



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK

SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Böbrek Naklinde Kullanılan Tavşan Kaynaklı Anti-T
Lenfositik Globulinin Metabolik Etkileri**

Dr. Azada Eyvazova

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/ 2021



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAğLIK ARAşTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**Böbrek Naklinde Kullanılan Tavşan Kaynaklı Anti-T
Lenfositik Globulinin Metabolik Etkileri**

Dr. Azada Eyvazova

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Süheyla Apaydın

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlamasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Azada EYVAZOVA



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜRLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı	3
2.1.2. Etiyoloji Ve Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Korunma	7
2.1.4. Tedavi	7
2.1.4.1. Hemodiyaliz	8
2.1.4.2. Periton Diyalizi	8
2.1.4.3. Böbrek Nakili	9
2.2. İMMÜN SİSTEMDEN SORUMLU OLAN HÜCRELER.....	9
2.2.1. İmmun Yanıt	10
2.2.2. Rejeksiyon	13
2.3. İMMÜNSUPRESİF İLAÇLAR	13
2.3.1. İndüksiyon Terapisi	13
2.3.1.1. Tarihi	14
2.3.1.2 Etki Mekanizması	16
2.3.1.3 Komplikasyonları	17

2.3.2. Kortikosteroidler	18
2.3.3. Kalsinörin İnhibitörleri	18
2.3.3.1. Siklosporin A	18
2.3.3.2. Takralimus FK506	19
2.3.4. Antiproliferatif Ajanlar	19
2.4.5. mTOR İnhibitörleri (mTORİ).....	20
3. HASTALAR VE YÖNTEM	21
4.BULGULAR	23
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇLAR	45
7. KAYNAKLAR	46
8.ÖZGEÇMİŞ	53
9.EKLER.....	54
9.1. EK 1: Etik Kurul Onayı.....	54
9.2. EK2: Etik Kurul Onayı.....	55
10. İNTİHAL TARAMA RAPORU	56

TEŞEKKÜRLER

Tez çalışmasının her aşamasında, uzmanlık eğitimim süresince engin bilgisini, tecrübesini, desteğini ve değerli vaktini benden esirgemeyen, bana yol gösteren, hep hoşgörülü olan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Süheyla APAYDIN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince destek, yardımlarını ve engin bilgilerini benden esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdülbaki KUMBASAR, Prof. Dr. Aliye SOYLU, Prof. Dr. Mehmet HURŞİTOĞLU, Prof. Dr. Cemal BES, Prof. Dr. Mürvet YILMAZ, Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ, Prof. Dr. Özlem HARMANKAYA, Doç. Dr. İtir ŞİRİNOĞLU DEMİRİZ, Doç. Dr. Hakan KOÇOĞLU, Doç. Dr. Selda ÇELİK, Doç. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN, Doç. Dr. Meral MERT, Doç. Dr. İlkay ÇAKIR, Doç. Dr. Serkan İPEK, Doç. Dr. Deniz TURAL, Doç. Dr. Gökmen Umur ERDEM, Doç. Dr. Yıldız OKUTURLAR, Doç. Dr. Sema ÇİFTÇİ DOĞAN e,

Eğitimim süresince her daim yol gösteren sevgili Uzm. Dr. İsmet BAHTİYAR, Uzm. Dr. Betül ERİŞMİŞ, Uzm. Dr. Erdal GÜNDOĞAN, Uzm. Dr. Faruk KALANDERE, Uzm. Dr. Osman Serdal ÇAKMAK, Uzm. Dr. Deniz YILMAZ, Uz. Dr. Fatma Sibel Koçak timsalinde tüm uzman Ablalarım ve Abilerime,

Uzmanlık eğitimi süresince yardım ve dostluklarını hissettiğim, beraber çalışmaktan keyif aldığım bütün asistan yoldaşlarım'a,

Gergin çalışma şartlarında bile eğlene bildiğimiz tüm sevgili hemşire, sekreter personel arkadaşlarım'a,

Eşkıdemplilerim sevgili Dr. Gizem KAYNAR ÖZÇALIK, Dr. Huru KHEYİRKHABARLI, Dr. Nigar ÖÇ, DR. Ceren GÜMÜŞER, Dr. Mehmet Hanifi KAZANCI'a,

Canım arkadaşlarım Dr. Sabina SHARİFOVA, Dr. Narmin AHMADLI, Nigar SHARİFOVA, Dr. Nigar TAĞİYEVA'a,

Hayatı boyunca sevgilerini biran olsun esirgemeyen, hep fedakarlık yapan, bana güvenen, hep yanımda olan, dünyada engellerin olmadığını öğreten ailem, annem Yegane EYVAZOVA, babam Elvan EYVAZOV ve kardeşlerim'e

Teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Azada EYVAZOV/ İstanbul 2021

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACR:	Albumin creatinine ratio
AD:	Anlamlı Diğil
ADA:	American Diabetes Association
AER:	Albumin excretion rate
AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
APD:	Ayakta Periton Diyalizi
ASH:	Antijen Sunan Hücreler
ATG:	Anti- Timosit Globulin
ATLG:	Anti-T Lenfositik Globulinin
AVF:	Arteriyovenöz Fistül
AZA:	Azitiopirin
CKD EPI:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration / Serum kreatinininden yararlanılarak GFH ölçümü
CMV:	Sitomegalovirüs
CNİ:	Calcineurin İnhibitors
CREDIT:	Chronic RENal Disease In Turkey- CREDIT çalışması
DEXA:	Dual- Energy X-ray Absorptiometry
DM:	Diabetes Mellitus
DSA:	Donöre özgü anti HLA antikorlar
EBV:	Epstein-Barr virüsü
GFH:	Glomerüler filtrasyon hızı
HLA:	Human leukocyte antigen/ İnsan Lökosit Antijeni
HT:	Hipertansiyon
HSV:	Herpes Simpleks Virüsü
İMPDH:	İnozin Monofosfat Dehidrogenaz
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KMD:	Kemik Mineral Dansitesi

KDIGO:	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MHC:	Major histocompatibility complex
mTOR:	Mammalian Target Of Rapamycin
NODAT:	New Onset Diabetes After Transplantation
NK:	Natural Killer
PD:	Periton Diyalizi
PRA:	Panel Reaktif Antikor
RRT:	Renal Replasman Tedavisi
SAPD:	Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SBÜ:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SDBH:	Son Dönem Böbrek Hasarı
SDBY:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TCR:	T- Cell Receptor
TND:	Türk Nefroloji Derneği
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1: GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI (GFH) VE ALBÜMİNÜRİYE GÖRE KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ PROGNOZU (7).	4
ŞEKİL 2: 2019 YILINDA RRT İHTİYACI OLAN SDBH İNSİDANS VE PREVELANS GÖSTERİCİSİ.	7
ŞEKİL 3: T VE B LENFOSİTLERİN OLUŞUMU (18).	10
ŞEKİL 4: B- HÜCRE AKTİVASYONU (20).	11
ŞEKİL 5: T- HÜCRENİN PEPTİD ANTİJENLE AKTİVASYONU.	12
ŞEKİL 6: ATLG ALAN VE ALMAYANLARIN PRİMER HASTALIKLARI.	25
ŞEKİL 7: NAKİL ÖNCESİ ALICILARIN VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (VKİ KG/M²).	28
ŞEKİL 8: BÖBREK NAKLİNİN 3. AYINDA VÜCUT KİTLE İNDEKSİNE GÖRE DAĞILIM...	29
ŞEKİL 9: KARDİYAK OLAYLAR.	32
ŞEKİL 10: YERLERİNE GÖRE ENFEKSİYONLARIN DAĞILIMI	33
ŞEKİL 11: HASTANEDEN TABURCU EDİLİRKEN SERUM KREATİNİNİ (p:0.297).	34
ŞEKİL 12: ÜÇÜNCÜ AYDA SERUM KREATİNİNİ (p:0.199).	34
ŞEKİL 13: ON İKİNCİ AYDA SERUM KREATİNİNİ (p:0.140).	35
ŞEKİL 14. BİR YILLIK SAĞKALIMIN KARŞILAŞTIRILMASI	36

TABLÖLAR

TABLO 1: KBH'İNİN GFR'A GÖRE SINIFLANDIRILMASI	3
TABLO 2: KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ RİSK FAKTÖRLERİ (8).	5
TABLO 3: 2019 YILI İÇİNDE YAPILAN BÖBREK TRANSPLANTASYONLARININ (BTX) VERİCİ KAYNAĞINA GÖRE DAĞILIMI.	9
TABLO 4: POLİKLONAL ANTİLENFOSİTİK AJANLARIN ADLANDIRILMASI.	15
TABLO 5: ALICILARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ.	23
TABLO 6: ATLG YAPILAN VE YAPILMAYAN ALICILARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.	24
TABLO 7: BÖBREK NAKLİ SONRASI OSTEOPOROZ.....	26
TABLO 8: ATLG KULLANIMIN NODAT ÜZERİNE ETKİSİ.....	27
TABLO 9: ATLG KULLANIMININ LİPİT PROFİLİNE ETKİSİ.....	30
TABLO 10: ATLG ALAN VE ALMAYANLARDA HİPERKOLESTEROLEMİ VE OLASI RİSK FAKTÖRLERİ.	31
TABLO 11: HASTANEDEN TABURCU OLURKEN HEMATOLOJİK KOMPLİKASYONLAR..	32

ÖZET

AMAÇ: ATLG'nin hematopoetik sistem, enfeksiyon ve malignite riskini arttırıcı yan etkileri dışında böbrek nakilli hastalardaki metabolik komplikasyonlara etkisini araştırmaktır.

HASTALAR VE YÖNTEM: Tezin amacına uygun olarak, SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM Böbrek Nakli Kliniğinde 1 Ocak 2015- 31Aralık 2019 tarihleri arasında canlı vericili böbrek nakil yapılmış, nakil sonrası 3. ayda çalışma parametrelerine uygun tetkikleri yapılmış ve 1 yıl Nefroloji böbrek nakli polikliniğinde takip edilmiş alıcılar çalışmaya alınmıştır. Alıcılara ait veriler hastane işletim sisteminden ve hastalar için tutulmuş dosyalardan geriye dönük olarak elde edilmiştir. Hastalardan verilerin elde edilmesi ve işlenmesi için onay alınmıştır.

Alıcılar immünosüpresif tedavi şemasında indüksiyon tedavisi olarak anti-timositik globülin (ATLG-Grafalon™) alıp almamalarına göre 2 gruba ayrıldılar.

BULGULAR: 169 alıcı çalışmaya alındı. Alıcıların % 63,9'una ATLG ile indüksiyon yapılmış, ortalama ATLG dozu 4.45mg /kg olup ortalama ATLG süresi 3.7 ± 0.5 gün (sınırlar 2-7 gün) bulunmuştur. Her iki grupta son dönem böbrek yetmezliğine neden olan etiyolojiler açısından bakıldığında ATLG alan ve almayanlar arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0.857). ATLG alan ve almayanlarda osteoporoz sıklığı 3 (% 35.5 karşılık % 35, p:AD) ve 12. aylarda (% 32.5 karşılık % 34) benzerdi. Her iki gruptaki hastalarda 12. ay T skorunun 3. aydaki değere göre düzeldiği, ancak bunun istatistiksel anlamlı olmadığı (sırasıyla p: 0.074 ve p: 0.094) görüldü. Tüm alıcılarda NODAT sıklığı % 23.8 olarak bulundu. ATLG kullanılmasının NODAT sıklığı üzerine değiştirici bir etkisi saptanmadı.

Böbrek nakli sonrası hastalarda obezite sıklığı artsa da iki tedavi grubu arasında hem ortalama VKİ kg/m², hem de dağılım açısından anlamlı fark yoktu (p: AD).

Böbrek naklinden sonra tüm alıcılarda hiperkolesterolemi (% 23 den % 34'e, p: 0.000) ve hipertrigliseritemi sıklığında (% 2.4'den % 6' ya, p: 0.001) artış görüldü. ATLG kullanılmasının lipit profilindeki değişime etkisi saptanmadı.

ATLG kullanılanlarda enfeksiyon sıklığı daha fazla idi (% 21.5 karşılık %14.8). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.285). Bir yıllık greft sağkalımı açısından ATLG alan (% 99.1) ve almayan (% 98.4) hastalarda fark bulunmadı (p:0.681).

SONUÇ: ATLG indüksiyonu greft rejeksiyonun en sık olduğu dönemde diğer immünosüpresif ilaçlar yeterli kan düzeyine ve immünosüpresif etkiye ulaşınca kadar grefti korumak için yapılır. ATLG'nin rejeksiyondan korunması ve sonuçta daha düşük kümülatif steroid değerlerine ulaşmak amaçlanabilir. Bu hasta serisinde ise yüksek immünolojik riskli ve yeterli doku uyumu olmayanlara ATLG yapıldı. Çalışmamızda ATLG kullanımının metabolik komplikasyonları azaltmadığı, ortaya çıkış ve klinik görünümünün şiddetini değiştirmedığı görüldü.

ANAHTAR KELİMELEER: Böbrek nakili, anti-T lenfositik globülin, NODAT, osteoporoz.

ABSTRACT

AIM: Investigate the effects of ATLG (anti-T lymphocyte globulin) on metabolic complications in kidney transplant patients, apart from the side effects that increase the risk of hematopoietic system, infection and malignancy.

MATERIAL AND METHODS: In accordance with the purpose of the thesis, the recipients that were included in the study underwent a living donor kidney transplant at the SBÜ Bakırköy SUAM Kidney Transplant Clinic of Sadi Konuk, between January 1, 2015 and December 31, 2019, and were examined in accordance with the study parameters in the 3rd month after the transplantation and followed up in the Nephrology kidney transplant clinic for 1 year. The data of the recipients were retrospectively obtained from the hospital operations system and files kept for patients. Consent was obtained from the patients for collecting and processing the data.

The recipients were divided into 2 groups according to whether they were taking anti-thymocyte globulin (ATLG-Grafalon TM) as induction therapy in the immunosuppressive treatment scheme.

RESULTS: 169 recipients were enrolled in the study. 63.9% of the recipients were induced with ATLG, the average ATLG dose was 4.45mg / kg and the average ATLG duration was 3.7 ± 0.5 days (limits 2-7 days). In terms of etiologies causing end-stage renal failure in both groups, no significant difference was found between those who received ATLG and those who did not (p: 0.857). The frequency of osteoporosis was similar at 3 (35.5% vs 35%, p: AD) and 12 months (32.5% vs 34%) in patients with and without ATLG. In both groups, it was observed that the 12th month T score improved compared to the 3rd month value, but this was not statistically significant (p: 0.074 and p: 0.094 respectively). The frequency of NODAT in all recipients was found to be 23.8%. There was no modifying effect of using ATLG on the frequency of NODAT.

Although the frequency of obesity increased in patients after kidney transplantation, there was no significant difference between the two treatment groups in terms of both mean BMI kg / m² and distribution (p: AD).

After kidney transplantation, increases in the frequency of hypercholesterolemia (from 23% to 34%, p: 0.000) and hypertriglyceremia (from 2.4% to 6%, p: 0.001) were observed in all recipients. The effect of using ATLG on the change in lipid profile was not detected.

The frequency of infection was higher in patients using ATLG (21.5% vs 14.8%). This difference was not statistically significant (p: 0.285). There was no difference in one-year graft survival in patients who received ATLG (99.1%) and those who did not (98.4%) (p: 0.681).

CONCLUSION: ATLG induction is performed in the most common period of graft rejection to protect the graft until other immunosuppressive drugs reach an adequate blood level and immunosuppressive effect. ATLG can be aimed to protect from rejection and ultimately to achieve lower cumulative steroid values. In this series of patients, ATLG was applied to those with high immunological risk and who did not have sufficient tissue compatibility. In our study, it was observed that the use of ATLG did not reduce metabolic complications, and did not change the severity of their occurrence and clinical manifestations.

KEYWORDS: Kidney transplant, anti-T lymphocyte globulin, NODAT, osteoporosis.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tüm dünyada ve ülkemizde epidemi halini almış önemli halk sağlık problemlerinden biri olmaktadır. KBH üç aydan uzun süren böbreğin yapısal ve fonksiyonel bozukluğu ile karakterize edilen bir sağlık sorunudur (1).

Tedavi edilmediğinde ölümle sonuçlanan, böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz ileri derecede bozukluğu son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak adlandırılmaktadır (1, 2). SDBY olan hastalarının renal replasman tedavileri (RRT) olarak adlandırılan diyaliz (periton ve hemodiyaliz) ve/veya renal transplantasyona ihtiyacı vardır. Bunlar içinde en etkin tedavi yöntemi böbrek transplantasyonudur. Transplantasyon “ya hemodiyaliz ve periton diyalizi yapılmadan ileri evre böbrek yetmezliği olan hastada ilk tedavi olarak pre-empitif, ya da adı geçen renal replasman tedavileri altında iken canlı veya beyin ölümü gerçekleşmiş (kadavra) vericiden alınan böbreğin takılması” olarak tanımlanmaktadır. Transplantasyon son dönem böbrek hastasında düşük tedavi maliyeti, daha uzun hasta ömrü ve daha iyi yaşam kalitesi ile en seçkin tedavi kabul edilmektedir (3).

