



T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA İLK İKİ YILDA  
GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZINDAKİ DEĞİŞİMİ  
ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. Feyza FIRAT ATAY

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN

MALATYA 2018

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

**BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA İLK İKİ YILDA  
GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZINDAKİ DEĞİŞİMİ  
ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. Feyza FIRAT ATAY**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN**

**MALATYA 2018**

## TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki ihtisas hayatım boyunca eğitimime değerli katkılarda bulunan başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN hocam olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Hekimlik mesleğindeki üstün başarılarını her zaman örnek aldığım, değerli vaktini ayırarak bilgi birikimi ile destek veren, güler yüzünü ve sabrını esirgemeyen kıymetli tez danışman hocam Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN'a çok teşekkür ederim.

İhtisas süresi boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım, dostlarım ve mesai arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini hep arkamda hissettiğim, sonsuz sevgileri ile yaşama azmimi arttıran annem, babam, kardeşlerim ve ilgisini, sevgisini hep dolu dolu hissettiğim, hiçbir zaman sabrını esirgemeyen sevgili eşime çok çok teşekkür ederim.

Dr. Feyza FIRAT ATAY

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	V
ÖZET .....	VI
ABSTRACT.....	VIII
KISALTMALAR.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı .....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Prevalans .....	3
2.1.3. Etyoloji.....	3
2.1.4. Tanı Kriterleri.....	3
2.2. Böbrek Hemodinamisi .....	4
2.3. Üremik Sendrom .....	5
2.4. Üremik Bulgular .....	6
2.5. Albuminüri.....	7
2.6. Böbrek Replasman Tedavileri.....	8
2.6.1. Kronik Diyaliz Tedavisine Başlama Zamanını Belirleme .....	8
2.6.2. Hemodiyaliz .....	8
2.6.3. Periton Diyalizi .....	9
2.6.4. Diyaliz Yeterliliğinin İşareti .....	9
2.6.5. Böbrek Transplantasyon.....	9
2.6.5.1. Doku Uygunluğu .....	10
2.6.5.2. Transplantasyon immünolojisi .....	11
2.6.5.3. Donör Olma Koşulları .....	11
2.6.5.4. İmmüsupresif Tedaviler.....	13
2.6.5.4.1 Kortikosteroidler.....	13
2.6.5.4.2. Kalsinörin inhibitörleri .....	14
2.6.5.4.3. Target of rapamycin (TOR) inhibitörleri.....	14
3. MATERYAL METOD .....	16
3.1. Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri .....	16

3.2. Araştırmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri.....	16
3.3. İstatistiksel Analiz.....	17
3.4. Araştırma İzni ve Etik Kurul.....	18
4. SONUÇLAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	27
6. KAYNAKLAR.....	32



## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Üreminin Sistemler Üzerine Etkisi.....	6
Tablo 2. Albuminüri Sınıflandırması.....	7
Tablo 3. Donör Olma Koşulları (95) .....	12
Tablo 4. Hastaların Demografik Özellikleri .....	20
Tablo 5. Eğimi Kötüleşen Hastalar, Stabil Hastalar ve Eğimi İyileşen Hastaların Özellikleri, Yaş ve Laboratuvar Karşılaştırılması .....	23
Tablo 6. Eğitim ile Çalışılan Parametrelerin Korelasyonu .....	24
Tablo 7. Transplantasyon Yapılan Hastaların Cinsiyete Göre Gruplar Arasındaki Dağılımı ve Transplantasyon Sonrası Gelişen Cerrahi ve Tıbbi Komplikasyonların Sınıflandırılması .....	25
Tablo 8. Eğimi Etkileyen Faktörler (Çoklu Regresyon Analizi).....	26

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 1.** eGFR Eğim Değişimlerine Göre Hastalar..... 21



## ÖZET

**Amaç:** Düzenli poliklinik kontrolüne gelen böbrek nakilli hastalarda ilk 2 yıldaki eGFR deki değişimi etkileyen faktörlerin saptanması.

**Materyal-Metod:** Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'ndan takip edilen böbrek transplantasyonu sonrası ilk iki yıllık düzenli takip süresini tamamlamış 59 hasta dahil edildi. Geriye dönük olarak hastanemiz elektronik hasta kayıt sisteminden yaş, cinsiyet, özgeçmiş, etyolojik tanı gibi demografik bilgiler ve 2 yıllık hemoglobin, lökosit, trombosit, serum glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, albumin, BK virüs ve Sitomegalovirüs (CMV) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi laboratuvar bulgularını elde ettik. Ortalama değerler iki yıl boyunca, geçmişe yönelik üçer aylık aralıklarla yapılan dokuz adet ölçümün ortalaması olarak alındı. K/DQI klinik uygulama kılavuzları, normal bireylerde yetişkinlikte (30-40 yıl) 125 ml/dk tepe seviyesine ulaşıldıktan sonra GFR'nin 1 ml/dk/yıl azaldığını göstermektedir. Bu nedenle bundan daha büyük bir azalma, eğimi kötüleşen hastalar (eğim -1 ml/dk/yıldan daha negatif), 1 ml dk/yıldan daha fazla bir artış ise fonksiyonları eğimi iyileşen hastalar (+1 m/dk/yıldan daha pozitif), her iki eğim arasında kalan değerler ise eğimi stabil hastalar (>-1 ile ≤+1) olarak kabul edilmektedir. Her hasta için çalışma süresi boyunca eGFR düşüş hızı (eğim) (mL /dak-1/1.73 m<sup>2</sup>-1/yıl-1) lineer regresyon analizi ile belirlendi.

**Bulgular:** Elli dokuz hastanın 7'sinde (%11.8) eGFR eğiminde kötüleşme, 22'sinde (%37.2) eğiminde stabilite, 30 hastada (%50.8) eGFR eğiminde iyileşme saptandı. Ortalama eGFR eğimi 1.28 ± 2.5 olarak saptandı. eGFR eğimi kötüleşen hastaların yaş ortalaması (32.1 ± 12.8 yıl), eğimi stabil hastalara (47.6 ± 12.2 yıl) ve eğimi iyileşen hastalara (42.8 ± 11.5 yıl) göre daha küçüktü (p= 0.014). Eğimi kötüleşen hastaların ortalama serum kreatinin düzeyleri (1.8 ± 0.5 mg/dL), eğimi iyileşen gruba (1.3 ± 0.3 mg/dL) göre daha yüksekti (p= 0.013). eGFR eğimi kötüleşen hastalarda ortalama eGFR eğimi -3.02 ± 1.7 mL/dak/yıl, stabil hastalarda: 0.1 mL/dak/yıl, eğimi iyileşen hastalarda: 3.1 ± 1.7 mL/dak/yıl olarak hesaplandı ( p= 0.000). Eğimi kötüleşen hastaların ilk yıl ortalama takrolimus düzeyi (7.2 ± 1.0 ng/mL), eğimi stabil hastaların (7.8 ± 1.4 ng/mL) ve eğimi iyileşen hastaların (8.5 ± 0.9 ng/mL) ortalama takrolimus düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü (p= 0.022). İkinci yıl ortalama



takrolimus düzeyleri arasında ise eGFR eğim gruplarına göre bir farklılık saptanmadı ( $p < 0.05$ ). eGFR eğimi ile çalışılan ölçümlerden ilk yıl ortalama serum takrolimus, ( $r = 0.304$ ,  $p = 0.024$ ), 2 yıllık ortalama takrolimus ( $r = 0.307$ ,  $P = 0.023$ ), ikinci yıl glomerüler filtrasyon hızı ( $r = 0.434$ ,  $p = 0.001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı. Çoklu regresyon analizinde eGFR eğiminin belirleyicileri transplantasyon sonrası gelişen hipertansiyon ( $\beta = -0.393$ ,  $p = 0.002$ ) ve ilk yıl takrolimus düzeyi ( $\beta = 0.320$ ,  $P = 0.010$ ) olarak belirlendi. Yaş, serum albümini, iki yıllık ortalama takrolimus seviyesi ise modelde anlamlılık düzeyine ulaşmadı.

**Sonuçlar:** Sonuç olarak, çalışmamızda özellikle ilk yıl takrolimus düzeylerinin düşük olmasının ve postoperatif dönemde hipertansiyon gelişiminin eGFR’de eğimini belirleyicileri olduğunu saptadık. İlk yıl takrolimus düzeylerini yüksek tutmak eGFR de azalmayı önlemek açısından önemli görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik böbrek yetmezliği, renal replasman tedavileri, böbrek transplantasyonu, eGRF yi etkileyen faktörler

## ABSTRACT

**Aim:** Determination of the factors affecting eGFR slope during the first two years of renal transplantation in renal transplantation patients with regular outpatient clinic control.

**Findings:** Fifty nine renal transplantation patients who completed the first two-year regular follow-up period after transplantation in the Nephrology Department of the Internal Medicine Department of Inonu University Medical Faculty were included into the study. We collected baseline characteristics and laboratory results such as age, gender, ethnicity, cause of end stage renal failure, transplantation and 2 years laboratory data such as hemoglobin, leukocyte, thrombocyte, serum glucose, Blood urine nitrogen (BUN), creatinine, BK virus and cytomegalovirus (CMV) polymerase chain reaction (PCR) retrospectively from the computerized patient record system. Clinical practice guidelines for K/DQI indicate that GFR decreases by 1 ml/min/year after reaching a peak level of 125 ml/min in adulthood (30-40 years) in normal individuals. For each patient, the eGFR decline rate (slope) ( $\text{mL}/\text{min}^{-1}/1.73 \text{ m}^2 \text{ }^{-1}/\text{year}^{-1}$ ) was determined by linear regression analysis using all calculated eGFR values over the study period.

The K/DQI clinical practice guidelines suggest that, in normal individuals, GFR decreases by 1 ml/min/year after a peak level of 125 ml/min has been reached in adulthood (30–40 years). Therefore, any reduction greater than this is considered to be a progressive slope (slope more negative than  $-1 \text{ ml}/\text{min}/\text{year}$  ( $>-1$ ), stable ( $[-1 \text{ to } +1]$ ), or an improved slope if it shows more of an increase, i.e., greater than  $+1.0 \text{ ml}/\text{min}/\text{year}$ ).

**Material and methods:** Of 59 patients, 7 (11.8%) had a progressive slope, 22 (37.2%) stable slope, 30 (50.8%) improved slope. Mean eGFR slope was  $1.28 \pm 2.5 \text{ ml}/\text{min}/\text{year}$ . The mean age of patients with progressive slope ( $32.1 \pm 12.8$  years) was lower than those of patients with stable slope ( $47.6 \pm 12.2$  years) and those with an improved slope ( $42.8 \pm 11.5$  years) ( $P= 0.014$ ). In patients with progressive slope mean serum kreatinin levels ( $1.8 \pm 0.5 \text{ mg}/\text{dL}$ ) was higher than those of patients with improved slope ( $1.3 \pm 0.3 \text{ mg}/\text{dL}$ ) ( $p=0,013$ ). eGFR slope was  $-3.02 \pm 1.7 \text{ mL}/\text{mean}/\text{year}$  in patients with progressive slope,  $0.1 \text{ mL}/\text{min}/\text{year}$  in patients with stabil slope and  $3.1 \pm 1.7 \text{ mL}/\text{min}/\text{year}$  in patients with improved slope ( $p= 0.000$ ). The first year mean tacrolimus level was significantly lower in patients with progressive

slope ( $7.2 \pm 1.0$  ng/mL) than in the patients with stable slope ( $7.8 \pm 1.4$  ng / mL) and in the patients with improved slope ( $8.5 \pm 0.9$  ng / mL) ( $p= 0.022$ ). No difference was found among slope groups according to the second year mean tacrolimus levels ( $p<0.05$ ). There was a statistically significant positive correlation between mean slope and the first year mean serum tacrolimus level ( $r= 0.304$ ,  $p= 0.024$ ), two year mean tacrolimus level ( $r= 0.307$ ,  $p= 0.023$ ) and the second year mean glomerular filtration rate ( $r= 0.434$ ,  $p= 0.001$ ). The determinants of EGFR slope in multiple regression analysis were post transplant hypertension ( $\beta= -0.393$ ,  $p= 0.002$ ) and the first year mean tacrolimus level ( $\beta= 0.320$ ,  $p= 0.010$ ) whereas age, serum albumin, two year mean tacrolimus level did not reach the level of significance.

**In conclusion**, we found out that tacrolimus levels in the first year, and postoperative hypertension development were the determinants of eGFR slope. It seems to be very important that keeping tacrolimus levels high in the first year to prevent eGFR declining.

