Prospektif 3654 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, MMF+STac rejiminde BKV enfeksiyona bağlı nefropati ve viremi oranının daha yüksek olduğu, BKV viremi veya BK virüs ile ilişkili nefropati sonrası EVR+LTac rejimine geçilmesinin olumlu olduğu ve vireminin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (133). BKV viremisi olan 40 hasta üzerinde yapılan başka bir prospektif çalışmada everolimusa geçiş yapıldıktan 3 ay sonra vireminin tamamen kaybolduğu saptanmıştır (134). EVR+LTac içeren rejimin siklosporin +MMF içeren rejime göre çok daha düşük BKV viremi insidansı ile ilişkili olduğu başka çalışmalarda da gösterilmiştir (130). Önceki bulguların doğrultusunda, çalışmamızda da BK PCR test pozitifliği nedeni ile EVR+LTac başlanan sekiz vakada (%16), 12 ay sonra hastaların tamamında BK PCR test negatifleştiği saptanmıştır ve bu grupta yeni BK PCR pozitifliği saptanmamıştır. Fakat, MMF+STac hasta grubunda 6.ayda 3 yeni (%6.3) vaka saptanmıştır. Literatüre uyumlu olarak BKV viremi / nefropatisi olan hastalarda EVR+LTac rejimine geçilmesinin BKV viremi tedavisinde etkin olduğu saptanmıştır.

Böbrek nakli alıcılarında mTOR (sirolimus) kullanımının CMV enfeksiyonu insidansını azalttığını gösteren ilk çalışma yaklaşık olarak 20 yıl önce yayınlanmıştır (135). TRANSFORM çalışmasından elde edilen verilere göre CMV enfeksiyon insidansının EVR+LTac kullanan hasta grubunda, MMF+STac hasta grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (132). *De novo* everolimus alan 288 renal transplantasyon alıcısında yapılan başka bir çalışmada EVR+LTac rejimi, MMF+STac rejimine kıyasla CMV enfeksiyonu/hastalığı insidansında önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (136). Böbrek ve böbrek/pankreas nakli alıcıları üzerinde, Spanish Network on Infection in Transplantation (RESITRA) tarafından yapılan bir çalışmada mTOR inhibitörleri (sirolimus) içeren immünsüpresif rejimlerin, mTOR inhibitörleri içermeyen rejimlere göre %73 daha düşük CMV hastalığı riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (137). Son olarak, 10 çalışma 3100 hasta içeren meta analizde mTOR içermeyen rejimlerin mTOR içeren rejimlere göre CMV enfeksiyonu için 2.27 kat riske sahip oldukları gösterilmiştir. Yaptığımız çalışmada EVR+LTac hasta grubunda

CMV enfeksiyon sıklığının daha düşük oluğu saptanmıştır. Çalışmamızda CMV enfeksiyonu nedeni ile EVR+LTac rejimine geçilen 9 hastada (%18), 12 ay sonra sadece iki hastada (%4) CMV PCR test pozitifliği saptanmıştır. Bir yıl içerisinde yeni CMV enfeksiyon vakasına rastlanmamıştır. MMF+STac kullanan hastalardan ilk ayda 4 hastada (% 8.3), 6.ayda 7 hastada (%14.6), 12.ayda 2 hastada (%4.2) CMV PCR test pozitifliği saptanmıştır. Yani, bu grupta ilk yılda CMV enfeksiyon sıklığı artmıştır. Literatüre uyumlu olarak çalışmamızda da EVR+LTac rejiminin MMF+STac rejimine göre CMV enfeksiyon insidansında azalmaya neden olduğu saptanmıştır.