Dünyada ilk başarılı böbrek nakili gerçekleştirildikten sonra geçen uzun sürede transplantasyondan sonra ortaya çıkan cerrahi ve metabolik erken ve geç dönem komplikasyonların azaltılması için hem cerrahi teknik hem de immünosüpresif tedavide bir çok ilerleme sağlanmıştır. Bu komplikasyonlara erken dönemde görülen akut rejeksiyon, akut tübüler nekroz, enfeksiyonlar, ilaç toksisitesi, yara yeri ile ilgili problemler, kanama, vasküler anastomozlarla ilgili tromboz ve üriner kaçaklar gibi sorunlar dahildir. Hem erken hem de uzun vadede ortaya çıkan diyabet, osteoporoz gibi metabolik bozukluklar, enfeksiyon hastalıkları, nörolojik durumlar, kanser, kalp-damar hastalıkları yanı sıra takılan böbreğin zamanla fonksiyon kaybına uğraması transplantasyonun en önemli problemleridir. Greft disfonksiyonuna yol açan bu tablolar bazen organ alan hastanın hayatını tehdit edecek boyutlara ulaşabilir. Komplikasyon gelişiminin hızla tanınıp tedavi edilmesi transplantasyonu başarısını artırmaktadır. Aksi takdirde gerek kısa, gerekse uzun dönem greft sağkalımı olumsuz olarak etkilenir (4). Nakil sonrasında önemli komplikasyonlardan biri olan rejeksiyonun önlenmesi için immün tolerans geliştirmek dahil çeşitli yöntemler

kullanılmıştır. Günümüzde transplantasyonda greft ömrünü uzatmak için, genel olarak tercih edilen yöntem, immün sistemin baskılanmasıdır. Bu amaçla immünosüpresif protokoller kullanılmaktadır (5).

Nakil sonrasında rejeksiyon ataklarının azaltılması için çeşitli immünosüpresif tedaviler kullanılmaktadır. Bunlara indüksiyon, idame ve kurtarma tedavileri olarak ayrılmaktadır. İndüksiyon tedavilerine poliklonal ve monoklonal ajanlar aittir (6). Türkiye’de en yaygın kullanılan poliklonal ajanan Anti-T lenfositik globulindir (ALTG-GRAFALON).

Günümüzde tam HLA uyumu dışında tüm alıcılara immünosüpresyon amacı ile antikor bazlı indüksiyon tedavileri önerilmektedir. Antikor bazlı indüksiyon tedavilerine bağlı oluşabilecek komplikasyonların farkındalığı, erken tanınması ve tedavi edilmesi greft sağkalımı ve nakil başarısını artırmaktadır.

Anti-T lenfositik globülin (ATLG) kullanımı hematopoetik sistem baskılanması ile enfeksiyon ve malignite riskini artırıcı yan etkisi bilinmektedir. Biz bu çalışmada, böbrek nakli yapılan hastalarda indüksiyon tedavisi olarak ATLG kullanımının alıcılarda ortaya çıkan metabolik komplikasyonlara katkısının olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı

Kronik böbrek hastalığı böbreğin 3 aydan uzun süren herhangi bir fonksiyonel veya morfolojik değişiklikleri ile karakterize olan bir sağlık problemidir. Bu değişiklikler kan, idrar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri ve böbrek biyopsisi sonucunda elde edilmektedir. Bunlara albüminüri (AER ≥ 30 mg/24 saat; ACR ≥ 30 mg/gr), zengin idrar sedimenti, tübüler bozukluklar, biyopsi sonucunda saptanan histolojik anormallikler, görüntüleme yöntemleri ile elde edilen yapısal anormallikler, böbrek nakli öyküsü ve GFR (Glomerular Filtrasyon Hızı) < 60 ml/min/1.73 m² olması örnek gösterilebilir.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) sınıflamasına göre böbrek hasarının en iyi göstericisi GFR azalma ve proteinüridir (Tablo 1).

Tablo 1: KBH'nın GFR'a Göre Sınıflandırılması

Evre	Tanım	GFR (ml/min/1.73 m ²)
1	Normal veya artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	> 90
2	Hafif GFR kaybı ile birlikte olan böbrek hasarı	60-89
3	Orta dereceli GFR kaybı ile böbrek hasarı	30-59
4	İleri derecede GFR kaybı ile böbrek hasarı	15-29
5	Son Dönem Böbrek yetmezliği	< 15 veya diyaliz

Kronik böbrek hastalığında albuminüriye göre 3 gruba ayrılır. Albümin miktarı kronik böbrek hastalığını ağırlığını ve ilerleyici olup olmadığını gösterir (7) (şekil 1).

1. Normal <30 mg/24 saat
2. Orta dereceli proteinüri 30-300 mg/24 saat
3. Ciddi proteinüri >300 mg/24 saat şeklindedir.

Şekil 1: Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) ve Albüminüriye Göre Kronik Böbrek Hastalığının Prognozu (7).

				Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/gr <3 mg/mmol	30-300 mg/gr 3-30 mg/mmol	>300 mg/gr >30 mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1.73 m ²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif - orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta - şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

- Yeşil: Düşük risk,
- Sarı: Orta derecede artmış risk,
- Turuncu: Yüksek risk,
- Kırmızı: Çok yüksek risk

Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH) renal replasman tedavisi (RRT) yapılmadığında ölümle sonuçlanabilen böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz bozukluğudur (1, 2).

2.1.2. Etiyoloji Ve Epidemiyoloji

KBH'nın erken tanınması ve tedavisi ile kardiyovasküler olay riski, SDBH gibi olumsuz sonuçlar engellenebilir veya böbrek ömrü uzatılabilir (8).

KBH dünyada erişkin nüfusun yaklaşık %13'nü etkilemekte ve yaşla birlikte prevalansı artmaktadır. KBH etiyojisi çok çeşitlidir. Bunların bazıları böbrek hasarına yatkınlık yaparken diğerleri doğrudan böbrek parankim hastalığına neden olurken. En sık rastlanan diabetes mellitus'dur (DM). Ayrıca genetik ve sosyoekonomik faktörler, etnik köken etkili faktörler arasında gösterilebilir. Bunların erken tanınması ve tedavisi KBH'nın SDBY'e ilerlemesini azaltmaktadır (8).

Tablo 2: Kronik Böbrek Hastalığının risk faktörleri (8).

Yatkınlık	Değiştirilemeyen/Artan sıklık
➤ Artan yaş	➤ Afrikan- Amerikan ırk
➤ Cinsiyet	➤ Proteinüri
➤ Etnik köken	➤ Hipertansiyon
➤ Genetik yatkınlık	➤ Diyetle fazla protein alımı
➤ Düşük sosyoekonomik düzey	➤ Obezite
➤ Metabolik sendrom	➤ Anemi
➤ Nefrotoksik ajanlar: ○ NSAİ ○ Antibiyotikler ○ Hafif zincir ○ Kontrast maddeler	➤ Dislipidemi
➤ Primer böbrek hastalıkları Ör: glomerülonefritler	➤ Nefrotoksinler
➤ Üriner sistem bozuklukları: ○ Obstrüksiyon ○ Tekrarlayan üriner enfeksiyonlar	➤ Kardiyovasküler hastalıklar
➤ Kardiyovasküler hastalıklar	➤ ABH
➤ Diabetes mellitus	
➤ Akut böbrek hasarı (ABH)	

Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı Araştırması (CREDIT) çalışmasında KBH'nın kadınlarda %18.4, erkeklerde ise %12.8 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada riskin yaşla birlikte belirgin bir şekilde arttığı bulunmuştur. Ayrıca Marmara ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yaşayanlarda KBH riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir(9).

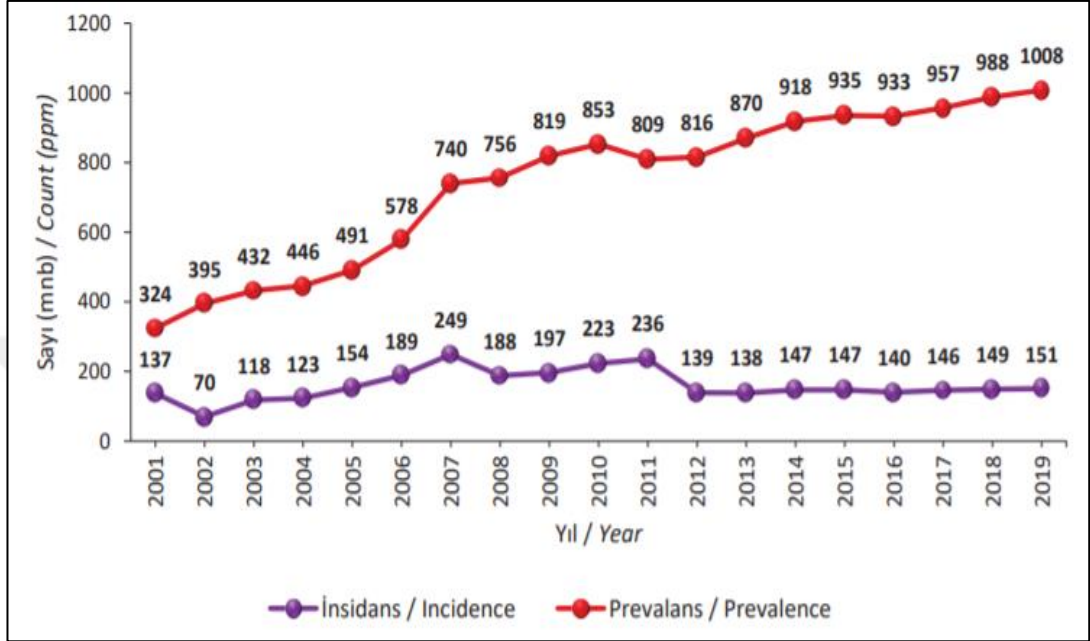
Diyabetli ve obez hastaların sayısı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli sağlık sorunudur. Diyabet mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla önemli sağlık sorunu olarak küresel bir pandemi yapmakta, hem ekonomik hem de komplikasyonlarıyla insan sağlığı üzerine ciddi etki yaratmaktadır (11).

Türk Nefroloji Derneğinin 2019 yılı raporuna göre, 2019 yılında hemodiyalize başlayan hastaların % 35.1'i tip 2 ve % 3.9'u tip 1 olmak üzere % 39'unun diyabeti vardır. Bu rakamlar neredeyse her 5 diyaliz hastasından 2'sinde diyabet varlığını göz önüne sermektedir. TND 2019 da yayınlamış olduğu raporda SDBH etiyolojisi nedenlerini böyle sınıflandırılmıştır (10).

1. Diabetes mellitus
2. Hipertansiyon
3. Glomerülonefrit
4. Polikistik böbrek hastalıkları
5. Amiloidoz
6. Tübülointerstisyel nefrit
7. Obstrüktif nefropati
8. Renal vasküler hastalık
9. Diğer nedenler
10. Etiyolojisi bilinmeyen

Yine aynı rapora göre 2019 yılında son dönem böbrek hastalığı nedeni ile çocuk hastalar da dâhil olmakla renal replasman tedavisine ihtiyacı olan hasta sayısının prevalansı milyon nüfus başına 1007,6 olarak saptanmıştır. Aynı yıl RRT ihtiyacı olan hastaların (çocuk hastalar dâhil olmakla) insidansı ise 150,5 olarak saptanmıştır (10) (şekil 2).

Şekil 2: 2019 yılında RRT ihtiyacı olan SDBH İnsidans ve Prevelans göstericisi.



2.1.3. Korunma

GFR < 60 altında olan, proteinüri saptanan, DM ve HT tanısı olan hastaların bilinçlendirilmesi, kendi hastalıklarının farkında olması, erken dönemde hastaların nefroloji hekimleri tarafından takip edilmesi ile hastaların morbidite ve mortaliteleri azalmakta ve renal replasman tedavisi ihtiyacı ötelenmektedir

2.1.4. Tedavi

GFR <30 ml / dak / 1.73 m² ve 1 sene içinde SDBY ilerleyeceği ön görülen hastalar renal replasman tedavisi (RRT) açısından bilgilendirilmelidir. SDBY olan hastalar RRT'i seçeneklerinden biri ile tedavi edilmelidir (3). RRT hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD), böbrek nakli olarak 3 gruba ayrılır. Türkiye'de ve dünyada RRT'nin en yaygın olanı HD'dir. HD'i sırasıyla böbrek nakli ve PD'i takip etmektedir. Diğer replasman tedavileri ile kıyaslandığında böbrek nakli daha iyi hayat kalitesi, daha uzun sağkalım ve aynı zamanda sağlık ekonomisi açısından da daha düşük maliyetlidir (12).

2.1.4.1. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz, sağlık merkezlerinde hemodiyaliz ve ev hemodiyalizi olarak iki tiptir.

Böbreğin temel fonksiyonlarından biri solüt yükünün dengelemesi ve sıvı atılımıdır. Hemodiyaliz yarı geçirgen membran ile kan ve diyalizat arasında konsantrasyon farkına göre solütlerin difüzyon ile sağlanır. Fazla olan sıvının, toksinlerin atılması, solüt yükünün dengelenmesi çoklu diffüzyon, konveksiyon, ultrafiltrasyon ve bağlayıcı içeren diyalizörlerin kullanımı ile gerçekleştirilmektedir (3). HD sürekli devam eden bir tedavi olduğu için kan dolaşımına kalıcı ulaşım ihtiyacı vardır. Bunun için arteriovenöz füstül (AV), santral kalıcı veya geçici venöz kateterler kullanılmaktadır (13).

Yeterli hemodiyaliz yapıldığında hastada volüm yükü olmaz, kan basıncı ilaçsız normaldir; albümin gibi beslenme göstergeleri normal sınırlarda ve yaşam kalitesi normal insanlara benzerdir (14).

2.1.4.2. Periton Diyalizi

Periton diyalizi sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve aletli periton diyalizi (APD) olarak iki şekilde uygulanır. Temel prensibi yarı geçirgen membran olarak peritonun kullanılmasıdır. Bunun için peritona yerleştirilmiş bir kateter vasıtasıyla fizyolojik konsantrasyonda olan elektrolit ve glukoz olan 2-3 litre hacimde sıvı periton boşluğuna verilir. Dört-6 saatlik değişen periyotlarla periton boşluğundaki sıvı boşaltılır ve işlem tekrarlanır. Periton boşluğunda olan sıvı ile kan bariyeri arasında difüzyon ile elektrolit, asit-baz dengesi sağlanır. Ticari olarak sıvılara değişik konsantrasyonlarda bulunan glukozun oluşturduğu ozmotik basıncın etkisiyle ekstrasellüler ve dokulardan sıvı periton boşluğuna geçer.

PD bireylere daha özgür yaşam sağlaması, diyetlerinde serbest olma, seans esnasında antikoagulan gereksiniminin olmaması, morbidite, mortalitesinin düşük olması yanı sıra böbrek nakil yapılması durumunda greft fonksiyonlarında gecikmenin az olması gibi avantajları vardır (3, 15).

2.1.4.3. Böbrek Nakili

Böbrek nakli, preempitif veya diyaliz hastalarına canlı ve/veya kadavradan alınan böbreğin takılması işlemidir. Hem hasta yaşam kalitesi, hem de maliyet açısından diğer RRT tedavi türlerine nazaran nakil görece en küratif tedavi şeklidir.

İlk başarılı böbrek nakili aralık 1954 Murray ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (16). Türkiye’de ilk böbrek nâkili 1975 yılında gerçekleştirilmiş olup merkezimizde ise 2010 yılından itibaren aktif olarak yapılmaktadır.

TND’nin verilerine göre 2019 yılında toplam 3842 hastaya 3858 böbrek transplantasyonu yapılmıştır. Bunların %20,6’sı kadavra nakilleridir (10).

Tablo 3: 2019 Yılı İçinde Yapılan Böbrek Transplantasyonlarının (Btx) Verici Kaynağına Göre Dağılımı.

	N	%
Canlı vericiden BTx	3,053	79,13
Kadavradan BTx	805	20,87
Toplam	3,858	100,0

Ülkemizde, dünyada olduğunun aksine organ bağışının az olması sebebiyle böbrek nakilleri çoğunluğu canlı vericilerden yapılan nakillerdir (10).

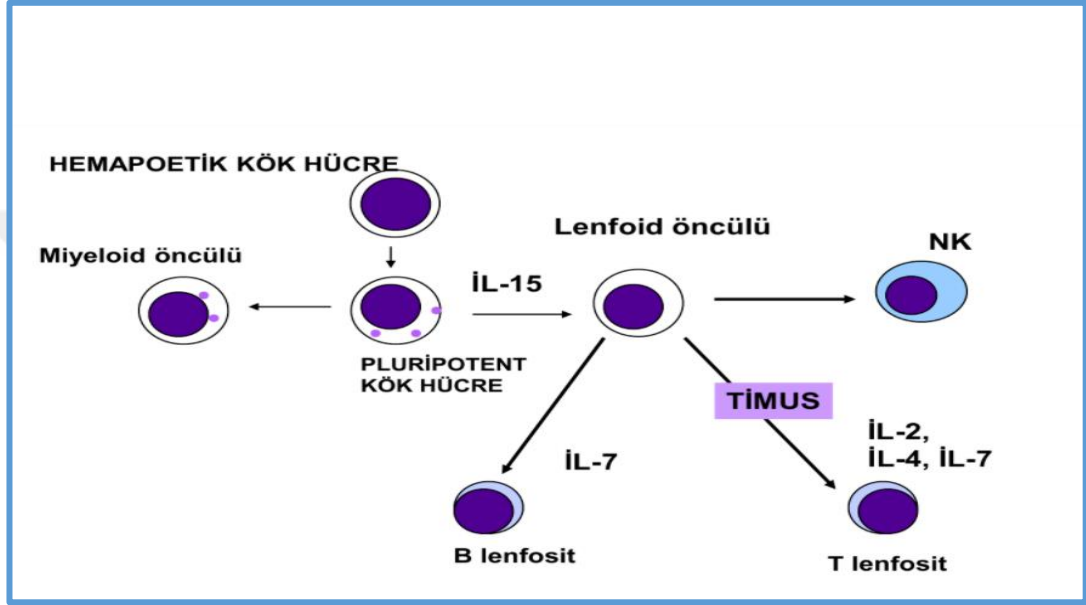
2.2. İMMÜN SİSTEMDEN SORUMLU OLAN HÜCRELER

Böbrek nakli cerrahi bir işlem olsa da üzerinde kendi MHC sini taşıyan bir yabancı bir organın nakledilmesi ve ardından alıcı tarafından red veya kabul edilmesi hem özgül olmayan hem de özgül immün sistem tarafından yönetilen karmaşık bir süreçtir. Özgül immün sistemde farklılaşmış birçok hücreler rol oynar.