**Keywords:** Chronic renal failure, renal replacement treatments, renal transplantation, factors affecting eGFR

## KISALTMALAR

<b>ACE</b>	: Anjiyotensin Konverting Enzim
<b>ALG</b>	: Anti-Lenfosit Globulin
<b>AR</b>	: Akut Rejeksiyon
<b>ARB</b>	: Anjiyotensin-2 Reseptör Blokeri
<b>ATG</b>	: Anti-Timosit Globulin
<b>AZA</b>	: Azatiopurin
<b>BUN</b>	: Kan Üre Azotu
<b>BKV</b>	: BK virüs
<b>BT</b>	: Böbrek Transplantasyonu
<b>CKD-EPI</b>	: Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirus
<b>CsA</b>	: Siklosporin-A
<b>C0</b>	: Siklosporin Çukur Düzeyi
<b>C2</b>	: Siklosporinin 2 Saat Sonraki Düzeyi
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>eGFR</b>	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>eCrCl</b>	: Kreatin Klirensi
<b>GFR</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>HBV</b>	: Hepatit B Virüsü
<b>HbsAg</b>	: Hepatit B Yüzey Antijeni
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüsü
<b>HD</b>	: Hemodiyaliz
<b>HIV</b>	: İnsan İmmün Yetmezlik Virusu
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijeni
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IgM</b>	: İmmüoglobülin M
<b>IL 1</b>	: İnterlökin 1
<b>IL 2</b>	: İnterlökin 2
<b>IL 3</b>	: İnterlökin 3
<b>IL 6</b>	: İnterlökin 6
<b>IFN A</b>	: İnterferon A

<b>IVIG</b>	: İntrevenöz İmmünglobulin
<b>KBH</b>	: Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>K/DOQI</b>	: The Kidney Disease Quality Initiative
<b>KNI</b>	: Kalsinörin İnhibitörleri
<b>MMF</b>	: Mikofenolat Mofetil
<b>MDRD</b>	: Böbrek Hastalığında Beslenme Modifikasyonu
<b>mTOR</b>	: Mammalian Target of Rapamycin
<b>OKT-3</b>	: Muromonab (orthoclonal) CD3
<b>PCR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>PD</b>	: Periton Diyalizi
<b>PDGF</b>	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
<b>PRA</b>	: Panel Reaktif Antikor
<b>RAAS</b>	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistem
<b>SDBY</b>	: Son Dönem Böbrek Yetersizliği
<b>TAC</b>	: Takrolimus
<b>TGF-beta</b>	: Transforming Büyüme Faktörü-beta
<b>UVB</b>	: Ultraviyole B

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı dünya çapında bir halk sağlığı problemidir (1). Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de ciddi bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır (2, 3). Birçok çalışma, kronik böbrek hastalığının kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere, hastaneye yatış ve mortalite için artmış risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir (4). Kronik böbrek yetmezliği semptomları, genellikle azalmış böbrek fonksiyonu nedeni ile oluşan komplikasyonlara bağlıdır ve replasman tedavileri olan diyaliz veya transplantasyon ile tedavi edilebilir (5). Glomerüler filtrasyon hızı 5-10 ml/dakikaya inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, böbrek transplantasyon gibi böbrek replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar. Yaşlanma ve hipertansiyon ve diyabet gibi böbrek hastalığına neden olan kronik hastalıkların artması, böbrek yetmezliğinin ciddi bir halk sorunu olmasına neden olmuştur diyaliz ve transplantasyon dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Böbrek transplantasyonu, son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisinde diyaliz yöntemlerine göre hastaya daha iyi yaşam standardı ve daha fazla yaşam süresi sağlaması nedeniyle en önemli tedavi seçeneğidir (4). Diyaliz tedavileri ile kıyaslandığında yaşam kalitesi ve yaşam süresi yönünden böbrek transplantasyon çok daha iyi tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

En az iki yıl önce merkezimizde böbrek transplantasyonu yapılan ve düzenli olarak takiplerine gelmiş olan; böbrek transplantasyonundan hemen sonraki 2 yıllık laboratuvar verilerinin olduğu hastalarda ilk 2 yıldaki eGFR deki değişimi etkileyen faktörlerin saptanmasını amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünya çapında bir halk sağlığı problemidir. Kronik böbrek hastalığının artışının kesin sebepleri bilinmemekle birlikte, nüfusun demografik özellikleri, ırk grupları arasındaki hastalık yükü farklılıkları ve kronik böbrek hastalığının erken safhalarının ve kronik böbrek hastalığı için risk faktörlerinin az tanınması bu büyümeyi kısmen açıklayabilir (1-4).

Kronik böbrek hastalığı tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de ciddi bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır.

#### 2.1.1. Tanım

Kronik böbrek hastalığı 3 aydan uzun süre devam eden, böbrek yapısının veya fonksiyonun anormallikleri olarak tanımlanır. Bu tür anormallikler, böbrek hasarının bir veya daha fazla belirtecini içerebilir (örn. albüminürinin  $> 30$  mg/g kreatinin, idrar sediment anormallikleri, elektrolit ve tübüler bozukluklara bağlı diğer anormallikler, histolojide saptanan anormallikler, görüntüleme ile saptanan yapısal bozukluklar) veya glomerüler filtrasyon hızı (GFR)  $<60$  mL/dak/1.73 m<sup>2</sup> (5). Nefron sayısında ve fonksiyonlarında geri dönüşümsüz azalma ile sonuçlanan, son dönem kronik böbrek hastalığına (SDBY) kadar ilerleyen patofizyolojik bir süreçtir (6). KBH’ye neden olan olay ortadan kalksa dahi böbrek fonksiyonlarındaki azalma devam eder (7).

Kronik böbrek hastalığı tedavisinde harcanan kaynakların büyüklüğü ve diyaliz tedavisinin kalitesindeki önemli gelişmelere rağmen, bu hastalar önemli mortalite ve morbidite yaşamakta ve yaşam kalitesinde azalma devam etmektedir.

Önemli sağlık sonuçları ve yüksek maliyetli tedavi seçenekleri sebebi ile KBH ciddi bir hastalıktır. Yapılan bir çalışmaya göre 2000 yılında Kanada’da KBH sebebi ile kişi başı doğrudan yapılan sağlık harcamaları 1.3 milyar dolardır. KBH nin sebep olduğu dolaylı mortalite ve morbidite maliyeti de eklendiğinde bu rakam 1.9 milyar dolara çıkmaktadır (8).

### **2.1.2. Prevalans**

Kronik Böbrek Hastalığı Yönergeleri Çalışma Grubu verilerine göre KBH yaygınlığı yüzde 4,7 olarak belirlenmiştir. 2010 yılı Türk Nefroloji Derneğinin CREDIT çalışması ile sunulan veriler ışığında ülkemizde kronik böbrek hastalığının prevalansı % 15.7 bulunmuştur (9). Ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği bulunan hasta sayısı Türk Nefroloji Derneği 2010 registry raporu verileri ışığında 60.000 olarak tespit edilmiştir.

### **2.1.3. Etyoloji**

Son dönem böbrek yetmezliği etyolojisi değerlendirildiğinde Türk Nefroloji Derneği'nin 2016 kayıt raporuna göre en sık neden olarak karşımıza diabetes mellitus çıkmaktadır. KBH etyolojisinde ilk üç sırayı diabetes mellitus, hipertansiyon ile kronik glomerülo nefrit almaktadır. Böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı alakalı olarak hastaların klinik semptomları ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple hastalar glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe semptomsuz kalabilir. Anemiyle ilişkili olarak ortaya çıkan halsizlik ve noktüri hastaların ilk semptomları olarak karşımıza çıkmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızı 20-25 ml/dakika ve altına indiği zaman hastada üremik semptomlar olarak adlandırılan bir takım semptomlar ortaya çıkmaya başlamaktadır. Son dönem böbrek yetmezliğinden ise glomerüler filtrasyon hızının 5-10 ml/dakikaya inmesidir ve bu aşamada artık hastalar böbrek replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar (1, 10).

Kronik böbrek hastalığının en önemli sonuçları; böbrek fonksiyon bozukluğu sebebi ile akut ya da kronik olarak gelişen komplikasyonlardır. Bu komplikasyonların en önemli sonucu ise kardiyovasküler hastalık oranını arttırmalarıdır (11).

### **2.1.4. Tanı Kriterleri**

Böbreğin fonksiyonunu değerlendirmede en pratik test GFR ölçümüdür. GFR değeri; yaşa ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Gençlerde normal değer 120-130 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>'dir ve 30 yaşından sonra ise yaşlanmanın etkisi ile birlikte her yıl 0.75-1.0 ml/dak kadar azalır.

eGFR'yi tespit etmemizi sağlayan formüller geliştirilmiştir. Bunlar Böbrek Hastalığında Beslenme Modifikasyonu (MDRD) ve Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği (CKD-EPI) formülleridir. Bu formüllere göre böbrek yetmezliğini evrelere ayıracak olursak;



- Evre 1 hastalık GFR normal ( $> 90 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ ) ancak böbrek hasarı mevcut (kalıcı böbrek hasarını gösteren belirteçler ve/veya böbrek görüntülemelerinde tespit edilmiş değişiklikler)

- Evre 2 hastalık  $60\text{-}89 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$  arasında bir GFR ve albuminüri
- Evre 3 hastalık  $30 \text{ ile } 50 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$  arasında bir GFR
- Evre 4 hastalık  $15 \text{ ile } 29 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$  arasında bir GFR
- Evre 5 hastalık  $<15 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$  GFR ile böbrek replasman tedavilerine gereksinim olduğu evredir (12, 13).

Yaşlı popülasyonda azalmış GFR'nin sık görüldüğü düşünüldüğünde, bu nispeten keskin sınırlı tanımlamalar göz önüne alındığı zaman yaşlı erişkinlerin büyük bir kısmının normal böbrek fonksiyonlarına rağmen böbrek hastalığına sahip olduğu şeklinde yanlış olarak sınıflandırıldığı anlamına gelebilir (14, 15).

## 2.2. Böbrek Hemodinamisi

**İntraglomerüler Hipertansiyon ve Glomerüler Hipertrofi:** Sistemik basınçların iletilmesinden kaynaklanan intraglomerüler hipertansiyon, uzun vadede zararlı olabilir. (16, 17).

Progresif böbrek yetmezliğinin birçok hayvan modelinde korunmuş nefronlarda glomerüler hiperfiltrasyon ile birlikte intraglomerüler basınçta bir artışa sebep olduğu gösterilmiştir.

Böbrek hemodinamisine bir takım faktörler katkıda bulunur:

a. Toplam (GFR)'yi korumak maksadı ile nefron kayıplarına telafi edici bir yanıt.

c. Makula densa'daki akışın azalması ve tubuloglomerular geri bildirim bu şekilde aktive edilmesiyle intraglomerüler basıncı yükselir. GFR'deki azalma, bu sayede en aza indirgenmiş olur (18- 21).

Glomerüler hipertansiyon ve hipertrofinin, glomerüler hasarlanmaya yol açmasına sebep olan mekanizmalar birden fazladır:

a. Sistemik hipertansiyonun sebep olduğu doğrudan doğruya endotel hücresi hasarı

b. Artan duvar gerilimi ile glomerüler çapın artması, glomerüler epitel hücrelerinin glomerüler kılcık duvardan ayrılmasına neden olabilir. Bu fokal alanlar su ve solüt akışına izin verir; bununla birlikte, dolaşımdaki çok büyük makromoleküller (immünoglobülin M [IgM] ve fibrinojen gibi) glomerüler bazal membrandan geçemez

ve subendotelial boşlukta sıkışır. Böylece glomerüller perfüzyon ve filtrasyonu azaltırlar (22- 24).

c. Mezangial hücreler üzerindeki gerginlik artışı onları sitokinler üretmeye ve daha çok ekstraselüler matris üretmeye teşvik edebilir. Meydana gelen mezangial genişleme, ayrıca kılcak yüzey alanını da daraltabilir (25-27).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ile glomerüller basıncı düşürmek, artmış sitokin geni ifadesini önler ve böylece glomerülosklerozun oluşmasını engeller (25, 28, 29).

Böbrek hasarının ilk aşamasında pek çok dokudan daha çok kan akımı (yaklaşık 400 ml/100gr) böbreğe uğrar. Bu yolla gerçekleşen hiperfiltrasyon, glomerül kapillerlerini hemodinamik hasara duyarlaştırır ve dolaşımda bulunan zararlı moleküller ve ilaçlar kan akımı ile böbreğe daha çok taşınmış olur ve dolayısıyla böbrek dokusu belirgin olarak zarar görür. Artan glomerüller basınç glomerül membran bariyerini hasara uğratar; buna bağlı olarak membran, negatif anyonik makromoleküllere karşı geçirgenlik kazanır. Plazma proteinlerinin glomerüller filtrata geçmesi ile de proteinüri tablosu gelişmiş olur (30-34).

### 2.3. Üremik Sendrom

Üremik sendrom, progresif böbrek yetmezliğine paralel olarak biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonların bozulmasıdır (35-41).

Kronik böbrek hastalarında yetersiz klerensten ötürü bir kısım bileşikler birikir. Üremik semptomlara denenen birtakım semptomlara yol açan bu bileşiklere “üremik toksinler” denir.

Üremik toksinleri kimyasal ve fiziksel özelliklerine dayanarak üç ana gruba ayırmak mümkündür:

- Üre gibi küçük molekülü, suda çözünebilir, proteine bağlı olmayan moleküller

- Fenoller gibi küçük, yağda çözünür ve / veya protein bağlı bileşikler

- Orta moleküller denenen, nispeten daha büyük moleküller (39-43)

**Küçük suda çözünür bileşikler:** Ürenin, üremi üzerindeki rolünü ele alan çok sayıdaki çalışma mevcuttur. Bir takım olumsuz biyokimyasal veya fizyolojik etkiler bildirmiştir:

Üre, insan eritrositlerinde Na-K-2Cl kotransportunu inhibe eder. Na-K-2Cl kotransporter, hücre hacmi ve potasyum regülasyonu başta olmak üzere sayısız hayati fonksiyonlarda görev alan ve her yerde bulunan bir kanaldır (44).

Üre, post-transkripsiyonel seviyede makrofajla uyarılan nitrik oksit sentezini inhibe eder (45).

Üre, bazı guanidinlerin, özellikle guanidinosüksinik asidin prekürsörüdür (46).