İmmunsüpresif ajanlardan mTOR inhibitörlerinin antiviral etkiye sahip olduğu birçok araştırmada ortaya konulmuştur (138,139). Yayınlanan makalelere göre, rapamisin gibi mTOR inhibitörlerinin Covid-19'a karşı terapötik potansiyele sahip oldukları gösterilmiştir (140-142). H1N1 influenza virüs ile enfekte hastalarda mTOR tedavisinin, artmış viral klirens ve akciğer hasarında daha büyük iyileşme sağladığı gösterilmiştir (143). H1N1 ile SARS-Cov-2 her ikisi de mTOR ve NLPR3 yolaklarını aktive ederler (144,145). Rapamisin, H1N1 kaynaklı mTOR yolağı aktivasyonunu inhibe eder dolayısıyla İL-1B salınımı da inhibe edilmiş olur (144,145). Covid-19 enfeksiyonunda, SARS-CoV-2'nin Toll Like Reseptöre (TLR) bağlanması İL-1B üretimine yol açar ve bu aşama rapamisin tarafından geri döndürülebilir (146). Sonuçta teorik olarak mTOR inhibitörleri, Covid-19 tedavisini optimize edebilir, ancak kayıtlı klinik araştırmalara rastlanmamıştır. Çalışmamızda Covid-19 enfeksiyon sıklığı açısından bakıldığında gruplar arasında fark olmadığı hatta EVR+LTac kullanan hastalarda MMF+STac kullanan hastalara göre daha fazla akciğer tutulumu olduğu saptanmıştır. EVR+LTac grubunda daha fazla akciğer tutulumu olması, bu grubun daha uzun nakil süresine sahip olması ve everolimus tedavisinin nakilden 16,58 ± 23,4 sonra başlanması nedeninden kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Kalsinörin inhibitörleri (KSİ), renal transplantasyonda standart immunsüpresif tedavi modalitesidir. Fakat, doza bağlı nefrotoksisite dahil çeşitli komplikasyonlarla ilişkilidir (147). Çok sayıda çalışma, KSİ dozunun minimalize edilerek böbrek fonksiyonunun korunmasına ve greft kaybı olmamasına odaklanmıştır. KSİ dozu azaltılarak MPA yerine everolimus kullanımının kısa vadede etkili olduğu kanıtlanmış bir strateji olup KSİ'nin oluşturduğu nefrotoksisite (iskemi, glomerüler hasar ve fibrozis) en aza indirilebilir (148). Mikofenolik asit + standart doz takrolimus

(MPA+STac), SYMPHONY çalışmasından elde edilen bulgular temelinde renal transplantasyon sonrası standart tedavi haline gelmiştir. SYMPHONY, MPA+ STac rejiminin diğer rejimlere göre (MPA+CsA, KSİ içermeyen rejimler, mTOR: sirolimus) daha yüksek GFR ve daha düşük BPAR (biopsy proven acute rejection) insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (149). O zamandan beri, renal transplantasyon zamanından itibaren KSİ içermeyen rejim kullanılarak akut rejeksiyon oranının arttığı doğrulanmıştır (150). Buna karşılık, transplantasyondan itibaren EVR+LTac rejiminin kullanılması, BPAR riskini artırmadığı bildirilmiştir (151). Renal transplantların uzun süreli kalsinörin inhibitörleri tedavisinden everolimus dönüşümü üzerine yapılan başka bir çalışmada (ASCERTAIN çalışması) transplantasyondan ortalama 5 yıl sonra kalsinörin inhibitörlerin azalması (%65) ve everolimus eklenmesi ile greft üzerine genel bir yarar sağlanmadığı görülmüştür (152). *De Novo* renal transplantlarda everolimus + düşük doz takrolimus ile MMF + standart doz takrolimus arasında etkinliği ve güvenliğini araştıran başka bir çalışmada, EVR+LTac rejimin, MMF+STac rejimi ile karşılaştırıldığında başarısızlık oranı %10 olarak rapor edilmiştir (153). Bu çalışmaların sonucunda EVR+LTac kullanılmasının, MMF+STac kullanılmasına göre daha avantajlı olmadığı ancak rejeksiyon riskini artırmadığı anlaşılmıştır. Çalışmamızda gruplar arasında zaman içerisindeki kreatinin ve GFR takiplerine bakıldığında EVR+LTac grubundaki hastaların, MMF+STac grubundaki hastalara göre daha yüksek kreatinin ve daha düşük GRF ortalamalarına sahip oldukları saptanmıştır. EVR+LTac ve MMF+STac grubu hastaların kreatinin ortalaması sırayla 1.54±0.57, 1.09±0.31, GFR ortalaması ise sırayla 59.81 ± 23.57 ml/dk, 81.35 ± 21.92 ml/dk olarak bulunmuştur. EVR+LTac kullanan hastaların 6.ayda kreatinin ortalamasının başlangıç kreatinine göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda EVR+LTac kullanan hastaların, MMF+STac kullanan hastalara göre daha yüksek kreatinin ve daha düşük GFR sahip oldukları saptanmıştır. Fakat, everolimusun CMV / BKV enfeksiyonu olanlara başlama noktasının nakilden ortalama 16,58 ± 23,4 ay sonra olması nedeni ile farklılık göstermiş olabilir. Bununla birlikte, bu çalışmada HLA uyumsuzluğu, PRA pozitifliği, donörün canlı olup olmadığı, kontrolsüz DM, kontrolsüz HT, soğuk iskemi süresi, nakil sonrası ve

tedaviye uyum derecesi bakılmamış olup bu unsurlara bağlı olarak GFR / kreatinin değerlerinde değişkenlik göstermiş olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