İmmün sistem hücreleri miyeloid ve lenfoid öncülleri olarak iki ana gruptur. Mieloid hücreler monosit, bazofil, eozinofil ve nötrofillerdir. Monositler kemik iliğinde olgunlaşır ve dolaşıma salınarak çevresel dokulara gider. Burada hücreler dokuya özgün makrofajlara çevrilir (örneğin, kemik iliğinde osteoklastlar, karaciğerde kupfer hücreleri gibi). Nötrofiller ve makrofajlar doğal immün sistemin önemli bileşenleridir (17).

Lenfoid öncüllerden T lenfositler, B lenfositler ve doğal öldürücü (NK) hücreleri farklılaşır. T oluşumu ile B lenfositlerin oluşumu ve olgunlaşmaları kemik iliğinde gerçekleşirken T lenfositlerin ise olgunlaşmaları timusta olur ve ardından dolaşıma salınırlar. Olgunlaşmış T ve B lenfositler işlevlerini yapmak için lenf bezleri ve dalak çevresel lenfoid dokulara göç ederler (17) (Şekil 3).

Şekil 3: T ve B Lenfositlerin Oluşumu (18).



2.2.1. İmmün Yanıt

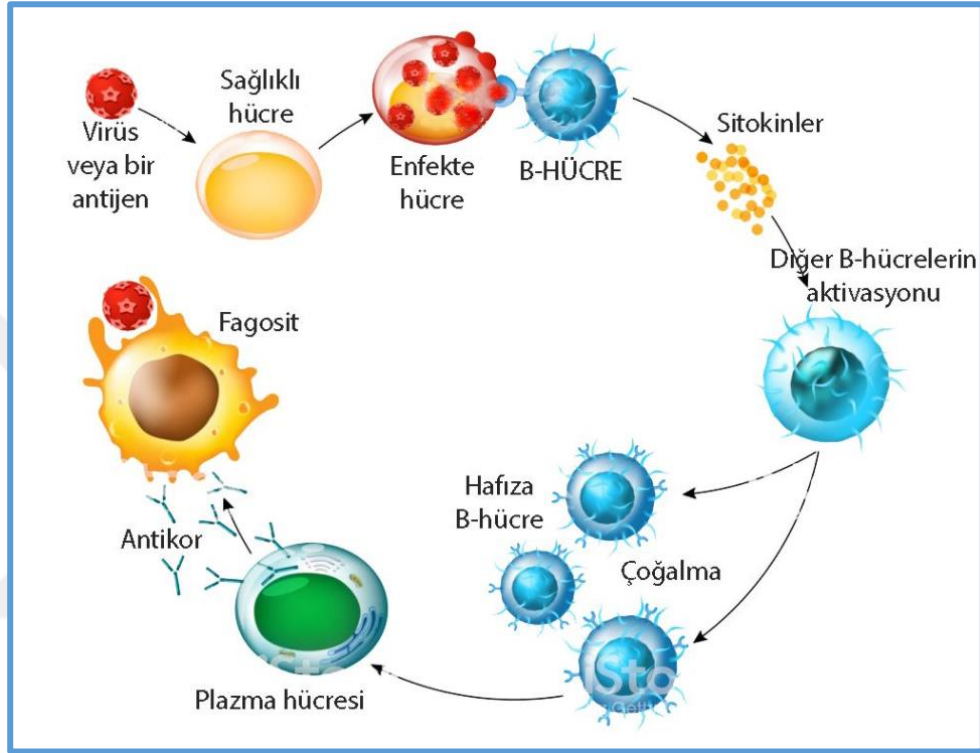
İmmün yanıt doğal ve edinsel olarak iki şekilde olur. Doğal immün yanıt patojenlerin organizmaya girişini engeller veya vücuda girmiş patojenleri ile oluşmuş atipik hücreleri erken dönemde tanıyıp yıkıma uğratmaktan sorumludur. Doğal öldürücü hücreler, nötrofiller, doku makrofajları dendritik hücreler, kompleman sistemi doğal immünitenin elemanlarıdır (17, 19).

Edinsel immün yanıt ise doğal immün yanıtı takiben oluşur. Antijenle karşılaştıktan sonra devreye giren ve daha güçlü bir yanıttır. T ve B hücreleri ile tarafından meydana getirirler. T hücreler hücresel, B hücreler ise antikor aracılı (Humoral) immünitenin sorumlu hücreleridir (17).

Humoral immün yanıtın sorumlu olan B lenfositleri çevresel kanda bulunan lenfositlerin yaklaşık %20-30'unu oluşturur. Hücre yüzeyinde immünglobulin

yapısında yüzey reseptörü taşıyan B lenfosit antijenle karşılaştıktan kısa süre sonra plazma hücresine dönüşür. Plazma hücreleri tarafından üretilen antikorlar sayesinde humoral immünite aktif hale gelir (17) (Şekil 4).

Şekil 4: B- Hücre Aktivasyonu (20).

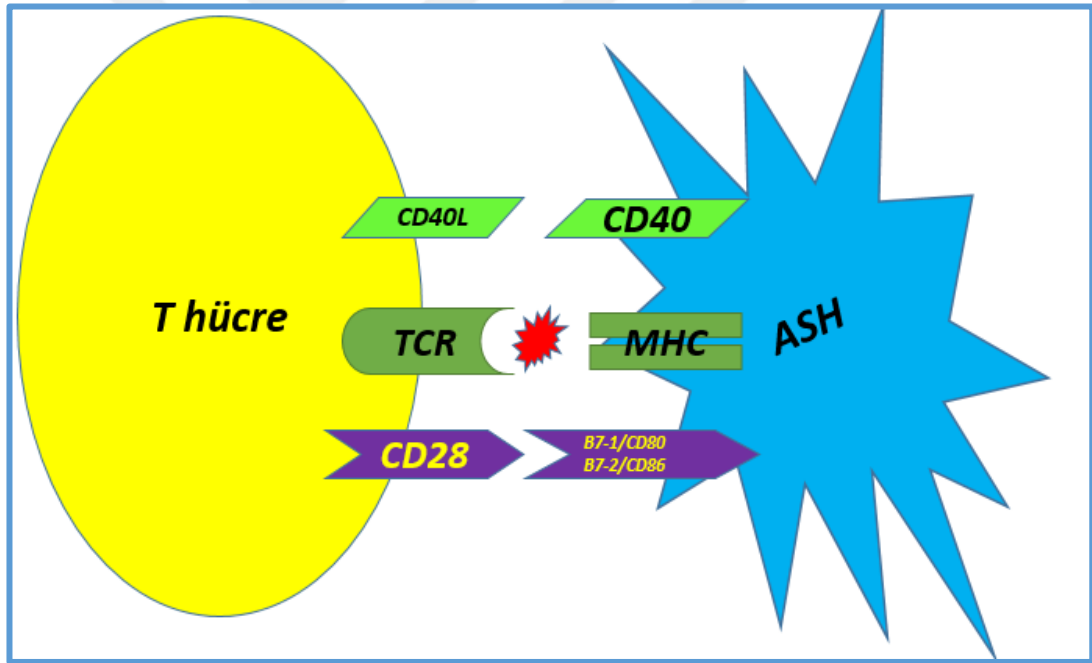


T hücreler ise çevresel kandaki lenfositlerini %70-80'i oluşturmaktadır. Bu hücrelerin yüzeyindeki reseptörler antijen sunan hücreler tarafından hazırlanarak sunulan peptid yapısındaki antijenleri tanıyabilirler. B lenfositler gibi çözünür halde olan antikorlar üretemez. T lenfositlerin farklı alt grupları vardır. Bunlardan iyi bilinenleri CD 4+ (T helperler), CD8+ (sitotoksik T hücreler) ve Treg (düzenleyici T) hücrelerdir (19).

Transplantasyon öncesinde alıcı ve verici arasında immünolojik uyum değerlendirilmelidir. Bunun için alıcı ve verici arasında ABO kan grubuna, HLA doku uyumuna bakılmalıdır. Bunun yanında panel reaktif antikor (PRA) antikor tarama testleri ve çapraz uyum testleri yapılmalıdır (21, 22).

Büyük doku uyumu kompleksi (MHC), 6. kromozom üzerinde bulunan bir gen ailesi tarafından kodlanan hücre yüzeyi proteinleridir. MHC gen ürünlerinin birincil immünolojik rolü, antijenlere özgü reseptörleri aracılığıyla T lenfositler tarafından tanınabilmeleri için yabancı protein parçaları şeklinde antijenler sunmaktır. Yabancı antijenlerin sunumu için MHC molekülleri gereklidir, çünkü T hücreleri çözünür proteinlere yanıt veremezler. HLA Sınıf I bütün çekirdekli hücrelerin membranlarında bulunmaktadır. A,B,C olarak adlandırılan 3 alt grubu vardır. Sınıf II ise özellikle antijen sunan hücrelerden ve aktive olmuş T lenfositlerin yüzeyinde bulunur ve 3 alt grubu DR, DQ, DP vardır. CD4-pozitif T hücreleri öncelikle sınıf II MHC tarafından sunulan peptitleri, CD8-pozitif T hücreleri ise sınıf I MHC tarafından sunulan peptitleri tanınmaktadır (5, 23).

Şekil 5: T- Hücresinin Peptid Antijenle Aktivasyonu.



Tam T hücre aktivasyonu için, bir peptidin bir antijen sunan hücre (ASH) tarafından T hücre reseptörüne (TCR) sunulması gereklidir, aynı zamanda yan yol (Co-stimulasyon) denilen CD40:CD40 ligand (CD40L) ve B7:CD28 yollarının da atifleşmesi gerekmektedir (24).

Özellikle A, B, DR lokuslarında bulunan HLA gen polimorfizminin nakil başarısında önemli yeri vardır. HLA uyumsuzluk sayısı ile uzun dönem greft yaşam süresi arasında ters ilişki vardır (23).

2.2.2. Rejeksiyon

Nakil başarısını etkileyen önemli sorunlardan biri de rejeksiyondur. Rejeksiyonun erken tanınması, tedavisi nakledilen organın sağkalımını ve hastanın yaşam kalitesini belirlemede çok önemlidir. Organın reddi hem klinik hem de patolojik kriterlere göre hiperakut, akut ve kronik olarak sınıflandırılır. Akut rejeksiyon genellikle hücresel ve humoral tiplere ayrılrsa da, bazen tek böbrek biyopsisinde hem hücresel hem de antikor aracılı rejeksiyon birlikte bulunabilir. Rejeksiyon tipleri şu şekilde sınıflandırılır:

- Hiperakut
- Akut hücresel:
 - intestisyel
 - vasküler
- Akut humoral
- Karışık (hücresel ve humoral)
- Kronik

2.3. İMMÜNSÜPRESİF İLAÇLAR

Son 50 yılda immünosüpresif tedavi rejimlerinde olan değişiklik sayesinde, böbrek nakli alıcılarında, kısa vadeli sonuçlar yüz güldürücüdür. Bir yıllık böbrek greft sağkalım oranı şu anda %95'e ulaşmıştır. Transplantasyondan sonraki ilk yıl akut ret görülme sıklığı ise %15'e kadar gerilemiştir (5).

Organ nakli için kullanılan immünosüpresif rejimler genel olarak indüksiyon, idame veya kurtarma tedavileri olarak karakterize edilebilir. İndüksiyon tedavisi, transplantasyon sırasında rejeksiyondan korunmak amacıyla immün yanıtı baskılamak için uygulanan yoğun bir tedavidir (5, 25).

2.3.1. İndüksiyon Terapisi

İndüksiyon tedavisi, genellikle perioperatif dönemde kısa süreli olarak spesifik ajanların kullanılmasıdır. İndüksiyon tedavisinin amacı, nakledilen organa alıcı tarafından oluşturulan ilk yanıttan korumak için gereken zamanı vermek, grefte yaşama fırsatı sağlamaktır. İndüksiyon için kullanılan kimyasallardan biri olan anti

lenfositik antikorlarının kullanılmasının bir avantajı, nakil sonrası erken dönemde akut rejeksiyonu belirgin ölçüde azaltmasıdır. Ayrıca, bu antikorlar nakledilen organı iskemi-reperfüzyon hasarı dâhil perioperatif risk faktörleriyle birlikte immün sistemden etkisinden korurlar.

2.3.1.1. Tarihi

ABD nakil merkezlerinde böbrek nakli yapılan hastaların % 80'i indüksiyon için antikor tedavisi almaktadır. İndüksiyon zamanı kullanılan antikorları poliklonal veya monoklonal ajanlar olarak iki tiptir (5).

Poliklonal antikor prepatları 1965'de ilk olarak böbrek nakilinde kullanılmıştır. Sonrasında transplantasyon kliniklerinde indüksiyon tedavisi, immünosüpresyon ve akut rejeksiyon tedavisi için kullanım endikasyonu almıştır (26). 1971 senesinde kalsinörün inhibitörlerinin keşfinden sonra erken anti-lenfositik prepatların kullanımı arka plana atılsa da siklosporinin nefrotoksitesinin anlaşılmasıyla erken dönemde akut rejeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde birçok merkez tarafından kullanılmıştır. 1984 senesinden sonra ATLG organ nakillerinde aktif şekilde kullanılmaktadır (27).

Poliklonal Anti-timosit Globülinler (AThG), insandan alınan timik dokunun hücre süspansiyonu ile tavşanların veya atların, bazen de keçilerin immünize edilmesiyle elde edilen bir poliklonal IgG yapısında antilenfositik karışımının genel isimidir (tablo 4). Bir immünojen olarak kullanılan hücre tipi, üretilen antikorların spektrumunu belirler, bu da spesifiklik ve aktivite için önem taşımaktadır. Alınan bu karışımdan anti-timosit immunoglobulinler ayrıştırılır ve bir dizi saflaştırma işlemine tabi tutulur (6, 28).

Literatürde, bazen karışıklığa neden olan antilenfosit ve anti-timosit globülinleri ayırmak için çeşitli kısaltmalar kullanılmıştır. Kesinlik ve netlik adına, sadece bazıları bölünmemiş insan timositleri kullanılarak üretilen mevcut antilenfosit poliklonal antikor preparatlarını aşağıdaki kısaltmalarla ayırt edilmektedir: tavşan anti-timosit globülini (rAThG), at anti-timosit globülini (eAThG), tavşan anti-T hücre globülini (rATcG) ve at antilenfosit globülini (eALG). Bazı ortak özelliklerinin olmasına rağmen, bu preparatlar farklı ilaçlardır(6, 29).

Tablo 4: Poliklonal Antilenfositik Ajanların Adlandırılması.

Üretici	Genzyme	Fresenius	Upjohn	Merieux	Minnesota
Sınıf	rAThG	TATcG	AThG	AThG	ALG
Üretim Adı	Thymoglobulin	Fresenius ATLG	ATGAM	Lymphoglobuline	MALG
İmmünojen	Timosit	Jurkat hücre dizini	Timosit	Timosit	Lenfoblast ve timosit kültürleri
Tür	Tavşan	Tavşan	At	At	At
Antikor sınıf	IgG	IgG	IgG>IgM	IgG	IgG>IgM
Konsantrasyon	5	20	50	10-20	50
Doz mg/gün	1.25-2.5	1-5	10-30	10	15-20
Endikasyon	SOT,KİT	SOT,KİT	SOT,KİT	SOT,KİT	Piyasada yok

Amerika Birleşik Devletleri'nde organ nakillerinde 2 poliklonal tavşan anti-timosit globulin –ATG (Thymoglobulin) ve at anti-timosit globulin (ATGAM) ve 2 monoklonal antikor (basiliximab ve alemtuzumab) kullanılmaktadır (28).

Tavşan anti-timosit globülin ile at anti-timosit globülinin karşılaştırıldığı bir çalışmada üç aylık akut rejeksiyon oranının rATG de daha düşük olduğu saptanmıştır. Her iki tedavi grubunda istenmeyen olaylar, tedavi sonrası enfeksiyon sıklığı, 1 yıllık hasta ve greft sağkalım oranları benzer olarak bulunmuştur (30).

At kaynaklı ATLG birçok ülkede olduğu gibi Türkiye’de de solid organ nakillerinde kullanılmamaktadır. Daha çok hematopoetik sistem malignitelerinde kullanılmaktadır. Böbrek nakilinde kullanılan ATG, tavşan kaynaklıdır. Piyasada tavşan kaynaklı ATG’nin 2 preparatı bulunmaktadır. Tavşanların insandan alınan T hücreleri ile immünize edilmesi sonrasında alınan anti-timosit globülin (Thymoglobulin) ve Jurkat hücreleri ile immünizasyonla elde edilen anti T lenfosit globülindir (ATLG Fresenius S veya Grafalon) (31, 32). Merkezimizde de ATLG-grafalon kullanılmaktadır.

2.3.1.2 Etki Mekanizması

En yaygın olarak kullanılan poliklonal antikor tavşandan alınan ATLG'dir. ATLG'nin etkili mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ama CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45, HLA-DR ve HLA sınıfı I dâhil olmak üzere birçok T hücre reseptörlerine karşı antikor içermektedir. Genel olarak ATLG ile tedavi sonrasında derin lenfopeni görülür, bu sebepten T hücresi tüketen antikor olarak da adlandırılır. Poliklonal antikorların etkileri tam belli olmasa da kullanılmasında temel amaç T hücrelerinin tüketilmesidir (5, 28, 33, 34).

T hücrelerin tüketilmesi kompleman bağımlı sitotoksite, apoptoz, doğrudan hücre yüzey antijenlerine bağlanarak hücre lizisine bağlıdır; küçük dozlarda periferik kanda, yüksek konsantrasyonlarda ise periferik lenfoid dokularda (timus hariç) T hücrelerin ölümüne sebep olur (35). Lenfosit tüketimi intravenöz uygulandıktan hemen sonra başlar. Thymoglobulin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 40'ı (1.5 mg / kg / günde ortalama 6 doz) tedaviden sonraki üçüncü ayda ilk lenfosit sayısının yaklaşık % 50'sine ulaşmaktadır (36).

