



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

**BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA  
KRONİK REJEKSİYON GELİŞİMİNDE VİTAMİN D  
VE VİTAMİN D RESEPTÖR DÜZEYİNİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuba VURAL**

**Antalya, 2018**



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

**BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA  
KRONİK REJEKSİYON GELİŞİMİNDE VİTAMİN D  
VE VİTAMİN D RESEPTÖR DÜZEYİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuba VURAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

Antalya, 2018

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından  
TTU-2017-2722 Proje No ile desteklenmiştir.

## TEŐEKKÜR

Tezimin her türlü aŐamasında bana yardımcı olan Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR ve Prof. Dr. Sadi KÖKSOY hocalarıma teşekkürü borç bilirim.



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>	<b>v</b>
<b>Şekiller Dizini</b>	<b>vi</b>
<b>Tablolar Dizini</b>	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evreleme	3
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi	5
2.3. Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri	8
2.4. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi	8
2.5. Kronik Böbrek Hastalığı Kliniği	9
2.6. Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisi ve Takibi	12
2.7. Son Dönem Böbrek Hastalığı Tedavisi	13
2.8. Böbrek Nakli Alıcı Adayının Değerlendirilmesi	15
2.9. Böbrek Nakli İçin Kontrendikasyonlar	17
2.10. Kadavra Böbrek Vericisinin Özellikleri	18
2.10.1. Canlı böbrek vericisinin özellikleri	18
2.10.2. Böbrek nakli öncesi immünolojik değerlendirme ve immünyüpresyon	19
2.10.3. Böbrek nakli sonrası greft sağ kalımını etkileyen faktörler	21
2.11. Transplantasyon İmmünolojisi	22
2.12. Böbrek Naklinde Rejeksiyon Tipleri	28
2.13. Vitamin D	37
2.14. Vitamin D'nin İmmünite Üzerine Etkisi	42
2.15. D Vitamininin Greft Fonksiyonları Üzerine Olan Etkisi	48
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>50</b>
3.1. Olgular	50
3.2. Laboratuvar Ölçümleri	51
3.3. İstatistiksel Analiz	53

<b>4. BULGULAR</b>	<b>54</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>60</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>67</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>70</b>
<b>8. ABSTRACT</b>	<b>73</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>76</b>



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACE</b>	Anjiotensin Converting Enzim
<b>ATG</b>	Anti-Timosit Globulin
<b>CKD EPI</b>	Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration
<b>CREDIT</b>	Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>FasL</b>	Fas Ligandı
<b>GFH</b>	Glomeruler Filtrasyon Hızı
<b>HLA</b>	Doku Uyum Antijeni
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	İnterferon Gamma
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>KBH</b>	Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KDIGO</b>	Böbrek Hastalığı Global Sonuçların İyileştirilmek Hedefli Uluslararası Kılavuz
<b>KDOQI</b>	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
<b>LCM</b>	Lenfosit Cross Match
<b>MDRD</b>	Modification of Diet in Renal Disease
<b>MMF</b>	Mikofenolat Mofetil
<b>NHANES</b>	Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması Kısaltması
<b>NK</b>	Doğal Öldürücü
<b>OKT3</b>	Diğer adı Muromonab olup, CD3 reseptörünü hedef alan monoklonal antikor
<b>PPI</b>	Proton Pompa İnhibitörleri
<b>PRA</b>	Panel Reaktif Antikor
<b>SDBH</b>	Son Dönem Böbrek Hastalığı
<b>Tc</b>	Sitotoksik T Lenfositleri
<b>TND</b>	Türk Nefroloji Derneği
<b>USG</b>	Ultrasonografi
<b>VDR</b>	Aktif Vitamin D Reseptörü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Türkiye’de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı	8
2.2.	Alloantijenin direkt ve indirekt yoldan sunumu	22
2.3.	T lenfositlerin alloantijene karşı yanıtında sinyal yolları (sinyal 1-2-3)	23
2.4.	Ko-stimülatörlerin moleküllerin T lenfosit aktivasyonundaki rolü	24
2.5.	Aktif D vitamini oluşumu	38
2.6.	VDR aktivasyon şeması	42
2.7.	D vitaminin böbreği koruyucu etkisinin mekanizması	49

## TABLOLAR DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albuminüri kategorileri	4
2.2. Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbuminüri ve kronik böbrek hastalığı prevalansları	7
2.3. Kronik böbrek hastalığında gelişen klinik ve semptomlar	10
2.4. Kronik (idame) hemodializ endikasyonları	14
2.5. Böbrek nakli mutlak kontrendikasyonları	17
2.6. Böbrek nakli rölatif kontrendikasyonları	18
2.7. Akut T hücre aracılı (sellüler) rejeksiyon BANF 2013 kriterleri	31
2.8. Akut antikor aracılı rejeksiyon BANF 2013 kriterleri	31
2.9. Kronik rejeksiyon BANF 2013 sınıflaması	33
4.1. Grupların demografik özelliklerine göre karşılaştırılması	54
4.2. Hasta kontrol ve hasta grubunun transplantasyon öncesi klinik özelliklerine göre karşılaştırılması	54
4.3. Grupların transplantasyona ilişkin özellikleri ve biyokimyasal değerleri açısından karşılaştırılması	55
4.4. Grupların D vitaminine ilişkin özellikler yönünden karşılaştırılması	56
4.5. Hasta gruplarında vitamin D düzeyleri ile immün hücrelerdeki vitamin D reseptör düzeylerinin ilişkileri, Pearson korelasyon analizleri	59

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) Evre 5, ülkemizde ve dünyada insidansı her geçen yıl artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Evre 5 KBH hastalarını için en iyi tedavi seçeneği günümüz koşullarında böbrek naklidir. Böbrek nakli sonrası hastaların yaşam kalitesi artmakta ve mortalite ve morbidite oranları ciddi anlamda azalmaktadır (1).

Böbrek nakli sonrası greft sonuçları, nakil öncesi ile karşılaştırıldığında kısa sürede anlamlı kabul edilecek gelişme sağlasa da uzun dönem takip sonuçları halen hekimi memnun edici düzeyde değildir. Böbrek nakli sonrası ortaya çıkan başlıca problemler; akut, kronik rejeksiyon ve kullanılan immunsüpresif ilaca bağlı gelişen yan etkilerdir. Böbrek naklinde başarı oranı, son 50 yılda allogreft rejeksiyonu gelişmesinde immun sistemin rolünün anlaşılması, greft kaybının altında yatan mekanizmaların anlaşılması, yeni immunsüpresif ajanların tedavi protokollerine girmesiyle artmıştır.

Alıcının genetik olarak tam uyumlu olmayan vericinin antijenlerine karşı geliştirdiği immun yanıt kontrol altına alınamazsa, greft rejeksiyonu gelişebilir.

Akut rejeksiyonun gelişmesinden sorumlu başlıca hücreler T lenfositleri olup; alloantijeni nasıl tanıdıkları ve tanınması için gerekli yardımcı kostimülatör moleküller ve sitokinlerin etkileri, yakın zamanda yapılan çalışmalar sonucu açıklığa kavuşmuştur (2).

Kronik rejeksiyon ise; nakil sonrası birkaç ay ile yıllar arasında gelişen, takiplerde serum kreatinin düzeyinde artma, proteinüri ve hipertansiyon gibi klinik bulguların gelişmesi üzerine düşünülen bir tanıdır. Böbrek biyopsisi ile patolojik olarak tanısı kesinleştirilebilir.

Kronik rejeksiyon gelişmesi üzerinde gerek immünolojik gerek immünolojik olmayan faktörler rol oynar. İmmünolojik faktörler; HLA uyumsuzluğu, immunsüpresif tedavinin yetersiz olması, akut rejeksiyon, kronik hücre aracılı ya da humoral rejeksiyondur. İmmünolojik olmayan faktörler ise; hiperürisemi, hiperlipidemi, hipertansiyon, viral infeksiyonlar, kalsinörin inhibitörlerinin nefrotoksik etkileridir (3).

Son 10 yılda, böbrek nakli sonrası greft sağ kalımını arttırmaya yönelik tedaviler üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

D vitamini immunmodölatör olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Aşırı inflamatuvar yanıtı önler (5). Ayrıca Tip 2 Diabetes Mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar, kanser, otoimmun hastalık ve infeksiyon riskini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kemik dışı pek çok doku ve organda otokrin, parakrin etkileri olduğu bulunmuştur (4,5).

Bazı insan ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda kalsitriölün greft fibrozisini azaltarak greft sağ kalımı arttırdığı ve greft fonksiyonlarını iyileştirildiği gösterilmiştir (6,7). Düzenli D vitamini desteği alan kişilerin glomerüler filtrasyon hızının almayanlara göre daha iyi olduğu bugüne kadar yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (8,9)

Bu çalışmadaki amacımız; böbrek nakli alıcılarının D vitamini düzeyleri, D vitamin reseptör düzeyleri ile greft fonksiyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evreleme

Kronik Böbrek Hastalığı; 3 ay ve daha uzun süredir devam eden böbreğin yapısal ya da fonksiyonel anormalliklerdir. Diğer bir ifade ile; böbrek hasarı olsun ya da olmasın en az 3 aydır glomeruler filtrasyon hızının  $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$  altında olmasıdır ya da en az 3 aydır günde 30 mg ve üzerinde idrarda albümin atılımının tespit edildiği böbrek hasarıdır (10).

Böbrek hasarı belirteçleri; albuminüri, idrar sedimenti anormallikleri (eritrosit silendirleri, lökosit silendirleri vb.), tübüler bozukluklar nedeniyle elektrolit ve dansite bozuklukları, histolojik bozukluklar, görüntüleme ile saptanan yapısal anormallikler ve böbrek transplantasyon öyküsüdür.

Böbrek hasarı belirteci yokluğunda, GFH  $60-90 \text{ ml/dk/m}^2$  (G1, G2) ise kronik böbrek hastalığı kriterini karşılamaz.

Albuminüri böbrek hasarını göstermede klinik uygulamada çok sık kullanılmaktadır. Albuminüri makromoleküllere artan glomerül geçirgenliğini göstermektedir (11). Albuminüri hesabı için spot idrarda albümin/kreatinin oranı kullanılır ve 30 mg/gün üzeri anormal kabul edilir (12,13).

Albuminüri primer böbrek hastalığına bağlı olabileceği gibi, sistemik bir hastalığın böbrek tutulumuna da bağlı olabilir.

Albuminüri, diyabetik nefropatinin en erken klinik bulgusudur. Albuminüri diyabetik olmayan kişilerde KBH için erken bir belirteç olabileceği gibi, kardiyovasküler hastalık (KVH) için de bir risk faktörüdür.

Ayrıca albuminüri yaygın damar endotel disfonksiyonu gösteren genel bir belirteçtir. Albuminüri; hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı varlığında görülebilmektedir. Çünkü bu hastalıklar ve risk faktörleri, endotel disfonksiyonu yapmaktadırlar.

2002'de yayınlanan KDOQI Kılavuzunda KBH sadece GFH evrelemesine göre tanımlanır. GFH'dan bağımsız olarak yüksek albuminüri seviyelerinin genel mortalite, kardiyovasküler mortalite, ABH, KBH progresyonu ve SDBH riskinde artışa neden olduğu 10 yıl boyunca yapılan çalışmalar sonucunda görülmüştür ve

albuminüri evrelemesinin de eklenmesi ile 2012 KDIGO Kılavuzu oluşturulmuştur.

**Tablo 2.1.** 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albuminüri kategorileri.

<b>GFH Evreleri</b>	<b>GFH (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Tanımlar</b>
G1	90 ve üzeri	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	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
<b>Albuminüri Evreleri</b>	<b>Albuminüri (mg/gün)</b>	<b>Tanımlar</b>
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

KDIGO 2012 kılavuzunda geçen albuminüri, KBH tanımının bir parçasıdır. Çünkü yapılan çalışmalarda günde 30 mg üzerinde albuminürisi olan bireylerin benzer GFH'na sahip düşük albuminürisi (30 mg/gün) olan bireylere göre akut böbrek hasarı gelişme riskinin, KBH progresyon riskinin, son dönem böbrek hastalığı gelişme riskinin, kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (14-18). 30-299 mg/gün albuminürisi ve GFH'ı 90-105 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanlarda SDBH riski; benzer GFH'ı olup, 30 mg/gün altında albuminürisi olanlara göre 11 kat daha yüksek bulunmuştur.

GFH'ı 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> altında olan ve normal albuminürisi (30 mg/gün altında) kişilerin ABH, SDBH, KBH progresyonu, kardiyovasküler mortalite, tüm nedenlere bağlı mortalite riski; eGFH'ı 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> üzerinde olan ve normal albuminürisi olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (14-18).

GFH'nin anormal albuminüri olmaksızın izole azalması ile tüm nedenlere bağlı mortalite, SDBH, kardiyovasküler mortalite, KBH progresyonu arasındaki ilişki yapılan metaanalizler sonucunda 65 yaş üzeri ile daha genç grup arasında benzer bulunmuştur (14,19).

Yine yapılan geniş çaplı bir metanalizde cinsiyet, ırk, hipertansiyon, diyabet gibi komorbitelere bağlı oluşturulan farklı risk grupları arasında genel mortalite, kardiyovasküler mortalite oranı ve SDBH gelişme riski karşılaştırılmıştır. Görece risk, düşük GFH ve daha yüksek albuminüriye bağlı sahip düşük risk grubunda (kadınlar, beyazlar, hipertansif olmayanlar, diyabetik olmayanlar, Asyalılar) daha yüksek bulunmuştur (20-23). Bu çalışma da bize KBH tanımı için aynı ölçütlerin cinsiyet, ırk, komorbite gözetmeksizin kullanılabilceğini göstermiştir.

## **2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi**

Kronik Böbrek Hastalığı; tüm dünya çapında önemli bir halk sağlığı problemidir. Tıbbi bakımdan yararlanan SDBH sayısı 1973 yılında 10.000 iken, 2013 yılına kadar 661.648'e yükselmiştir (24,25).

Bu artışın kesin nedeni bilinmemekle beraber; dünya nüfusunun demografik özelliklerinde değişiklikler, ırklar arasında hastalığın görülme oranında farklılıklar, KBH'nin erken evrelerinde tanınmasında geç kalınması ve risk faktörlerinin daha az tanınması gibi etkenler bu artışı kısmen açıklayabilir (26-29).

KBH tüm dünyada prevalansı yüzde 4.7 veya 8,3 milyondur.

### *Amerika Birleşik Devletlerinde KBH prevalansı*

1999-2004 yılları arasında NHANES (Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması)'ye göre Amerika Birleşik Devletlerinde KBH prevalansı evreye göre şöyledir:

- Evre 1 hastalık normal GFH ( $> 90$  mL/dk / $1.73$  m<sup>2</sup>) ve kalıcı albuminüri olarak tanımlanır ve tüm ABD erişkin nüfusun %1.8'dir.
- Evre 2 hastalık GFH 60-89 mL/dk / $1.73$  m<sup>2</sup> ve sürekli albuminüri olarak tanımlanır ve prevalansı %3.2'dir.

- Evre 3 hastalığı, GFH 30 ila 59 mL/dk /1,73 m<sup>2</sup> olarak tanımlanır ve prevalansı %7,7'dir.
- Evre 4 hastalığı, GFH 15 ila 29 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak tanımlanır ve prevalansı 0,35'dir.
- Evre 5 hastalık, GFH <15 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> veya son dönem böbrek hastalığı (SDBH) prevalansı %2.4'tür (26,30-33).

#### *ABD dışındaki diğer ülkelerde KBH prevalansı*

Kore nüfusu genelinde yapılan bir araştırma sonucunda orta şiddette albuminüri (30-300 mg) prevalansı, normotansif, normoglisemik bireyler için %2.8, hipertansif bireyler için %10 ve diyabetik hastalar için ise %16 bulunmuştur (34). 20 yaş üzerinde Kore'de toplum genelinde yapılan çalışma sonucunda KBH genel prevalansı %8.2 bulunmuştur (35).

İzlanda'da 20 yaş üzerinde yapılan çalışma sonucu GFH'in 60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> altında olan KBH genel prevalansı erkeklerde %5 ve kadınlarda %12'dir. Albuminüri prevalansı erkeklerde %2 ve kadınlarda %1 bulunmuştur (36).

Tayvan'da ise KBH genel prevalansı %7'dir (37). Norveç'te KBH genel prevalansı %10.2'dir (38). Batı Malezya'daki nüfusa dayalı bir çalışmada KBH prevalansı %9'dur (39).

Amerika yerlilerinde KBH prevalansı diğer popülasyonlardan daha yüksek saptanmıştır. Örneğin; Manitoba, Kanada ve Avustralya'nın Kuzey bölgesinde yaşayan yerli topluluklarda KBH prevalansı sırasıyla %25.5 ve %32.4'tür (40,41).

Ondokuz Avrupa ülkesi ve Kuzey Amerika ülkelerinin katıldığı çok uluslu bir çalışmada genel KBH prevalansı %5.5-15.7 arasında değişmektedir. Albuminüri prevalansı %3-10.3 arasında değişmektedir (42).

**Tablo 2.2.** Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbuminüri ve kronik böbrek hastalığı prevalansları.

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

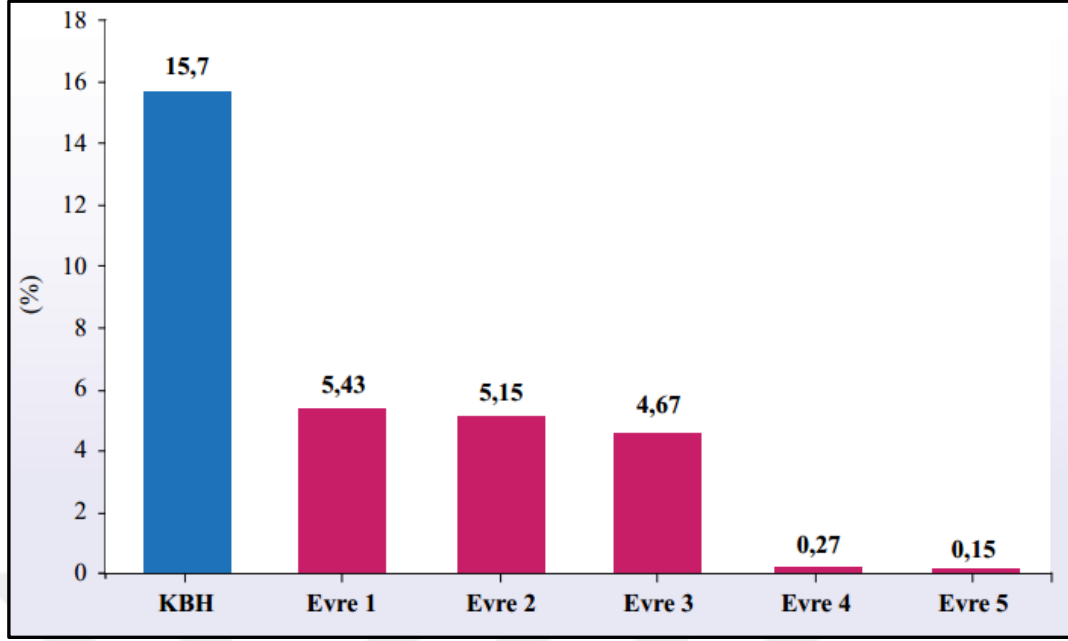
KÇ: Kesitsel çalışma, L:Longitudinal çalışma, MA: Mikroalbuminüri, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

K: Kadın E: Erkek

#### *Türkiye'deki KBH prevalansı*

2012 yılında Türkiye'deki KBH prevalansı saptamak için CREDIT çalışması yapılmıştır. TND tarafından gerçekleştirilen CREDIT çalışması ile ülkemizde KBH prevalansı ve eşlik eden komorbid hastalıkların sıklığı saptanmıştır.

Türkiye'de 23 ilde küme örnekleme yöntemiyle seçilen 18 yaşın üzerindeki 10.748 bireyin katıldığı çalışmada Türkiye'deki genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı yüzde 15,7 bulunmuştur (Şekil 2.1). Evre 1 KBH prevalansı, evre 2 KBH prevalansı, evre 3 KBH prevalansı, evre 4 KBH prevalansı, evre 5 KBH prevalansı sırasıyla %5,43, %5,15, %4,67, %0,27, %0,15 bulunmuştur. Genel erişkin nüfusun mikroalbuminüri prevalansı %10,2, makroalbuminüri prevalansı %2 bulunmuştur (43).



**Şekil 2.1.** Türkiye’de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı.

Sonuç olarak; KBH ve SDBH sıklığı ve yaygınlığı giderek artmaktadır, bunun da 2 önemli nedeni vardır. Birincisi toplumun yaş ortalaması artmaktadır ve diyabetin sıklığının artmasıdır.

### **2.3. Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri**

İleri yaş, Kafkasyalı olmayan ırk ve etnik köken, genetik, düşük doğum ağırlığı, sistemik hipertansiyon, DM, kardiyovasküler hastalık, albuminüri, obezite, metabolik sendrom, dislipidemi, hiperürisemi, sigara içme, düşük sosyoekonomik durum, ağır metaller (kurşun), analjezikler (nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar) gibi nefrotoksinlere maruziyet, ailede böbrek hastalığı öyküsü (polikistik böbrek hastalığı) KBH için bilinen risk faktörleridir.

### **2.4. Kronik Böbrek Hastalığı Etyolojisi**

Kronik böbrek hastalığının en sık nedeni, Tip 2 diyabettir. 2. en sık nedeni ise hipertansiyondur. Diğer sık nedenler ise sırasıyla; glomerulonefrit, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, tübülointerstisyel hastalıklar ve diğer kistik

hastalıklardır. En sık görülen ilk 5 neden tüm nedenlerin %90'ını oluşturur. Yine tekrarlayan idrar yolu infeksiyonları sonucunda gelişen kronik piyelonefrit ve vezikoüreteral reflü de KBH gelişiminde rol oynar. Özellikle çocuklarda KBH'ın en sık nedeni vezikoüreteral reflüdür.

## **2.5. Kronik Böbrek Hastalığı Kliniği**

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında gelişen klinik ve laboratuvar bulgular GFH düzeyine bağlıdır. Glomeruler filtrasyon hızı 35-50 ml/dk arasında olan hastalar genellikle asemptomatiktir. KBH hastalarında görülen ilk semptom noktüridir. KBH hastalarında idrarı konsantre etme yeteneği azaldığı için noktüri ve poliüri gelişir.

GFH 30 ml/dk'nın altına düşünce geriye kalan nefron kitlesinin amonyak üretimi azalacağına distal tübüllerden H<sup>+</sup> atılımı azalır. Bunun sonucu olarak; GFH 20-30 ml/dk arasında normal anyon gaplı metabolik asidoz başlar. GFH 20 ml/dk'nın altına inince anyon açığı artmış metabolik asidoz gelişir. GFH 25-30 ml/dk arasında iken hiperürisemi gelişebilir. GFH 30-35 ml/dk arasında iken de hematokritte azalma ve eritropoetin yetersizliği nedeniyle normokromik normositer anemi görülür. KBH hastalarında görülen klinik bulgular ve semptomlar Tablo 2.3'de verilmiştir.