MMF+STac rejiminden EVR+LTac rejimine geçiş, BKV ve CMV enfeksiyonunda ek bir fayda sağlayabilir. Ayrıca, seçilmiş hastalarda vireminin azaltılması ve greft sağkalımının arttırılması için etkili bir stratejidir. Çalışmanın kısıtlayıcı yanları araştırmanın retrospektif olması ve hasta sayısının azlığı olmakla beraber, BKV ve CMV enfeksiyonu nedeni ile EVR+LTac rejimine geçilmiş hastalarda viral enfeksiyon sıklığında anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Bu nedenle, BKV ve CMV enfeksiyonu varlığında mTOR immünsüpresif rejimine geçişin etkili ve güvenli bir tedavi olduğu için önerilebilir. Viral enfeksiyonların tedavisinde mTOR inhibitörleri umut verici ajanlar olabilir. Ayrıca, H1N1 pnömonisi tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Fakat, SARS CoV-2 enfeksiyonu veya Covid-19 tedavisinde mTOR inhibitörlerinin kullanımı hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1- Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, et al. Patient awareness of chronic kidney disease. Trends and predictors. Arch Intern Med 2008; 168: 2268-75.

2- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2016; 11: e0158765.

3- National Kidney Foundation—K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(suppl 1):S1 266.

4- Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW et al. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 762–769

5- Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. Nat Rev Nephrol. 2010;6(5):274-285.

6- Madias NE, Kraut JA. Uremic acidosis. In: Seldin DW, Giebisch G, eds. The Regulation of Acid-Base Balance. New York, NY: Raven Press; 1989:285 317.

7- Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 69: 1945–1953, 2006

8- Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Am J Kidney Dis. 2010;55:441–451.

9- Converse RL, Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. N Engl J Med. 1992;327:1912–1918.

10- Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. J Clin Invest. 1996;98:1063–1068.

11- Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2006;17:943–955.

12- Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K, et al. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. Am J Hypertens. 2010;23:282–289.

13- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1318–1327.

14- KDOQINational Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 47 [Suppl 3]: S11–S145, 2006

15- Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. Kidney Int 35: 134–148, 1989

16- Besarab A, Ayyoub F: Anemia in renal disease. In: Diseases of the Kidney and Urinary Tract, edited by Schrier RW, 8th Ed., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2007, pp 2406–2430

17- Attman PO, Samuelsson O. Dyslipidemia of kidney disease. Curr Opin Lipidol 2009; 20: 293-9.

18- Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. Kidney Int 1998; 53: 1343-7.

19- Sechi LA, Catena C, Zingaro L, Melis A, De Marchi S. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. Diabetes 2002; 51: 1226-32.

20- Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1995; 6: 1386–1391

21- Kopple JD. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. Am J Kidney Dis 1994; 24: 1002–1009

22- Pavord S, Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. Blood Rev 2011; 25: 271–278

23- Parikh AM, Spencer FA, Lessard D et al. Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR: a populationbased perspective. Am J Kidney Dis 2011; 58: 746–755

24- Renfrew R, Buselmeier T, Kjellstrand CM. Pericarditis and renal failure. Annu Rev Med. 1980;31:345–360

25- Rostand SG, Rutsky EA. Pericarditis in end-stage renal disease. Cardiol Clin. 1990;8:701–707.

26- Bright R. Tabular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine with observations. Guys Hosp Rep. 1836;1:380–400.

27- Marini PV, Hull AR. Uremic pericarditis: a review of incidence and management. Kidney Int Suppl. 1975;(2):163–166.

28- Asbury AK. Recovery from uremic neuropathy. N Engl J Med 1971;284:1211–1212.

29- Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. Clin Neurol Neurosurg 2004;107:1–16.

30- Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. Kidney Int. 2005;3:1047–52.

31- Mohamedali M, Reddy Maddika S, Vyas A, Iyer V, Cheriyath P. Thyroid disorders and chronic kidney disease. Int J Nephrol. 2014: 520281.

32- US Renal Data System. USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Available at: https:// www.usrds.org/atlas03.aspx. Accessed May 15. 2018.

33- Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. Kidney Int. 2000;58(4):1758-1764.

34- Heaf J, Petersons A, Vernere B, et al. Why do physicians prescribe dialysis? A prospective questionnaire study. PLoS One. 2017;12:e0188309.

35- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. Am J Kidney Dis. 2015;66:884–930.

36- Fairgel, H.C.: Peritoneal dialysis: indications ve applications Clin. Pediatr. 3:459,1966

37- Sımkin, E.P. and Wright, F.K.: Perforating injuries of the bowel complicating peritoneal catheter insertion Lancet, 1.:64,1968

38- Wolfe RAAshby VBMilford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999;3411725- 1730.

39- Laupacis AKeown PPus N et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. Kidney Int. 1996;50235- 242.

40- MMW Munch Med Wochenschr. 1974 May 24;116(21):1081-4

41- Transpl Int. 2009 Dec;22(12):1132-9

42- Erek E, Süleymanlar G, Serdengecti K, and the Registry Group, Turkish Society of Nephrology. Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:2087–93.

