



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

STEROİD KULLANAN VE KULLANMAYAN RENAL TRANSPLANTLI
ERKEK HASTALARDA TESTOSTERON SEVİYESİ İLE GREFT
FONKSİYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Yalkın DALDA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2021



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

STEROİD KULLANAN VE KULLANMAYAN RENAL TRANSPLANTLI
ERKEK HASTALARDA TESTOSTERON SEVİYESİ İLE GREFT
FONKSİYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Yalkın DALDA

Tez Danışmanları:
Doç. Dr. Hülya ÇOLAK
Doç. Dr. Cengiz CEYLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2021

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ	5
TABLolar DİZİNİ	7
TEŞEKKÜR	9
KISALTMALAR	10
ÖZET	11
ABSTRACT	13
1.GİRİŞ	15
2.GENEL BİLGİLER	17
2.1.BÖBREK YETMEZLİĞİ	17
2.1.1.Akut Böbrek Yetmezliği.....	17
2.1.2.Kronik Böbrek Yetmezliği.....	19
2.2.BÖBREK YETMEZLİĞİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	22
2.2.1. Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi.....	24
2.2.2.Renal Transplantasyon	26
2.2.3.Renal Transplant Alıcılarında Greft Fonksiyonunun değerlendirilmesi... 39	
2.3.KORTİKOSTEROİDLER.....	42
2.4. TESTOSTERON HORMONU.....	45
3.GEREÇ VE YÖNTEM	48
ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE POPÜLASYONU.....	48
ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	49
ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE UYGULAYANLAR	49
ARAŞTIRMANIN FİNANSMANI	49
ETİK KURUL İZİNİ.....	49
ARAŞTIRMA VERİLERİNİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMESİ	49
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	83
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	86
7. KAYNAKLAR	87



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Ülkemizde Renal Replasman Tedavisi Gerektiren Sdbý İnsidans Ve Prevalansı	22
Şekil 2. Hastaların Yaş Dağılımı.....	52
Şekil 3. Hastaların Nakil Sırasında Yaş Dağılımı.....	52
Şekil 4. Donör Tipine Göre Yaş Özellikleri.....	54
Şekil 5. Donör Tipine Göre Nakil Sırasında Yaş Özellikleri.....	54
Şekil 6. Transplantasyon Sonrası Geçen Süre İle Güncel Kan Kreatinin Düzeyi İlişkisi.....	55
Şekil 7. Transplantasyon Sonrası Geçen Süre İle Güncel Gfr İlişkisi	56
Şekil 8. Steroid Tedavisi Kesilme Durumuna Göre Güncel Kan Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması.....	57
Şekil 9. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Olanlarda Kan Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması.....	58
Şekil 10. Steroid Tedavisi Kesilmiş Hastalarda Kan Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması.....	59
Şekil 11. Steroid Tedavisi Kesilme Durumuna Göre Transplantasyon Sonrası Ve Güncel Kan Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması.....	60
Şekil 12 Steroid Tedavisi Kesilme Durumuna Göre Güncel Gfr Düzeyi Karşılaştırması.....	61
Şekil 13. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Olanlarda Gfr Düzeyi Karşılaştırması.....	62
Şekil 14. Steroid Tedavisi Kesilmiş Olanlarda Gfr Düzeyi Karşılaştırması.....	63
Şekil 15. Steroid Tedavisi Kesilme Durumuna Göre Transplantasyon Sonrası ve Güncel GFR Karşılaştırması.....	63
Şekil 16. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyi İle Güncel Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması.....	65
Şekil 17. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Total Testosteron Düzeyi İle Güncel Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması.....	66
Şekil 18. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyi İle Güncel Gfr Düzeyi Karşılaştırması	67
Şekil 19. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Total Testosteron Düzeyi İle Güncel Gfr Düzeyi Karşılaştırması	68
Şekil 20. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyine Göre Güncel Kreatinin Karşılaştırması.....	69

Şekil 21. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Total Testosteron Düzeyine Göre Güncel Kreatinin Karşılaştırması.....	70
Şekil 22. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyine Göre Güncel Gfr Karşılaştırması	71
Şekil 23. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Total Testosteron Düzeyine Göre Güncel Gfr Karşılaştırması	72
Şekil 24. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyi İle Güncel Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması	73
Şekil 25. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Total Testosteron Düzeyi İle Güncel Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması	74
Şekil 26. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyi İle Güncel Gfr Düzeyi Karşılaştırması.....	75
Şekil 27. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Total Testosteron Düzeyi İle Güncel Gfr Düzeyi Karşılaştırması.....	76
Şekil 28. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyine Göre Güncel Kreatinin Karşılaştırması.....	77
Şekil 29. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Total Testosteron Düzeyine Göre Güncel Kreatinin Karşılaştırması.....	78
Şekil 30. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyine Göre Güncel Gfr Karşılaştırması	79
Şekil 31. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Total Testosteron Düzeyine Göre Güncel Gfr Karşılaştırması	80
Şekil 32. Serbest Testosteron Ve Steroid Tedavisi Kesilme Durumuna Göre Kreatinin Değerleri Karşılaştırması.....	81
Şekil 33. Serbest Testosteron Ve Steroid Tedavisi Kesilme Durumuna Göre Gfr Değerleri Karşılaştırması	82

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: 2012 Yılı Kdigo Kılavuzuna Göre Kbh Kriterleri(29)	19
Tablo 2: 2012 Yılı Kdigo Kılavuzuna Göre Kbh'da Gfr Ve Albüminüri Kategorileri(29).....	20
Tablo 3: Kronik Böbrek Hastalığının Potansiyel Risk Faktörleri (29)	21
Tablo 4: 2019 Yılı Sonu İtibarıyla Prevalan Hd Hastalarının Yaş Ve Cinsiyete Göre Dağılımı	24
Tablo 5: 2019 Yılı Sonu İtibarıyla Prevalan Pd Hastalarının Yaş Ve Cinsiyete Göre Dağılımı	25
Tablo 6: 2019 Yılı Sonu İtibarıyla Kronik Hd/Pd Programıyla Veya Fonksiyonel Greftle İzlenmekte Olan Tüm Hastaların (Çocuk Hastalar Dahil) Rrt Tiplerine Göre Dağılımı	25
Tablo 7: 2019 Yılı İçinde Yapılan Böbrek Transplantasyonlarının (Btx) Verici Kaynağına Göre Dağılımı	27
Tablo 8: 2019 Yılı İçinde Böbrek Transplantasyonu (Btx) Yapılan Hastalarda Gecikmiş Greft Fonksiyonu (Tx Sonrası Diyaliz Gereksinimi)	32
Tablo 9: 2019 Yılı İçinde Böbrek Transplantasyonu (Btx) Yapılan Hastalarda İlk 6 Ayda Akut Rejeksiyon Görülme Oranı.....	35
Tablo 10: 2019 Yılı İçinde Böbrek Transplantasyonu Yapılan Tüm Hastalarda Yıl Sonu İtibarıyla Son Duruma Göre Dağılım	36
Tablo 11: İndüksiyon Tedavisinde İlaç Uygulama Dozları (113)	39
Tablo 12: Kortikosteroid Tedavisinde Görülen Yan Etkiler (138)	45
Tablo 13. Hastaların Demografik Özellikleri.....	51
Tablo 14. Donör Tipine Göre Yaş Özellikleri	53
Tablo 15. Donör Tipine Göre Nakil Sırasında Yaş Özellikleri.....	53
Tablo 16. Transplantasyon Sonrası Geçen Süre İle Güncel Kan Kreatinin Düzeyi İlişkisi.....	55
Tablo 17. Transplantasyon Sonrası Geçen Süre İle Güncel Gfr İlişkisi	56
Tablo 18. Steroid Tedavisi Kesilme Durumuna Göre Güncel Kan Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması.....	57
Tablo 19. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Olanlarda Kan Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması.....	58
Tablo 20. Steroid Tedavisi Kesilmiş Hastalarda Kan Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması.....	59

Tablo 21. Steroid Tedavisi Kesilme Durumuna Göre Güncel Gfr Düzeyi Karşılaştırması.....	61
Tablo 22 Steroid Tedavisi Kesilmemiş Olanlarda Gfr Düzeyi Karşılaştırması.....	62
Tablo 23. Steroid Tedavisi Kesilmiş Olanlarda Gfr Düzeyi Karşılaştırması.....	63
Tablo 24 Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyi İle Güncel Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması.....	64
Tablo 25. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Total Testosteron Düzeyi İle Güncel Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması.....	65
Tablo 26. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyi İle Güncel Gfr Düzeyi Karşılaştırması	66
Tablo 27. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Total Testosteron Düzeyi İle Güncel Gfr Düzeyi Karşılaştırması	67
Tablo 28. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyine Göre Güncel Kreatinin Karşılaştırması.....	68
Tablo 29. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Total Testosteron Düzeyine Göre Güncel Kreatinin Karşılaştırması.....	70
Tablo 30. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyine Göre Güncel Gfr Karşılaştırması	71
Tablo 31. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Total Testosteron Düzeyine Göre Güncel Gfr Karşılaştırması	72
Tablo 32. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyi İle Güncel Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması	73
Tablo 33. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Total Testosteron Düzeyi İle Güncel Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması	73
Tablo 34. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyi İle Güncel Gfr Düzeyi Karşılaştırması.....	74
Tablo 35. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Total Testosteron Düzeyi İle Güncel Gfr Düzeyi Karşılaştırması.....	75
Tablo 36. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyine Göre Güncel Kreatinin Karşılaştırması.....	76
Tablo 37. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Total Testosteron Düzeyine Göre Güncel Kreatinin Karşılaştırması.....	77
Tablo 38. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyine Göre Güncel Gfr Karşılaştırması	78
Tablo 39. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Total Testosteron Düzeyine Göre Güncel Gfr Karşılaştırması	79

TEŞEKKÜR

Özellikle tıp fakóltesini kazanma sürecinde olmak üzere tüm eğitim hayatım boyunca büyük özverisini, desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim annem Naciye Dalda ve babam Ali Dalda'ya;

Her zaman yanımda olduğunu ve olacağını bildiğim, tüm asistanlık sürecinde olduğu gibi tezimin yazım aşamasında da desteğini esirgemeyen eőim Melis İlayda Dalda ve oğlum Kerem Mert Dalda'ya;

Asistanlık sürecinin baőından sonuna hep yanımda olan, tüm zorlukları beraber aőtıęımız arkadaşlarım Dr. Emre Çölüoğlu ve Dr. Iőtıl Çölüoğlu'na

Tezimin her aşamasında yardımları ile bana destek olan tez danıőmanım Doç. Dr. Hülya Çolak'a;

Asistanlığım boyunca bize her zaman destek olan hoőtörölü ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan iç hastalıkları kliniği eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Cengiz Ceylan ve hocamız Prof. Dr. Harun Akar'a, klinik tecrübelerini her daim benimle paylaőan, asistanlık sürecimde bir hocanın yanı sıra bir abla ve abi olarak da yanımda olan Dr. Sibel Demiral Sezer, Dr. Aybüke Olgun, Prof. Dr. Hamiyet Yılmaz Yaőar ve Doç. Dr. Mehmet Tanrısev'e;

Bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım diğer tüm hocalarımıza ve uzmanlarımıza teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

KISALTMALAR

- ABY:** Akut böbrek yetmezliği
- ATN:** Akut tübüler nekroz
- ASR:** Akut sellüler rejeksiyon
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- CNI:** Kalsinörin inhibitörü
- DGF:** Gecikmiş greft fonksiyonu
- DSA:** Donör spesifik antikor
- GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı
- HD:** Hemodiyaliz
- IGF:** Erken greft fonksiyonu
- KBH:** Kronik böbrek hastalığı
- KBY:** Kronik böbrek yetmezliği
- KVH:** Kardiyovasküler hastalık
- MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme
- PD:** Periton diyalizi
- RES:** Retikuloendotelyal sistem
- RRT:** Renal replasman tedavisi
- SHBG:** Seks hormon bağlayıcı globulin
- SDBY:** Son dönem böbrek yetmezliği
- SGF:** Yavaş greft fonksiyonu
- TX:** Transplantasyon

ÖZET

Giriş: Böbrek yetmezliği, çeşitli nedenlerle nefronların zarar görmesi sonucu, böbrek fonksiyonlarının yerine getirilememesi durumudur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ise bu fonksiyonların kronik ve ilerleyici şekilde bozulma hali olarak tanımlanmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişen hastalara hayatlarını optimal düzeyde sürdürebilmeleri için hemodiyaliz, periton diyalizi veya renal transplantasyon tedavilerinin uygulanması gerekir. SDBY'nin en ideal tedavisi, renal transplantasyondur.

Amaç: Renal transplantasyon sonrası immünsüpresif tedavinin bir parçası olarak steroid kullanımının ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Yapılan az sayıda çalışma, böbrek transplantasyonundan sonra, işlem sırasında testosteron eksikliğinin bağımsız olarak hastanın ve greftin daha düşük sağ kalımı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada da steroid tedavisi kesilmek zorunda kalmış hastalar ile steroid kullanımı devam eden hastalarda testosteron seviyesi ile greft fonksiyonu arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Bu araştırmanın vakalarını Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran renal transplantasyon yapılmış erkek hastalar oluşturmaktadır. Araştırmanın veri kaynaklarını bu hastaların laboratuvar tetkikleri ile demografik verileri oluşturmaktadır. Verilerin elde edilmesi 24.07.2020 – 24.11.2020 tarihleri arasında retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Çalışma renal transplant yapılmış, 33 steroid tedavisi devam eden ve 31 steroid tedavisi kesilmiş olmak üzere toplam 64 erkek hasta ile yapılmıştır. Steroid tedavisi kesilmiş ve serbest testosteronu ortanca altında olan 15 hastanın transplantasyon sonrası, steroid tedavisi kesildiğinde ve güncel kreatinin değerlendirilmesi için yapılan analize göre bu 3 değer arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,001$). Aynı karşılaştırma serbest testosteronu

ortanca üstünde olan 16 hasta için yapıldığında 3 değer arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,928$). Buna göre steroid tedavisi kesilen hastalarda serbest testosteronu ortancanın altında olan hasta grubunda güncel kreatinin değeri transplantasyon sonrası değerine göre artış gösterirken; ortanca üstünde olan hastalarda güncel kreatinin değeri ile transplantasyon sonrası kreatinin değeri arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmektedir

Sonuç: Hastalar, steroid tedavisi kesilenler ve devam edenler olarak gruplanıp, serbest ve total testosteron seviyeleri ile kreatinin değerleri karşılaştırıldığında; steroid tedavisi kesilen grupta serbest testosteron seviyesi yüksek olanların renal greft fonksiyonlarının, serbest testosteron seviyesi düşük olanlara nazaran daha çok korunmuş olduğu görüldü. Steroid tedavisi devam eden hastaların kreatinin düzeyleri ile testosteron seviyeleri arasında ilişki saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Renal, transplantasyon, kreatinin, testosteron.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN TESTOSTERONE LEVEL AND GRAFT FUNCTION IN MEN WITH RENAL TRANSPLANT WHO USING AND NOT USING STEROIDS

Aim: Renal failure is the disfunction of kidney functions as a result of damage to the nephrons due to various reasons. Chronic renal failure (CRF) is defined as the chronic and progressive deterioration of these functions. Hemodialysis, peritoneal dialysis or renal transplantation should be applied to patients who develop end-stage renal failure (ESRD) in order to maintain their lives optimal level. The best treatment option for ESRD is renal transplantation.

Objective: Steroid use as a part of immunosuppressive therapy after renal transplantation that has serious side effects. Few studies have shown that after kidney transplantation, testosterone deficiency during the procedure is independently associated with lower survival of the patient and the graft. In this study, it was aimed to investigate the relationship between testosterone level and graft function in patients who had to stop steroid treatment and continue to use steroids.

Materials and Methods: The cases of this study are male patients who have undergone renal transplantation who applied to Health Sciences University Tepecik Training and Research Hospital. The data sources of the study are the laboratory tests and demographic data of these patients. Data of the patients was carried out retrospectively between 24.07.2020 - 24.11.2020.

Results: The study was conducted with a total of 64 male patients who underwent renal transplantation, 33 ongoing steroid therapy and 31 with discontinuation of steroid therapy. A statistically significant difference was found

between these 3 values according to the analysis performed to evaluate post-transplantation, when steroid therapy was discontinued and current creatinine evaluation of 15 patients whose steroid treatment was discontinued and free testosterone was below the median level ($p < 0.001$). Although the same comparison was made for 16 patients whose free testosterone was above the median level, no statistically significant difference was found between the 3 values ($p = 0.928$). According to these results, the current creatinine value increased compared to the post-transplantation value in the patient group with free testosterone below the median in patients who discontinued steroid therapy. It is observed that there is no significant difference between the current creatinine value and the post-transplant creatinine value in patients above the median level.

Conclusion: The patients were grouped as those who discontinued steroid therapy and continued, and the free and total testosterone levels and creatinine levels were compared. It was observed that renal graft functions of those with high free testosterone levels were preserved more than those with low free testosterone levels. No relationship was found between creatinine levels and testosterone levels in patients who were on steroid therapy.

Keywords: Renal, transplantation, creatinine, testosterone.

1.GİRİŞ

Böbrek yetmezliği, çeşitli nedenlerle nefronların zarar görmesi sonucu, böbrek fonksiyonlarının yerine getirilememesi durumudur. Böbreklerin atılım, düzenleme ve endokrin fonksiyonlarında azalma, çok yönlü bir klinik tablo ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Fonksiyon kaybının oluşum süresi ve ilerleme seyrine göre akut ve kronik böbrek yetmezliği olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (1). KBY etiolojisinde diyabet, hipertansiyon ve glomerüler hastalıklar önemli yer tutar. Türkiye’de de kronik böbrek yetmezliğinin en sık sebebi bu üç kronik hastalıktır (2).

Akut böbrek yetmezliği (ABY), genel tanımıyla, azotlu atıkların (üre) vücuttan atılmasını engelleyecek ve vücudun sıvı ve elektrolit dengesini bozacak kadar böbrek fonksiyonlarında meydana gelen ani değişme olarak tanımlanmaktadır (3). Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ise bu fonksiyonların kronik ve ilerleyici şekilde bozulma hali olarak tanımlanmaktadır. KBY’nin konservatif tedavisinde ilk sırada predispozan nedenlerin saptanması ve ortadan kaldırılması yer almaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)’ne gidişin yavaşlatılması için de diyet tedavisi, proteinürinin azaltılması ve hiperfosfateminin tedavisi, üremi bulgularının tedavisi gibi tedavi rejimleri uygulanmaktadır. Ancak SDBY gelişen hastalarda diyaliz tedavisine geçiş yapılmalıdır. Hemodiyaliz (HD) veya Periton diyalizleri (PD) arasından HD yöntemi günümüzde daha yaygın olarak kullanılmaktadır (4).

Böbrek transplantasyonu son dönem böbrek yetersizliğinin günümüzdeki en üstün tedavi yöntemidir. Hasta rehabilitasyonunun üst düzeyde oluşu ve yaşam süresine olan olumlu etkileri nedeni ile transplantasyon, diyaliz yöntemlerine göre daha üstün bir tedavi yöntemidir. Canlıdan ya da kadavra donörlerden yapılabilir (5). Son yıllarda özellikle allogreft rejeksiyonunun immünobiyolojisinin daha iyi

anlaşılması ve rejeksiyonu önleyen ve tedavi eden ilaçlardaki yeni gelişmelere paralel olarak böbrek naklinin başarısı belirgin bir şekilde artmıştır (6).

Nakledilen böbreğin alıcıda uzun süre işlev görmesini sağlamak ve organ reddini önlemek amacıyla bağışıklık sisteminin sürekli olarak baskılanması zorunluluğu bulunmaktadır. Bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi nedeni ile böbrek nakli yapılan hastalarda enfeksiyona yatkınlık artmaktadır (7). Bağışıklık sistemini baskılama tedavisinin bir diğer istenmeyen sonucu da sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında böbrek nakli yapılan hastalarda malignite sıklığının artmasıdır (8).

Steroidler, immünsüpresif ve antienflamatuvar özellikleri yanında, akut rejeksiyon (AR) tedavisindeki etkinlikleri nedeniyle, renal transplantasyonun indüksiyon, rejeksiyon ve idame tedavisinde ilk günlerden itibaren tüm tedavi rejimlerinin bir parçası olarak kullanılmaktadır (9). En çok bilinen komplikasyonları arasında enfeksiyona yatkınlık, kilo artışı, katarakt, glukoz intoleransı, miyopati, su ve tuz tutulumuna bağlı ödem ve hipertansiyon, hiperlipidemi, osteopeni, aseptik nekroz ve büyümede duraklama bulunmaktadır (10). Tedavi sürecinde görülen komplikasyonlar nedeniyle günümüzde steroidsiz tedavi rejimlerini uygulayan merkezler de bulunmaktadır (11). Önceki sistematik incelemeler, böbrek nakli sonrası steroid tedavisinin kesilmesinin, akut rejeksiyonda önemli bir artışa sebep olduğunu göstermiştir (12).

Yapılan bir çalışmada, işlem sırasında testosteron eksikliğinin, bağımsız olarak, renal transplantasyon sonrası hastanın ve greftin daha düşük sağ kalımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Bu çalışmada da steroid tedavisi kesilmek zorunda kalmış (osteoporoz sebebi ile 15, kontrolsüz hipertansiyon sebebi ile 6, femur başı avasküler nekrozu sebebi ile 6, kontrolsüz kilo alımı ve dermatolojik sebepler ile 4 olmak üzere toplamda 31 hasta) erkek hastalar ile steroid kullanımı devam eden hastalarda testosteron seviyesi ile greft fonksiyonu arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Böbrek Yetmezliği

Böbrekler karın arka duvarında, columna vertebralisin her iki yanında retroperitoneal yerleşimli organlardır (14). Kandaki artık maddeleri süzme, kan basıncının düzenlenmesine yardımcı olma ve sıvı dengesinin düzenlenmesiyle birlikte, sodyum, klor, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfat gibi elektrolitlerin ve asit-baz dengesinin regülasyonunu da gerçekleştirmektedir. Ayrıca böbreğin metabolik fonksiyonları arasında, sistemik ve lokal etkili hormonların sentezlenmesi, salgılanması ve katabolize edilmesi yer almaktadır. Sentezlenen hormonlar ve otakoidler arasında renin, eritropoetin, kallikrein, bradikinin, endotelin, nitrik oksit ve prostaglandinler yer almaktadır. Aktif D vitamini oluşumu da proksimal tübül hücrelerindeki 1-alfa hidroksilaz enzimi tarafından, 25-hidroksi kolekalsiferolün aktif formu olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüşmesi ile gerçekleşmektedir. Böbrekte katabolize edilen hormonlar ise, insülin, glukagon, prolaktin, kalsitonin, parathormon, büyüme hormonu, vazopressin ve gastrointestinal hormonlardır (15).

Böbrek yetmezliği, çeşitli nedenlerle nefronların zarar görmesi sonucu, böbrek fonksiyonlarının yerine getirilememesi durumudur. Böbreklerin atılım, düzenleme ve endokrin fonksiyonlarında azalma, çok yönlü bir klinik tablo ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Böbrek yetmezliği, fonksiyon kaybının oluşum süresi ve ilerleme seyrine göre akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (1).

2.1.1.Akut Böbrek Yetmezliği

Akut böbrek yetmezliği (ABY), fiziksel travma, enflamasyon, enfeksiyon, toksisite veya hipotansiyon nedeniyle böbrekte oluşan ani fonksiyon kaybına bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma ile gelişen, BUN (kan üre nitrojeni), kreatinin ve diğer üremik toksinlerin vücutta birikmesiyle oluşan, aynı zamanda da hücre dışı sıvı hacmi ve elektrolit dengesinin bozulmasıyla son bulan klinik bir tablodur. GFR düşüşü hızlı bir şekilde, günler veya haftalar içerisinde gelişir. GFR'deki düşüş, önceden renal hasarı olmayan bireylerde oluşabileceği gibi, daha önceden kronik bir renal bozukluğu olan kişilerde de akut eksaserebasyon olarak gelişebilmektedir (16,17).

ABY'nin evrensel tanımının yapılabilmesi ve bir sınıflandırma olması için RIFLE kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterlere göre ABY riski serum kreatinin düzeylerinde görülen 1,5 kat artış ve sonucunda GFR'de oluşan %25'lik düşüş ya da idrar atılımının 6 saatten uzun süre boyunca saatte 0.5 ml/kg seviyelerinin altına inmesi; akut böbrek hasarı, serum kreatinin düzeylerinde görülen 2 kat artış ve sonucunda GFR'de oluşan %50'lik düşüş ya da idrar atılımının 12 saatten uzun süre boyunca saatte 0.5 ml/kg seviyelerinin altına inmesi ile ifade edilmektedir. Böbrek yetmezliği ise serum kreatinin seviyesinde 3 kat yükselme meydana gelmesi, GFR'de %75 azalma görülmesi ya da 24 saatten uzun süre boyunca idrar atılımının saatte 0,3 ml/kg'dan az olması veya 12 saatten fazla devam eden anüri olması şeklinde belirtilmektedir. Erişkin bireylerde oluşan metabolitlerin vücuttan atılabilmesi için günlük gerekli olan en az idrar miktarı 400 mL'dir. Bu sebeple, idrar miktarının aniden bu seviyelerin altına inmesi kandaki üre miktarında sürekli bir artışa sebep olur (3,18,19).

ABY prevalansı yaşlara göre değişmekle beraber genel toplumda %1'in altında iken, hastanede yatan hastalarda %2-7 ve yoğun bakımdaki hastalarda ise %5-30 olduğu düşünülmektedir. Komplike olmayan ABY'de mortalite oranı %5-10, yoğun bakımda yatan hastalarda ise %40-90 arasındadır (20). Genel olarak ABY nedenleri pre-renal, renal ve post-renal olmak üzere 3 ayrı grupta incelenebilir. Prerenal ABY'de temel neden böbreğin yetersiz perfüzyonudur (21). Renal ABY çoğunlukla böbrek parankiminde hasar gelişmesiyle oluşur. Olguların çoğu renal hipoperfüzyona veya nefrotoksik ajanlara bağlı olarak gelişir. Renal ABY başlıca tübüler hastalıklar, glomerüler hastalıklar, vasküler hastalıklar ve interstisyel hastalıklar olmak üzere 4 ayrı kategoride incelenmektedir (22,23). Tüm akut böbrek yetersizliklerinin yaklaşık %5'inden ise postrenal ABY sorumludur. İdrar oluştuktan ve böbrek pelvisine veya mesaneye geldikten sonra üriner obstrüksiyona bağlı olarak retansiyona uğrarsa postrenal akut böbrek yetersizliği gelişir (24).

ABY tedavisinde; yüksek riskli durumlarda hipovoleminin önlenmesi ve nefrotoksik ajanlardan kaçınılması ABY'ye gidişi engelleyebilir (25). Etyolojiye yönelik tedaviler dışında, intravasküler sıvı eksikse tamamlanmalı ya da fazlaysa uzaklaştırılması amacıyla sıvı ve tuzu kısıtlanması, diüretik kullanımı ve diyaliz yöntemlerine başvurulmalıdır. Yeterli beslenme desteği sağlanmalı, nefrotoksik

ilaçlar kesilmeli, hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, asidoz ve hipertansiyona yönelik tedaviler uygulanmalıdır (26).

2.1.2.Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek hastalığı ile ilgili tanımlamalar 2002 ve 2012 yıllarında National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) ve Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) tarafından yayımlanan iki rehberle büyük oranda standart hale getirilmiştir (27). KBY üç aydan uzun süredir devam eden, ilerleyici ve genellikle geri dönüşümsüz olan böbrek yapı ve fonksiyonundaki anormallikler ya da son üç ay içerisinde en az iki kere yapılan ölçümlerde GFR<60 ml/dak/1.73m² olması şeklinde tanımlanmaktadır (28).

Tablo 1: 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre KBH kriterleri(29)

KBH Kriterleri	(en az biri 3 aydan uzun süredir var olmalı)
Böbrek hasarının belirteçleri	<ul style="list-style-type: none">-Albuminüri (>30mg/gün veya spot idrar albumin/kreatinin oranı>30mg/g)-İdrar sediment anormallikleri-Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler-Histolojik olarak saptanmış anormallikler-Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler-Böbrek nakli öyküsü
GFR azalması	-GFR<60ml/dk/1.73m ²

Tablo 2: 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre KBH’da GFR ve albüminüri kategorileri(29)

KBH evresi	GFR(ml/dk/1.73m ²)	Tanım
G1	>90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği
Albuminüri evrelemesi	Günlük albuminüri miktarı (mg/gün) veya spot idrar albumin/kreatinin oranı (mg/g)	Tanım
A1	<30	Normal
A2	30-300	Mikroalbuminüri
A3	>300	Aşikar albuminüri

2016 yılında Hill ve arkadaşları tarafından dünyada KBY sıklığının araştırılması amacıyla yapılan yaklaşık olarak 7 milyon hastanın bulunduğu 100 epidemiyolojik çalışmanın meta-analizi yayınlanmıştır. Bu çalışmaya göre, dünya genelindeki erişkin nüfusun %13,4’ünde çeşitli evrelerde KBY bulunduğu bildirilmiştir. Sonuçta dünyada 600 milyondan fazla insanda KBY olduğu tahmin edilmekte, başka bir ifadeyle her 7-8 erişkinden birinde farklı evrelerde böbrek hastalığı olduğu varsayılmaktadır (30).

Türk Nefroloji Derneği tarafından gerçekleştirilen CREDIT çalışmasına göre, Türkiye’de erişkinlerin yüzde 15,7’sinde KBY bulunduğu, kadınlarda bu oranın %18,4 iken erkeklerde %12,8 şeklinde olduğu bildirilmiştir. Oranların dağılımı şu şekildedir; evre 1 %5.43, evre 2 %5.15, evre 3 %4,67, evre 4 %0.27, ve evre 5 KBH %0.15’tir. Bu oranlara göre, ülkemizde yaklaşık olarak 9 milyon KBY hastası olduğu, yani her 6-7 erişkinden birinin böbrek hastası olduğu sonucuna varılmakta,

problemin ciddiyetinin ülkemiz için düşünülenin çok üstünde olduğuna dikkat çekilmektedir (31).