## 2.4. Üremik Bulgular

Tablo 1. Üreminin Sistemler Üzerine Etkisi

Sistem	Bulgu
Sinir sistemi	Ensefalopati, periferik nöropati, baş ağrısı, bulantı, uyku bozuklukları, koma, huzursuz bacak sendromu, reflekslerde artış, elektroensefalogramda kortikal aktivitede yaygın yavaşlama
Sıvı-Elektrolit Bozuklukları	Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hiperkalemi
Gastrointestinal Sistem	Hiçkırık, parotit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, motilite bozuklukları, üremik fetor
Kardiyovasküler	Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomiyopati
Hematoloji-İmmünoloji	Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artma, diyalize girenlerde alüminyuma bağlı mikrositik anemi, tüberkülin (PPD) gibi tanısal testlerde bozulma
Pulmoner	Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem
Cilt	Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, kalsiflaksis, büllöz dermatozlar (porfiriya kutenea tarda, psödoporfiriya), nefrojenik fibrozan dermopati, üremik kaşıntı, tırnak değişiklikleri
Metabolik-Endokrin-Kemik	Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, üremik kemik hastalığı, infertilite, amenore, böbrek glukoneogenezin azalması ve hipoglisemi

(47)

İmmüno hipoteze göre üremik kaşıntı, lokal bir deri hastalığından ziyade sistemik inflamasyonun bir sonucudur (48, 49). Ultraviyole B (UVB) fototerapi gibi yöntemlerin üremik kaşıntıyı azalttığı bildirilmiştir (50-52).

Kaşıntı için risk faktörleri: Yetersiz diyaliz, artmış kalsiyum x fosfor, kserozis (ter bezi atrofisine bağlı kuru cilt), hiperparatiroidizm, yüksek serum magnezyum ve alüminyum konsantrasyonlarıdır (53-57).

## 2.5. Albuminüri

Plazma proteinlerinin %33'ü albumin, geri kalanı ise  $\beta$  globülinlerdir. Distal tübül ve çıkan henle kulpu hücreleri tarafından salınan Tamm-Horsfall glikoprotein, normal protein kaybının üçte birini oluşturur (58, 59).

Mikroalbuminüri, 300 mg/24 h altında, fakat normal atılım miktarından fazla (30-300 mg/24 h saat veya 20-200  $\mu$ g/dk arası) albüminin idrarda atılması olarak tarif edilmektedir (60, 61).

Albuminüri mekanizması endotel yapısında meydana gelen bozulmalar, glomerüler filtrasyon bariyerindeki heparan sülfatın yapılamaması/yapısında meydana gelen bozukluklar ve glomerüler filtrasyona geçen albuminin proksimal tübüllerden geri emilememesi, intraglomerüler basınçta artış sonucu gelişmektedir (62, 63).

İdrarda albümin atılımını etkileyen pek çok faktör söz konusudur. Bunlar: gebelik, ateş, yaşlanma, egzersiz, postür, idrar yolu enfeksiyonu, arteriyel hipertansiyondur (64).

Albuminürinin tek başına, diyabetikler, hipertansifler başta olmak üzere tüm popülasyonda kardiyovasküler hastalıklar ve böbrek hastalığı gelişimi açısından bağımsız önemli bir risk faktörü olduğu tartışılmaktadır (65-67).

Üç albuminüri aşaması vardır:

- Albümin/kreatinin oranı <30 mg/g (<3.4 mg / mmol) normal
- Albümin/kreatinin oranı 30 ila 300 mg/g (3.4 ila 34.0 mg/mmol)

mikroalbuminüri

- Albümin/kreatinin oranı > 300 mg/g (>34.0 mg/mmol) makroalbuminüri

(68, 69).

Tablo 2. Albuminüri Sınıflandırması

Tanım	Protein (mg/gün)	Albümin (mg/gün)	Spot İdrar
Normal	<150	<30	<30 mcg albümin/mg kreatinin
Makroalbuminüri	>=500	>300	>300 mcg albümin/mg kreatinin
Mikroalbuminüri	<500	30-300	30-300 mcg albümin/mg kreatinin

## 2.6. Böbrek Replasman Tedavileri

### 2.6.1. Kronik Diyaliz Tedavisine Başlama Zamanını Belirleme

Kronik böbrek hastalığı gelişmiş olan hastalarda bir süre sonra kaçınılmaz olarak son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Bu durumda hastalar diyaliz tedavisine ihtiyaç duyarlar.

Kronik böbrek hastalığında diyalize başlama endikasyonları;

- Üremiye bağlı gelişen perikardit
- Pulmoner ödem ve tıbbi tedaviye cevapsız hipervolemi
- Kontrol altına alınamayan hipertansiyon
- Üremiye bağlı gelişen kanamalar
- Dirençli bulantı ve kusma
- Üremiye bağlı gelişen akut gelişen psikoz
- Üremiye bağlı gelişen ensefalopati
- $GFR < 10 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$  olması (70-72).

Diyaliz tedavisi, hemodiyaliz ve periton diyalizi olmak üzere iki ayrı tipe ayrılır. Yarı geçirgen bir membran ile hastanın kanı ve diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimi diyalizde temel prensiptir.

İnsanda ilk diyaliz uygulaması 1944 yılına denk gelmekte. İlk diyaliz uygulaması Kolff tarafından yapılmıştır. İlk periton diyalizi uygulaması da 1923 yılında Ganter tarafından gerçekleştirilmiştir (72).

### 2.6.2. Hemodiyaliz

Ülkemizde en sık uygulanan böbrek replasman tedavisi hemodiyalizdir (73). Konsantrasyon farkına bağlı olarak solütlerin yer değiştirmesi esasına dayanır. Difüzyon hızını ve yönünü etkileyen belli başlı faktörler; konsantrasyon gradiyenti, solütlerin molekül ağırlığı ile membran direncidir. Ultrafiltrasyon ise suyun ve solütlerin membranın diğer tarafına geçiş hareketidir (70, 74, 75).

HD işleminin gerçekleştirilmesi için 200-600 ml/dakika hızında kan akımı sağlanmalıdır. Bu kan akımını sağlamak amacı ile de vasküler giriş yolu temin edilmelidir. Vasküler yolun sağlanmasında en sık kullanılan yöntem çift lümenli kateterin femoral, subklaviyan veya internal juguler vene yerleştirilmesidir. Kalıcı vasküler giriş yolları ise arteriyovenöz greft, arteriyovenöz fistül ve kalıcı kateterdir. Kronik HD tedavisi haftada üç kez 4 saat uygulanır.

### **2.6.3. Periton Diyalizi**

İlk olarak 1920'lerde uygulanmaya başlanmıştır. Periton diyalizi (PD), fizyolojik konsantrasyonlarda elektrolit ve farklı konsantrasyonlarda glukoz içeren diyalizat sıvısının 3-6 saat arasında değişebilen bir sürede periton boşluğunda kalması ile gerçekleştirilen kapalı bir sistem diyalizidir (76, 77).

KBH olan hastalarda kreatinin klirensi 10 ml/dakika'nın altına inince kronik diyaliz tedavisine başlanır (72).

### **2.6.4. Diyaliz Yeterliliğinin İşareti**

Üre, diyalize giren hastalarda solüt retansiyonu ve uzaklaştırılmasında bir belirteç olarak kabul edilmektedir (78). Ürenin yüksek serum konsantrasyonları fazla miktarda protein alımına bağlı da olabilir (79). Düşük protein alımı ile ilişkili olarak düşük üre seviyeleri gözlenebilir. Bu durum prognoz açısından negatif bir belirteç olabilir (80).

### **2.6.5. Böbrek Transplantasyonu**

Kreatinin klirensi 10-15 ml/dk değerine indiğinde son dönem böbrek yetmezliği hastalarında böbrek replasman tedavisine başlanması şarttır (81).

Böbrek transplantasyonu (BT), son dönem böbrek yetmezliği hastalarında diyaliz yöntemlerine göre hastaya daha iyi yaşam standardı ve daha fazla yaşam süresi sağlar (82). Glomeruler filtrasyon hızı 20 ml/dak'nın altında olan SDBY hastaları T.C. Sağlık Bakanlığı bünyesindeki ulusal koordinasyon ağına kayıt yaptırabilmektedir.

İlk başarılı böbrek nakli 1953-1954 yıllarında önce kadavra donörlerden yapılmıştır. Daha sonra ise tek yumurta ikizlerinden Amerika Birleşik Devletleri'nde Dr. Joseph Murray ve ekibi tarafından yapılmıştır (83).

Hem hemodiyaliz, hem de periton diyalizi yöntemleri böbrek fonksiyonlarının tamamını yerine getirememektedir. Böylece zaman içinde hasta morbiditesi ve mortalitesinde artışa neden olmaktadır. Böbrek nakli diğer replasman tedavilerine kıyasla en iyi böbrek replasman tedavisi olarak kabul edilmektedir (84, 85).

Son zamanlarda immüsupresif tedavi ile cerrahi teknikte sağlanan ilerlemeler böbrek transplantasyonu son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda en başarılı tedavi yöntemi haline getirmiştir (86).

Böbrek transplantasyonu için kontrendikasyonlar:

- HLA antijenlerine karşı sitotoksik antikor varlığı (Pozitif T hücresi cross-match)

- Metastatik kanser
- Aktif enfeksiyon
- AIDS enfeksiyonunun aktif olması
- Şiddetli böbrek dışı organ yetmezlikleri (Kalp, karaciğer, akciğer)
- Düzeltilemez alt üriner sistem hastalığı/düzeltilemez anatomik bozukluk
- Hastanın uyumsuzluğu
- Psikiyatrik hastalık
- Kalıcı trombofilik hastalığa yatkınlık

### **2.6.5.1. Doku Uygunluğu**

Doku uygunluğu, nakledilen dokunun kabul ya da reddini belirleyen faktörlerin tümü olarak değerlendirilebilir.

Canlı vericili böbrek transplantasyonu 1. ve 2. derece akrabalarından yapılabilir, akraba dışı transplantasyonda yasal sorunlar söz konusudur. Böbrek transplantasyonu yapılabilmesi için alıcı ve verici arasında ABO kan grubu sisteminde uyum olmalıdır; uyum kuralları tıpkı kan transfüzyonu gibidir; Rh sisteminin ise bir önemi yoktur. Böbrek vasküler endoteli üzerinde A ve B kan grubu antijenleri bulunurken; böbrekte Rh antijen sunumu olmamasından kaynaklanmaktadır (87).

Transplant böbrek sağ veya sol iliak fossaya yerleştirilir. Donörden alınan sol böbrek alıcının genellikle sağ iliyak bölgesine yerleştirilir. Sağ greft böbrek de her iki fossaya yerleştirilebiliyor olsa da genellikle sol taraf tercih edilir.

1944 yılında araştırmacılar, yaptıkları çalışmada, organ transplantasyonunda görülen reaksiyonların immünolojik bir temele dayalı olduğunu kanıtlamışlardır. Daha sonraki çalışmalarda ise, ilk kez insan lökositlerinde doku uygunluk antijenlerini göstermeyi başarmışlardır. Bu antijenler “Doku Uygunluk Antijenleri” ya da “Transplantasyon Antijenleri” olarak adlandırılmıştır. İlk kez lökositlerde gösterilmiş olmalarından ötürü

“İnsan Lökosit Antijenleri” anlamına gelen “HLA: Human Leukocyte Antigens” kısaltması kullanılmaya başlanmıştır. Bu antijenler 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerinde yer alır. HLA sistemi anneden ve babadan alınan birer haplotipten oluşur (88). HLA Antijenlerinin en önemli kullanım yeri doku ve organ transplantasyonlarında

uygunluktur. Böbrek transplantasyonda önemli olan antijenler A, B ve DR antijenleridir.

### **2.6.5.2. Transplantasyon immünolojisi**

Alıcının grefte karşı immun cevabı birbirini izleyen aşağıdaki basamaklarla gerçekleşir

1. Yabancı antijenlerin tanınması
2. Antijenle ilişkili spesifik lenfositlerin aktivasyonu
3. Greft rejeksiyonu (89).

Rejeksiyon, herhangi bir organ transplantasyonunda alıcı immun sistemi tarafından grefte verilen immunolojik yanıttır. Allogreft rejeksiyonu hiperakut, akut, subakut ve kronik olarak sınıflanır. Allograft rejeksiyonu humoral (veya antikora dayalı), hücrenel (veya lenfositlere dayalı) veya her iki mekanizma ile meydana gelmektedir (90, 91).

Hiperakut rejeksiyon transplantasyon öncesi sensitizasyonla oluşmuş, anti HLA IgG antikorlarla oluşturulur ve vasküler reperfüzyonu takiben dakikalar içinde meydana gelir. Vasküler tromboz ve okluzyon esas patolojidir. İrreversibledir. Akut ve subakut rejeksiyon hücrelidir. Transplantasyon sonrası günler içinde gerçekleşir. Bu mekanizmada hedef parankim hücreleri ve vasküler endoteldir. İmmunsupresif ilaç dozu artırılarak greft rejeksiyonu geri çevrilebilir. Kronik rejeksiyon, nakilden aylar sonra immun ve/veya non immun nedenlerle gerçekleşir. Fonksiyone nefron sayısında giderek artan bir bozulma vardır. Herhangi bir tedavi ile geri dönüşü mümkün değildir. Fibrozis esas patolojidir (92, 93).

### **2.6.5.3. Donör Olma Koşulları**

Tabloda gösterildiği gibi değerlendirme, kapsamlı bir sağlık ve psikososyal değerlendirme içerir. Bu süreç bağışçyı korumak için etik ilkeler tarafından yönlendirilir. Bilgilendirilmiş onay vermek için, bağışçılar özgür olmalı, bağış kararını verebilmeli, bağış ile ilgili tüm bilgileri öğrenebilmeli ve potansiyel sonuçlarını yeterince kavrayabilmelidir (94).