43- Pham et al. Evaluation of Adult Kidney Transplant Candidates. 2010

44- Suphamai Bunnapradist, MD, and Gabriel M. Danovitch, American Journal of Kidney Diseases, Vol 50, No 5 (November), 2007: Evaluation of Adult Kidney Transplant Candidates.

45- Danovitch I: Psychiatric aspects of kidney transplantation. In: Danovitch GM (ed.). Handbook of Kidney Transplantation, 5th edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams andWilkins, 2010:389–408

46- Seminars in Nephrology Volume 22, Issue 6, November 2002, Pages 515-525

47- Journal of Consulting and Clinical Psychology 2002 by the American Psychological Association, Inc. Psychological Assessment and Care of Organ Transplant Patients 2002, Vol. 70, No. 3, 771–78

48- Strouse TB, Skotzko CE, Wolcott DL ve ark. (1996a) Organ transplantation. Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry, JR Rundell, MG Wise (Ed), Washington DC, American Psychiatric Press, s.642-655.

49- Lemoine, M.; Beauport, D.T.; Lobbedez, T.; Choukroun, G.; de Ligny, B.H.; Hazzan, M.; Guerrot, D.; Bertrand, D. Risk factors for early graft failure and death after kidney transplantation in recipients older than 70 years. Kidney Int. Rep. 2019, 4, 656–666.+

50- Cook DJ, Graver B, Terasaki PI. ABO incompatibility in cadaver donor kidney allografts. Transplant Proc. 1987;19(6):4549‑4552.

51- Song, G.W.; Lee, S.G.; Hwang, S.; Kim, K.H.; Ahn, C.S.; Moon, D.B.; Ha, T.Y.; Jung, D.H.; Park, G.C.; Kim, W.J.; et al. ABO incompatible adult living donor liver transplantation under the desensitization protocol with rituximab. Am. J. Transplant. 2016, 16, 157–170.

52- Süsal, C.; Opelz, G. Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. Curr. Opin. Organ Transplant. 2013, 18, 438–444.

53- Opelz, G.; Döhler, B. Multicenter analysis of kidney preservation. Transplantation 2007, 83, 247–253.

54- Türk Nefroloji Derneği, Transplantasyon nefrolojisi kitabı, Pratik uygulama önerileri, bölüm 3.

55- Opelz, G.; Wujciak, T.; Döhler, B.; Scherer, S.; Mytilineos, J. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. Rev. Immunogenet. 1999, 1, 334–342.

56- Mehra, N.; Baranwal, A.K. Clinical and immunological relevance of antibodies in solid organ transplantation. Int. J. Immunogenet. 2016, 43, 351–368.

57- Clinical relevance of antibody development in renal transplantation Ann. N.Y. Acad. Sci. 1283 (2013) 30–42 c_ 2013

58- Jordan, S.C., H.K. Yap, R.S. Sakai, et al. 1988. Hyperacute allograft rejection mediated by anti-vascular endothelial cell antibodies with a negative monocyte crossmatch. Transplantation 46: 585–587.

59- Zwirner, N.W., M.A. Fernandez-Vina & P. Stastny. 1998. MICA, a new polymorphic HLA related antigen, is expressed mainly by keratinocytes, endothelial cells, and monocytes. Immunogenetic 47: 139–148.

60- Zou, Y., P. Stastny, C. Susal, et al. 2007. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. N. Engl. J. Med. 357: 1293–1300.

61- Panigrahi, A., N. Gupta, J.A. Siddiqui, et al. 2007. Posttransplant development of MICA and anti-HLA antibodies is associated with acute rejection episodes and renal allograft loss. Hum. Immunol. 68: 362–367.

62- Hohage H, Kleyer U, Brückner D, et al. Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. Nephron 1997; 75:160.

63- Roodnat JI, Mulder PG, Rischen-Vos J, et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. Transplantation 2001; 72:438.

64- Türk Nefroloji Derneği, Transplantasyon nefrolojisi kitabı, Pratik uygulama önerileri, bölüm 23.

65- Genç R. Organ transplantation surgery in Turkey and in the world: The management of transplantation logistics. National Journal of Surgery 2009; 25: 40-44.

66- Borel, J. F. 2002. History of the discovery of cyclosporin and of its early pharmacological development. Wien. Klin. Wochenschr. 114: 433–437.

67- Borel, J. F., C. Feurer, H. U. Gubler, and H. Sta¨helin. 1976. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. Agents Actions 6: 468–475.

68- Kapturczak, M. H., H. U. Meier-Kriesche, and B. Kaplan. 2004. Pharmacology of calcineurin antagonists. Transplant. Proc. 36(2, Suppl.): 25S–32S. Hurwitz, M. Y., J. A. Putkey, C. B. Klee, and A. R. Means. 1988. Domain II of calmodulin is involved in activation of calcineurin. FEBS Lett. 238: 82–86.