KBY etiyojisinde hipertansiyon, diyabet ve glomerüler hastalıklar önemli bir yer tutmaktadır. Ülkemizde de KBY'nin en sık nedeni bu üç kronik hastalıktır (2). KDİGO 2012 yılı çalışmasına göre KBY için en sık rastlanılan risk faktörleri diyabet, hipertansiyon, 60 yaşın üstünde olmak, kardiyovasküler hastalıklar, ailede böbrek hastalığı öyküsü, irksal ve etnik nedenler olarak belirtilmiştir (29).

Tablo 3: Kronik böbrek hastalığının potansiyel risk faktörleri (29)

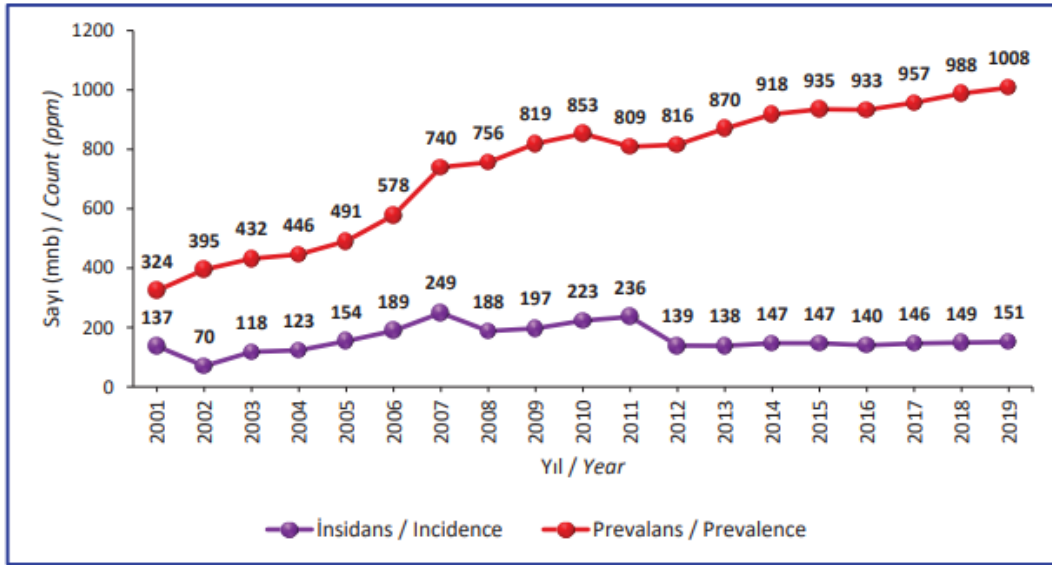
Klinik Faktörler	Sosyodemografik Faktörler
Diyabet Hipertansiyon Kardiyovasküler hastalıklar Obezite Otoimmün hastalıklar Sistemik enfeksiyonlar İdrar yolu enfeksiyonları Böbrek taşları İdrar yolları tıkanıklığı Tümör Ailesel KBY öyküsü Akut böbrek hasarı İlaç maruziyeti Düşük doğum ağırlığı	Yaşlılık Etnik köken Kimyasal ve çevresel koşullar Düşük gelir / eğitim

KBY'de erken evrelerden itibaren, başlıca kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak morbidite ve mortalite riskleri artmıştır ve hastalık ilerledikçe bu artış daha da belirginleşmektedir. Kronik ve geri dönüşsüz olarak nefronların çoğunluğunun kaybolmasından dolayı metabolik yıkım ürünleri, tuz ve suyun mortal seyredebilecek seviyelerde biriktiği ve GFR değerinin 5-10 ml/dk'ya indiği klinik durum Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) olarak tanımlanır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) büyük bir popülasyonla yapılan bir çalışmada, bir KBY hastasının mortal seyretme ihtimalinin SDBY'ye ilerleme ihtimalinden 16 kat daha fazla olduğu ifade edilmiştir (32). Sonuçta KBY sıklıkla görülen, morbiditesi ve mortalitesi yüksek seyreden, yaşam kalitesinin de olumsuz seyretmesine sebep olan, sağlık harcamalarına büyük bir yük getiren, farkındalık seviyeleri ve erken tanısı

düşük olan, buna rağmen erken tanısı konulduğu zaman engellenebilen veya ileri evrelere ilerlemesi yavaşlatılabilen bir hastalıktır (33).

Türk Nefroloji Derneği tarafından düzenli olarak toplanan Ulusal Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre SDBY prevalansı Türkiye’de de dramatik bir şekilde artış göstermektedir. Bu bilgilere göre, ülkemizde 2010 senesinde 1 milyon kişide 853 olan SDBY’li hasta sayısı 2019 yılında yaklaşık 2 kat artış göstererek 1008’e ulaşmıştır (34).

Şekil 1: Ülkemizde Renal Replasman Tedavisi gerektiren SDBY insidans ve prevalansı



2.2. Böbrek Yetmezliği Tedavi Yöntemleri

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalara hayatlarını optimal düzeyde sürdürebilmeleri için Renal Replasman Tedavisi (RRT) olarak isimlendirilen hemodiyaliz, periton diyalizi veya renal transplantasyon tedavilerinin uygulanması gerekir. Renal replasman tedavisine erken dönemde başlanması, sıvı ve elektrolit dengesinin daha iyi kontrolüne, üremik toksinlerin uzaklaştırılmasına, mide kanaması ve metabolik ensefalopati gibi komplikasyonların önlenmesine olanak sağlayabilir (35).

Genel popülasyonda yaşam beklentisinin uzaması nedeniyle yaşlı nüfusun artışı, diyaliz hastalarının mortalitesinin azalması, kronik böbrek hastalığı (KBH) insidansının artması, böbrek replasman tedavisine kabul kriterlerinin genişlemesi ve

düşük/orta gelirli ülkelerde diyalize erişimin kolaylaşması gibi çeşitli faktörler nedeniyle renal replasman tedavisindeki nüfus sayısı da artış göstermektedir (36,37).

SDBY, morbidite ve mortalitesi çok yüksek bir hastalıktır ve en ideal tedavisi, renal transplantasyondur. Fakat, transplantasyon imkanlarında kısıtlılıklar olması sebebiyle, hastaların çok büyük kısmı yaşamlarını diyaliz ile devam ettirmek zorunda kalmaktadır. Diyalize başlanmış olan hastaları ise daha kötü bir süreç beklemekte ve hastaların yarısına yakınında 5 yıl içinde ölüm görülmektedir. Renal transplantasyon yaşam süresini anlamlı olarak iyileştirmektedirken, hiçbir zaman sağlıklı bireyler seviyelerine ulaştıramamaktadır. Dünyada RRT tedavisi alan hastaların sadece yüzde 22'sinde renal transplantasyon yapılmıştır. Ülkeler arasında bazı farklılıklar olmakla birlikte, diyaliz yöntemlerinden hemodiyaliz yüzde 90'lık oran ile halen tüm dünyada SDBY için en çok kullanılan yöntemdir (37,38).

Diyaliz, kronik böbrek yetmezliğinde yaşamsal öneme sahip bir tedavi yöntemidir. Diyaliz tedavisine başlamak için kesin endikasyonlar (39,40):

- 1- Perikardit veya plörit gibi üremik serözit görülmesi,
- 2- Progresyon gösteren veya ileri evre üremik ensefalopati (konfüzyon, konvulsiyonlar, asterixis, myoklonus veya dezoryantasyon)
- 3- Basit önlemlerle tedaviye cevap vermeyen sıvı yüklenmesi veya akciğer ödemi olması,
- 4- Tedaviden yanıt alınamayan hipertansiyon görülmesi,
- 5- Akut psikoz gelişmesi,
- 6- Üremi sebebiyle oluşan kanama diyatezinden kaynaklı klinikte kanama bulgularının olması,
- 7- Sebat eden iştahsızlık, bulantı ve kusma görülmesi,
- 8- Medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan,tekrarlayıcı hiperkalemi gelişmesi,
- 9- Malnutrisyon (serum albumini <4g/dL, düşük serum transferrin ve prealbumin seviyeleri, ödemsiz, mutad vücut ağırlığında %5 veya daha fazla azalma olması)
- 10- Alkali tedaviye cevap vermeyen ciddi seyirli metabolik asidoz (pH<7.2)'un olmasıdır.

2.2.1. Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi

Hemodiyaliz, vasküler bir giriş yolu aracılığıyla hastadan alınan kanın dışarıda bir makinede sıvı, elektrolit ve atık madde içeriğinin düzenlenerek hastaya geri verilmesi işlemidir. Yapılan araştırmalarda etkili bir hemodiyalizin morbidite ve mortalite oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Etkin bir hemodiyaliz sağlanabilmesi birden çok etkene bağlıdır (41,42). Diyaliz tedavisinin başlanması için 24 saatlik idrarın toplanmasına dayalı kreatinin klirensi ölçümleri temel alınmalıdır. Hiperkalemi, ciddi metabolik asidoz, üremik perikardit ve sıvı yüklenmesi sık görülen akut hemodiyaliz endikasyonlarıdır (43).

Tablo 4: 2019 yılı sonu itibarıyla prevalan HD hastalarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı (34)

Yaş	Erkek (sayı/yüzde)	Kadın (sayı/yüzde)	Toplam (sayı/yüzde)
0-19	176/0,29	177/0,29	353/0,58
20-24	4263/6,95	2847/4,64	7110/11,59
45-64	13983/22,79	8831/14,40	22814/37,19
65-74	10048/16,38	7907/12,89	17955/29,27
>75	6692/10,91	6417/10,46	13109/21,37
Toplam	35162/57,32	26179/42,68	61341/100,00

Periton diyalizi (PD) yapmak isteyen hastalar için iki tip PD seçeneği vardır: Birincisi, hastanın günde 4 veya 5 kez elle değişim yaparak gerçekleştirdiği sürekli ayaktan periton diyalizi ve diğeri, hastanın genellikle geceleri bir makineye bağlanarak, uyurken değişimlerinin otomatik olarak yapıldığı aletli periton diyalizidir (APD). PD'nin sıklıkla tercih edildiği hastalar şunlardır; bebekler veya çok küçük çocuklar, ileri derecede kardiyovasküler hastalığı olan hastalar, vasküler erişim problemi olan hastalar (örneğin, diyabetik hastalar), daha fazla seyahat etme özgürlüğü isteyen hastalar, ev diyalizi yapmak isteyen ancak uygun bir yardımcı olmayan hastalar (44,45). Adezyon, fibroz veya malignite nedeniyle uygun olmayan bir peritona sahip olan hastalarda periton diyalizi kontraendikedir (46).

Hastaların sadece %1-4'ünün başlanan PD tedavisine 8 yıldan daha fazla devam edebildiği görülmüştür. Bunun nedeni de çoğunlukla teknik ile alakalı komplikasyonlardır (47).

Tablo 5: 2019 yılı sonu itibarıyla prevalan PD hastalarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı (34)

Yaş	Erkek (sayı/yüzde)	Kadın (sayı/yüzde)	Toplam (sayı/yüzde)
0-19	203/6,17	187/5,68	390/11,85
20-24	302/9,17	434/13,18	736/22,35
45-64	679/20,63	722/21,93	1401/42,56
65-74	275/8,35	307/9,33	582/17,68
>75	79/2,40	104/3,16	183/5,56
Toplam	1538/46,72	1754/53,28	3292/100,00

2010 yılına ait verilere göre tüm dünyada yaklaşık olarak 2,6 milyon kişi diyaliz veya renal transplantasyon tedavileri ile hayatına devam etmektedir. Bu sayının 2030'larda 5,5 milyona varması ve toplam tedavi maliyetlerinin de 2 trilyon doları geçmesi beklenmektedir (37).

Türkiye'de ise 2019 yıl sonu itibarıyla RRT uygulanan hastalar değerlendirildiğinde bakanlığımız ve TND verilerine göre ülkemizde 61341 hemodiyaliz, 3292 PD ve 19150 renal transplantasyon olmak üzere RRT tedavisi alan 83783 SDBY hastası bulunmaktadır (34).

Tablo 6: 2019 yılı sonu itibarıyla kronik HD/PD programıyla veya fonksiyonel greftle izlenmekte olan tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) RRT tiplerine göre dağılımı (34)

Renal replasman tedavisi	Sayı	Yüzde
Hemodiyaliz	61341	%73,21
Periton diyalizi	3292	%3,93
Transplantasyon	19150	%22,86

KBY'nin erken evrelerinden başlayarak, başlıca kardiyovasküler olaylar nedeniyle morbidite ve mortalite riskinde artış görülmektedir. Bu artış GFR 60 ml/dk'nın altına düştüğünde başlar ve hastalık ilerledikçe belirginleşir. Türkiye 2019 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu'na göre, diyaliz tedavisi uygulanan nüfusta görülen ölümlerin HD hastalarında %46,42'si, PD hastalarında %52'si kardiyovasküler hastalıklara bağlı gelişmektedir. Böbrek transplantasyon hastalarında ise yüzde 46,06'yla enfeksiyon hastalıkları kaynaklıdır (32,34,48).

2.2.2.Renal Transplantasyon

Renal transplantasyon; SDBY'li bir hastaya, kadavra ya da canlı donörlerden alınan fonksiyonel bir böbreğin nakledilmesidir. Transplantasyon ile ilgili ilk yayınlar 1902'de Ulman ve 1906'da Jaboulay tarafından yapılmıştır (49). İnsanlar üstünde uygulanan ilk allograft böbrek naklinin 1933 yılında Rusya'da Voronoy tarafından gerçekleştirilmesi ile böbrek nakli çalışmaları yeniden canlanmıştır (50). İlk başarılı böbrek nakli; Joseph E. Murray ve John Merrill tarafından 1954'te yapılan nakildir.

Periton diyalizi ve hemodiyalizdeki gelişmelere rağmen, SDBY hastaları böbrek nakli yapıldıktan sonra çok daha uzun süre hayatta kalmaktadır. İmmünsüpresif tedavi ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler, donör-alıcı eşleştirmesi için insan lökosit antijen tiplemesinin iyileştirilmiş kullanılabilirliği ve daha düşük maliyetli olduğu düşünülen, daha uzun süreli sağkalım ve diyaliz bağımlılığını ortadan kaldırılarak iyileştirilmiş yaşam kalitesi sağlayan böbrek nakli, GFR değeri 20 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşen son dönem böbrek hastaları (hazırlığı evre G3b ve G4 aşamasında başlayan) için tercih edilen tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (5,51).

Renal transplantasyon, GFR <15 ml/dk olan, evre 5 kronik böbrek yetmezliği tanısı almış, uzun süreli immünsüpresif tedaviye ve majör cerrahiye uygun her hastaya yapılabileceği gibi (52) böbrek transplantasyonunun kontrendike olduğu bazı durumlar da mevcuttur.

Böbrek naklinde mutlak ve göreceli kontrendikasyonları vardır. Bunlar aktif sepsis, kontrol altına alınamayan malignite, ciddi koroner ve karotis arter hastalıkları,

kontROLSÜZ psikoZ, aktif madde bağımlılığı, ciddi bir tıbbi nedenden dolayı yaşam beklentisinin 1-2 yıldan kısa olması, periferal vasküler hastalık, böbrek dışındaki diğer organların yetmezlikleri, inflamatuvar hastalıklar, primer oksalozis ve T hücreli lenfosit crossmatch pozitifliği, HIV enfeksiyonu, Hepatit B ve C, obezite, duygudurum bozuklukları, yaşın 60 üzeri olması, önceden var olan malign hastalık, madde ve alkol bağımlılığı, kan grubu uyumsuzluğu ve tedaviye uyumsuzluk (53,54).

Transplantasyon endikasyonu olan ve transplantasyona engel bir durumu olmayan hasta organ bekleme listesine eklenmekte ve hastaya kadavradan ya da canlı donörden alınan böbrek greftinin nakli gerçekleştirilmektedir (55).

Uzun dönem sonuçlar değerlendirdiğinde; böbrek naklinin üç-dört yıllık izlemde tüm nedenlere bağlı ölüm riskini diyaliz hastalarına göre %68 oranında düşürdüğü gözlenmiştir (56). Canlı nakil, kadavradan nakile kıyasla daha yüksek hasta ve greft sağkalım oranlarına işaret ettiği için en iyi nakil seçeneği olarak kabul edilir. Ne yazık ki böbrek nakli gereken hasta sayısı artmaya devam ederken, canlı vericiden böbrek nakli oranı sabit kalmaktadır (57).

Tablo 7: 2019 yılı içinde yapılan böbrek transplantasyonlarının (BTx) verici kaynağına göre dağılımı (34)

Vericiye göre nakil türü	Sayı	Yüzde
Canlı vericiden nakil	3053	%79,13
Kadavradan nakil	805	%20,87
Toplam	3858	%100,00

Ülkemizde ilk böbrek nakli, Necdet Koçak ve ekibi tarafından 1968 yılında canlı donörden gerçekleştirilmiş, idrar çıkışı olmasına karşın ventriküler fibrilasyon nedeniyle hasta hayatını kaybetmiştir. İlk başarılı böbrek nakli ise canlı donörden 1975 yılında Ankara'da Mehmet Haberal ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir (58).

Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT-Global Bağış ve Transplantasyon Gözlemevi) tarafından 2018 yılında hazırlanan raporda; Avrupa Birliği ülkelerinde %20'si canlıdan olmak üzere 21102 böbrek nakli yapılmıştır. Kanada'da %12,9, Amerika Birleşik Devletleri'nde %17,9, Avustralya'da %11,1,

Yeni Zelanda'da %14,7, Malezya'da %1,7, Suudi Arabistan'da %23,6 ve Kuveyt'te %14,6 canlı nakil oranları bulunduğu rapor edilmiştir (59).

2.2.2.1. Renal Transplantasyonun Komplikasyonları

Böbrek nakli, renal replasman tedavileri arasında en iyisi olarak kabul edilmektedir. Ancak böbrek nakli, maalesef tüm sorunları çözemediği gibi ameliyat sonrasında gecikmiş greft fonksiyonu, enfeksiyon, organ reddi gibi problemler ortaya çıkabilmektedir (60). Böbrek transplantasyonu sonrası en sık görülen komplikasyonlar akut tübüler nekroz, rejeksiyon, enfeksiyon ve cerrahiye bağlı komplikasyonlardır. (53,61)

Akut tübüler nekroz; uzamış sıcak ve soğuk iskemi, hipotansiyon ve hipoperfüzyon nedenleri ile gelişebilmektedir. Hastada kan üre nitrojen, kreatinin, potasyum, fosfat ve magnezyum düzeylerinde artış, anüri ya da oligüri, nefes darlığı, pulmoner ödem, alt ekstremitelerde ödem belirtileri görülmektedir. Akut tübüler nekrozun iyileşmesi günlerce ya da haftalarca sürebilir. Bu süreçte hastanın elektrolit dengesizlikleri açısından yakın takibi ve tedavisi gerekmektedir (53).

Kardiyovasküler hastalık (KVH), nakil öncesi ve sonrası başlıca ölüm nedeni olarak bilinmektedir. KVH risk faktörlerinin tedavisine nakilden önce başlanmalı ve nakil sonrasında devam edilmelidir. Böbrek nakilli hastaların %70'inde dislipidemi vardır. Buna ortam hazırlayan nedenler içerisinde; immunosupresif tedavi, greft disfonksiyonu, obezite, diüretik ve antihipertansif ilaç tedavisi, diyabet, proteinüri, yaş ve cinsiyet yer almaktadır (62). Böbrek naklinde kullanılan kortikosteroidler, hiperinsülinemi yaparak karaciğerde VLDL sentezini uyarıp, ACTH baskılayarak LDL reseptörlerinin down regülasyonu ile lipid metabolizmasını değiştirirler (63).

Ürolojik ve vasküler komplikasyonlar da görülür ve morbidite ve mortalite üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Hastaların %4-8'inde ürolojik komplikasyonlar, yaklaşık %1-%2'sinde vasküler komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Vasküler komplikasyonlar arasında renal arter stenozu, enfarktüs, arteriyovenöz fistüller, psöodanevrizma ve renal ven trombozu bulunur. Vasküler olmayan komplikasyonlar arasında üreteral obstrüksiyon, idrar kaçağı, peritransplant sıvı koleksiyonları (hematomlar, lenfositler, apseler, enfeksiyon), neoplazmalar, gastrointestinal ve

herniasyon komplikasyonları ve posttransplantasyon lenfoproliferatif bozukluk yer alır (64).

Komplikasyonların belki de en önemlisi greft fonksiyonundaki bozulmalardır. Erken dönemde operasyona ilişkin bazı nedenler ve hücrel ya da humoral akut rejeksiyon, akut tubuler nekroz, ilaçlara bağlı olarak gelişen interstisyel nefrit, hemorajik infarktüs, rekürren glomerulonefrit, greft fonksiyonunu etkileyen en önemli etmenlerdir. Geç dönemde ise greft fonksiyonunu etkileyen nedenlerin başında kronik rejeksiyon gelmektedir. Ayrıca, kullanılan immunosupresif ilaçların birçok metabolik yan etkisi bulunmaktadır. Kortikosteroidler; hiperlipidemi, sodyum retansiyonu, artmış protein katabolizması, obezite, hiperglisemi, osteoporoz, elektrolit dengesi bozuklukları gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. Kalsinörün inhibitörleri (CNI); hiperglisemi, hiperlipidemi ve hipertansiyonla ilişkili olup nefrotoksik olduğundan düzeyi yakından takip edilmelidir (62).

Transplantasyon ameliyatı sonrası cerrahi ve immunolojik komplikasyonlar geride kaldığında hastalarda önemli bir iyileşme yaşanır (65). Nakil sonrası hastalarda geç dönem komplikasyonlar görülmeye başlanır.

Böbrek nakli sonrasında hipertansiyon gelişmesi, hastanın klinik gidişini ve greft fonksiyonlarını negatif etkileyen önemli bir komplikasyondur (66). Nakilli hastalarda HT prevalansı %50-90'dır (67). Kan basıncının kontrol altında olması, proteinüriyi azaltarak böbrek fonksiyonlarının bozulmasının engellemektedir (68).

Transplantasyon sonrası ilk kez gelişen diyabet olarak tanımlanan posttransplant diyabetes mellitusun nakil hastalarında prevalansı, normal popülasyona göre daha yüksek olmaktadır. Nakilden sonraki ilk yıl sonunda, siklosporin (CsA) ya da takrolimus (TAC)'a ek olarak kortikosteroid alan erişkinlerde insidansın % 10-30 aralığında olduğu tespit edilmiştir (69). İnsülin direnci, kortikosteroidlerin ve kalsinörün inhibitörlerinin (CNI) yan etkisi olarak görülmektedir. Posttransplant diyabetes mellitusu olan hastaların tedavisi için, oral hipoglisemik ajanlar ya da eksojen insüline ek olarak düşük glisemik indeksli diyet, kilo kontrolü ve fiziksel aktivite önerilmektedir (68).

Kardiyovasküler hastalık nakil sonrası ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda bulunmaktadır (68). Özellikle 65 yaş üstü ve diyabet olan bireylerde, nakil sonrası akut miyokard infarktüsü geçirme oranı yüksek olup konjestif kalp yetmezliği ile

ilişkili olaylara sıklıkla rastlanılmaktadır (70). Böbrek naklinin üçüncü yılından itibaren hastaların yaklaşık %40'ı kardiyovasküler bir rahatsızlık geçirmektedir (71). Steroid dozunun azaltılması; diyabet, lipid profili ve hipertansiyonda iyileşme sağlayabilir (72).

Hiperürisemi, serum ürik asit düzeylerinin erkeklerde 7,0 mg/dL ve kadınlarda 6,0 mg/dL üzerinde olmasıdır ve böbrek naklinin en sık komplikasyonudur. Hastaların %55-80'i hiperürisemiktir ve %10'unda gut gelişmektedir. Hafif vakalarda tedaviye gerek olmamakla birlikte hiperürisemik olgularda tedavi seçeneklerinden biri allopürinol verilerek ürik asit üretimini azaltmaktır (73).

Böbrek nakli olan hastalarda rejeksiyonu önlemek için hayat boyu kullanımı zorunlu olan immunosupresif tedavinin en önemli yan etkilerinden biri enfeksiyonlar diğeri de malignite oluşumudur. Nakil sonrası bireylerde malignite gelişme sıklığı normal popülasyona göre 15-30 kat daha yüksektir. Transplantasyon sonrası gelişen maligniteler cilt ve cilt dışında olmak üzere 2 farklı grupta değerlendirilebilmektedir (74). Böbrek nakli sonrası kanser görülme oranı aynı yaş grubundaki popülasyona göre iki kat artmıştır. İmmün sistemin baskılanması lenfosit yapısında bozulmalara neden olarak kansere yatkınlığı artırır (75).

2.2.2.2. Greft Fonksiyon Bozuklukları ve Rejeksiyon

Renal transplantasyon sonrası ilk hafta greft fonksiyonunun değerlendirilmesi, postoperatif hasta takibinde ve tedavi seçiminde büyük önem taşımaktadır. Böbrek nakli hastaları ilk greft fonksiyonuna göre üç gruba ayrılabilir. İlk olarak, erken greft fonksiyonu (IGF) olan hastalar, böbrek fonksiyonlarında hızlı bir iyileşme ve iyi bir diürez gösterirler. İkinci olarak, bazı hastaların ilk hafta boyunca diyalize ihtiyacı vardır; bunlar "gecikmiş greft fonksiyonu" (DGF) grubudur ve sonuçları açıkça daha kötüdür. Üçüncüsü, "yavaş greft fonksiyonu" (SGF) grubu olarak adlandırılan, diyalizi önlemeye yetecek kadar orta derecede diürez ve böbrek fonksiyonunda yavaş düşüş olan, orta derecede böbrek fonksiyon iyileşmesi olan bir grup tanımlanmıştır (76).

Postoperatif birinci haftada, serum kreatinin düzeyi %70 ve daha fazla düşen hastaların greft fonksiyonları ‘erken greft fonksiyonu’ (IGF) olarak tanımlanmıştır. Diürezleri çok iyi olan bu hasta grubunda, diyalize gerek duyulmamaktadır.

Nakil sonrası ‘yavaş greft fonksiyonu’ SGF olan hastalarda, serum kreatinin düzeyinde %70’in altında azalma saptanmıştır. Çoğunlukla diyalize gerek duyulmayan bu hastalarda, böbrek fonksiyonları günler veya haftalar içerisinde kendiliğinden düzelebilmektedir. Takip altına alınan hastaların, serum kreatinin konsantrasyonlarının yüksek seviyede kalması veya yükselmesi durumunda ileri tetkikler yapılmalıdır. SGF için risk faktörleri, donör yaşı ve böbreğin saklanma süresidir. SGF hastaları, daha kötü böbrek fonksiyonu, daha yüksek akut ret atakları insidansı ve daha kötü hayatta kalma oranıyla IGF hastalarından daha kötü bir sonuca sahiptir (77).

Literatürde 18 değişik tanımlaması olmasına rağmen, böbrek naklini takip eden ilk hafta içerisinde, nakledilen böbreğin iyi fonksiyon göstermemesi ve hastanın diyaliz ihtiyacı olması ‘gecikmiş greft fonksiyonu’ (DGF) olarak tanımlanmıştır. Hastalar çoğunlukla oligüriktir ve diyalize ihtiyaç duyarlar. Gecikmiş greft fonksiyonu, ciddi bir komplikasyon göstergesidir. DGF nedenleri iskemik hasar, inflamasyon, marjinal böbrek kullanımı gibi donör ilişkili ve iskemik reperfüzyon hasarı, hipovolemi, doğal/edinsel bağışıklık sistemi uyarılması gibi alıcı ilişkili olabilir. Akut tübüler nekroz DGF’nin en sık nedenidir. Transplantasyondan yaklaşık bir hafta sonra diyalize ihtiyaç duyan hastalardan alınan böbrek biyopsisinde bu durumu açıklayabilecek bir rejeksiyon bulgusunun olmaması DGF tanısı koydurmaktadır. Böbrek tam anlamıyla fonksiyon gösterene dek immünsüpresyon uygulanmalıdır. Bununla birlikte, sonuçlar geçici diyaliz ihtiyacını fazlasıyla aşabilir çünkü DGF greftin uzun süreli hayatta kalmasını engelleyebilir. Yıllar içerisinde naklin erken ve geç dönem sağ kalımlarının artması ayrıca greft kısıtlılığı nedeniyle genişletilmiş donör kriterlerinin kullanılması, DGF’nin artmasına neden olmuştur (78,79).

Hastalıklı donörlerden böbrek nakli, hastaların %40’ına kadar DGF geliştirerek komplike olabilir. Böbrekler, uzun süreli DGF dönemlerinden sonra bile önemli bir esneklik gösterir ve fonksiyonlarını geri kazanabilir. Ancak yine de DGF

yaşayan hastalar, akut rejeksiyon ve düşük greft sağkalımı için yüksek risk altındadırlar (79).

Tablo 8: 2019 yılı içinde böbrek transplantasyonu (BTx) yapılan hastalarda gecikmiş greft fonksiyonu (Tx sonrası diyaliz gereksinimi) (34)

Vericiye göre nakil türü	DGF ve diyaliz gereken hasta sayısı	Toplam nakilli hastaya oranı
Canlı vericiden nakil	92/3053	%3,01
Kadavradan nakil	84/805	%10,43
Toplam	176/3858	%4,56

Primer nonfonksiyone böbrek ise; greft böbreğin transplantasyondan sonra hiçbir faaliyet göstermemesi olarak tanımlanmıştır. Bu durum, seyrek görülen bir komplikasyon olmasına karşın oldukça önemli bir morbidite sebebidir. Kadavradan yapılan nakillerde; soğuk iskemi süresinin uzun sürmesi durumunda, sensitize ve aterosklerotik damar hastalığı olanlarda, marjinal böbrek kullanımında görülmektedir. Tanı nakilden sonra renal arter ve venin açık olmasına, immünsüpresyon yapılmasına rağmen hiç çalışmayan ve anüri gelişen böbreğin rejeksiyon semptomlarının olmaması yanında patolojisinde de geri dönüşümsüz bir yıkımın bulunması tanıyı desteklemektedir. Bu durumda böbreğin geri çıkartılması gerekmektedir (80).