**Tablo 2.3.** Kronik böbrek hastalığında gelişen klinik belirti ve bulgular.

<b>Cilt</b> Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, ülser, nekroz
<b>Endokrin Sistemi</b> Sekonder hiperparatiroidi, osteomalazi, glukoz intoleransı, insülin klerensi azalır, insülin düzeyi artar, zamanla periferik insülin direnci, hipertrigliseridemi, lipoprotein a artışı, HDL kolesterolde azalma, hiperprolaktinemi, infertilite, amenore, libido azalması, hiperürisemi
<b>Santral Sinir Sistemi</b> Periferik duyuşal polinöropati, demans, baş ağrısı, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozukluğu, konvulsiyon, uyku bozukluğu, konuşma bozukluğu, huzursuz bacak sendromu, koma, stupor, tremor, psikolojik bozukluklar
<b>Gastrointestinal Sistem</b> İştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, peptik ülser, hepatit, asit, peritonit, ağızda metalik tat, anjiodisplazi, gis kanaması, protein-kalori malnutrisyonu
<b>Kemik Metabolizması</b> Üremik kemik hastalığı, sekonder hiperparatiroidi, D vitamini eksikliği(osteomalazi)
<b>Pulmoner Sistem:</b> Plevral efüzyon, üremik akciğer ve pulmoner ödem
<b>Hematoloji- İmmünoloji</b> Normokromik normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, malignite, alüminyuma bağılı mikrositer anemi, aşıyla sağlanan immunitede azalma
<b>Kardiyovasküler Sistem</b> Üremik perikardit, perikardiyal efüzyon, periferik ödem, hızlanmış ateroskleroz, aritmi, kardiyomiyopati
<b>Sıvı-Elektrolit ve Asit-Baz Bozuklukları</b> Hipervolemi, hiponatremi, hiperkalemi, hipermagnezemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperürisemi, anyon açığı normal ya da artmış metabolik asidoz
<b>Diğer</b> Miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, edinilmiş renal kistik hastalık, noktüri, karpal tünel sendromu, kilo kaybı, hipotermi, susuzluk, üremik ağız kokusu

KBH'lı olan kişilerde nefron kitlesi azaldıkça  $1\alpha$  hidroksilaz aktivitesi azalacağı için aktif D vitamini de azalır. KBH'lı kişiler hipokalsemi ve hiperfosfatemiye yatkındırlar.

KBH'lı kişilerde kemik mineral bozukluğunun asıl nedeni hiperfosfatemi ve hipokalsemidir. Hipokalsemi ve hiperfosfatemi PTH salınımını arttırır. PTH artışı

ise, kemiğin hem osteoklastik hem osteoblastik aktivitesini artırır. GFH<60 ml/dk/m<sup>2</sup> olunca fosfatürük bir hormon olan FGF-23 osteositlerden salınmaya başlar. Aynı zamanda hiperfosfatemi de FGF-23 salınımını uyarır. FGF-23 PTH salınımı baskılar, 1 $\alpha$  hidroksilazı inhibe eder. Sonuçta aktif D vitamini azalır, bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimi azalır.

KBH'na bağlı kemik hastalıkları düşük dönüşümlü ve yüksek dönüşümlü kemik hastalıkları olmak üzere ikiye ayrılır. Yüksek dönüşümlü kemik hastalıkları, genel adıyla osteitis fibroza sistica olarak adlandırılır. Subperiostal kemik rezorpsiyonu, kemikte kistler (Brown tümör), kemik kırıkları, ağrı ve fibrozisi kapsar. Bu bulgular sekonder hiperparatiroidiye bağlı gelişen kemik bulgularıdır. Osteoklastik ve osteoblastik aktivite artar ancak osteoklastik aktivite daha baskındır.

Düşük dönüşümlü kemik hastalıkları ise osteomalazik kemik hastalığı ve adinamik kemik hastalığıdır. 1 $\alpha$  hidroksilaz aktivitesinin azalmasına bağlı aktif D vitamini sentezi azalır ve kemiğin mineralizasyonu azalmasına bağlı osteomalazik kemik hastalığı görülür. Evre 5 KBH olmasına rağmen PTH 100 pg/ml'nin altında olması durumunda adinamik kemik hastalığı düşünülür. Kemik biyopsisinde düşük döngülü kemik, normal mineralizasyon, azalmış kemik volümünün görülmesi ile tanı netleştirilir. Düşük dönüşümlü (döngülü) ya da yüksek dönüşümlü kemik hastalığı ayrımı kesin olarak kemik biyopsisi ile konur.

KBH'lı kişilerde kalsiyum ve fosfor metabolizması değişiklik göstereceği için Ca x P çarpımı 55'in altında tutulmaya çalışılır. Aksi halde kaşıntı, cilt nekrozu, metastatik kalsifikasyonlar görülebilir.

GFH 15 ml/dk/m<sup>2</sup>'nin altında ise; son dönem böbrek hastalığı olarak adlandırılır. Bu evredeki hasta renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyar. Renal replasman tedavileri olarak periton diyalizi, hemodiyaliz ya da böbrek nakli yapılabilir.

KBH'lı hastalar son dönem böbrek yetmezliği gelişinceye kadar hipervolemi, hiponatremi, hiperfosfatemi, hiperkalemiye eğilimli olup, yakından takip edilmelidirler.

## 2.6. Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisi ve Takibi

Kronik Böbrek Hastalarında ilk olarak böbreğin fonksiyonel rezervinin belirlenmesi için glomeruler filtrasyon hızı ölçülmelidir. GFH hesabı için 24 saatlik idrar toplanır ve kreatinin klerensi hesaplanır. Böbreğin fonksiyonel kapasitesini azaltan ancak düzeltilebilir faktörler vardır. KBH hastalarının takibinde bu faktörler sorgulanmalı ve tedavi edilmelidir. Geçici GFH düşüşüne neden olan bu faktörler; dehidratasyon, hiperkalsemi, hipokalemi, hiperürisemi, renal arter darlığı, üriner obstrüksiyon, reflü, üriner infeksiyonlar, nefrotoksik madde alımı, kontrolsüz hipertansiyon ve kalp yetmezliğidir.

Alta yatan neden; fokal segmental glomerüloskleroz, minimal değişiklik hastalığı, membranöz glomerülonerit, membranoproliferatif glomerülonerit vb ise tedavi edilmelidir.

KBH hastalarının diyetle protein almaları glomerüloskerozu hızlandırır. Diyetle protein alımı 0,8-1 gr/kg şeklinde kısıtlanmalıdır. Nefrotik sendromda protein 1 gr/kg şeklinde kısıtlanmalıdır. KBH hastalarında malnütrisyonun gelişmemesi için en az 35 kcal/kg enerji almaları gerekmektedir.

KBH hastalarında glomerüloskeroza gidişi yavaşlatmak için hipertansiyon ve hiperlipidemi varsa tedavi edilmelidir. KBH hastalarında tansiyon 140/90 mmHg altında tutulmalıdır. Eğer 1 gr üzerinde proteinüri varsa; KBH hastalarında tansiyon hedefi 125/75 ve altında olmalıdır. Kan basıncı kontrolü için; ACE (anjiotensin converting enzim) inhibitörü, ARB (anjiotensin reseptör blokörleri), verapamil, diltiazem gibi antiproteinürik ilaçlar kullanılabilir. Glomerül içi basıncı azaltarak proteinüriyi azaltırlar ve tansiyonu düşürürler. Ek olarak antihipertansif olarak alfa blokörler ve nifedipin, amlodipin gibi dihidropiridin türevi ilaçlar da tedaviye eklenebilir. Hiperlipidemi diyetle kontrol altına alınamazsa, statinler (HMG-CoA redüktaz inhibitörü) eklenir. Hipertrigliseridemi için ise fibratlar eklenir.

KBH'nin en önemli komplikasyonu hayati önemi olan sıvı-elektrolit bozukluklarıdır. Hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiponatremi, metabolik asidoz tedavi edilmelidir. HCO<sub>3</sub> düzeyinin azalmasına bağlı metabolik asidoz tedavisinde sodyum hidrojen karbonat kullanılır. KBH'ye bağlı kronik hiperkalemi tedavisinde sodyum polistren sülfonat kullanılır. Gastrointestinal

olarak potasyum emilimini azaltarak, kaybını sağlar. Hipokalsemi ve hiperfosfatemi tedavisinde kalsiyum içeren fosfat bağlayıcı ilaçlar (kalsiyum asetat,kalsiyum karbonat vb..) kullanılır. Ca x P çarpımı 55'in üzerine çıkmamasına dikkat edilir. Ca x P çarpımı sınırdan geçen ya da 55'i geçtiği durumlarda kalsiyumu yükseltmeden fosforu düşürebilmek için sevelamer gibi kalsiyum içermeyen fosfat bağlayıcılar kullanılır. Eskiden sık tercih edilen alüminyum içeren fosfat bağlayıcılar günümüzde alüminyuma bağlı yan etkiler (demans, adinamik demik hastalığı, mikrositer anemi) nedeniyle tercih edilmemektedir.

Evre 5 KBH hastalarında PTH düzeyi 150-300 pg/ml arasında tutulmalıdır. PTH düzeyini azaltmak ve renal osteodistrofi gelişimini engellemek için aktif D vitamini (kalsitriol) verilmelidir. Aktif D vitamini dozu PTH düzeyine göre ayarlanır. Ancak hiperfosfatemi varken, aktif D vitamini verilmemelidir.

Hiperürisemi ürat nefropatisi yapar. KBH hastalarında hiperüriseminin tedavisi için ksantin oksidaz enzimi inhibitörleri (allopürinol, febüksostat) başlanır ve dozu kreatinin klerensine göre ayarlanır. Diyalizle kaybedilen ilaçlar için dializ sonrası ek doz yapılır.

KBH hastalarında anemi eritropoetin yetersizliğine bağlı oluşur. Hemoglobin düzeyi 10 gr/dl'nin altında olduğu zaman, demir eksikliği açısından demir parametrelerine bakılır. Ferritin 100 ng/ml'nin altında ve transferrin saturasyonu %20'nin altında ise CRP düzeyi normalse, iv demir replasmanı yapılır ve ardından eritropoetin veya darbopoetin alfa başlanır. Hemoglobin düzeyini 10-11 gr/dl civarında tutulması amaçlanır. Bu düzeye ulaşınca darbopoetin ya da eritropoetin kesilir.

KBH hastalarının takiplerinde; Cockcroft-Gault formülü ile kreatinin klerensi hesaplanır. Formül=  $(140 - \text{yaş}) \times (\text{ağırlık} / 72) \times \text{kreatinin}$  (kadınlarda 0.85 ile çarpılır) şeklindedir. Ayrıca spot idrar protein/kreatinin oranı ile proteinüri açısından tarama yapılır. Proteinüri derecesini anlamak için 24 saatlik idrarda protein toplanır. Eş zamanlı 24 saatlik kreatinin de istenir. Hipertansiyonu olan hastalarda tansiyon takibi yapılır. Poliklinik takiplerinde BUN, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, lipid profili, hemogram düzeyi yakında takip edilir. GFH 30 ml/dk'nın altına inince hasta nefroloji uzmanına yönlendirilmelidir.

## 2.7. Son Dönem Böbrek Hastalığı Tedavisi

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının uzun dönem tedavisinde hemodiyaliz, periton diyalizi ya da böbrek nakli düşünülür.

Periton diyalizinin hemodiyalize tercih edildiği durumlar vardır. Damar yolu problemi, kardiyovasküler hastalık, çok ileri yaşta ya da çok küçük yaşta olması, heparinin kontrendike olması, diyabetik retinopati, skleroderma, hemodiyalizi tolere edemeyenlerde periton diyalizi tercih edilir.

Periton diyalizinde büyük molekül ağırlıklı maddeler daha iyi diyaliz edilirken, hemodiyalizde küçük molekül ağırlıklı maddeler daha iyi diyaliz edilir.

Hemodiyalizin de periton diyalizine tercih edildiği durumlar vardır. Obezite, hipoalbuminemi, abdominal herni, batın içi yapışıklıklar, batın cerrahisi geçirme durumlarında hemodiyaliz tercih edilir.

Kronik hemodiyaliz programına alınması durumları Tablo 2.4'de belirtilmiştir.

**Tablo 2.4.** Kronik (idame) hemodiyaliz endikasyonları.

Üremik komplikasyonlar (üremik perikardit, ensefalopati, koma, nöropati, üremik akciğer, üremik kanama diyatezi, üremiye bağlı kusma) <u>Not:</u> Üremik perikarditte perikardial kanama riski arttığı için heparinsiz hemodializ yapılır.
Diüretiğe dirençli hipervolemik yüklenme
Medikal tedaviye dirençli hiperkalemi (potasyum > 6.5 mEq/L)
Medikal tedaviye dirençli metabolik asidoz
Kreatinin düzeyinin 12 mg/dl üzerinde olması
Son dönem KBH sınırına ulaşması (GFH < 15 ml/dk/m <sup>2</sup> olması, diyabetiklerde GFH < 20 ml/dk/m <sup>2</sup> olması)

## **2.8. Böbrek Nakli Alıcı Adayının Değerlendirilmesi**

### ***a- Kardiyovasküler hastalık açısından değerlendirilmesi***

Böbrek nakli alıcı adayları kardiyovasküler hastalık açısından öykü, fizik muayene, EKG, PA akciğer grafisi ile taranır. Anormal tetkik sonuçları durumunda ileri tetkik olarak miyokard sintigrafisi, eforlu eko, koroner anjiyografi (BT ya da direkt) yapılır. Risk değerlendirilmesi yapılır. Sol ventrikül disfonksiyonu böbrek nakli sonrası düzelebileceği için böbrek nakli için tek başına kontrendike bir durum değildir.

### ***b- Serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalık açısından değerlendirilmesi***

Asemptomatik kişilerde tarama yapılmaz. Yakın zamanda inme ya da geçici iskemik atak geçiren hastalarda böbrek nakli sonrası nüks olabileceği için geçirilmiş SVO sonrası 6 ay boyunca böbrek nakli yapılmaz.

Diyabetik kişilere, kladikasyo öyküsü olanlara ve nabızları zayıf alınanlara aterosklerotik periferik hastalık açısından tüm vücut doppler usg ile tarama yapılır. Çünkü renal arterin aterosklerotik olması durumunda nakil sırasında anastomozu zorlaşır. Böylece risk değerlendirilmesi yapılır.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan kişilerde serebral anevrizma açısından beyin manyetik rezonans anjiyografi ile tarama yapılır. Risk açısından değerlendirilir.

### ***c- Malignite durumu varsa böbrek nakli alıcısının risk açısından değerlendirilmesi***

Böbrek nakli için bekleme süresine gerek olmayan maligniteler vardır. Bunlar; cilde sınırlı melanom haricindeki cilt kanserleri, serviks karsinoma in-situ, mesane karsinoma in-situ, fokal mikroskobik düşük grade prostat karsinomu, insidental olarak saptanmış cerrahi olarak çıkarılmış renal hücreli karsinomdur.

Melanom, lenf nodu tutulumlu meme kanseri, dukes evrelemesine göre; evre B1'den itibaren ileri evre kolon kanseri olmak böbrek nakli için 5 yıldan daha fazla beklemeyi gerektirir.

Bu iki grup haricindeki çoğu kanser böbrek nakli için, 2-5 yıl bekleme süresi gerektir.

#### ***d- Enfeksiyon açısından böbrek nakli alıcısının değerlendirilmesi***

Böbrek nakli olmadan önce tüm adaylar CMV, EBV, Hepatit B, C, HIV, Toxoplazma serolojileri istenerek maruziyet açısından değerlendirilmelidirler. Hepatit B serolojisi negatif gelen hastalar Hepatit B aşısı yapılmalıdır.

Hepatit B pozitif hastalarda siroz, hepatosellüler karsinom, aktif replikasyon durumu yoksa, böbrek nakli yapılabilir. İmmüsupresif tedavi HBV replikasyonunu arttıracığı için HBV pozitif böbrek nakli alıcılarına nakil önce anti-viral tedavi başlanmalıdır.

Bazı tecrübeli merkezlerde HIV pozitifliği böbrek nakli için kontrendikasyon oluşturmaz. HIV pozitif ancak viral yükü olmayan ve CD4 lenfosit sayısı >200/ml olanlar böbrek nakli olabilir.

HCV pozitif böbrek alıcıları ise karaciğer biyopsisi ve HCV-RNA PCR ile değerlendirilmelidir. Siroz sadece böbrek nakli için kontrendikasyon oluşturur. Siroz gelişen hastalara karaciğer ve böbrek nakli beraber düşünülür. Nakil öncesi HCV tedavisi ile viral klerensi sağlanan hastalar böbrek nakli olabilir. Bazı merkezlerde viral klerensi sağlanamayan HCV pozitif böbrek alıcılarına HCV pozitif böbrek vericilerinden böbrek nakli yapılmaktadır. HBV ve HCV pozitif olan böbrek alıcıları nakil sonrası hepatosellüler karsinom açısından yıllık karaciğer usg ve alfa-fetoprotein düzeyi ile tarama yapılmalıdır.

Nakil öncesi latent tüberküloz reaktivasyonu açısından yüksek riskli kişilerde PPD ve interferon temelli testler ile taranmalı ve pozitiflik durumunda INH (izoniazid) profilaksisi yapılmalıdır.

Daha önce BK nefropatisi nedeniyle greft kaybı yaşayanlarda serum ve idrarda BK virüs yükü negatif geldiği sürece tekrar nakil olabilirler.

#### ***e- Obezite açısından böbrek nakli alıcılarının değerlendirilmesi***

Obezken böbrek nakli olanlar bekleme sırasındakilere göre daha uzun yaşarlar. Ancak obez böbrek alıcılarında böbrek sağ kalımı, obez olmayan böbrek alıcılarına göre daha kısadır. Böbrek nakli öncesi kilo verme böbrek sağ kalımını arttırdığı için kilo vermeleri istenir.

#### ***f- Gastrointestinal hastalık açısından böbrek alıcılarının değerlendirilmesi***

Asemptomatik hastada rutin tarama önerilmez. Asemptomatik safra kesesi taşı olanlara tedavi gerekmez. Aktif peptik ülseri olanlar PPI (proton pompa

inhibitörleri) ile tedavi edilmelidirler. Aktif akut ya da kronik pankreatiti olanlar ise 12 aylık semptomsuz bir dönem sonrası nakil olabilir. Divertikülü olan hastalara böbrek nakli öncesi kolonoskopi yapılmalıdır. Nakil sonrası immunsupresif tedavi kolon perforasyonu arttıracığı için şiddetli divertiküli olan hastalara böbrek nakli öncesi kolon rezeksiyonu yapılmalıdır.

#### ***g- Genitoüriner hastalık açısından böbrek alıcılarının değerlendirilmesi***

Böbrek taşına bağlı dirençli ve tekrarlayan üriner infeksiyonu olanlar, sepsis gelişenler, ağır proteinürisi olanlara böbrek nakli öncesi nefrektomi yapılmalıdır. Yine çok büyük polikistik böbrek hastalığı olanların böbrekleri de nakil öncesi ya da nakil sırasında alınmalıdır.

İkinci kez böbrek nakli alıcısı olan ve ilk nakil sonrası 12 aydan önce böbrek rejeksiyonu gelişenlerde immunsupresif ilaçlar kesildikten sonra greft cerrahi olarak çıkarılır. Diğer greft nefrektomisi endikasyonları ise, yeni grefte yer açma ve greft sepsisidir. Hastaların çoğunda reddedilmiş greft yerinde bırakılır ve düşük dozlarda (5 mg prednizon) immunsupresyon 3-6 ay kadar daha devam edilir.

Greft nefrektomisi bir sonraki nakil için HLA sensitizasyonu riskini artırır ve dolayısıyla rejeksiyon olasılığını artırır.

#### ***h- Pulmoner hastalık açısından böbrek alıcılarının değerlendirilmesi***

Böbrek alıcıları nakil öncesi fizik muayene, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri ile taranır. Kontrolsüz astım, şiddetli obstrüktif solunum fonksiyon testleri, kor pulmonale, evde oksijen tedavisi olan KOAH hastaları için böbrek nakli kontrendikasyon oluşturur.

## **2.9. Böbrek Nakli İçin Kontrendikasyonlar**

**Tablo 2.5.** Böbrek nakli mutlak kontrendikasyonları.

Aktif malignite
Aktif sepsis
T hücre cross-match pozitifliği
Kontrol altında olmayan psikotik bozukluk
Aktif madde kullanımı ya da tedavisine uyumsuzluğu
Şiddetli geri dönüşümsüz böbrek dışı hastalık (yaşam beklentisi < 1-2 yıl)
Karaciğer sirozu (böbrek ve karaciğer nakli beraber yapılmadığı sürece)

**Tablo 2.6.** Böbrek nakli rölatif kontrendikasyonları.

Yaş>60
HBV, HCV pozitifliği
Aktif peptik ülser
Eski malign hastalık
HIV pozitifliği
Morbid obezite
ABO kan uyumsuzluğu

## **2.10. Kadavra Böbrek Vericisinin Özellikleri**

- 1- Sepsis, akut hepatit, HIV pozitifliği, malign hastalık öyküsü olmamalıdır.
- 2- GFH>60 ml/dk/m<sup>2</sup> olmalı ve 500 mg/gün üzerinde proteinürisi olmamalıdır.
- 3- Melanom dışındaki cilt kanserleri ve kraniotomi olmamış, kemoterapi almamış, yüksek grade olmayan primer beyin tümörleri kontrendikasyon oluşturmaz.

### **2.10.1. Canlı böbrek vericisinin özellikleri**

- 1- GFH> 80 ml/dk/m<sup>2</sup> olmalıdır.
- 2- Kan basıncı 140/90 mmHg altında olmalıdır.
- 3- 24 saatlik idrarda proteinüri 300 mg/gün altında olmalıdır.
- 4- Diyabet hastalığı olmamalıdır.
- 5- 50 yaş üzeri, GFH'ı yaşa göre uyumlu, hedef organ hasarı olmayan tek ilaçla kan basıncı kontrolü sağlanması durumunda verici olabilir.
- 6- İdrar mikroskopisinde büyük büyütmeye 10 üzeri eritrosit olması verici olmayı engeller.
- 7- Böbrek taşı düşürme öyküsü olan asemptomatik kişiler metabolik anormallik (hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hiperürisemi, sistinüri, metabolik asidoz) olmaması, tomografide multiple taş ya da nefrokalsinozis olmaması ve idrar yolu enfeksiyonu olmaması durumunda verici olabilirler.
- 8- Tomografide <1,5 cm tek bir böbrek taşı olan asemptomatik kişiler de metabolik anormallik yoksa ve cerrahi sırasında taş alınabilecek özellikte ise verici olabilirler.

9- RTA (renal tübüler asidoz) ile ilişkili taşı olanlar, nefrokalsinozisi olanlar, primer ya da enterik hiperoksalrisi olanlar ve sistin ve sitrvit taşı olanlar böbrek vericisi olamazlar.

### **2.10.2. Böbrek nakli öncesi immünolojik değerlendirme ve immunsupresyon**

Verici ve alıcı arasında doku uyumu ne kadar fazla olursa erken dönemde akut rejeksiyon ve geç dönemde immünolojik duyarlanmaya bağlı kronik allogreft hasarı da o kadar az olur ve greft yaşam süresi o kadar uzun olur (44,45). Birden fazla canlı verici varsa en fazla doku uyumu olan verici seçilmelidir.

Doku uyumu olmayan canlı vericiden veya kadavradan da böbrek nakli yapılabilir ancak bu tür nakillerde immünsupresyon ihtiyaı daha fazla olmaktadır.

HLA antijenleri 6. kromozomda bulunur. Alıcı ile verici arasında doku uyumu açısından HLA-1 (A, B) ve HLA-2 (DR)'ye bakılır. Vericide olan ve alıcıda olmayan antijenlere mismatch (uyumsuz) antijen denir ve HLA klas 1-2 antijenlerinden en fazla 6 mismatch antijen saptanabilir.

Doku antijenleri ve mismatch antijenlerine bakıldıktan sonra alıcıya panel reaktif antikor testi yapılır. Bu test alıcıda vericinin HLA-1 ve 2 antijenlerine karşı alıcının serumunda antikor olup olmadığını gösterir. Eğer antikor pozitifliği varsa, yaygınlığını belirler. Antikor yaygınlığı %80'in üzerinde ise alıcı için ciddi rejeksiyon riski vardır.

PRA (panel reaktif antikor) testi pozitif saptanan alıcıda bu antikorların donör spesifik olup olmadığını anlamak için ise, lenfosit cross match testi yapılır. LCM (lenfosit cross match) testi pozitif gelirse, nakil sonrası hiperakut rejeksiyon riski net bir Şekilde gerçekleşir. LCM testi her nakil öncesi mutlaka yapılmalıdır. Pozitifliği günümüzde nakil için mutlak kontrendikasyon oluşturur.

PRA pozitifliği olan ve özel yöntemlerle bu antikorların hangi antijenlere karşı olduğu tespit edilen ve bu antijenlerin bir yada birkaçının vericide bulunması durumunda LCM testinin pozitif çıkması beklenirken düşük titrede antijen durumu ve kompleman sisteminin aktive edilememesi nedeniyle LCM testi negatif çıkabilir (46). Bu durumda nakil yapılırsa nakilden birkaç gün sonra

(akselere rejeksiyon) antikör aracılı rejeksiyon gelişir. Bunun önüne geçmek için daha duyarlı olan akım sitometrik LCM testi kullanılmalıdır. Bu test tespit edilen antikörlerin komplemanı fikse etme yeteneği hakkında bilgi verdiği için daha duyarlıdır.