69- Zhang, B. W., G. Zimmer, J. Chen, D. Ladd, E. Li, F. W. Alt, G. Wiederrecht, J. Cryan, E. A. O'Neill, C. E. Seidman, et al. 1996. T cell responses in calcineurin A alpha-deficient mice. J. Exp. Med. 183: 413–420.

70- Bram, R. J., D. T. Hung, P. K. Martin, S. L. Schreiber, and G. R. Crabtree. 1993. Identification of the immunophilins capable of mediating inhibition of signal transduction by cyclosporin A and FK506: roles of calcineurin binding and cellular location. Mol. Cell. Biol. 13: 4760–4769.

71- Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunsuppression after cadaveric renal transplantation. Transplantation 63: 977-983, 1997.

72- Frey, F. J. 1990. [Cyclosporin in autoimmune diseases]. Schweiz. Med. Wochenschr. 120: 772–786.

73- van den Hoogen, M., and L. Hilbrands. 2008. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N. Engl. J. Med. 358: 2519.

74- Ekberg, H., H. Tedesco-Silva, A. Demirbas, S. Vı´tko, B. Nashan, A. Gu¨rkan, R. Margreiter, C. Hugo, J. M. Grinyo´, U. Frei, et al; ELITE-Symphony Study. 2007. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N. Engl. J. Med. 357: 2562–2575.

75- Borel, J. F., C. Feurer, H. U. Gubler, and H. Sta¨helin. 1994. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. 1976. Agents Actions 43: 179–186.

76- Miroux, C., O. Morale`s, A. Carpentier, S. Dharancy, F. Conti, E. Boleslowski, P. Podevin, C. Auriault, V. Pancre´, and N. Delhem. 2009. Inhibitory effects of cyclosporine on human regulatory T cells in vitro. Transplant. Proc. 41: 3371–3374.

77- Borello, B. 1999. [Histories of the history of women]. Clio 35: 343–352. D'Alfonso, S., I. Borelli, A. Dall'Omo, E. Bolognesi, J. Partanen, A. Levo, F. Pociot, L. Fan, T. Juji, M. Hammond, et al. 1998. The natural history of an HLA haplotype and its recombinants. Immunogenetics 48: 8–15.

78- Gupta, A. K., M. D. Brown, C. N. Ellis, L. L. Rocher, G. J. Fisher, O. Baadsgaard, K. D. Cooper, and J. J. Voorhees. 1989. Cyclosporine in dermatology. J. Am. Acad. Dermatol. 21: 1245–1256.

79- Hanifin, J. M., M. R. Ling, R. Langley, D. Breneman, and E. Rafal. 2001. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. J. Am. Acad. Dermatol. 44(1, Suppl.): S28–S38.

80- Heusler, K., and A. Pletscher. 2001. The controversial early history of cyclosporin. Swiss Med. Wkly. 131: 299–302.

81- Miroux, C., O. Morales, K. Ghazal, S. B. Othman, Y. de Launoit, V. Pancre´, F. Conti, and N. Delhem. 2012. In vitro effects of cyclosporine A and tacrolimus on regulatory T-cell proliferation and function. Transplantation 94: 123–131.

82- Schmid, F. X. 1995. Protein folding. Prolyl isomerases join the fold. Curr. Biol. 5: 993–994.

83- Soter, N. A., A. B. Fleischer, Jr, G. F. Webster, E. Monroe, and I. Lawrence. 2001. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. J. Am. Acad. Dermatol. 44(1, Suppl.): S39–S46.

84- Utine, C. A. 2011. Update and critical appraisal of the use of topical azithromycin ophthalmic 1% (AzaSite) solution in the treatment of ocular infections. Clin. Ophthalmol. 5: 801–809.

85- Nankivell, B. J., R. J. Borrows, C. L. Fung, P. J. O'Connell, R. D. Allen, and J. R. Chapman. 2003. The natural history of chronic allograft nephropathy. N. Engl. J. Med. 349: 2326–2333.

86- Ellis, C. N., M. S. Fradin, J. M. Messana, M. D. Brown, M. T. Siegel, A. H. Hartley, L. L. Rocher, S. Wheeler, T. A. Hamilton, T. G. Parish, et al. 1991. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. N. Engl. J. Med. 324: 277–284.

87- Bagnis, C., G. Deray, M. Dubois, Y. Adabra, C. Jacquiaud, M. C. Jaudon, and C. Jacobs. 1997. Comparative acute nephrotoxicity of FK-506 and ciclosporin in an isolated in situ autoperfused rat kidney model. Am. J. Nephrol. 17: 17–24.

88- Jain, S., G. R. Bicknell, and M. L. Nicholson. 2000. Tacrolimus has less fibrogenic potential than cyclosporin A in a model of renal ischaemia-reperfusion injury. Br. J. Surg. 87: 1563–1568.