Rejeksiyon ve enfeksiyon, böbrek nakli yapılan hastalarda ameliyat sonrası dönemde görülebilen, morbidite ve mortalitede artışa sebep olan en önemli problemlerdendir. Rejeksiyonun engellenmesi immünosüpresyon tedavisinin etkinliği ile direkt ilişkili iken; etkin immünosüpresyon tedavisinin en önemli komplikasyonu da hayatı tehdit edebilen enfeksiyonlara ortam hazırlamasıdır (81).

Böbrek transplantasyonu öncesi yapılan kan/doku tipi testlerine ve immünsüpresif tedaviye rağmen halen transplantasyon sonrası döneme ilişkin en önemli komplikasyon rejeksiyondur. Böbrek transplantasyonu sonrası rejeksiyon oranının %15-30 arasında olduğu belirtilmektedir (82). Hastada rejeksiyona bağlı olarak ateş, abdominal bölgede ağrı ya da greft böbreğin bulunduğu alanda hassasiyet, idrar miktarında azalma, ödem, kan üre nitrojen ve kreatinin düzeylerinde

artış, vücut ağırlığı ve kan basıncında yükselme, elektrolit dengesizlikleri belirti ve bulguları görülebilir (53,61)

İmmünolojik rejeksiyonda humoral ve/veya hücrel mekanizmalar rol almaktadır. İmmunolojik rejeksiyon; erken ve geç greft disfonksiyonunun en yaygın nedenidir. Rejeksiyon ataklarının sıklığı, şiddeti ve tedaviye verilen yanıt çok farklılık gösterir (83). Klinik olarak birkaç rejeksiyon tipi tanımlanmıştır. Hiperakut rejeksiyon, ameliyat masasında başlamak üzere ilk 24 saatte olur ve daima antikorlara bağlıdır. Akselere rejeksiyon, ilk 5 günde görülür ve hücrel ve/veya humoral faktörlere bağlıdır. Akut rejeksiyon, genellikle ilk 2 ayda oluşur ve esas olarak hücrel mediyatörler ile ilgilidir. Kronik rejeksiyon ise, transplantasyondan sonra herhangi bir sürede görülebilir ve esas olarak akut rejeksiyon atakları sonucu böbrekte oluşan değişikliklerin toplamıdır (81).

2.2.2.2.1.Hiperakut Rejeksiyon

Hiperakut rejeksiyon; nakilden birkaç dakika sonra ortaya çıkar ve en korkulan komplikasyondur. Patogeneğinde kompleman sistemini aktive eden transplante organa karşı daha önceden oluşmuş anti-HLA antikorları, anti-endothelial antikorlar, Anti-A ve Anti-B antikorları (kan grubu uyumsuz olarak nakil yapılması) etkin rol almaktadır. Bu antikorlar renal kanlanmanın hemen sonrasında damar endotheline bağlanarak kompleman sistemini aktive eder ve mikrovasküler tromboza ve nekroza sebep olmaktadır. Klinik açıdan ise renal kanlanmadan sonra dakikalar içinde aniden böbreğin siyanoze olması olarak görülmektedir. Sıklıkla da hızlı greft kayıplarına neden olmaktadır (80,84,85).

Hiperakut rejeksiyon günümüzde uygun crossmatch testleri sayesinde nadir olarak görülmektedir (84). Günümüzde verici-alıcı ABO uyumuna ve verici hücreleriyle alıcı serumu arasında rutin pre-transplant çapraz karşılaştırma yönteminin geliştirilmesine bağlıdır (86).

Hiperakut rejeksiyon; böbrek transplantında ABO uyumsuzluğundan kaçınılarak engellenebilir. Renal transplantasyon için kaydedilen tüm hastaların serumları, özellikle gebelikten, transplant rejeksiyonundan ve kan transfüzyonundan sonra yaygın olan, anti-HLA antikorları için taranmalıdır. Eğer reddedilen allogreft çıkarılmışsa ve immunsupresyon kesilmişse, böbrek transplant rejeksiyonundan

sonra duyarlılık artar (86). Hiperakut rejeksiyon, geri dönüşümsüz bir olaydır ve nakledilen böbreğin çıkarılmasıyla düzelen bir durumdur (85).

2.2.2.2. Akut Rejeksiyon

Böbrek transplantasyonu yapılmış hastanın immün sisteminin grefte karşı immün cevap oluşturması sebebiyle görülen böbreğin reddedilmesi olayıdır. Akut rejeksiyonda hücrel immünite (T lenfosit), humoral immünite (B lenfosit) ve doğal immün sistem (dendritik hücre, makrofaj) rol olmaktadır. Akut rejeksiyon sıklıkla transplantasyondan bir hafta-üç ay sonra meydana gelebilmektedir (80,83,87). Alıcı T-hücre veya verici alloantijenlerine karşı reaktivite sebebiyle günler içerisinde oluşan greft fonksiyon bozukluğunda T lenfositlerin etkin rol aldığı rejeksiyon hücrel rejeksiyon, hastada nakil öncesinde var olan veya transplantasyon sonrası gelişen donör spesifik antikorların (DSA) etkin rol aldığı ve günler içerisinde ortaya çıkan rejeksiyon ise akut humoral rejeksiyon olarak adlandırılmaktadır (80).

Transplantasyondan sonra ilk birkaç ay içinde, yaygın olarak 7 gün ila 3 ay arasında, greft bölgesinde ağrı olabilir. Hastaların çoğu asemptomatiktir ancak muayenede, hastada ateş yüksekliği olabilir ve greft büyümüş, hassas olarak görülebilir. İdrar hacmi azalır, diğer yandan kreatinin klirensinde düşüş olur. Atılan sodyum düzeyleri serum kreatinin düzeylerindeki artışla paralel seyreder. İzlemede serum kreatinin düzeyi, diürez, antikorlar (DSA) takip edilmelidir. Böbreğin doppler ultrason taramasında direnç indeksindeki azalmayla bağlantılı düşük diyastolik akım gözlemlenebilir. Bir noninvaziv rejeksiyon göstergesi olarak bu testin özgüllüğü ve hassasiyeti henüz kanıtlanmamıştır. Akut rejeksiyon tanısı için altın standart, tercihen ultrason kontrolü altında otomatik iğne biyopsisi sistemi kullanılarak uygulanan böbrek transplant biyopsisidir (83).

Akut sellüler rejeksiyon (ASR), akut humoral rejeksiyona göre daha yaygındır ve hastaların %40-70'inde oluşur. Transplanttan 5 gün sonra veya daha ileride görülebilir, ama ilk 3 ay içinde oluşma olasılığı daha yüksektir. Rejeksiyon epizodlarının sıklığı ilk 6 aydan sonra düşmeye başlar (88).

Akut humoral rejeksiyon; postoperatif humoral rejeksiyonda endotel üzerindeki verici antijenine karşı antikorlar oluşturulur. Olguların %20-25'inde, rejeksiyon süresince bu antikorlar serumda tespit edilebilir (89). Biyopside, fokal

nekrozla birlikte ödem ve kanama görülür. ASR'ye göre prognozu daha kötüdür. Histolojide hastaların %100'ünde C4d kompleman fraksiyonu vardır (90). Bu olgularda, hasar daha geniş çaplıdır ve büyük arterleri de içerir, fibrinoid nekroz gösterilebilir (83).

Tablo 9: 2019 yılı içinde böbrek transplantasyonu (BTx) yapılan hastalarda ilk 6 ayda akut rejeksiyon görülme oranı (18 merkezden elde edilen verilere göre) (34)

Vericiye göre nakil türü	Akut rejeksiyon oranı(%)
Canlı vericiden nakil	%8,73
Kadavradan nakil	%7,73
Toplam	%8,49

2.2.2.2.3.Kronik Rejeksiyon

Kronik rejeksiyon böbrek transplantasyonundan sonra geç dönem komplikasyonu olup, patofizyolojisinde immün veya immün olmayan nedenler rol oynadığından, kronik allogreft nefropatisi (KAN) olarak da tanımlanmaktadır (91). KAN aylar veya yıllar içinde gelişir, genellikle transplantasyon sonrasında ilk yıldan sonra serum kreatinin seviyelerinde progresif artış görülmesi, kan basıncında yükselme olması, 500 mg/gün'ün üzerinde proteinüri ve renal biyopside arterioskleroz, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi saptanmasıyla tanı konur (92–94). Greft bu olaylardan zaman içinde ve yavaş olarak etkilenerek fonksiyonunu kaybetmeye başlar. Kronik parankimal böbrek hastalığı gibi davranır. Geri dönüşümlü değildir, nedene bağlı olarak progresyonu yavaşlatılabilir. Zaman içinde son dönem böbrek yetmezliğine neden olur. Koşullar uygun olursa tekrar transplantasyon yapılabilir (95).

Kronik rejeksiyonda tanı böbrek biyopsisiyle konulur. Fibroz, büyük arterlerde konsantrik intimal fibroplaziyle birlikte kapiller genişleme ve kalınlaşmış ayrık bazal membran biyopsideki histolojik özelliklerdir. Fibrozis, akut rejeksiyondaki hücre nekrozunun iyileşme sürecinde gelişiyor olabilir. Banff ölçütü tek ölçüt kabul edilmiştir ve prognoz ve tedavi kararı için temel oluşturur. Kortikal atrofi ilerlemiştir ve kalsifikasyon olabilir. Kronik rejeksiyon geri dönüşümsüzdür ve greft kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Büyük olasılıkla transplant sonrası 10 yıla

kadar greft yetersizliğinin en yaygın nedenidir. Patogenezi akut rejeksiyona oranla daha az anlaşılmıştır (83,88).

Greft disfonksiyonunun rejeksiyon dışında nedenleri de bulunmaktadır. Renal transplant arter stenozu, renal transplant venöz trombozu, üriner trakt obstrüksiyonu, idrar ekstravazasyonu, lenfösel, greftte primer hastalık tekrarı veya de novo glomerülopati gelişmesi, rejeksiyon dışında greft disfonksiyonunun başlıca nedenleri arasındadır. Renal greft disfonksiyonunun nakilden hemen sonraki dönemde gelişen başlıca nedenleri, post-iskemik akut tübüler nekroz (ATN), hiperakut rejeksiyon, akselere rejeksiyon, ATN üzerine gelişen akselere rejeksiyon, üriner traktus obstrüksiyonu, renal arter-ven embolisi veya trombozidir. Nakilden sonraki erken dönemde (1-12 hafta) gelişen greft disfonksiyonunun başlıca nedenleri ise, akut selüler rejeksiyon, siklosporin nefrotoksitesi, üriner traktus obstrüksiyonu, azalmış renal perfüzyon (hipovolemi), enfeksiyon, primer hastalığın tekrarı gibi durumlardır (96,97).

Günümüzde hala akut hücresel ve humoral rejeksiyonlar renal sağ kalımı negatif etkileyen ciddi problemler olarak karşımıza çıkmaktadır ve bir yıllık greft sürveyi %90'ların üstüneyken beş yıllık sürvey %72 civarlarındadır (98).

Tablo 10: 2019 yılı içinde böbrek transplantasyonu yapılan tüm hastalarda yıl sonu itibariyle son duruma göre dağılım (34)

	Sayı	Yüzde(%)
Fonksiyonel greft ile izlenen	3632	%94,14
Diyalize dönülen	45	%1,17
Retransplantasyon yapılan	16	%0,41
Ölen	165	%4,28
Toplam	3858	%100,00

2.2.2.3.Renal Transplantasyonda İmmünsüpresif Tedavi

Böbrek transplantasyonunda böbreğin sağlıklı bir şekilde fonksiyon görmesinin ve organ reddinin önlenmesinin başarılmasında en önemli koşul; uygun immünsüpresif tedavinin uygulanmasıdır. Böbrek transplantasyonu sonrası immünsüpresif tedavi çeşitli merkezlere göre farklılık göstermektedir. Organ naklinde halen en sık kullanılan ilaçlar standart ya da nonspesifik immünsüpresifler olarak adlandırılmaktadır. Bu ilaçlar arasında kortikosteroidler, antimetabolitler,

kalsinorin inhibitörleri ve mTOR inhibitörleri (everolimus, sirolimus), antikorlar (monoklonal antikorlar (basiliximab), poliklonal antikorlar (antitimosit globulin, anti-lenfosit globulin)) sayılabilir. Günümüzde hala indüksiyon tedavisi için en sık poliklonal antikorlardan Antitimosit globulin (ATG), idame tedavisindeyse 3'lü ilaç kombinasyonu tercih edilmektedir. Bunlar; bir kalsinörin inhibitörü (takrolimus ya da siklosporin), bir antiproliferatif ajan (mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum, azotioprin gibi) ve kortikosteroidlerdir (prednizolon, metilprednizolon) (53,61,98–101).

Böbrek transplantasyonu sonrası nakli yapılan böbreğin alıcıda uzun süreler işlev görmesinin sağlanması ve organ reddinin önlenmesi amacıyla immün sistemin devamlı surette baskılanması zorunludur. Sonuçta kullanılan immünsupresif ilaçlar hastalarda viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonların görülmesine sebep olabilmektedir. Ayrıca kanserin immünolojik kontrolünü azalttığı için malignite açısından önemli risk faktörü olduğu da bilinmektedir (7,102,103).

İmmünsupresif ilaçlar kullanım amaçlarına göre üç gruba ayrılır; indüksiyon tedavisi, idame tedavisi ve akut rejeksiyon tedavisidir.

Tedavinin indüksiyon aşamasında kullanılan ilaçlar; transplantasyon sonrasındaki ilk bir-iki haftalık zamanda kullanılan potent immünsupresif etkileri olan ajanlardır. Bu aşamada monoklonal ve poliklonal antikorlar kullanılır. Anti-timosit globulin ve basiliximab bu grubun ilaçlarındandır.

I. Poliklonal antikorlar: ATG: Tavşan veya attan elde edilen poliklonal immünsupresif bir ajandır. Majör doku uygunluk kompleksi (MHC) gibi insan T hücre yüzey antijenlerine karşı çok çeşitli antikorlar içermektedir. Lenfositlerin bilhassa da T lenfositlerin yüzey antijenleri bu antikorlar tarafından kaplanmakta, hücreler ya lizis ile yok edilmekte ya da retikuloendotelial sistem (RES) vasıtasıyla dolaşımdan temizlenmektedir. T lenfosit sayısını baskılayıp, lenfosit ve trombosit miktarında ilacın dozunun düşürülmesini gerektirecek kadar azalma sağlayabilirler. En çok görülen yan etkisi ise alıcıda serum hastalığına sebep olmasıdır (104,105).

II. Monoklonal antikorlar: Basiliximab: Anti-CD25 antikorudur olup T lenfositlerindeki IL-2 reseptörlerinin alfa zincirlerini hedeflemektedir. T hücre proliferasyonu için sinyal görevi gören IL-2'nin bağlanmasını engeller. Akut rejeksiyon insidansını azaltır, nonspesifik immüniteyi etkilemeyerek selektif bir

immünoşüpresyona neden olarak rejeksiyon ataklarını engeller. Sitokin salınımını tetiklememe gibi potansiyel avantajları vardır. Yarı ömürleri uzundur. İlk doz reaksiyonuna ve kemik iliğinde baskılanmaya sebep olmazlar. Basiliksimab diğer monoklonal antikörlara göre nispeten daha az yan etkiye sahiptir (106,107).

İdame tedavisinde ve akut rejeksiyonda kullanılan ilaçlar:

I. Kortikosteroidler (KS)

II. Kalsinörin inhibitörleri: Siklosporin ve takrolimus kalsinörini inhibe eden ilaçlardır. Siklosporin siklofilin denilen spesifik T hücre yüzey reseptörlerine, takrolimus ise FKBP'ye (FK-binding protein) bağlanır; siklofilin ve FKBP'lerin kalsinörin enzimine bağlanmaları ile bloke olurlar. IL-2 yapımı ve sekresyonu inhibisyona uğrar ve sonuçta T hücre proliferasyonu inhibe olur. Takrolimus; kalsinörini siklosporine oranla daha güçlü inhibe eder. Sıklıkla karşılaşılan yan etkileri; gingival hipertrofi, nefrotoksisite, kılınma, hiperlipidemi, hipertansiyon, nörotoksisite, hepatotoksisite ve malignitedir. Takrolimus BK virüs nefropatisine siklosporine kıyasla daha çok sebep olur (108–110).

III. Antiproliferatif ajanlar: Bu grupta temel olarak azatioprin ile mikofenolat mofetil yer almaktadır. Purin antimetaboliti olan azatioprin vücutta 6-merkaptoprine dönüşerek etkinlik kazanmaktadır (111). İnozin monofosfat dehidrogenaz (İMPDH) enzimini baskılayarak adenozin monofosfat sentezini bozar. Azatioprin, hepatotoksisite, miyelosupresyon, alopesi ve gastrointestinal semptomlarla ilişkilidir (112). Mikofenolat mofetil; İMPDH enziminin selektif ve geri dönüşümlü inhibitörüdür. Bu grup ajanlar; T ve B hücre çoğalmasını, antikor yapımını engelleyerek sitotoksik T hücre oluşmasını bloke ederler. Yan etkileri diyare, lökopeni ve enfeksiyondur. Yüksek dozlarda kullanılması sitomegalovirüs (CMV) bulaşı riskini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda, azatioprine göre mikofenolat mofetilin akut hücresel rejeksiyonda görülen azalmadan bağımsız, kronik allograft rejeksiyon oranında %27 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (113).

IV. mTOR inhibitörleri (mTORi): Bu grupta sirolimus ve everolimus bulunmaktadır. Sirolimus, takrolimus gibi bir makrolid antibiyotik olup, Streptomyces Hygroscopicus'tan elde edilmektedir (114). Everolimus ise sirolimusun metabolitidir. Bu iki molekülün etkinlikleri benzerdir. Ancak

sirolimusun gecikmiş allograft fonksiyonu, kötü yara iyileşmesi gibi erken nakil sonrası komplikasyonları kullanımını kısıtlamaktadır (115). Yan etkileri trombositopeni, hiperlipidemi, lökopeni, yara iyileşmesinde gecikme ve diyaredir (113).

Tablo 11: İndüksiyon tedavisinde ilaç uygulama dozları (113)

Klinik durum	Kortikosteroid	Basiliksımab	ATG
Düşük immünolojik risk	500-1000 mg IV	20 mg IV 0 ve 4. gün	Basiliksımab tercih edilmiyorsa 1mg/kg IV 0,1. gün
Orta immünolojik risk	500-1000 mg IV		1-1,5 mg/kg IV 0,1,2. gün
Yüksek immünolojik risk	500-1000 mg IV		1,5-2 mg/kg IV 0,1,2,3. gün
Artmış verici ilişkili risk	500-1000 mg IV		1-1,5 mg/kg IV 0,1,2. gün

2.2.3. Renal Transplant Alıcılarında Greft Fonksiyonunun değerlendirilmesi

Fonksiyon açısından geniş bir yelpazeye sahip olan böbreklerin işleyişini değerlendirmek için birçok biyolojik parametrenin ele alınması gerekmektedir ve hala en ideal parametreyi arama süreci devam etmektedir. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirirken en önemli kriterler GFR, klirens, üre ve kreatinin düzeyleridir. Bunların ölçümleri yapılarak fonksiyonlar değerlendirilir. Serum kreatinin ölçümleri genellikle böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır, ancak hassas ve erken fonksiyon kaybının bir göstergesi değildir; aslında, anormal kreatinin seviyeleri gözlemlendiğinde, glomerüler filtrasyon % 50-60'ın üzerinde azalmış olabilir (116).

GFR, birim zamanda glomerüllerden tübüler sisteme filtre olan plazma hacmini yansıtır ve doğrudan ilişkili olduğu fonksiyone nefron sayısı ile ilgili bilgi verir. Klinik uygulamada böbrek fonksiyonunu genel anlamda en iyi yansıtan test GFR olarak kabul edilmektedir (117). GFR tayini, metabolizmaya, tübüler sekresyona veya rezorpsiyona duyarlı olmayan serbestçe filtrelenmiş bir markırın renal klirensinin ölçülmesini gerektirir. İnülin klirensi ilk olarak 1937'de tanımlanmıştır ve hala GFR tayini için altın standart olarak kabul edilmektedir (118). Son yirmi yılda, radyoizotoplar (⁵¹Cr -EDTA, ^{99m}Tc DTPA, ¹²⁵I - iothalamate)

veya radyoaktif olmayan kontrast maddeler (iothalamate veya iohexol) kullanılarak nispeten daha basit yöntemler geliştirilmiştir. Bununla birlikte, bu yöntemler maliyetli olduklarından ve birden fazla serum ve idrar örneğinin yanı sıra 3-5 saat gerektirdiğinden kullanımları araştırma amaçlarıyla sınırlıdır. Klinik uygulamada, GFR'yi serum kreatinin seviyelerinden tahmin eden denklemler geliştirilmiştir (119).

Transplantasyon sonrası hastaların takip sıklığı ilgili merkezlere göre değişiklik gösterir. Her takipte, temel biyokimya paneli (magnezyum, fosfor ve GFR dahil), tam kan sayımı, idrar analizi (spot idrar protein/kreatinin oranı dahil), ilaç düzeyi (takrolimus/siklosporin/everolimus/sirolimus) değerlendirilmesi yapılır. Ayrıca açlık kan glukoz düzeyi ve HbA1c, kan lipid profili, parathormon, 25-hidroksi vitamin D takiplerinin de belirli aralıklarla yapılması gerekir. Enfeksiyon takiplerinde ise BK virüs ve CMV takipleri yapılmaktadır (120). Renal allograft fonksiyonunun değerlendirilmesinde serum kreatinin, GFR, proteinüri takibi yapılmakta ve böbrek biyopsisi ve ultrasonografiyle yapısal değişiklikler gösterilmektedir (121–123).

Renal transplant alıcılarına greft biyopsisi, serum kreatinin düzeyinin artışı, azalmış idrar çıkışı, 1 g/L' yi aşan proteinüri ve hematüri gibi böbrek fonksiyonlarında bozulma durumlarında, gecikmiş veya bozulmuş greft fonksiyonu tanısını kesinleştirmek için yapılır (124,125).

Akut veya kronik dönemde gelişebilecek greft işlev bozukluklarının düzeltilmesine yönelik verilecek tedavilerin doğru belirlenebilmesini sağlayan en önemli veri biyopsi bulgularıdır. Günümüzde böbrek allograft biyopsileri tanı ve prognozu açısından bilgi sağlamada altın standart olarak kabul edilir (126). Allograft yapısındaki bozuklukların patolojik incelenmesi üç şekilde gerçekleştirilir. Bunlar biyopsi materyalinin ışık, elektron, immünfloresan mikroskopisi ile incelenmesi, ince iğne aspirasyonu ile sitolojik inceleme yapılması, biyopsi materyalinin monoklonal antikor tekniği ile incelenmesidir. İnce iğne aspirasyonu, arter kesiti içermediği için vasküler incelemede yetersiz kalmaktadır. Monoklonal antikor tekniği ile incelemede, hücre tipleri ve fonksiyonları açığa çıkarılmaktadır (127,128).

Allograft biyopsilerinde görülebilen patolojiler immünolojik rejeksiyonlar, alloantikor/otoantikor aracılı graft hastalıkları, rejeksiyon dışı zedelenmeler ve

primer hastalık nüksü olarak sınıflandırılır. Bu gruplar altında yer alan birçok renal hasar ve hastalık nativ biyopsilerde de gelişebilir. Bunlar arasında akut iskemik zedelenme, ilaç toksisitesi, enfeksiyonlar (viral, bakteriyel, fungal), arter/ven trombozları, renal arter stenozu, de novo veya rekürren glomerülonefitler ve posttransplant lenfoproliferatif hastalık sayılabilir (126,129).

Renal allograft değerlendirmesinde, korteksi içeren 2 kor biyopsi veya 2 kortikal alan içeren bir biyopsi alınması önerilir; özellikle bazı hastalıklar açısından (BK-virüs nefropatisi gibi) medullayı temsil eden dokunun bulunması da yararlıdır. Rutin incelemenin seri ve farklı seviyelerde kesitler hazırlanarak, hematoksilin-eozin (HE), histokimyasal [periodic acid-Schiff (PAS), Mason trikrom, Jones methenamine silver (PAMS), Kongo kırmızısı] ve immünohistokimyasal (C4d, SV-40) boyalar ile nativ biyopsilerde uygulanan direkt immünofloresan (IgG, IgA, IgM, C3, C1q, fibrinojen, albümin, kappa, lambda) testler eşliğinde yapılması önerilir. İmmünofloresan panele C4d eklenebilir, hem bu yöntemle hem de immünohistokimyasal olarak değerlendirilebilir (130).

Banff sınıflaması; renal allograft biyopsilerinin tanısı ve raporlanmasında en yaygın kullanılan, çeşitli rejeksiyon türleriyle alakalı morfolojik farklılıkların standart klasifikasyonunda uluslararası seviyede onaylanan bir sistemdir. Hem rejeksiyon hem de diğer tanı kategorilerini içeren sınıflama, saptanan lezyonlara ve bu lezyonların şiddetine göre yapılır. Bu sınıflandırmanın kullanılmasındaki amaç hem prognostik hem de terapötik fayda sağlayabilecek tanısal bir biyopsi derecelendirmesinin yapılmasıdır. Banff sınıflamasına göre en az 10 glomerül ve 2 veya daha fazla sayıda hücre içeren medya tabakasına sahip arter bulunduran biyopsi değerlendirmek için yeterli, 7 glomerül ve 1 arter içeren biyopsi ise minimal yeterli olarak kabul edilmektedir. BK-virüs nefropatisi klinik ön tanısı olan hastalarda biyopsinin medullayı içermesi yararlı olacaktır (131–133).

Özellikle donör spesifik antikor (DSA) pozitifliği olan, eski biyopsilerinde C4d pozitifliği ve peritübüler kapillerit olan, proteinüri saptanan ya da var olan proteinürinin arttığı hastalara, nakilden 6 ay sonrasında yapılan biyopsilere ve 3 aydan sonra bir nedene bağlı yapılan her biyopsiye elektron mikroskopik incelemenin yapılması önerilmektedir (134).

Banff sınıflamasına göre tanı kategorileri; (134)

Kategori 1: Normal bx veya nonspesifik değişiklikler

Kategori 2: Antikor aracılı değişiklikler

Kategori 3: Akut t hücre aracılı rejeksiyon için şüpheli

Kategori 4: T hücre aracılı rejeksiyon

Kategori 5: İnterstisyel fibrozis ve tübüler atrofi

Kategori 6: Akut veya kronik rejeksiyon nedeni kabul edilmeyen diğer değişiklikler

Greft kaybını önlemede erken tanı ve müdahale önemlidir. Böbrek nakli sonrası hasta takibinde primer görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Birçok olası komplikasyonu tespit eder ve müdahale gerektiğinde kılavuzluk eder. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tamamlayıcı modalitelerdir. Renal doppler ultrason ve dinamik böbrek sintigrafisi de transplant alıcılarında postoperatif greft fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Doppler US ile transplantasyon komplikasyonlarının morfolojik tanısı ile birlikte, greftin perfüzyonu ve parankimal disfonksiyonları da değerlendirilebilir. Doppler US ile intrarenal arterlerden yapılan rezistif index (RI) ölçümleri greft fonksiyonunu gösteren değerli bir belirteçtir. Her türlü disfonksiyon durumunda yükseliş gösterir. Dinamik böbrek sintigrafisi greft fonksiyonunun beraberinde, vasküler ve ürolojik komplikasyonların, sıvı koleksiyonunun değerlendirilmesinde uygulanmaktadır (131,135,136).

2.3.Kortikosteroidler

Böbrek nakli immünolojisindeki hızlı gelişmelere karşın allograft rejeksiyonu halen ciddi bir problemdir. Yalnızca azatioprin ve steroidlerin kullanıldığı zamanlarda akut rejeksiyon sıklığı %50-60 gibi yüksek oranlarda görülürken, günümüzde daha güçlü kombinasyonlar ile bu oran %15 ve daha azına kadar çekilebilmiştir, ancak tümüyle elimine edilememiştir (137).

Kortikosteroidler, antienflamatuar özellikleri yanında, hem idame immünosupresyon hem de akut rejeksiyon tedavisi için son 50 yıldır transplant immünosupresyonun temel taşı olmuştur (9,138).

Kortikosteroidlerin etki mekanizması incelendiğinde; steroidler hücre içi etkilerinden dolayı antijen sunan hücreler olan monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerde T ve B hücrelerinin uyarılarak bağışıklık sisteminin her iki kolunu oluşturan hücresel ve humoral yanıtı gerçekleştiren IL-1, IL-6'nın oluşumunu engellemektedirler (139,140). Ayrıca IFN- γ ve TNF- α , MHC, kemokinler ve proteazlar dahil çok sayıda sitokin ve vazoaktif üretimini baskılayarak lenfositlerin çoğalmasını ve fonksiyonunu da engellemektedirler. Kortikosteroidler ayrıca nötrofiliye neden olurken nötrofil kemotaksisini ve adhezyonunu inhibe ederler. Ayrıca endojen böbrek hücreleri dahil hematopoetik olmayan hücreleri de etkilerler (138).