Flow sitometrik LCM testi pozitif gelmesi durumunda hastaya ya desensitizasyon (duyarsızlaştırma) denenir ya da hasta eşleştirilmiş böbrek nakli uygulamasına alınır (47,48). Desensitizasyon için, plazma exchange, splenektomi, rituksimab'ı içeren tedaviler kullanılır.

Nakil öncesi primer böbrek hastalığının bilinmesi önemlidir, örneğin primer böbrek hastalık glomerüler bir hastalıksa; nakil sonrası geç dönemde (5 yıl ve sonrası) nüks ederek fonksiyon kaybına neden olabilir (49-51).

### ***İmmüsupresyon***

Böbrek alıcılarına uygulanan immüsupresif tedavi nakil sırasında verilen indüksiyon tedavisi ve daha sonra yaşam boyu süren idame tedavi olarak ikiye ayrılır.

### ***İndüksiyon tedavisi***

Böbrek nakli sonrası akut rejeksiyon gelişimini önlemek için indüksiyon tedavisi verilir. Bu tedaviyi almayanlarda alanlara göre akut rejeksiyon riski çok yüksektir. Böbrek nakli sonrası ilk günler ya da haftalar içinde verilir. Böylece alıcının CD3 pozitif hücreleri azaltılır.

İndüksiyon tedavisinde IL-2 reseptör antikörleri (baciliximab, dacilizumab), ATG, rituximab, belatacept, alemtuzumab kullanılır. Bu ilaçlar lenfosit depleasyonu yapanlar (Anti-timosit globulin, OKT 3, alemtuzumab) ve yapmayanlar (IL-2 reseptör antikörleri (baciliximab, dacilizumab) olarak 2 grubu ayrılır.

Alıcı immünojenik olarak duyarlı değilse (PRA negatif); lenfosit depleasyonu yapmayan ajanlar tercih edilir. En sık baciliximab tercih edilir. Eğer alıcı immünojenik olarak duyarlı ise; (PRA pozitif) lenfosit depleasyonu yapan ajanlar kullanılır. En sık ATG tercih edilir (52-54).

Tek haplotip uyumu veya tam uyum durumunda genelde indüksiyon tedavisinin verilmemektedir. 4 ve üzeri uyumsuzluk durumunda, kadavradan

böbrek nakli yapılması, alıcının immun duyarlı olması durumunda indüksiyon tedavisi uygulanır.

### ***İdame tedavi***

İdame tedavi üç ilaç birleşiminden oluşur. En sık tercih edilen idame tedavi kalsinörin inhibitörü + adjuvan ajan (MMF ya da azatiopürin) + kortikosteroiddir. İdame tedavi ömür boyu verilir. Kalsinörin inhibitörleri olarak tacrolimus ya da siklosporin tercih edilebilir. Tacrolimus tedavisi alanlarda siklosporin tedavisi alanlara göre akut rejeksiyon riski daha azdır. Yan etki açısından tacrolimus daha güvenlidir. Yine mikofenolat mofetil kullananlarda azatiopürin kullananlara göre akut rejeksiyon riski daha düşüktür.

### **2.10.3. Böbrek nakli sonrası greft sağ kalımını etkileyen faktörler**

Alıcı ve vericinin yaşı, altta yatan böbrek hastalığı, nakil öncesi diyaliz süresi, gecikmiş greft fonksiyonu, HLA uyumu, sıcak ve soğuk iskemi süresi, vericinin kadavra ya da canlı olması, akut ve kronik rejeksiyon greft sağ kalımını etkileyen faktörlerdir.

HLA uyumu verici ve alıcı arasında ne kadar fazla ise; greft ömrü o kadar fazla olmaktadır (55). Canlıdan yapılan nakillerde sıcak iskemi süresi daha kısa, nekroze doku daha az olduğu için ve genelde anne ya da babadan yapıldığı için greft sağ kalımı daha uzundur (56).

Yine soğuk iskemi süresinin canlıdan yapılan nakillerde daha kısa olması da greft sağ kalımı üzerine olumlu etki gösterir.

Hiç diyalize girmeden böbrek nakli yapılmasına preemtif nakil denir. Preemtif nakil sonrası greft sağ kalımı, hemodiyaliz ya da periton diyalizi sonrası olan nakillere göre daha iyidir.

Böbrek nakli sonrası ilk bir haftada diyalize girme ihtiyacı olmasına gecikmiş greft fonksiyonu denir. Daha çok kadavradan yapılan nakiller görülmektedir.

Gecikmiş greft fonksiyonu gelişmesinin nedenleri; indüksiyon tedavisinde antikor kullanılmaması, HLA uyumsuzluğu, soğuk iskemi zamanının uzun olmasıdır.

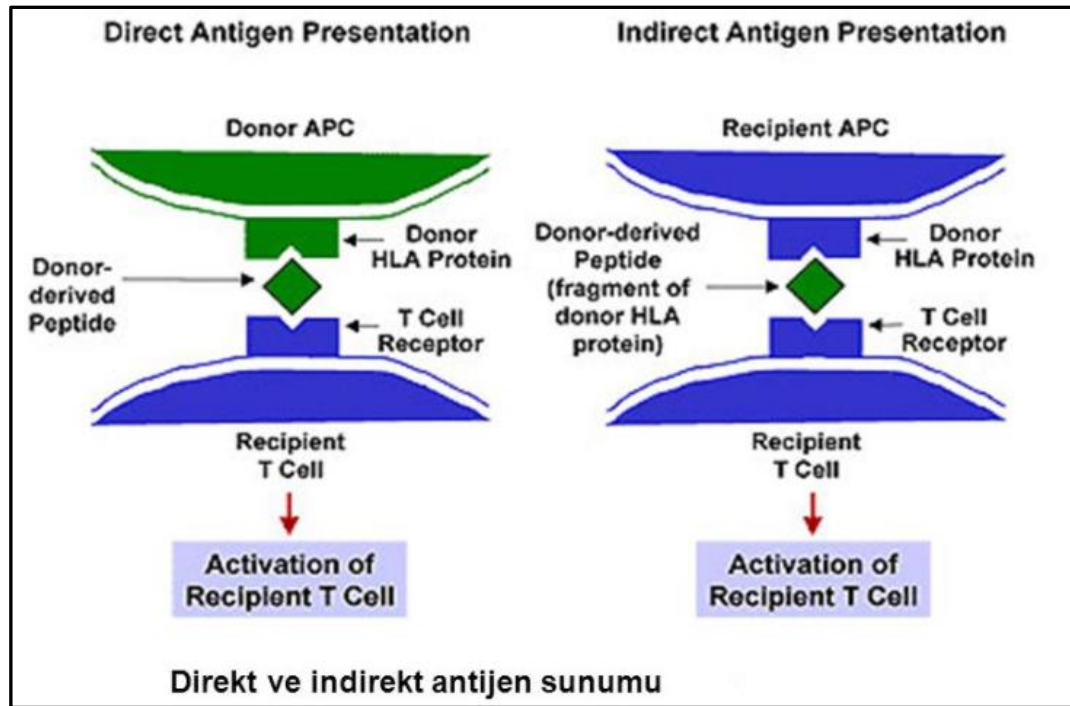
Donör yaşı arttıkça nefron sayısı azaldığı için greft sağ kalımı olumsuz etkilenir (57). Akut ve kronik rejeksiyon da greft ömrünü kısaltır. Ayrıca altta yatan böbrek hastalığının nüksü, infeksiyonlar, koroner arter hastalığına bağlı ölüm, kanser, tromboz gelişimi de greft kaybına neden olan diğer nedenlerdir.

## 2.11. Transplantasyon İmmünolojisi

Organ nakli sonrası alıcı T lenfositlerine alloantijenler sunulur. İki yol kullanılır.

Direkt yol; verici dendritik hücreleri alıcının sekonder lenfoid organlarına giderler. Vericinin antijenlerini alıcı T lenfositlerine sunarlar ve aktive ederler. Alıcı T lenfositleri duyarlı hale gelerek greftin endotel hücrelerine saldırır. Direkt yol, böbrek nakli sonrası erken dönem rejeksiyonda önemlidir.

İndirekt yolda; alıcının dendritik hücreleri yabancı antijenleri(verici antijenlerini) tanır, hücre içine alır, işler ve alıcının sekonder lenfoid organlarındaki T lenfositlerine sunar. İndirekt yol ise; kronik rejeksiyonu da içeren geç alloimmun yanıtta rol oynar.



Şekil 2.2. Alloantijenin direkt ve indirekt yoldan sunumu.

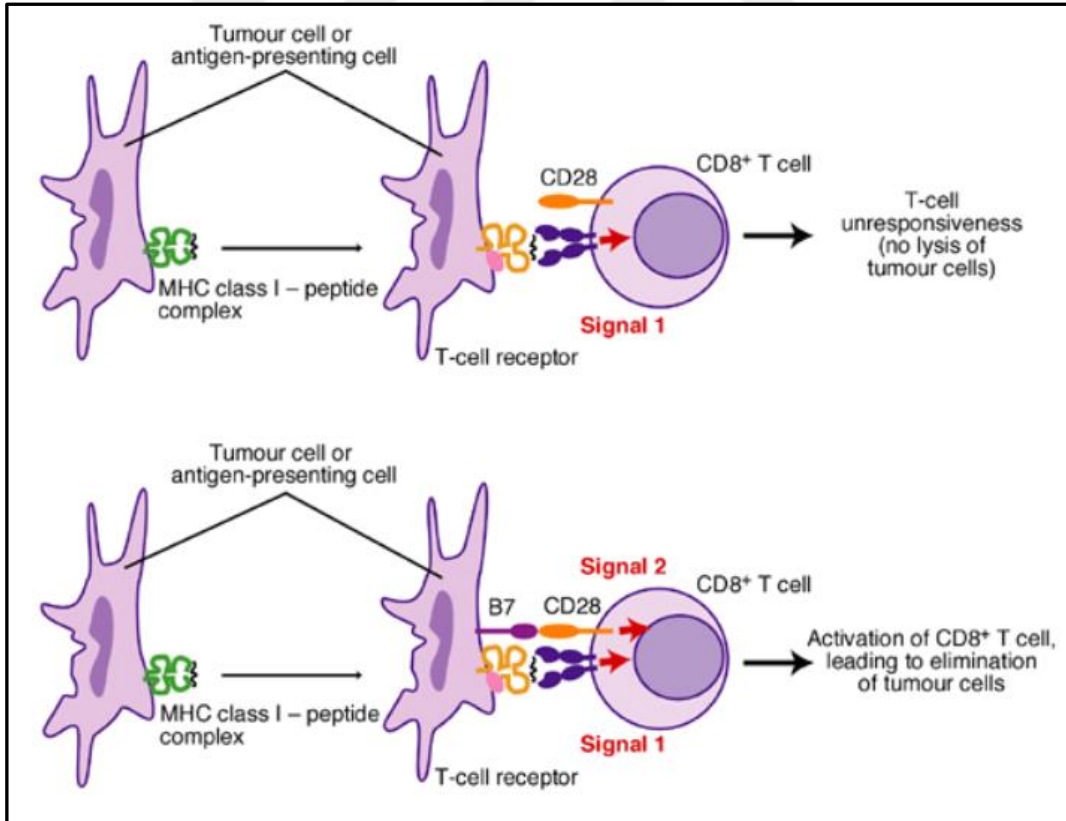
### ***T hücre aktivasyonu***

Rejeksiyon için T hücrelerinin aktivasyonu gerekmektedir. Bunun için T hücreleri yüzeylerinde antijenin bağlanması için T hücre reseptörüne sahiptirler. T hücre reseptörü alfa ve beta polipeptit zincirinden oluşur ve CD3 ile birleşik olarak TCR (T hücre reseptörü) kompleksini oluştururlar. CD4 ya da CD8 hücre yüzey proteinleri T hücre aktivasyonu için gerekli olduğu için koreseptör olarak adlandırılırlar.

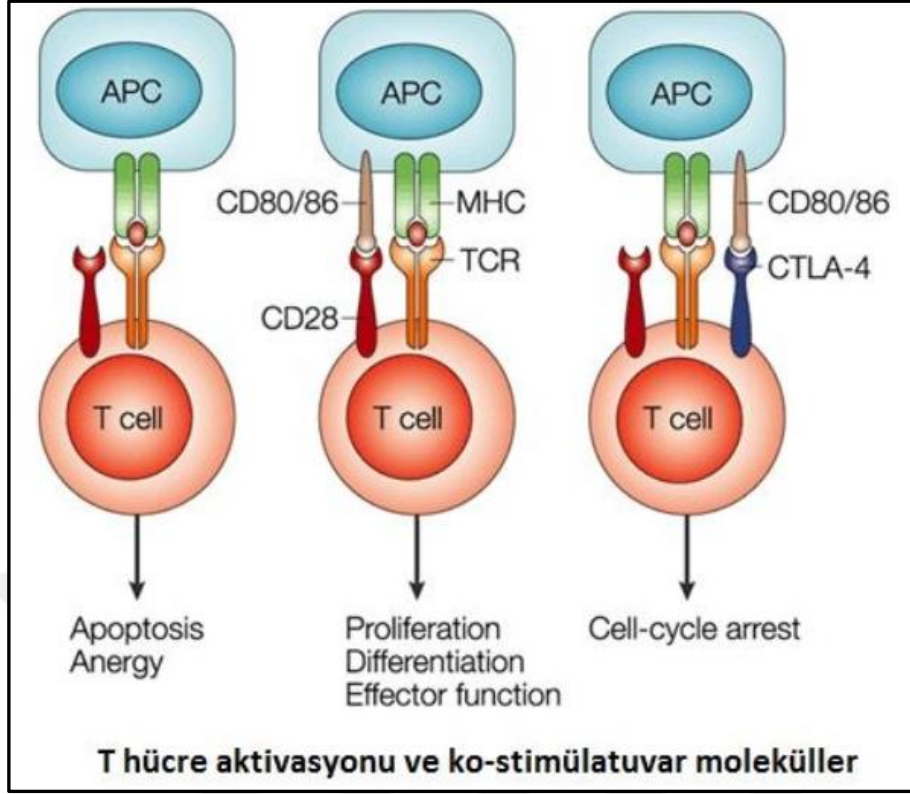
T hücre reseptörü antijen ile karşılaşınca 3 sinyal oluşur.

**Sinyal 1:** T hücre reseptörüne MHC üzerinde sunulan antijen bağlanınca oluşur.

**Sinyal 2** (ko-stimülator sinyal): Naif T hücrelerinin aktivasyonu için sinyal 2 şarttır. Sinyal 2 yokluğunda sinyal 1 aktivasyonu sağlayamaz. T hücre apoptoza gider ya da duyarsızlık (anergi) gelişir.



**Şekil 2.3.** T lenfositlerin alloantijene karşı yanıtında sinyal yolları (sinyal 1-2-3).



**Şekil 2.4.** Ko-stimülatörlerin moleküllerin T lenfosit aktivasyonundaki rolü.

**Sinyal 3:** Sinyal 1 ve sinyal 2 sonrası aktive olan T hücreleri IL-2 reseptörü (CD25) sayısını artırır. IL-2, CD25'e bağlanınca sinyal 3 yolağı (mTOR) aktive olur. T hücreleri G1 fazından S fazına geçer ve hücre proliferasyonu gerçekleşir.

Yardımcı T hücrelerinin alt tipleri vardır. Bunlar Th1, Th2, Th17, Hafıza T hücreleridir.

**Th 1** hücreleri; IL-2 (interlökin), IFN- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ), lenfotoksin sekrete ederler. IL-2 sitotoksik T lenfositlerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu sağlar. IFN- $\gamma$  ise; makrofajların aktivasyonunu ve olgunlaşmasını sağlarlar.

**Th2** hücreleri; IL-4, IL-5, IL-10 sentezlerler ve B lenfositlerinin proliferasyonunu, plazma hücrelerine dönüşümünü ve antikor izotipi değişimini sağlarlar.

**Th17** hücreleri; otoimmün hastalıklarda rol oynar, TGF- $\beta$  (transforming growth faktör- $\beta$ ) ile aktive olarak IL-17, IL21, IL22 sentezler.

**Hafıza T** hücreleri; kan transfüzyonu, gebelik, daha önceki böbrek nakillerine bağlı immün yanıt sonrası gelişirler. İmmün yanıt sırasında yardımcı T

lenfositlerinin bir kısmı hafıza T lenfositlerine dönüşür. Bu hücreler naif T lenfositlerine göre daha az kostimülasyonla daha kolay uyarılırlar ve daha fazla sitokin salgırlar. Ancak böbrek nakli sonrası lenfosit azaltıcı ajanların kullanımı hafıza T lenfositlerinin oluşumunu baskılar.

#### ***a. Hücresel rejeksiyon immünolojisi***

Vericiye ait uyumsuz doku antijenlerinin alıcı T hücreleri tarafından tanınması bölgesel lenf nodlarında gerçekleşir ve 2 şekilde olur.

*Direkt yol*; verici dendritik hücreleri alıcının sekonder lenfoid organlarına giderler. Vericinin doku uyumsuz antijenlerini (majör) alıcı T lenfositlerine sunarlar ve aktive ederler. Alıcı T lenfositleri duyarlı hale gelerek greftin endotel hücrelerine saldırır (58). Direkt yol, transplantasyon sonrası erken dönem rejeksiyonda önemlidir.

*İndirekt yolda*; alıcının dendritik hücreleri doku uyumsuz majör ve minör verici antijenlerini tanır, hücre içine alır, işler ve alıcının sekonder lenfoid organlarındaki alıcı T lenfositlerine sunar (58). İndirekt yol ise; kronik rejeksiyonu da içeren geç alloimmun yanıtta rol oynar.

Dolayısı ile nakil sonrası dönemde direkt tanıma ile gerçekleşen rejeksiyon süreci indirekt tanımaya göre daha erken gerçekleşir.

CD4+ T hücreleri, MHC klas 2 üzerinde sunulan antijenleri tanır, CD8+ T hücreleri ise MHC klas 1 üzerinde sunulan antijenleri tanır (59).

T hücre aktivasyonu, TCR (T cell receptor) ve CD3 moleküllerinin T hücre yüzeyinde oluşturdukları komplekse doku uyumsuz antijenlerinin bağlanması ile başlar (1. sinyal). Bu bağlanma aktivasyon yeterli değildir.

Aktivasyon için, etkileşime giren hücrelerin yüzeylerinde başka moleküllerin ifade edilmesi ve birbirine bağlanması gerekir (2. sinyal). Bu moleküller dendritik hücrelerin yüzeyindeki B7.1 (CD80), B7.2 (CD86), CD40, ICOS-L (inducible co-stimulatory molecule ligand) ve OX40L (CD252)'dir. T hücrelerin yüzeyindeki CD28, CD40L (CD154), ICOS ve OX40 (CD134) molekülleridir. T hücre aktivasyonunda 2. sinyali oluşturan moleküllere “eş-uyaran moleküller” denir.

B7.1 (CD80), dendritik hücre yüzeyinde uyarım sonrası ifade edilen bir moleküldür. B7.2 (CD86) ise hücre yüzeyinde yapısal olarak ifade edilen ve

uyarım sonrası hızla artan bir moleküldür. Her iki molekülün ligandı da CD28'dir. Bu moleküllerin CD28'e bağlanması, T hücrelerinde IL-2 sentezini uyarır. Üretilen IL-2, yüksek affiniteli reseptörüne (IL-2R) diğer adıyla CD25'e bağlanarak otokrin ve parakrin etkiyle T hücrelerinin çoğalmasını sağlar (3. sinyal).

CD28 ve B7 molekülleri arasındaki etkileşimin diğer bir sonucu, T hücrelerinde CD40L üretilmesidir. Bu molekülün dendritik hücre yüzeyindeki CD40'a bağlanması, B7 moleküllerinin sentezini artırarak T hücre aktivasyonuna ilave bir katkı sağlar. T hücre aktivasyonunda pozitif yönde etki yapan diğer moleküller etkileşimler ICOS/ICOS-L ve OX40/OX40L arasında gerçekleşir. Eş-uyaran moleküller karşılıklı olarak "immünolojik sinaps" oluştururlar.

Organ nakli sonrası direkt ve indirekt tanıma ile başlayan rejeksiyon süreci, T hücrelerinin aktivasyonu, çoğalması ve farklılaşması ile devam eder. Yabancı antijenlere karşı duyarlı hale gelen ve farklılaşan T hücreleri grefte hasara yol açarlar (58).

CD4+ T hücreleri yardımcı T hücre alt gruplarını (Th1, Th2, Th17) oluştururken, CD8+ T hücreleri sitotoksik T hücrelerine (Tc) dönüşür. Bir kısım T hücresi de (CD4+, CD8+) hafıza hücre olarak farklılaşır (59).

Th1 hücreleri IL-2 ve IFN- $\gamma$  üreterek monositler, makrofajlar, eozinofiller, NK hücrelerini aktive eder. Bu hücrelerden salgılanan nitrik oksit, reaktif oksijen radikalleri ve arasıdonik asit türevleri (prostaglandin E, lökotrienler, tromboksan) ise greft dokusunda hasar meydana getirir.

Akut ve kronik rejeksiyon patogeneğinde rol oynayan Th1 hücreleri makrofajları aktive ederek gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonuyla rejeksiyona neden olurken, IL-4 üreten Th2 hücreleri grefte eozinofilleri aktive ederek, IL-17 üreten Th17 hücreleri ise makrofaj ve nötrofilleri aktive ederek, greft alanına çekerek rejeksiyonda rol oynar (60,61).

Th hücre alt grupları salgıladığı sitokinlerle rejeksiyon sürecinde rol oynarlar. Tc hücreleri, doku uyumsuz antijenlerle karşılaştığında sitotoksik granül içeriklerini (perforin, granzim) salgılayarak hedef hücrelerin ölümüne yol açarlar. Sitotoksik T lenfositleri tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonunun alt tipi olan direkt hücrel sitotoksistide rol oynarlar ve doku reddine neden olur.

Kazanılmış bağışıklığın “kendini sınırlama” yeteneği vardır. Bu özelliği rejeksiyonun sınırlandırılmasını sağlar. Aktive T hücrelerinin yüzeyinde bir süre sonra CD28 ile aynı aileden olan CTLA-4 (sitotoksik T lenfosit antijen-4: CD152) artışı olur (62). CD80 ve CD86’ya bağlanarak T lenfositlerin aktivasyonunu inhibe eder. CTLA-4’ün CD80 ve CD86’ya olan afinitesi CD28’e göre yaklaşık 20 kat daha fazla olduğundan, CTLA-4 ve CD28 molekülleri arasındaki yarışta CTLA-4 kazanır. Sonuçta T lenfosit aktivasyonu baskılanır.

CD28 ile aynı aileden olan diğer bir inhibitör molekül de PD-1 (programlanmış hücre ölümü-1)’dir. Bu molekülün, ligandlarına (PD-L1 [B7-H1], PD-L2 [B7-DC]’) bağlanması da T lenfositlerin aktivasyonunu inhibe eden sinyallerin ortaya çıkmasını sağlar.

İnhibitör moleküllerin artışıyla rejeksiyon süreci kontrol altına alınır, iyileşme süreci başlar.

#### ***b. Humoral rejeksiyon immünolojisi***

Rejeksiyonda diğer bir mekanizma antikor aracılığıyla gelişir. Doku uyumsuz antijenler, B hücre reseptörüne (BCR) bağlanır ve CD4+T hücrelerinin yardımıyla B lenfositleri çoğalarak alloantikor (anti-HLA antikor) üreten plazma hücrelerine farklılaşır (63). Bir kısım B hücresi de hafıza hücresine dönüşür.

Alloantikorların hedefi grefte ait damar endotelidir. Antijen-antikor kompleksi oluştuğundan klasik kompleman sistemini aktive ederek greft dokusunda hasara neden olur. Ayrıca IgG’nin Fc kısmı, yüzeyinde Fc reseptörü taşıyan hücrelere bağlanır. Böylece antikorla opsonize olan doku uyumsuz antijenler, Fc reseptörü taşıyan hücrelerce fagositoza uğrar.