Thymoglobulin'in aktif B hücrelerine ve plazma hücrelerine de etki gösterdiği bilinmektedir. Bu da T hücrelerinin aktiveleştirilmesinde B hücre katkısını ortadan kaldırmaktadır. Doğrudan B hücrelerine bağlanarak B hücrelerin lizisine ve aynı zamanda kısmen de olsa B hücre apoptozuna neden olur (37).

ATLG'nin bağışıklık sistemi üzerinde çeşitli etkileri göstermiştir; aktif T hücre tükenmesine ek olarak, B hücre öncüllerinin apoptozunu uyarır, antijen sunan hücrelerin özellikle de dendritik hücrelerin fonksiyonlarını azaltır. Regülatör T ve doğal öldürücü T hücrelerinin uyarılmasına yol açar (32). rATLG'ler vasküler endotel ile lökosit etkileşimini erken dönemde durdurarak adhezyonu engeller. Aynı zamanda hücre yüzeyindeki adhezyon moleküllerini de azaltır. Bu da erken dönemde iskemik reperfüzyon hasarına bağlı gelişen rejeksiyon riskini azaltır (38, 39).

ATLG'nin poliklonal yapısı nedeniyle bağışıklık sistemi üzerindeki çeşitli mekanizmalarla etki eder:

1. Kan ve çevresel lenfoid dokularda komplemana bağlı lizis ve T hücre aktivasyonu ve apoptoz yoluyla T hücre tüketilmesi;
2. Lökositlerin endotel ile etkileşimlerine aracılık eden anahtar hücre-yüzey moleküllerinin değişimi;
3. B hücre öncüllerini ve antikor aracılı aktifleşmiş plazma hücrelerinin apoptozunun uyarılması;
4. Antijen sunan ve dendritik hücrelerin fonksiyonel özelliklerini değişmesi;
5. T reg ve NK-T hücrelerinin uyarılması, yoluyla etki etmektedir.

2.3.1.3 Komplikasyonları

İndüksiyon tedavisinde ATLG immünolojik riski de göz önünde bulundurarak, genellikle 1-2 mg/kg dozlarda uygulanır. Tedavi sonrasında erken ve geç reaksiyonlar meydana gelebilir. En sık görüleni infüzyon esnasında sitokin salınımı reaksiyonudur. Bu durum infüzyonun durdurulması ve adrenalin uygulanması ile kontrol altına alınabilir. Sitokin salınımı reaksiyonu; anafilaksi, ateş, titreme, nefes darlığı, bulantı, kusma, ishal, hipotansiyon veya hipertansiyon, halsizlik, cilt döküntüsü veya baş ağrısı ile görülebilir. Şiddetli reaksiyonda hipotansiyon, akciğer ödemi, miyokart infarktüsü, taşikardi ve nadiren kardiyopulmoner arrest ile ölümle sonuçlanabilir (31, 40, 41).

Thymoglobulin sadece T lenfositler için özgül değildir. B hücreleri, NK hücreleri, monositler, nötrofiller, trombositler, eritrositlere karşı da antikorlar içerir etkilemektedir. Lenfoid olmayan hücrelere karşı çapraz reaksiyona neden olan antikorların varlığı nedeniyle hemolitik anemi, tromboz, trombositopeni ve nötropeni oluşabilmektedir (42, 43).

Gecikmiş reaksiyonlara serum hastalığı ve enfeksiyonlar örnek gösterilebilir. Serum hastalığı Thymoglobulin tedavisinin başlangıcından sonra 5-15 gün içinde ateş, cilt döküntüsü, artralji ve/veya miyalji ile ortaya çıkmaktadır.

Enfeksiyon komplikasyonları arasında sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, sepsis, kandidiyazis, yaygın herpes simpleks (HSV) ve idrar yolu enfeksiyonları vardır (44). Düşük doz timoglobulin (1,25 mg/kg/gün aşırı, toplamda 1-3 doz) tedavisi

Basiliksumab tedavisiyle karşılaştırıldığında, akut rejeksiyon atağı daha az görülmüş; CMV hastalığına daha sık rastlanılmasına rağmen enfeksiyon ilişkili hastaneye yatış ve uzun dönemde kanser gelişimi açısından belirgin bir farklılık olmadığı belirtilmiştir. Enfeksiyon sıklığını azaltmak amacıyla P. carinii için altı ay kotrimaksazol ve CMV için gansiklovir/valgansiklovir profilaksisi yapılması yararlıdır (31, 45).

Şu anda mevcut monoklonal indüksiyon antikorları IL-2 reseptörüne (CD25) bağlanan basiliximab ve CD52'ye bağlanan alemtuzumabdır. Bu ajanlardan sadece basiliximab indüksiyon tedavisi için FDA onaylıdır. Alemtuzumab sadece lenfoma, proksimal nökrünal hemoglobinüri ve atipik hemolitik üremik sendromu (aHÜS) tedavisi için onaylanmıştır.

Rekombinant olarak geliştirilmiş monoklonal antikor olan basiliximab, Anti-CD25 antikorları olup T lenfositlerdeki interlökin-2 reseptörlerini (CD25 reseptörlerini) hedef alır. Aktif T lenfositleri üzerindeki CD25 reseptörüne spesifik olarak bağlanır. T hücre proliferasyonu için sinyal görevi gören, İL-2'nin bağlanmasını engeller. Yarı ömrü uzundur. İlk doz reaksiyonu ve mielosupresyon yapmaz (28).

2.3.2. Kortikosteroidler

İndüksiyon, idame ve akut rejeksiyon tedavisinde aktif olarak kullanılmaktadır. Birçok etki mekanizması vardır. Merkezlerin çoğunluğu transplantasyon sırasında ve sonrasında birkaç gün boyunca yüksek dozda kortikosteroid vermeye devam etmektedir. Yüksek dozlarda uygulandığında, bu ajanlar inflamatuvar sitokinleri (İL-1, İL-2, İL-3, İL-6, İFN-alfa) üretimini engelleyebilir ve hücrelerin nakledilmiş organa göçünü sınırlayabilir. Ek olarak, steroidler genellikle bazı indüksiyon antikorlarının yan etkilerini azaltmak için de uygulanır. Osteoporoz, hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci, aseptik nekroz ve cushingoid görünüm gibi birçok yan etkileri vardır.

2.3.3. Kalsinörin İnhibitörleri

2.3.3.1. Siklosporin A

On bir amino asitten oluşan peptid yapıda bir makrolid grubu ilaçtır. T hücre sitoplazmasında siklofilin reseptörüne bağlanarak etki eder. Kalsinörin aktivesini

durdurur ve böylece lenfosit proliferasyonu engellenir. Kanda düzeyi ölçülebilir ve bu da greft sağkalımı ve hasta üzerine önemli etkileri vardır.

Siklosporinin nefrotoksite, hipertansiyon, gingival hiperplazi, kıllanmada artış, tremor, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve hemolitik üremik sendrom gibi yan etkileri bildirilmiştir.

2.3.3.2. Takralimus FK506

1993 den beri organ nakillerinde kullanım onayı almış bir makrolid grubu antibiyotiktir. Kalsinörini aktivitesini siklosporinle kıyasla 50-100 kat daha güçlü baskılar bu yolla lenfosit proliferasyonunu engeller.

Terapötik aralığının dar olması nedeniyle sık plazma düzeyi kontrolü yapılmalıdır. Karaciğerde sitokrom enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Bu nedenle birçok ilaçla etkileşime girebilir. Yan etki olarak herpes virüslerinin aktifleşmesi, BK virüs nefropatisi ve mantar enfeksiyonları sık görülür. Ayrıca hipertansiyon, karaciğer ve böbrek toksisitesi, elektrolit dengesizliği (hiperpotasemi, hipomagnezemi gibi.), diyabetes mellitus insidansında artış olur. Nörolojik sistemde tanımlanmış birçok yan etkisi vardır. Uykusuzluk, tremor, depresyon, nöropati, konfüzyon, katatoni ve posterior reversible ensefalopati sendromu görülebilir. Tedavi yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak başta non-Hodgkin lenfoma ve cilt kanserleri olmak üzere malignite sıklığında artış da bildirilmiştir.

2.3.4. Antiproliferatif Ajanlar

Mikofenolik asit (MPA; mikofenolat mofetil-MMF) ve mikofenolat sodyum (MPS) şeklinde piyasada bulunmaktadır. Nükleoitidlerin sentezinde önemli olan inozin monofosfat dehidrogenaza (İMPDH) enzimini inhibe eder. Bu da yeni nükleotid oluşumunu engeller ve DNA üzerinden T lenfosit proliferasyonunu durdurur. En sık yan etkisi diyare, enfeksiyon sıklığını artırma ve lökopenidir.

Azatiyoprin (AZA): Karaciğerde 6-merkaptopürine çevrilerek pürin analogu olarak DNA sentezini engeller. Kemik iliği baskılanması kolestatik hepatit, karaciğer yetmezliği, skuamöz ve bazal hücreli cilt kanseri gelişimi, hipersensitivite (nadiren) gibi yan etkileri vardır. Kan düzeyi takibi yapılmaz ve yan etkilerine göre doz ayarlaması yapılır.

2.4.5. mTOR İnhibitörleri (mTORİ)

TOR inhibitörleri olan sirolimus (Rapamisin) ve everolimus kimyasal olarak makrolid grubu antibiyotiklere benzer yapıya sahiptir. Sirolimus, takrolimus gibi sitozolik bir protein olan FK-bağlayıcı protein (FKBP12)'e bağlanır. Sirolimus-FKBP12 kompleksi mammalian target of rapamycin (mTOR)'i inhibe ederek T lenfositleri ve kısmen B lenfositler üzerinde immünosüpresif etki yapar. TOR proteini IL-2 ve diğer mitojenik reseptörlerin yapımında düzenleyici rol oynayan bir regülatuar kinaz olup aktifleşmiş hücrelerin, hücre siklusuna katılmasını sağlar. TOR inhibitörleri ise, G1'den S fazına geçişi engelleyerek, bu hücrelerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu engellerler. Yara iyileşmesinde gecikme, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, lenfositel, hiperlipidemi, hematolojik anormallikler ve trombositopeni sık görülen yan etkilerdir. mTOR inhibitörleri kalsinörin inhibitörlerine göre daha az nefrotoksiktir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Tezin amacına uygun olarak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Böbrek Nakli Kliniğinde 1 Ocak 2015-31Aralık 2019 tarihleri arasında canlı vericili böbrek nakil yapılmış ve nakil sonrası 3. Ayda çalışma parametrelerine uygun tetkikleri yapılmış ve son vizit olarak 31 Aralık 2020 tarihinde 1 yıl Nefroloji böbrek nakli polikliniğinde takip edilmiş alıcılar çalışmaya alınmıştır. Alıcılara ait veriler hastane işletim sisteminden ve hastalar için tutulmuş dosyalardan geriye dönük olarak elde edilmiştir. Hastalardan verilerin elde edilmesi ve işlenmesi için onay alınmıştır.

Alıcılar immünosüpresif tedavi şemasında indüksiyon tedavisi olarak anti-T lenfositik globülin (ATLG-Grafalon™) alıp almamalarına göre 2 gruba ayrılmışlardır. Aynı tarih aralığında böbrek nakil olmalarında rağmen aşağıda sıralanmış alıcılar çalışmaya alınmadı:

1. 1 Ocak 2015 ile 1 Temmuz 2015 kadar indüksiyon tedavisi olarak ATLG kullanılmadığından Temmuz ayından önce nakil olanlar,
2. Kadavra böbrek alıcıları,
3. İlk 3 ayda ölen alıcılar,
4. İlk 3 ayda greftini kaybedenler,
5. İlk 3 ayda izlemeden çıkanlar,
6. Primer hastalığı DM olanlar,
7. Nakil öncesi steroid tedavisine bağlı kemik komplikasyonu gelişmiş olanlar,
8. Onay vermeyen hastalar.

ATLG kullanımının metabolik, kardiyak etkilerini araştırmak için hastalarda ortaya çıkan metabolik ve sistemik olaylar şu şekilde tanımlanmıştır:

Böbrek naklinden sonra gelişen diabetes mellitus (NODAT): Böbrek naklinin 1. ayından sonra kan şekerini düşüren oral antidiyabetik ilaç ve/veya insülin preparatı kullanma veya ADA kriterlerine göre açlık kan şekerinin (AKŞ) ≥ 126 mg/dl veya HbA1c düzeyinin $\geq 6.5\%$, olması olarak tanımlandı (46).

Osteoporoz: Böbrek naklinden sonra 3. ve/veya 12. ayda rutin olarak yapılan

DXA ile T skorunun femur boynu veya lomber vertebralarda -1,5 ve altında olması kabul edildi (47).

Kardiyak Olay: Böbrek naklinden sonra ilk 12 ayda gelişen akut koroner iskemi, miyokard infarktüsü, yeni gelişen aritmi ve kalp yetersizliği olarak alındı.

Dis(Hiper)lipidemi: Böbrek naklinin 3. ayından sonra devam eden açlık LDL düzeyinin ≥ 130 mg/dl ve/veya açlık trigliserid düzeyinin ≥ 300 mg/dl olması (48) kabul edildi.

Obezite: Böbrek naklinden sonra $VKI \geq 30$ kg/m² olacak şekilde artması olarak alındı (49).

Çalışmaya alınan alıcılarda ayrıca total steroid dozu, takrolimus dozu ve düzeyi, pulse steroid, ilk 3 ayda hastaneye yatırılması gerektiren enfeksiyon, nakil sonrası hastaneden çıkıştaki hematolojik yan etkiler (anemi, lökopeni, trombositopeni) ve ilk yılda gelişen malignite durumları da kaydedildi. Anemi için ortalama HB'nin 10 gr/dl nin altında olması kabul edildi. Sitopeni için 1 kez saptanmamış olması yeterli kabul edildi. Lökosit 4000 μ /ml altında ise lökopeni, lenfosit 500 μ /ml'nin ve nötrofil için 1000 μ /ml'nin altında olması lenfopeni ve nötropeni olarak kabul edildi.

ATLG kullanımını böbrek naklinde etkisini araştırmak için akut rejeksiyon atak sıklığı, 1. yıl kreatinin değeri ve 1. yıl greft sağkalımı karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan alıcı ve vericilerine ait veriler bilgisayara kaydedilerek sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, süreksiz değişkenler ise % olarak ifade edildi. İki grup arasındaki karşılaştırılmalarda sürekli değişkenler için t-testi, dağılımın düzensiz olduğu sürekli değişkenler ile süreksiz değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare (Fisher's kesin ki-kare) ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Bir yıllık sağkalım için Kaplan-Meier, iki grubun karşılaştırması için log.rank yöntemi kullanıldı.

Bilgisayar analizi için Statistical Package for Social Sciences for Mac ver. 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ SD gösterilirken, anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4.BULGULAR

SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM Böbrek Nakli Kliniğinde 1 Temmuz 2015- 31 Aralık 2019 tarihleri arasında canlı vericili böbrek nakli yapılmış hasta sayısı 209 idi. İlk 3 ayda greftini kaybeden 2, vefat eden 2, ilk 3 ayda takipten çıkan 5, böbrek nakli öncesi tanı konulmuş osteoporozu olan 1 ve diyabetik nefropatisi olan 30 alıcı çalışmadan çıkartıldı.169 alıcı dahil edilme kriterlerine göre çalışmaya alındı. Son bir yıllık takip süresi 31 Aralık 2020 olarak alındı.

Antikor temelli indüksiyon verilecek olan alıcılara operasyondan önce başlamak üzere kg başına 1,5-2 mg anti-T lenfositik globülin (Grafalon) verilmiş, operasyon sırasında ise tüm alıcılara 500 mg parenteral metil prednizolon intravenöz uygulanmıştı. Oral immünosüpresif ilaçlar (takrolimus ve mikofenolatlar) nakil tarihinden 1 gün önce başlanmış, daha sonra kan düzeyi, biyokimya veya klinik toksisite durumuna göre doz düzenlemesi yapılmıştı. Metil prednizolon tedricen azaltılarak 40 mg/güne inildiğinde oral prednizolona geçilmiş, nihayetinde 3. ayın sonunda 5mg/gün olarak sürdürülmüştü. Ayrıca tüm alıcılar enfeksiyon profilaksisi için ilk 3 ay valgansiklovir, nistatin ve 9 ay trimetoprim-sulfametaksazol tedavisi almıştı. Hastalara rejeksiyon tanısı konulduğunda ilk tedavi olarak günde 500 mg ardışık 3 gün toplam 1,5 gram metil prednizolon yapılmıştı. Tüm alıcıların genel özellikleri Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 5: Alıcıların Demografik ve Klinik Özellikleri.