Kortikosteroidler, glukokortikoid reseptörlerinin agonistleri olarak hareket eder, ancak daha yüksek dozlarda reseptörden bağımsız etkilere sahiptir. Kortikosteroid reseptörleri, nükleer reseptörler adı verilen ligand tarafından düzenlenen bir transkripsiyon faktörleri ailesine aittir ve normalde sitoplazmada inaktif bir kompleks ve ısı şok proteinleri ile birlikte bulunur. Kortikosteroidlerin kortikosteroid reseptörlere (CR) bağlanması, ısı şok proteinini ayırır ve çekirdeğe göç eden ve birçok gende palindromik DNA sekansları üzerinde dimerleşen aktif kortikosteroid-CR kompleksini oluşturur; bu eylem kortikosteroid yanıt ögesi denir. Kortikosteroidler, immün yanıtı gen ekspresyonu düzeyinde kontrol ederek immünosupresif etki göstermektedir. Kortikosteroidler hücrede kendilerine özgü sitoplazmik reseptöre bağlandıktan sonra etki göstereceği hücre çekirdeğine ulaşır. Hücre çekirdeğinde sitokin genlerinin promoter bölgesine bağlanarak birçok genin transkripsiyonunu baskılar (138,141). Sonuç olarak kortikosteroidler lenfositlerin aktivasyonunu, proliferasyonunu ve dağılımını etkilemektedir.

Renal transplantasyonda steroidlerin yan etkileri de var olmasına karşın tedavide oldukça önemli bir yeri bulunmaktadır. Kullanılan başlıca kortikosteroidler oral prednizon (veya prednizolon) ve intravenöz metilprednizolondur. Oral ajanların biyoyararlanımı iyi, farmakokinetik yarı ömürleri kısa (60 ila 180 dakika) ancak biyolojik yarı ömürleri uzundur (18 ila 36 saat). Kortikosteroidler karaciğer

tarafından konjugasyon yoluyla, inaktif metabolitleri ise böbrekler tarafından ortadan kaldırılırlar (138).

Steroidlerin optimal dozu ve idame immünsüpresyon şeması üzerinde görüş birliğine varılamamıştır (142,143). Üçlü ajan immünsüpresif tedavi rejiminde, nakil sonrası üç gün boyunca 1 mg/kg, daha sonra bir hafta boyunca 20 mg/gün verilir. Daha sonra her hafta doz 5 mg azaltılarak akut rejeksiyon bulguları gelişmezse birinci ayın sonunda 5 mg/gün dozuna düşürülür. Steroid kullanımından kaçınmanın artmış rekürren glomerülonefrit riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (144). Ayrıca pulse steroid tedavisi, oldukça etkili bir immünsüpresyon tedavi yaklaşımı olarak çeşitli otoimmün hastalıklardan özellikle de sistemik lupus eritematosus ve romatoid artrit de kullanılmaktadır. Akut rejeksiyon tedavisinde de 250-1000 mg dozunda pulse metilprednizolon başarı ile kullanılmaktadır (138,145,146).

Kortikosteroidlerin özellikle uzun süre ve yüksek dozda kullanılmasıyla pek çok olumsuz yan etki görülmesi sebebiyle immünsüpresif tedavinin idamesinde düşük doz kullanılması önerilmektedir (147). En çok bilinen yan etkiler; kilo artışı ve iştah artışı, katarakt, glukoz intoleransı, hiperglisemi, hiperlipidemi, miyopati, su ve tuz tutulumuna bağlı ödem ve hipertansiyon, hiperlipidemi, osteopeni, osteoporoz, cushingoid özellikler, aseptik femur başı nekrozu ve büyümede duraklamadır. Yüksek dozda enfeksiyon riski de fazladır. Fetal adrenal baskılanma bildirilse de genellikle gebelikte güvenli kabul edilirler. Ayrıca artmış malignite insidansı ile de ilişkilidirler (138,148). Steroide bağlı komplikasyonların insidansı; posttransplant hipertansiyon için %15, posttransplant diabetes mellitus için %10, periferik kemik fraktürü için %2, avasküler nekroz için %8 ve katarakt için %22 olarak tahmin edilmektedir (10). Bu komplikasyonlar kardiyovasküler risk artışı ve mortaliteye neden olmaları nedeniyle önemlidir (149). Steroid kullanımında yan etkilerin artmasıyla hasta uyumunda azalma, sonuçta akut rejeksiyon, kronik rejeksiyon ve greft kaybında artış görülebilmektedir (150).

Tablo 12: Kortikosteroid Tedavisinde Görülen Yan Etkiler (138)

RENAL	Hipertansiyon, Hipokalemi, Diüretik Rezistansı
GASTROİNTESTİNAL	Peptik Ülser, Gastrit, Özefajit, Diare, Kolonik Perforasyon
HEMATOLOJİK	Lökositozis, Polisitemi
METABOLİK	Hiperlipidemi, Hiperürisemi, Hiperglisemi, Osteoporoz, Avasküler Nekrozis, İştah Artışı ve Kilo Alımı
DERMATOLOJİK	Hirsutizm, Akne, Cushingoid Yüz, Bufalo Hump
NÖROLOJİK	Psikoz, İnsomnia, Miyopati
DİĞER	Katarakt

Günümüzde böbrek naklinde, yeni immünsüpresif tedavilerin kullanıma girmesiyle ve steroidin özellikle yan etkileri ve uzun süreli steroid alımından kaynaklı morbidite nedeniyle steroid içermeyen immünosüpresif protokoller gündeme gelmektedir (10). Ancak transplantasyon sonrası steroid tedavisinin kesilmesiyle ilgili yapılan çalışmalarda akut rejeksiyonda önemli bir artış olduğu gösterilmiştir (12). Steroid tedavisinin posttransplant 3. ayda kesildiği ilk çalışma 1999 yılında yapılmıştır ve 1. yılda hasta ve greft sağ kalımında fark saptanmamıştır. Ancak akut rejeksiyon sıklığının steroid kesilen grupta belirgin olarak arttığı saptanmıştır (steroid kolunda %9,8 ve steroidsiz kolda %30,8, $p<0,001$) (151). Haller ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonucunda da böbrek transplantasyonundan sonra steroidden kaçınma ve tedaviyi bırakmanın, akut rejeksiyon riskini önemli ölçüde artırdığı belirtilmiş, transplantasyondan sonraki beş yıla kadar hasta ölümlerinde veya greft kaybında bir farklılık olduğunu gösteren bir kanıt bulunamazken, steroidden kaçınma veya tedaviyi bırakmanın uzun vadeli sonuçlarının uzun vadeli çalışmalar yapılmadığı için belirsizliğini koruduğu ifade edilmiştir (12).

2.4. Testosteron Hormonu

Testosteron, dihidrotestosteron (DHT), dehidroepiandrosteron (DHEA), androstenedion gibi erkek cinsiyet hormonları içeren hormonlar topluluğuna androjenler denilmektedir. Androjenler; testisler, böbrek üstü bezi ve az miktarda da

overlerde yapılmaktadırlar (152). Erkeklerde testosteron dolaşımdaki ana androjendir. Testosteron kolesterolden bir dizi aşamada sentezlenen, erkekte sekonder seks karakterlerinin gelişmesi ve sperm oluşmasını sağlayan testisler tarafından üretilen steroid yapıda bir hormondur (153). Kolesterolün androjenlere dönüştürülebilmesi için gereken metabolik aşamalar, testisin toplam hacminin küçük bir parçasını kapsayan yaklaşık 500 milyon leydig hücresinin içinde gerçekleşmektedir (154). Hipotalamusta üretilen gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) kontrolündeki hipofizer luteinizan hormon (LH) aracılığı ile, testislerin leydig hücrelerinden testosteron yapımını uyarılır. Leydig hücresindeki üretimin yanında, testosteron sürrenal korteks içerisinde ve küçük miktarlarda da beyin hücreleri tarafından üretilmektedir (29). Testisler günde yaklaşık 6-7 mg testosteron salgılar ve bu toplam testosteron miktarının %95'ine denk gelmektedir (155).

Androjen topluluğu içerisinde miktar olarak en fazla olan testosterondur. En potent olanıysa hedef dokularda testosterondan dönüşen DHT'dur. Etki güçleri az olandan çoğa doğru sıralandığında DHEA < Androstenedion < Testosteron < DHT şeklindedir. Genelde bütün androjen hormonlar karaciğerde metabolize edilmekte ve 17-ketosteroid türevlerine yıkılmaktadırlar. Androjenler de diğer steroid hormonları gibi, hücreye girmekte ve sitoplazmik reseptörlere bağlanmaktadırlar. Hormon reseptör kompleksi hücrenin çekirdeğine girerek bazı genlerin ekspresyonunu düzenlemektedirler (156).

Steroid hormonlar gibi testosteron hormonu da yapıldığında hemen plazmaya salınmaktadır. Birçok biyokimyasal üründe olduğu gibi testosteronun da biyolojik olarak etkin olan kısmı serbest kısımdır. Bir plazma β -globulini olan ve karaciğerde yapılan seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), sınırlı bir şekilde androjenleri bağlar ve taşır. SHBG testosterona sıkıca bağlanmaktadır. Testosteron kanda yaklaşık 30-60 dk kadar taşınmaktadır. SHBG'nin başlıca görevi ise serumdaki testosteronun serbest kısmını belirli bir oranda tutmaktır. Bu geçen süreden sonra testosteron ya hedef dokuya girer ya da yıkım ürünlerine parçalanarak metabolize edilir (152,156).

Testosteronun maksimum plazma seviyeleri sıklıkla sabah 8 saatlerinde, en az plazma seviyeleri ise sıklıkla akşam 20 saatlerinde olmaktadır. Yaşlanmayla birlikte sirkadiyen ritim bozulmaya başlamaktadır (157).

Androjenlerin özellikle de testosteron ve DHT'nin bazı etkileri şunlardır:

- Fetal dönemde testislerin skrotuma inmesini sağlar,
- Spermatogenezde görev alır,
- Adolesan dönemdeki değişikliklerden sorumludur. Sekonder seks karakterlerinin ortaya çıkmasını sağlar,
- Kemiklerde kalsiyum depolanmasını artırarak kemiğin kalınlığı ve kuvvetini artırır,
- Metabolik hızı artırır,
- Alyuvarların yapımını artırır,
- Böbreğin distal tübüllerinde sodyum tutulumunu artırır ama bu diğer steroidlere (örneğin aldosteron) oranla daha azdır,
- Böbrek, androjenler için ana hedef dokulardandır. Bu hormonlar çeşitli enzimlerin yapımını aktive ederek, böbrekte genel bir büyümeye yol açar.

Kronik böbrek hastalığı gibi kronik hastalıklarda testosteron eksikliği görülebilir. Testosteron eksikliği veya hipogonadizm, kronik böbrek hastalığından (KBH) etkilenen hastalarda, özellikle de diyaliz alan hastalarda yaygındır (158). Üremi de üriner LH atılımının azalması, yüksek LH kan seviyelerine neden olur. Böylece daha az asidik ve biyoaktif LH formları ortaya çıkar ve testosteron üretimindeki azalmaya katkıda bulunur. Sonuçta KBH ile ilişkili hormonal durumu tanımlamak için "üremik hipogonadizm" terimi de kullanılmaktadır (159). Böbrek yetmezliğinde hiperprolaktinemi, azalmış metabolik klerensin yanında, aynı zamanda otonomik aşırı üretim ile de indüklenir. Artmış olan prolaktin sekonder hipogonadizme yol açar (160,161).

Transplantasyon sonrası sıklıkla kullanılan steroidler de doğrudan gonadal steroid reseptörleri yoluyla ve merkezi olarak hipotalamik-hipofizer seviyede testosteron sentezini azaltır. Siklosporin A ve takrolimusun da leydig hücreleri ve hipotalamik-hipofizer aks üzerinde doğrudan toksik bir etkisi vardır (162).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Evreni ve Popülasyonu

Bu araştırmanın vakalarını Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran renal transplantasyon yapılmış erkek hastalar oluşturmaktadır. Araştırmanın veri kaynaklarını bu hastaların laboratuvar tetkikleri ile demografik verileri oluşturmaktadır. Hastalar, transplantasyon sonrası ortalama 10 yıllık klinik izlemlerinde ölçülen laboratuvar değerleri ile değerlendirilmiştir. Verilerin elde edilmesi 24.07.2020 – 24.11.2020 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-65 yaş arasındaki renal transplantlı olgular,
- Transplantasyondan sonra en az 6 ay geçmiş olgular
- Testosteron seviyesi ölçülmüş olan hastalar olarak belirlenmiştir.

Dışlanma kriterleri:

- Jinekomastisi olan hastalar
- Galaktoresi olan hastalar
- Morbid obezitesi olan hastalar
- Testiküler atrofi olan hastalar
- Akut greft rejeksiyonu, greft kaybı gelişen hastalar
- Konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalar
- Diyabetes mellitus tanılı hastalar
- Tiroid fonksiyon testleri bozuk olan hastalar
- Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar
- HIV+ hastalar
- Akromegalisi olan hastalar
- Egzojen androjen kullanımı olan hastalar
- Nefrotik sendromu olan hastalar

- Sex hormonlarını etkileyen H2 reseptör blokeri, spironolakton, ketakonazol, benzodiazepin, antiepileptik ilaçlar, trisiklik antidepresan, opiat kullanan hastalar ve hipotalamo-hipofizer aks üzerine doğrudan toksik etkisi olduğundan siklosporin kullanmakta olan hastalar olarak belirlenmiştir.

Araştırmanın tipi

Bu araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve renal transplantasyon yapılmış hastalarda testosteron seviyesi ile greft fonksiyonu arasındaki ilişkinin incelendiği ve arşiv verilerinin kullanıldığı geriye yönelik (retrospektif), tanımlayıcı tipte epidemiyolojik bir çalışmadır.

Araştırmanın Uygulanması ve Uygulayanlar

Araştırma ekibi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları anabilim dalı nefroloji bilim dalında görevli Doç. Dr. Hülya Çolak ve iç hastalıkları anabilim dalında görevli Asistan Dr. Yalkın Dalda'dan oluşmaktadır.

Araştırmanın Finansmanı

Araştırma için herhangi bir kurum ya da kişiden maddi destek alınmamıştır.

Etik Kurul İzni

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23/07/2020 tarih ve 2020/9-14 sayılı izin alınmıştır.

Araştırma Verilerinin İstatistiksel Değerlendirmesi

Verilerin analizi için öncelikle Microsoft Office 2007 programı daha sonra da Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programının 24. versiyonu kullanılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama, ortanca, standart sapma ve minimum-

maksimum olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin sunumu ise sayı ve yüzde olarak yapılmıştır.

Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri verilerin normal dağılıma uygunluğu için kullanılmıştır.

Demografik verilerin ve laboratuvar tetkiklerinin analizi için ayrıca bağımsız gruplarda t testi, Spearman korelasyon testi, Pearson korelasyon testi, Mann-Whitney U testi, Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi ve iki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri ve diğer analizler ilgili yazılımlar kullanılarak değerlendirildi. Buna göre hastaların çalışma esnasındaki yaş ortalaması (standart sapma) ve ortancası (minimum-maksimum) sırasıyla 45,3(9,2) ve 45(21-65)'tir. Hastaların 13(%20,3)'ü 20-35 yaş grubunda, 31(%48,4)'i 36-50 yaş grubunda ve 20(%31,3)'si de 51-65 yaş grubunda bulunmaktadır(Şekil 2).

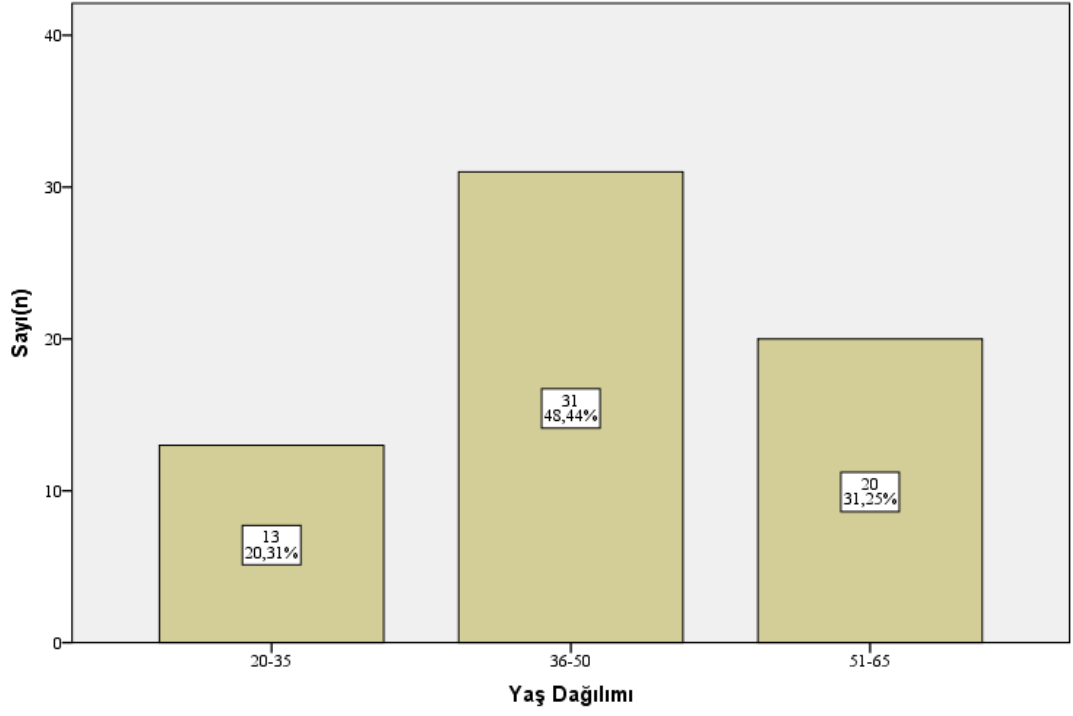
Hastaların nakil sırasındaki yaş ortalaması (standart sapma) ve ortancası (minimum-maksimum) ise sırasıyla 34,6(10,6) ve 34(16-62)'tür. Hastaların 25(%39,1)'i 15-30 yaş grubunda, 29(%45,3)'ü 31-45 yaş grubunda ve 10(%15,6)'u da 46-65 yaş grubunda bulunmaktadır (Tablo 13, Şekil 3).

Tablo 13. Hastaların Demografik Özellikleri

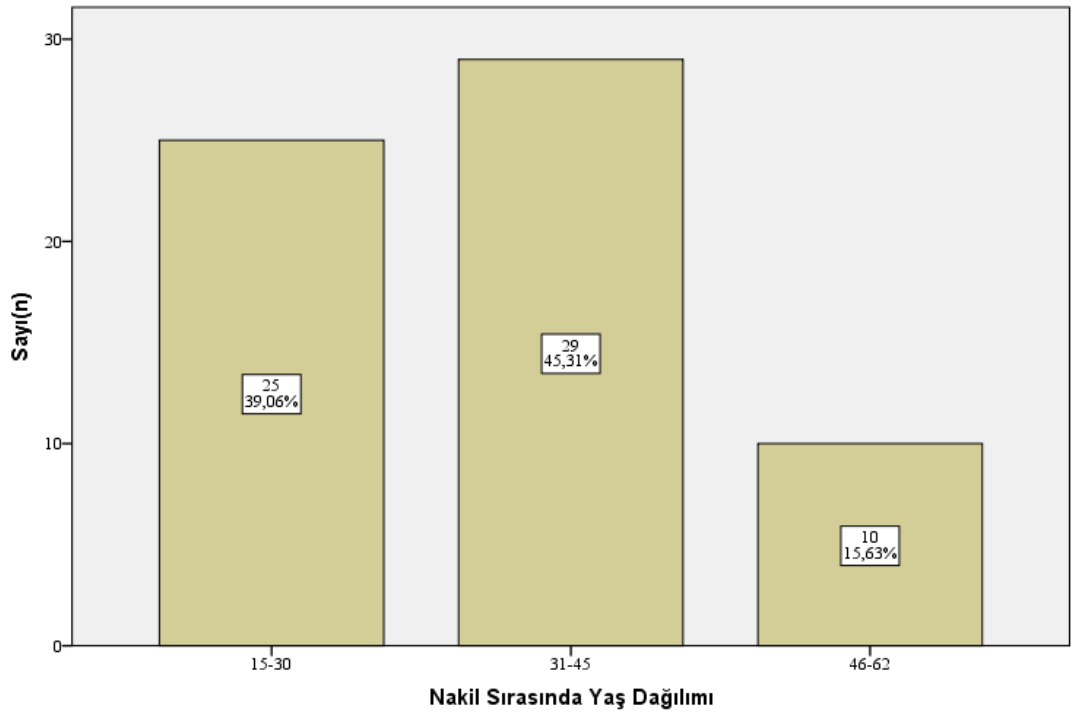
Özellik	Sayı(n)	Yüzde(%)
Donör Tipi		
Canlı	40	62,5
Kadavra	24	37,5
Yaş		
20-35	13	20,3
36-50	31	48,4
51-65	20	31,3
Nakil Sırasında Yaş		
15-30	25	39,1
31-45	29	45,3
46-65	10	15,6
Toplam	64	100,0

Yüzde(%): Sütun Yüzdesidir.

Yapılan nakillerin donör tiplerine göre sınıflandırılmasında ise donör tipi canlı olan 40(%62,5) hasta ve donör tipi kadavra olan 24(%37,5) hasta bulunmaktadır (Tablo 14).



Şekil 2. Hastaların Yaş Dağılımı



Şekil 3. Hastaların Nakil Sırasında Yaş Dağılımı

Donör tipi canlı olan hastalarda yaş ortalaması (standart sapma) 44,9(9,7) ve donör tipi kadavra olan hastalarda yaş ortalaması (standart sapma) 45,9(8,6) olarak belirlenmiştir. Yapılan analize göre grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Tablo 14, Şekil 4)(p=0,670).

Tablo 14. Donör Tipine Göre Yaş Özellikleri

Donör	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	Min.	Maks.	t	p*
Canlı	44,9	9,7	45	21	65	0,428	0,670
Kadavra	45,9	8,6	46	30	64		

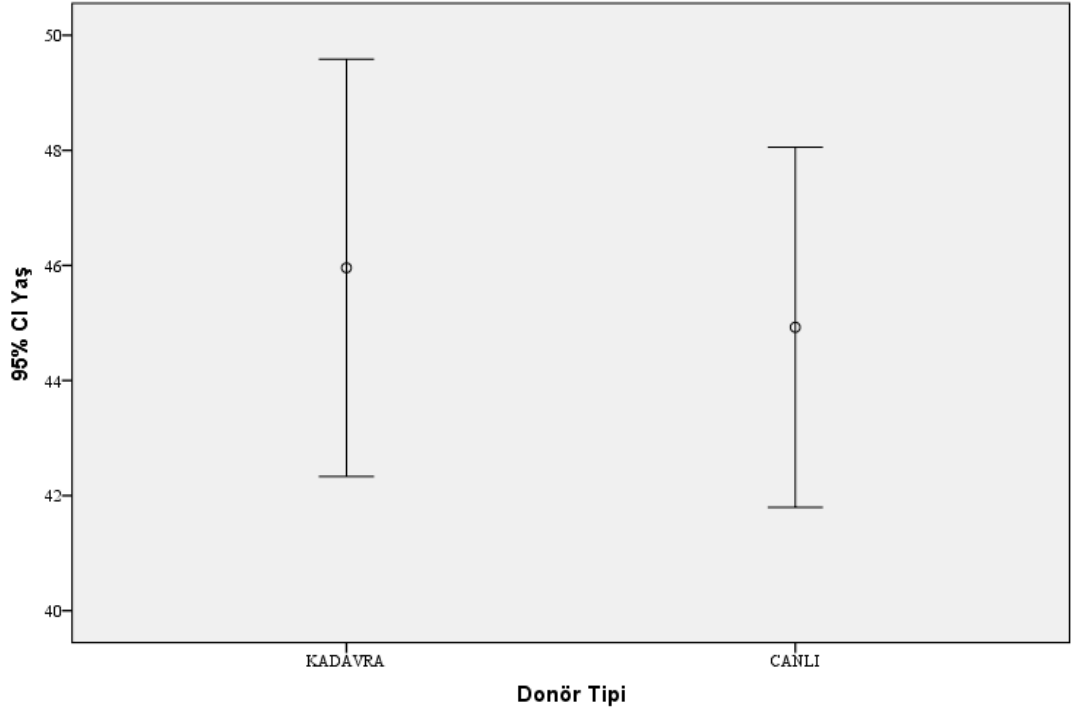
*Bağımsız Gruplarda T Testi

Donör tipi canlı olan hastalarda nakil sırasında yaş ortalaması (standart sapma) 36,4(8,8) ve donör tipi kadavra olan hastalarda nakil sırasında yaş ortalaması (standart sapma) 33,4(11,5) olarak belirlenmiştir. Yapılan analize göre grupların nakil sırasında yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Tablo 15, Şekil 5)(p=0,279).

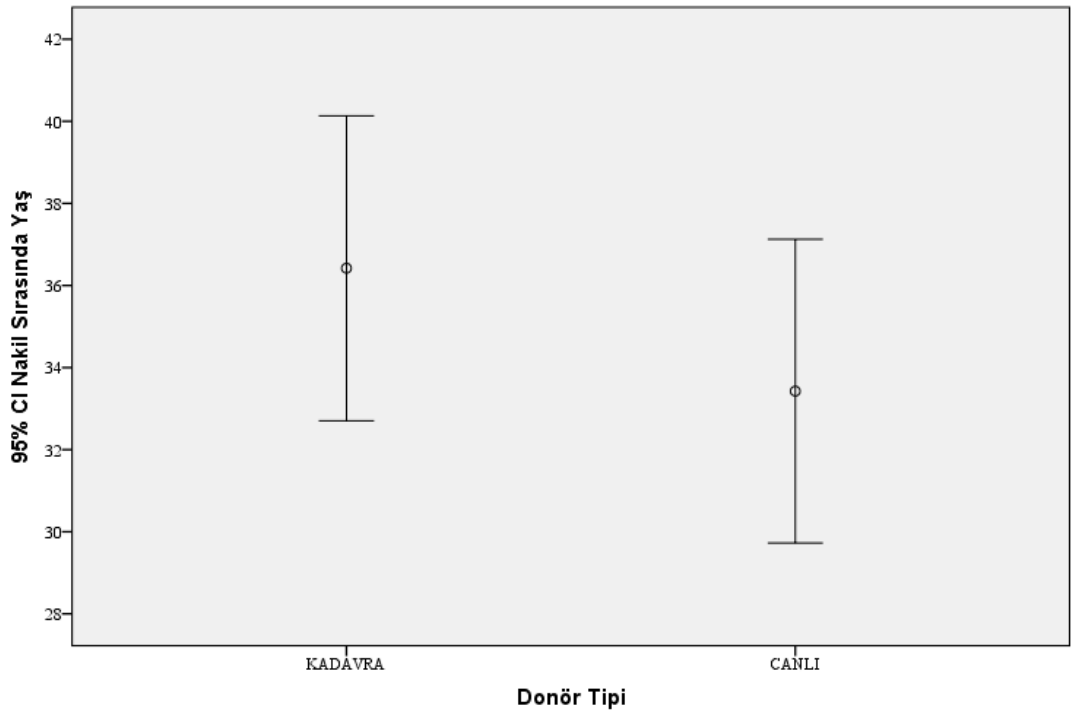
Tablo 15. Donör Tipine Göre Nakil Sırasında Yaş Özellikleri

Donör	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	Min.	Maks.	t	p*
Canlı	36,4	8,8	38	19	51	1,092	0,279
Kadavra	33,4	11,5	30	16	62		

*Bağımsız Gruplarda T Testi



Şekil 4. Donör Tipine Göre Yaş Özellikleri



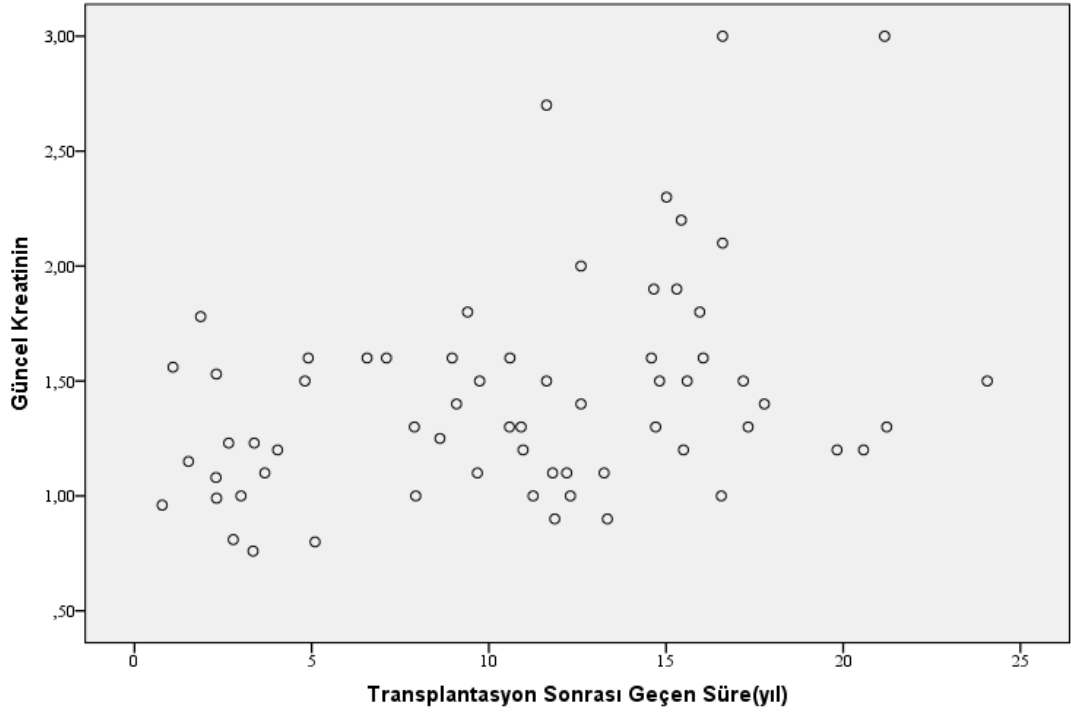
Şekil 5. Donör Tipine Göre Nakil Sırasında Yaş Özellikleri

Transplantasyon sonrası geçen süre ile güncel kan kreatinin düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için yapılan analize göre bu iki değişken arasında orta derecede, pozitif yönlü korelasyon tespit edilmiştir (tablo 16, şekil 6)($r=0,323$ $p=0,009$).