Alınan biyopsilerde kompleman sistemi aktivasyonunu gösteren C4d’nin tespit edilmesi, akut ve kronik rejeksiyonda antikor aracılı mekanizmanın rol oynadığının göstergesidir (64).

Antikor aracılı rejeksiyon, sadece doku antijenlerine karşı gelişmiş antikorlarla meydana gelmez. ABO kan grubu uyumsuzluğu ile yapılan nakillerde alıcıda bulunan antikorlar (anti-A, anti-B) damar endoteline bağlanarak hızlıca klasik kompleman sistemi aktivasyonuna ve endotel hasarına yol açar. Endotel hasarı sonucu açığa çıkan doku faktörü ekstrinsik yoldan koagülasyon sistemini uyarır ve greftin damarlarında tromboz meydana gelir. Damarların tromboz

nedeniyle tıkanması ise greft iskemisi veya infarktı ile sonuçlanır. Nakil sonrası saatler içerisinde gelişen bu süreç, hiperakut rejeksiyon olarak adlandırılır (65).

Kazanılmış bağışıklığın temel özelliklerden biri de uzun ömürlü hafıza T ve B hücrelerinin meydana gelmesidir (66,67). Bu hücreler önceden karşılaştıkları ve duyarlılık kazandıkları antijenlere yeniden maruz kaldıklarında daha güçlü ve daha kısa sürede immun yanıt ortaya çıkarır.

Sonuç olarak, hafıza hücrelerinin rol oynadığı rejeksiyon daha kısa süre içerisinde gerçekleşir ve daha fazla hasar meydana gelir. Organ nakillerinde ilk duyarlılığın kazanılması genellikle daha önce yapılan kan transfüzyonlarına, çoklu gebeliklere ve önceki nakillere bağlıdır (66).

## **2.12. Böbrek Naklinde Rejeksiyon Tipleri**

Organ rejeksiyonu sadece alıcı ve verici arasındaki HLA doku uyumsuzluğu ve ABO kan grubu uyumsuzluğu nedeniyle gerçekleşmez. Operasyon sırasında vericinin organının kanlamasının bozulması, organın vericiden alınması sırasındaki travma, verici ile alıcının damarları arasındaki anastomoz sırasındaki travma ve araya giren infeksiyonlar da rejeksiyonun diğer nedenleridir.

Böbrek nakillerinde verici kadavra ya da canlıdır. Kadavradan yapılan böbrek nakillerinde böbrek sağ kalımı daha azdır. Çünkü beyin ölümü sonrası önce semptomatik aktivitenin artması ve sonra azalması tüm organ damarlarında önce daralmaya, sonra genişlemeye neden olur. Bu durum da vericinin organlarında önce iskemi ardından reperfüzyon hasarına yol açar.

Allogreft rejeksiyonu gelişme süresine göre; hiperakut, akut, akselere, akut, kronik olmak üzere 4'e ayrılır:

### ***1- Hiperakut rejeksiyon***

Nakil sırasında vasküler anastomozu takiben dakikalar-saatler içinde gerçekleşir. Alıcıda bulunan anti-HLA (A, B, DR) antikoru vericinin damar endoteline bağlanır, klasik kompleman sistemini aktive ederek tip 2 aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olur. Yine aynı şekilde ABO uyumsuz alıcı durumunda da benzer durum gelişir.

## **2- Akselere rejeksiyon**

DSA pozitifliği olan ancak antijenin düşük titrede olması durumunda komplemanın klasik yoldan aktive olmamasına bağlı olarak lenfosit cross-match testi yalancı negatif çıkabilir (46). Böyle durumda böbrek nakli yapılırsa birkaç gün sonra antikör aracılı akselere rejeksiyon gelişebilir. Böyle bir durumun bir daha gelişmemesi için akım sitometrik lenfosit cross-match testi kullanılmalıdır. Komplemanı fikse ettiği için rejeksiyon riski hakkında fikir verir.

## **3- Akut rejeksiyon**

Akut rejeksiyon gelişmesinden sorumlu iki immünolojik mekanizma mevcuttur. Hücre aracılı ve humoral immünite şeklindedir. Akut rejeksiyonların %90'ı hücreli aracılı gelişir. %5-10'u humoral immünite ile gelişir. Akut rejeksiyonunun başlangıcında CD4+ T hücrelerinin, rejeksiyonun sonraki evresinde CD8+T hücrelerinin rol oynadığını göstermiştir (68).

Akut rejeksiyonların büyük çoğunluğu böbrek nakli sonrası ilk 3-6 ayda oluşur. Bu dönem erken akut rejeksiyon olarak adlandırılır.

Altıncı aydan sonraki rejeksiyonlar, geç akut rejeksiyon olarak adlandırılır. Akut rejeksiyonların %75'i erken dönemde gelişmektedir.

Akut rejeksiyon gelişmesinde çoğunlukla hastanın ilaç uyumsuzluğu ya da takiplerini aksatması nedeniyle etkili ilaç dozlarının ayarının mümkün olmaması ve ilaç dozunun az gelmesi sorumlu tutulmaktadır.

Hastaların büyük çoğunluğu klinik olarak asemptomatiktir ve immünyüpresif ilaçlar tam kesilmedikçe semptom oluşmaz. Bu nedenle, asemptomatik kreatinin artışı durumunda akut rejeksiyondan şüphelenilmelidir. Nadiren greft üzerinde hassasiyet, ateş, oligüri, yorgunluk, piyüri, yeni gelişen proteinüri görülebilir.

USG'de böbrekte kortikomedüller ayırımı bozulmuş ve allogreft büyümüş görülür. Renal dopler USG'de rezistan indeksleri artmıştır. Rezistan indekslerinin artışı akut rejeksiyona özgü değildir. Yine ultrasonda ATN, üreteral obstrüksiyon, renal ven oklüzyonu, piyelonefrit görülebilir. Sintigrafide allogreft böbreğin görünmesi gecikmiştir.

Akut rejeksiyonu erken tanımak için periyodik olarak serum kreatinin takibi yapılır. İlk ay haftada 2 kez, 4. aya kadar haftada 1 kez, 4. aydan sonra 1 yıla

kadar 2 haftada 1 kez, 1 yıldan sonra ise; ömür boyu aylık serum kreatinin takibi yapılır.

Nakilden sonraki ilk 2 ayda akut rejeksiyon gelişenlerde böbrek fonksiyonları geri dönse bile GFH, hiç akut rejeksiyon gelişmeyenlere göre daha düşüktür ve greft sağ kalımı daha kısadır. Aynı zamanda bu kişiler 1. yıldan sonra greft kaybı nedeni olan kronik rejeksiyon (kronik allogreft nefropatisi) açısından da en riskli grupturlar.

Akut rejeksiyon tanısında altın standart renal biyopsidir. Biyopsi öncesi BK ve CMV viral yüküne bakılır. Bu virüsler akut rejeksiyonu taklit edebilirler ve tedavileri rejeksiyonun tedavisinden tamamen farklıdır.

Allogreft biyopsi şu durumlarda yapılmalıdır (69,70):

- 1- Kadavradan nakilse; ilk 2-3 hafta içinde, canlıdan nakilse; 1 hafta içinde greftin fonksiyon göstermemesi
- 2- Rejeksiyon açısından yüksek riskli olanlarda,
- 3- Böbrek fonksiyonları başlangıçta iyi olan hastanın böbrek fonksiyonlarının ani olarak bozulması durumunda
- 4- Serum kreatinin düzeylerinin nakil sonrası yavaşça ilerleyici olarak artması
- 5- Rejeksiyon ön tanısı ile verilen empirik tedaviye yanıt alınmaması
- 6- Nefrotik düzeyde proteinüri gelişmesi
- 7- İdrar sedimentinde dismorfik eritrositlerin görülmesi
- 8- Görüntüleme yöntemleri ile şüphede kalınan durumlarda

Önemli bir nokta da rejeksiyon nedeniyle puls steroid tedavisine yanıt alınamayan hastalarda ATG ya da OKT3 kullanmadan önce allogreft biyopsisi yapılmalıdır.

Akut rejeksiyon histolojik olarak sellüler ve antikor aracılı olmak üzere; ikiye ayrılır. Biyopsi sonucu akut sellüler rejeksiyon, antikor aracılı rejeksiyon ya da ikisinin kombinasyonu şeklinde gelebilir.

*a- Akut sellüer rejeksiyon*

Histolojik olarak; interstisyel alanda mononükleer hücre infiltrasyonu, tübüler bazal membranın hasara uğraması (tübülit) ve intimal arterit görülür. Nötrofil infiltrasyonu infeksiyonu ya da antikor aracılı rejeksiyonunu düşündürür.

**Tablo 2.7.** Akut T hücre aracılı (sellüer) rejeksiyon BANF 2013 kriterleri.

<b>Tip 1A-</b> İnterstisyel inflamasyon (parankimin >%25 etkilenmiş) + orta derece tübülit
<b>Tip 1B-</b> İnterstisyel inflamasyon (parankimin >%25 etkilenmiş) + şiddetli tübülit
<b>Tip 2A-</b> Hafif-orta derecede arterit
<b>Tip 2B-</b> Şiddetli arterit (luminal alanların >%25 kaybı)
<b>Tip 3-</b> Transmural arterit ve/veya arteriyal fibrinoid nekroz, media düz kas hücrelerinin nekrozu, damar duvarının lenfositlerce infiltrasyonu

*b- Akut antikor aracılı rejeksiyon*

Alicının dolaşımında donör spesifik antikorlar vardır. Tespiti en güçlü göstergelerindendir. Histolojik olarak; peritübüler kapillerlerde lineer C4d boyanması, glomerüler kapillerde fibrin trombus, kapiller endotel hücrelerinde şişme, arteriyal fibrinoid nekroz, akut tübüler nekroz, şiddetli vakalarda kortikal nekroz görülür.

**Tablo 2.8.** Akut antikor aracılı rejeksiyon BANF 2013 kriterleri.

<b>1-</b> Akut doku hasarı; akut trombotik mikroanjiopati, mikrovasküler inflamasyon, intimal, transmural arterit, akut tübüler hasar
<b>2-</b> Vasküler endotel-antikor etkileşimin kanıtı: Peritübüler kapillerlerde lineer C4d boyanması
<b>3-</b> Donör spesifik antikorların bulunması
Tanı için 3 faktörün de bulunması gereklidir.

*c- Akut sellüer ve antikor aracılı rejeksiyon tedavisi*

Akut sellüer rejeksiyonun tedavisi ATG ve puls metilprednisolondur. Standart immunsupresiflerden MMF (mikofenolat mofetil) ya da tacrolimus almıyorsa tedaviye eklenir.

Akut antikor aracılı rejeksiyon akut sellüer rejeksiyon tedavilerine dirençlidir. Uygun şekilde tedavi edilmezse greft kaybı %50'dir. İlk olarak plazma

exchange tedavisi ile başlanır. 1-1.5 plazma değişimi olacak şekilde serum kreatinin d¼zeyi, bazal kreatinin %120-130 değerine ulaşıncaya kadar devam edilir. En az 4 seans plazma exchange değişimi yapılmalıdır. 3-5 g¼n 500 mg puls metilprednisolon tedavisi verilir. Şiddetli ve dirençli vakalara IVIG ve rituximab da verilir. En son kurtarma tedavisi olarak bortezomib, eculizumab ve splenektomi denenir. Biyopside Şiddetli kombine sell¼ler rejeksiyon da varsa tedaviye ATG de eklenir.

#### ***4- Kronik rejeksiyon***

Kronik rejeksiyonun gelişmesinde sorumlu tutulan olası mekanizma; şoyledir:

Alloimmun yanıt gelişimini engellemek için kullanılan immunsupresif ilaç yarılanma s¼resi boyunca immun yanıtı baskılar. Yarılanma s¼resi sona eren ilaç sonraki saatlerde kan d¼zeyi azaldığı için immun yanıtı baskılayamaz. Bu s¼rete alloantijenle uyarılan T ve B lenfositleri d¼ř¼k derecede bir immun yanıt geliştirirler. Tekrar ilacının etkin d¼zeye ulaşması ile gelişen immun yanıt baskılanır ancak sıfırlanamaz. D¼ř¼k d¼zeyde oluşan immun yanıt hafif endotel hasarı oluşturur. Kronik rejeksiyona giriş s¼reci başlar (71).

Gelişen erken akut rejeksiyonlar yeterli immunsupresif tedaviye rağmen tam baskılanmazsa; yine d¼ř¼k derecede devam eden immun yanıt zamanla greft fonksiyonu tedrici olarak azaltarak kronik rejeksiyon gelişmesine neden olduğu d¼ř¼n¼lmektedir.

#### ***Patolojik tanı***

Patolojik değişikler, glomer¼l, intersitisyum, t¼b¼ller ve kan damarları da dahil b¼breęin t¼m b¼l¼mlerinde g¼r¼l¼r (72-75). Patolojik değişiklikleri başlatan olay endotel hasarıdır. Endotel hasarı sonrasında başlayan subendotelyal inflamasyon, intimal b¼lgede monon¼kleer h¼cre infiltrasyonuna neden olur. İnternal elastik laminada bozulma ve yarıma gerçekleşir. İntimal b¼lgenin kalınlaşması, fibroblast ve miyofibroblastların proliferasyonu damar l¼menini daraltır (74). Patolojisi; trombotik mikroangiopatiye benzer (74). Yoğun proinflamatuvar sitokinler ve b¼y¼me fakt¼rleri etkisiyle b¼breęin bağ dokusu ve vask¼ler yapıları bozulur ve yeniden yapılanma başlar. Yavaş gelişen iskemi sonucu glomeruloskleroz gelişir.

İmmunfloresan boyanmasında; IgG, C3, yoğun fibrin birikimi görülür. Glomerüler bazal membran MPGN'e benzer şekilde çift kontür görünümünde olup, kalınlaşmıştır. Ancak MPGN'deki gibi immün kompleks birikimi görülmez. İşte bu kronik rejeksiyonun glomerüler kapillerlerde yaptığı patolojik değişikliğe de transplant glomerülopatisi denir.

Banff sınıflandırma sistemine göre kronik rejeksiyon için en karakteristik bulgular tübüler atrofi, interstisyel fibrozis, transplant glomerülopatisidir (75-78).

**Tablo 2.9.** Kronik rejeksiyon BANF 2013 sınıflaması.

<b>Grade I</b> – Kronik allogreft nefropatisini düşündüren glomerüler değişiklikler olsun ya da olmasın kortikal alanın %6-25'ini etkileyen interstisyumun fibrozisi (hafif derecede fibrozis) ve kortikal tübüllerinin %6-25'ini etkileyen tübüler atrofi (hafif derecede atrofi) veya sadece transplant glomerülopatisi
<b>Grade II</b> - Grade I'de olduğu gibi spesifik değişiklikler olsun veya olmasın kortikal alanın %25-50'sini etkileyen interstisyum fibrozisi (orta derecede interstisyel fibrozis) ve kortikal tübüllerin %25-50'sini etkileyen tübüler atrofi (orta derecede atrofi)
<b>Grade III</b> - Grade I'de olduğu gibi spesifik değişiklikler olsun veya olmasın kortikal alanın 50'sinden fazlasını etkileyen interstisyum fibrozisi (ileri derecede interstisyel fibrozis) ve kortikal tübüllerin 50'sinden fazlasını etkileyen tübüler atrofi (ileri derecede atrofi)

Kronik rejeksiyon gelişmiş transplant hastalarında da donör spesifik antikorlar ve peritübüler kapiller membranda kompleman C4d birikiminin görüldüğü antikor aracılı rejeksiyon görülebilir. Yalnız C4d birikiminin eşlik etmediği antikor aracılı rejeksiyon da tanımlanmıştır (78, 79)

#### *Klinik tanısı*

Kronik allogreft nefropati klinik olarak kendini; yavaş yükselen plazma kreatinin düzeyi, artan proteinüri ve kötüleşen hipertansiyon ile gösterir. Kronik allogreft nefropati tanısı için; renal ultrasonografi ve proteinüri yardımcı olsa da akut rejeksiyonu ve tekrarlayan glomerülonefrit ihtimalini dışlamak için mutlaka böbrek biyopsisi yapılmalıdır.

### *Risk faktörleri*

#### 1. İmmünolojik faktörler

Kronik rejeksiyon gelişmesine hücresel immünitede rol oynayan makrofaj, CD4+ T lenfositler aracılığıyla gelişen gecikmiş tip hipersensitivite, verici antijenlerine karşı gelişen alloantikör aracılığıyla gelişen humoral immünite rol oynar (80-93).

HLA uyumlu nakil yapılan 4000 renal transplant alıcısının katıldığı retrospektif bir çalışmada PRA (panel reaktif antikör) tespit edilmeyenlerde 10 yıllık greft sağ kalımı %72, PRA %1-50 olanlarda 10 yıllık greft sağ kalımı %63, PRA %50'den fazla olanlarda %56 olduğu gösterilmiştir (94).

#### 2- Akut rejeksiyon atak sayısı

Kronik allogreft nefropatisi gelişimi için akut rejeksiyon, geçirilen infeksiyonlar ve nakilden bir sonraki dönemde siklosporin dozunun 5 mg/kg'dan daha az olması durumunda riskin arttığı gösterilmiştir (95).

İnfeksiyon sırasında artan sitokinler immünolojik hasarı artırır.

Çoğu çalışmada akut rejeksiyon atağı geçirmenin ileride kronik allogreft nefropatisi gelişmesi açısından prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (96,97). Hiç akut rejeksiyon atağı geçirmeyenlerde kronik allogreft nefropati gelişme insidansı <%1 saptanmıştır.

İmmünespresif tedaviye uyumsuzluk, akut rejeksiyon şiddeti, ilk bir içinde birden fazla akut rejeksiyon atağı geçirme, 1.yıldan sonra birden fazla akut rejeksiyon atağı geçirme diğer risk faktörlerindedir (96-99).

Yine yapılan bir çalışmada sadece bir akut rejeksiyon atağı geçiren 354 kişi kronik allogreft nefropati insidansı %9, birden fazla akut rejeksiyon atağı geçiren 307 kişide kronik allogreft nefropati insidansı %35 bulunmuştur (99).

#### 3- İmmünolojik olmayan risk faktörleri

Hipertansiyon, hiperlipidemi, glomerüler hipertrofi-hiperfiltrasyon, gecikmiş greft fonksiyonu, proteinüri, viral infeksiyonlar (BK virüs), beyin ölümü sonrası yoğun sitokin salınımı, ileri verici yaşı immünolojik olmayan risk faktörlerindedir.

### *Glomerüler hipertrofi ve hiperfiltrasyon*

Her iki doğal böbreğin maruz kaldığı toplam nefron sayısının yarısına sahip olan greft böbreğinde intraglomerüler hidrostatik basınç artar. Glomerüler hipertrofi ve hiperfiltrasyon gelişir. Ancak artan glomerül içi basınç glomerüler kapilleri hasarlamaktadır (100-103). Bu hasar da uzun süreçte greft sağ kalımı azalmasına neden olur.

### *Gecikmiş greft fonksiyonu*

Gecikmiş greft fonksiyonu olan hastalar, kronik allograft reddi geliştirme riski oldukça yüksektir. Yapılan bir çalışmada en az 9 gün boyunca işlevini yerine getirmeyen grefte sahip hastalarda 5 yıllık greft sağ kalımı %50'dir (104).

Akut tübüler nekroz gecikmiş greft fonksiyonunun en sık nedenidir. Erken tübüler hasar alma daha az işlev gören nefronlara neden olur. Bu nedenle geriye kalan nefronlarda glomerül içi basıncın artışı da endotelyal hasara neden olur.

### *Hiperlipidemi*

Kronik allograft nefropatisindeki vasküler değişiklikler aterosklerozun damarda yaptığı patolojik değişikliklere benzemektedir. Bu durum lipit anormalliklerinin kronik allograft nefropatisine neden olabileceği fikrine yol açmıştır.

706 hastanın katıldığı bir çalışmada hiperkolesterolemiyle değil de hipertrigliseridemi ile kronik allograft nefropatisi arasında bağımsız bir ilişki olduğu bulunmuştur (105). 606 renal allograft alıcının yer aldığı başka bir çalışmada da uzun dönem greft sağ kalımı ile hipertrigliseridemi arasında bağımsız bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (106).

#### a) Kronik rejeksiyon tedavisi

### *İmmün tedavide değişiklik*

Kronik allograft reddini önlemek için kalsinörin inhibitörü, prednizon ve antimetabolit ajan içeren üçlü ilaç rejimi mümkün olduğunca sürdürülmelidir. Kronik allograft nefropati gelişen hastalarda immünsüpresif tedavide değişiklik yapılması prognozu çok değiştirmemektedir. Bununla birlikte kalsinörin tedavisinin kesilmesi, doz azaltılması ya da siklosporinden tacrolimusa geçilmesi düşünülebilir ve denenebilir.

Kalsinörin inhibitörleri de kronik allogreft nefropati riskini arttırsa da sağladığı immünsupresif yarar, olumsuz etkilerinden daha ağır basmaktadır. Kalsinörin inhibitörüne bağlı nefrotoksisiteyi düşündüren arteriolar hiyalinozis gibi bir histolojik lezyon saptanması durumunda kalsinörin inhibitörü dozunun azaltılması ya da kesilmesinin etkili olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak tedavinin kesilmesi durumunda akut rejeksiyon ve vericinin antijenlerini hedef alan antikorlar gelişebilir (104,107,108,119).

Takrolimusun siklosporine göre TGF- $\beta$  (Transforme edici büyüme faktörü- $\beta$ ) sentezini ve fibrozisi daha az uyardığına dair çok az sayıda kanıt mevcuttur. Bununla birlikte yapılan geniş çok merkezli prospektif bir çalışmada siklosporinden tacrolimusa geçme, GFH'de bir düzelme sağlamamıştır ve her iki ilaçla da greft sağ kalımı benzer bulunmuştur. Azatiyopürin kullanılıyorsa mikofenolata mofetile geçilmelidir. Çünkü böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerlemesini önlemede daha etkilidir.

Eğer pozitif C4d boyaması ve/veya pozitif vericiye özgü antikor bulunması, Banf sınıflamasına göre kronik antikor aracılı rejeksiyon olarak kabul edilir (19,109) Net bir tedavisi yoktur. Hastanın idame tedavisinde takrolimus ve mikofenolat mofetil yoksa eklenmeli ve plazmaferez, intravenöz immünoglobülin (IVIG) denenmelidir. Kronik antikor aracılı rejeksiyonu tedavisinde rituksimabın rolü araştırılmaktadır (110,120).

#### *İmmünolojik olmayan tedaviler*

Kan basıncı kontrolü için özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanımı önerilir. Kronik allograft nefropatisi bulunan hastalarda ayrıca diyabet ve/veya proteinürisi de varsa ACE inhibitörü veya ARB tedavisini önerilir. Bir ACE inhibitörü tarafından indüklenen GFH'de meydana gelen düşüş tipik olarak tedavinin ilk birkaç gününde gerçekleştiğinden, plazma kreatinin ve potasyum düzeyi, hem tedaviden önce hem de tedaviden iki ila beş gün sonra yeniden ölçülmelidir. Ayrıca ACE inhibitörleri anemiye neden olabileceği için düzenli olarak hemoglobin düzeyleri ölçülmelidir.

K/DOQI Kılavuzuna göre; hedef kan basıncının <130/80 mmHg olması önerilmektedir. 1 gr üzeri proteiürisi olanlarda ise kan basıncı <125/75 mmHg

olması önerilmektedir. Dislipidemi için statin kullanılmalıdır ve metabolik asidozun kontrolü sağlanmalıdır. Eksiklik durumunda D vitamini takviyesi yapılmalıdır.

### 2.13. Vitamin D

D vitamini A, B, C, D halkalarından oluşan, 8 veya 9 karbonlu yan kola sahip bir sterol türevidir.

D vitamini, kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ancak D vitaminin kemik mineral metabolizması üzerinde etkisi haricinde hücre farklılaşmasının uyarılmasında, parakrin ve otokrin etkileri olduğu göstermiştir, hücre çoğalmasının inhibisyonu, immüno modülasyon, apoptozun düzenlenmesi, insülin sekresyonu, kas fonksiyonu, sinir sistemi üzerinde de etkileri olduğu gösterilmiştir.