Parametreler	Ortalama (SD)	%
Yaş (Yıl)	38.3 ±12.4	
Erkek		62.1
Pre-emptif Böbrek Nakli		43.8
Diyaliz süresi (Ay)	13 ±29.2	
ATLG indüksiyonu		63.9
*Total steroid dozu mg	3915 ± 832	
Osteoporoz		35.3
NODAT		23.8
Hiperkolesterolemi		34.1

Ortalama LDL kolesterol mg/dl	117.4 ± 44	
Hipertrigliseridemi		6
Ortalama Trigliserit mg/dl	175.5 ± 76.2	
Obezite		18.4
Ortalama BMI kg/m2	25.7 ± 5.2	
Toplam kardiyak olay		3.6
Greft kaybı**		0.6
Mortalite**		0.6

* İlk 3 aydaki kümülatif doz **3.aydan daha sonra

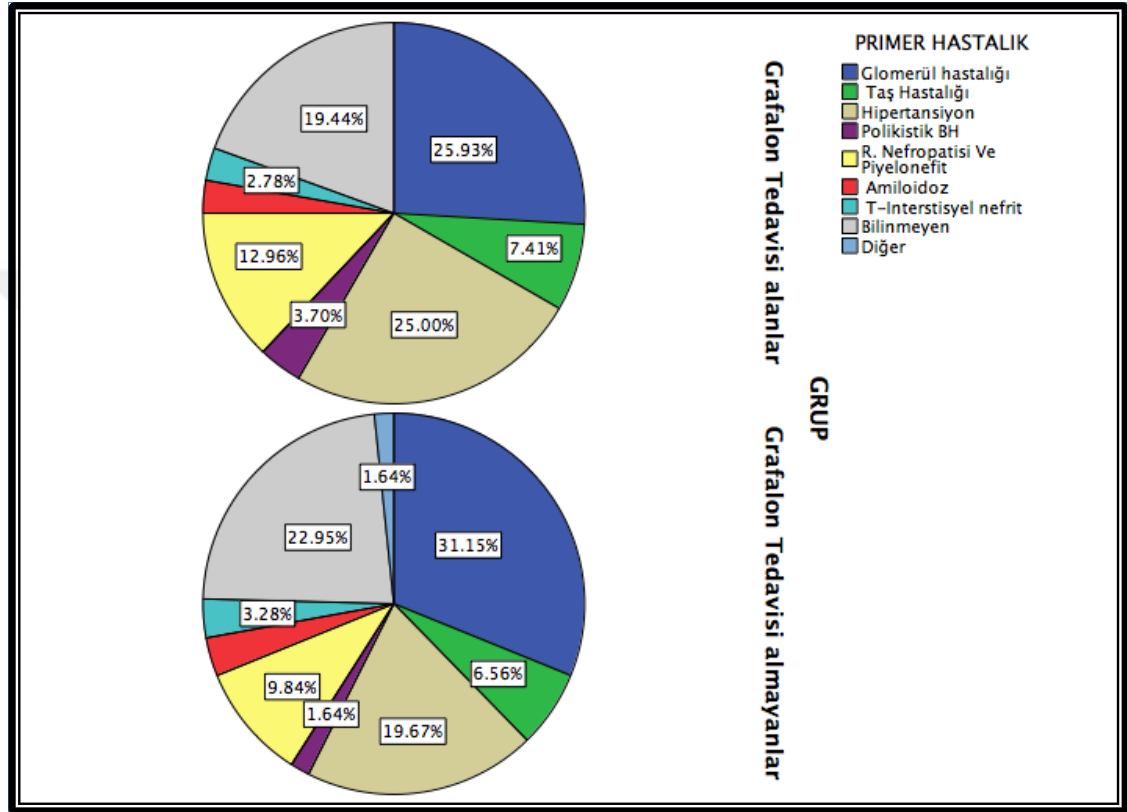
Alıcıların % 63,9'una ATLG ile indüksiyon yapılmış, ortalama ATLG dozu 4.45mg /kg olup ortalama ATLG süresi 3.7 ± 0.5 gün (sınırlar 2-7 gün) bulunmuştur. ATLG yapılan ve yapılmayan alıcıların demografik özellikleri Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 6: ATLG Yapılan ve Yapılmayan Alıcıların Demografik Özellikleri.

Parametreler	ATLG alanlar n:108	ATLG almayanlar n:61	P
Ortalama yaş (Yıl)	40 ± 12	35.2 ± 13	p:0.019
Erkek %	63	60.7	AD
Pre-emptif Böbrek Nakli	38.9	52.5	AD
Diyaliz süresi (Ay)	16.8 ± 34	5.24 ± 15	p=0.003
İmmünolojik yüksek risk %	27.8	13	p=0.000
Verici erkek %	41.7	49.2	AD
Ortalama verici yaşı (yıl)	47.2 ± 11.3	51 ± 13	AD
Nakil öncesi dislipidemi %	19.8	28.8	AD
Nakil öncesi glukoz intoleransı %	13	10.7	AD
Nakil öncesi kardiyak hastalık %	8.3	8.2	AD

Her iki grupta son dönem böbrek yetmezliğine neden olan etiyolojilere bakıldığında glomerül hastalıkları, hipertansiyon ve bilinmeyenler en sık görülen tanılar olarak görüldü. Primer hastalıklar açısından ATLG alan ve almayanlar arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0.857).

Şekil 6: ATLG Alan ve Almayanların Primer Hastalıkları.



ATLG alan ve almayanlarda osteoporoz sıklığı 3 (% 35.5 karşılık % 35, p:AD) ve 12. aylarda (% 32.5 karşılık % 34) benzer bulunmuştur. Üçüncü ayda osteoporoz gelişen 59 hastanın ATLG kullanmalarına göre karşılaştırılmaları Tablo 3'de verilmiştir. ATLG kullanımının ile osteoporoz derecesi ve risk faktörlerini etkilediği saptanmamıştır.

Her iki gruptaki hastalarda 12. ay T skorunun 3 aydaki değere göre düzeldiği ancak bu düzelmenin istatistiksel anlamlı olmadığı (p: 0.074 ve p: 0.094) görüldü.

Tablo 7: Böbrek Nakli Sonrası Osteoporoz.

Parametreler	ATLG alanlar n:38	ATLG almayanlar n:21	P
Yaş (Ay)	42±13.6	40±15	AD
Kadın % (n)	39.5 (15)	33.3 (7)	AD
Pre-emptif böbrek nakli %	36.8	52.4	AD
Diyaliz süresi (Ay)	13.6±18.7	9.7±24	AD
Nakil öncesi iPTH Düzeyi pg/ml	465±4412	391±196	AD
3.ayda ortalama -T skoru	-2.15±0.543	-2.187±0.493	AD
3.ayda ortalama KMD gr/cm3	0.767±0.067	0.774±0.096	AD
3.ayda ortalama iPTH düzeyi pg/ml	190±182	157±154	AD
12.ayda ortalama -T skoru	-1.46±1.03	-1.48±1.27	AD
12.ayda ortalama KMD gr/cm3	0.826±0.103	0.775±0.098	AD
*Total steroid dozu mg	3854 ±780	3803 ±791	AD
**Pulse steroid %	18.4	14.3	AD

(* İlk 3 aydaki kümülatif doz , ** Tüm nedenlere bağlı)

Tüm alıcılarda NODAT sıklığı % 23.8 olarak bulundu. Bu 40 hastanın 27'sine (% 67.5) indüksiyon tedavisi olarak ATLG verilmişti. ATLG kullanılmasının NODAT sıklığı üzerine değiştirici bir etkisi saptanmadı.

NODAT gelişen ATLG tedavisi almışların görece yaşlı, nakil sonrası VKİ'nin daha yüksek ve obezite sıklığının daha fazla olduğu görüldü (Tablo 8).

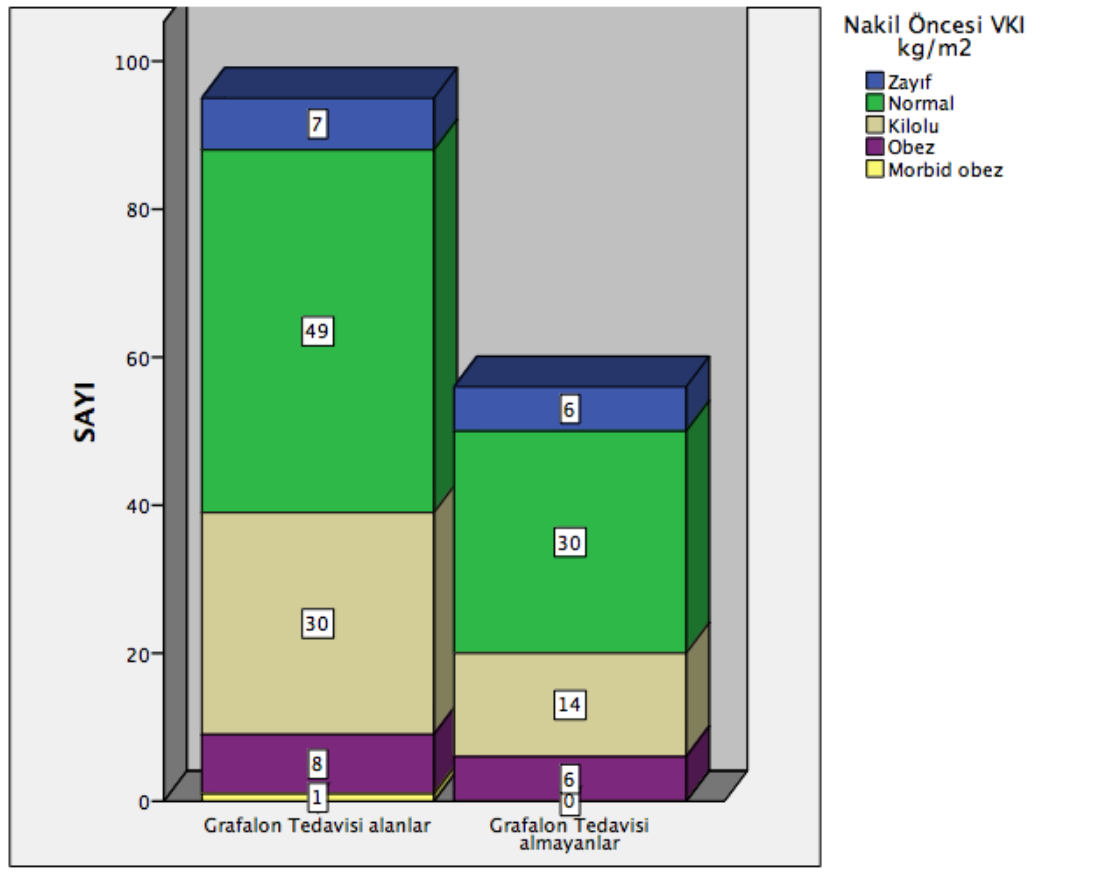
Tablo 8: ATLG Kullanımının NODAT Üzerine Etkisi.

Parametreler	ATLG alanlar n:27	ATLG almayanlar n:13	P
Erkek alıcı %	70.3	44.4	AD
Ortalama yaş (Yıl)	48± 9	38± 13	0.009
Nakil öncesi ortalama VKİ kg/m²	26.5±5	24.7±4.7	AD
Nakil öncesi glukoz intoleransı (n)	6	1	-
Pulse Steroid (n)	4	3	-
Total steroid dozu	3776±730	4066±1084	AD
3. ay ortalama VKİ kg/m ²	28.42±5.3	24.8±4.2	0.041
Obezite %	37	15.4	0.05
*Ortalama Takrolimus dozu mg/gün	5.7±1.7	6.6±2	AD
*Ortalama Takrolimus tam kan düzeyi µ/L	7.4±2.4	9±3.6	AD

* İlk 3 ay

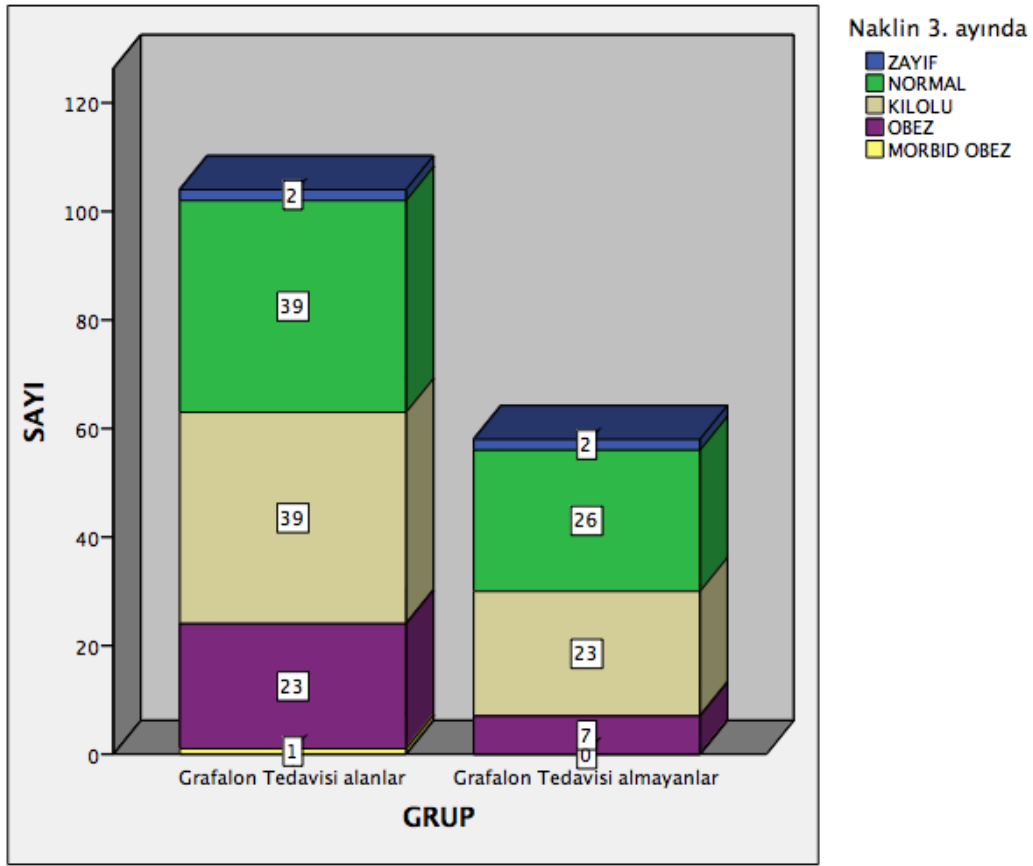
Nakil öncesi alıcıların 44'ü kilolu (% 29.1) , 14'ü obez (%9.3) ve biri(%0.7) morbid obezdi. İki tedavi grubu arasında hem ortalama VKİ kg/m² (Tablo 4), hem de dağılım açısından anlamlı fark yoktu (p: 0.773) (Grafik 7).

Şekil 7: Nakil Öncesi Alıcıların Vücut Kitle İndeksi (VKİ kg/m²).



Üçüncü aydaki VKİ bakıldığında alıcıların şişmanlandığı % 38.3'sinin kilolu, % 18.5 'nin obez, %0.6 morbid obez olduğu görüldü. ATLG kullanılımasının bu durumu etkilemediği görüldü (p: 0.481). (Grafik 8).

Şekil 8: Böbrek Naklinin 3. Ayında Vücut Kitle İndeksine Göre Dağılım.



Böbrek naklinden sonra lipit profilinde tüm alıcılarda hiperkolesterolemi sıklığında artış (% 23 den % 34'e, p: 0.000) şeklinde değişim görüldü. Hipertrigliseritemi sıklığı ise % 2.4'den % 6'ya yükseldi (p: 0.001). ATLG kullanılmasının lipit profilindeki değişime etkisi görülmedi (Tablo 9).

Tablo 9: ATLG Kullanımının Lipit Profiline Etkisi.

Parametreler	ATLG alanlar n:108	ATLG almayanlar n:61	p
Nakil öncesi lipit			AD
Normal (%)	77.1	69.5	
Hiperkolesterolemi(%)	20	28.8	
Hipertrigliseritemi(%)	2.9	1.7	
3.ay lipit profili (%)			AD
Normal (%)	61.7	57.6	
Hiperkolesterolemi	33.6	30	
Hipertrigliseritemi	4.7	8.5	
12.ay lipit profili			AD
Normal (%)	68.9	55	
Hiperkolesterolemi(%)	29.1	45	
Hipertrigliseritemi(%)	1.9	-	
3.ay Ortalama kolesterol mg/dl	204±42	199±62	AD
3.ay Ortalama LDL kolesterol mg/dl	115±36	121±56	AD
3.ay Ortalama HDL kolesterol mg/dl	53±18	52±15	AD
3.ay Ortalama trigliserit mg/dl	175±75	176±79	AD
12.ay Ortalama kolesterol mg/dl	195±43	197±48	AD
12.ay Ortalama LDL kolesterol mg/dl	125±62	123±48	AD
12.ay Ortalama HDL kolesterol mg/dl	50±20	49±47	AD
12.ay Ortalama trigliserit mg/dl	171±83	157±72	AD

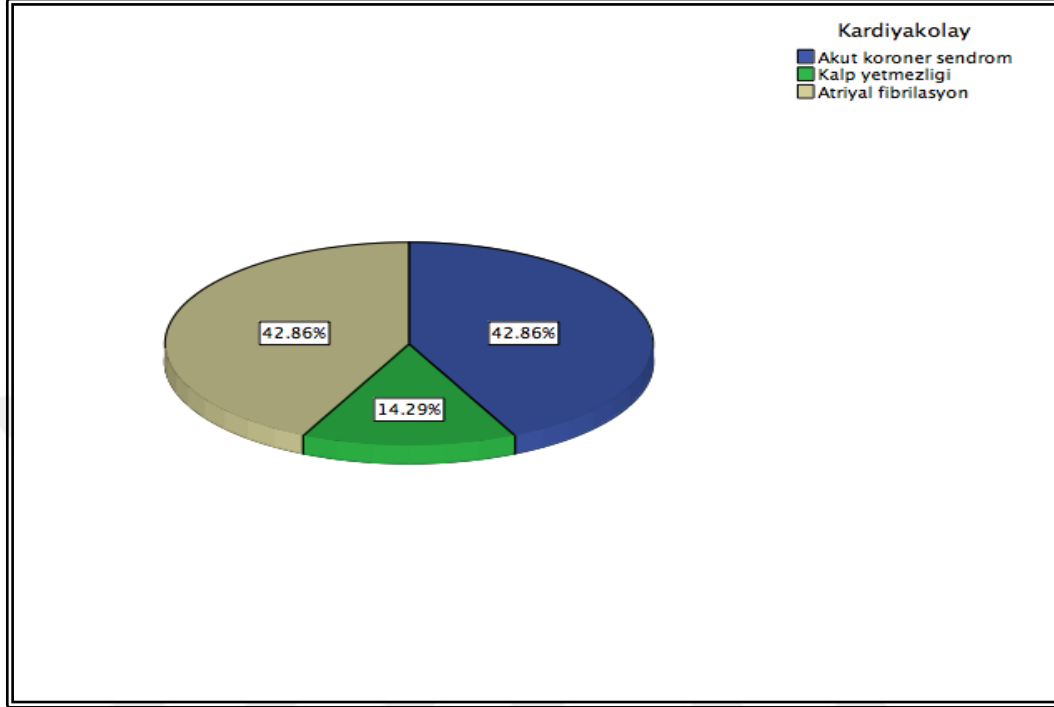
ATLG verilen hastalarda hiperkolesterolemi gelişenlerin almayanlara göre daha yaşlı olduğu görüldü. Diğer parametreler açısından fark gözlenmedi (Tablo 10).