Tablo 16. Transplantasyon Sonrası Geçen Süre ile Güncel Kan Kreatinin Düzeyi İlişkisi

Değişkenler	n	r	p*
Tx Sonrası Geçen Süre	64	0,323	0,009
Güncel Kreatinin			

*Spearman korelasyon testi



Şekil 6. Transplantasyon Sonrası Geçen Süre ile Güncel Kan Kreatinin Düzeyi İlişkisi

Transplantasyon sonrası geçen süre ile güncel GFR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için yapılan analize göre bu iki değişken arasında orta derecede, negatif yönlü korelasyon tespit edilmiştir (tablo 17, şekil 7) ($r=-0,422$ $p=0,001$).

Tablo 17. Transplantasyon Sonrası Geçen Süre ile Güncel GFR İlişkisi

Değişkenler	n	r	p*
Tx Sonrası Geçen Süre	64	-0,422	0,001
Güncel Kreatinin			

*Pearson korelasyon testi



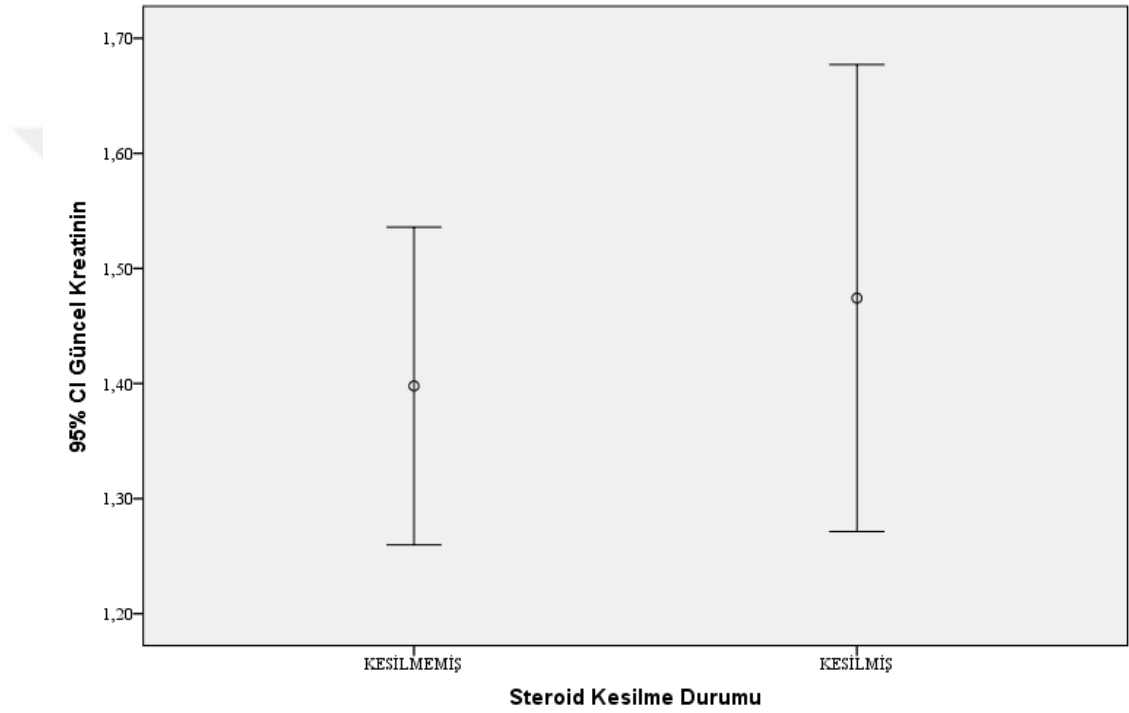
Şekil 7. Transplantasyon Sonrası Geçen Süre ile Güncel GFR İlişkisi

Güncel ölçümlerde steroid tedavisi kesilen 31 hastanın kan kreatinin düzeyi ortalaması (standart sapma) 1,47(0,55) mg/dl iken steroid tedavisi kesilmeyen 33 hastanın kan kreatinin düzeyi ortalamasının 1,39(0,38) mg/dl olduğu gözlenmiştir. Yapılan analize göre güncel ölçümlerde steroid tedavisi kesilmemiş olan hastaların kan kreatinin düzeyi ortalaması steroid tedavisi kesilen hastaların kan kreatinin düzeyi ortalamasına göre daha düşük saptanmıştır (Tablo 18, Şekil 8)(p=0,962).

Tablo 18. Steroid Tedavisi Kesilme Durumuna Göre Güncel Kan Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması

Steroid	Sayı(n)	Z	p*
Kesilmiş	31	-0,047	0,962
Kesilmemiş	33		

*Mann-Whitney U Testi



Şekil 8. Steroid Tedavisi Kesilme Durumuna Göre Güncel Kan Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması

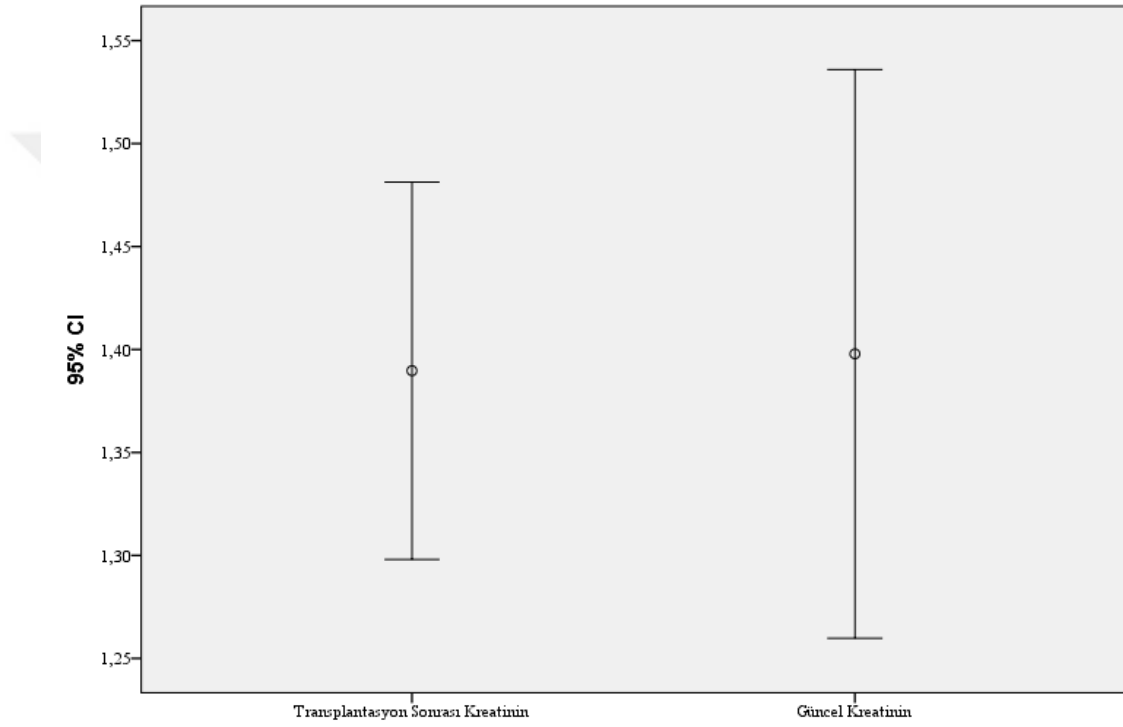
Steroid tedavisi kesilmemiş olan 33 hastanın transplantasyondan sonraki ve güncel kreatinin düzeylerinin karşılaştırılmasında yapılan analize göre transplantasyondan sonraki kreatinin düzeyi ortalaması 1,38(0,25) mg/dl ve güncel kan kreatinin düzeyi ortalaması ise 1,39(0,38) mg/dl olduğu gözlenmiştir. Bu iki ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 19, Şekil 9)(p=0,474).

Tablo 19. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Olanlarda Kan Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması

Kreatinin	n	Z	p*
Güncel Kreatinin	33	-0,716	0,474
Tx** Sonrası Kreatinin			

*Wilcoxon İşaretili Sıra Sayıları Testi

**Tx: Transplantasyon



Şekil 9. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Olanlarda Kan Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması

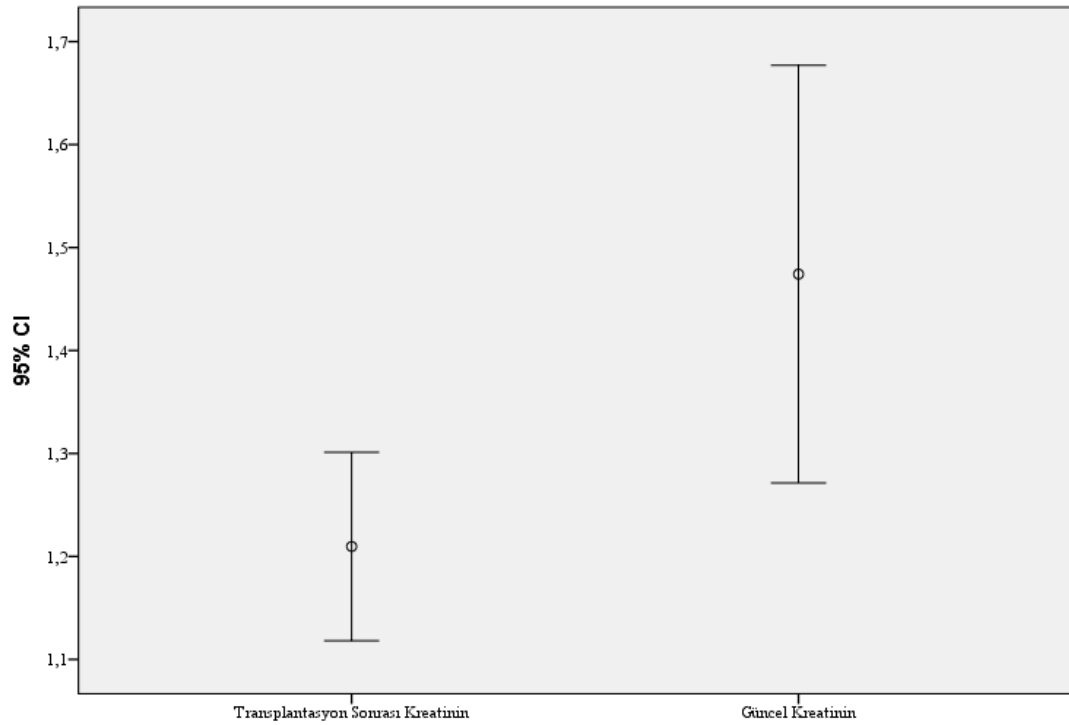
Steroid tedavisi kesilmiş olan 31 hastanın transplantasyondan sonraki ve güncel kreatinin düzeylerinin karşılaştırılmasında yapılan analize göre transplantasyondan sonraki kreatinin düzeyi ortalaması 1,20(0,24) mg/dl ve güncel kan kreatinin düzeyi ortalaması ise 1,47(0,55) mg/dl olduğu gözlenmiştir. Bu iki ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 20, Şekil 10)(p=0,007).

Tablo 20. Steroid Tedavisi Kesilmiş Hastalarda Kan Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması

Kreatinin	n	Z	p*
Güncel Kreatinin	31	-2,721	0,007
Tx** Sonrası Kreatinin			

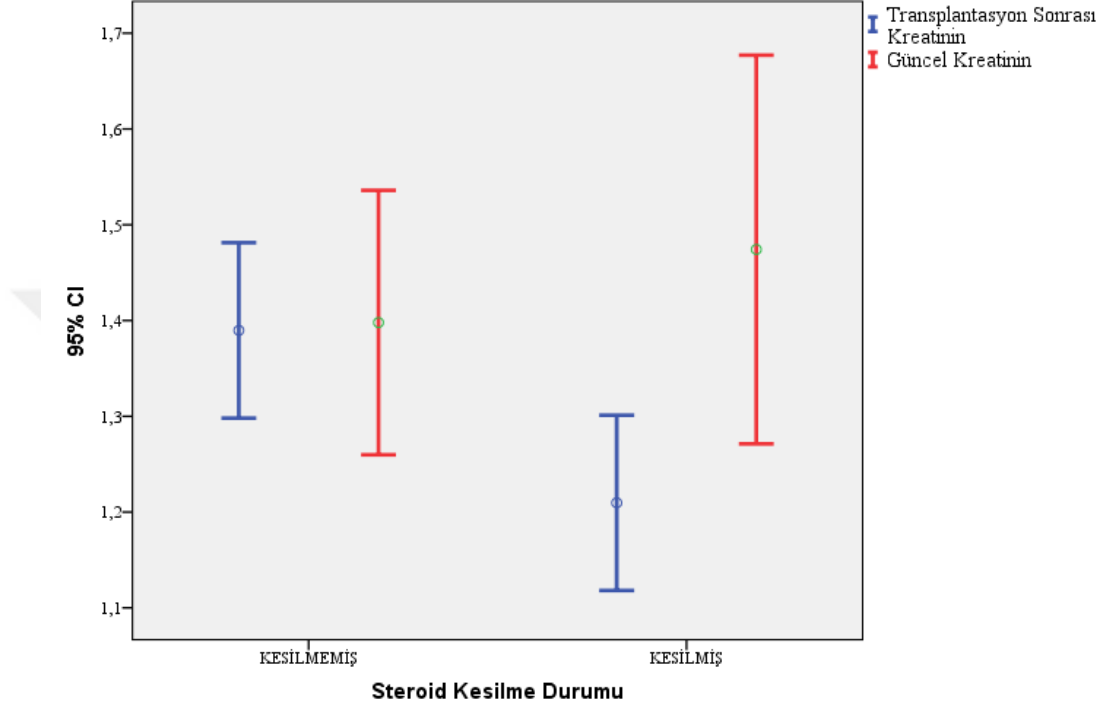
*Wilcoxon İşaretili Sıra Sayıları Testi

**Tx: Transplantasyon



Şekil 10. Steroid Tedavisi Kesilmiş Hastalarda Kan Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması

Steroid tedavisinin kesilme durumuna göre transplantasyon sonrası kan kreatinin düzeyi ve güncel kan kreatinin düzeyi ölçümleri ile hastaların kreatinin seyri değerlendirildiğinde steroid tedavisi kesilmiş olan grupta anlamlı bir artış meydana geldiği gözlenmektedir (Şekil 11).



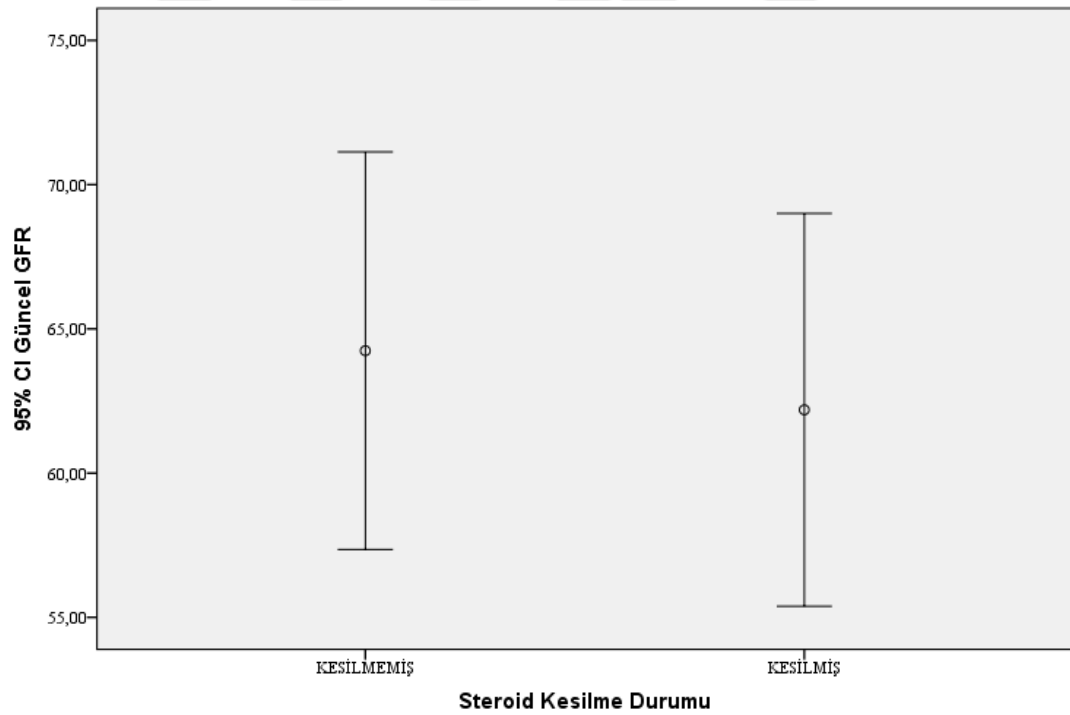
Şekil 11. Steroid Tedavisi Kesilme Durumuna Göre Transplantasyon Sonrası ve Güncel Kan Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması

Güncel ölçümlerde steroid tedavisi kesilen 31 hastanın GFR düzeyi ortalaması (standart sapma) 62,1(18,5) ml/dk iken steroid tedavisi kesilmeyen 33 hastanın GFR düzeyi ortalamasının 64,2(19,4) ml/dk olduğu gözlenmiştir. Yapılan analize göre güncel ölçümlerde steroid tedavisi kesilmemiş olan hastaların GFR düzeyi ortalamasının steroid tedavisi kesilen hastaların GFR düzeyi ortalamasına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. (Tablo 21, Şekil 12)(p=0,668).

Tablo 21. Steroid Tedavisi Kesilme Durumuna Göre Güncel GFR Düzeyi Karşılaştırması

Steroid	Sayı(n)	Ortalama	Std. Sapma	t	p*
Kesilmiş	31	62,1	18,5	0,431	0,668
Kesilmemiş	33	64,2	19,4		

*Bağımsız Gruplarda T Testi



Şekil 12 Steroid Tedavisi Kesilme Durumuna Göre Güncel GFR Düzeyi Karşılaştırması

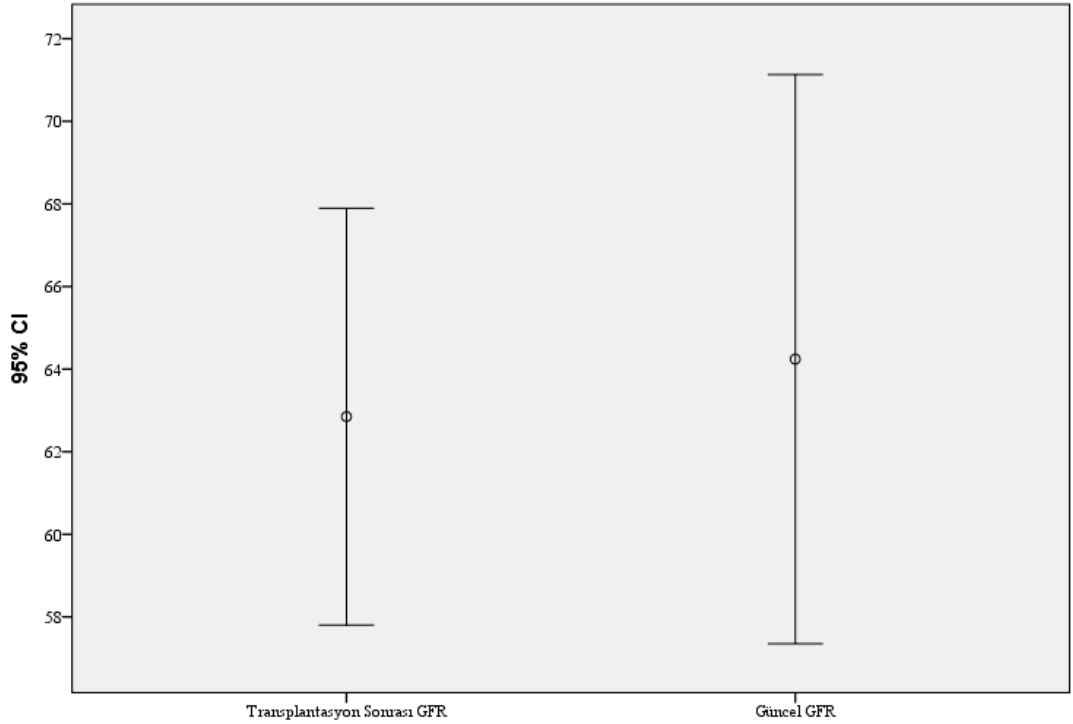
Steroid tedavisi kesilmemiş olan 33 hastanın transplantasyondan sonraki ve güncel GFR düzeylerinin karşılaştırılmasında yapılan analize göre transplantasyondan sonraki GFR düzeyi ortalaması 62,8(14,2) ml/dk ve güncel GFR düzeyi ortalaması ise 64,2(19,4) ml/dk olduğu gözlenmiştir. Bu iki ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 22, Şekil 13)(p=0,748).

Tablo 22 Steroid Tedavisi Kesilmemiş Olanlarda GFR Düzeyi Karşılaştırması

GFR	n	Z	p*
Güncel GFR	33	-0,322	0,748
Tx** Sonrası GFR			

*Wilcoxon İşaretli Sıra Sayıları Testi

**Tx: Transplantasyon



Şekil 13. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Olanlarda GFR Düzeyi Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilmiş olan 31 hastanın transplantasyondan sonraki ve güncel GFR düzeylerinin karşılaştırılmasında yapılan analize göre transplantasyondan sonraki GFR düzeyi ortalaması 70,2(13,6) ml/dk ve güncel GFR

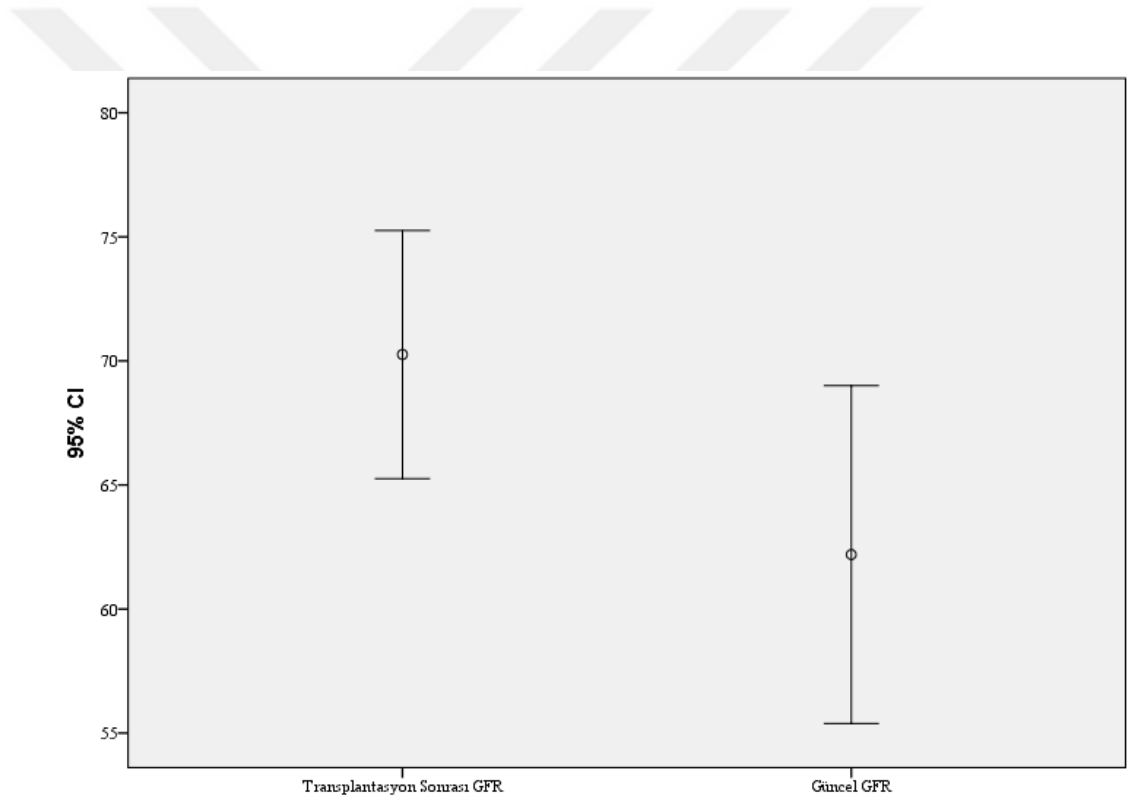
düzeyi ortalaması ise 62,1(18,5) ml/dk olduğu gözlenmiştir. Bu iki ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 23, Şekil 14)(p=0,001).

Tablo 23. Steroid Tedavisi Kesilmiş Olanlarda GFR Düzeyi Karşılaştırması

GFR	Sayı(n)	Ortalama	Std. Sapma	t	p*
Güncel GFR	31	70,2	13,6	3,872	0,001
Tx** Sonrası GFR		62,1	18,5		

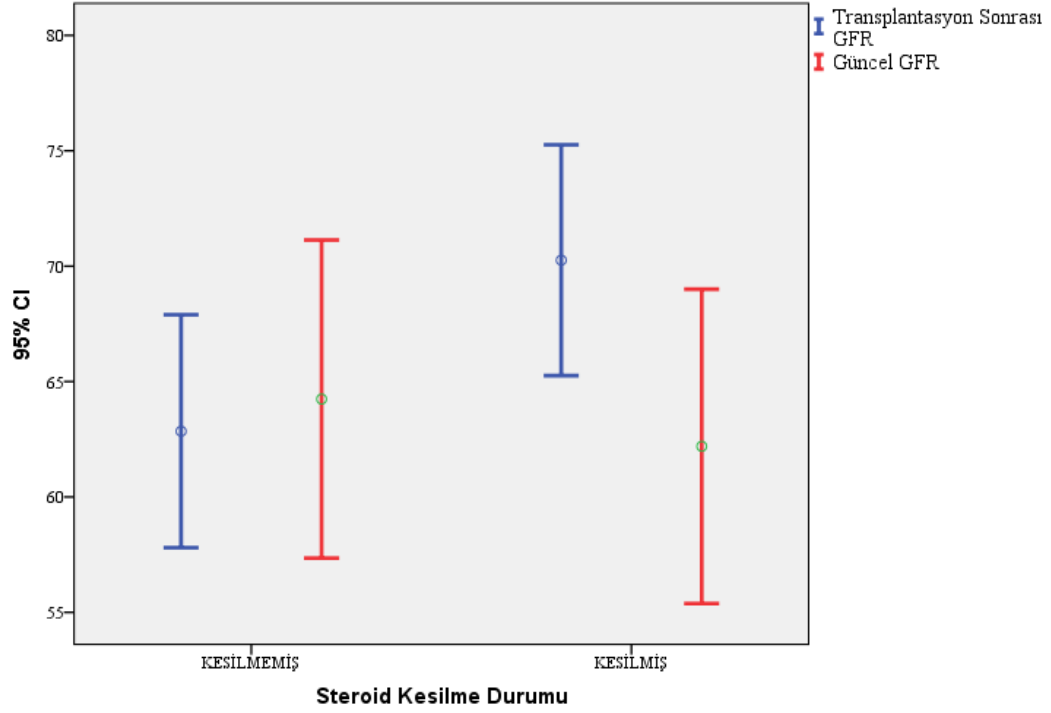
*İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

**Tx:Transplantasyon



Şekil 14. Steroid Tedavisi Kesilmiş Olanlarda GFR Düzeyi Karşılaştırması

Steroid tedavisinin kesilme durumuna göre transplantasyon sonrası gfr düzeyi ve güncel gfr düzeyi ölçümleri ile hastaların gfr seyri değerlendirildiğinde steroid tedavisi kesilmiş olan grupta anlamlı bir düşüş meydana geldiği gözlenmektedir (Şekil 15).



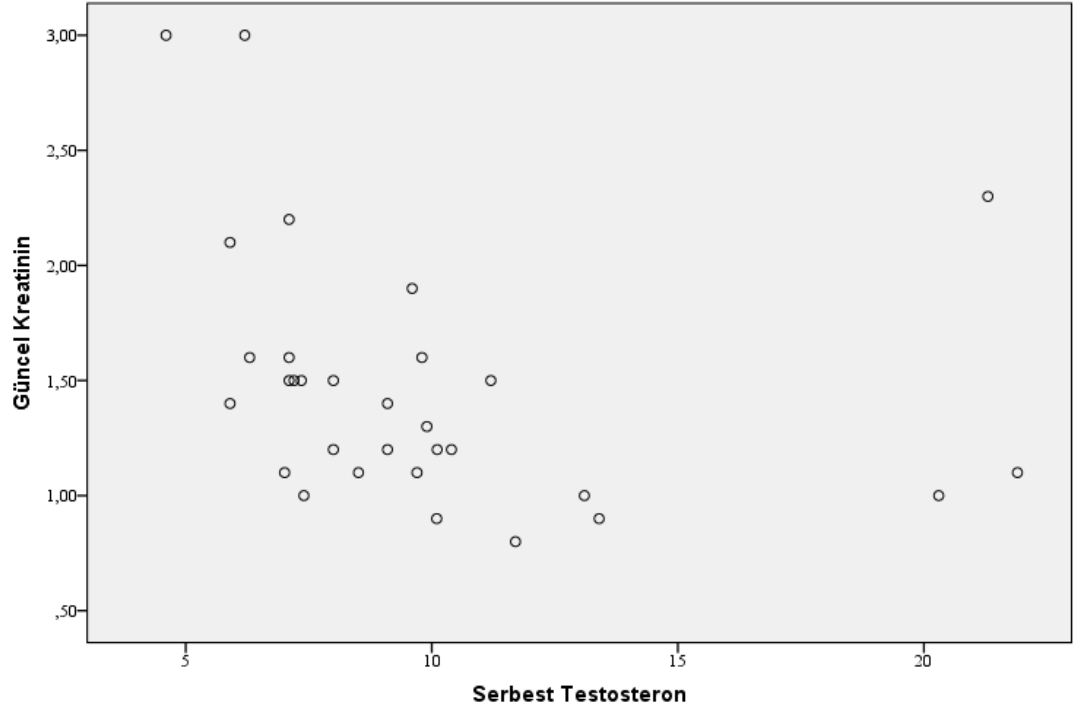
Şekil 15. Steroid Tedavisi Kesilme Durumuna Göre Transplantasyon Sonrası ve Güncel GFR Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilmiş olan 31 hastanın güncel kreatinin düzeyi ile serbest testosteron düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için yapılan analize göre bu iki değişken arasında orta kuvvetli ve negatif yönlü korelasyon tespit edilmiştir. Buna göre serbest testosteron seviyesi artarken güncel kan kreatinin değerleri azalmaktadır (Tablo 24, Şekil 16) ($r=-0,538$ $p=0,002$).