D vitamini, bitkisel kaynaklı ergosterolden türeyen ergokalsiferol (D2 vitamini) olarak bulunur ya da hayvansal kaynaklı olan ve deride bulunan 7-dehidrokolesterolden (pro-D3) sentezlenen kolekalsiferoldür (D3 vitamini). Bitkilerde D2 vitamini ve insanlarda D3 vitamini sentezlenir.

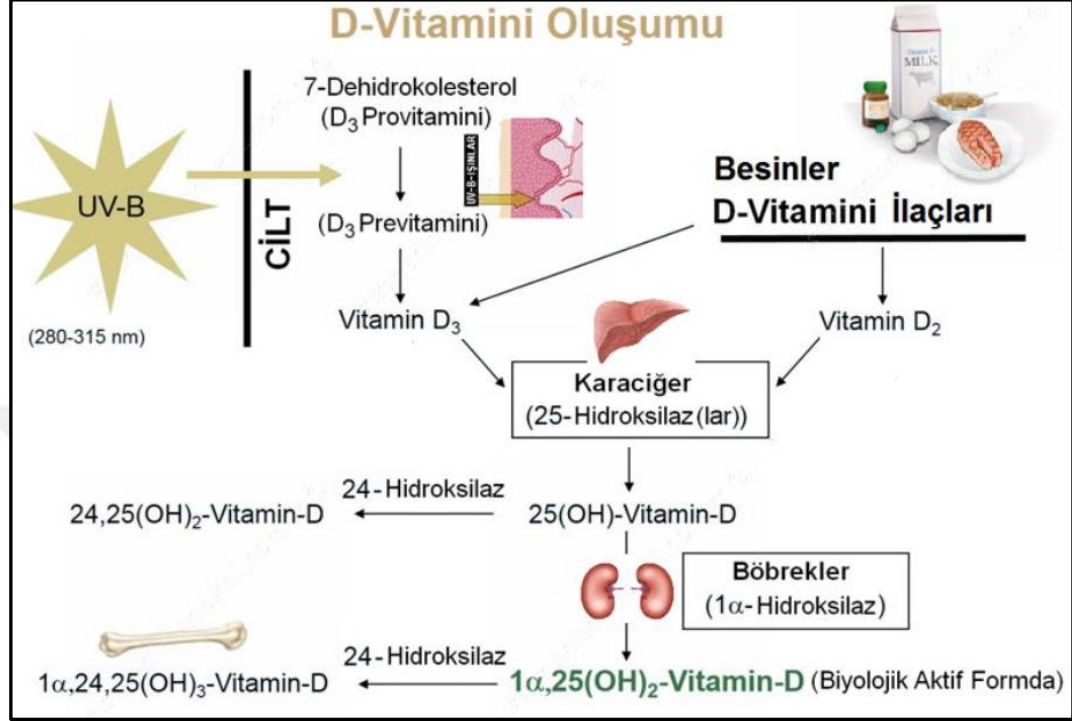
Pro-D3 vitamini, karaciğerde sentezlendikten sonra dolaşım sistemiyle derinin malphigi tabakasına yerleşir. Pro-D3 vitamini (7-dehidrokolekalsiferol), 290-310 nm dalga boyundaki UVB ışınlarıyla non-enzimatik (fotoliz) olarak pre-D3 vitaminine dönüşür (60). Pro-D3 vitamininden pre-D3 vitaminine (kolekalsiferol) dönüşüm hızı vücudun ihtiyacına göre ayarlanır (111).

UVB ışınları etkisiyle pre-D3 vitamininden aktif D vitamini sentezlenirken toksisite durumu gelişmez (112). Çünkü UVB ışınları pre-D3 vitaminin bir kısmını D vitaminin inaktif metabolitlerine çevirir (112).

Deride pre-D3 vitamini olarak sentezlendikten sonra ya da diyetle dışarıdan alındıktan sonra dolaşımda bulunan D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak, karaciğere taşınır. Karaciğerde 25-alfa hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksiergokalsiferole (25(OH)D2) veya 25(OH)D3'e dönüşür (112). 25-(OH)D3 vitaminine kalsidiol de denir.

25-OH D3 vitamini, D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak böbreğe gelir ve böbrekte proksimal tübülde bulunan 1-alfa hidroksilaz enzimiyle 1,25

hidroksikolekalsiferole (1,25(OH)2D3) veya 1,25 hidroksiergokalsiferol'e (1,25(OH)2D) dönüşür. Oluşan aktif D vitaminine kalsitriol de denir (111).



Şekil 2.5. Aktif D vitamini oluşumu.

D vitamini hem karaciğerde hem böbrekte bulunan 24-alfa hidroksilaz enzimi ile metabolize olmaktadır. Oluşan 24,25(OH)2D3 oldukça çözünebilir ve böbreklerden atılmaktadır.

1,25(OH)2D3 vitamini, 24 –alfa hidroksilaz enzimiyle 1,24,25(OH)3D3 vitaminine (kalsitroik asit) dönüşerek inaktif hale dönüşür ve safrayla hızla atılır (115).

Pro-D3, pre-D3, D3 vitamin dönüşümü UVB ışınlarının etkisiyle gerçekleşir. Uzun süre UVB ışığına maruz kalma durumunda pre-D3 vitamini biyolojik yönden inaktif lumisterol ve takisterol gibi fotoliz izomerizasyon ürünlerine dönüşür. Aşırı aktif D vitamini sentezini önleyerek D vitaminine bağlı zehirlenmeyi önler (113).

Diyetle alınan ya da ilaç formunda alınan D vitamini arttıkça karaciğerde 25-alfa hidroksilazın aktivitesi azalmaktadır. Ancak çok yüksek dozda alınması halinde bu düzenleme yeterli gelmez ve D vitamini intoksikasyonu kaçınılmazdır.

Aktif D vitamini sentezinde rol oynayan 1- $\alpha$  hidroksilaz enzim aktivitesini kontrol eden faktörler; kalsiyum, fosfor, PTH'dur. Hipokalsemi, hiperfosfatemi PTH salınımını artırır ve PTH ise; 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimini aktive ederek aktif D vitamini sentezini artırır. Hiperkalsemi durumunda osteoblastlardan fibroblast growth faktör 23 (FGF 23) sentezini artırır. FGF-23; 24- $\alpha$  hidroksilaz enzim aktivitesini artırır ve PTH salınımını inhibe ederek 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesini azaltır. Aktif D vitamini; PTH'ı suprese ederek 1- $\alpha$  hidroksilazı inhibe eder (116,117).

1 $\alpha$  hidroksilaz enzimi böbrek haricinde; lenfositler, monositler, deri, lenf nodları, kolon, pankreas, adrenal medulla, beyin ve periferik dokular da dahil olmak üzere insan vücudunun çeşitli dokularında mevcuttur. Çeşitli dokularda 1 $\alpha$  hidroksilaz bulunması aktif D vitaminin lokal üretimini sağlar. Lokal aktif D vitaminin üretimi için öncül 25-OH D3'nin serum düzeyi önemlidir (113,114). Böbrek dışı doku ve organlarda PTH ve FGF-23'e ait reseptör olmadığı için aktif D vitamininin yapımı ve düzenlenmesinde rol oynamazlar.



PTH, makrofajlarda PTH reseptörü bulunmadığından 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimi üzerine negatif geri bildirim oluşmaz. Makrofajlardan farklı olarak 24 $\alpha$  hidroksilaz enzimi keratinositlerde mevcuttur ve tam fonksiyon göstermektedir. Böylece aktif D vitaminin katabolizması sayesinde keratinositlerde aşırı aktif D vitamini sentezi sınırlandırılmış olur (118,119).

#### *D vitamini reseptörü (VDR)*

Aktif D vitamininin reseptörü, hücre içindedir ve nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Aktif D vitamini, biyolojik yanıtlardan sorumlu çekirdekteki ilgili genleri transkripsiyonunu VDR'ye bağlanarak sağlar.

VDR kromozomal DNA'ya gevşek şekilde bağlı olarak nükleusta bulunur ayrıca sitoplazmada da bulunur. Nükleusta ve sitoplazmada düzeyi bir denge halindedir. Bu durum immunositokimyasal çalışmalarla gösterilmiştir (122).

Kalsitriolün DNA'ya bağlanma bölgesiyle ilişkiye giren (VDRE) adında ilgili hedef gen promotör bölgesinde yer alan özel Vit D cevap elementi vardır. Bu element, kalsitriolün reseptörüne bağlandıktan sonra hetero ve homodimerizasyonunu sağlar. Kalsitriolün hedef aldığı her bir gen için farklı bir VDRE mevcuttur (121).

VDR sentezinin neye bağlı olduğu tam bilinmemekle birlikte kalsitriol düzeyi, kalsitriol katabolizmasına bağlı olduğu düşünülür. Ayrıca PTH, serum kalsiyum, fosfor düzeyindeki değişikliklerin VDR sentezini etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (120,121). Yine VDR sentezinin hücre tipine özgü olarak farklılık gösterdiğini doğrulanmıştır (123, 124).

#### *D vitamininin etki mekanizması*

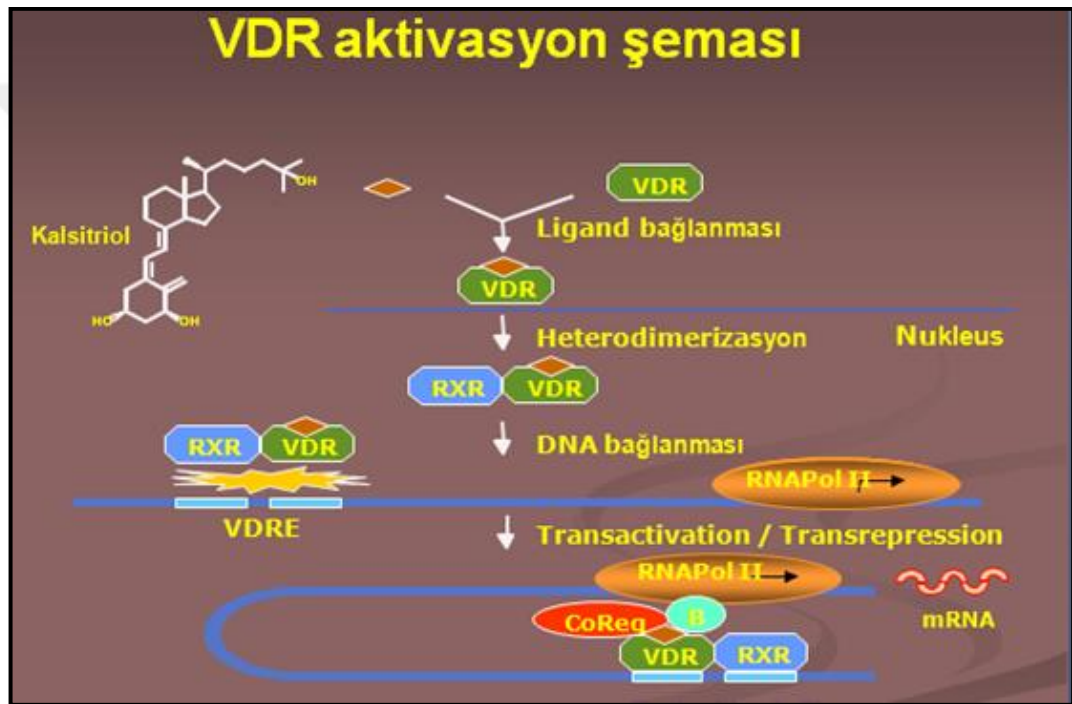
Aktif D vitamini; nükleer VDR'ye bağlanarak hücre büyümesi, apoptozis, DNA onarımı, hücrenin farklılaşması, adezyon, oksidatif stres gibi pek çok olayda rol oynayan genlerin transkripsiyonunu başlatır. Yaklaşık tüm genomun %0,8-5'inin protein translasyonunu sağlar (125). Bu, D vitaminin saatler ve günlerce süren genomik etkisidir.

Hücre membranı üzerindeki VDR'ye bağlanarak hücre içi sinyal yollarının aktiviteleri ve kalsiyum, klorür gibi iyonların hücre membranından geçişini düzenler. Örneğin; D vitamininin hücre zarına bağlanması sonucu MAP, cAMP gibi ikincil habercileri aktive ederek kalsiyum kanalları, pankreas beta

hücreleri, monositler, bağırsak, damar düz kasları üzerinde etkili olur. Bu da genomik olmayan etkisidir.

Aktif D vitamini VDR'nin ligand bağlayan kısmına bağlandıktan sonra retinoik asit X reseptörü (RXR) ile heterodimer oluşturması gerekir. 1,25(OH)2D3-VDR ile RXR'nin yaptığı kompleks ise; DNA üzerindeki D vitamini cevap elemanına (VDRE) bağlanır ve ilgili genlerin transkripsiyonunu başlatır.

VDR genindeki mutasyonlar ise; kalsiyum metabolizmasına ek olarak hücre çoğalmasını, büyümesini, farklılaşmasını ve immün fonksiyonları olumsuz etkiler.



Şekil 2.6. VDR aktivasyon şeması.

#### *D vitamini düzeyleri*

25(OH)D3 vitamini diyetle, ilaç formunda dışarıdan alma ve güneş ışının etkisiyle düzeyi artar ve yarılanma süresi 20 gün olduğu için D vitamini vücuttaki deposu hakkında en iyi bilgiyi veren formudur (126,127).

1,25(OH)2D3 vitamininin yarılanma süresi 3-6 saat olup; endokrin sistem tarafından çok itina ile düzenlendiği için düzeyi daha stabildir. Plazmada 16-65 pg/ml düzeyinde seyrederek ve 25-OH D3 vitaminine göre düzeyi 1000 kat daha düşüktür. Ayrıca inaktif D vitamininin çok düşük olduğu durumda aktif D

vitamini normal düzeylerde olabilir hatta hiperparatiroidi durumunda sentezi arttığı için yüksek dahi olabilir (128-130).

PTH düzeyinde artışa neden olmayacak 25-OH D3 vitamini düzeyi o kişi için normal D vitamini düzeyi kabul edilir. Erişkinler yapılan çalışmalarda eşik değerin 15 ng/ml olduğu görülmüştür (131,132).

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K-DOQI) kılavuzuna göre 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi 5 ng/ml'den düşük ise ciddi D vitamini eksikliği, 5-15 ng/ml arasında ise hafif D vitamini eksikliği, 15-29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir (133). KDIGO kılavuzu ise; böbrek nakli alıcılarında D vitamini eksikliğini genel nüfus gibi tedavi edilmesi gerektiğini savunmaktadır (134).

Böbrek nakli alıcılarında D vitamini eksikliğini nedenleri şöyledir: kullanılan immünyüpresif ilaçların D vitamini katabolizmasını arttırması, cilt kanserinden korunmak için güneş koruyucu krem kullanmaları ve güneş çıkmamaları, D vitamini eksikliğini yeterince takviye edilmemesi ve nakil sonrası FGF-23 sentezinin devamlı sentezidir (135).

## **2.14. Vitamin D'nin İmmünite Üzerine Etkisi**

### *a. D vitamini hakkında epidemiyolojik deliller*

Vitamin D eksikliği için kapalı ortamlar, koyu cilt tenli popülasyonun yüksek şiddette güneş ışığı için uygun ciltleri olmasına rağmen düşük şiddette güneş ışınları alan coğrafi yerlerde yoğunlaşmaları ve son 10-15 yıldır cilt kanserine karşı koruma amacıyla kullanımı sıklaşan güneş koruyucu kremler neden gösterilmektedir. Hastalık prevalansının coğrafi farklılık göstermesi vitamin D'nin insan immunitesinde önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. Dünyanın birçok bölgesinde D vitamini güneşin UV-B ışınlarına maruz kaldıktan sonra deride sentezlenmektedir. Ekvatordan uzaklaştıkça UV-B ışının etkisi azalacak ve vitamin D düzeyi daha düşük olacaktır. Ekvatordan uzaklaştıkça azalan UV-B ışınlarına bağlı multiple skleroz, tip 1 diyabet, otoimmün vaskülitler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve astım prevalansı ve insidansı artmaktadır (136-140).

Hem UV-B'nin hem de aktif D vitamininin immunmodulator etkisi vardır (141). Örneğin; T regulator hücrelerini arttıran immün toleransı sağlayan immatür dendritik hücreler UV-B ışını ile arttırılabilir. D vitamininin daha yüksek düzeylerinde otoimmün hastalıklar daha az görülmektedir ve aşılarla, infeksiyonlara karşı immün yanıtın daha iyi olduğu gösterilmiştir (142,143).

*b. Aktif D vitamininin immun fonksiyon üzerindeki rolü*

VDR, T lenfositleri, B lenfositleri, mast hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücrelerde bulunur. Bu hücreler aktif D vitaminine yanıt oluştururlar. Bu immün hücrelerde CYP27B1 geni tarafından kodlanan 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimiyle önce inaktif D vitamini aktif D vitaminine dönüşür. Bu durum aktif D vitamininin lokal olarak belli bir düzeye ulaşmasını sağlar. Dolaşımdaki aktif D vitamininin yarılanma ömrü 5-8 saat olduğunu için immün hücrelerce 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ün lokal üretimi çok değerlidir. Çünkü 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> düzeyi, dolaşımdaki 25-OH D<sub>3</sub> düzeyine göre logaritmik kat olarak ifade edilecek şekilde çok düşüktür. Dolaşımdaki bu düzeyi immunmodulasyon için yeterli değildir. Oysa bu çok düşük konsantrasyonun dokudaki lokal düzeyi biyolojik aktivitesi için yeterlidir.

CYP24A1 geni ise, deaktivasyon enzimi olan 24-alfa hidroksilazı kodlar. Bu enzim 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> yerine 24,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (inaktif son ürün) üretimini sağlar.

25 OH D<sub>3</sub> vitamini ile in vitro uyarım sonucu makrofajlarda CYP27B1 gen ekspresyonunun arttığı ve CYP24A1 gen ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (144). Böylece daha fazla aktif D vitamini üretirler. Herhangi bir dış uyarı olmadığı zaman ise; dendritik hücrelerde CYP24A1 gen ekspresyonu artar iken, CYP27B1 gen ekspresyonu azalır.

Dendritik hücrelerinin aktif D vitamini ile maruz kalmaları tamamen farklılaşmalarını önler (145). Dolaylı olarak T hücrelerine antijen sunamazlar ve antijene spesifik olarak T lenfositlerinin farklılaşmasını önlerler. Aktif D vitamini, dendritik hücreleri farklılaşmalarını önleyerek immün toleransı sağlar.

Yine immün toleranstan sorumlu CD25+Foxp3 T regulator hücreler, in vitro olarak 2 haftalık kültür ortamına alınmıştır ve kültür ortamına çok düşük düzeyde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve TGF- $\beta$  eklenmiştir ve T regulator hücrelerinin sayılarının arttığı görülmüştür (146).

Naif T hücreleri, düşük düzey VDR eksprese ederler. VDR ekspresyonu IL-2 gen transkripsiyonunu inhibe eder.

1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, T hücre yüzeyindeki CXCR3 ve diğer kemokin reseptörlerinin sayısını azaltarak makrofaj göçünü inhibe eder (147-149).

Yine farklı kişilerde vitamin D bağlayıcı proteinin 25-OH D<sub>3</sub>'ü bağlama gücü farklı olduğu için; bu bağlama gücü ne kadar fazlaysa o kadar 25-OH D<sub>3</sub>'ün dendritik hücreler ve diğer hücreler tarafından kullanımı kısıtlanır (150).

Bir patojenle (bakteri, virüs, fungus) monosit ve diğer immün hücrelerin etkileşimi 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> sentezini artırır. 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> -VDR etkileşimi ise membran bütünlüğü bozulmasına yanıt olarak antimikrobik protein olan katelicidini (cathelicidin) kodlayan genin (CAMP) transkripsiyonunu artırır.

#### *c- Vitamin D'nin doğal bağışıklık sistemine katkısı*

Monositler ve makrofajlar doğal bağışıklık sisteminde anahtar rol oynarlar. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, monositlerin klasik makrofajlara farklılaşmasını uyarır ve monositlerin immüoglobülin aracılı ve kompleman aracılı fagositozunu artırır (151).

Monosit ve makrofajların yüzeyinde Toll like reseptörleri (TLR'ler) olarak adlandırılan transmembran protein yapısında reseptörler mevcuttur. Bu reseptörler, patojenle ilişkili moleküler paterns (PAMPs) olarak adlandırılan patojenlerin üzerindeki çeşitli ortak yapıları tanıyarak uyarı oluştururlar. Doğal bağışıklık sisteminin üyesi olan monosit ve makrofajlar bu reseptörleri yüzeylerinde ifade ederler ve patojeni tanıyarak aktive olurlar (152,153).

TLR'ler lipopolisakaritler (LPS), lipoprotein, peptidoglikan, protein (flagellin) ve nükleik asit (bakteri DNA'sı ve çift sarmallı RNA) yapısındaki her çeşit patojeni tanımaktadır (152, 153). TLR4, gram negatif bakterilerin hücre duvarlarında bulunan lipopolisakaridi tanıırken, TLR2 çoğunlukla gram pozitif bakterilerin ana hücre duvarı bileşeni olan peptidoglikanı tanımaktadır (154).

TLR'ler; interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekroz faktörü gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezine ve salınmasına yol açan nükleer faktör-kB yolunu aktive eder (155).

TLR'ler idrar yolu infeksiyonlarına karşı koruyucu rol oynamaktadır. İdrar yolu infeksiyonlarının etkili bir şekilde kontrol altına alınması için renal hücreler üzerinde TLR4 gerektiği deneysel olarak gösterilmiştir (156).

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında kronik böbrek hastalığı hastalarında monositlerin yüzeyindeki TLR4'ün ifade edilmesinde anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle KBH hastaların idrar yolu infeksiyonları daha sık ve daha şiddetli olmaktadır. İnfeksiyona yatkın hale gelen KBH hastalarında monositlerin lipopolisakkaritle uyarılması sonucu sentezlenen IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (157).

Hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastalarında sağlıklı kontrollere göre monositlerin yüzeyinde daha düşük TLR4 ekspresyonu olduğu, periton diyalizi grubunda ise sağlıklı kontrollere kıyasla monositlerin yüzeyinde daha düşük TLR2 ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Diyaliz süresi arttıkça TLR4 ekspresyonu azalırken, TLR2 ekspresyonu ile diyaliz süresi arasında ilişki gösterilmemiştir. Diyaliz sırasında gram negatif bakterilerin endotoksinler ile sürekli stimülasyonu TLR4 ekspresyonunu baskılamaktadır (158).

Monositlerin ve makrofajların TLR aktivasyonu, hem VDR hem de 1- $\alpha$ -hidroksilaz genlerinin transkripsiyonunu başlatır. Bu durum, TLR aracılı doğal bağışıklıkta vitamin D'nin önemini gösterir (159). KBH hastalarında azalmış TLR4 ve vitamin D eksikliği artmış infeksiyon sıklığını açıklamaktadır.

1,25(OH)2D3 vitamini vitamin D reseptörüne bağlanarak negatif feedback etki ile TLR2 ve TLR4 ekspresyonunu azaltmakta ve aşırı TLR aktivasyonunu önlemektedir. Aktif D vitaminin PAMPs'lere karşı duyarsızlığı 72 saat sonra zirveye ulaşmaktadır (160).

Makrofaj kemoatraktan protein-1 bir kemokindir. 1,25 (OH) D3'ün, birçok böbrek hastalığında rol oynayan nükleer faktör kB yolunun aktivasyonunu engelleyerek makrofaj kemoatraktan protein-1 sentezini inhibe eder. Böylece böbreği yoğun makrofaj infiltrasyonuna karşı korur (161). Vitamin D'nin VDR üzerindeki anti-inflamatuar etkisiyle böbreği koruyabileceği düşünülmektedir (162).

*d- Vitamin D'nin kazanılmış bağışıklık sistemine katkısı*

1,25 (OH) 2D3, kazanılmış bağışıklık sisteminde immunmodülatör rol oynamaktadır. CD4+ T lenfosit üzerine etkisiyle direkt olarak ve antijen sunan hücreler üzerine etkisiyle indirekt olarak kazanılmış bağışıklık sistemini etkilemektedir. Aktif CD4+ ve CD8+ T lenfositleri, nötrofiller, makrofajlar, dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler pek çok bağışıklık sistemi hücresinde VDR bulunmaktadır. Aktif D vitamini, çekirdekte bulunan VDR'ye bağlanarak pek çok bağışıklık hücresinde etkisini gösterir (163-165).