Tablo 3. Donör Olma Koşulları (95)

	TEST	ESAS AMAÇ	KONTRENDİKASYONLAR
Genel sağlık özellikleri	Fiziksel değerlendirme; Rutin laboratuvar değerlendirmesi	Genel sağlık değerlendirmesi	Bulgular kötü sağlık riski taşıyorsa nakli ekibi vericiyi reddedebilir.
Böbrek yapısı ve fonksiyonu	GFR değerlendirilmesi; Mevcut veya önceki proteinüri veya hematüri veya her ikisi için tarama	Postdonasyon böbrek fonksiyonunun yeterli olup olmayacağını tahmin etmek; böbrek hastalığının taranması ve böbrek yapısının ve vasküler anatomisinin karakterize edilmesi	Kronik böbrek hastalığının kanıtı
Kardiyovasküler fonksiyon	Kan basıncı; Lipid taraması; Preoperatif stres testi	Kardiyovasküler sağlık değerlendirmesi; Operatif risk değerlendirmesi	Bulgular gelecekte kötü sağlık riski taşıyorsa nakli ekibi vericiyi reddedebilir.
Bulaşıcı hastalık riski	HIV, hepatit B ve C, sifiliz, tüberküloz için tarama; belirli bölgelere özgü enfeksiyonlar	Bağışlanan organ yoluyla enfeksiyon geçtiği takdirde bağışçının gelecekteki sağlığını veya bağışıklığı baskı altındaki kişiye zarar verebilecek hastalıkları belirlemek	Bulgular gelecekte kötü sağlık riski taşıyorsa nakli ekibi vericiyi reddedebilir.
Endokrin fonksiyon	Yüksek riskli hastalarda sıklıkla oral glikoz tolerans testi ile glisemik anormalliklerin değerlendirilmesi; vücut kitle indeksi	Diyabet olmadığını ve gelecekteki diyabet riskinin düşük olduğunu tespit için	Diyabet
Hematolojik ve onkolojik değerlendirmeler	Kan tiplendirme; koagülasyon; Yaşa uygun kanser taramasının gözden geçirilmesi	Alıcı ile kan grup uyumluluğunu sağlamak için; Kanama riskini değerlendirmek; Genel verici sağlığını teyit etmek ve bazı nadir durumlarda kanserin alıcıya bulaşmasını önlemek için	Kan uyumsuzluğu olan alıcı desensitizasyona veya verici değişimine ihtiyaç duyar; Tedavi edilmemiş malignite de kontrendikasyon oluşturur.
Aile öyküsü	Böbrek hastalığı; diyabet; kanser	Böbrek hastalığına genetik yatkınlığın değerlendirilmesi (örneğin, polikistik böbrek hastalığı);	Bulgular gelecekte kötü sağlık riski taşıyorsa nakli ekibi vericiyi reddedebilir
Psikososyal değerlendirmeler	Karar verme kapasitesini belirlemek için görüşme; Zihinsel sağlık geçmişi; Madde kötüye kullanma geçmişi; Sosyal destek, Bağışçının motivasyonlarının, değerlerinin ve anlayışının ayrıntılı değerlendirmesi	Donörün karar alma kapasitesini değerlendirmek; Donörün gelecekteki sağlık sorunları için risklerini değerlendirmek; donör için destek ve kaynakları değerlendirmek; Risklerin ve menfaatlerin anlaşılması	Zihinsel hastalık veya diğer sebeplerden ötürü, riskleri ve menfaatleri anlamama veya az bilgi sahibi olma

#### **2.6.5.4. İmmüsupresif Tedaviler**

Böbrek transplantasyonu son otuz yıldır, son dönem böbrek yetmezliği olan birçok hasta için tercih edilen tedavi yöntemidir. Transplantasyonun gelişip yaygınlaşması, immüsupresiflerin uygulanmasıyla mümkün olmuştur. Bu ilaçların kullanıma girmesi ile birlikte rejeksiyon sıklığı azalırken, greft sağ kalımı artmıştır. Doğru ve etkili dozdaki immüsupresif ile transplantasyon sonrası ilk yılda gelişen akut rejeksiyon sıklığı %25 civarındadır (96). Kullanılan ilaçlar arasında; kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, antiproliferatif ilaçlar (azotiopurin, mikofenolat mofetil), mTOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus), antitimosit globulin (ATG), muromonab (OKT3), alemtuzumab, rituksimab, anti interlökin 2 (IL-2) reseptör antikorları ve sitotoksik T-hücre immünglobulini yer almaktadır.

Sınıflanacak olursa tedavide kullanılan ilaçlar 4 gruba ayrılır;

1. Kortikosteroidler; prednisolon, metilprednisolon
2. Kalsinörin inhibitörleri; siklosporin, siklosporin mikroemülsiyon formu, takrolimus
3. Antiproliferatif ajanlar; mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum, azatioprin, sirolimus, everolimus
4. Antikorlar; at antitimosit globulini, tavşan antitimosit globulini muromonab-CD3, daklizumab, basiliksimab, rituksimab, alemtuzumab.

##### **2.6.5.4.1 Kortikosteroidler**

Transplantasyonun ilk günlerinden itibaren kullanılan önemli bir immüsupresif ajandır. Enfeksiyona yatkınlık, kilo artışı, katarakt, glukoz intoleransı, miyopati, su ve tuz tutulumuna bağlı ödem ve hipertansiyon, hiperlipidemi, osteopeni, aseptik nekroz ve büyümede duraklama en önemli yan etkileridir ve yakın takip gerektirir (97).

B ve T lenfositler, endotelial hücreler ve makrofajlar üzerindeki etkileriyle bağışıklık sistemini baskırlar. Interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-3 (IL-3), interlökin-6 (IL-6) ve interferon-alfa (IFN-alfa) transkripsiyonunu engellerler.

Kortikosteroidlerin kan konsantrasyonları monitorizasyon için yol gösterici değildir. Düzenli aralıklarla kan basıncının ölçülmesi, kan lipoprotein ve glukoz düzeylerinin takip edilmesi, kemik densitometrisi ölçülmesi (steroid kullanımına bağlı osteoporoz) ve yıllık oftalmolojik değerlendirme (katarakt, glokom açısından) genel olarak kabul gören yaklaşımdır (98, 99).

#### **2.6.5.4.2. Kalsinörin inhibitörleri**

Siklosporin-A ve Takrolimus olarak iki grup üyesi vardır. Allograft alıcılarda bağışıklık baskılaması için yaygın olarak kullanılan ilaçlardır (100).

##### **Takrolimus (FK506, TAC)**

Streptomyces Tsukubaensis'ten üretilen makrolid grubu antibiyotiktir. T lenfosit aktivasyonu ve IL-2 sentez inhibitörüdür. Nefrotoksite, nörotoksite, diyare, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon yapar. Metabolizasyonu karaciğerde sitokrom P-450 3A4 enzim sistemi üzerinden olur. Yapılan çalışmalarda siklosporine kıyasla takrolimus verilen grupta daha az akut rejeksiyon oranları ve allograft yaşam süresinin artışı saptanmıştır.

##### **Siklosporin A (CsA)**

Tolypocladium inflatum'dan üretilmiş peptid yapıda olan bir makroliddir. Siklofilin denilen spesifik T hücre yüzey reseptörlerine bağlanır ve hücre içinde girerek aktive olurlar. IL-2 yapım ve sekresyonunu inhibe ederek T hücrelerinin olgunlaşmasını ve aktivasyonunu durdurur. Çukur düzeyi (C0-ilaç almadan önceki) ve/veya ilaç alındıktan iki saat sonraki düzey (C2) takibi yapılmaktadır. En sık görülen yan etkileri; nefrotoksite, kılınma, gingival hipertrofi, hipertansiyon, hiperlipidemi, hepatotoksite, nörotoksite ve malignite gelişimidir (101). Hirsutizm, gingival hipertrofi, hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklıkla siklosporin tedavisinde takrolimustan daha sık görülür. Nörotoksite, alopesi ve nakil sonrası diyabet, takrolimus tedavisi ile siklosporinden daha sık görülür (102). Siklosporin A mikroemülsiyon formu daha iyi farmakokinetik profile sahiptir (103). Hem siklosporin A hem de takrolimus nefrotoksiktir. Kronik allograftta fonksiyon bozukluğu yapabilir (104). Voclosporin, solid organ nakli ve otoimmün hastalıkta incelenen yeni bir kalsinörin inhibitörüdür (105).

#### **2.6.5.4.3. Target of rapamycin (TOR) inhibitörleri**

Grup üyeleri sirolimus ve everolimumustur. m-TOR yolağındaki kalsiyum bağımlı ve bağımsız yolları bloklayarak T hücre proliferasyonu için gerekli sinyalleri inhibe ederler. Benzer etkilerini B hücreleri, endotelial hücreler ve tümör hücreleri üzerinde de gösterirler. Doza bağımlı ve reversible olan trombositopeni ve hiperkolesterolemi bilinen yan etkilerindedir (106-108). Sirolimus, intraselüler bir protein olan FKBP-12'ye bağlanır. Böylece mTOR'u inhibe eden bir immünosupresif kompleks meydana gelir.

Bu inhibisyon, sitokin aracılı T-hücreyi çoğaltmasını bastırır ve hücre döngüsünün G1'den S fazına progresyonunu durdurur (109, 110).



### 3. MATERYAL METOD

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen canlı veya kadavradan böbrek transplantasyonu yapılan ve iki yıllık düzenli takip süresini tamamlamış 59 (37 erkek, 22 kadın) hasta çalışmaya dahil edildi.

#### 3.1. Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- 18 yaşından büyük olması
- En az iki yıl önce böbrek transplantasyon olması ve düzenli olarak takiplerine gelmiş olması
- Böbrek transplantasyonundan hemen sonraki 2 yıllık laboratuvar verilerinin olması
- Transplantasyon öncesi panel reaktif antikor negatifliği
- Araştırmaya katılmak için gerekli gönüllü onam formunu okuyup kabul etmesi

#### 3.2. Araştırmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

- 18 yaşından küçük olması
- Böbrek transplantasyonundan sonraki 2 yıllık geçmişe yönelik düzenli laboratuvar verilerinin olmaması
- Gönüllü onam formunu okuyup çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olması

Hastanemiz elektronik hasta kayıt sisteminden geriye dönük olarak yaş, cinsiyet, özgeçmiş, etyolojik tanı, diyalize girip girmediği, diyalize girdiyse diyaliz tipi ve süresi, postoperatif diyabet gelişimi, postoperatif hipertansiyon, lenfosel oluşumu, nefrostomi takılıp takılmadığı gibi demografik bilgiler ve hemoglobin, lökosit, hematokrit, trombosit, serum glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, albümin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, parathormon düzeyleri, idrar mikroprotein kreatinin oranı, tacrolimus ilaç düzeyi, BK virüs ve Sitomegalovirüs (CMV) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), laboratuvar bulguları elde ettik. Bulgular iki kez kontrol edildi.

eGFR basitleştirilmiş MDRD formülü kullanılarak hesaplandı.  $GFR (mL/dk/1.73 m^2) = 186 \times (SKr)^{-1.154} \times (Yaş)^{-0.203} \times (eğer\ kadınsa\ 0.742) \times (eğer\ siyahi\ ise\ x\ 1.212)$ .

K/DQI klinik uygulama kılavuzları, normal bireylerde yetişkinlikte (30-40 yıl) 125 ml/dk tepe seviyesine ulaşıldıktan sonra GFR'nin 1 ml/dk/yıl azaldığını göstermektedir. Bu nedenle bundan daha büyük bir azalma, eğimi kötüleşen hastalar (eğim -1 ml/dk/yıldan daha negatif), 1 ml/dk/yıldan daha fazla bir artış ise fonksiyonları eğimi iyileşen hastalar (+1 m/dk/yıldan daha pozitif), her iki eğim arasında kalan değerler ise eğimi stabil hastalar (>-1 ile ≤+1) gösterir. Her hasta için çalışma süresi boyunca eGFR düşüş hızı (eğim) (mL/dak-1/1.73 m<sup>2</sup>-1/yıl-1) lineer regresyon analizi ile belirlendi.

Bu üç aşamadaki (eğimi kötüleşen, stabil, eğimi iyileşen) hastalar hemoglobin, lökosit, hematokrit, trombosit, serum glukoz, BUN, kreatinin, albümin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, parathormon düzeyleri, idrarda mikroprotein kreatin oranı, tacrolimus ilaç düzeyi, BK virüs (BKV) ve CMV PCR, eGFR bulguları ile karşılaştırıldı.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS for Windows yazılımı kullanıldı. Nicel değişkenlere ilişkin verilerin tanımlanmasında ortalama (ort) ±, standart sapma (sd); nitel değişkenlere ilişkin verilerin tanımlanmasında ise sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı.

Nicel değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk normallik testi ile test edildi. Normallik testinin sonucuna göre iki grubun nicel verilerinin karşılaştırılmasında Unpaired t Testi ve Mann-Whitney U Testi; ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis Varyans Analizi ve nicel değişkenler arasında ilişkinin olup olmadığı Pearson ve Spearman Korelasyon Analizi ile test edildi.

Nitel değişkenlerin istatistiksel analizi Pearson Ki-Kare ve Monte Carlo Ki-Kare testi ile yapıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değerler ortalama ± standart sapma ve çift taraflı p değerleri <0,05 olarak ifade edildi. Her hasta için çalışma süresi boyunca eGFR düşüş hızı (eğim) (mL/dak-1/1.73 m<sup>2</sup>-1/yıl-1), her bir çalışma hastasının üçer ay arayla alınan dokuz eGFR değeri kullanılarak lineer regresyon analizi ile belirlendi.

Eğim belirleyicileri çok değişkenli regresyon analizleri kullanılarak değerlendirildi. Geriye doğru kademeli çoklu regresyon analizinde aşağıdaki bağımsız değişkenler seçilerek dikkate alındı: hipertansiyon, ilk yıl takrolimus düzeyi, ortalama takrolimus düzeyi, yaş, serum albumin düzeyleri modele alındı.

### **3.4. Araştırma İzni ve Etik Kurul**

Çalışmaya başlanmadan önce İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvuruldu ve izin alındı (Etik kurul protokol no: 2017/27-6).