Tablo 24 Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyi ile Güncel Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması

Değişkenler	n	r	p*
Serbest Testosteron	31	-0,528	0,002
Güncel Kreatinin			

*Spearman korelasyon testi



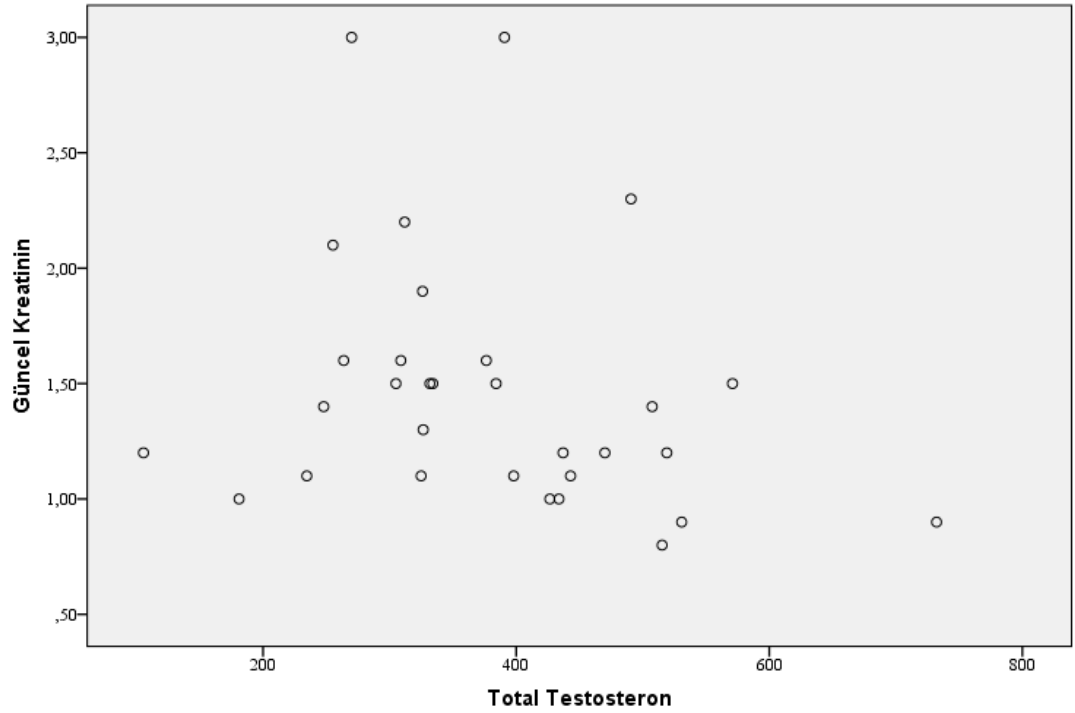
Şekil 16. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyi ile Güncel Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilmiş olan 31 hastanın güncel kreatinin düzeyi ile total testosteron düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için yapılan analize göre bu iki değişken arasında korelasyon tespit edilmemiştir ($p=0,074$) (Tablo 25, Şekil 17).

Tablo 25. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Total Testosteron Düzeyi ile Güncel Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması

Değişkenler	n	r	p*
Total Testosteron	31	-0,325	0,074
Güncel Kreatinin			

*Spearman korelasyon testi



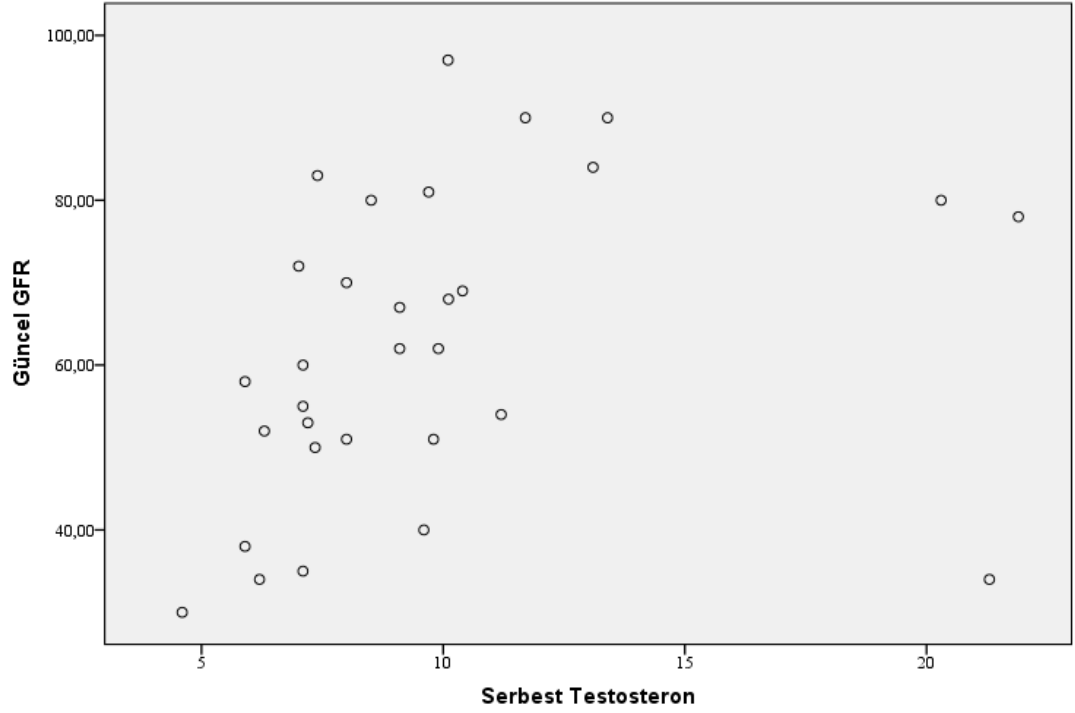
Şekil 17. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Total Testosteron Düzeyi ile Güncel Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilmiş olan 31 hastanın güncel GFR düzeyi ile serbest testosteron düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için yapılan analize göre bu iki değişken arasında orta kuvvetli ve pozitif yönlü korelasyon tespit edilmiştir. Buna göre serbest testosteron seviyesi artarken güncel GFR değerleri de artmaktadır (Tablo 26, Şekil 18) ($r=0,513$ $p=0,003$).

Tablo 26. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyi ile Güncel GFR Düzeyi Karşılaştırması

Değişkenler	n	r	p*
Serbest Testosteron	31	0,513	0,003
Güncel GFR			

*Spearman korelasyon testi



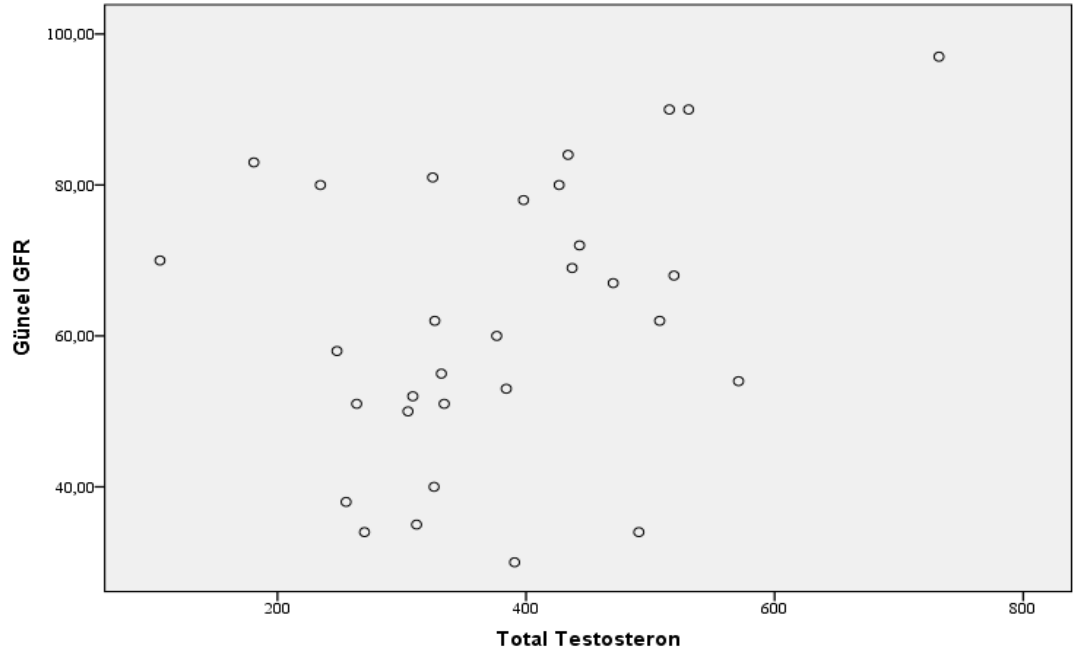
Şekil 18. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyi ile Güncel GFR Düzeyi Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilmiş olan 31 hastanın güncel GFR düzeyi ile total testosteron düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için yapılan analize göre bu iki değişken arasında korelasyon tespit edilmemiştir ($p=0,073$) (Tablo 27, Şekil 19).

Tablo 27. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Total Testosteron Düzeyi ile Güncel GFR Düzeyi Karşılaştırması

Değişkenler	n	r	p*
Total Testosteron	31	0,326	0,073
Güncel GFR			

*Pearson korelasyon testi



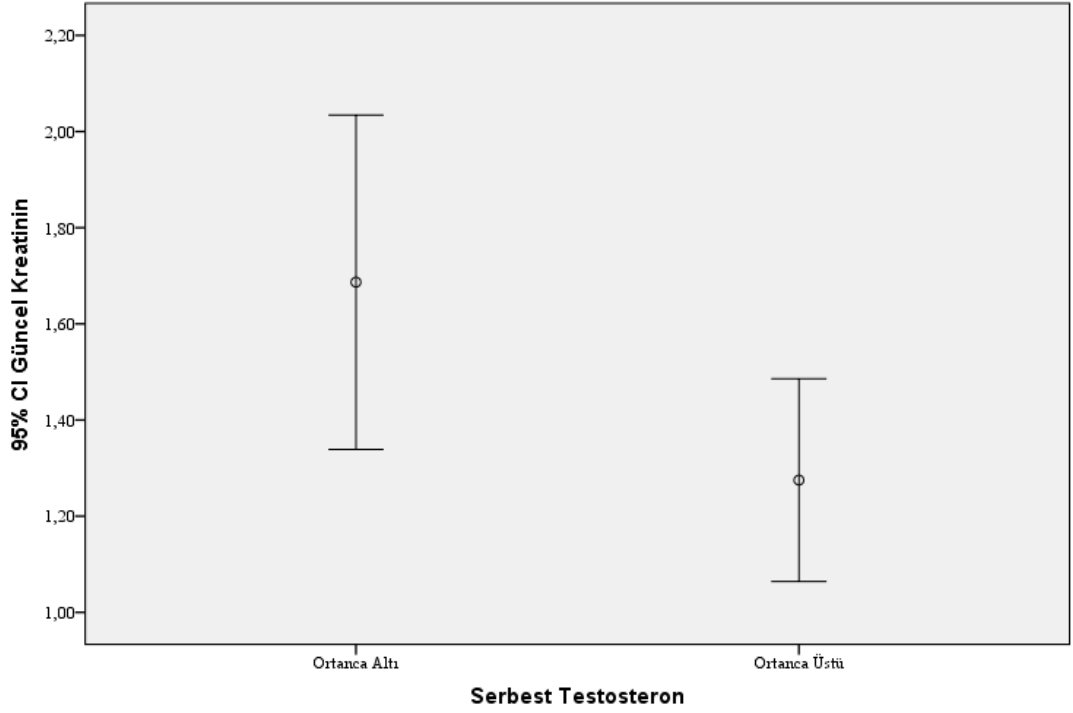
Şekil 19. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Total Testosteron Düzeyi ile Güncel GFR Düzeyi Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilen 31 hastanın serbest testosteron düzeyi verisinin normal dağılıma uygun olmaması nedeniyle ortanca değer olan 9,1'in altındakiler (ortanca altı) ve üstündekiler (ortanca üstü) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Bu iki grubun kreatinin düzeyi karşılaştırmasına göre alt grupta bulunan 15 hastanın güncel kreatinin düzeyi ortalaması (standart sapma) 1,68(0,62) mg/dl iken üst grupta bulunan 16 hastanın kreatinin düzeyi ortalaması 1,27(0,39) mg/dl olduğu gözlenmiştir. Ortanca üstü grubunun kan kreatinin düzeyi ortalaması, ortanca altı grubuna göre daha düşük olup aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 28, Şekil 20)($p=0,029$).

Tablo 28. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyine Göre Güncel Kreatinin Karşılaştırması

Serbest Testosteron	Sayı(n)	Z	p*
Ortanca Altı	15	-2,185	0,029
Ortanca Üstü	16		

*Mann-Whitney U Testi



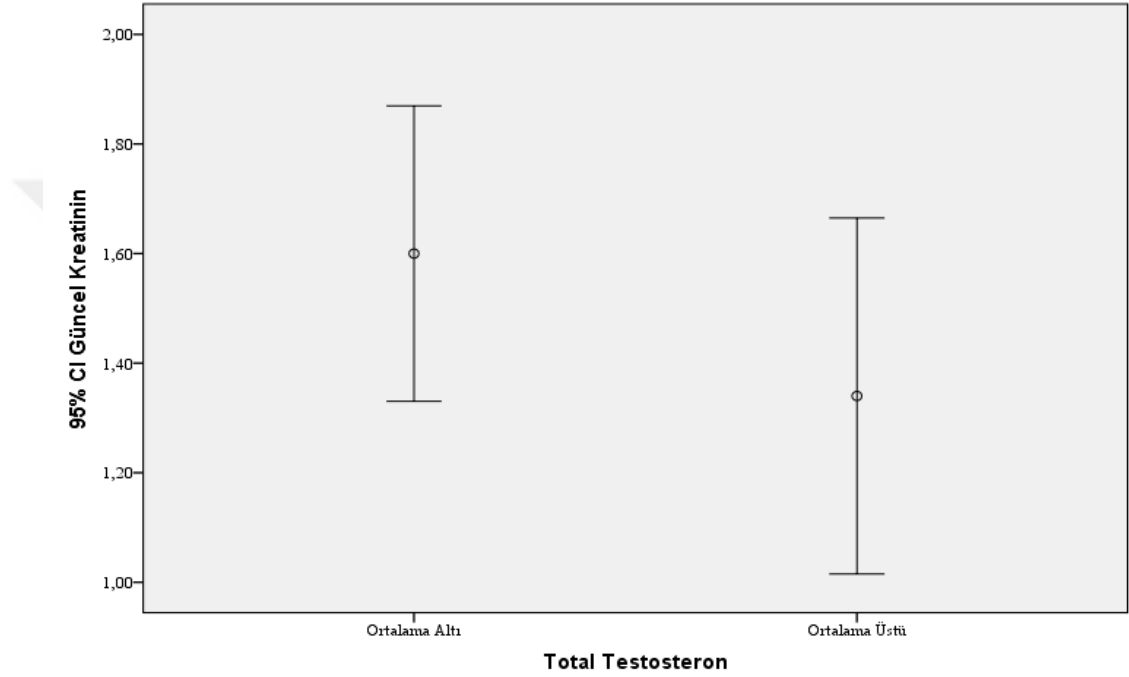
Şekil 20. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyine Göre Güncel Kreatinin Karşılaştırması

Yapılan analize göre steroid tedavisi kesilen 31 hastanın total testosteron düzeyi verisinin normal dağılıma uygun olduğu gözlenmiştir. Bundan dolayı bu hastalar ortalama değer olan 379'un altındaki hastalar (ortalama altı) ve üstündeki hastalar (ortalama üstü) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Bu iki grubun kreatinin düzeyi karşılaştırmasına göre alt grupta bulunan 16 hastanın güncel kreatinin düzeyi ortalaması (standart sapma) 1,60(0,50) mg/dl iken üst grupta bulunan 15 hastanın kreatinin düzeyi ortalaması 1,34(0,58) mg/dl olduğu gözlenmiştir. Ortalama üstü grubunun kan kreatinin düzeyi ortalaması ortalama altı grubuna göre daha düşük olup aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 29, Şekil 21)(p=0,034).

Tablo 29. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Total Testosteron Düzeyine Göre Güncel Kreatinin Karşılaştırması

Total Testosteron	Sayı(n)	Z	p*
Ortalama Altı	16		
Ortalama Üstü	15	-2,126	0,034

*Mann-Whitney U Testi



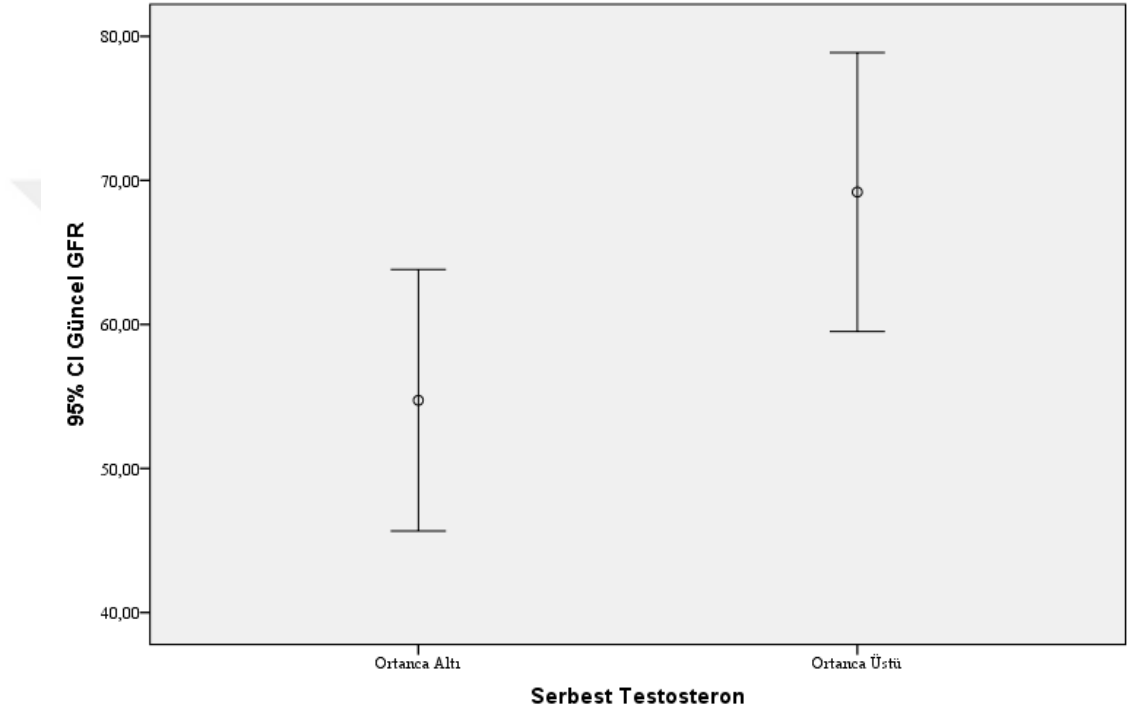
Şekil 21. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Total Testosteron Düzeyine Göre Güncel Kreatinin Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilen 31 hastadan serbest testosteron düzeyi verisine göre ortanca altı grupta bulunan 15 hastanın güncel GFR düzeyi ortalaması (standart sapma) 54,7(16,4) ml/dk iken üst grupta bulunan 16 hastanın GFR düzeyi ortalaması 69,1(18,1) ml/dk olduğu gözlenmiştir. Ortanca üstü grubunun GFR düzeyi ortalaması ortanca altı grubuna göre daha yüksek olup aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 30, Şekil 22)(p=0,031).

Tablo 30. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyine Göre Güncel GFR Karşılaştırması

Serbest Testosteron	Sayı(n)	Z	p*
Ortanca Altı	15		
Ortanca Üstü	16	-2,155	0,031

*Mann-Whitney U Testi



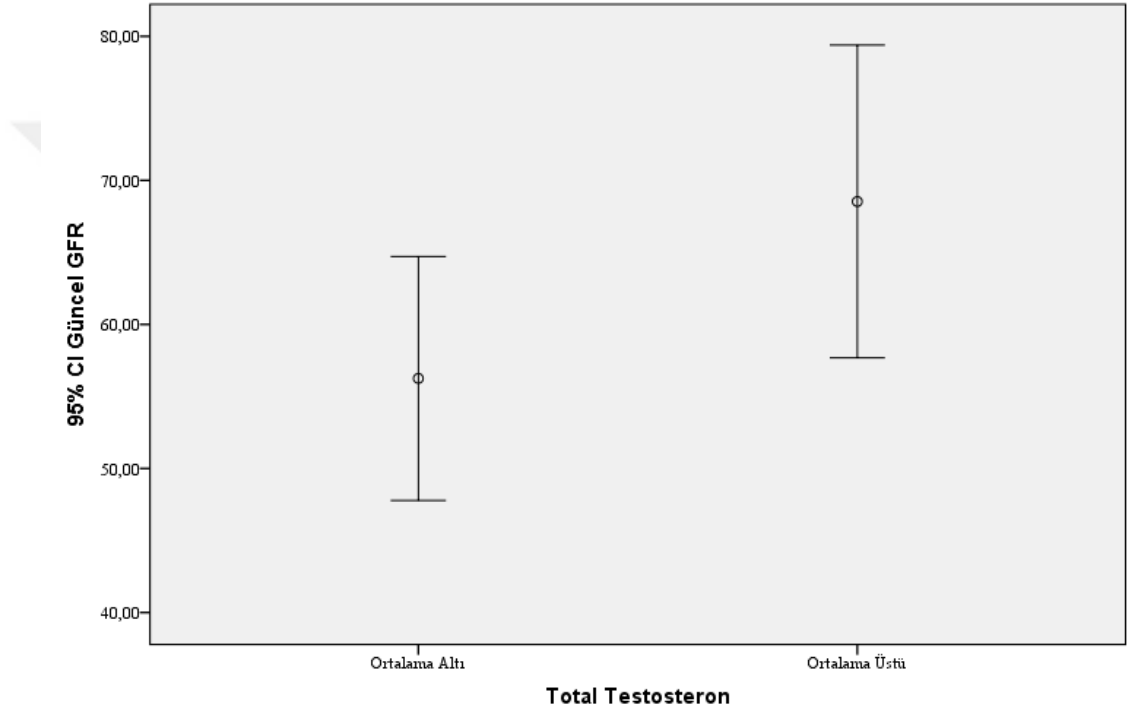
Şekil 22. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyine Göre Güncel GFR Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilen 31 hastadan total testosteron düzeyi verisine göre ortalama altındaki grupta bulunan 16 hastanın güncel GFR düzeyi ortalaması(standart sapma) 56,2(15,9) ml/dk iken üst grupta bulunan 15 hastanın GFR düzeyi ortalamasının 68,5(19,6) ml/dk olduğu gözlenmiştir. Ortalama üstü grubunun GFR düzeyi ortalama altı grubuna göre daha yüksek olup aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir(Tablo 31, Şekil 23)(p=0,060).

Tablo 31. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Total Testosteron Düzeyine Göre Güncel GFR Karşılaştırması

Total Testosteron	Sayı(n)	Z	p*
Ortalama Altı	16	-1,879	0,060
Ortalama Üstü	15		

*Mann-Whitney U Testi



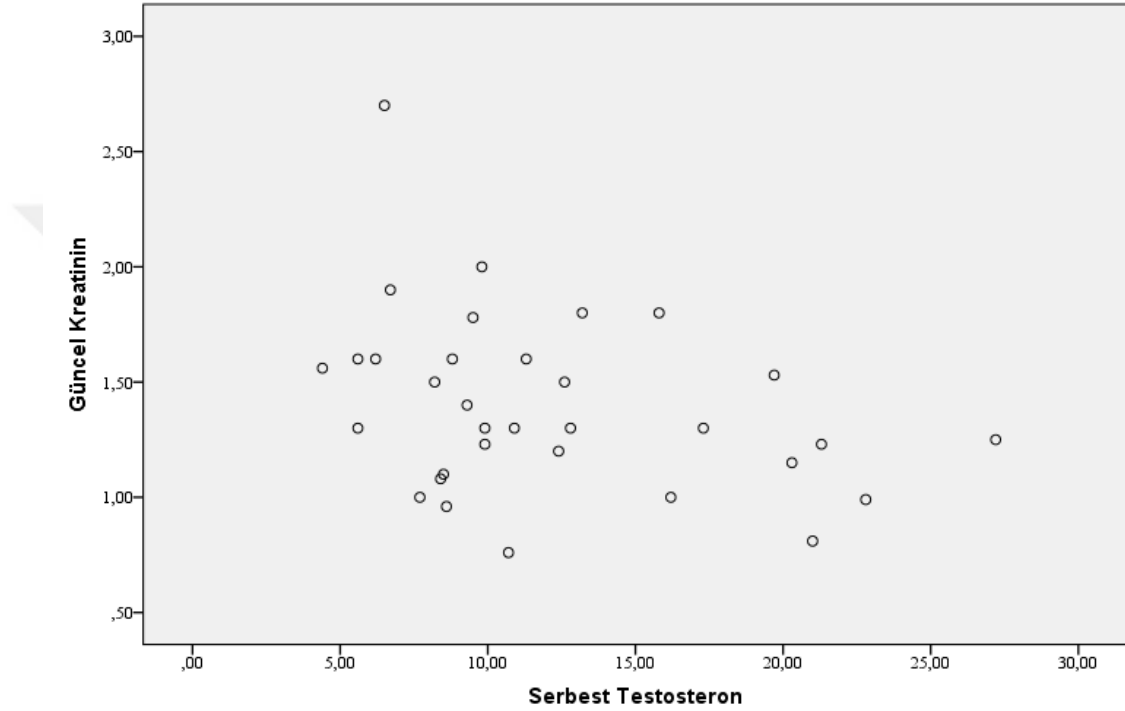
Şekil 23. Steroid Tedavisi Kesilen Hastalarda Total Testosteron Düzeyine Göre Güncel GFR Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilmemiş olan 33 hastanın güncel kreatinin düzeyi ile serbest testosteron düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için yapılan analize göre bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilememiştir (Tablo 32, Şekil 24)(p=0,065).

Tablo 32. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyi ile Güncel Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması

Değişkenler	n	r	p*
Serbest Testosteron	33	-0,325	0,065
Güncel Kreatinin			

*Spearman korelasyon testi



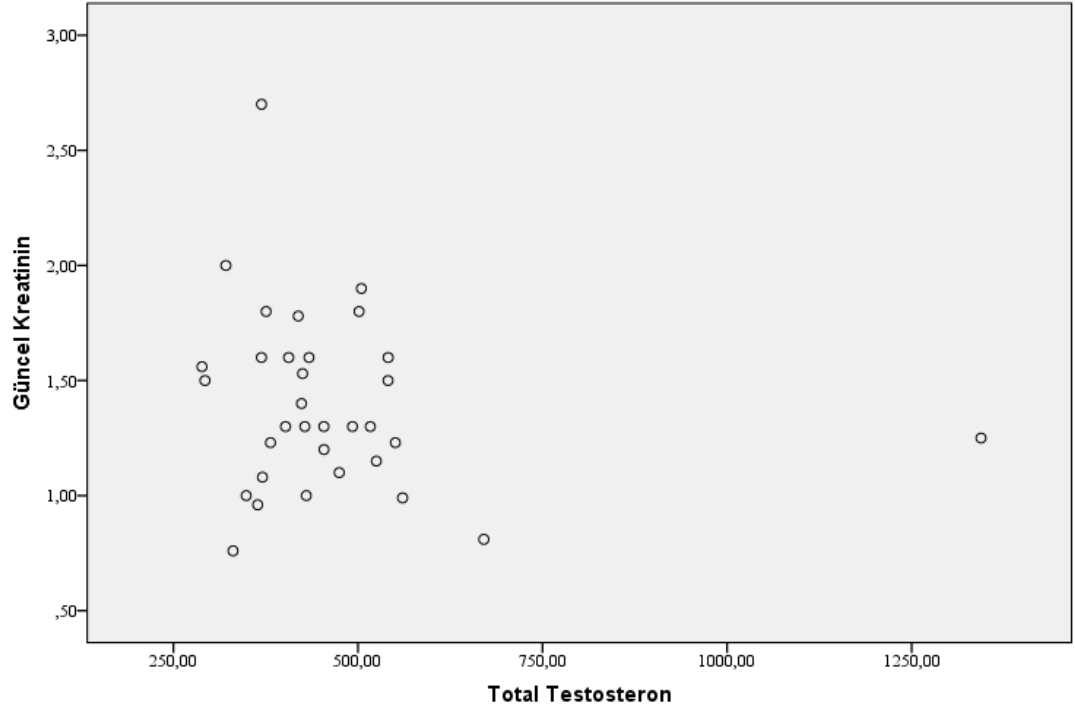
Şekil 24. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyi ile Güncel Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilmemiş olan 33 hastanın güncel kreatinin düzeyi ile total testosteron düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için yapılan analize göre bu iki değişken arasında korelasyon tespit edilmemiştir (Tablo 33, Şekil 25)(p=0,350).