Antijen sunan hücrelerden dendritik hücre, kazanılmış bağışıklık yanıtın oluşmasında büyük rol oynar (33). Olgun dendritik hücrelerde monosit ve immatür dendritik hücrelere oranla daha az D vitamini reseptörü vardır. 25(OH)D3 tedavisi ve 1,25(OH)2D3, dendritik hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını ve olgunlaşmasını inhibe eder (166,167). Örneğin; VDR yetersiz olan farelerin lenf düğümlerinde matür dendritik hücrelerin sayıca arttığı gösterilmiştir (166,167). Yine yapılan başka bir çalışmada kalsitriol ve kalsidiol ile tedavi edilen pankreas nakilli farelerde daha az rejeksiyon olduğu bu durumu desteklemiştir.

Verilen D vitamini ve analogları; farelerde Treg hücrelerini arttırarak ve matür dendritik hücrelerinin sayıca azalmasını sağlayarak immun yanıtı azaltmış, immun toleransı arttırmıştır (99).

Ayrıca D vitaminin matür dendritik hücrelerin yüzeyindeki DC1a, MHC sınıf II, ko-stimulasyon molekülleri olan CD40, CD80, CD86'nin ekspresyonunun azalttığı gösterilmiştir (168,169). Aktif D vitamini, olgunlaşmamış dendritik hücrelerin popülasyonunun korunmasını sağlar (168,169).

Olgunlaşmış dendritik hücreler, CD4+T lenfositlerine antijen sunarak, T lenfositlerinin aktivasyonunu sağlar. Kazanılmış immun yanıtın oluşturulmasında önemli rol oynarlar. Olgunlaşmamış dendritik hücreler, vücudun kendi antijenlerine olan immun toleransın sürdürülmesini için çok gereklidirler.

Aktif D vitamini dendritik hücrelerin aktivasyonları, farklılaşmaları, yaşam sürelerini etkilediği için, dendritik hücrelerin etkileşime geçtiği T lenfosit fenotipini ve dolayısıyla gelişecek immun yanıtın alt tipini de belirler. Aktif D vitamini. dendritik hücrelerinden salgılanan sitokinleri ekspresyonunu da

etkilediği için, immun dengeyi Th1,Th17 fenotipinden Th2 ve T regülatör fenotipine kaydırır. Bir çalışmada, renal transplant hastaları ve böbrek hastalığı olanlara aktif D vitamini verilmiştir ve CD4+CD25+ T reg hücrelerinin arttığı gösterilmiştir (170). Aktif D vitaminin etkisiyle dendritik hücreler tarafından IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokin salınımının artışı gösterilmiştir (166,169,171,172).

1,25 (OH) 2D3'ün monosit ve makrofajlar üzerindeki etkisi dendritik hücrelerine benzer. Monositlerin TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımını azaltır ve MHC sınıf II, ko-stimülasyon molekülleri olan CD40, CD80, CD86'nın ekspresyonunu azaltır. Aktif D vitamini CD40 ligandı (CD40L)-CD40 çiftinin etkileşimini inhibe ederek proinflamatuar sitokinlerin salınımını engeller (173-175). Böylece monositler tarafından IFN- $\gamma$  üretimini azaltır ve CD4+ T lenfositleri tarafından IL-10 üretimini artırır (176). Ayrıca aktif D vitamini sayesinde, eksprese edilen yüzey moleküllerinin sayısının azalması monosit ve makrofajlarca antijen sunumunu ve T lenfosit aktivasyonunu azaltır.

#### *Vitamin D'nin T lenfositleri üzerindeki etkisi*

Th2 hücreleri, IL-4, IL-5, IL-10 salgılayarak humoral bağışıklıkta rol oynarken; Th1 hücreleri, IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  üreterek makrofaj ve nötrofilleri aktive ederek hücre sel bağışıklıkta rol oynar (177).

Th2, Treg hücrelerinde; Th1 ve Th17 hücrelerine göre daha fazla VDR vardır. Böylece 1,25(OH)2 D3 Th1, Th17 yanıtını daha az reseptöre sahip olduğu için nispeten baskılar ve IL-2, IFN- $\gamma$  gibi Th1 sitokinlerinin üretimini inhibe eder. Daha fazla reseptöre sahip olan Th2, Treg proliferasyonunu artırır ve IL-4, IL-5 ve IL-10 gibi Th2 sitokinlerinin üretilmesini artırır. 1,25(OH)2 D3 vitaminin, Tc hücreleri üzerine ise, herhangi bir etkisi yoktur (178).

1,25 (OH) 2D3, doğrudan Th17 hücrelerinin IL-17 üretimini inhibe ederken, dendritik hücrelerin antijen sunumunu azaltarak da dolaylı olarak Th17 hücrelerinin uyarılmasını azaltır (179). 1,25 (OH)2D3, düzenleyici T hücrelerini doğrudan ve dendritik hücreler üzerinden dolaylı olarak aktive eder.

Aktif D vitamini, Th1 ve Th2 hücreleri arasındaki immun dengeyi Th2 lehine sağlar.

### *Vitamin D'nin B lenfositler üzerindeki etkisi*

İmmatür B lenfositlerinde VDR sentezi gerçekleşmezken, matür B lenfositlerinde VDR sentezi vardır. Aktif D vitamini, VDR üzerinden matür B lenfositlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını inhibe eder.  $1,25(OH)_2D_3$ , hem CD4 T hücre yanıtını azaltarak dolaylı olarak hem de doğrudan B hücrelerinin çoğalmasını, plazma ve hafıza B hücrelerine farklılaşmasını inhibe ettiği, immünoglobülin (Ig) üretimini azalttığı gösterilmiştir (180,181).

### **2.15. D Vitamininin Greft Fonksiyonları Üzerine Olan Etkisi**

D vitaminin immunité üzerinde etkili olduğu yıllardır bilirse de immunomodülatör etkisi daha yeni anlaşılmıştır. Hayvan çalışmalarında aktif D vitaminin renal allogreft sağ kalımı uzattığı gözlenmiştir (182). Akut rejeksiyonun D vitamini tedavisi ile azaldığı retrospektif vaka kontrol çalışmalarında gösterilmiştir (183). Bunu da Th-1 kaynaklı IL-1, IFN- $\gamma$  gibi sitokinlerin salınımını azaltarak ve Th-2 yanıtını arttırarak sağlar (184).

D vitamini VDR üzerinde Treg lenfositlerin sayısını arttırarak immun toleransın devamını sağlar. Aşırı inflamatuvar yanıtı önler ve self toleransı sürdürür.

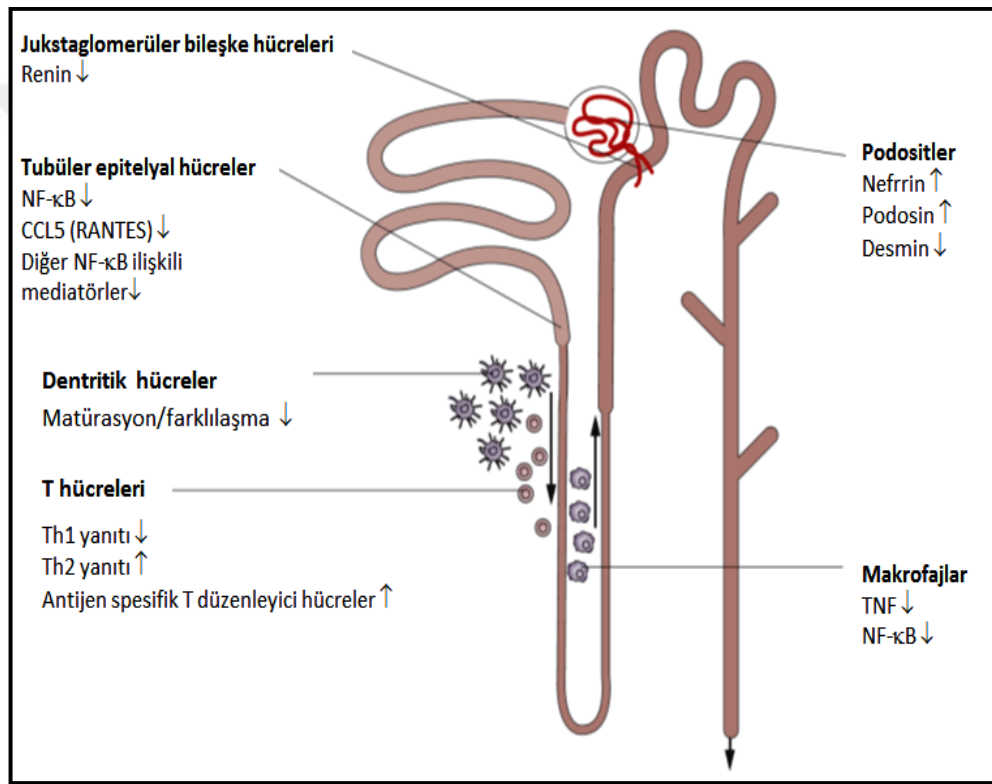
Böbrek nakli sonrası ratlarda greft sağ kalımının D vitamini takviyesi ile daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (185).

Aktif D vitaminin böbrek koruyucu etkisi şöyle açıklanmaktadır: Aktif D vitamini renin sentezini inhibe ederek renin aracılı anjiotensin aldosteron sentezini engeller (186). RAAS'yi inhibe ederek hipertansiyonu önler. VDR eksik farelerde renin artışına bağlı hipertansiyon, kardiomegali ve tromboz yüksek oranda görülmüştür. Kan basıncını düşürücü diğer etkisi ise; PTH'ı baskılamasıdır. PTH'nın nasıl kan basıncını yükselttiği net bilinmese de gerek böbrek damarlarında gerekse sistemik dolaşımda ateroskleroz yapması ile açıklanmaktadır (187).

Endotel hücreleri, damar düz kas hücrelerinde nitrik oksit sentezini arttırır. Endotel hücre adezyon moleküllerini azaltarak anti-inflamatuvar etki sağlar (187). Podosit kaybını azaltıp, böbreğin makrofajları olan mezengial hücrelerin çoğalmasını ve podositlerin hipertrofiye olmalarını baskılar (187).

D vitamini mezengial hücre proliferasyonunu inhibe ettiği için fibrozisi azaltır. D vitamini RAAS'ı bloke ederek intraglomerüler basıncı azaltır, proteinüriyi azaltır ve glomerüler ve tubulointerstisyel hasar gelişimini engeller (183,188). Glomerüloskleroza engellemesi ve interstisyel fibrozisi azaltması ise; kronik allogreft nefropatiyi önleyebileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca inflamatuvar olayların başlangıcını rol oynayan NF-κB yolunu inhibe ederek profibrotik sitokin sentezine engel olur ve renal inflamasyonu önler (189,190). Böbreği fibrozise karşı korur.



Şekil 2.7. D vitaminin böbreği koruyucu etkisinin mekanizması.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Olgular

Son 16 yıl içinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde böbrek transplantasyonu yapılan ve 2013-2014 böbrek nakli polikliniğinde takip edilen 18 yaşından büyük 42 kişi renal transplantasyon grubu olarak alındı. Renal biyopsi ile kronik rejeksiyon tanısı alan 25 kişi kronik rejeksiyon koluna alındı. Böbrek fonksiyonları stabil giden 17 kişi ise; renal fonksiyonları stabil gidenler koluna alındı.

İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran bilinen bir sistemik hastalığı olmayan ve D vitamini ve analogları almayan 18 yaşından büyük 28 kişi de sağlıklı kontrol grubu olarak, çalışmaya gönüllü olarak alındı.

Çalışmaya başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı ve Helsinki Bildirgesi kurallarına uygun olarak çalışmaya katılan kişiler bilgilendirildi ve kişilerin onayları alındı.

Aktif malignitesi olanlar ve aktif sistemik enfeksiyon geçirenler çalışmaya alınmadı.

Hastaların cinsiyet, yaş, böbrek transplantasyon tarihi, nakil sayısı, KBH etyolojisi, transplantasyon öncesi diyaliz tipi ve süresi, premtiv nakil durumu, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, karaciğer hastalığı, neoplazi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hepatit durumu, sigara kullanımı, kan transfüzyon öyküsü, alıcının boy, kilo, BMI, verici boy, kilo, BMI, alıcı ve verici kan grupları, donör tipi (canlı-kadavra), donör ile akrabalık durumu, nakil sırasında verici yaşı, verici cinsiyeti, marjinal verici durumu, donör kadavra ise; kadavra ölüm nedeni, HLA uyumu, miss-match uyumu gibi nakil öncesi bilgileri, hiperakut rejeksiyon durumu, arter-ven trombozu durumu gibi cerrahi sırasındaki bilgileri, biyopside akut rejeksiyon durumu, erken yada geç akut rejeksiyonu durumu, biyopside kalsinörün nefrotoksitesisi durumu, nakil sonrası hastaneden çıkış kreatinin/GFH, nakil sonrası 1. aydaki kreatinin/GFH, nakil sonrası 6. aydaki kreatinin/GFH, nakil sonrası 12. aydaki kreatinin/GFH, nakil sonrası 36. aydaki serum kreatinin/GFH, nakil sonrası 60. ayda serum kreatinin/GFH, biyopsi

sırasındaki serum kreatinin/GFH, biyopsi sırasındaki proteinüri durumu, indüksiyon sırasında ATG kullanım durumu ve süresi, indüksiyon sırasında basiliksimab, daclizumab gibi IL-2 reseptör antagonisti kullanım durumu, idame immunsupresif tedavi protokolü, biyopsi sonucu, biyopsi tarihi gibi nakil sonrası bilgilerine Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Hasta Arşivindeki hasta dosyaları taranarak ulaşıldı ve bilgiler kaydedildi.

Hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol, hasta grubundan serum örneği alındı ve 25(OH)D<sub>3</sub> vitamini, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vitamini düzeyleri ve CD4+, CD8, CD14+, CD56+ hücrelerdeki VDR yüzdeleri ölçüldü.

Hastaların serum örnekleri alındığı dönemdeki hastanenin bilgisayar kayıt sistemi olan Miamed'den PTH düzeyi, kalsiyum ve fosfor düzeylerine ulaşıldı ve kaydedildi.

BMI vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplandı. GFH ölçümleri, MDRD-GFH formülüne göre hesaplandı. Kalsiyum düzeltilmiş kalsiyum olarak hesaplandı.

### **3.2. Laboratuvar Ölçümleri**

Çalışmaya katılan tüm kişilerden 10 cc venöz kan örneği heparinli tüplere alındı. Bu 10 cc'nin 4 cc'si ayrıldı. Örneklerin 4 cc'siyle Akdeniz Üniversitesi Hastanesi İmmünoloji Araştırma Laboratuvarı'nda VDR analizi yapıldı.

Heparinli tüplerdeki kan örneğinden mononükleer hücreler Ficoll-Histopaque yöntemi ile izole edildi. 4 ml'lik ficoll üzerine 2.5 ml + tam kan karışımı yavaşça eklenip 456xg'de 30 dakika (23°C) santrifüj edilmiştir. İki faz arasında kalan beyaz kısım PMNL olarak 10 ml'lik ayrı bir falcona alınır. Ayrılan hücreler, PBS ile 12 ml'ye tamamlanır ve 500xg'de 10 dakika santrifüj edilir. Hücre pelleti üzerine lenfosit saklama solüsyonu konulup yeniden süspanse edilmiş ve cryotüplere alınmıştır. Elde edilen hücreler, -80°C'de izopropil alkol içeren kapaklı dondurma kabında 1 gece bekletilip, ertesi gün sıvı azota konulmuştur. Örnekler çalışma gününe kadar sıvı azotta saklanmıştır.

Hücre yüzey boyaması ile seçilen lenfosit alt gruplarında ve monositlerde D vitamini reseptör tayini aşağıdaki sırayla yapılmıştır:

1. Azot tankında bulunan örnekler deneyin yapıldığı gün, çıkarılıp 37°C'lik su banyosunda hızlıca çözüldü.
2. Birkaç dakika sonra, %10 FBS içeren PBS ile 400xg'de santrifüj edildi ve süpernatantlar atıldı. Hücre pelleti hücrenin miktarına göre 300-500 µl %10 FBS içeren PBS ile süspansiyon edildi ve flow tüplerine (polistiren round-bottom tüp, BD Falcon, Belgium) bölündü.
3. İlgili antikora ait izotipik kontroller, anti-human CD4-PE (eBioscience Inc., San Diego, CA) ve anti-human CD8-PE-Cy5.5 (eBioscience Inc., San Diego, CA) ile oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilen hücreler, hücre yıkama solüsyonu ile yıkama işleminden sonra, D vitamini reseptör tayini için hücre içi boyama işlemine geçildi.
4. Hücre içi boyamada hücre membranını fikse etmek ve hücreyi stabilize etmek için ticari olarak temin edilmiş fiksasyon tamponu (eBioscience Inc., San Diego, CA), hücre membranını permeabilize etmek ve antikorun hücre içine girişini kolaylaştırmak amacıyla permeabilizasyon tamponu (eBioscience Inc., San Diego, CA) kullanılmıştır.
5. Fiksasyon ve permeabilizasyon işlemlerinin ardından, hücreler anti-D vitamini receptor antikoruna (abcam, Cambridge, USA) ve izotipik kontrolü ile 30 dakika inkübe edilmiş, yıkama işleminin ardından sekonder antikor (goat pAb to Rat IgG (DyLight®488 Azot) (Abcam, Cambridge, USA) ile de 30 dakika inkübe edilmiştir.
6. Yıkama işleminin ardından hücrelerin akım sitometrik analizi FACSCantoII (BD Biosciences, CA, USA) ve FACSDiva yazılımı (BD Biosciences, CA, USA) kullanılarak yapılmıştır.

VDR ölçümlerinde birim % olarak kullanılmıştır. VDR ekspresyon eden CD8+, CD4+ lenfositler, monositlerin yüzdeleri ölçülmüştür.

Çalışmamızda olgulardan 5 cc venöz kan örneği, jel seperatörlü tüplere alındı. Kan örnekleri bekletilmeden 4000 devirde (rpm) beş dakika santrifüj edildi ve üstte kalan serum kısmı analizler için -80°C'de 12 ay saklandı. -80°C'de saklanan serum örnekleri, analiz günü eritilerek ölçümler yapıldı.

**Serum 25(OH)D<sub>3</sub> Analizi:** Elektrokemiluminesans immünassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche® Diagnostics, Mannheim, Germany) analizöründe yapıldı. Sonuçlar ng/mL olarak verildi.

**Serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> Analizi:** Cusabio markalı kit kullanılarak solid-faz sandviç ELİSA yöntemi ile yapıldı (Cusabio, Human-1,25- Dihydroxy D vitamini 3 (DHVD3), Cat. No: CSB-E05120H). Bu yöntemde monoklonal anti-human DHVD3 antikoruyla önceden kaplanmış 96 kuyucuk içeren mikropaklar kullanıldı. Kuyucuklara eklenen serum ve standartlarda bulunan DHVD3, iki saatlik bir inkübasyon ile kuyucuklardaki antikorlara bağlandı ve bağlanmayan kısım uzaklaştırıldı. Ortama Biotinle işaretlenmiş ikincil antikor eklendi ve bir saat inkübasyon yapıldı. Yıkama aşaması ile bağlanmayan kısım uzaklaştırıldı. Daha sonra Streptavidin - horse radish peroksidaz konjugatı ortama eklenerek 60 dakika inkübasyon yapıldı. Bağlanmayan enzim ortamdan yıkama ile uzaklaştırılarak kromojenik substrat eklendi, inkübasyon sonrası oluşan renk yoğunluğu 450 nm'de ölçüldü. Serum örneklerindeki DHVD3 miktarları, standartlar yardımı ile çizilen eğriden hesaplandı. Sonuçlar pg/mL olarak verildi.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v. 20.0” paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler aritmetik ortalama±standart sapma ( $\bar{X}\pm SD$ ) olarak ifade edildi. Normal dağılım özelliklerine sahip sayısal parametreler için bağımsız iki grubun karşılaştırmasında *unpaired* student t testi, bağımsız üç grubun karşılaştırmasında ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA), post Hoc test olarak Scheffe testi kullanıldı; kategorik parametreler ise ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Vitamin D düzeyleri ile çeşitli hücrelerdeki vitamin D reseptör düzeylerinin ilişkileri Pearson korelasyon analizleri ile yapıldı. P değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

1- Grupların demografik özellikleri göre karşılaştırılması Tablo 4.1’de belirtilmiştir.

**Tablo 4.1.** Grupların demografik özelliklerine göre karşılaştırılması.

	Sağlıklı Kontrol	Hasta Kontrol	Hasta Grubu	P değeri
Hasta sayısı	29	17	25	
Cinsiyet (E/K)	21/8	11/6	18/7	P>0,05
Yaş (Ort±SD) (min-maks)	44,3±10,9 24-62	45,0±12,4 22-63	40,3±14,3 17-65	P>0,05

Kronik rejeksiyon olanlar, olmayanlar ve sağlıklı kontrol grubu yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

2- Hasta gruplarının transplantasyon öncesi klinik değişkenlerine göre karşılaştırılması Tablo 4.2’de belirtilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hasta kontrol ve hasta grubunun transplantasyon öncesi klinik özelliklerine göre karşılaştırılması.

Klinik Değişkenler	Hasta Kontrol	Hasta Grubu	P değeri
Hasta Sayısı	17	25	
Kronik Böbrek Hastalığı Süresi	5,0±4,2	7,4±5,6	ad
Diabetes Mellitus: Var/Yok	1/16	1/24	ad
Diyaliz: Var/Yok	1/17	1/25	ad
Preemptiv Nakil: Var/Yok	4/17	4/24	ad
Diyaliz Tipi: HD/PD	10/3	19/1	ad
Toplam Diyaliz Süresi (Ay)	4,04±1,96	4,2±4,7	ad
Kan Transfüzyonu: Var	8	9	ad
Pra: Var/Yok	-	-	ad
<b>Primer böbrek hastalığı / Etyoloji</b>			
HT	4	7	
DM	1	1	
KGN	0	2	
TİN	0	1	ad
ÜROLOJİK	5	5	
KİSTİK	3	2	
DİGER	2	1	
Bilinmeyen	2	6	

ad: anlamlı değil

Kronik rejeksiyon olanlar ve hasta kontrol grubu transplantasyon öncesi klinik özelliklerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**3-** Kronik rejeksiyon grubu ve hasta kontrol grubunun transplantasyona ilişkin özellikleri ve biyokimyasal değerleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.3'de belirtilmiştir.

**Tablo 4.3.** Grupların transplantasyona ilişkin özellikleri ve biyokimyasal değerleri açısından karşılaştırılması.

Klinik Değişkenler	Hasta Kontrol	Hasta Grubu	P değeri
Hasta Sayısı	17	25	-
Tx Sayısı:1/2	16/1	22/3	ad
Donör Tipi: Canlı/Kadavra	15/2	22/3	ad
Canlı Donör: Akraba / Değil	7/10	16/9	ad
Alıcı/Verici Doku Uyumsuzluğu (0/1 MM Sayısı)	9/17	7/25	ad
Akut Rejeksiyon: Var/Yok	0	1	
Hastaneden Çıkış GFH	71,2±26,1	75,3±27,3	ad
1. Ay GFH	78,4±25,3	74,8±24,9	ad
6. Ay GFH	78,5±26,2	69,3±22,7	ad
12. Ay GFH	78,8±25,3	68,9±29,3	ad
36. Ay GFH	86,1±265,3	58,2±28,2	<b>0,013</b>
60. Ay GFH	92,5±28,0	58,9±28,1	<b>0,008</b>
Biyopsi Sırasındaki GFH	-	32,6±14,5	
Biyopsi Sırasındaki Proteinüri (gr/gün)	-	3,6±4,0	
Kalsiyum	9,4±0,6	8,9±0,9	<b>0,026</b>
Fosfor	3,1±0,6	4,4±1,4	<b>0,000</b>
PTH	91,6±48,5	354±373	<b>0,003</b>
ATG	6	9	ad
İL2R Antagonisti	7	8	ad
Steroid	17	25	ad
Siklosporin / Takrolimus	0/17	3/22	ad
MMF/Myfortic	17	24	ad
MTOR	3	4	ad

Kronik rejeksiyon grubu ve hasta kontrol grubu transplantasyona ilişkin özellikleri ve biyokimyasal değerleri yönünden karşılaştırıldığında PTH, düzeltilmiş kalsiyum ve fosfor düzeyleri ve transplantasyon sonrası 36. ay kreatinin, GFH ve 60. ay kreatinin, GFH değerleri açısından istatistiksel olarak

anlamli farklilik bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Ancak transplantasyona ilişkin tabloda yer alan diğer değişkenler açısından istatistiksel açıdan anlamli farklilik bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**4-** Grupların D vitaminine ilişkin ozellikler yönünden karşılaştırılması Tablo 4.4’de belirtilmiştir.