## 4. SONUÇLAR

Yüz yetmiş sekiz hasta tarandı. Çalışmaya toplam 59 hasta dahil edildi. Hastaların 37'si erkek, 22'si kadındı. Transplantasyon öncesi hastaların 27'si hemodiyaliz (%45.7) programında, 12'si periton diyalizi (%20.33) programında olduğu tespit edildi. Hastaların 20'sine (%33.8) ise preemtif transplantasyon yapıldığı belirlendi. Kronik böbrek yetmezliği etyolojisi; otozomal dominat polikistik böbrek hastalığı 5 (%8.4), taş hastalığı 5 (%8.4), hipertansiyon 9 (%15.2), diyabetes mellitus 6 (%10.1), glomerülonefrit 8 (%13.5), nörojen mesane 2 (%3.38) hasta olarak tespit edildi. 24 hastada (%40.6) ise birincil böbrek yetmezliği etyolojisi tespit edilemedi. Transplantasyonların 42'si (%71.1) canlı, 17'si kadaverik (%28.9) olarak yapılmıştı. Hastaların böbrek vericileri sorgulandığında 8'inde (%13.5) annesi, 7'sinde (%11.86) babası, 6'sında (%10.1) eşi, 9'unda (%15.2) kardeş, 1'inde çocuğu (%1.69), 10'unda ise (%16.94) diğer (dayı, kuzen, yeğen vs) tespit edildi. Hastaların hepsi takrolimus, mikofenolat mofetil/sodyum ve prednizolon tedavi protokolinde idi.

Hastaların yaş ortalaması ve demografik özellikleri, ortalama lökosit değerleri, hemoglobin değerleri, hematokrit değerleri, trombosit değerleri, kan üre azotu, serum glukoz, kreatinin albümin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, takrolimus, ilk yıl ortalama takrolimus, ikinci yıl ortalama takrolimus düzeyleri, idrarda mikroprotein/kreatinin oranları, ortalama glomerüler filtrasyon hızları, ilk yıl glomerüler filtrasyon hızları, ikinci yıl glomerüler filtrasyon hızları Tablo 4' de gösterilmiştir.

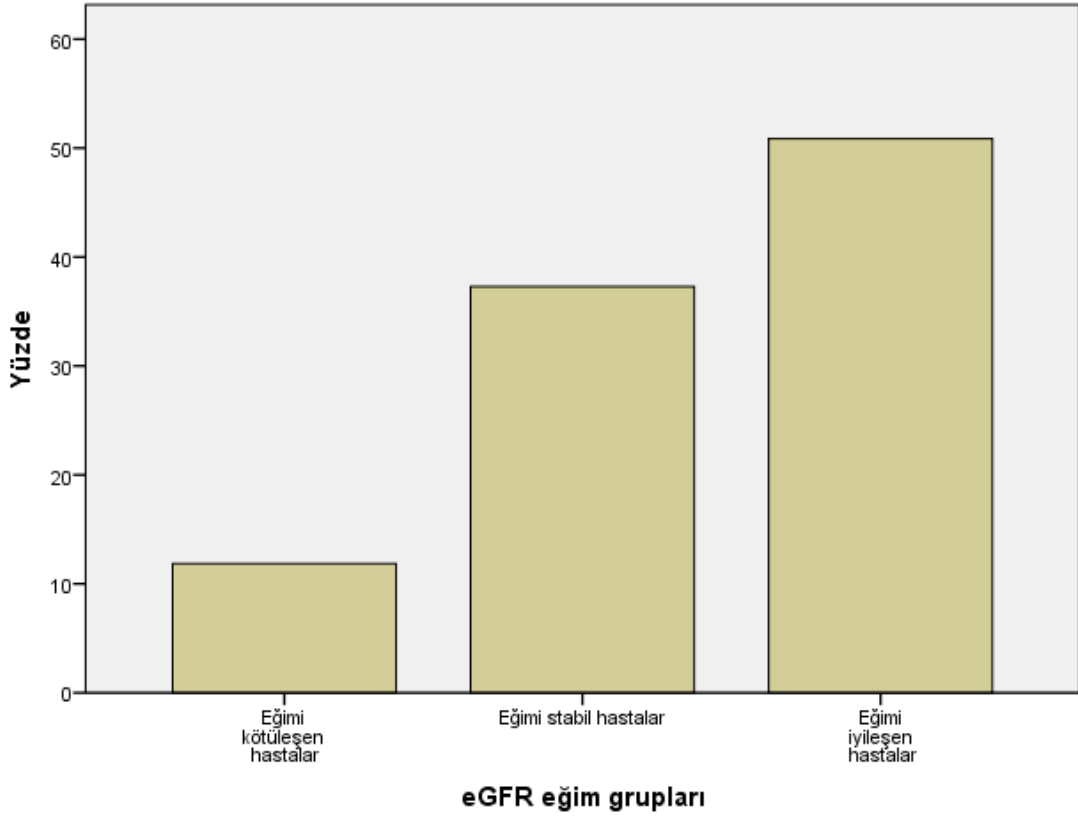


Tablo 4. Hastaların Demografik Özellikleri

	Ortalama standart sapma	±
Yaş (yıl)	43.3	± 12.6
Ort. lökosit ( $10^9/L$ )	9.4	± 10.9
Ort. hemoglobin (g/dL)	14.6	± 1.8
Ort. hematokrit (%)	42.1	± 6.4
Ort. trombosit ( $10^9/L$ )	253.1	± 68.3
Ort. glukoz (mg/dL)	90.2	± 27.7
Ort. kan üre azotu (mg/dL)	22.1	± 9.6
Ort. kreatinin (mg/dL)	1.6	± 0.7
Ort. albumin (g/dL)	3.9	± 0.2
Ort. sodyum (mmol/L)	137.3	± 3.0
Ort. potasyum (mmol/L)	4.3	± 0.4
Ort. kalsiyum (mg/dL)	9.8	± 1.3
Ort. fosfor (mg/dL)	3.2	± 0.4
Ort. idrarda mikroprotein/kreatinin (mg/dL)	316.4	± 201.2
Ort. takrolimus (ng/mL)	7.3	± 0.9
Ort. glomerüler filtrasyon hızı (mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	67.8	± 22.0
İlk yıl glomerüler filtrasyon hızı (mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	65.6	± 21.7
İkinci yıl glomerüler filtrasyon hızı (mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	70.6	± 23.8
İlk yıl takrolimus (ng/mL)	8.06	± 1.19
İkinci yıl takrolimus (ng/mL)	6.19	± 1.2
Eğim	1.28	± 2.5

Not: Ortalama değerler iki yıl boyunca, üçer aylık aralıklarla yapılan dokuz ölçümün ortalaması olarak alındı.

Ort. : Ortalama



**Şekil 1.** eGFR Eğim Değişimlerine Göre Hastalar

eGFR eğimi kötüleşen hastaların, stabil hastaların ve eğimi iyileşen hastaların yaş ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 5'de gösterilmektedir. Ortalama değerler iki yıl boyunca, geçmişe yönelik üçer aylık aralıklarla yapılan dokuz adet ölçümün ortalaması olarak alındı. Elli dokuz hastanın 7'sinde (%11.8) ilerleyici fonksiyon kaybı, 22'sinde (%37.2) stabil, 30 hastada (%50.8) eğimi iyileşen eGFR eğimi saptandı (Şekil 1). Ortalama eGFR eğimi  $1.28 \pm 2.5$  ml/dk/yıl olarak saptandı.

Eğimi kötüleşen hastaların yaş ortalaması ( $32.1 \pm 12.8$  yıl) ile stabil hastaların ( $47.6 \pm 12.2$  yıl) ve eğimi iyileşen hastalar ( $42.8 \pm 11.5$  yıl) yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptandı. Eğimi kötüleşen hastalarda anlamlı olarak diğer hastalara göre (stabil ve eğimi iyileşen hastalar) ortalama yaş daha düşüktü ( $p=0.014$ ).

Eğimi kötüleşen hastalar ile stabil hastalar ve eğimi iyileşen hastalar arasında ortalama lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, kan üre azotu (BUN), ortalama serum glukoz, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor düzeyleri, ortalama idrar mikroprotein/kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ); ancak eğimi kötüleşen hastaların ortalama serum kreatinin düzeyleri ( $1.8 \pm$

0.5 mg/dL), eğimi iyileşen gruba ( $1.3 \pm 0.3$  mg/dL) göre daha yüksekti ( $p=0.013$ ). Ortalama serum albümin düzeyleri de eğimi kötüleşen hastalarda ( $4.1 \pm 0.3$  g/dL) stabil ( $3.9 \pm 0.2$  g/dL) ve eğimi iyileşen hastalara ( $3.9 \pm 0.2$  g/dL) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p= 0.042$ ).

Hastaların immunsupresif olarak kullandığı tacrolimusun ilk yıl ve ikinci yıl ortalama serum düzeyleri ve iki yıllık ortalama serum düzeyleri karşılaştırıldığında; eğimi kötüleşen hastalarda ilk yıl takrolimus düzeyi ( $7.2 \pm 1.0$  ng/mL), stabil hastalardan ( $7.8 \pm 1.4$  ng/mL) ve eğimi iyileşen hastalardan ( $8.5 \pm 0.9$  ng/mL) istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ( $p=0,022$ ); 2 yıllık ortalama takrolimus düzeyi de eğimi kötüleşen hastalarda ( $6.5 \pm 0.9$  ng/mL), stabil ( $7.1 \pm 0.9$  ng/mL) ve eğimi iyileşen hastalara göre ( $7.5 \pm 0.8$  ng/mL) anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0.043$ ); ikinci yıl ortalama takrolimus düzeyleri arasında ise hastalar arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Hastalar arasında ortalama glomerüler filtrasyon hızları karşılaştırıldığında eğimi iyileşen hastalarda en yüksek ( $75.6 \pm 15.81$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>), eğimi stabil hastalarda ( $57.8 \pm 25.1$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) en düşük hız olarak hesaplandı ( $p= 0.011$ ). Eğimi kötüleşen hastalar ( $66.2 \pm 24.6$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) ile diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Gruplar arası ortalama eğim istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi (eğimi kötüleşen hastalarda:  $-3.02 \pm 1.7$  mL/dak/yıl, stabil grupta:  $0.1$  mL/dak/yıl, eğimi iyileşen hastalarda:  $3.1 \pm 1.7$  mL/dak/yıl olarak hesaplandı ( $p= 0.000$ ).

Tablo 5. Eğimi Kötüleşen Hastalar, Stabil Hastalar ve Eğimi İyileşen Hastaların Özellikleri, Yaş ve Laboratuvar Karşılaştırılması

	Eğimi Kötüleşen hastalar n: 7	Stabil hastalar n: 22	Eğimi iyileşen hastalar n: 30	p
Yaş (yıl)	32.1 ± 12.8	47.6 ± 12.2	42.8 ± 11.5	<b>0.014 (1-2)</b>
Ort. lökosit (10 <sup>9</sup> /L)	9.3 ± 1.4	7.7 ± 1.6	10.7 ± 15.2	>0.05
Ort. hemoglobin (g/dL)	14.1 ± 2.2	14.6 ± 1.9	14.7 ± 1.7	>0.05
Ort. hematokrit (%)	39.6 ± 5.7	42.7 ± 7.1	42.2 ± 6.0	>0.05
Ort. trombosit (10 <sup>9</sup> /L)	292.0 ± 94.2	246.4 ± 68.9	248.9 ± 60.3	>0.05
Ort. glukoz (mg/dL)	80.5 ± 6.0	97.6 ± 34.3	87.0 ± 24.4	>0.05
Ort. kan üre azotu (mg/dL)	22.2 ± 7.98	25.1 ± 12.9	19.9 ± 6.1	>0.05
Ort. kreatinin (mg/dL)	1.8 ± 0.5	1.8 ± 0.9	1.3 ± 0.3	<b>0.013 (1-3)</b>
Ort. albumin (g/dL)	4.1 ± 0.3	3.9 ± 0.2	3.9 ± 0.2	<b>0.042 (1-3,2-3)</b>
Ort. sodyum (mmol/L)	135.6 ± 5.97	137.5 ± 1.4	137.6 ± 2.9	>0.05
Ort. potasyum (mmol/L)	4.4 ± 0.2	4.3 ± 0.5	4.2 ± 0.3	>0.05
Ort. kalsiyum (mg/dL)	11.1 ± 3.6	9.7 ± 0.6	9.6 ± 0.4	>0.05
Ort. fosfor (mg/dL)	3.4 ± 0.5	3.3 ± 0.5	3.2 ± 0.4	>0.05
Ort. İdrarda mikroprotein /kreatinin (mg/dL)	303.07 ± 229.5	337.1 ± 213.2	304.3 ± 191.4	>0.05
Ort. glomerüler filtrasyon hızı (mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	66.2 ± 24.6	57.8 ± 25.1	75.6 ± 15.81	<b>0.011 (2-3)</b>
Eğim	-3.02 ± 1.7	0.1 ± 0.5	3.1 ± 1.7	<b>0.000 (1-3,2-3,2-3)</b>
İlk yıl takrolimus (ng/mL)	7.2 ± 1.0	7.8 ± 1.4	8.5 ± 0.9	<b>0.022 (1-3)</b>
İkinci yıl takrolimus (ng/mL)	5.7 ± 1.4	6.2 ± 1.0	6.3 ± 1.4	>0.05
Ort. takrolimus (ng/mL)	6.5 ± 0.9	7.1 ± 0.9	7.5 ± 0.8	<b>0.043 (1-3)</b>

Ort. : Ortalama

Eğimi iyileşen hastalar ların eğimi : +1 ml/ dk /yıl; Stabil hasta eğimi: -1 ve +1 ml/dk/yıl; eğimi kötüleşen hastalar hastaların eğimi: -1 ml/dk/ yıldan daha az

Eğim ile çalışılan tüm ölçümlerin korelasyon analizi Tablo 6' da gösterilmiştir. Eğim ile çalışılan ölçümlerden ilk yıl ortalama serum takrolimus, (r= 0.304\*, p= 0.024), 2 yıllık ortalama takrolimus (r= 0.307\*, p= 0.023), ikinci yıl glomerüler filtrasyon hızı (r= 0.434\*\*, p= 0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu. eGFR eğimi ile ortalama serum albümin (r= -0.265\*, p= 0.043) ve potasyum düzeyleri (r= -0.259\*, p= 0.047) arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon tespit edildi.