Tablo 33. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Total Testosteron Düzeyi ile Güncel Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması

Değişkenler	n	r	p*
Total Testosteron	33	-0,168	0,350
Güncel Kreatinin			

*Spearman korelasyon testi



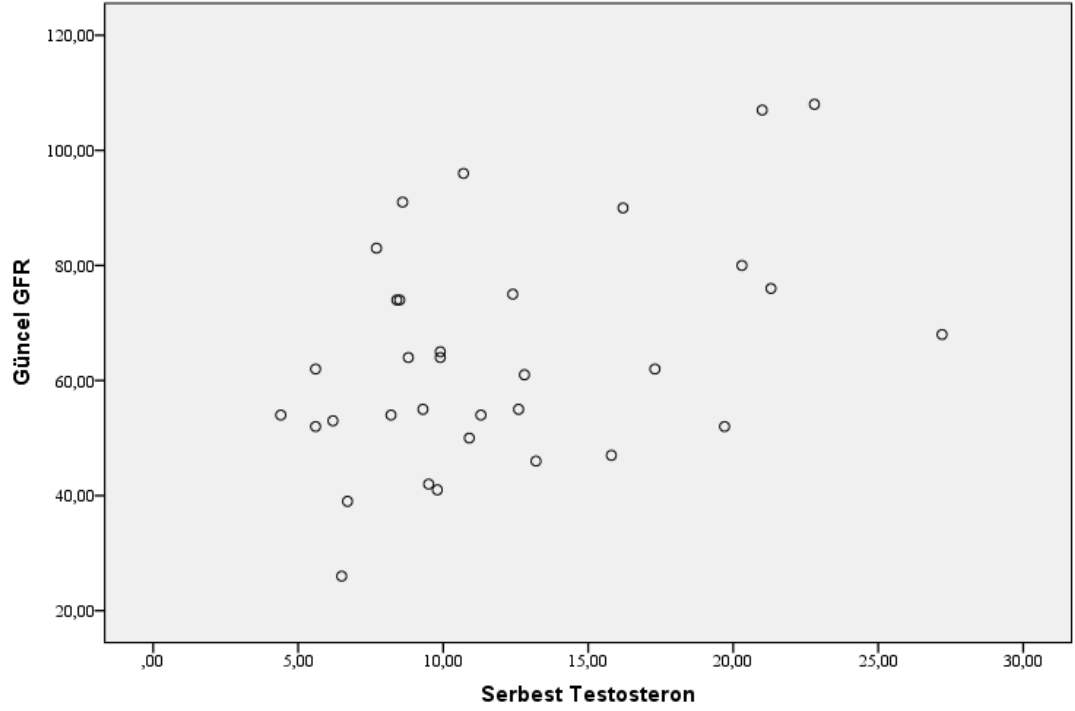
Şekil 25. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Total Testosteron Düzeyi ile Güncel Kreatinin Düzeyi Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilmemiş olan 33 hastanın güncel GFR düzeyi ile serbest testosteron düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için yapılan analize göre bu iki değişken arasında orta kuvvetli ve pozitif yönlü korelasyon tespit edilmiştir. Buna göre serbest testosteron seviyesi artarken güncel GFR değerleri de artmaktadır (Tablo 34, Şekil 26). ($r=0,0357$ $p=0,042$).

Tablo 34. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyi ile Güncel GFR Düzeyi Karşılaştırması

Değişkenler	n	r	p*
Serbest Testosteron	33	0,357	0,042
Güncel GFR			

*Spearman korelasyon testi



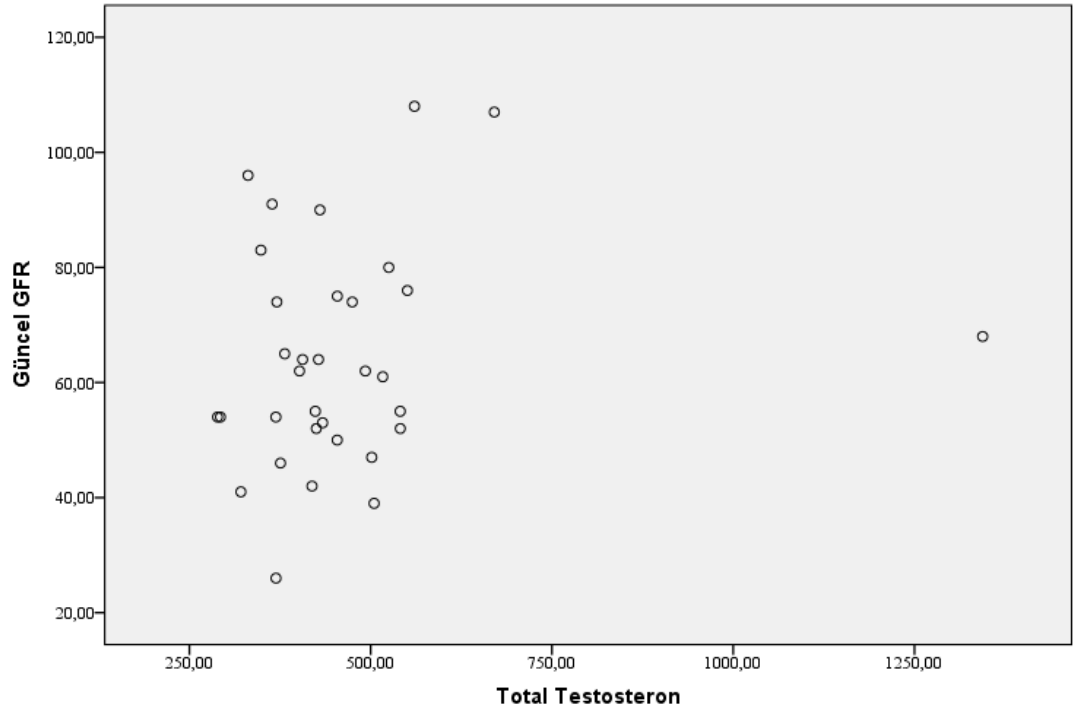
Şekil 26. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyi ile Güncel GFR Düzeyi Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilmemiş olan 33 hastanın güncel GFR düzeyi ile total testosteron düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için yapılan analize göre bu iki değişken arasında korelasyon tespit edilmemiştir (Tablo 35, Şekil 27) ($p=0,278$).

Tablo 35. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Total Testosteron Düzeyi ile Güncel GFR Düzeyi Karşılaştırması

Değişkenler	n	r	p*
Total Testosteron	33	0,195	0,278
Güncel GFR			

*Pearson korelasyon testi



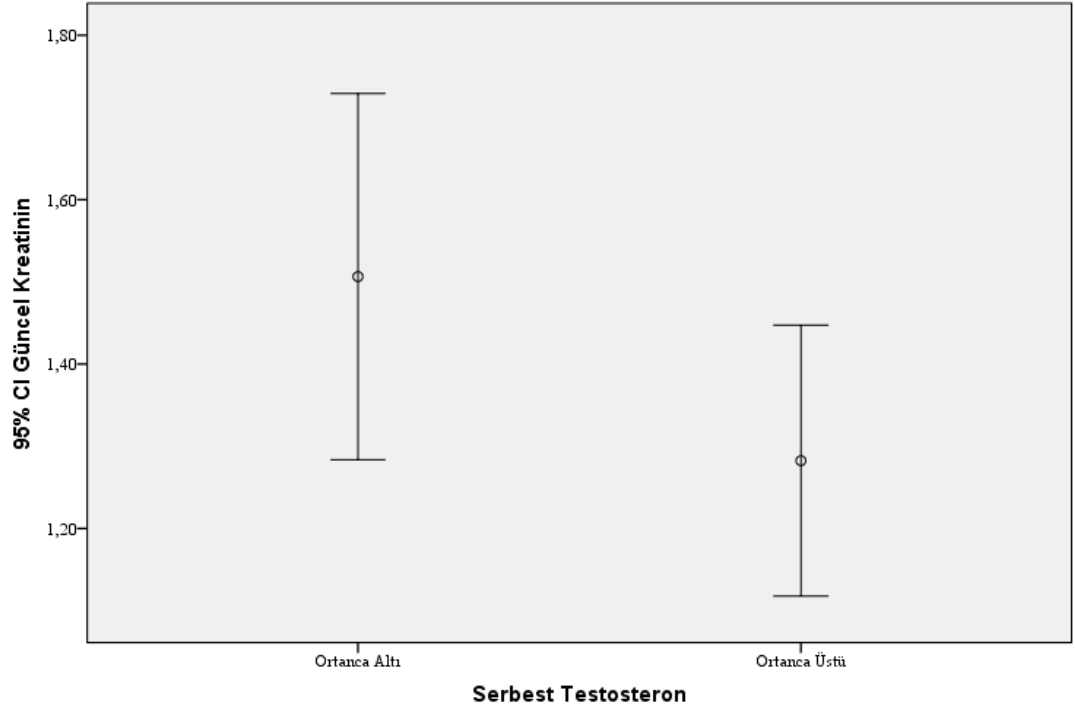
Şekil 27. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Total Testosteron Düzeyi ile Güncel GFR Düzeyi Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilmemiş ortanca altı ve ortanca üstü gruplarında serbest testosteron ile güncel kan kreatinin düzeyi karşılaştırmasına göre alt grupta bulunan 17 hastanın güncel kreatinin düzeyi ortalaması (standart sapma) 1,50(0,43) mg/dl iken üst grupta bulunan 16 hastanın kreatinin düzeyi ortalaması 1,28(0,30) mg/dl olduğu gözlenmiştir. Ortanca üstü grubunun kan kreatinin düzeyi ortalaması ortanca altı grubuna göre daha düşük olmakla birlikte aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 36, Şekil 28)($p=0,139$).

Tablo 36. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyine Göre Güncel Kreatinin Karşılaştırması

Serbest Testosteron	Sayı(n)	Z	p*
Ortanca Altı	17	-1,481	0,139
Ortanca Üstü	16		

*Mann-Whitney U Testi



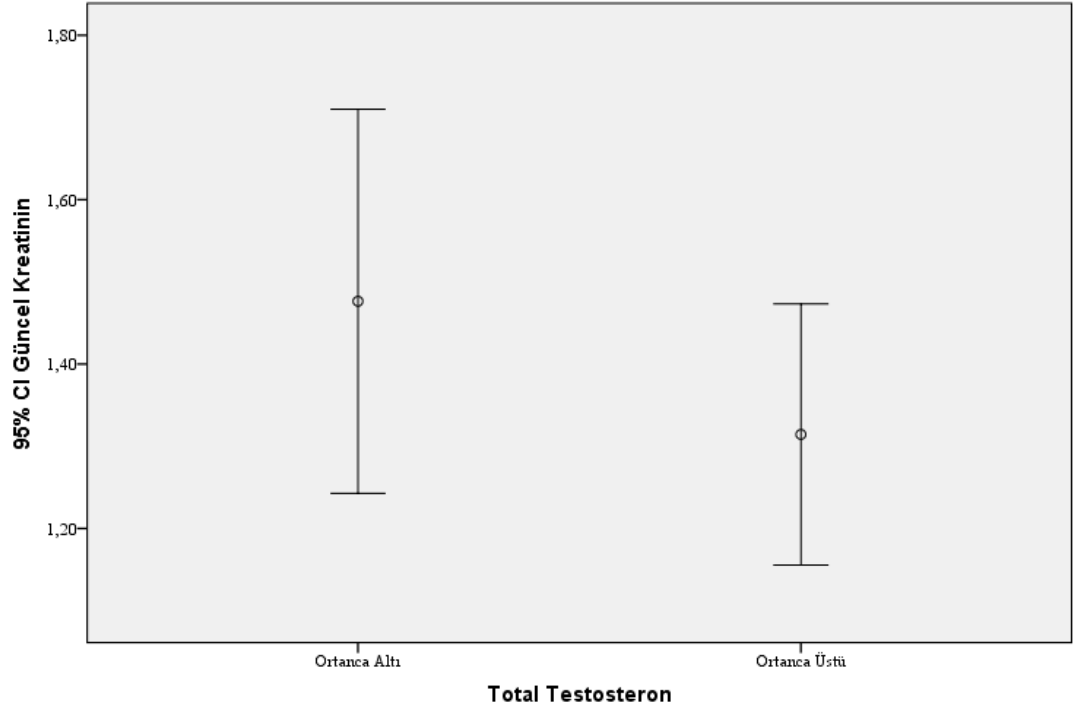
Şekil 28. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyine Göre Güncel Kreatinin Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilmemiş hastalarda total testosteron seviyesine göre ortalama altı ve ortalama üstü gruplarında güncel kan kreatinin düzeyi karşılaştırmasına göre alt grupta bulunan 17 hastanın güncel kreatinin düzeyi ortalaması (standart sapma) 1,47(0,45) mg/dl iken üst grupta bulunan 16 hastanın kreatinin düzeyi ortalaması 1,31(0,29) mg/dl olduğu gözlenmiştir. Üst grubun kan kreatinin düzeyi ortalaması alt gruba göre daha düşük olmakla birlikte aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 37, Şekil 29)(p=0,295).

Tablo 37. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Total Testosteron Düzeyine Göre Güncel Kreatinin Karşılaştırması

Total Testosteron	Sayı(n)	Z	p*
Ortanca Altı	17	-1,048	0,295
Ortanca Üstü	16		

*Mann-Whitney U Testi



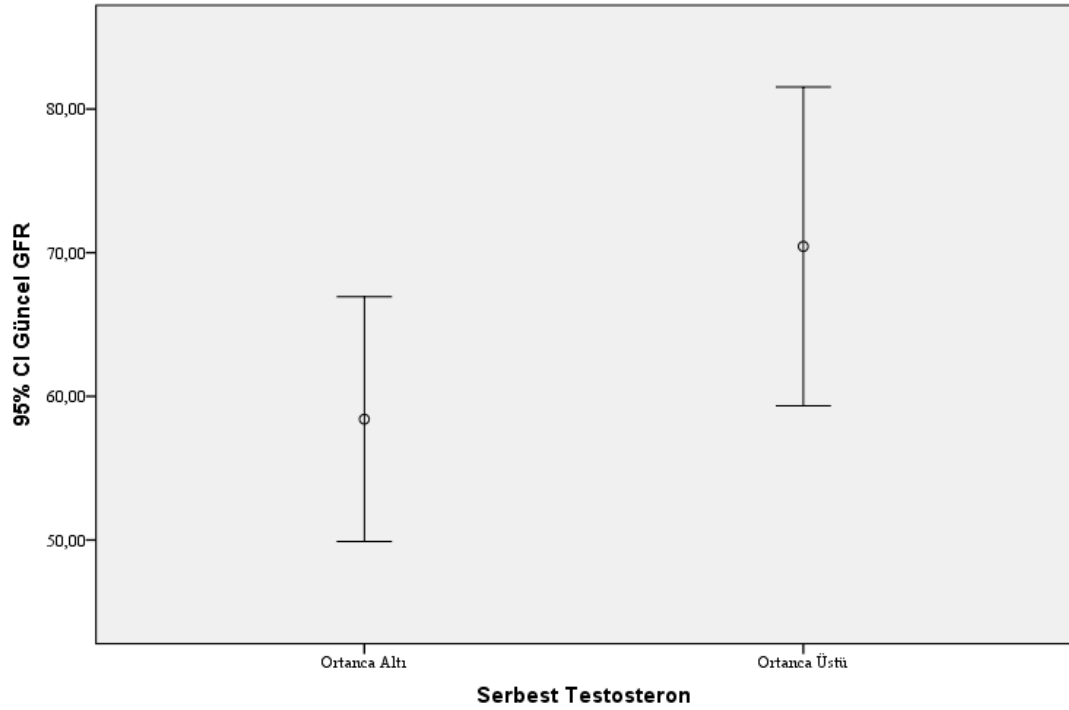
Şekil 29. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Total Testosteron Düzeyine Göre Güncel Kreatinin Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilmemiş hastalardan ortanca altı ve ortanca üstü gruplarında serbest testosteron ile güncel GFR düzeyi karşılaştırmasına göre alt grupta bulunan 17 hastanın güncel GFR düzeyi ortalaması (standart sapma) 58,4(16,5) ml/dk iken üst grupta bulunan 16 hastanın GFR düzeyi ortalaması 70,4(20,8) ml/dk olduğu gözlenmiştir. Ortanca üstü grubunun GFR düzeyi ortalaması ortanca altı grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 38, Şekil 30)($p=0,154$).

Tablo 38. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyine Göre Güncel GFR Karşılaştırması

Serbest Testosteron	Sayı(n)	Z	p*
Ortanca Altı	17	-1,424	0,154
Ortanca Üstü	16		

*Mann-Whitney U Testi



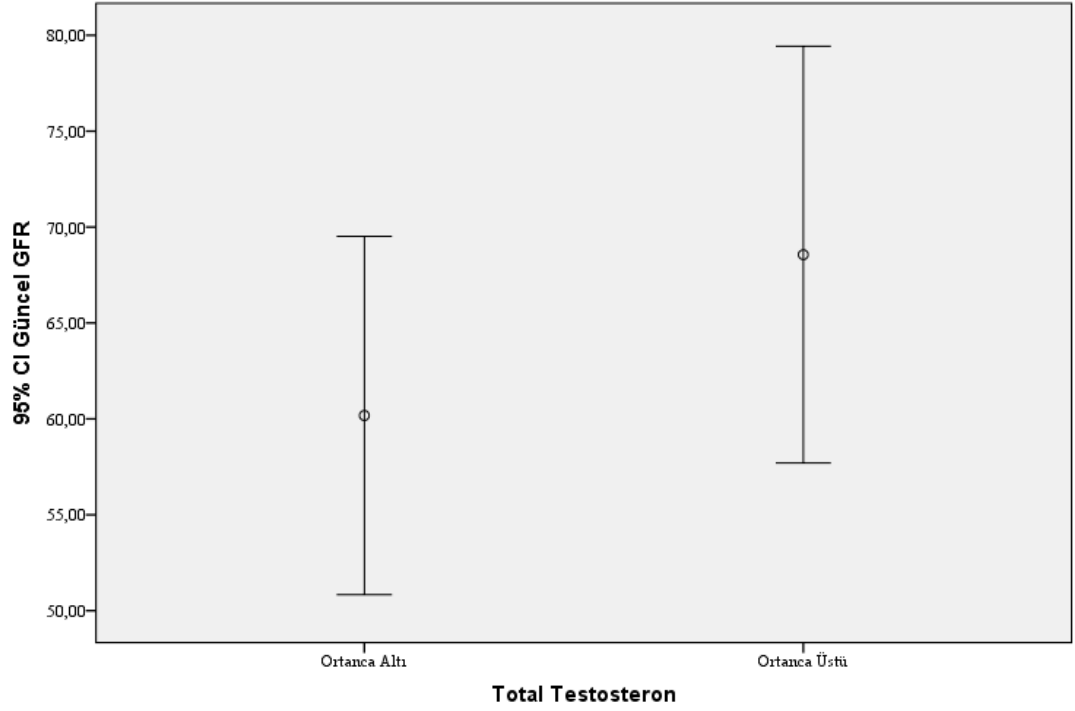
Şekil 30. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyine Göre Güncel GFR Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilmemiş hastalarda total testosteron seviyesine göre ortalama altı ve ortalama üstü gruplarında güncel GFR düzeyi karşılaştırmasına göre alt grupta bulunan 17 hastanın güncel GFR düzeyi ortalaması(standart sapma) 60,1(18,1) ml/dk iken üst grupta bulunan 16 hastanın GFR düzeyi ortalaması 68,5(20,3) ml/dk olduğu gözlenmiştir. Üst grubun GFR düzeyi ortalaması alt gruba göre daha yüksek olmakla birlikte aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 39, Şekil 31) (p=0,330).

Tablo 39. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Total Testosteron Düzeyine Göre Güncel GFR Karşılaştırması

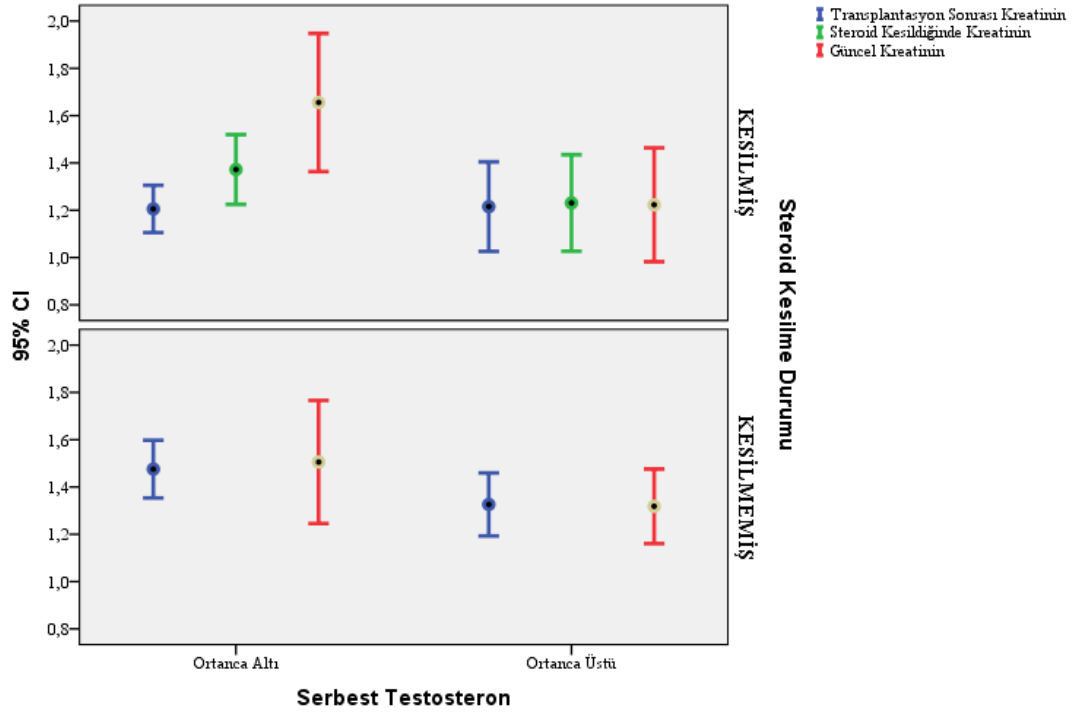
Total Testosteron	Sayı(n)	Z	p*
Ortalama Altı	17	-0,973	0,330
Ortalama Üstü	16		

*Mann-Whitney U Testi



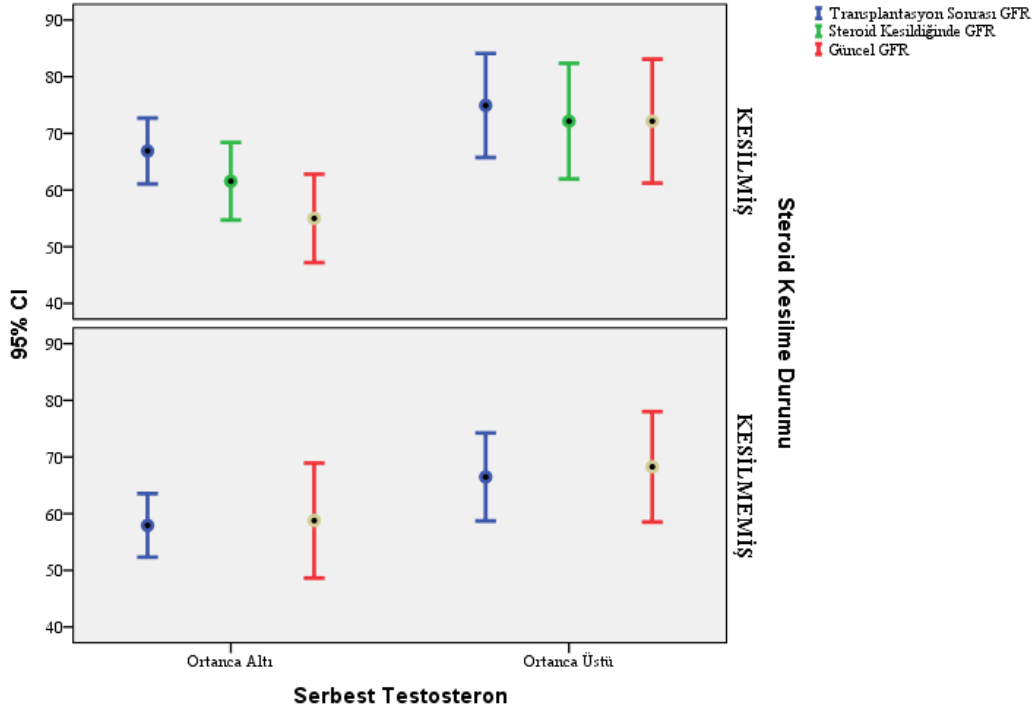
Şekil 31. Steroid Tedavisi Kesilmemiş Hastalarda Total Testosteron Düzeyine Göre Güncel GFR Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilmiş ve serbest testosteronu ortanca altında olan 15 hastanın transplantasyon sonrası, steroid tedavisi kesildiğinde ve güncel kreatinin değerlendirilmesi için yapılan analize göre bu 3 değer arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Aynı karşılaştırma serbest testosteronu ortanca üstünde olan 16 hasta için yapıldığında 3 değer arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p = 0,928$). Buna göre steroid tedavisi kesilen hastalarda serbest testosteronu ortancanın altında olan hasta grubunda güncel kreatinin değeri transplantasyon sonrası değerine göre artış gösterirken; ortanca üstünde olan hastalarda güncel kreatinin değeri ile transplantasyon sonrası kreatinin değeri arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmektedir (Şekil 32).



Şekil 32. Serbest Testosteron ve Steroid Tedavisi Kesilme Durumuna Göre Kreatinin Değerleri Karşılaştırması

Steroid tedavisi kesilmiş ve serbest testosteronu ortanca altında olan 15 hastanın transplantasyon sonrası, steroid tedavisi kesildiğinde ve güncel GFR değerlendirilmesi için yapılan analize göre bu 3 değer arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Aynı karşılaştırma serbest testosteronu ortanca üstünde olan 16 hasta için yapıldığında 3 değer arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p = 0,787$). Buna göre steroid tedavisi kesilen hastalarda serbest testosteronu ortancanın altında olan hasta grubunda güncel GFR değeri transplantasyon sonrası değerine göre azalırken; ortanca üstünde olan hastalarda güncel GFR değeri ile transplantasyon sonrası GFR değeri arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmektedir (Şekil 33).



Şekil 33. Serbest Testosteron ve Steroid Tedavisi Kesilme Durumuna Göre GFR Değerleri Karşılaştırması

Çalışmada bahsi geçen ölçümlerden güncel kreatinin ve GFR ölçümü, hastaların renal transplantasyonundan sonra ortalama 10 sene sonraki değerlerini yansıtmaktadır. Steroid tedavisi kesilen grubun güncel ölçümleri ile steroid tedavisinin kesildiği tarih arasında ise ortalama 5 sene bulunmaktadır.

5. TARTIŞMA

STEROİD KULLANAN VE KULLANMAYAN RENAL TRANSPLANTLI ERKEK HASTALARDA TESTOSTERON SEVİYESİ İLE GREFT FONKSİYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Son dönem böbrek yetmezliği morbidite ve mortalitesi çok yüksek bir hastalıktır ve hayatlarını optimal düzeyde sürdürebilmeleri için hastalara Renal Replasman Tedavisi (RRT) olarak isimlendirilen hemodiyaliz, periton diyalizi veya renal transplantasyon tedavilerinin uygulanması gerekir (7). SDBY'nin en ideal tedavisi, renal transplantasyondur (8).

Böbrek transplantasyonunda böbreğin sağlıklı bir şekilde fonksiyon görmesinin ve organ reddinin önlenmesinin başarılmasında en önemli koşul; uygun immünsüpresif tedavinin uygulanmasıdır. Steroidler, immünsüpresif ve antiinflamatuvar özellikleri yanında, akut rejeksiyon (AR) tedavisindeki etkinlikleri nedeniyle, renal transplantasyonun ilk günlerinden itibaren tüm tedavi rejimlerinin bir parçası olarak kullanılmaktadır (9). Ancak düşük doz içeren rejimlere rağmen, uzun dönem kullanımları çeşitli yan etkilere neden olmaktadır (10). En çok bilinen yan etkilerden bazıları; kilo artışı ve iştah artışı, hiperglisemi, ödem ve hipertansiyon, hiperlipidemi, osteoporoz, yüksek dozda enfeksiyon riski ve ayrıca artmış malignite insidansıdır (11,12).

Günümüzde böbrek naklinde, yeni immünsüpresif tedavilerin kullanıma girmesiyle ve steroidün özellikle yan etkileri ve uzun süreli steroid alımından kaynaklı morbidite nedeniyle klinisyenler tarafından steroid içermeyen immünosüpresif protokoller gündeme gelmektedir (11). Ancak transplantasyon sonrası steroid tedavisinin kesilmesiyle ilgili yapılan çalışmalarda akut rejeksiyonda önemli bir artış olduğu gösterilmiştir (12).

Geçmişte renal greft fonksiyonu üzerine etkileri açısından, alıcı, donör veya tedavi modaliteleri ile ilgili faktörler incelenmiştir.

Yapılan az sayıda çalışma, böbrek transplantasyonundan sonra, işlem sırasında testosteron eksikliğinin bağımsız olarak hastanın ve greftin daha düşük sağkalımı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (13).

Ayrıca lupus, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların kadınlarda daha fazla görülmesi testosteronun immünite üzerinde baskılayıcı etkisi olduğunu düşündürmektedir (163).

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran renal transplantasyon yapılmış erkek hastalarda, steroid tedavisi kesilmek zorunda kalmış hastalar ve steroid tedavisi almakta olan hastaların testosteron seviyesi ile greft fonksiyonu arasındaki ilişkinin incelenmesi planlanmıştır.

Vincenti ve ark'nın (82) çalışmasında steroid alanlarda ölçülen GFR steroid kesilenlerde ölçülen GFR ye göre anlamlı yüksek olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak steroid tedavisinin kesilme durumuna göre transplantasyon sonrası kan kreatinin düzeyi ve güncel kan kreatinin düzeyi ölçümleri ile hastaların kreatinin seyri değerlendirildiğinde steroid tedavisi kesilmiş olan grupta anlamlı bir artış meydana geldiği gözlenmektedir.