Tablo 10: ATLG Alan ve Almayanlarda Hiperkolesterolemi ve Olası Risk Faktörleri.

Parametreler	ATLG alanlar n:23	ATLG almayanlar n:13	p
Ortalama Yaş (yıl)	43±10.7	35±15	0.026
Erkek %	63.9	45	AD
Pre-emptif %	41.7	65	AD
Nakil öncesi hiperkolesterolemi %	40	50	AD
Nakil öncesi obezite	16.1	15	AD
Pulse Steroid %	16.7	26.5	AD
Total Steroid dozu mg	3839±792	3823±761	AD
*Ortalama Takrolimus dozu mg/gün	7.8±3	8±3	AD
*Ortalama Takrolimus tam kan düzeyi µ/L	6.5±1.8	6.3±2	AD
NODAT %	30.6	20	AD
3.ayda obezite %	37.1	21.1	AD
Ortalama LDL Kolesterol mg/dl	157±22	171±61	AD
3.ay ortalama kreatinin mg/dl	1.3±0,5	1.3±0,3	AD
3.ay Ortalama e-GFR ml/dk/1.73 m2	68±22	65±18	AD
12. ay ortalama 3.ay kreatinin mg/dl	1.3±0.4	1.5±1.2	AD
12.ay Ortalama e-GFR ml/dk/1.73 m2	64±21	64±22	AD

On iki aylık takip döneminde 7 tane kardiyak olay gelişti (Şekil 9). Olay sayısı düşük olduğu için gruplar arasında karşılaştırılma yapılmadı.

Şekil 9: Kardiyak Olaylar.



ATLG kullanan alıcılarda beklendiği gibi hematolojik komplikasyonlar daha sık görülmüştü. Anemi sıklığı ATLG kullanan hastalarda artmamıştı (Tablo 11).

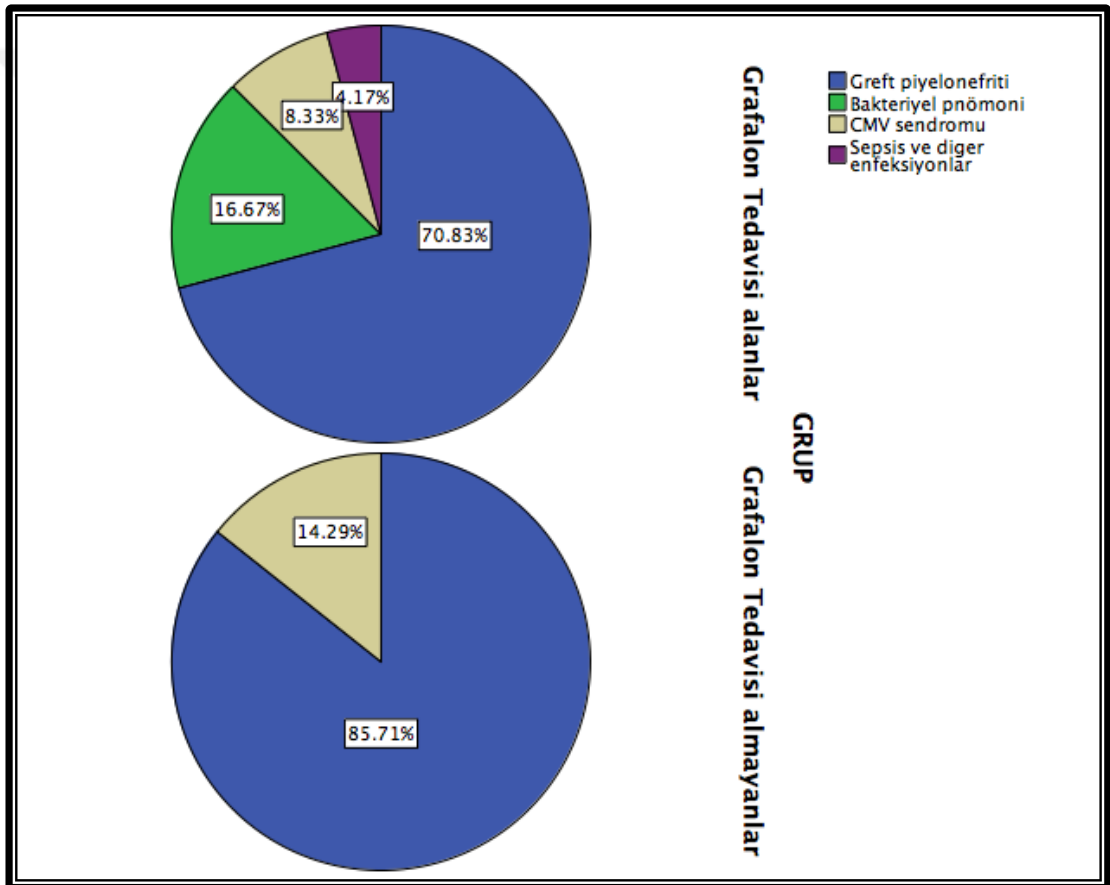
Tablo 11: Hastaneden Taburcu Olurken Hematolojik Komplikasyonlar.

Parametreler	ATLG alanlar n:108	ATLG almayanlar n:61	P
Anemi (Hb< 10 gr/dl) %	76.6	71.7	AD
Lökopeni< 4000 %	6.6	0.9	0.039
Nötropeni <1000 %	21.3	6.6	0.009
Lenfopeni <500 %	17.7	9.8	0.025
Trombositopeni <100 000	29	12.1	0.014

ATLG kullanılan hastalarda ilk 3 ayda hastaneye yatırılması gereken enfeksiyon sıklığı % 21.5 iken kullanılmayanlarda %14.8 bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.285).

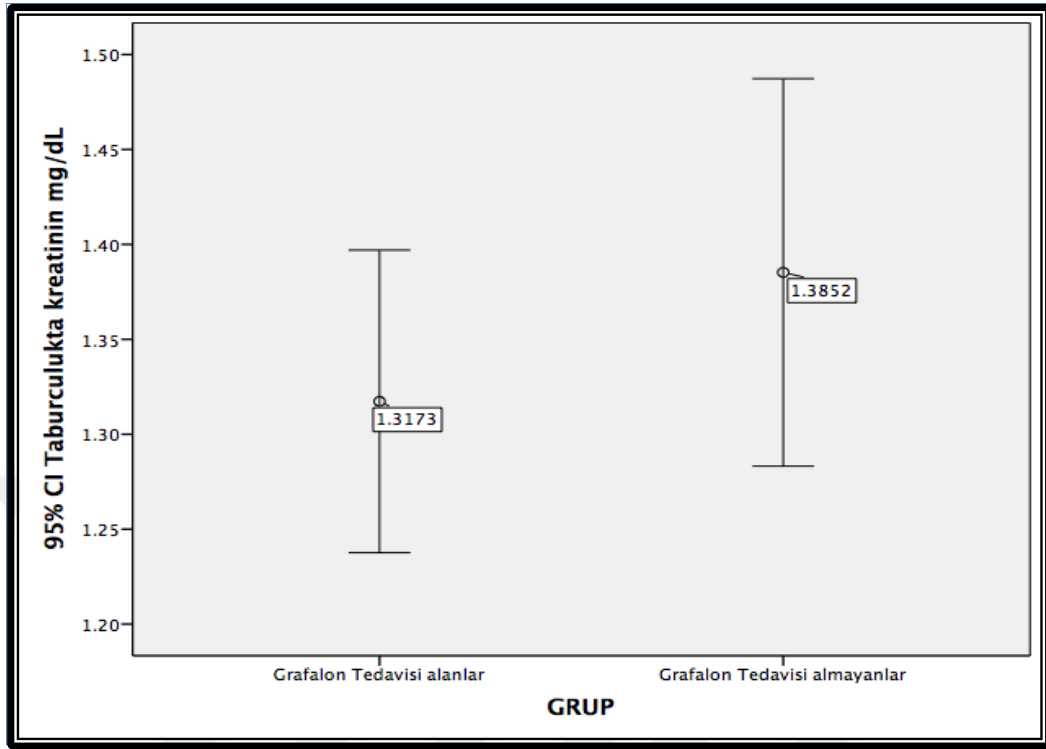
Her iki gruptaki alıcılarda en sık görülen enfeksiyon üriner sistem kaynaklıydı. ATLG alanlarda pnömoni saptanmışken almayan grupta pnömoni hiç görülmedi, ancak bu alıcılarda sitomegalovirüs sendromu daha sıklıkla görüldü. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0.611) (Şekil 10) .

Şekil 10: Yerlerine göre enfeksiyonların dağılımı

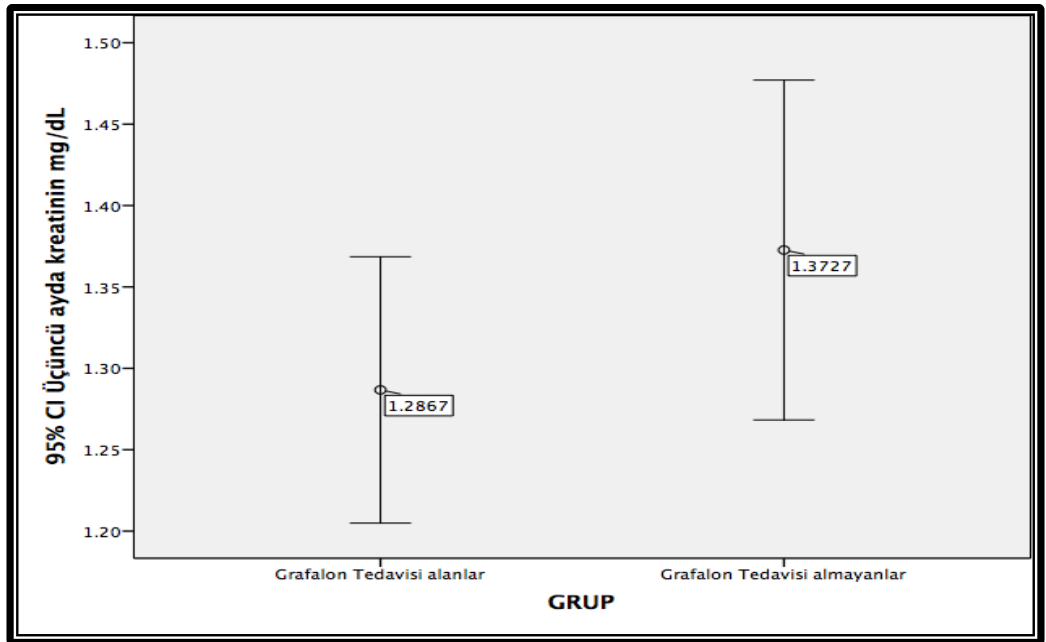


Serum kreatinini ile değerlendirilen greft fonksiyonları ATLG alan ve almayan hastalarda karşılaştırıldığında ATLG alanlarda daha düşük görünmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Grafik 11, Grafik 12, Grafik 13).

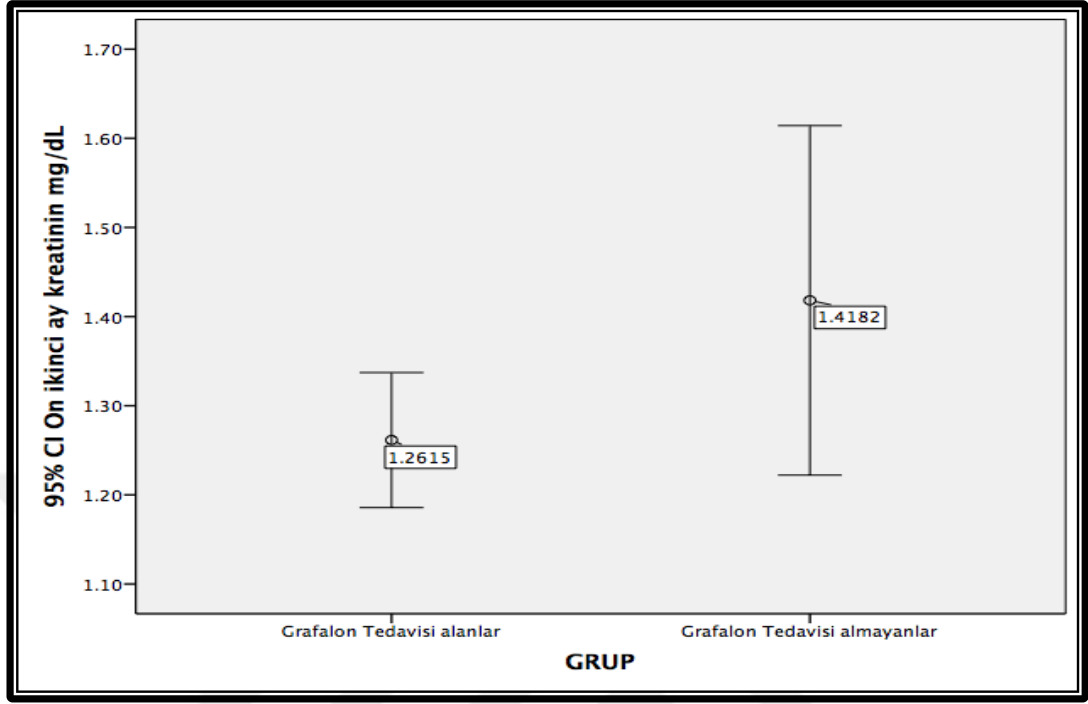
Şekil 11: Hastaneden Taburcu Edilirken Serum Kreatinini (p:0.297).



Şekil 12: Üçüncü Ayda Serum Kreatinini (p:0.199).



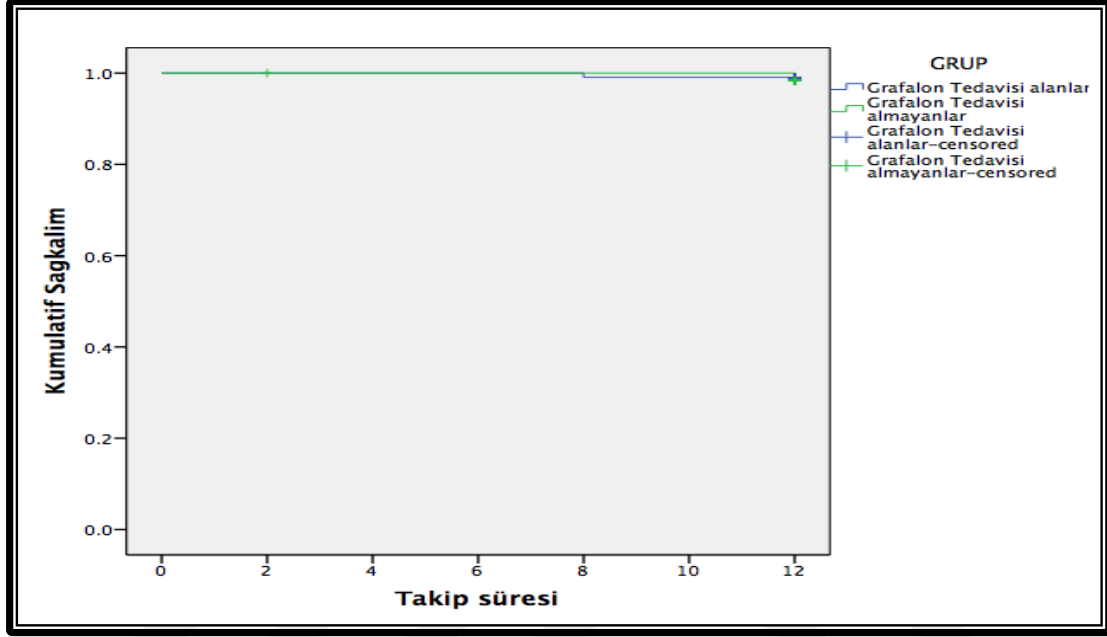
Şekil 13: On İkinci Ayda Serum Kreatinini (p:0.140)



Bir yıllık takipte bir hasta üriner sepsisle öldü, bir hasta ise on ikinci ayda nüks nefrit sonucu gelişen greft yetmezliği ile hemodiyalize döndü.

ATLG alan (% 99.1) ve almayan (% 98.4) hastalarda 1 yıllık greft sağkalımı açısından fark bulunmadı (p:0.681).

Şekil 14. Bir Yıllık Sağkalımın Karşılaştırılması



5.TARTIŞMA

Çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy SUAM Nefroloji Kliniğinde Ocak 2015 ile 31.12.2019 tarihleri arasında canlı vericiden böbrek nakili yapılan düzenli takip edilen ve dışlama kriterlerine uyan 169 hasta izlenmiştir.

Tez çalışmasına en son dâhil edilen hastayla beraber bütün hastalar on iki ay izlenmiştir. İmmünolojik risk değerlendirilmesi sonucunda ATLG alacak olan hastalara operasyon gününde Grafalon, 500 mg metil prednizalon tedavisi verilmiştir. Diğer immunosüpresif ilaçlara ise (takrolimus ve mikofenolatlar) nakilden önce başlanılmıştır. Metil prednizalon doz ise azaltılarak, 3 ayın sonunda 5mg oral olarak devam edilmiştir.

Yüz altmış dokuz böbrek alıcısının demografik özelliklerine baktığımızda ortalama yaşlarının 38.3 ± 12.4 , ağırlıklı olarak erkek oldukları (%62.1) görülmüştür. Bu hastaların ortalama diyaliz süresi 13 ± 29.2 aydır.