Tablo 6. Eğitim ile Çalışılan Parametrelerin Korelasyonu

Eğitim	r	p
Ort. glomerüler filtrasyon hızı (mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	0.215	0.102
İlk yıl takrolimus (ng/mL)	0.304*	<b>0.024</b>
İkinci yıl takrolimus (ng/mL)	0.135	0.327
Ort. takrolimus (ng/mL)	0.307*	<b>0.023</b>
İkinci yıl glomerüler filtrasyon hızı (mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	0.434**	<b>0.001</b>
İlk yıl ortalama glomerüler filtrasyon hızı	0.013	0.923
Ort. idrarda mikroprotein/kreatinin (mg/dL)	0.011	0.933
Ort. fosfor (mg/dL)	-0.080	0.547
Ort. kan üre azotu (mg/dL)	-0.093	0.485
Ort. kreatin (mg/dL)	-0.228	<b>0.083</b>
Ort. albumin (g/dL)	-0.265*	<b>0.043</b>
Ort. sodyum (mmol/L)	0.011	0.937
Ort. potasyum (mmol/L)	-0.259*	<b>0.047</b>
Ort. kalsiyum (mg/dL)	-0.215	0.102
Ort. lökosit (10 <sup>9</sup> /L)	0.000	0.997
Ort. hemoglobin (g/dL)	0.028	0.834
Ort. hematokrit (%)	-0.002	0.988
Ort. trombosit (10 <sup>9</sup> /L)	-0.125	0.346
Ort. glukoz (mg/dL)	0.092	0.487

Tablo 7’ de hastaların cinsiyete göre gruplar arasındaki dağılımı ve transplantasyon sonrası gelişen cerrahi ve tıbbi komplikasyonların sınıflandırılması gösterilmiştir. Hastalar lenfösel gelişimi, lenfösel boşaltım ihtiyacı, nefrostomi takılması ve postoperatif hipertansiyon gelişmesi yönünden incelendi.

Eğimi kötüleşen hastaların %71.4’ü (5 hasta), stabil hastaların %63.6’sı (14 hasta), eğimi iyileşen hastaların %60’ı (18 hasta) erkek idi ve istatistiksel olarak cinsiyete göre anlamlı farklılık yoktu (P= 0.93). Eğimi kötüleşen hastaların %42.9 (7 hasta), stabil %31.8 (9 hasta), eğimi iyileşen hastalarının %30’unda (19 hasta) lenfösel gelişimi mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p= 0.85). Eğimi kötüleşen hastaların %14.3 (1 hasta), stabil hastaların %0 (0 hasta), eğimi iyileşen hastaların %13.3 (4 hasta)’ üne nefrostomi takılmıştı, nefrostomi takılması açısından farklılık

saptanmadı (p= 0.22). Eğimi kötüleşen hastaların %42.9 (3 hasta), stabil hastalarda %4.5 (1 hasta), eğimi iyileşen hastaların %6.7 (2 hasta) de operasyon sonrası hipertansiyon gelişmişti ve hipertansiyon görülme sıklığı eğimi kötüleşen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fazla idi (p= **0.020**).

Eğimi kötüleşen hastaların %14.3 (1 hasta), stabil hastaların %9.1 (2 hasta), eğimi iyileşen hastaların %6.7 sinde (2 hasta)' ünde PCR ile BK virus pozitiflenmesi saptandı. Ancak bu hastaların hepsinde virus kopya sayısı 500 ün altında idi. Eğimi kötüleşen hastaların %28.6'sı (2 hasta), stabil hastaların %9.1'i (2 hasta), eğimi iyileşen hastaların %10'unda (3 hasta) PCR ile CMV virus pozitiflenmesi saptandı. Ancak bu hastaların hepsinde virus kopya sayısı 300 ün altında idi.

Tablo 7. Transplantasyon Yapılan Hastaların Cinsiyete Göre Gruplar Arasındaki Dağılımı ve Transplantasyon Sonrası Gelişen Cerrahi ve Tıbbi Komplikasyonların Sınıflandırılması

	Eğimi			p
	kötüleşen hastalar n: 7	Stabil hastalar n: 22	Eğimi iyileşen hastalar n: 30	
Kadın hastalar	2 (%28.6)	8 (%36.4)	12 (%40)	0.93
Nefrostomi takılmış hastalar	1(%14.3)	0 (%0)	4 (%13.3)	0.22
Lenfösel gelişen hastalar	7(%42.9)	9 (%31.8)	19 (%30)	0.85
Lenfösel boşaltımı yapılan hastalar	0 (%0)	3 (%13.6)	6 (%20)	0.37
Postoperatif hipertansiyon gelişen hastalar	3 (%42.9)	1 (%4.5)	2 (%6.7)	<b>0.02</b>
BK virus PCR	1 (%14.3)	2(%9.1)	2(%6.7)	0.36
CMV PCR	2 (%28.6)	2(%9.1)	3(%10)	0.22

Çoklu regresyon analizinde eGFR eğiminin belirleyicileri posttransplantasyon sonrası gelişen hipertansiyon ve ilk yıl ortalama serum tacrolimus düzeyleri olarak

saptandı. Çoklu regresyon analizi modelinde yaş, ortalama serum tacrolimus, serum albumin düzeyleri model dışı kaldı (Tablo 8). İstatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenler hipertansiyon ( $\beta = -0.393$ ,  $p=0.002$ ) ve ilk yıl takrolimus düzeyi ( $\beta=0.320$ ,  $p=0.010$ ) olarak belirlendi.

Tablo 8. Eğimi Etkileyen Faktörler (Çoklu Regresyon Analizi)

Değişkenler		$R^2 : 0.247$	
Bağımlı	Bağımsız	$\beta$	P
Eğim	Hipertansiyon mm/Hg	-0.393	0.002
	İlk yıl takrolimus ng/mL	0.320	0.010

R2: çoklu determinant katsayısı.

Modelde yaş, ortalama serum takrolimus, albumin düzeyleri dışlanan değişkenlerdir.

## 5. TARTIŞMA

Yeni immünsüpresif ilaçlar, böbrek naklinde reddedilme insidansını azaltmış ve kısa süreli greft sağkalımını arttırmıştır (111, 112). Transplantasyondan hemen sonra ölçülen serum kreatinin greft fonksiyonunun ve greft sağ kalımının önemli bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (113). Bununla birlikte, serum kreatinin greft fonksiyonunun tek başına değerlendirilmesinde yeterli bir endeks değildir. The Kidney Disease Quality Initiative (K/DOQI) kılavuzu (114), primer böbrek hastalıklarında, kreatinin klirensi (eCrCl) veya yaş, cinsiyet ve ırk gibi değişkenleri kullanarak hesaplanan glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) ile greft fonksiyonunu ölçmeyi önermektedir. Ancak, klinisyenler tarafından, tek bir eGFR değerinin, bir böbrek fonksiyonu hakkında yeterli ve eksiksiz bilgi sağlayamayacağı iyi bilinmektedir. Hasta takiplerinde eGFR değerlerindeki değişiklik olup olmadığının değerlendirilmesi önemlidir.

Böbrek transplantasyonundan sonraki ilk yıldaki böbrek fonksiyonunun uzun süreli greft sağ kalımını etkileyebilecek önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir (111, 115). Tahmin edilen glomerüler filtrasyon oranı (eGFR), böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır ve eGFR'deki negatif yöndeki değişikliklerin böbrek yetmezliğinin ilerlemesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (116, 117).

Günümüzde mevcut tedaviler ile transplantasyondan sonraki ilk bir yıldaki greft fonksiyonlarında bozulma oranı azalmasına rağmen, uzun süreli böbrek greft sağkalımında orantılı bir iyileşmeye dönüşmemiştir. Hücresel veya antikor aracılı rejeksiyon, de novo/rekürren glomerüler hastalıklar gibi spesifik hastalıklar, renal greft başarısızlığının birincil nedenleri olarak tanımlanmıştır (118-121). Bu spesifik hastalıkları önleyememe ya da tedavi edememe, muhtemelen uzun süreli böbrek greft sağkalımında yetersiz iyileşme ile ilişkilidir. Organ transplantasyonundaki araştırmaların zorluklarından biri, bu spesifik hastalıkları yeterince teşhis edebilen ve klinik çalışmalarda son noktalar olarak kullanılabilen belirteçlerin tanımlanmamasıdır. Ayrıca, daha önce yapılmış birçok çalışma, kullanılacak böbrek grefti fonksiyon kayıp belirteçleri saptamayı denemiştir (122-124).



Böbrek naklinden sonraki ilk yıl boyunca seri eGFR ölçümlerinin prognostik değerini anlamak önemlidir, çünkü bunlar böbrek transplant alıcılarında kolaylıkla ve noninvaziv olarak elde edilebilmektedir.

GFR'deki değişikliklerin izlenmesi, böbrek hastalığının (K/DOQI) ilerlemesini değerlendirmek için önerilen yöntem olarak belirlenmiştir. eGFR KBH ilerlemesinin izlenmesinde ve böbrek transplantasyon hastalarının fonksiyonlarının takibinde kullanılır. Biz de çalışmamızda düzenli olarak takiplerine gelen böbrek transplantasyon hastalarında post operatif ilk 2 yıldaki eGFR düzeylerindeki değişiklikleri lineer regresyon slope metodu ile hesapladık. Çalışmamızda her hasta için eğim eGFR değişimini (ml/dak-1 1.73 m<sup>2</sup>-1 yıl-1) hesaplamak için tüm eGFR değerlerini kullanarak lineer regresyon analizi ile saptadık. K/DQI klinik uygulama kılavuzları normal erişkinlerde erişkin dönemde (30-40 yaş), 125ml/dk tepe noktasına eriştikten, sonraki GFR nin yılda 1ml/dk azaldığını bildirmektedir. Bu nedenle eGFR da bundan daha büyük bir azalma, bir eğimi kötüleşen (eğim -1 ml'den daha negatif) dk/yıl, sabit fonksiyon (-1 ila + 1) veya daha fazla bir artış göstermesi durumunda, eğimi iyileşen, yani, +1.0 ml/dak/yıldan daha büyük) olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda hastaların % 11.8'inde (7 hasta) ilerleyici fonksiyon kaybı, %37.2'sinde (22 hasta) stabil fonksiyon, %50'sinde (30 hasta) fonksiyonlarda iyileşme saptadık.

Bu üç farklı eğimi olan hastalar arasında ortalama lökosit, hemoglobin, hematokrit, platelet, serum glukoz, kan üre azotu (BUN), sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, idrar mikroprotein/kreatinin, ikinci yıl ortalama serum takrolimus düzeyleri arasında fark yoktu (p>0.05). eGFR eğimi kötüleşen (İlerleyici böbrek fonksiyon kaybı olan) hasta grubunda ortalama yaş diğer iki grup üyelerine göre (stabil ve eğimi iyileşen grup) daha gençti (32.1 ± 12.8 yıl), ve ilk yıl ortalama takrolimus düzeyi daha düşüktü (eğimi kötüleşen hasta grubunda: 7.2±1.0 ng/mL, stabil eğim grubunda 7.8±1.4 ng/mL, eğimi iyileşen grupta 8.5±0.9 ng/mL ve yine iki yıllık ortalama takrolimus düzeyi de daha düşüktü (6.5±0.9, 7.1±0.9 7.5±0.8 ng/mL), ortalama kreatin düzeyleri ise daha yüksekti (1.8±0.5, 1.8±0.9, 1.3±0.3 mg/dL) (p<0.05).

Böbrek transplantasyonu son evre böbrek hastalığı (SDBY) için başarılı bir tedavidir; ancak transplantasyon sonrası ilk yıl (125) sonrasında yılda % 3–5'lik bir greft yetmezliği görülmektedir. Yetmezlik için yüksek riskli olan greftlerin erken teşhis edilmesi, uzun vadeli sonuçları iyileştirmek için stratejiler geliştirmek için açık bir ön şarttır (126, 127).

Donör spesifik antikor, subklinik intragraft inflamasyonu, tekrarlayan hastalık ve polyomavirüs enfeksiyonu, kısalmış greft sağkalımı ile ilişkilendirilmiştir (111, 128, 129). Altta yatan nedenden bağımsız olarak, greft başarısızlığına giden yol tipik olarak fonksiyonel bir düşüş periyodundan önce gelir. Birçok çalışma greft fonksiyonu ile takip eden kayıp arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir, ancak bunların çoğunluğu, transplantasyon sonrası ilk yıl içerisinde (111, 129, 130) tek bir fonksiyonel ölçüm ile greft başarısızlık oranlarını ilişkilendirmeye odaklanmıştır. Bu çalışmalar transplant ilk yılındaki ( $\leq 1$  yıl) düşük allogreft fonksiyonunun daha sonraki greft başarısızlığı riski ile ilişkili olduğunu gösterse de, uzun süreli takiplerde düşük başlangıç greft fonksiyonu ile transplantların devam eden yıllık % 3–5'lik kaybı ile yakın ilişkiyi her zaman göstermemektedir. Örneğin, Magott-Proceleweska ve arkadaşları 6. aydaki eGFR MDRD 40 ml/dk' nın altında olan hastalarda greft kaybı riskinin artmış olmasına rağmen, bu greftlerin% 33'ünün de ise 2 yıl boyunca eGFR iyileşme göstererek %94'lük 5 yıllık greftle hayatta kalma gösterdiğini bildirmişlerdir (131).