Serum testosteronu ve greft işlevi arasında bir ilişki olduğunu gösteren az sayıda yayın bulunmaktadır. Bir kalp nakli çalışmasında düşük testosteron ve allograft vaskülopati arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (158). Retrospektif bir çalışma transplant sırasında düşük testosteron seviyelerine sahip erkeklerde erken posttransplant dönemde greft sağkalımının önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (159). Shoskes ve ark.'nın (159) yapmış oldukları çalışmada erkek böbrek alıcılarında transplant sırasında düşük serum testosteron değerinin artmış mortalite ve greft kaybı riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bunların aksine Sezer ve ark.'nın (164) yapmış olduğu çalışmada ise greft fonksiyonu ile testosteron arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Bizim çalışmamızda steroid tedavisi kesilenlerin güncel kreatinin düzeyi ile serbest testosteron düzeyi arasında orta kuvvetli ve negatif yönlü korelasyon tespit edildi. Buna göre serbest testosteron seviyesi artarken güncel kan kreatinin değerleri azalmakta olduğu saptandı. Bu hastaların güncel kreatinin düzeyi ile total testosteron düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. Steroid tedavisi kesilen hastaların güncel GFR düzeyi ile serbest testosteron düzeyi arasında orta kuvvetli ve pozitif yönlü korelasyon saptandı. Buna göre serbest testosteron seviyesi artarken güncel GFR değerlerinin de artmakta olduğu görüldü. Bu hastalarda güncel GFR düzeyi ile total testosteron düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Steroid tedavisine devam edilen hasta grubunda ise testosteron seviyesinin greft fonksiyonuna katkı sağlamadığı görüldü.

Steroid tedavisi kesilmiş ve serbest testosteronu ortanca altında olan 15 hastanın transplantasyon sonrası, steroid tedavisi kesildiğinde ve güncel kreatinin/gfr değerlendirilmesi için yapılan analize göre bu 3 değer arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Aynı karşılaştırma serbest testosteronu ortanca üstünde olan 16 hasta için yapıldığında 3 değer arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Buna göre steroid tedavisi kesilen hastalarda serbest testosteronu ortancanın altında olan hasta grubunun güncel değerlerinde transplantasyon sonrası değerlere göre kreatininde artış ve GFR'de düşüş gözlenirken; ortanca üstünde olan hastalarda güncel değerler ile transplantasyon sonrası değerler arasında bir fark olmadığı gözlenmektedir. Yani serbest testosteron seviyesinin

yüksek oluşu, steroid tedavisi almayan hastalarda greft fonksiyonları üzerine koruyucu etki göstermektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Steroid tedavisi kesilmek zorunda olan renal transplantlı olgularda, serbest testosteron seviyesi yüksek olan grupta GFR'nin korunmuş olması; steroid kesilmesini gerektiren hastalarda serbest testosteron seviyesinin gelecekteki greft fonksiyonları hakkında fikir verebileceğini düşündürmektedir.

Literatür incelendiğinde testosteron seviyeleri ile renal fonksiyon arasında yeterli çalışma olmadığı görülmekte olup bizim çalışmamızın sonucunda steroid tedavisi kesilmek zorunda olan renal transplantasyon hastalarında endojen serbest testosteron seviyeleri yüksek seviyelerde ise renal fonksiyonlarının korunabildiği, endojen serbest testosteron seviyeleri düşük seviyelerde ise renal fonksiyonların korunamayarak kötüye gidebileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu konuyla ilgili daha çok hasta içeren çok merkezli çalışmaların yapılması literatüre daha net katkılar sağlayabilir. Steroid tedavisinin kesilmesi gereken vakalarda endojen testosteron seviyesine bakmak gelecekteki greft fonksiyonları için ışık tutabilir. Ayrıca steroidin yan etkilerinden kaçınmak adına gereğinde steroidi keserken daha rahat davranmamıza katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Yalçın AU, Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı. 4. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul. 2007;283-323.
2. Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz Ve Transplantasyon Registry 2009. İstanbul Türk Nefroloji Derneği Yayın. 2010;3-28.
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 24 Mayıs 2004;8(4):R204.
4. Tanrıverdi MH. Kronik böbrek yetmezliği. Konuralp Tıp Derg. 2010;2(2):27-32.
5. van Walraven C, Austin PC, Knoll G. Predicting potential survival benefit of renal transplantation in patients with chronic kidney disease. Cmaj. 2010;182(7):666-72.
6. Andre M, Huang E, Everly M, Bunnapradist S. The UNOS renal transplant registry: review of the last decade. Clin Transpl. 2014;1-12.
7. Anastasopoulos N-A, Duni A, Peschos D, Agnantis N, Dounousi E. The spectrum of infectious diseases in kidney transplantation: a review of the classification, pathogens and clinical manifestations. In Vivo. 2015;29(4):415-22.
8. Katabathina V, Menias CO, Pickhardt P, Lubner M, Prasad SR. Complications of immunosuppressive therapy in solid organ transplantation. Radiol Clin. 2016;54(2):303-19.
9. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. N Engl J Med. 1963;268(24):1315-23.
10. Koçak H, Dinçkan A, Demirbaş A. Böbrek nakli hastalarında steroid toksisitesi ve mikofenolat mofetil kullanımı. Türk Nefroloji Diyal Ve Transplant Derg. 2008;17:25-8.
11. Song T-R, Jiang Y-M, Liu J-P, Wang Z-L, Zeng J, Huang Z-L, vd. Steroid withdrawal or avoidance is safe in high-risk kidney transplants: A systematic review and meta-analysis. Kaohsiung J Med Sci. 2019;35(6):350-7.
12. Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 [a.yer 26 Aralık 2020];(8). Erişim adresi: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005632.pub3/full>
13. Lofaro D, Perri A, Aversa A, Aquino B, Bonofiglio M, La Russa A, vd. Testosterone in renal transplant patients: effect on body composition and clinical parameters. J Nephrol. 2018;31(5):775-83.
14. Moore KL, Dalley AF, Şahinoğlu K. Kliniğe yönelik anatomi. Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.
15. Erek E, Süleymanlar G, İliçin G, Biberoglu K, Ünal S. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları. İç Hastalık. 2003;2:1211-28.
16. Abernethy VE, Lieberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient. Crit Care Clin. 2002;18(2):203-22.
17. Li PKT, Burdmann EA, Mehta RL. Acute kidney injury: global health alert. Arab J Nephrol Transplant. 2013;6(2):75–81.

18. Lameire N, Biesen W V, Vanholder R. Acute renal failure Van Biesen W, Vanholder R. *Lancet*. 2005;365:417-30.
19. Biesen WV, Vanholder R, Lameire N. Defining Acute Renal Failure: RIFLE and Beyond. *Clin J Am Soc Nephrol*. 01 Kasım 2006;1(6):1314-9.
20. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury—epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(4):193.
21. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1448-60.
22. Horoz M, Özgür Ö. Akut böbrek yetmezliği. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2004;1(3):48-63.
23. Nolan CR, Anderson RJ. Hospital-acquired acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(4):710-8.
24. Brady H, Singer G. Acute renal failure. *Lancet*. 1995;346:1533-40.
25. Humes HD. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int*. 1988;33(4):900-11.
26. Çivilibal M, BY A. Güncel kılavuzlar eşliğinde akut böbrek hasarı. *Haseki Tıp Bül*. 2015;53(2):116-9.
27. Seyahi N, Özcan ŞG. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımlaması, Evrelemesi ve Epidemiyolojisi. *Kalender Gönüllü B, editör. Kronik Böbrek Hastalığına Güncel Yaklaşım. Türkiye Klin*. 2020;1.Baskı:1-6.
28. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, vd. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;3(1):5-14.
29. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (2012) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;(Suppl 2):1-138.
30. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, vd. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2016;11(7):e0158765.
31. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, vd. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862-71.
32. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.
33. Irmak H, Yardım N, Temel F, Keklik K. TÜRKİYE BÖBREK HASTALIKLARI ÖNLEME VE KONTROL PROGRAMI Eylem Planı 2018-2023. TC Sağlık Bakanl Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [İnternet]. Ankara 2018; Erişim adresi: www.hsgm.saglik.gov.tr
34. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. TÜRKİYE'DE NEFROLOJİ, DİYALİZ VE TRANSPLANTASYON. TC SAĞLIK Bakanl VE TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ ORTAK RAPORU. 2019;159.
35. Wald R, Bagshaw SM. The timing of renal replacement therapy initiation in acute kidney injury: is earlier truly better? *Crit Care Med*. 2014;42(8):1933-4.

36. Peters F, Westphal C, Kramer A, Westerman R. is the rise in the Prevalence of renal replacement Therapy at Older ages the Price for living longer? *Front Public Health*. 2018;6:138.
37. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, vd. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *The Lancet*. 2015;385(9981):1975-82.
38. U. S. Renal Data System, USRDS 2016 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 2016.
39. Lazarus JM, Denker BM, Owen WF. Hemodialysis. In: Brenner BM(ed.) *The Kidney*. WB Saunders Co. , Philadelphia-Pennsylvania, 1996, pp:2426-2427.
40. Stone WJ, Hakim RM. Therapeutic options in the management of end-stage renal disease. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S. *The Principles and Practice of Nephrology*. Mosby -Year Book, Inc. St.Louis- Missouri, 1995, pp: 652-654.
41. AKPOLAT T, UTAŞ C. Hemodiyaliz Hastalarında Sık Karşılaşılan Sorunlar. 2014; Erişim adresi: www.nefroloji.org.tr
42. Oygur DD, Altıparmak MR, Apaydın S, Pekpak M, Erek E, Serdengeçti K. Hemodiyaliz hastalarında yaşam süresi ve yaşam süresini etkileyen faktörler. *Türk Nefroloji Diyal Ve Transplant Derg*. 2003;12(1):52-60.
43. Trablus S. Acil Diyaliz Endikasyonları. İÜ Cerrahpafla Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri İç Hastalık Aciller. Mart 2002;257-63.
44. Lo WK, Kwan TH, Ho YW, Lee M, Cheng YY, Ng SY, vd. Preparing patients for peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2008;28(Supplement 3):S69-71.
45. François K, Bargman JM. Evaluating the benefits of home-based peritoneal dialysis. *Int J Nephrol Renov Dis*. 2014;7:447.
46. Lim WH, Dogra GK, McDonald SP, Brown FG, Johnson DW. Compared with younger peritoneal dialysis patients, elderly patients have similar peritonitis-free survival and lower risk of technique failure, but higher risk of peritonitis-related mortality. *Perit Dial Int*. 2011;31(6):663-71.
47. Gokal R, Mallick NP. Peritoneal dialysis. *The Lancet*. 1999;353(9155):823-8.
48. Consortium CKDP. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
49. Hamilton D. Kidney transplantation: A history. İçinde: *Kidney transplantation Principles and Practice Fourth edition* (Edited by Peter J Morris W B Saunders Company Philedelphia. Elsevier; 1994. s. 1-8.
50. Hamilton DN, Reid WA. Yu. Yu. Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg Gynecol Obstet*. 1984;159(3):289.
51. Huang Y, Samaniego M. Preemptive kidney transplantation: has it come of age? *Nephrol Ther*. 2012;8(6):428-32.
52. Dudley C, Harden P. Renal Association Clinical Practice Guideline on the assessment of the potential kidney transplant recipient. *Nephron*. 2011;118:c209.
53. Escobedo W. Kidney Transplantation. In: Cupples S, Lerret S, McCalmont V, Ohler L, eds. *Core Curriculum for Transplant Nurses*. 2nd ed. China: Wolters Kluwer; 2017. p.617-59.

54. Kanellis J, Mulley W. Evaluation and preoperative management of kidney transplant recipient and donor. *İçinde: Comprehensive Clinical Nephrology*. Elsevier; 2010. s. 1142-53.
55. Mandel EI, Tolkoff-Rubin NE. Recipient Selection. In: Klein AA, Lewis CJ, Madesn JC, eds. *Organ Transplantation A Clinical Guide*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2011.
56. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, vd. 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.
57. Pieloch D. Kidney Transplantation. *İçinde: Burrowes JD, Kovesdy CP, Byham-Gray LD, editörler. Nutrition in Kidney Disease [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [a.yer 17 Aralık 2020]. s. 325-44. (Nutrition and Health). Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-44858-5_18*
58. ELDEGEZ CU, SEYHUN Y. Türkiye’de ve Dünyada Transplantasyonun Tarihçesi. *Türkiye Klin Genel Cerrahi-Özel Konular*. 2013;6(1):1-6.
59. Global Observatory on Donation and Transplantation. [İnternet]. 2018 [a.yer 18 Aralık 2020]. Erişim adresi: <http://www.transplant-observatory.org/download/6732/>
60. Baker RJ, Watson CJ. Renal transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 2019;47(10):625-35.
61. White-Williams C. Management of Clients Requiring Transplantation. In: Black JM, Hokanson Hawks J, eds. *Medical Surgical Nursing: Clinical Management for Positive Outcomes*. 7th ed. Missouri: Elsevier Saunders; 2005. p.2425-42.
62. Dahl H. Assessment of Nutritional Status in Kidney Transplant Patients at Haukeland University Hospital. *The University of Bergen*; 2017.
63. ALTINTEPE L. Böbrek Naklinde Kardiyovasküler Hastalıklar, Hipertansiyon ve Dislipidemi. *Türkiye Klin Nefroloji-Özel Konular*. 2010;3(2):84-93.
64. Akbar SA, Jafri SZH, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complications of Renal Transplantation. *RadioGraphics*. 01 Eylül 2005;25(5):1335-56.
65. Dionigi, P. ve Alessiani, M. (2017). Nutrition of the Kidney Transplant Recipients, *Kidney Transplantation, Bioengineering, and Regeneration*, Chapter 48;677-83.
66. Salifu MO, Tedla F, Aytug S, Hayat A, McFarlane SI. Posttransplant diabetes and hypertension: Pathophysiologic insights and therapeutic rationale. *Curr Diab Rep*. 2008;8(3):221-7.
67. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, vd. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):1071-81.
68. Byham-Gray LD, Burrowes JD, Chertow GM. *Nutrition in kidney disease*. Springer Science & Business Media; 2014.
69. Araki M, Flechner SM, Ismail HR, Flechner LM, Zhou L, Derweesh IH, vd. Posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients receiving calcineurin or mTOR inhibitor drugs. *Transplantation*. 2006;81(3):335-41.
70. Shirali AC, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):491-504.
71. Seyahi, N. (2016). Posttransplant Kardiyovasküler Sorunlar, Editör: Türkmen A, *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri, Türk Nefroloji Derneği, Ankara*, s:115-120.

72. Marcén R. Cardiovascular risk factors in renal transplantation—current controversies. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(suppl_3):iii3-8.
73. Perico N, Codreanu I, Caruso M, Remuzzi G. Hyperuricemia in kidney transplantation. İçinde: *Hyperuricemic Syndromes: Pathophysiology and Therapy*. Karger Publishers; 2005. s. 124-31.
74. Çelik, A. Ve Yıldız, S. (2016). Posttransplant Maligniteler, Editör: Türkmen A, *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri*, Türk Nefroloji Derneği, Ankara, s:141-145.
75. Baker RJ, Watson CJ. *Renal transplantation*. PA The US: Elsevier Inc: 2018: 497-06.
76. Humar A, Johnson EM, Payne WD, Wrenshall L, Sutherland DE, Najarian JS, vd. Effect of initial slow graft function on renal allograft rejection and survival. *Clin Transplant*. 1997;11(6):623-7.
77. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gillingham K, Payne WD, Matas AJ. Risk factors for slow graft function after kidney transplants: a multivariate analysis. *Clin Transplant*. 2002;16(6):425-9.
78. Perl J, Bargman JM, Davies SJ, Jassal SV. Clinical outcomes after failed renal transplantation—does dialysis modality matter? İçinde: *Seminars in dialysis*. Wiley Online Library; 2008. s. 239-44.
79. Figueiredo A, Moreira P, Parada B, Nunes P, Macário F, Bastos C, vd. Risk Factors for Delayed Renal Graft Function and Their Impact on Renal Transplantation Outcome. *Transplant Proc*. 01 Ekim 2007;39(8):2473-5.
80. Koçak H. Posttransplant Erken Dönem Medikal Komplikasyonlar, Editör: Türkmen A. İçinde: *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri*. Ankara: TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ; 2016. s. 59-64.
81. Haberal M, *Transplantasyonu GHB*. Temel Cerrahi (Sayek İ, ed). 2'nci baskı. Ank Güneş Kitabevi. 1996;1:690-712.
82. Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, Hauser IA, Walker RG, Griny J. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2008;8:307-16.
83. Kable T, Lucan M, Nicita G, Sells R. Böbrek Transplantasyon Kılavuzu [İnternet]. European Association of Urology; 2006. Erişim adresi: <https://www.uroturk.org.tr/urolojiData/Document/135201415304-RenalTransplantation.pdf>
84. Kasiske BL. Long-term posttransplantation management and complications. *Handb Kidney Transplant* 3a Ed Phila Lippincott Williams Wilkins. 2001;182-220.
85. Choi J, Chandraker A. Immunologic Risk Assessment and Approach to Immunosuppression Regimen in Kidney Transplantation. *Clin Lab Med*. 2019;39(4):643-56.
86. Welsh KI, Bunce M. HLA typing, matching and crossmatching in renal transplantation. *Kidney Transplant*. 2001;135-58.
87. Gjertson DW. Impact of delayed graft function and acute rejection on graft survival. İçinde: *Transplantation proceedings*. 2002.
88. Hostetter TH. Chronic transplant rejection. *Kidney Int*. 1994;46(1):266-79.
89. Lobo PI, Spencer CE, Stevenson WC, Pruett TL. Evidence demonstrating poor kidney graft survival when acute rejections are associated with IgG donor-specific lymphocytotoxin. *Transplantation*. 1995;59(3):357-60.

90. Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, vd. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(10):2208-14.
91. Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(1):167-81.
92. Porter KA, Thomson WB, Owen K, Kenyon JR, Mowbray JF, Peart WS. Obliterative vascular changes in four human kidney homotransplants. *Br Med J.* 1963;2(5358):639.
93. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Gruessner RW, Sutherland DE, vd. A third kidney transplant: cost-effective treatment for end-stage renal disease? *Clin Transplant.* 1996;10(6 I):516-20.
94. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, vd. Banff'05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant.* 2007;7(3):518-26.
95. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003;349(24):2326-33.
96. Arik N. Nefropati. İçinde: Nefroloji. Deniz Matbaası. İstanbul; 2001. s. 103-7.
97. Cosio FG, Grande JP, Larson TS, Gloor JM, Velosa JA, Textor SC, vd. Kidney allograft fibrosis and atrophy early after living donor transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5(5):1130-6.
98. GÜNGÖR Ö, ALP A, PEMBEGÜL İ, TOKGÖZ B. Böbrek Naklinde Kullanılan Yeni İmmünsüpresif İlaçlar. *Türk Nefroloji Diyal Ve Transplant Derg.* 2017;26(3):239-45.
99. Hardinger KL, Brennan DC, Klein CLM. Maintenance Immunosuppressive Therapy. In: Kirk AD, Knechtle SJ, Larsen CP, Madsen JC, Pearson TC, Webber SA, eds. *Textbook of Organ Transplantation.* United Kingdom: Wiley-Blackwell Publishing; 2014. Volume 2 p.1105-16.
100. Menon MC, Murphy B. Maintenance immunosuppression in renal transplantation. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(4):662-71.
101. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *The Lancet.* 1999;353(9158):1083-91.
102. Trevitt R, Dunsmore V, Murphy F, Piso L, Perriss C, Englebright B, vd. PRE-AND POST-TRANSPLANT CARE: NURSING MANAGEMENT OF THE RENAL TRANSPLANT RECIPIENT: PART 2. *J Ren Care.* 2012;38(2):107-14.
103. Sprangers B, Nair V, Launay-Vacher V, Riella LV, Jhaveri KD. Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. *Clin Kidney J.* 2018;11(3):315-29.
104. Gaber AO, First MR, Tesi RJ, Gaston RS, Mendez R, Mulloy LL, vd. 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.
105. Taşkıran E, Erbaş O, Akar H. Böbrek naklinde kullanılan immünsüpresif tedaviler. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplant Derg.* 2016;1(1):48-52.
106. Prasad SA, Kasiske BL, Curtis JJ, et al. Infectious complications posttransplantation. 2005; <http://www.medscape.com/viewprogram/4392>.

107. Kolpak S, Mehler P. Medical issues in treating renal transplant patients. *Hosp Pract.* 2001;36(6):50-6.
108. Husain S, Singh N. The impact of novel immunosuppressive agents on infections in organ transplant recipients and the interactions of these agents with antimicrobials. *Clin Infect Dis.* 2002;35(1):53-61.
109. Kansu E. İmmünosüpresif ajanların genel özellikleri ve etki mekanizmaları. *ANKEM Derg* 2002; 16: 194-8.
110. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 23 Aralık 2004;351(26):2715-29.
111. Bergan S, Rugstad HE, Bentdal Ø, Sødal G, Hartmann A, Leivestad T, vd. Monitored high-dose azathioprine treatment reduces acute rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation.* 1998;66(3):334-9.
112. Rossi SJ, Schroeder TJ, Hariharan S, First MR. Prevention and management of the adverse effects associated with immunosuppressive therapy. *Drug Saf.* 1993;9(2):104-31.
113. Çakır Ü. POSTTRANSPLANT ERKEN DÖNEMDE İMMÜNSÜPRESİF İLAÇ YÖNETİMİ. İçinde: *Transplantasyon Nefrolojisi-Pratik Uygulama Önerileri.* Ankara: TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ; 2016. s. 51-7. (Bölüm 6).
114. Sayegh MH, Chandraker A. Transplantation immunobiology. MW Taal GM Chertow PA Marsden K Skorecki ASL Yu BM Brenner Brenner Rector's Kidney Expert Consult. 2011;2468-90.
115. Srinivas TR, Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche H-U. The impact of mycophenolate mofetil on long-term outcomes in kidney transplantation. *Transplantation.* 2005;80(2S):S211-20.
116. Pinto PS, Silva FJ, Munch E, Chaoubah A, Bastos RV, Andrade LCF, vd. Inadequabilidade da creatinina sérica na identificação precoce da disfunção renal. *J Bras Nefrol.* 2004;26(4):196-201.
117. Dursun B, Taş MY. Böbrek hasarı göstergeleri ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi (kreatinin ölçümünü etkileyen faktörler, glomerüler filtrasyon hızı ölçüm yöntemleri). *Kalender Gönüllü B, editör. Kronik Böbrek Hastalığına Güncel Yaklaşım.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.12-20.
118. Shannon JA, Smith HW. The excretion of inulin, xylose and urea by normal and phlorizinized man. *J Clin Invest.* 1935;14(4):393-401.
119. Oliveira CMC de, Mota MU, Mota RS, Nóbrega JO, Melo DS, Vieira AS, vd. Prevalence and staging of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2009;23(5):628-36.
120. Kidney Disease, Improving global outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transpl.* 2009;9(Suppl 3):S1-155.
121. Hohage H, Kleyer U, Brückner D, August C, Zidek W, Spieker C. Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Nephron.* 1997;75(2):160-5.
122. Roodnat JI, Mulder PGH, Rischen-Vos J, Van Riemsdijk IC, Van Gelder T, Zietse R, vd. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation.* 2001;72(3):438-44.

123. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, de Francisco AL, Cotorruelo JG, de Castro SS, vd. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation*. 2002;73(8):1345-8.
124. Tisher CC. Clinical indications for kidney biopsy. In renal pathology: with clinical and functional correlations. In: Tisher CC, Brenner BM, editors. Section edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1994.p.75.
125. Parikh SV, Haddad NJ, Hebert LA. Retarding progression of kidney disease. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Elsevier; 2018. p. 924-34.
126. Colvin RB, Cornell ID, Chang A, Farris AB, Seshan SV, Meehan SM, et al. Diseases of the renal allograft. In: Colvin RB, Chang A, Farris AB, Kambham N, Cornell ID, Meehan SM, et al. eds. *Diagnostic Pathology Kidney Diseases*. 1st ed. Amirsys Elsevier; 2016. p.938-1083.
127. Gray DW, Richardson A, Hughes D, Fuggle S, Dunnill M, Higgins R, vd. A prospective, randomized, blind comparison of three biopsy techniques in the management of patients after renal transplantation. *Transplantation*. 1992;53(6):1226-31.
128. NAST CC, ZUO X-J, PREHN J, DANOVITCH GM, WILKINSON A, JORDAN SC. Gamma-interferon gene expression in human renal allograft fine-needle aspirates. *Transplantation*. 1994;57(4):498-501.
129. Nিকেলেইট VM, Colvin RB. Renal Transplant Pathology. In: Jennette JC, Olson JL, Silva FG, D'Agati VD, eds. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. p.1321-459.
130. Nadasdy T, Satoskar A, Nadasdy G. Pathology of Renal Transplantation. In: Zhou XJ, Iaszik ZG, Nadasdy T, D'Agati V, eds. *Silva's Diagnostic Renal Pathology*. 2nd ed. Cambridge university Press; 2018. p.583- 628.
131. Agnes BF, Kashgarian M. Renal Transplantation. *Diagnostic atlas of renal pathology*. (Houston M, ed). 1st edition. Elsevier Sanders; 2005. 399-422 s.
132. Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C, vd. A 2018 reference guide to the Banff classification of renal allograft pathology. *Transplantation*. 2018;102(11):1795-814.
133. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, vd. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant*. 2018;18(2):293-307.
134. Gürses İ. Böbrek tansplantasyon patolojisi. Seyahi N, Trabulus S, editörler. *Renal Transplantasyon*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.100-6.
135. YAZICI B, AKGÜN A. Transplante Böbreğin Değerlendirilmesinde Sintigrafi. *Turk Klin Nucl Med-Spec Top*. 2017;3(1):33-9.
136. Rigsby CM, Burns PN, Weltin GG, Chen B, Bia M, Taylor KJ. Doppler signal quantitation in renal allografts: comparison in normal and rejecting transplants, with pathologic correlation. *Radiology*. 1987;162(1):39-42.
137. Brian MD, Alexander SI. Rejection of the Kidney Allograft. *N Engl J Med*. 2010;363:1451-62.

138. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. *Comprehensive Clinical Nephrology*. C. 6 Edition. Elsevier; 2019.
139. Knudsen PJ, Dinarello CA, Strom TB. Glucocorticoids inhibit transcriptional and post-transcriptional expression of interleukin 1 in U937 cells. *J Immunol*. 1987;139(12):4129-34.
140. Zanker B, WALZ G, Wieder KJ, Strom TB. Evidence that glucocorticosteroids block expression of the human interleukin-6 gene by accessory cells. *Transplantation*. 1990;49(1):183-5.
141. İmmün Sistem Bozuklukları ve İmmünomodulator İlaçlar. Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 10. baskı, S416.
142. Ojo AO, Meier-Kriesche H-U, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, vd. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation*. 2000;69(11):2405-9.
143. HRICIK DE, ALMAWI WY, STROM TB. Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. *Transplantation*. 1994;57(7):979-89.
144. Meier-Kriesche H-U, Ojo AO, Arndorfer JA, Magee JC, Cibrik DM. Mycophenolate mofetil decreases the risk for chronic renal allograft failure. *İçinde: Transplantation proceedings*. 2001. s. 1005-6.
145. Oymak O, Tokgöz B, Taşkan H, Doğukan A. RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA PULSE METİLPREDNİZOLON TEDAVİSİ. *Türk Nefroloji Diyal Ve Transplant Derg Off J Turk Soc Nephrol*. 2002;11(2):116-20.
146. Mussche MM, Ringoir SMG, Lameire NN. High intravenous doses of methylprednisolone for acute cadaveric renal allograft rejection. *Nephron*. 1976;16(4):287-91.
147. Veenstra DL, Best JH, Hornberger J, Sullivan SD, Hricik DE. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(5):829-39.
148. Lerut JP. Avoiding steroids in solid organ transplantation. *Transpl Int*. 2003;16(4):213-24.
149. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*. 2006;82(5):603-11.
150. Nevins TE, Kruse L, Skeans MA, Thomas W. The natural history of azathioprine compliance after renal transplantation. *Kidney Int*. 2001;60(4):1565-70.
151. Ahsan N, Hricik D, Matas A. Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil--a prospective randomized study. *Steroid Withdrawal Study Group Transplant*. 1999;68(12):1865-74.
152. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Testosterone: action, deficiency, substitution*. Cambridge University Press; 2012.
153. Karagüzel E. *Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi*. 1. Baskı. İstanbul, İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic.Ltd. Şti., 2013; 79–86.
154. Freeman DA, Rommerts FFG. Regulation of Leydig cell cholesterol transport. In Payne, A.H. Hardy, M.P. Russell, L.D. (Eds). *The Leydig Cell*. 1996;231-40.
155. Coffey, D.S. Androgen action and the sex accessory tissues. In Knobil, E. Neill (Eds). *The Physiology of Reproduction* (1988), Raven Press, New York: 1081-1119.
156. Katzung B, Trevor A. *Pharmacology*; Appleton&Lange. Int Ed. 1993;

157. Kadioğlu A, ayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, vd. Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi. Kendirci M Miroğlu C Varikozel Patofizyolojisi İstanbul Türk Androloji Derneği Yayın. 2004;427-46.
158. Carrero JJ, Stenvinkel P. The vulnerable man: impact of testosterone deficiency on the uraemic phenotype. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(11):4030-41.
159. Snyder G, Shoskes DA. Hypogonadism and testosterone replacement therapy in end-stage renal disease (ESRD) and transplant patients. *Transl Androl Urol*. 2016;5(6):885.
160. Mitchell R, Bauerfeld C, Schaefer F, Schärer K, Robertson WR. Less acidic forms of luteinizing hormone are associated with lower testosterone secretion in men on haemodialysis treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(1):65-73.
161. Palmer B. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:1381-8.
162. Turner HE, H. Wass JA. Gonadal function in men with chronic illness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(4):379-403.
163. Trigunaite, A., Dimo, J., & Jørgensen, T. N. (2015). Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cellular immunology*, 294(2), 87-94.
164. Sezer S, Tural E, olak T, Uyanık S, Haberal M. Hand-Grip Strength Is Associated With Serum Testosterone and Albumin Levels in Male Kidney Transplant Recipients. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2018;16(Suppl 1):75-9.