89- Sonoda, T., S. Takahara, K. Takahashi, K. Uchida, S. Ohshima, H. Toma, K. Tanabe, and N. Yoshimura; Japanese Tacrolimus Study Group. 2003. Outcome of 3 years of immunosuppression with tacrolimus in more than 1,000 renal transplant recipients in japan. Transplantation 75: 199–204.

90- Jones EL, Epinette WW, Hackney VC, Menendez L, Frost P. Treatment of psoriasis with oral mycophenolic acid. J Invest Dermatol 1975: 65: 537.

91- Franklin TJ, Cook JM. The inhibition of nucleic acid synthesis by mycophenolic acid. Biochem J 1969: 113: 515.

92- Allison AC, Hovi T, Watts RWE, Webster ADB. Immunological observations on patients with LeschNyhan syndrome, and on the role of de novo purine synthesis in lymphocyte transformation. Lancet 1975: 2: 1179.

93- Allison AC, Almquist SJ, Muller CD, Eugui EM. In vitro immunosuppressive effects of mycophenolic acid and an ester pro-drug, RS-61443. Transplant Proc 1991: 23: 10.

94- Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). Clin Transplant 1996: 10: 77.

95- Pelletier RP, Akin B, Henry ML et al. The impact of mycophenolate mofetil dosing patterns on clinical outcome after renal transplantation. Clin Transplant 2003: 17: 200.

96- Baxter JD (1992) The effects of glucocorticoid therapy. Hosp Pract Off Ed 27:111–134

97- Peakman M, Vergani D. Transplantation. IN: Peakman m., Vergani D. Eds. Basic an clinical immunology. 1.st ed. Hurchill livingston, 1997:p. 147-162

98- The AST Infectious Disease Community of Practice, Amercian Society of Transplantation, Infectious Disease Guidelines for Transplantation, Am J Transpl. 2009; 9 (Suppl 4):S1.

99- Posadas Salas MA, Taber DJ, Chua E, Pilch N, Chavin K, Thomas B. Critical analysis of valganciclovir dosing and renal function on the development of cytomegalovirus infection in kidney transplantation. Transpl Infect Dis 2013;15:551-8.

100- Lee JH, Hwang SD, Song JH, et al. Efficacy of Ultralow-Dose Valganciclovir Chemoprophylaxis for Cytomegalovirus Infection in ABO-Incompatible Kidney Transplantation Recipients. Transplant Proc 2018; 50:2485-8.

101- Stevens DR, Sawinski D, Blumberg E, Galanakis N, Bloom RD, Trofe-Clark J. Increased risk of breakthrough infection among cytomegalovirus donor-positive/recipient-negative kidney transplant recipients receiving lower-dose valganciclovir prophylaxis. Transpl Infect Dis 2015;17:163-73.

102- Avidan YP, Paul M, Rahamimov R, et al. Selective low-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease following kidney transplantation. J Infect 2008;57:236-40.

103- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. 2018;102(6):900-31.

104- Kaydani GA, Makvandi M, Samarbafzadeh A, Shahbazian H, Hamidi Fard M. Prevalence and Distribution of BK virus Subtypes in Renal Transplant Recipients Referred to Golestan Hospital in Ahvaz, Iran. Jundishapur journal of microbiology. 2015;8(3):e16738..

105- Hirsch HH, Steiger J: Polyomavirus BK. Lancet Infect Dis 2003; 3: 611-623

106- Alagöz S. RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA BK VİRÜS ENFEKSİYONU. 2014

107- Hirsch HH, Randhawa P, Practice ASTIDCo. BK polyomavirus in solid organ transplantation. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2013;13 Suppl 4:179-88.

108- Hirsch HH. BK virus: opportunity makes a pathogen. Clin Infect Dis 2005;41(3):354-60.

109- Drachenberg RC, Drachenberg CB, Pa- padimitriou JC, Ramos E, Fink JC, Wali R, et al. Morphological spectrum of polyoma virüs disease in renal allografts: diagnostic accu- racy of urine cytology. Am J Transplant 2001; 1(4):373-81.

110- Hirsch HH, Mohaupt M, Klimkait T. Prospective monitoring of BK virus load after discontinuing sirolimus treatment in a renal transplant patient with BK virus nephropathy. J Infect Dis 2001;184(11):1494-5

111- T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu- Link: https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html

112- Semenzato L, Botton J, Drouin J, et al. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. The Lancet Glob Health Regional Health - Europe. 2021;8:100158.

113- Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, et al. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. Nat Mater. 2021;20:593–605.

114- Demir E, Uyar M, Parmaksiz E, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients: a multicenter experience in Istanbul. Transpl Infect Dis. 2020;22:e13371.

115- Hadi YB, Naqvi SFZ, Kupec JT, Sofka S, Sarwari A. Outcomes of COVID-19 in solid organ transplant recipients: a propensity-matched analysis of a large research network. Transplantation. 2021;105(6):1365–71.

116- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee, Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.Hypertension. 2003;42(6):1206. Epub 2003 Dec 1.

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

118- First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A, Hypertension after renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 1994;4(8 Suppl):S30.

119- Gotti E, Perico N, Perna A, Gaspari F, Cattaneo D, Caruso R, Ferrari S, Stucchi N, Marchetti G, Abbate M, Remuzzi G. Renal transplantation: can we reduce calcineurin inhibitor/stop steroids? Evidence based on protocol biopsy findings. J Am Soc Nephrol. 2003;14(3):755.

120- Hricik DE, Mayes JT, Schulak JA. Independent effects of cyclosporine and prednisone on posttransplant hypercholesterolemia. Am J Kidney Dis. 1991;18(3):353.

121- Hartmann EL, Gatesman M, Roskopf-Somerville J, Stratta R, Farney A, Sundberg A Management of leukopenia in kidney and pancreas transplant recipients. Clin Transplant;22(6):822-8.

122- Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. J Am Soc Nephrol. 2005;16(6):1758.

123- Yabu JM, Winkelmayer WC. Posttransplantation anemia: mechanisms and management. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Jul;6(7):1794-801.

124- Mix TC, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, Pereira BJ, Kausz AT. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. Am J Transplant. 2003;3(11):1426.

125- Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant. 2004;4(6):905.

126- Shihab F, Qazi Y, Mulgaonkar S, McCague K, Patel D, Peddi VR, Shaffer D. Association of Clinical Events With Everolimus Exposure in Kidney Transplant Patients Receiving Low Doses of Tacrolimus. Am J Transplant. 2017 Sep;17(9):2363-2371.

127- Holdaas, Hallvard1,12; Rostaing, Lionel2; Serón, Daniel3; Cole, Edward4; Chapman, Jeremy5; Fellstrøm, Bengt6; Strom, Erik H.7; Jardine, Alan8; MidtvEVR+LTac , Karsten9; Machein, Uwe10; Ulbricht, Bettina10; Karpov, Alexander10; O'Connell, Philip J.5 on Behalf of the ASCERTAIN Investigators. Conversion of Long-Term Kidney Transplant Recipients From Calcineurin Inhibitor Therapy to Everolimus: A Randomized, Multicenter, 24-Month Study. Transplantation 92(4):p 410-418, August 27, 2011.

128- Dave V, Polkinghorne KR, Leong KG, Kanellis J, Mulley WR. Initial mycophenolate dose in tacrolimus treated renal transplant recipients, a cohort study comparing leukopaenia, rejection and long-term graft function. Sci Rep. 2020 Nov 9;10(1):19379.

129- Sabatını Dm, Erdjument-Bromage H, Luı M et al. A mammalian protein that binds to FKBP12 in a rapamycin- dependent fashion and is homologous to yeast TORs. Cell 1994: 78: 35.

130- Moscarelli L, Caroti L, Antognoli G, Zanazzi M, Di Maria L, Carta P, Minetti E. Everolimus leads to a lower risk of BKV viremia than mycophenolic acid in de novo renal transplantation patients: a single-center experience. Clin Transplant. 2013 Jul-Aug;27(4):546-54.

131- Lıacını A, Seamone Me, Muruve D et al. Anti-BK virus mechanisms of sirolimus and leflunomide alone and in combination: toward a new therapy for BK virus infection. Transplantation 2010: 90: 1450.

132- Tedesco-Silva, Helio MD1; Pascual, Julio MD2; Viklicky, Ondrej MD3; Basic-Jukic, Nikolina MD4; Cassuto, Elisabeth MD5; Kim, Dean Y. MD6; Cruzado, Josep M. MD7; Sommerer, Claudia MD8; Adel Bakr, Mohamed MD9; Garcia, Valter D. MD10; Uyen, Huynh-Do MD11; Russ, Graeme MD12; Soo Kim, Myoung MD13; Kuypers, Dirk MD14,15; Buchler, Matthias MD16; Citterio, Franco MD17; Hernandez Gutierrez, Maria Pilar MSc18; Bernhardt, Peter PhD18; Chadban, Steve MD19; on behalf of the TRANSFORM Investigators. Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study. Transplantation 103(9):p 1953-1963, September 2019.

133- Yılmaz, Vural & Kisaoglu, Abdullah & Dandin, Ozgur & Dinc, Bora & Ozturk, Sefa & Demiryilmaz, Ismail & Mutlu, Derya & Akkaya, Bahar & Aydinli, Bulent & Kocak, Huseyin. (2021). BK Virus Viremia and Nephropathy in Kidney Transplant Recipients: Assessment of Predictive Factors, Low Dose Tacrolimus Plus Everolimus Effects and Viral Load. 10.21203/rs.3.rs-757634/v1.