Transplantasyondan sonraki 1 yıldaki tek bir eGFR MDRD değeri, daha sonraki hayatta kalmanın önemli ölçüde azaldığı bir erken greft fonksiyon seviyesini belirlemek için kullanıldı. Bu cut-off değeri olan eGFR MDRD alıcıları için, greft fonksiyonel stabilitesini (eGFR eğimi) belirlemek için tüm mevcut eGFR MDRD ölçümlerini transplant sonrası 1 ve 2 yıl arasında kullandık. Hasta başına çok sayıda serum kreatinin ölçümü kullanan MDRD (ve diğer formüle dayalı yaklaşımlar) tarafından eGFR eğilimlerinin analizi, böbrek nakli alıcılarında tahmini ve gerçek GFR ölçümleri arasındaki bilinen farklılıklara rağmen önemli prognostik bilgi sağlar.

Takrolimus (TAC) gibi kalsinörin inhibitörleri (KNİ), immünosüpresan rejimlerinin bel kemiğidir ve tüm böbrek transplantasyonlarının (132) %80'inden fazlasında kullanılmaktadır. Bu ajanların geniş kullanımına rağmen, transplante allogreftlerin reddedilmesini önlemek için 3 aydan sonra en uygun serum tacrolimus kan hedefi belirsizdir. Çoğu klinik, ret serbest böbrek nakli alıcılarında nakil sonrası 2-3 ay arasında TAC maruziyetini azaltmaktadır. Uluslararası kılavuzlara göre, bu uygulamanın ardındaki kanıtlar düşük kalitededir.

KNİ'lerin uzun dönem istenmeyen yan etkilerini “kronik KNİ nefrotoksitesisi” olarak bilinen renal allogreft ve diğer KNİ ile ilişkili yan etkilerle sınırlamak için doz azaltma kavramı getirilmiş olmakla birlikte, günümüzde çoğu geç greft kaybının bir immünolojik olay nedeni ile olduğunu gösteren bulgularda mevcuttur (132 -136).

Halen, kronik KNİ nefrotoksisitesinin varlığı, sahada birçok araştırmacı tarafından tartışılmaktadır (137, 138).

Laskow ve arkadaşları, transplant sonrası ilk 6 ayda düşük TAC çukur düzeylerinin artmış AR riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu, TAC maruziyetinin ve AR'nin transplant sonrası ilk 3 ayda (139 - 141) ilişkili olduğu bilgisi yeni bir bulgu değildir (139-141).

Akut rejeksiyonu önlemek için TAC kullanan ilk çalışmalar, ilk 3 ayda 10-20 ng/mL ve bundan sonra 5–15 ng/mL gibi hedefleri kullanmıştır (142). Buna dayanarak, TAC çukurlarını transplantasyondan yaklaşık 3 ay sonra azaltmak için standart bir uygulama haline gelmiştir. TAC çukurlarının azaltılmasının 3 öncesi gerek ve gerekse 3 aydan sonra daha da önemlisi, temel olarak KNİ ile ilişkili nefrotoksisite ve uzun süreli allogreft disfonksiyonunu (143) önleme isteğine dayanır. Bununla birlikte, kronik KNİ nefrotoksisitesinin varlığı tartışmalıdır (137, 144, 145); ancak erken reddedilme allogreft kaybı için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Çok düşük veya çok erken azalmış TAC dip seviyeleri Kronik KNİ ile ilişkili nefrotoksisitede azalma olmakla birlikte herhangi bir potansiyel kazanımı da sağlamamaktadır. Artık büyüyen bir kanıt, en geç greft kaybının immünolojik etkilere, yani geç rejeksiyona bağlı olduğunu ve kronik KNİ nefrotoksisitesine bağlı olmadığını göstermektedir. 171 hastanın % 35'inde KNİ ile ilişkili kronik nefrotoksisite (135) tanısı konan biyopsi saptanmıştır. Ancak, bu kronik KNİ nefrotoksisitesi bu çalışmada allogreft yetmezliğini etkilememiştir (135).

TAC (139, 140) 3 farklı dozda 1996-97'de yayınlanan ilk randomize çalışmalar transplant sonrası ilk yıl boyunca 5–15 ng/mL'lik bir terapötik çukur aralığının, daha yüksek çukur düzeylerine kıyasla maksimum fayda ve en az yan etkilere sahip olduğunu gösterdi. Aynı deneme verilerini kullanarak, Kershner ve arkadaşları (141), daha yüksek TAC çukur seviyelerinin (26–40 ng/ml aralığında) daha yüksek kreatinin ve renal olmayan KNİ yan etkilerinin görülme pahasına transplant sonrası reddedilme insidansı oranının daha düşük olduğunu gösterdi. Aksine, şu anda TAC çukuru hedefleri 8–15 ng/mL arasındadır ve transplant sonrası 0-3 ay genellikle iyi tolere edilir. Bizim çalışmamız, transplantasyondan sonraki ilk yıl içinde daha fazla doz azaltmanın, eGFR'deki artmış azalması nedeniyle tüm hastalar için en uygun zaman olmayabilir. Naesens ve diğ. Ayrıca, transplant sonrası 3 ay ile 12 ay arasındaki sonra düşük ortalama TAC düzeylerinin, transplant sonrası nakildeki (146) protokol biyopsilerinde kroniklik skorlarında daha yüksek artış ile bağımsız olarak ilişkili olduğu belirtilmiştir.

ELITE Senfoni çalışmasında (147), transplant sonrası ilk yıl boyunca düşük TAC çukur seviyeleri hedeflendi (3-7 ng/mL); bununla birlikte, çalışma hastaları ortalama 6–8 ng/mL taban seviyesinin daha üzerinde değerlere ulaşmıştır. Ayrıca, TAC çukur seviyeleri çalışma süresi boyunca önemli ölçüde değişmemiştir çünkü seviyeler 3 ayda düşmemiştir; Hastaların% 30-40'ı hedefin üzerinde kalmıştır (148). Bu, ELITE çalışmasında TAC grubunun neden artmış AR riskiyle ilişkili olmadığını kısmen açıklayabilir, bu da orta TAC çukuru hedefinin (7ng/mL) 3 ay azalmadan kabul edilebilir olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda çoklu regresyon analizinde eGFR eğiminin belirleyicileri yaş ve ilk yıl ortalama serum tacrolimus düzeyleri idi. Çoklu regresyon analizi modelinde yaş, ortalama serum tacrolimus, serum albumin düzeyleri model dışı kaldı. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenler hipertansiyon ( $r = -0.393$ ,  $p = 0.002$ ) ve ilk yıl takrolimus düzeyi ( $r = 0.320$ ,  $p = 0.010$ ) olarak belirlendi. Postoperatif dönemde hipertansiyon gelişimi kalsinörün inhibitörlere bağlı olabileceği gibi renal arter darlığına bağlı olarak da gelişebilmektedir. Çalıştığımız hasta grubunda ilk yıl takrolimus düzeylerinin düşük olması ile GFR de kötüleşme saptanması takrolimus ilişkili hipertansiyondan ziyade renal arter stenozu ilişkili hipertansiyonu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda özellikle ilk yıl tacrolimus düzeylerinin düşük olmasının ve postoperatif dönemde hipertansiyon gelişiminin eGFR de eğimini belirleyicileri olduğunu saptadık. İlk yıl takrolimus düzeylerini yüksek tutmak eGFR de azalmayı önlemek açısından önemli görünmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J KidneyDis* 2002; 39: S1.
2. McClellan WM, Knight DF, Karp H, Brown WW. Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and hypertensive patients: important differences between practice and published guidelines. *Am J KidneyDis* 1997; 29: 368-375.
3. Nissenson AR, Collins AJ, Hurley J, Opportunities for improving the care of patients with chronic renal insufficiency: current practice patterns. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1713-1720.
4. Obrador GT, Pereira BJ, Kausz AT. Chronic kidney disease in the United States: an under recognized problem. *Semin Nephrol* 2002; 22: 441-448.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1.
6. DiLullo, L. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev*, 2015 May; 20: 259-72.
7. Watnick S, Morrison G. Böbrek Hastalıkları. In: McPhee SJ, Papadakis MA, theditors. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 49 ed. Adana: Nobel Kitapevi, 2010; 816-49.
8. Zelmer JL: The economic burden of end-stage renal disease in Canada. *Kidney Int* 2007;72: 1122–1129.
9. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey-the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 1862-1871.
10. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G: *Nefroloji El Kitabı*. 3. Basım; 2002;328-329, Nobel Tıp. Kitabevi, İstanbul.
11. Sait Aşlamacı, Atilla Sezgin, Atılay Taşdelen, Bahadır Gültekin, Coşkun İkizler. Kronik Böbrek Yetersizliği Olan Hastalarda Kalp Cerrahisi, Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 1995; 3: 253-258

12. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference Report. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28.
13. Josef Coresh, MD, PhD Elizabeth Selvin, PhD, MPH Lesley A. Stevens, MD, MS Jane Manzi, PhD John W. Kusek, PhD Paul Eggers, PhD Frederick Van Lente, PhD Andrew S. Levey, MD, Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States *JAMA*, 2007; 298: 2038-2047.
14. Gültekin Süleymanlar, Chronic Kidney Disease and Failure: definition, stages and epidemiology, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANTALYA Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci* 2007; 3: 1-7.
15. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Ann Intern Med* 2016; 165: 473-481.
16. Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 806-814.
17. Dikman SH, Strauss L, Berman LJ, Unilateral glomerulonephritis. *Arch Pathol Lab Med* 1976; 100: 480-483.
18. Berkman J, Rifkin H. Unilateral nodular diabetic glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson): report of a case. *Metabolism* 1973; 22: 715-722.
19. Ting RH, Kristal B, Myers BD. The biophysical basis of hypofiltration in nephrotic humans with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45: 390-397.
20. Blantz RC, Pelayo JC. A functional role for the tubuloglomerular feedback mechanism. *Kidney Int* 1984; 25: 739-746.
21. Briggs JP, Schnermann J. The tubuloglomerular feedback mechanism: Functional and biochemical aspects. *AnnRevPhysiol* 1987; 49: 251-273.
22. Schnermann J, Traynor T, Yang T, Tubuloglomerular feedback: new concepts and developments. *KidneyIntSuppl* 1998; 67: 40-45.
23. Rennke HG, Anderson S, Brenner BM. Structural and functional correlations in the progression of renal disease. In: *Renal Pathology*, Tisher CC, Brenner BM (Eds), Lippincott, Philadelphia 1989; 43-66.
24. Nagata M, Kriz W. Glomerular damage after uninephrectomy in young rats. II. Mechanical stress on podocytes as a pathway to sclerosis. *Kidney Int* 1992; 42: 148-160.

25. Rennke HG. How does glomerular epithelial cell injury contribute to progressive glomerular damage? *Kidney Int Suppl* 1994; 45: 58-63.
26. Shankland SJ, Ly H, Thai K, Scholey JW. Increased glomerular capillary pressure alters glomerular cytokine expression. *CircRes* 1994; 75:844-853.
27. Gaedeke J, Noble NA, Border WA. Curcumin blocks multiple sites of the TGF-beta signaling cascade in renal cells. *Kidney Int* 2004; 66: 112-120.
28. Eitner F, Bücher E, vanRoeyen C, PDGF-C is a proinflammatory cytokine that mediates renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 281-289.
29. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med* 2004; 116: 263-272.
30. Fogo AB. Progression versus regression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 281-284.
31. Matovinović M.S. Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases *EJIFCC* 2009 Apr; 20: 2–11.
32. Agarwal R, Light R. P., Bills J. E., Hummel L. A. Nocturia, Nocturnal Activity, and Nondipping, Hypertension, 2009; 54: 646–651.
33. Choudhury D., Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury, *Nature Clinic Practice Nephrology*, 2006; 2: 80–91.
34. Palatini P, Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1708–1714.
35. Menon M. C., Chuang P. Y, He C. J. The Glomerular Filtration Barrier: Components and Crosstalk, *International Journal of Nephrology* 2012; 2012:1-9.
36. Vanholder R, De Smet R, Hsu C, Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. *Semin Nephrol* 1994; 14: 205-218.
37. Vanholder R, Argilés A, Baurmeister U, Uremictoxicity: present state of the art. *Int J ArtifOrgans* 2001; 24: 695-725.
38. Vanholder R, Glorieux G, De Smet R, New insights in uremictoxins. *Kidney Int Suppl* 2003; 63: 6-10.
39. Yavuz A, Tetta C, Ersoy FF, et al. Uremictoxins: a new focus on an old subject. *Semin Dial* 2005; 18: 203-211.
40. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1316-1325.
41. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, A bench to bedside view of uremictoxins. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 863-870.

42. Duranton F, Cohen G, De Smet R, Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1258-1270.
43. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003; 63: 1934-1943.
44. Vanholder R, De Smet R, Lameire NH. Redesigning the map of uremic toxins. *Contrib Nephrol* 2001; 133: 42-70.
45. Lim J, Gasson C, Kaji DM. Urea inhibits NaK2Cl cotransport in human erythrocytes. *J Clin Invest* 1995; 96: 2126-2132
46. Prabhakar SS, Zeballos GA, Montoya-Zavala M, Leonard C. Urea inhibits inducible nitric oxide synthase in macrophage cell line. *Am J Physiol* 1997; 273: 1882-1888.
47. Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013; 37:1-6.
48. Ayhan Doğukan, Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nörolojik Bozukluklar Neurologic Dysfunction in chronic renal failure *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 28-32.
49. Mettang T, Pauli-Magnus C, Alscher DM. Uraemic pruritus-new perspective and insights from recent trials. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1558-1563.
50. Kimmel M, Alscher DM, Dunst R, The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:749-755.
51. Silva SR, Viana PC, Lugon NV, Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a cross over randomized double-blind trial. *Nephron* 1994; 67: 270-273.
52. Gilchrist BA, Rowe JW, Brown RS, Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. Long-term results and possible mechanism of action. *Ann Intern Med* 1979; 91: 17-21.
53. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1895-1901.
54. Blachley JD, Blankenship DM, Menter A, Uremic pruritus: skin divalention content and response to ultraviolet phototherapy. *Am J KidneyDis* 1985; 5: 237-241.