**Tablo 4.4.** Grupların D vitaminine ilişkin ozellikler yönünden karşılaştırılması\*.

	Sağlıklı Kontrol	Hasta Kontrol	Hasta Grubu	P değeri
Hasta sayısı	29	17	25	
CD4 hücrelerde aktif D vit reseptör yüzdesi**	92,8±11,6	76,9±17,4	40,1±6,3	0,000
CD8 hücrelerde aktif D vit reseptör yüzdesi	95,9±12,59	70,5±15,8	50,8±7,5	ad
CD14 hücrelerde aktif D vit reseptör yüzdesi^	62,3±13,9	81,3±18,4	45,8±8,3	0,000
CD56 hücrelerde aktif D vit reseptör yüzdesi^^	7,1±18,3	26,4±12,1	13,1±3,4	0,000
25 OH D3 vitamini düzeyi+	22,9±13,8	16,6±6,2	11,1±8,1	0,001
1,25(OH)2 D3 vitamini düzeyi++	24,2±13,7	23,4±10,1	14,4±8,1	0,004

\*: Tek yönü varyans analizi, ad: anlamli değil

\*\* : Post Hoc analiz, Scheffe testi : SK vs HK 0,000, HK vs HG 0,000, SK vs HG 0,000

^ : Post Hoc analiz, Scheffe testi : SK vs HK 0,000, HK vs HG 0,000, SK vs HG 0,000

^^ : Post Hoc analiz, Scheffe testi : SK vs HK 0,000, HK vs HG 0,009, SK vs HG ad

+ : Post Hoc analiz, Scheffe testi : SK vs HK ad, HK vs HG ad, SK vs HG 0,001

++ : Post Hoc analiz, Scheffe testi : SK vs HK ad, HK vs HG 0,043, SK vs HG ad

Sağlıklı kontrol grubu ve hasta kontrol grubunda CD4+ hücrelerde bulunan VDR yüzdesi sırasıyla 92,8±11,6, 76,9±17,4 olup, karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamli farklilik saptanmıştır ( $p = 0,000$ ). Sağlıklı kontrol grubunda hasta kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Hasta kontrol grubu ve hasta grubunda CD4+ hücrelerde bulunan VDR yüzdesi sırasıyla 76,9±17,4, 40,1±6,3 olup, karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamli farklilik saptanmıştır ( $p = 0,000$ ). Hasta kontrol grubunda hasta grubuna göre çok daha yüksek bulunmuştur.

Sağlıklı kontrol grubu ve hasta grubunda CD4+ hücrelerde bulunan VDR yüzdesi sırasıyla 92,8±11,6, 40,1±6,3 olup, karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan

anlamli farklilik saptanmistir (p=0,000). Saglikli kontrol grubunda hasta gruba gore belirgin olarak daha yuksek saptanmistir.

Uc grup da CD4+ hucrelerde bulunan VDR yuzdesi acisindan karstisirlidiginda istatistiksel acidan anlamli farklilik saptanmistir (p=0,000).

Saglikli kontrol grubu, hasta kontrol grubu ve hasta grubunda CD8+ hucrelerde bulunan VDR yuzdesi sirasiyla 95,9±12,59, 70,5±15,8, 50,8±7,5 olup, karstisirlidiginda istatistiksel acidan anlamli farklilik saptanmamistir (p>0,05).

Saglikli kontrol grubu ve hasta kontrol grubunda CD14+ hucrelerde bulunan VDR yuzdesi sirasiyla 62,3±13,9, 81,3±18,4 olup, karstisirlidiginda istatistiksel acidan anlamli farklilik saptanmistir (p=0,000). Hasta kontrol grubunda saglikli kontrol grubuna cok daha yuksek bulunmustur.

Hasta kontrol grubu ve hasta grubunda CD14+ hucrelerde bulunan VDR yuzdesi sirasiyla 81,3±18,4, 45,8±8,3 olup, karstisirlidiginda istatistiksel acidan anlamli farklilik saptanmistir (p=0,000). Hasta kontrol grubunda hasta grubuna gore cok daha yuksek bulunmustur.

Saglikli kontrol grubu ve hasta grubunda CD14+ hucrelerde bulunan VDR yuzdesi sirasiyla 62,3±13,9, 45,8±8,3 olup, karstisirlidiginda istatistiksel acidan anlamli farklilik saptanmistir (p=0,000). Saglikli kontrol grubunda hasta gruba gore CD14+ hucrelerde bulunan VDR yuzdesi belirgin olarak daha yuksek saptanmistir.

Uc grup da CD14+ hucrelerde bulunan VDR yuzdesi acisindan karstisirlidiginda istatistiksel acidan anlamli farklilik saptanmistir (p=0,000).

Saglikli kontrol grubu ve hasta kontrol grubunda CD56+ hucrelerde bulunan VDR yuzdesi sirasiyla 7,1±18,3, 26,4±12,1 olup, karstisirlidiginda istatistiksel acidan anlamli farklilik saptanmistir (p=0,000). Hasta kontrol grubunda saglikli kontrol grubuna CD56+ hucrelerde bulunan VDR yuzdesi cok daha yuksek bulunmustur.

Hasta kontrol grubu ve hasta grubunda CD56+ hucrelerde bulunan VDR yuzdesi sirasiyla 26,4±12,1, 13,1±3,4 olup, karstisirlidiginda istatistiksel acidan anlamli farklilik saptanmistir (p=0,009). Hasta kontrol grubunda hasta grubuna gore CD56+ hucrelerde bulunan VDR yuzdesi cok daha yuksek bulunmustur.

Sağlıklı kontrol grubu ve hasta grubunda CD56+ hücrelerde bulunan VDR yüzdesi sırasıyla  $7,1\pm 18,3$ ,  $13,1\pm 3,4$  olup, karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Yine de CD56+ hücrelerde bulunan VDR yüzdesi hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Üç grup da CD56+ hücrelerde bulunan VDR yüzdesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,000$ ).

Sağlıklı kontrol grubu ve hasta kontrol grubunda 25 OH D3 vitamini düzeyleri sırasıyla  $22,9\pm 13,8$ ,  $16,6\pm 6,2$  olup, istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Sağlıklı kontrol grubunda hasta kontrol grubuna göre 25 OH D3 vitamini düzeyi daha yüksek bulunmuştur.

Hasta kontrol grubu ve hasta grubunda 25 OH D3 vitamini düzeyleri sırasıyla  $16,6\pm 6,2$ ,  $11,1\pm 8,1$  olup, istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Hasta kontrol grubunda hasta grubuna göre 25 OH D3 vitamini düzeyi daha yüksek bulunmuştur.

Sağlıklı kontrol grubu ve hasta grubunda 25 OH D3 vitamini düzeyleri sırasıyla  $22,9\pm 13,8$ ,  $11,1\pm 8,1$  olup, istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Sağlıklı kontrol grubunda hasta grubuna göre 25 OH D3 vitamini düzeyi çok daha yüksek bulunmuştur.

Üç grup da 25 OH D3 vitamini düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ).

Sağlıklı kontrol grubu ve hasta kontrol grubunda 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 vitamini düzeyleri sırasıyla  $24,2\pm 13,7$ ,  $23,4\pm 10,1$  olup, karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Sağlıklı kontrol grubunda hasta kontrol grubuna göre 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 vitamini düzeyi daha yüksek bulunmuştur.

Hasta kontrol grubu ve hasta grubunda 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 vitamini düzeyleri sırasıyla  $23,4\pm 10,1$ ,  $14,4\pm 8,1$  olup, karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,043$ ). Hasta kontrol grubunda hasta grubuna göre 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 vitamini düzeyi çok daha yüksek bulunmuştur.

Sağlıklı kontrol grubu ve hasta grubunda 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 vitamini düzeyleri sırasıyla  $24,2\pm 13,7$ ,  $14,4\pm 8,1$  olup, karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı

farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Sağlıklı kontrol grubunda hasta gruba göre 1,25(OH)2 D3 vitamini düzeyi daha yüksek bulunmuştur.

Üç grup da 1,25(OH)2 D3 vitamini düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,004$ ).

**5-** Hasta gruplarında Vitamin D Düzeyleri ile immün hücrelerdeki Vitamin D Reseptör Düzeyleri arasındaki ilişkiler Tablo 4.5’de belirtilmiştir.

**Tablo 4.5.** Hasta gruplarında vitamin D düzeyleri ile immün hücrelerdeki vitamin D reseptör düzeylerinin ilişkileri, Pearson korelasyon analizleri.

	<b>25 OH D3 vitamini düzeyi Korelasyon / anlamlılık</b>	<b>1,25(OH)2 D3 vitamini düzey Korelasyon / anlamlılık</b>
CD4 hücrelerde aktif D vit reseptör yüzdesi	0,30 / ad	0,39 / 0,011
CD8 hücrelerde aktif D vit reseptör yüzdesi	0,16 / ad	0,21 / ad
CD14 hücrelerde aktif D vit reseptör yüzdesi	0,23 / ad	0,38 / 0,011
CD56 hücrelerde aktif D vit reseptör yüzdesi	0,19 /ad	0,35 / 0,022

ad: Anlamlı değil

Çalışmamızda hasta gruplarının 25 OH D3 ve 1,25(OH)2 D3 vitamini düzeyleri ile immün hücrelerinde bulunan Vitamin D reseptör yüzdelilerinin korelasyonu değerlendirilmiştir.

Her iki grupta 25 OH D3 vitamini düzeyi ile CD4+, CD8+, CD14+, CD56+ hücrelerinde bulunan VDR yüzdesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Ancak her iki grupta 1,25(OH)2 D3 vitamini düzeyi ile CD4+, CD14+, CD56+ hücrelerinde bulunan VDR yüzdesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ancak her iki grupta 1,25(OH)2 D3 vitamini düzeyi ile CD8+ hücrelerinde bulunan VDR yüzdesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Kronik rejeksiyon gelişen 25 hastanın 2'sinde (%8) ELİSA yöntemi ile bakılan 25(OH)D3 vitamini düzeyi 30 ng/ml üzerinde olup inaktif D vitamini düzeyi yönünden yeterli bulundu. Geriye kalan 23'ünde (%92) 25(OH)D3 düzeyi 20 ng/ml altında olup inaktif D vitamini yönünden eksiklik görülmüştür. Hasta kontrol grubundaki 17 hastanın 5'inde (%29) inaktif D vitamini düzeyi 20-30 ng/ml arasında olup, D vitamini yetmezliği görülmüştür. Geriye kalan 12 hastada (%71) ise inaktif D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin altında olup; D vitamini eksikliği görülmüştür. Tüm renal transplant hastaların 2/42'sinde (%5) inaktif D vitamini düzeyi 30 ng/ml'nin üzerinde olup; D vitamini yönünden yeterlidir. Tüm renal trasnplant hastalarının 5/42'inde (%12) inaktif D vitamini düzeyi 20-30 ng/ml arasında olup, D vitamini yetmezliği görülmüştür. Tüm renal transplant hastalarının 35/42'inde (%83) inaktif D vitamini düzeyi 20 ng/ml altında olup, D vitamini eksikliği görülmüştür. Bu sonuçlar renal transplant alıcılarında %85'e ulaşan yüksek oranda D vitamini eksikliğinin görüldüğü bir çalışma sonucu ile uyumlu gelmiştir (191).

Renal transplant hastalarında D vitamini eksikliğinin sık görülmesinin başlıca nedenleri; transplantasyon sonrası yeterince D vitamini takviyesi almamaları ve cilt kanserinden korunmak için güneşe çıkmamaları, bunun için güneş koruyucuları kullanmaları, kullandıkları immunsupresif ilaçların D vitamini katabolizmasını (24- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesi) arttırmaları (192) ve transplantasyon sonrası dirençli FGF-23 düzeyinin yüksekliğidir. Çünkü FGF-23, PTH'n etkilerini inhibe ederek 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesinin inhibe eder (193).

Renal transplant hastalarının da aynı KBH hastaları gibi kemik mineral metabolizma bozukluğu gelişmemesi için D vitamini eksikliği yönünden değerlendirilmesi ve tedavi edilmesini yeni KDIGO kılavuzu önermektedir (194).

D vitamini tedavisine bağlı hiperfosfatemi ve hiperkalsiüri gelişebileceği endişesiyle renal transplant hastaları D vitamini desteği almamaktadır.

Bir çalışmada renal transplant hastalarına 2 ay boyunca haftalık 100.000 IU ya da günlük 6600 IU gibi yüksek doz D3 vitamini vererek herhangi bir yan etki

gelişmeksizin D vitamini yetersizliğinin düzeltilebileceği ve PTH düzeyinde belirgin düşme görüldüğü gösterilmiştir (195).

Yine bu çalışmada transplantasyondan sonraki 6. ay - 12. ay süresince aylık 100.000 IU D vitamini verilen hastaların yarısında inaktif D vitamini düzeyini 30 ng/ml'nin üzerinde tutmak için yeterli olmadığı görülmüş (195).

Courbebaisse ve arkadaşları tarafından 2009'da yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği olan hastaları transplantasyondan 3 ay sonra iki gruba ayırmışlar. Kontrol grubuna D vitamini tedavisi vermemişler. Tedavi kolundaki 47 hastaya ilk 2 ay boyunca 2 haftada bir 100.000 IU kolekalsiferol (6600/güne karşılık gelir) verilmiş sonrasında idame olarak her ay 100.000 IU kolekalsiferol verilmiş. Tüm gruplardaki hastaların 4, 6, 12. aylardaki 25(OH)D3, PTH, kalsiyum, fosfor ve idrar kalsiyum/kreatinin düzeylerine bakılmış. Tedavi kolundaki hastaların çoğunun 6. ve 12. aylardaki 25(OH)D3 düzeyi 30 ng/ml'nin üzerinde saptanmış. PTH düzeyinde belirgin düşme ve kalsiyum ve fosfor düzeylerinde anormallik saptanmamıştır. Fakat idame D vitamini tedavisi verildiği dönemde tedavi kolunda kontrol grubuna göre inaktif D vitamini düzeyleri daha yüksek olsa da tekrar azaldığı görülmüştür. Bu nedenle araştırmacılar transplantasyon yapılan hastalara aylık 100.000 IU D vitamini verilmesini tavsiye etmektedirler (196).

Renal transplant hastalarına Wissing ve arkadaşları aylık 25.000 IU kolekalsiferol vermişler ve bu dozun inaktif D vitamini düzeyini yükseltmeye yetmediğini görmüşlerdir (197). Bu da bize renal transplant alıcıları için D vitamini ihtiyacının kılavuzlarda belirtilenden çok daha fazla olabileceğini düşündürüyor.

Çalışmamızda kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere üç grubun inaktif D vitamini düzeyleri, aktif D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan bakıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

25-OH D3 vitamini düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda, hasta kontrol grubunda, kronik rejeksiyon grubunda sırasıyla  $22,9\pm 13,8$ ,  $16,6\pm 6,2$ ,  $11,1\pm 8,1$  bulundu. 1,25(OH)2 D3 vitamini düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda, hasta kontrol grubunda, kronik rejeksiyon grubunda sırasıyla  $24,2\pm 13,7$ ,  $23,4\pm 10,1$ ,

14,4±8,1 bulundu. Bu veriler bize aktif ve inaktif D vitamini düzeyleri ile greft sağ kalımının ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Allogreft rejeksiyonunda birçok hücre ve mekanizma rol oynamaktadır. Aktive CD8+ T hücreleri de hedef allogreft hücrenin apoptozisini sağlar veya sitolitik enzimlerle öldürür.

ASH'ler alloantijeni CD4+ T lenfositlere sunarlar, aktif hale gelir, proliferer olur ve alloantijene yanıt olarak salgılanan sitokinlerin alt tipine göre CD4+ T lenfositlerinin alt tipi aktive olur. Th1 hücreleri hücrel immunitiyi, Th2 hücreleri humoral immunitiyi uyarır.

Treg hücreleri, immun yanıtı ve dolayısıyla rejeksiyonu sınırlandırır, immun toleransı sağlarlar. Th17 hücreleri ise, glukokortikoide yanıtsız rejeksiyona neden olur (198).

Aktif D vitamini immatür dendritik hücrelerin olgun forma dönüşümünü engeller ve CD4+ T lenfositlerine antijen sunumunu azaltır. CD4+ T lenfositlerinin Th1 ve Th17 hücrelerine farklılaşmasını ve çoğalmasını inhibe eder. Th2, Treg hücrelerinde, Th1 ve Th17 hücrelerine göre daha fazla VDR bulunduğu için, aktif D vitamini görece Th2, Treg hücrelerinde aktivasyon ve Th1, Th17 hücrelerinde inhibisyon sağlar.

CD8+ hücrelerde VDR fazla miktarda bulunur. CD8+ hücreler CD4+ hücrelere göre kalsitriole daha fazla yanıt vererek, daha fazla çoğalma gösterirler (199). CD8+ hücrelerde kalsitriol hem sitokin üretimini hem de çoğalmayı düzenler ve bu durum yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (200).

D vitamini düzeyini ile greftin işlevselliğini arasındaki ilişkiyi inceleyen sonuçları farklılık gösteren çalışmalar vardır. D vitamini alanlarda GFH'nin daha yüksek seyrettiğinin görüldüğü çalışmalar vardır (201).

D vitamini akut ve kronik rejeksiyonu önlemedeki etkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Osteoporozu olan ve kalsitriol alan renal transplant alıcılarında daha az rejeksiyon geliştiği Tanacı ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bulunmuştur (202). O'Herrin ve arkadaşları, yaptığı bir çalışmada aktif D vitamini tedavisinin greft fonksiyonuna olumlu etki gösterdiğini bulmuşlardır (203).

Sezer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada böbrek nakli öncesi dönemde D vitamini eksikliği olan hastaların, nakil sonrası 1. yılda serum kreatinin ve proteinüri düzeyinin nakil öncesi D vitamini eksikliği olmayan gruba göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (204).

Uyar ve ekibi tarafından bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada böbrek nakli sonrası dönemde osteoporoz nedeniyle aktif D vitamini alan 59 hasta ile aktif D vitamini almayan 52 hastanın 3 yıl boyunca geriye dönük olarak PTH, serum kreatinin düzeyleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak; aktif D vitamini alanlar ile almayanların PTH, kreatinin düzeyleri arasında ilk 1 yıl içinde anlamlı fark yokken, 3. yılda alan grubun, almayan gruba göre PTH, serum kreatinin düzeyleri anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır (205).

Bizim çalışmamızda kronik rejeksiyon grubunun ve hasta kontrol grubunun transplantasyon sonrası 1. yıla kadar GFH'leri karşılaştırılmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Ancak her iki grubun 3. yıl ve 5. yıl GFH'leri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Kronik rejeksiyon grubunda inaktif D vitamini düzeyi, aktif D vitamini düzeyi hasta kontrol grubuna göre daha yüksektir. Bu da bize D vitamini replasman tedavisinin transplantasyon sonrası 1 - 3. yıl arasında daha önemli olabileceğini gösteriyor olabilir. Ancak bunu söyleyebilmek için daha pek çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Yine bu sonuçlardan farklı olarak Wesseling-Perry ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada böbrek fonksiyonları stabil giden 68 çocuk, 2 yıl boyunca izlenmiştir ve inaktif D vitamini düzeyleri ile 2 yıllık greft fonksiyonları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (206).

Renal transplantasyon sonrası paratiroid glandlarında bulunan Klotho-FGFH1 reseptör kompleksinin ekspresyonu azalır. FGF 23 yüzeyi dirence karşılık yükselir. Renal transplantasyon sonrası ilk 3 ay FGF-23 düzeyi yüksektir. 3. aydan sonra giderek azalır.

Transplantasyondan 1 - 3 yıl sonra FGF-23 normal düzeye gelmektedir. Renal transplantasyon sonrası yüksek PTH ve hipofosfatemide 25 OH D3'ün 1,25(OH)23'e dönüşümünü hızlandırır.

Ancak beraberinde yüksek giden FGF 23;1 $\alpha$  hidroksilazı inhibe ederek ve 24 $\alpha$  hidroksilazı aktive ederek, 25 OH D3 katabolizmasını aktive edip aktif D vitaminine dönüşümünü inhibe eder. PTH, FGF 23 ekspresyonunu artırır (206,207).

Çalışmamızda kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubunun PTH, düzeltilmiş kalsiyum, fosfor düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Kronik rejeksiyon grubu ve hasta kontrol grubunun PTH düzeyleri sırasıyla;  $354\pm37,3$ ,  $91,6\pm48,5$ 'dir. Kronik rejeksiyon grubu ve hasta kontrol grubunun düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri sırasıyla;  $8,9\pm0,9$ ,  $9,4\pm0,6$ 'dır. Kronik rejeksiyon grubu ve hasta kontrol grubunun fosfor düzeyleri sırasıyla;  $4,4\pm1,4$ ,  $3,1\pm0,6$ 'dır. Kronik rejeksiyon grubunda PTH düzeyleri, hasta kontrol grubuna göre daha yüksektir. Kronik rejeksiyon grubunda da kalsiyum düzeyi hasta kontrol grubuna göre daha düşük, fosfor düzeyi ise; hasta kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Bu veriler bize renal transplantasyon sonrası FGF-23'ün D vitamini katabolizmasını arttırıcı etkisi ile başa çıkabilmek için PTH'nin yükselmesini önlememiz gerektiğini düşündürmektedir. Bu, D vitamini, kalsiyum fosfor dengesinin korunması için de gerekmektedir.

Renal transplantasyon yapılan kişiler immünsüpresif kullanmak zorundadır. Yapılan çalışmalarda glukortikoidler, PTH ve FGF 23 sentezini artırır, D vitamini katabolizmasını artıran enzim sentezi arttırarak D vitamini metabolizması etkilerler. Steroid tedavisi altında 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 düzeyi azalır. Bu nedenle kümülatif prednizon dozu transplantasyon sonrası 2 yıl içindeki aktif D vitamini düzeyini belirler. Kalsinörin inhibitörleri VDR down-regulasyonuna neden olarak D vitamini direncine neden olur (208).

Çalışmamızda kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grubun CD4+ hücrelerde VDR yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol grubunun CD4+ hücrelerdeki VDR yüzdesi sırasıyla;  $40,1\pm6,3$ ,  $76,9\pm17,4$ ,  $92,8\pm11,6$ 'dır. Kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grubun CD8+ hücrelerde VDR yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık

saptanmamıştır ( $p=0,076$ ). Kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol grubunun CD8+ hücrelerdeki VDR yüzdesi sırasıyla;  $50,8\pm 7,5$ ,  $70,5\pm 15,8$ ,  $95,9\pm 12,59$ 'dur. Sağlıklı kontrol grubunda CD4+, CD8+ hücrelerde VDR yüzdesinin renal transplant hastalarına (hasta kontrol+kronik rejeksiyon grubu) göre daha yüksek olması kalsinörün inhibitörün down-regulasyonu yapmasına bağlanabilir. Ek olarak transplantasyon öncesi KBH döneminde maruz kaldıkları üremi  $1-\alpha$  hidroksilaz enzimini ve VDR'leri inhibe eder. Kronik böbrek hastalığı olanlarda VDR'yi düzenleyen genlerin transkripsiyonu ve dokularda ekspresyonu azaldığı için D vitamini direnci görülür.

Sonuçta, Vitamin D reseptörünün inaktif D vitaminine olan yanıtı da azalmıştır (209).