Yaklaşık olarak hastaların üçte birinde (%63.9) ATLG ile indüksiyon tedavisi yapılmıştı. ATLG alan hastaların yaşı almayanlardan daha büyüktü. Genel olarak her alıcıya indüksiyon yapılmayıp immünolojik riski olduğu kabul edilene yapıldığı için bu farkın istatistiksel anlamlı olsa bile “confounder “ yani ilişkisiz bulgu olduğu düşünülmüştür. Ancak yaşlanan böbrekte telomer sayısının azaldığı, adezyon molekül ekspresyonunun arttığı ve daha immünojen hale geldiği de bilinmektedir (50). Pre-emptif nakiller toplam hasta sayısının %43.8’ni oluşturmaktadır. Bu da Türk Nefroloji Derneğinin 2019 yılı verilerine benzerdir (%45.44 canlı pre-emptif nakiller) (10). ATLG kullanılan grupta pre-emptif nakil sayısı daha az, hemodiyalize girme süresi daha (16.8 ± 34 ay karşılık 5.24 ± 15) uzundur. Hemodiyalize girme süresi uzadıkça kan transfüzyonu yapılma ve enfeksiyon geçirme olasılığı da artmış olduğundan, bu alıcılarda anti-HLA antikor saptama sıklığı da artmıştır. Beklendiği üzere ATLG alanların önemli bir bölümü (%27.8) anti HLA antikorları olan immünolojik yüksek riskli hastalardır oluşturmaktadır.

Her iki grupta gelişebilecek metabolik komplikasyonları etkileyecek primer hasta grubuna bakıldığında anlamlı dağılım farkı görülmedi. Her iki grupta da etiyoloji bilinmeyen böbrek yetmezliği önemli bir sayı oluşturuyordu. Diabetik nefropatiler, ATLG’nin metabolik komplikasyonları değiştirici bir etkisi olup olmadığını daha iyi

kristalize ederek anlamak için çalışma dışı bırakıldı. Çünkü araştırılmak istenen metabolik komplikasyonların sıklığı olmayıp ATLG'nin bu komplikasyonlara olası değiştirici etkisi olup olmadığıdır.

Kemik kaybı ve kırıklar beraberinde getirdiği morbidite ve mortalitenin yanı sıra yüksek ekonomik maliyet ile transplantasyonun istenmeyen sonuçlarından biridir. Böbrek nakli sonrasında kemiklerde olan değişikliklerin patogeneze katkıda bulunan bir çok faktör vardır ve genelde komplike bir patolojik süreç olarak nitelendirilmektedir. Halbuki nakil sonrasında bu mekanizmaların birçoğunun düzelmesi beklenmektedir. Önceden var olan renal osteodistrofi böbrek naklinden sonra ortaya çıkan faktörlerle ağırlaşmaktadır. Nakil sonrasında immünosüpresif ajanlardan en fazla glukokortikoidler patofizyolojik sürece olumsuz yönde etkiler, kemik hastalığının ilerlemesinde rol oynarlar. Kemik mineral yoğunluğunda azalma naklin ilk 6 ila 12 ayında daha yüksektir. Daha sonraki sürede kayıp yavaşlamaktadır. Son zamanlar kullanılmakta olan D vitamini ve metabolitleri, bisfosfonat tedavileri kemik kaybını azaltsa da kırık gelişme riskinin azaldığını kanıtlayan veri yoktur (51, 52). Nikkel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada böbrek nakili yapılan alıcıların %22,5'inde kırık görülmüştür, bu durum normal toplumdan 4 kat yüksektir (53).

Kemiklerinde trabeküler kemiğin kompakt kemiğe oranı farklıdır. Metabolik olarak kemiğin en zayıf bölümü trabeküler kemiktir. Bu yüzden metabolik olaylar esasen trabeküler kemikte değişikliğe neden olur. Üç aydan uzun süre 5mg/gün prednizolon kullanımı hastalarda osteoporozu tetiklendiği bilinmektedir. Glukokortikoidler kalsiyumun bağırsaktan emilimini azaltır ve ayrıca böbrekler yoluyla atılımını artırır. Böbrek naklinden sonra kemik metabolizması üzerine PTH'nun doğrudan ve dolaylı etkileri, protein matrislerindeki değişiklikler, artan osteoklastik aktivite ile azalan protein sentezi kemik kütlelerinde azalmaya yol açar (54). Literatürde çalışmamızla ilgili benzer nitelikte bir çalışma bulunmamaktadır. Ama nakil hastalarında osteoporoz gelişimi için çeşitli derlemeler vardır. Başkent Üniversitesinde yapılmış olan bir çalışmada kümülatif prednizolon dozunun KMD'nin düşüklüğü için tek anlamlı belirteç olduğunun sonucuna varılmıştır (55). Çalışmamızda osteoporoz hastaların %35,5'inde gelişmişti. ATLG alan 108 hastanın 38'in de, ATLG almayan 61 hastanın 21'in de osteoporozun gelişmiş olması ATLG'nin osteoporoz gelişmesi üzerine değiştirici etkisi olmadığını göstermiştir. ATLG gibi

güçlü bir indüksiyon ajanının güçlü immünoşüpresyon yaratarak akut rejeksiyon ihtimalini dolayısıyla pulse steroid ihtimalini azaltması beklenir. Nihayetinde kümülatif steroid dozu azaldıkça nakil sonrası gelişen osteoporoz sıklığının azalması beklenir. Serimizde ATLG indüksiyonu yüksek immünolojik riskli, hastalara uygulandığı için, akut rejeksiyon sıklığında beklenen etkiyi yapmamış olabilir. Keza ATLG alan grupla kontrol grubunun kümülatif steroid dozları ve KMD değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Park W.Y ve arkadaşlarının 2017 senesinde yaptığı bir çalışmada nakil öncesi ve sonrasında 207 hastanın osteoporoz açısından değerlendirilmiştir. Böbrek nakli öncesinde ortalama femur boynu T skoru -2.1 ± 1.2 , osteoporoz prevalansı ise %41,5 bulunmuş. Bu çalışmada nakilden sonra birinci yılda ortalama T skoru $-2.3' \pm 1.1'e$ kadar gerilemiş ve osteoporoz prevalansı %47,3'e yükselmiş. Yine aynı çalışmada paratiroid hormonun (iPTH) düzelmesi osteoporoz ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (56). Çalışmamızda ise hastaların nakil sonrasında üçüncü ay ve bir senelik verileri karşılaştırılmıştır. Hem T skorunda, hem de KMD değerlerinde iyileşme olduğu saptanmıştır. Bu iyileşmenin nakil sonrası DXA testinin sonucuna göre hastalara tedavi başlanması ve/veya immünoşüpresif tedaviye müdahale edilmesi ile ilgili olabilir.

Nikkel ve arkadaşlarının 2009 senesinde yayınladıkları bir çalışmada ABD Böbrek Veri Sisteminin kayıtlarına dayanarak, 1988-1998 yılları arasında böbrek nakili yapılan 68 814 hastayı geriye dönük olarak incelenmiştir. Nakil öncesinde diyaliz tedavisinde olanlarda daha fazla kırık gelişmiş olduğunu göstermişlerdir (57). Çalışmamızda ise ATLG alanlarda HD hastası daha fazla (% 63,2) idi ve ortalama daha uzun süre diyalize girmişlerdi. Bu düzeyde nakil öncesi hemodiyaliz varlığı, ATLG'de beklenen osteoporoz sıklığının azalmamasına etkili, olumsuz faktörlerden biri olabilir.

Yine Nikkel ve ark. yaptığı çalışmada herhangi bir indüksiyon tedavisi alanlarda kırık riski %6'dan daha fazla saptanmış ($P<0.002$). Kullanılan indüksiyon rejimi türüne göre kırık gelişmesi üzerine etkisi bakılmıştır. İndüksiyon tedavisi almayan hastalarla karşılaştırıldığında, nakilden önce tek indüksiyon rejiminin kullanılması (antikor bazlı veya metil prednizolon tek başına) önemli ölçüde artan

kırık riski ile ilişkili değildi ($P<0.097$). Bununla birlikte, hem metil prednizolon hem de antikor bazlı bir indüksiyon ajanı ile daha yoğun, çift indüksiyon rejimi alan hastalarda kırık gelişme riski %14 daha fazlaydı (57). Bizim serimizde ise tek bazlı indüksiyon kullanılan ve çift bazlı indüksiyon tedavisi alanlardan nakilden sonraki bir senelik dönemde osteoporoz gelişmesi arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Nakil sonrası immunosüpresif ajanlarla tedaviye bağlı önemli ve istenmeyen sorunlardan biri de dislipidemidir. Kortikosteroidler ve CNİ lipit metabolizmasını etkiler. Transplantasyon sonrasında görülen hiperlipidemi birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkar. Gerek böbrek fonksiyonlarında olan değişiklik, obezite, antihipertansif ilaç kullanımı ve genetik faktörler, gerekse nakil sonrasında kullanılan immünosüpresif ajanların hiperlipidemiye sebep olduğu gösterilmiştir. Hiperlipidemi olan nakilli hastalarda kardiyovasküler hastalık riski artmakta dolayısıyla morbidite ve mortalite oranı yükselmektedir. Aynı zamanda hiperlipidemi sonucunda gelişen ateroskleroz nedeniyle kronik transplant nefropatisinin gelişmesi arasında dolaylı bir ilişki vardır (58).

Pannu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 30 canlı vericili böbrek nakli alıcısı sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış; nakil öncesi ve nakil sonrası 1, 3 ve 6. altıncı aylarda lipit profili incelenmiştir. Bu çalışmada nakil öncesi SDBY hatalarında hipertrigliseridemi %20, hiperkolestrolemi %7 hastada saptanmıştı. Ayrıca böbrek naklinden sonra total kolesterol, trigliserit, VLDL ve LDL kolesterol değerlerinde 1,3 ve 6 ayda anlamlı bir yükseliş, HDL kolesterolde ise sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde düşüş olduğunu göstermişlerdir (59). Bir başka çalışmada böbrek naklinde sonra TK, LDL ve HDL'nin artması ve TG'de azalma ile karakteristik bir dislipidemi görüldüğü, önceden var olan kolesterol yüksekliğinin, hiperkolestrolemi riskini yükseldiği gösterildi. Hiperkolestrolemi insidansı nakilden sonraki ilk yıl en yüksek değere ulaştığı ve düşük doz immünosüpresif tedavi verilse de hastaların büyük kısmında uzun süreli bir komplikasyon olmaya devam ettiği kanısına varmışlar (60). Serimizde ise nakil sonrası dislipidemi sıklığı artmıştır Çalışmamızda nakil sonrasında tüm alıcılarda hiperkolestrolemi, hipertrigliseridemi sıklığında artış saptandı. Hiperkolestrolemi her iki grupta sırası ile %20 ile %28.98, hipertirigliseridemi sıklığı ise sırası ile %2.9 ile %1.7 olarak bulunmuştur. İki hasta grubu arasında ne

hiperkolestrolemi, ne de hipertrigliseridemi açısından anlamlı farklılık bulunmadı. ATLG kullanımının lipit profiline etkisi görülmedi.

Nakil sonrasında NODAT gelişimi; alıcının yaşam süresinin azalmasına, erken greft disfonksiyonu ve greft kaybının yanı sıra tıbbi maliyetle artış ve kardiovasküler hastalık riskinde artışa neden olmaktadır. Normal greft fonksiyonları olan transplant hastaları bile 3 kat daha fazla kardiyovasküler hastalıklar açısından risklidir (61, 62). Bu sebepten NODAT gelişiminin önlenmesi, erken tanı ve tedavisi greft ve hasta sağkalımı açısından önem arz etmektedir. Bu komplikasyon yaş, aile öyküsü, obezite ve etnik köken gibi faktörlere ek olarak yoğun immünosupresif tedavilerin kullanılmasından kaynaklanmaktadır. NODAT gelişiminde CMV enfeksiyonu doğrudan ilişkilendirilmiş olup HCV, HBV ve EBV enfeksiyonları da NODAT gelişmesinden sorumlu tutulmuştur (63).

Nakil sonrası ilk akut rejeksiyonun önlenmesi için yüksek doz steroid kullanılması, kalsinörin inhibitörleri NODAT gelişimini etkileyen faktörlerdendir. Kortikosteroidler insülin direnci, artmış glukagon salınımı, artmış hepatik glukonogenez ve doza bağlı adacık hücre apoptozu yoluyla diyabetogeneze katkı sağlar. NODAT gelişimi sıklığı %2 ile %53 arasındadır (50, 64-66). Lakshminaryana ve arkadaşları NODAT'ın çoğunluğunun transplantasyondan sonraki ilk 6 ay içinde gerçekleştiğini göstermiştir (67). Biz de çalışmamızda hastalarda NODAT gelişimi açısından tekrarlayan poliklinik kontrollerinde açlık kan şekeri ve glikolize hemoglobin değerlerini inceledik. Çalışmamızda bir yıllık takipte NODAT gelişme prevalansı %23.8 olduğunu bulduk (40/169 hastada). Bu hastaların %67, 5'i ATLG almıştı. ATLG'nin NODAT gelişimi açısından bir etkisi olmadığı görüldü. Benzer şekilde Morgan ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde altezumab ile ATLG İndüksiyon tedavisi alan grup arasında NODAT gelişimi açısından fark bulunamamıştır (68).

Çalışmamızda NODAT gelişen ATLG alanlarda total steroid dozu 3776 ± 730 mg iken almayanlarda ise 4066 ± 1984 mg olarak gerçekleşmişti. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Keza ATLG indüksiyonu alan ve almayanlar arasında takrolimus düzeyi açısından da fark gözlenmemiştir. Literatürde CNİ ve kortikosteroidlerin transplantasyon sonrasında hiperglisemi geliştirmesine dair farklı

görüşler sunulmaktadır (63). Bilindiği üzere takrolimus daha diyabetojeniktir (63). NODAT gelişen indüksiyon almamış hastalar ATLG alanlardan gençtir (p:0.009). NODAT sıklığının yaşla arttığı bilindiğine göre indüksiyon almamış alıcıların steroid kümülatif dozlarının daha yüksek olması ve takrolimus kan düzeylerinin daha yüksek seyretmesi NODAT gelişimini arttırmış olabilir. Yine de ATLG'in NODAT açısından koruyucu bir etkisinden bahsetmek olası değildir. Çünkü ATLG kullanılan hastalarda daha az kümülatif steroid dozu, daha düşük takrolimus kan düzeyi olmasına rağmen NODAT sıklığında aşikar azalma olmadı.

Serimizde hastalarının nakil sonrası VKİ'leri nakil öncesiyle kıyaslandığında obezitenin ATLG alanlarda almayanlara göre daha fazla olduğu (%37 karşılık %15.4, p: 0.05) saptanmıştır. 2007'de yayınlanmış bir çalışmada eski (1994-1995 arası) ve yeni (2004-2005 arası) böbrek nakli tedavi ve takip protokolleri 2 kohort olarak karşılaştırılmış, yeni protokol kohortunda alıcıların ortalama 3 yaş daha büyük ($50,3 \pm 14,6$ karşılık $47,4 \pm 16$, p:0,038) ve daha yüksek bir ortalama vücut kitle indeksine ($24,5 \pm 3,6$ karşılık $23,5 \pm 3,8$ kg /m², p: 0.003] sahip olduğu bulunmuş. Buna rağmen eski protokol ile karşılaştırıldığında yeni protokolda NODAT sıklığının %20 ye karşılık % 13 (p <0.001) şeklinde anlamlı ölçüde düşük olduğu görülmüş (69). Bu da yeni protokollerde steroid dozları ve CNİ hedef kan düzeylerinin daha düşük tutulmasına bağlı olmaktadır.

Nakil sonrasında hematolojik problemlere sık rastlanmaktadır. En sık görülenler nakil sonrası anemi, nakil sonrası lenfoproliferatif hastalıklar, nakil sonrası eritrositoz ve post-transplantasyon sitopenilerdir (lökopeni, nötropeni, lenfopeni, trombositopeni). Hemofagositik sendrom, trombotik mikroanjiyopati, tedaviye bağlı miyelodisplastik sendromlar ve tedaviye bağlı akut miyeloid lösemi nadir de olsa ortaya çıkmaktadır (70).

Transplantasyon sonrasında anemi, böbrek nakli alıcılarında çeşitli nedenlerden kaynaklanmaktadır. Bunlara allograft disfonksiyonu, ilaçlar (immünosüpresif ajanlar, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve antiviral ve antimikrobiyal ilaçlar vb.), viral enfeksiyonlar, akut rejeksiyon, beslenme yetersizliği ve kan grubu (ABO) uyumsuzluğu gösterilmektedir (71). Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nakil sonrasında ilk kez

anemi sıklığı %38.3, ilk beş sene içinde tekrarlayan anemi sıklığı ise %42 olarak gösterilmiştir (72).

Nakil sonrasında lökopeni/nötropeni gelişimi birçok faktöre bağlıdır. Kullanılan immünoşüpresif ilaçlar antiproliferatif ajanlar ve CNI, antiviraller (ganskilovir ve valganskilovir) potansiyel olarak kemik iliğinin baskılanmasına neden olurlar (73, 74).

Luan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada böbrek alıcılarının yaklaşık % 20-63'ü en az bir kez lökopeni / nötropeni atağının yaşandığı görüldü. En sık nakilden sonra ilk 100 gün civarında ortaya çıkar ve 1 ila 4 hafta sürebilir (75). Poliklonal antikorlar T hücre tüketimi sayesinde erken dönemde lenfopeninin yanı sıra trombositopeni ve anemi de yapabilirler (72).

Çalışmamızda hastaneden taburcu olurken hastaların ATLG alanlarla almayanlar arasında anemi sıklığı farksızken sırası ile lökopeni (% 6;6 ya karşılık % 0;9, p: 0.039), nötropeni (% 21,3'e karşılık %6,6, p:0.009), lenfopeni (17.7'ye karşılık % 9,8, p: 0.025) ve trombositopeni (% 29'a karşılık % 12,1, p:0.014) aşık olarak artmıştı.