55. Duque MI, Thevarajah S, Chan YH, Uremic pruritus is associated with higher kt/V and serum calcium concentration. *ClinNephrol* 2006; 66: 184-191.
56. Rosenthal SR. Uremic dermatitis. *Arch Dermatol Syphil* 1931; 23: 934-936.
57. Cawley EP, Hoch-Light C, Bond GM. The eccrine sweat glands of patients in uremia. *Arch Dermatol* 1961; 84: 889-898.
58. Friga V, Linos A, Linos DA. Is aluminum toxicity responsible for uremic pruritus in chronic hemodialysis patients? *Nephron* 1997; 75 :48-53.
59. Fuller CE, Threatte GA, Henry JB. Basic Examination of Urine. In John Bernard Henry editors. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 20th Edition, 2001; 373-6.
60. Tutal E, Sezer S. Proteinuria: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Official Journal of the Turkish Society of Nephrology* 2003; 12: 127-33.
61. Kaplan NM. Microalbuminuria: A risk factor of vascular and renal complications of hypertension. *Am J Med* 1992; 92 : 85-125.
62. Ganda O. Microalbuminuria: Worth screening for in early morning urinesamples in diabetic, hypertensive and elderly patients *BMJ*. 1992; 304: 1196–1197.
63. Price DA, Porter LE, Gordon M, Fisher NDL, De'Oliviera JMF, Laffel LMB, The paradox of the low renin state in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2382-2391.
64. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction and chronic low-grade inflammation in type 2 Diabetes: Progressive, interrelated and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002; 51: 1157-1165.
65. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 1987; 31: 673-689.
66. Khosla N, Sarafidis PA, Bakris GL. Microalbuminuria. *Clin Lab Med* 2006; 26: 635-653.
67. Screening for high blood pressure: U. S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007; 147:783-786.
68. Parving HH, Chaturvedi N, Viberti G, Mogensen CE. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? *Diabetes Care* 2002; 25: 406-407.
69. Levey AS, Coresh J, Balk E, National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 15: 137-147.

70. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-2100.
71. Ismail N, Becker BN. Treatment options and strategies in uremia: current trends and future directions. *Seminars in Nephrology* 1994; 14: 292-299.
72. Zawada ET. Indications for dialysis. *Handbook of Dialysis*. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Little, Brown and Company, Boston 1994; 2: 3-9.
73. Cengiz Utaş, Bülent Tokgöz, Diyaliz Endikasyonları, Türk Nefroloji Derneği Hemodiyaliz El Kitabı, 1997; 23-25
74. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak M. Türkiye’de Nefroloji- Diyaliz ve Transplantasyon Raporu, İstanbul, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2011: 61–70
75. Daugirdas JT, Ing TS. *Handbook of Dialysis*.. Little, Brown and Company, Boston 1994; 374-400
76. Replacement of renal function by dialysis. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (eds). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1996 : 472-500
77. Çamsarı T, Sağlam F. Kronik Böbrek Yetmezliği. Erol Ç. İç Hastalıkları. 1.baskı, Ankara: Nobel Tıp, 2008; 2783-2784.
78. Goldman L, Schafer Andrew, Goldman’s Cecil Medicine 24 th edition, 2012; s: 821.
79. Vanholder RC, Ringoir SM. Adequacy of dialysis: a critical analysis. *KidneyInt* 1992; 42: 540-558.
80. Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW. Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *KidneyInt* 1982; 21: 849-861.
81. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J KidneyDis* 1990; 15: 458-482.
82. Kopyt N. Management and treatment of chronic kidney disease. *Nurse Pract.* 2007; 32: 14-23.
83. Danovitch MG. *Handbook of Kidney Transplantation* 2003; 17-110.
84. Merrill JP, Murray JP, Harrison H, Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc.* 1956; 160: 277-82.

85. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1725-30.
86. Zelmer JL: The economic burden of end-stage renal disease in Canada. *Kidney* 2007; 72: 1122–1129.
87. Tekin Akpolat, Cengiz Utaş Renal Transplantasyon ve Hasta Seçimi Konu 2008; 36: 81-96.
88. Scornik JC, LeFor WM, Cicciarelli JC, Hyperacute and acute kidney graft rejection due to antibodies against B cells. *Transplantation* 1992;54: 61–64
89. Füsün Zeynep Akçam HLA Sistemi HLA System: Review *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25: 829-34.
90. Delves PJ, Roitt İM. The immune sistem. Part I. *N.Engl J Med.* 2000; 343: 37-49.
91. Uğur Muşabak Transplantasyonda Rejeksiyon Mekanizmaları Rejection Mechanisms in Transplantation *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 11-7.
92. Ebru Sevinç Günay, Hüseyin Töz Böbrek Transplantasyonunda Rejeksiyon Rejection in Renal Transplantation *Nefroloji BD, Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2008; 1: 95-101.
93. Delves PJ, Roitt İM. The immune sistem. Part II. *N.Engl J Med.* 2000; 343: 108-117.
94. Mandelbrot DA, Sayegh MH. Novel costimulation pathways. *Curr Opin Organ Transplant* 2003; 8: 25-33.
95. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation* 2004; 78: 491-492.
96. Peter P Reese Dr, Neil Boudville Prof and Amit X Garg Prof, Living kidney donation: outcomes, ethics, and uncertainty *Lancet, The,* 2015; 385: 2003-2013.
97. Koçak H, Dinçkan A, Demirbaş A. Böbrek nakli hastalarında steroid toksisitesi ve mikofenolat mofetil kullanımı. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2008; 17: 25-8.
98. Kırkpantur A, Yılmaz MI, Yenicesu M, Renal Transplantasyon Uygulanan Hastalarda İmmünesupresif Tedavinin Monitorizasyonu Monitorization of Immunosuppressive Therapy in Renal Transplant Recipients *GATA, Nefroloji BD, Ankara, Türkiye* 2009; 18: 35-47.

99. Coşkun Yenigün E, Dede F, Koç E, Renal Transplantasyonda Steroid İçermeyen Tedaviler Istanbul Med J 2011; 12: 181-186
100. Hong, J. C. and Kahan, B. D. Immunosuppressive agents in organ transplantation: past, present and future. Semin. Nephrol. 2000; 20: 108-125.
101. Türk nefroloji derneği Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri ISBN: 978-605-84301-7-4 Basım tarihi: 07.10.2016, Ankara
102. Hari Varun Kalluri and Karen L Hardinger, Current state of renal transplant immunosuppression: Present and future World J Transplant. 2012; 2: 51–68.
103. Pescovitz, M.D. , Safety and tolerability of cyclosporine microemulsion versus cyclosporine: two-year data in primary renal allograft recipients: a report of the Neoral Study Group. Transplantation, 1997; 63: 778-780.
104. Fernando, M., P.W. Peake, and Z.H. Endre, Biomarkers of calcineurin inhibitor nephrotoxicity in transplantation. Biomark Med, 2014; 8: 1247-62.
105. Papp K, Bissonnette R, Rosoph L, Wasel N, Lynde CW, Searles G, Shear NH, Huizinga RB, Maksymowych WP. Efficacy of ISA247 in plaque psoriasis: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase III study. Lancet. 2008; 371: 1337–1342.
106. Kuypers, D.R., Benefit-risk assessment of sirolimus in renal transplantation. Drug Saf, 2005; 28: 153-181.
107. Augustine, J.J., K.A. Bodziak, and D.E. Hricik, Use of sirolimus in solid organ transplantation. Drugs, 2007; 67: 369-391.
108. Sanchez-Fructuoso, A.I., Everolimus: an update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinical trials. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2008; 4: 807-819.
109. McTaggart RA, Gottlieb D, Brooks J, Bacchetti P, Roberts JP, Tomlanovich S, Feng S. Sirolimus prolongs recovery from delayed graft function after cadaveric renal transplantation. Am J Transplant. 2003; 3: 416–423.
110. Giessing M, Budde K. Sirolimus and lymphocele formation after kidney transplantation: an immunosuppressive medication as co-factor for a surgical problem. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18: 448–449.
111. S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. Kidney international. 2002; 62: 311–318.

112. First MR. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 2003; 18: i3–6.
113. Salvadori M, Rosati A, Bock A, Chapman J, Dussol B, Fritsche L, One-year posttransplant renal function is a strong predictor of long-term kidney function: results from the Neoral-MOST Observational Study. *Transplantation proceedings*. 2003; 35: 2863–2867.
114. Choi HY, Joo DJ, Song MK, Kim MS, Park HC, Kim YS, The Power of Renal Function Estimation Equations for Predicting Long-Term Kidney Graft Survival: A Retrospective Comparison of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration and the Modification of Diet in Renal Disease Study Equations. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e2682-2690.
115. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011; 57: 466–475.
116. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2473–2483.
117. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003; 42: 1050–65.
118. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney international*. 2000; 57: 307–13.
119. Naesens M, Lerut E, Emonds MP, Herelixa A, Evenepoel P, Claes K, et al. Proteinuria as a Noninvasive Marker for Renal Allograft Histology and Failure: An Observational Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27: 281–292.
120. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014; 63: 820–834.

121. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012; 12: 388–399.
122. Bestard O, Cruzado JM, la Franquesa M, Grinyo JM. Biomarkers in renal transplantation. *Current opinion in organ transplantation.* 2010; 15: 467–473.
123. Traitanon O, Poggio ED, Fairchild RL. Molecular monitoring of alloimmune-mediated injury in kidney transplant patients. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2014; 23: 625–630.
124. Wilflingseder J, Reindl-Schwaighofer R, Sunzenauer J, Kainz A, Heinzl A, Mayer B, Micro RNAs in kidney transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association.* 2015; 30: 910–917.
125. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant.* 2004; 4: 1289-1295.
126. Park WD, Griffin MD, Cornell LD, et al. Fibrosis with inflammation at one year predicts transplant functional decline. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 21: 1987-1997.
127. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57: 466-475.
128. Issa N, Cosio FG, Gloor JM, et al. Transplant glomerulopathy: risk and prognosis related to anti-human leukocyte antigen class II antibody levels. *Transplantation.* 2008; 86: 681-685.
129. Gloor JM, Sethi S, Stegall MD, Transplant glomerulopathy: subclinical incidence and association with alloantibody. *Am J Transplant.* 2007; 7: 2124-2132.
130. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN: Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol,* 2013; 37: 602–612.
131. Magott-Procelewska M, Boratynska M, Janczak D, Estimated glomerular filtration rate evolution between 6 and 24 months predicts long-term kidney transplant survival among patients with inferior graft function. *Transplant Proc.* 2009; 41: 3028-3032.

132. Spencer CMGK, Gillis JC. Tacrolimus. An update of its pharmacology and clinical efficacy in the management of organ transplantation. *Drugs*. 1997; 54: 925–975.
133. Pirsch JDMJ, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*. 1997; 63: 977–983.
134. Pallardo LMOF, Guirado L, Conesa J, Hortal LJ, Romero R. Calcineurin inhibitor reduction based on maintenance immunosuppression with mycophenolate mofetil in renal transplant patients: POP study. *Transplant Proc*. 2007; 39: 2187–2189.
135. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation*. 2010; 90: 68–74.
136. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *Am J Transplant*. 2012; 12: 388–399.
137. Kandaswamy RHA, Casingal V, Gillingham KJ, Ibrahim H, Matas AJ. Stable kidney function in the second decade after kidney transplantation while on cyclosporine-based immunosuppression. *Transplantation*. 2007; 83: 722–726.
138. Matas AJ. Chronic progressive calcineurin nephrotoxicity: an overstated concept. *Am J Transplant*. 2011; 11: 687–692.
139. Laskow DAVF, Neylan JF, Mendez R, Matas AJ. An open-label, concentration-ranging trial of FK506 in primary kidney transplantation: a report of the United States Multicenter FK506 Kidney Transplant Group. *Transplantation*. 1996; 62: 900–905.
140. Vincenti FLD, Neylan JF, Mendez R, Matas AJ. One-year follow-up of an open-label trial of FK506 for primary kidney transplantation. A report of the U.S. Multicenter FK506 Kidney Transplant Group. *Transplantation*. 1996; 61: 1576–81.
141. Kershner RP, Fitzsimmons WE. Relationship of FK506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation. *Transplantation*. 1996; 62: 920–926.

142. Mayer ADDJ, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation*. 1997; 64: 436–443.
143. Golshayan DPM. Minimization of calcineurin inhibitors to improve long-term outcomes in kidney transplantation. *Transpl Immunol*. 2008; 20: 21–28.
144. Matas AJ, Leduc R, Rush D, Histopathologic clusters differentiate subgroups within the nonspecific diagnoses of CAN or CR: preliminary data from the DeKAF study. *American Journal of Transplantation*. 2010; 10: 315–323.
145. Snanoudj RRV, Elie C, Rabant M, Girardin C, Morelon E, Kreis H, Fournet J-C, Noel L-H, Legendre C. Specificity of histological markers of long-term CNI nephrotoxicity in kidney-transplant recipients under low-dose cyclosporine therapy. *Am J Transplant*. 2011; 11: 2635–2646.
146. Naesens M, Lerut E, Damme BV, Vanrenterghem Y, Kuypers DRJ. Tacrolimus exposure and evolution of renal allograft histology in the first year after transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2007; 7: 2114–2123.
147. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562-2575.
148. Ekberg H, Mamelok RD, Pearson TC, Vincenti F, Tedesco-Silva H, Daloz P. The challenge of achieving target drug concentrations in clinical trials: experience from the Symphony Study. *Transplantation* 2009; 87: 1360-1366.