134- D. Wojciechowski, S. Chandran, A. Webber, R. Hirose, F. Vincenti, Mycophenolate Mofetil Withdrawal With Conversion to Everolimus to Treat BK Virus Infection in Kidney Transplant Recipients, Transplantation Proceedings, V49, 2017, P1773-1778,

135- Ozaki KS, Câmara NO, Galante NZ, Camargo LF, Pacheco-Silva A. Decreased Cytomegalovirus infection after antilymphocyte therapy in sirolimus-treated renal transplant patients. Int Immunopharmacol. 2005;5:103-6.

136- H. Tedesco- Silva, C. Felipe, A. Ferreira, M. Cristelli, N. Oliveira, T. Sandes-Freitas, W. Aguiar, E. Campos, M. Gerbase-DeLima, M. Franco, J. Medina-Pestana, Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses, American Journal of Transplantation, V15,2015, P2655-2664

137- San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. Clin Infect Dis. 2008;47:875-82.

138- Arakı K, Turner Ap, Shaffer Vo et al. mTOR regulates memory CD8 cell differentiation. Nature 2009: 460: 108.

139- Ferrer Ir, Wagener Me, Robertson Jm et al. Cutting edge: rapamycin augments pathogen-specific but not graftreactive CD8+ T cell responses. J Immunol 2010: 185: 2004.

140- Husain A, Byrareddy SN. Rapamycin as a potential repurpose drug candidate for the treatment of COVID-19. Chemico-Biol Interact. 2020;331:109282.

141- Omarjee L, Janin A, Perrot F, Laviolle B, Meilhac O, Mahe G. Targeting T-cell senescence and cytokine storm with rapamycin to prevent severe progression in COVID-19. Clin Immunol (Orlando, Fla). 2020;216:108464.

142- Zheng Y, Li R, Liu S. Immunoregulation with mTOR inhibitors to prevent COVID-19 severity: a novel intervention strategy beyond vaccines and specific antiviral medicines. J Med Virol 2020;92(9):1495–1500.

143- Wang, F.-T. Chung, S.-M. Lin, S.-Y. Huang, C.-L. Chou, K.-Y. Lee, T. Y. Lin, H.-P. Kuo, Adjuvant treatment with a mammalian target of rapamycin inhibitor, sirolimus, and steroids improves outcomes in patients with severe H1N1 pneumonia and acute respiratory failure. Crit. Care Med., 42 (2014), pp. 313-321,

144- P. Conti, Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: anti-inflammatory strategies. J. Biol. Regul. Homeost. Agents, 34 (2020), p. 1,

145- X. Jia, B. Liu, L. Bao, Q. Lv, F. Li, H. Li, Y. An, X. Zhang, B. Cao, C. Wang, Delayed oseltamivir plus sirolimus treatment attenuates H1N1 virus-induced severe lung injury correlated with repressed NLRP3 inflammasome activation and inflammatory cell infiltration. PLoS Pathog., 14 (2018), Article e1007428,

146- Y. Zhou, Y. Hou, J. Shen, Y. Huang, W. Martin, F. Cheng. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. Cell Discov., 6 (2020), 10.1038/s41421-020-0153-3

147- Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nickeleit V, Ryffel B. The side-effects of ciclosporine-A and tacrolimus. Clin Nephrol. 1998;49:356–363.

148- Gaston RS. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity: reflections on an evolving paradigm. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:2029-34.

149- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A, et al.; ELITE-Symphony Study: Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl JMed 357: 2562–2575, 2007

150- Flechner SM, Gurkan A, Hartmann A, Legendre CM, Russ GR, Campistol JM, et al.: A randomized, open-label study of sirolimus versus cyclosporine in primary de novo renal allograft recipients. Transplantation 95: 1233–1241, 2013

151- Tedesco Silva H Jr., Cibrik D, Johnston T, Lackova E,Mange K, Panis C, et al.: Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. Am J Transplant 10: 1401–1413, 2010

152- Holdaas H, Rostaing L, Serón D, Cole E, Chapman J, Fellstrøm B, Strom EH, Jardine A, Midtvedt K, Machein U, Ulbricht B, Karpov A, O'Connell PJ; ASCERTAIN Investigators. Conversion of long-term kidney transplant recipients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: a randomized, multicenter, 24-month study. Transplantation. 2011 Aug 27;92(4):410-8.

153- Qazi Y, Shaffer D, Kaplan B, Kim DY, Luan FL, Peddi VR, Shihab F, Tomlanovich S, Yilmaz S, McCague K, Patel D, Mulgaonkar S. Efficacy and Safety of Everolimus Plus Low-Dose Tacrolimus Versus Mycophenolate Mofetil Plus Standard-Dose Tacrolimus in De Novo Renal Transplant Recipients: 12-Month Data. Am J Transplant. 2017 May;17(5):1358-1369.