ATLG kullanılan hastalarda ilk 3 ayda hastaneye yatırılmalarına sebep olan enfeksiyon sıklığı %21.5 iken, kullanmayan hastalarda %14.8 bulunmuştur. İstatistiksel olarak bu oran anlamlı bulunmadı (p:0.285). Böbrek nakli sonrasında, ilk 6 ayda görülen üriner sistem enfeksiyonları hastaneye yatışa neden olan sepsisin en sık nedeni görülmektedir (yaklaşık % 30) (76). Serimizde de alıcılar, benzer şekilde, ilk 3 ayda en sık üriner sistem enfeksiyonu ile hastaneye yatırılmıştı.

Öte yandan anti-T lenfosittik globülin alan ve uzun süreli takip edilen hastalarda CMV hastalığı daha sık görülmektedir (45). Alıcılarımızda ATLG almayanlarda CMV reaktivasyonu daha sıklıkla. Ancak tüm hastalara valgansiklovir profilaksisi uygulandığı ve CMV DNA takibi yapılmadığı için CMV reaktivasyon ve sendromu sıklığını kesin olarak saptamak mümkün olmamıştır.

Günümüzde immünoşüpresyon tedavileri organ nakli başarısı için vazgeçilmez enstrümanlardır. Solid organ transplantasyonları sonrasında mortalite ve morbiditeden sorumlu olan önemli komplikasyonlardan biri de enfeksiyonlardır. ATLG

kullanımının doza bağlı olarak sistemik enfeksiyonlara katkısı olduğu literatürde bilinmektedir. Hastalarımızda ATLG kullanımı ile lenfopeni ve nötropeni sıklığı artmış olmasına rağmen enfeksiyonun iki grup arasına farksız olması profilaksi önlemleri yanı sıra diğer immunosüpresif ilaçların kullanım dozlarına bağlı olabileceği düşünölmüştür.

Sonuç olarak ALTG indüksiyonu greft rejeksiyonun en sık olduğu dönemde diğer immunosüpresif ilaçlar yeterli kan düzeyine ve immunosüpresif etkiye ulaşınca kadar grefti korumak için yapılır. Günümüzde tam HLA uyumu dışında tüm alıcılara indüksiyon yapılması önerilmektedir. İndüksiyon tedavileri özellikle metabolik komplikasyonların esas sorumlusu olarak görölen steroid dozlarını azaltmak için ve aynı zamanda kuvvetli immunosüpresyon sağlamak için kullanılır. Bu hasta serisinde ise ATLG kullananların önemli bir bölümü yüksek riskli ve iyi doku uyumu olmayanlardı yüksek immunolojik riskli ve yeterli doku uyumu olmayanlara yapıldı. Muhtemelen yüksek riskli hastalarda daha fazla steroid kullanıldı, zaten bu hastalar hem görece yaşı hem de uzun süre diyalize girmişlerdi. Beklenen komplikasyon azalması gerçekleşmedi.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızdan elde edilen veriler ışığında bu sonuçlara varıldı;

1. Günümüzde tam HLA uyumu dışında tüm alıcılara indüksiyon yapılması önerilmektedir. ATLG kullanımı daha az sayıda rejeksiyon ataklarına neden olmaktadır. Bununla da daha düşük kümülatif steroid değerlerine ulaşmak amaçlanabilir.
2. Steroid hem tüm metabolik sendromlardan birinci düzeyde sorumlu tutulmaktadır. Çalışmamızda ATLG kullanımının metabolik komplikasyonları azaltmadığı, ortaya çıkış ve klinik görünümünün şiddetini değiştirmedığı görüldü.
3. ATLG yüksek riskli hastalara verilmiştir. Bu hastalar hem görece yaşlı hem de uzun süre diyalize girmişlerdi. Bu da yaşın ve uzun süreli HD'in immünolojik riski artırma yanında metabolik komplikasyonlarda beklenen azalmayı engelleyen faktörlerden biri olabileceği düşünülmüştür.
4. Verilerin hasta dosyalarından elde edilmiş olması ve çalışmanın geriye dönük yapılmış olması sonuçları etkilemiş olabilir.
5. Her ne kadar genel olarak indüksiyon tedavisi önerilse de farklı ajanlar kullanılarak ileriye dönük kontrollü kohort çalışmalarla metabolik komplikasyonları azaltıcı/değiştirici etkinin varlığı araştırılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements*. 2013;3(1):1-150.
2. Goldman L. Schafer A. Goldman-Cecil Medicine. Goldman's cecil medicine (Internet). 2016:247-62.
3. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, Suri RS, et al. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;66(5):884-930.
4. Knechtle SJ, Pastan S. Early course of the patient with a kidney transplant. *Kidney Transplantation–Principles and Practice*: Elsevier; 2014. p. 204-15.
5. Hricik DE. Transplant immunology and immunosuppression: core curriculum 2015. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;65(6):956-66.
6. Kirk AD. Chapter 20 - Antilymphocyte Globulin, Monoclonal Antibodies, and Fusion Proteins. In: Morris PJ, Knechtle SJ, editors. *Kidney Transplantation–Principles and Practice (Seventh Edition)*. Philadelphia (PA): W.B. Saunders; 2014. p. 287-313.
7. Güngör Ö, Ulu MS, Arıkan İH. Diyabetik Böbrek Hastalarında Hipergliseminin İlaçlarla Yönetimi, Türk Nefroloji Derneği Uzman Görüşü Raporu. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*. 2020:6-65.
8. Noble R, Taal MW. Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine*. 2019;47(9):562-6.
9. Süleymanlar G, Utaş C, Arısoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862-71.
10. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2019. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları* 2020.
11. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(1):56-64.
12. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting

transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999;341(23):1725-30.

13. Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, Hasegawa T, Akizawa T, Akiba T, et al. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2008;23(10):3219-26.

14. Mehta AN, Fenves AZ. Hemodialysis adequacy: A review. Dialysis & Transplantation. 2010;39(1):20-2.

15. Sachdeva B, Zulfiqar H, Aeddula NR. Peritoneal Dialysis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.

16. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. Annals of surgery. 1958;148(3):343.

17. Abbas AK, Yıldız C, Günnur D. . Temel İmmünoloji. İmmün Sistem İşlev ve Bozuklukları. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara. 2015.

18.<https://slideplayer.biz.tr/slide/3028162/11/images/1/Lenfoid+%C3%B6nc%C3%BCI%C3%BC+NK+%C4%B0L-15+T%C4%B0MUS+%C4%B0L-2%2C+%C4%B0L-4%2C+%C4%B0L-7+%C4%B0L-7.jpg> -dan değiştirilerek alınmıştır.

19. Abbas A. General properties of immune responses in Cellular and molecular immunology, (eds Abbas AK & Lichtman AH) Ch. 1, 3–15. Elsevier; 2005.

20. <https://www.news-medical.net/news/20200621/Balanced-B-and-T-cell-response-required-to-control-SARS-CoV-2.aspx> -dan değiştirilerek alınmıştır.

21. Justiz Vaillant AA, Misra S, Fitzgerald BM. Acute Transplantation Rejection. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

22. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. Transplantation. 2013;95(1):19-47.

23. Doxiadis II, Smits JM, Gezienna M, Persijn GG, van Houwelingen HC, van Rood JJ, et al. Association between specific HLA combinations and probability of kidney allograft loss: the taboo concept. The Lancet. 1996;348(9031):850-3.

24. Hricik DE. Transplant immunology and immunosuppression: core curriculum 2015. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(6):956-66.
25. Kirk AD. Antilymphocyte Globulin, Monoclonal Antibodies, and Fusion Proteins. *Kidney Transplantation–Principles and Practice*: Elsevier; 2014. p. 287-313.
26. Iwasaki Y, Porter KA, Amend JR, Marchioro TL, Zühlke V, Starzl TE. The preparation and testing of horse antidog and antihuman antilymphoid plasma or serum and its protein fractions. *Surg Gynecol Obstet.* 1967;124(1):1-24.
27. Kreis H, Mansouri R, Descamps JM, Dandavino R, N'Guyen AT, Bach JF, et al. Antithymocyte globulin in cadaver kidney transplantation: a randomized trial based on T-cell monitoring. *Kidney Int.* 1981;19(3):438-44.
28. Lattimore S, Skill NJ, Maluccio MA, Elliott H, Dobben E, Shafuddin A, et al. Antithymocyte Globulin Antibody Titer Congruent With Kidney Transplantation: Analysis of Incidence, Outcomes, Cost, and Alternative Targets. *Transplantation direct.* 2019;5(10).
29. Zand MS. B-cell activity of polyclonal antithymocyte globulins. *Transplantation.* 2006;82(11):1387-95.
30. Gaber AO, First MR, Tesi RJ, Gaston RS, Mendez R, Mulloy LL, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation.* 1998;66(1):29-37.
31. T. A. Transplantasyon Nefrolojisi, Pratik Uygulama Önerileri. *Türk Nefroloji Derneği/ ankara.* 2016:66-90.
32. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia.* 2007;21(7):1387-94.
33. Gaber AO, First MR, Tesi RJ, Gaston RS, Mendez R, Mulloy LL, et al. RESULTS OF THE DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III CLINICAL TRIAL OF THYMOGLOBULIN VERSUS ATGAM IN THE TREATMENT OF ACUTE GRAFT REJECTION EPISODES AFTER RENAL TRANSPLANTATION1,2. *Transplantation.* 1998;66(1):29-37.
34. Bonnefoy-Berard N, Flacher M, Revillard JP. Antiproliferative effect of antilymphocyte globulins on B cells and B-cell lines. *Blood.* 1992;79(8):2164-70.

35. Genestier L, Fournel S, Flacher M, Assossou O, Revillard JP, Bonnefoy-Berard N. Induction of Fas (Apo-1, CD95)-mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulins. *Blood*. 1998;91(7):2360-8.
36. Brennan DC, Flavin K, Lowell JA, Howard TK, Shenoy S, Burgess S, et al. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999;67(7):1011-8.
37. Zand MS, Vo T, Huggins J, Felgar R, Liesveld J, Pellegrin T, et al. Polyclonal rabbit antithymocyte globulin triggers B-cell and plasma cell apoptosis by multiple pathways. *Transplantation*. 2005;79(11):1507-15.
38. Hammer C, Thein E. Visualization of the effect of polyclonal antithymocyte globulins on adhesion of leukocytes. *Transplant Proc*. 2002;34(6):2486-7.
39. Beiras-Fernandez A, Chappell D, Hammer C, Beiras A, Reichart B, Thein E. Impact of polyclonal anti-thymocyte globulins on the expression of adhesion and inflammation molecules after ischemia-reperfusion injury. *Transpl Immunol*. 2009;20(4):224-8.
40. Guttman RD, Caudrelier P, Alberici G, Touraine JL. Pharmacokinetics, foreign protein immune response, cytokine release, and lymphocyte subsets in patients receiving thymoglobuline and immunosuppression. *Transplantation Proceedings*. 1997;29(7, Supplement 1):24S-6S.
41. Wong W, Agrawal N, Pascual M, Anderson DC, Hirsch HH, Fujimoto K, et al. Comparison of two dosages of thymoglobulin used as a short-course for induction in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2006;19(8):629-35.
42. Prévile X, Flacher M, LeMauff B, Beauchard S, Davelu P, Tiollier J, et al. Mechanisms involved in antithymocyte globulin immunosuppressive activity in a nonhuman primate model. *Transplantation*. 2001;71(3):460-8.
43. Beiras-Fernandez A, Thein E, Chappel D, Gallego R, Fernandez-Roel D, Kemming G, et al. Polyclonal anti-thymocyte globulins influence apoptosis in reperfused tissues after ischaemia in a non-human primate model. *Transpl Int*. 2004;17(8):453-7.

44. Clesca P, Dirlando M, Park SI, García R, Ferraz E, Pinheiro-Machado PG, et al. Thymoglobulin and rate of infectious complications after transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(2):463-4.
45. Sancho Calabuig A, Gavela Martínez E, Kanter Berga J, Beltrán Calatán S, Avila Bernabeu AI, Pallardó Mateu LM. Safety and efficacy of induction treatment with low thymoglobulin doses in kidney transplantation from expanded-criteria donors. *Transplant Proc.* 2015;47(1):50-3.
46. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Supplement 1):S15-S33.
47. Yavuz DG, Akalın A. Osteoporoz Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği. 2019.
48. M.Altay, İ.Aslan. Dislipidemi Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. Türk Endokrin Ve Metabolizma Derneği. 2019.
49. Sabuncu T, Kıyıcı S, Bayram F, Güldiken S, Yumuk V. Obezite Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. 2018.
50. Braun H, Schmidt BM, Raiss M, Baisantry A, Mircea-Constantin D, Wang S, et al. Cellular senescence limits regenerative capacity and allograft survival. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(9):1467-73.
51. Dounousi E, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Osteoporosis after renal transplantation. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(3):503-11.
52. Brandenburg VM, Westenfeld R, Ketteler M. The fate of bone after renal transplantation. *Journal of nephrology.* 2004;17(2):190-204.
53. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation.* 2009;87(12):1846-51.
54. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, Fenollosa B, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Factors involved in the loss of bone mineral density after renal transplantation. *Transplant Proc.* 1995;27(4):2224-5.
55. Ugur A, Guvener N, Isklar I, Turan M, Erdal R, Haberal M. OSTEOPOROSIS AFTER RENAL TRANSPLANTATION: SINGLE CENTER EXPERIENCE. *Transplantation.* 2001;71(5):645-9.

56. Park WY, Han S, Choi BS, Park CW, Yang CW, Kim YS, et al. Progression of Osteoporosis After Kidney Transplantation in Patients With End-Stage Renal Disease. *Transplant Proc.* 2017;49(5):1033-7.
57. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of Fractures After Renal Transplantation in the United States. *Transplantation.* 2009;87(12):1846-51.
58. Wong W, Venetz J-P, Tolkoff-Rubin N, Pascual M. 2005 Immunosuppressive Strategies in Kidney Transplantation: Which Role for the Calcineurin Inhibitors? *Transplantation.* 2005;80(3):289-96.
59. Pannu HS, Singh D, Sandhu JS. Lipid profile before and after renal transplantation--a longitudinal study. *Ren Fail.* 2003;25(3):411-7.
60. Tse KC, Lam MF, Yip PS, Li FK, Lai KN, Chan TM. A long-term study on hyperlipidemia in stable renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2004;18(3):274-80.
61. Santos AH, Jr., Chen C, Casey MJ, Womer KL, Wen X. New-onset diabetes after kidney transplantation: can the risk be modified by choosing immunosuppression regimen based on pretransplant viral serology? *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(1):177-84.
62. Peev V, Reiser J, Alachkar N. Diabetes mellitus in the transplanted kidney. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:141.
63. Santos AH, Jr, Chen C, Casey MJ, Womer KL, Wen X. New-onset diabetes after kidney transplantation: can the risk be modified by choosing immunosuppression regimen based on pretransplant viral serology? *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2017;33(1):177-84.
64. Bayés B, Pastor M, Lauzurica R, Granada M, Salinas I, Romero R, editors. Do anti-CD25 monoclonal antibodies potentiate posttransplant diabetes mellitus? *Transplantation proceedings; 2007: Elsevier.*
65. Patel DD, Modi KP, Patel AK, Chaudhary V. New onset of diabetes mellitus in Indian renal transplant recipient—A retrospective study. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2015;7(11):228-32.
66. Choudhury PS, Mukhopadhyay P, Roychowdhary A, Chowdhury S, Ghosh S. Prevalence and predictors of “new-onset diabetes after transplantation”(NODAT) in

renal transplant recipients: an observational study. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2019;23(3):273.

67. Lakshminaryana G, Sheetal L, Anil M, Rajesh R, George K, Unni V. New onset diabetes after renal transplantation (NODAT): Prevalence, risk factors and treatment. *JMSCR*. 2016;4:8969-75.

68. Morgan RD, O'Callaghan JM, Knight SR, Morris PJ. Alemtuzumab Induction Therapy in Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2012;93(12):1179-88.

69. Valderhaug TG, Hjelmesæth J, Rollag H, Leivestad T, Røislien J, Jenssen T, et al. Reduced Incidence of New-Onset Posttransplantation Diabetes Mellitus During the Last Decade. *Transplantation*. 2007;84(9):1125-30.

70. Ardalan M, Shoja MM, Tubbs R, Esmaili H, Keyvani H. Postrenal transplant hemophagocytic lymphohistiocytosis and thrombotic microangiopathy associated with parvovirus b19 infection. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(6):1340-4.

71. Reindl-Schwaighofer R, Oberbauer R. Blood disorders after kidney transplantation. *Transplantation Reviews*. 2014;28(2):63-75.

72. Zaza G, Tomei P, Granata S, Boschiero L, Lupo A. Monoclonal antibody therapy and renal transplantation: focus on adverse effects. *Toxins*. 2014;6(3):869-91.

73. Pollak R, Nishikawa RA, Mozes MF, Jonasson O. Azathioprine-induced leukopenia—Clinical significance in renal transplantation. *Journal of Surgical Research*. 1980;29(3):258-64.

74. Brum S, Nolasco F, Sousa J, Ferreira A, Possante M, Pinto J, et al., editors. Leukopenia in kidney transplant patients with the association of valganciclovir and mycophenolate mofetil. *Transplantation proceedings*; 2008: Elsevier.

75. Luan F, Kommareddi M, Ojo A. Impact of Cytomegalovirus Disease in D+/R– kidney transplant patients receiving 6 months low- dose valganciclovir prophylaxis. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(9):1936-42.

76. Guenette A, Husain S. Infectious Complications Following Solid Organ Transplantation. *Crit Care Clin*. 2019;35(1):151-68.

10. İNTİHAL TARAMA RAPORU

Böbrek Naklinde Kullanılan Tavşan Kaynaklı Anti-T Lenfositik Globulinin (ATLG) Metabolik Etkileri

ORJİNALLIK RAPORU

% 9	% 9	% 3	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.nefroloji.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	www.tsn.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
4	dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
5	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	nefroloji.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	issuu.com İnternet Kaynağı	<% 1
9	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1