Çalışmamızda kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grubun CD14+ hücrelerde VDR yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol grubunun CD14+ hücrelerdeki VDR yüzdesi sırasıyla;  $45,8\pm 8,3$ ,  $81,3\pm 18,4$ ,  $62,3\pm 13,9$ 'dur.

Kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grubun CD56+ hücrelerde VDR yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol grubunun CD56+ hücrelerdeki VDR yüzdesi sırasıyla;  $13,1\pm 3,4$ ,  $26,4\pm 12,1$ ,  $7,1\pm 18,3$ 'dür.

Kronik rejeksiyon grubundaki CD14+, CD56+ hücrelerdeki VDR yüzdesi, hasta kontrol grubuna göre daha düşüktür. Her iki grupta idame immunsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Her iki kolda immunsupresif tedavisi çeşidi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ). Kronik rejeksiyon grubunda PTH düzeyleri çok daha yüksektir. Bunun sonucu olarak PTH baskılanamadığı için FGF-23'ün D vitamini katabolizmasını artırır ve  $1-\alpha$  hidroksilaz enzimini inhibe eder. VDR yüzdesinin daha düşük olmasının nedeni; 25 OH D3 vitaminin aktif D vitaminine dönüşmesinin azalmasıyla ve bunun sonucunda VDR gen transkripsiyonu ve VDR ekspresyonunun azalmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda hasta gruplarının 25 OH D3 ve 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 vitamini düzeyleri ile immün hücrelerinde bulunan Vitamin D reseptör yüzdeleri korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Her iki grubun CD4+, CD8+, CD14+, CD56+ hücrelerdeki VDR yüzdesi ile 25 OH D3 vitamini düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Ancak her iki grubun CD4+, CD14+, CD56+ hücrelerdeki VDR yüzdesi ile 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 vitamini düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmıştır. Sadece CD8+ hücrelerdeki VDR yüzdesi ile 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 vitamini düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

VDR sentezini etkileyen tüm faktörler bilinmemekle birlikte kalsitriol sentezi ve kalsitriol katabolizması VDR sentezini etkilenir. Ayrıca PTH, serum kalsiyum, fosfor düzeyindeki değişikliklerin VDR sentezini etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (120,121). Yine VDR sentezinin hücre tipine özgü olarak farklılık gösterdiğini doğrulanmıştır (123,124).

1,25(OH)<sub>2</sub> D3 vitamin düzeyi ile VDR yüzdesinin çalışmamızda korele olması, VDR sentezinin kalsitriol düzeyi, kalsitriol katabolizmasına bağlı olduğunu düşündürüyor.

Çalışmamızın sonucunda D vitamini eksikliğinin renal transplant hastalarında önemli olduğunu düşündürmektedir. Sonuçlar; D vitamini yerine koyma tedavisinin immün fonksiyonlar, greft sağ kalımı üzerinde olumlu etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bunun için daha çok sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

- Tüm renal transplant hastaların 2/42'si (%5) D vitamini yönünden yeterlidir ve 5/42'sinde (%12) D vitamini yetmezliği, 35/42'sinde (%83) D vitamini eksikliği görülmüştür. Bu sonuçlar renal transplant alıcılarında %85'e ulaşan yüksek oranda D vitamini eksikliğinin görüldüğü bir çalışma sonucu ile uyumlu gelmiştir (191).
- Kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grubun inaktif D vitamini düzeyleri, aktif D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan bakıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). İnaktif D vitamini ve aktif D vitamini düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda hasta kontrol grubuna göre, hasta kontrol grubunda, kronik rejeksiyon grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.
- Kronik rejeksiyon grubu ve hasta kontrol grubu, kronik böbrek hastalığı süresi, grup içinde diyabet oranı, nakil öncesi diyalize girme durumu, diyaliz alt tipi, preemtiv nakil durumu, diyaliz süresi, kan transfüzyonu durumu gibi transplantasyon öncesi klinik özellik açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
- Kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grubun CD4+ hücrelerde VDR yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). CD4+ hücrelerdeki VDR yüzdesi sağlıklı kontrol grubunda hasta kontrol grubuna göre, hasta kontrol grubunda ise, kronik rejeksiyon grubuna göre daha yüksektir.
- Kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grubun CD8+ hücrelerde VDR yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,076$ ). CD8+ hücrelerdeki VDR yüzdesi sağlıklı kontrol grubunda hasta kontrol

grubuna göre, hasta kontrol grubunda kronik rejeksiyon grubuna göre daha yüksektir.

- Kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grubun CD14+ hücrelerde VDR yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). CD14+ hücrelerdeki VDR yüzdesi hasta kontrol grubunda kronik rejeksiyon grubuna göre daha yüksek saptanmıştır.
- Kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grubun CD56+ hücrelerde VDR yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). CD56+ hücrelerdeki VDR yüzdesi hasta kontrol grubunda kronik rejeksiyon grubuna göre daha yüksek saptanmıştır.
- Kronik rejeksiyon grubu ve hasta kontrol grubu nakil sayısı, donör tipi (canlı-kadavra), canlı donör ile akrabalık durumu, HLA uyumu, mismatch uyumu, akut rejeksiyon atak sayısı, hastaneden çıkış GFH, nakil sonrası 1, 6, 12, 36, 60. ay GFH, indüksiyon sırasında ATG kullanım durumu, indüksiyon sırasında basiliximab, daclizumab gibi IL-2 reseptör antagonisti kullanım durumu, idame immunosupresif tedavi protokolündeki ilaçlar, PTH, düzeltilmiş kalsiyum, fosfor düzeyi gibi transplantasyona ilişkin özellikleri karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında 36. ay, 60. ay GFH'leri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Kronik rejeksiyon grubunda 36. ay, 60. ay GFH'leri hasta kontrol grubuna göre çok daha düşüktür. PTH, düzeltilmiş kalsiyum, fosfor düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Kronik rejeksiyon grubunda hasta kontrol grubuna göre PTH düzeyleri belirgin olarak daha yüksek, düzeltilmiş kalsiyum daha düşük ve fosfor düzeyi ise; daha yüksek bulunmuştur. Transplantasyona ilişkin diğer tüm özellikler karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur ( $p>0,05$ ).
- Çalışmamızda hasta gruplarının 25 OH D3 ve 1,25(OH)2 D3 vitamini düzeyleri ile immun hücrelerinde bulunan Vitamin D reseptör yüzdeleri

korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Her iki grubun CD4+, CD8+, CD14+, CD56+ hücrelerdeki VDR yüzdesi ile 25 OH D3 vitamini düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Ancak her iki grubun CD4+, CD14+, CD56+ hücrelerdeki VDR yüzdesi ile 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 vitamini düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmıştır. Sadece CD8+ hücrelerdeki VDR yüzdesi ile 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 vitamini düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır.



## 7. ÖZET

### **Böbrek Nakli Alıcılarında Kronik Rejeksiyon Gelişiminde Vitamin D ve Vitamin D Reseptör Düzeyinin Rolü**

D vitamininin böbrek fonksiyonlarına koruyucu etkisi olduğunu düşündüren ve greft sağkalımını uzattığını düşündüren çok sayıda çalışma vardır. Çalışmamızın amacı böbrek nakli alıcılarında vitamin D düzeyi ve immun hücrelerdeki vitamin D reseptör düzeyinin ile kronik rejeksiyon gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Son 16 yıl içinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde böbrek nakli yapılan ve 2013-2014 böbrek nakli polikliniğinde takip edilen, nakli üzerinden en az 3 ay geçmiş, 18 yaşından büyük 42 kişi renal transplantasyon grubu olarak alındı. Renal biyopsi ile kronik rejeksiyon tanısı alan 25 kişi kronik rejeksiyon koluna alındı. Böbrek fonksiyonları stabil giden 17 kişi ise; renal fonksiyonları stabil gidenler koluna alındı.

İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran bilinen bir sistemik hastalığı olmayan ve D vitamini ve analogları almayan 18 yaşından büyük 28 kişi de sağlıklı kontrol grubu olarak, çalışmaya gönüllü olarak alındı.

Hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol, kronik rejeksiyon grubundan serum örneği alındı ve 25(OH)D<sub>3</sub> vitamini, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vitamini düzeyleri ve CD4+, CD8, CD14+, CD56+ hücrelerdeki VDR yüzdeleri ölçüldü.

Hastaların serum örnekleri alındığı dönemdeki hastanenin bilgisayar kayıt sistemi olan Miamed'den PTH düzeyi, kalsiyum ve fosfor düzeylerine ulaşıldı ve kaydedildi.

Üç grupta yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grubun CD4+ hücrelerde VDR yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05). CD4+ hücrelerdeki VDR yüzdesi

sağlıklı kontrol grubunda hasta kontrol grubuna göre, hasta kontrol grubunda ise, kronik rejeksiyon grubuna göre daha yüksektir.

Kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grubun CD8+ hücrelerde VDR yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,076$ ). CD8+ hücrelerdeki VDR yüzdesi sağlıklı kontrol grubunda hasta kontrol grubuna göre, hasta kontrol grubunda kronik rejeksiyon grubuna göre daha yüksektir.

Kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grubun CD14+ hücrelerde VDR yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). CD14+ hücrelerdeki VDR yüzdesi hasta kontrol grubunda kronik rejeksiyon grubuna göre daha yüksek saptanmıştır.

Kronik rejeksiyon grubu, hasta kontrol grubu, sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grubun CD56+ hücrelerde VDR yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). CD56+ hücrelerdeki VDR yüzdesi hasta kontrol grubunda kronik rejeksiyon grubuna göre daha yüksek saptanmıştır.

Kronik rejeksiyon grubunda hasta kontrol grubuna göre inaktif D vitamini, aktif D vitamini düzeyleri ve tüm immün hücrelerde VDR yüzdesi daha düşüktür. Kronik rejeksiyon grubunda PTH düzeyleri çok daha yüksektir. Sonuçta, baskılanamayan PTH, FGF-23'ün sentezini artırır. FGF-23, D vitamini katabolizmasını artırır ve 1- $\alpha$  hidrokisilaz enzimini inhibe eder. Kronik rejeksiyon grubunda VDR yüzdesinin daha düşük olmasının nedeni; inaktif D vitaminin aktif D vitaminine dönüşmesinin azalmasıyla VDR gen transkripsiyonu ve VDR ekspresyonunun azalmasıyla açıklanabilir.

VDR sentezinin neye bağlı olduğu tam bilinmemektedir fakat kalsitriol düzeyi, kalsitriol katabolizmasına bağlı olduğu düşünülür. Ayrıca PTH, serum kalsiyum, fosfor düzeyindeki değişikliklerin VDR sentezini etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (120,121). Yine VDR sentezinin hücre tipine özgü olarak farklılık gösterdiğini doğrulanmıştır (123,124).

Çalışmamızın sonucunda D vitamini eksikliğinin renal transplant hastalarında önemli olduğunu düşündürmektedir.

Sonuçlar; D vitamini yerine koyma tedavisinin immun fonksiyonlar, greft sağ kalımı üzerinde olumlu etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bunun için daha çok sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek nakli alıcıları, vitamin D, VDR, kronik rejeksiyon



## **8. ABSTRACT**

### **The Role of Vitamin D and the Vitamin D Receptor Levels in Development of Chronic Rejection in Kidney Transplant Recipients**

There are a number of studies that suggest that graft survival is prolonged and vitamin D is a protective effect on kidney function. Purpose of our work is to assess whether serum vitamin D level and vitamin D receptor level in immunocytes are related with development of chronic rejection in renal transplant recipients or not.

A total of 42 renal transplantation groups were enrolled in the Medical Faculty of Akdeniz University Hospital during the last 16 years and were followed up at the 2013-2014 kidney transplant polyclinic and at least 3 months after transplantation and older than 18 years. Twenty - five patients who were diagnosed as chronic rejection with renal biopsy were enrolled in the chronic rejection arm. Seventeen kidney functions are stable; renal functions were taken to the stabilized branch.

28 volunteers, aged 18 years or older, who did not have a known systemic disease that referred to internal medicine polyclinics and did not take D vitamins and analogs, were volunteered to work as a healthy control group.

We received serum samples from the healthy control, chronic rejection group, the patient control group and 25 (OH) D3 vitamins, 1,25 (OH) 2D3 vitamins and VDR fractions in CD4+, CD8+, CD14+, CD56+ cells were measured.

PTH levels, calcium and phosphorus levels of the patients were reached and recorded from Miamed, the computer registry system of the hospital in the period when the patient's serum samples were taken.

There was no statistically significant difference in demographic characteristics such as age and sex in 3 groups.

There was a statistically significant difference in the percentage of VDR in CD4+ cells of 3 groups, including chronic rejection group, patient control group and healthy control group ( $p < 0,05$ ). The percentage of VDR in CD4+ cells is higher in the healthy control group than in the patient control group, and higher in the patient control group than in the chronic rejection group.

There was no statistically significant difference ( $p = 0.076$ ) when the percentage of VDR in CD8+ cells of 3 groups, including chronic rejection group, patient control group and healthy control group, was compared. The percentage of VDR in CD8+ cells is higher in the healthy control group than in the patient control group, and higher in the patient control group than in the chronic rejection group.

There was no statistically significant difference in the percentage of VDR in CD14+ cells in 3 groups, including chronic rejection group, patient control group and healthy control group ( $p > 0,05$ ). The percentage of VDR in CD14+ cells was higher in the patient control group than in the chronic rejection group.

There was a statistically significant difference in VDR percentage in CD56+ cells of 3 groups, including chronic rejection group, patient control group and healthy control group ( $p < 0,05$ ). The percentage of VDR in CD56+ cells was higher in the patient control group than in the chronic rejection group.

In the chronic rejection group, according to the patient control group, inactive D vitamins, active D vitamine levels and the percentage of VDR in all immun cells is lower. In the chronic rejection group, according to the patient control group, PTH levels are much higher.

As a result, incompressible PTH enhances the synthesis of FGF-23. FGF-23 increases the catabolism of vitamin D and inhibits the enzyme 1-alpha hydroxylase. The reason for the lower VDR percentage in the chronic rejection group; can be explained by the reduction of VDR gene transcription and VDR expression by decreasing the conversion of inactive vitamin D to active vitamin D.

It is not known exactly what the VDR synthesis depends on, but the calcitriol level, calcitriol catabolism. In addition, the changes in PTH, serum

calcium, phosphorous level affect VDR synthesis and are shown in these studies (120,121). Again It has been verified that the VDR synthesis varies cell-specific (123,124).

The result of our study suggests that vitamin D deficiency is important in renal transplant patients. The end result of this study; D vitamine replacement therapy may have a positive effect on immunological functions, graft survival. However, more research is needed for this.

**Key words:** Renal transplant recipients, vitamin D, vitamin D receptors, chronic allograft rejection.



## 9. KAYNAKLAR

- 1- Morris PJ. Transplantation a medical miracle of the 20<sup>th</sup> century. *N Engl J Med* 2004; 351: 2678-80.
- 2- Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later progress, challenges, and promises. *N Engl J Med* 2004; 351: 2761-6.
- 3- Fletcher JT, Nankivell BJ, Alexander SI. Chronic allograft nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1465-71.
- 4- Doorenbos CR, van den Born J, Navis G, de Borst MH. Possible renoprotection by D vitamini in chronic renal disease: beyond mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 691-700.
- 5- Holick MF. D vitamin deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
- 6- Hullett DA, Laeseke PF, Malin G, Nessel R, Sollinger HW, Becker BN. Prevention of chronic allograft nephropathy with D vitamin. *Transpl Int* 2005; 18: 1175-86.
- 7- Aschenbrenner JK, Sollinger HW, Becker BN, Hullett DA. 25-(OH(2))D(3) alters the transforming growth factor beta signaling pathway in renal tissue. *J Surg Res* 2001; 100: 171-5.
- 8- O'Herrin JK, Hullett DA, Heisey DM, Sollinger HW, Becker BN. A retrospective evaluation of 1,25-dihydroxyD vitamini(3) and its potential effects on renal allograft function. *Am J Nephrol* 2002; 22: 515-20.
- 9- Falkiewicz K, Boratynska M, Speichert-Bidzińska B, Magott-Procelewska M, Biecek P, Patrzalek D, Klinger M. 1,25-dihydroxyD vitamin deficiency predicts poorer outcome after renal transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 3002-5.
- 10- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 5.
- 11- Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116: 288.
- 12- Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 617.

- 13- Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 2009; 55: 24.
- 14- Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17.
- 15- van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79: 1341.
- 16- Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Lower estimated GFH and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 80: 93.
- 17- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073.
- 18- KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:19. [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf) (Accessed on March 04, 2013).
- 19- Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA* 2012; 308: 2349.
- 20- Nitsch D, Grams M, Sang Y, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: 324.
- 21- Wen CP, Matsushita K, Coresh J, et al. Relative risks of chronic kidney disease for mortality and end-stage renal disease across races are similar. *Kidney Int* 2014; 86: 819.
- 22- Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380: 1649.
- 23- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380: 1662.

- 24- United States Renal Data System. USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2010.
- 25- United States Renal Data System. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2013.
- 26- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1.
- 27- McClellan WM, Knight DF, Karp H, Brown WW. Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and hypertensive patients: important differences between practice and published guidelines. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:368.
- 28- Nissenson AR, Collins AJ, Hurley J, et al. Opportunities for improving the care of patients with renal insufficiency: current practice patterns. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1713.
- 29- Obrador GT, Pereira BJ, Kausz AT. Chronic kidney disease in the United States: an underrecognized problem. *Semin Nephrol* 2002; 22: 441.
- 30- Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180.
- 31- Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1.
- 32- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors--United States, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 161.
- 33- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 98: 2038.
- 34- Choi HS, Sung KC, Lee KB. The prevalence and risk factors of microalbuminuria in normoglycemic, normotensive adults. *Clin Nephrol* 2006; 65: 256.

- 35- Park JI, Baek H, Jung HH. Prevalence of Chronic Kidney Disease in Korea: the Korean National Health and Nutritional Examination Survey 2011-2013. *J Korean Med Sci* 2016; 31: 915.
- 36- Viktorsdottir O, Palsson R, Andresdottir MB, et al. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1799.
- 37- Hsu CC, Hwang SJ, Wen CP, et al. High prevalence and low awareness of CKD in Taiwan: a study on the relationship between serum creatinine and awareness from a nationally representative survey. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 727.
- 38- Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2275.
- 39- Hooi LS, Ong LM, Ahmad G, et al. A population-based study measuring the prevalence of chronic kidney disease among adults in West Malaysia. *Kidney Int* 2013; 84: 1034.
- 40- Komenda P, Lavallee B, Ferguson TW, et al. The Prevalence of CKD in Rural Canadian Indigenous Peoples: Results From the First Nations Community Based Screening to Improve Kidney Health and Prevent Dialysis (FINISHED) Screen, Triage, and Treat Program. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 582.
- 41- State of the Nation: 2016 Kidney Health Week Chronic Kidney Disease Hot Spots. Kidney Health Australia. [http://kidney.org.au/cms\\_uploads/docs/state-of-the-nation--kidney-health-week-2016--chronic-kidney-disease-hot-spots.pdf](http://kidney.org.au/cms_uploads/docs/state-of-the-nation--kidney-health-week-2016--chronic-kidney-disease-hot-spots.pdf) (Accessed on August 22, 2016).
- 42- Kidney Health for Life (KH4L). Chronic Kidney Disease Multinational Inventory. March 31, 2014. [http://www.theisn.org/images/Initiatives/KH4L\\_-\\_CKD\\_Multinational\\_Inventory.pdf](http://www.theisn.org/images/Initiatives/KH4L_-_CKD_Multinational_Inventory.pdf) (Accessed on August 22, 2016).
- 43- Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey - The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1862-71.
- 44- Chen GD, Gu JL, Zhang XD, Qiu J, Wang CX, Chen LZ. Donor factors predictive for poor outcomes of living donor kidney transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45(4): 1445-8.

- 45- Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, Budgeon CA, Murray K, Campbell SB, et al. Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2012; 26(4): 428-37.
- 46- Wu P, Jin J, Everly MJ, Lin C, Terasaki PI, Chen J. Impact of alloantibody strength in crossmatch negative DSA positive kidney transplantation. *Clin Biochem* 2013; 46(15): 1389-93.
- 47- Keven K, Sengul S, Celebi ZK, Tuzuner A, Yalcin F, Duman T, et al. Kidney transplantation in immunologically high-risk patients *Transplant Proc* 2013; 45(3): 919-22.
- 48- Niederhaus SV, Muth B, Lorentzen DF, WaiP, Pirsch JD, Samaniego-Picota M, et al. Luminex-based desensitization protocols: the University of Wisconsin initial experience. *Transplantation* 2011; 92(1): 12-7.
- 49- Mohey H, Thibaudin L, Laurent B, Berthoux F. The podocin mutation R229Q and early recurrence (within the first year) of glomerular disease after renal transplantation. *Ann Transplant* 2013; 18: 436-42.
- 50- Sato K, Ishida H, Uchida K, Nitta K, Tanabe K. Risk factors for recurrence of immunoglobulin a nephropathy after renal transplantation: single center study. *Ther Apher Dial* 2013; 17(2): 213-20.
- 51- Marinaki S, Lionaki S, Boletis JN. Glomerular disease recurrence in the renal allograft: a hurdle but not a barrier for successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45(1): 3-9.
- 52- Hao WJ, Zong HT, Cui YS, Zhang Y. The efficacy and safety of alemtuzumab and daclizumab versus antithymocyte globulin during organ transplantation: a meta-analysis. *Transplant Proc* 2012; 44(10): 2955-60.
- 53- Wagner SJ, Brennan DC. Induction therapy in renal transplant recipients: how convincing is the current evidence? *Drugs* 2012; 72(5): 671-83.
- 54- Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation* 2010; 90(12): 1511-5.
- 55- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326-33.

- 56- Ishitani M, Isaacs R, Norwood V, Nock S, Lobo P. Predictors of graft survival in pediatric living-related kidney transplant recipients. *Transplantation* 2000; 70: 288-92.
- 57- Briscoe DM, Alexander SI, Lichtman AH. Interactions between T lymphocytes and endothelial cells in allograft rejection. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 525-31.
- 58- Afzali B, Lechler RI, Hernandez-Fuentes MP. Allorecognition and the alloresponse: clinical implications. *Tissue Antigens* 2007; 69(6): 545-56.
- 59- Huang X, Yang Y. Targeting co-stimulatory pathways in gene therapy. *Front Microbiol* 2011; 2: 202.
- 60- Surquin M, Le Moine A, Flamand V, Rombaut K, Demoor FX, Salmon I, et al. IL-4 deficiency prevents eosinophilic rejection and uncovers a role for neutrophils in the rejection of MHC class II disparate skin grafts. *Transplantation* 2005; 80(10): 1485-92.
- 61- Agorogiannis EI, Regateiro FS, Howie D, Waldmann H, Cobbold SP. Th17 cells induce a distinct graft rejection response that does not require IL-17A. *Am J Transplant* 2012; 12(4): 835-45.
- 62- Chen L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(5): 336-47.
- 63- Page E, Kwun J, Oh B, Knechtle S. Lymphodepletional strategies in transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3(7). pii:a015511.
- 64- Nicleleit V, Mihatsch MJ. Kidney transplants, antibodies and rejection: is C4d a magic marker? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(11): 2232-9.
- 65- Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, Ness PM, King KE. The critical role of plasmapheresis in ABO-incompatible renal transplantation. *Transfusion* 2008; 48(11): 2453-60.
- 66- Bingaman AW, Farber DL. Memory T cells in transplantation: generation, function, and potential role in rejection. *Am J Transplant* 2004; 4(6): 846-52.
- 67- Stegall MD, Raghavaiah S, Gloor JM. The (re)emergence of B cells in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15(4): 451-5.
- 68- Danovitch GM. Böbrek Nakli El Kitabı. Üçüncü baskı. Tuncer Karpuzoğlu Çeviri Editörü. Güneş Kitabevi Ltd., Ankara 2003; Bölüm 2: 17-37.

- 69- Tisher CC. Clinical indications for kidney biopsy. In renal pathology: with clinical and functional correlations. Section edition. Edited by Tisher CC and Brenner BM. JB Lippincott Company, Philadelphia 1994; 75.
- 70- Türkmen A. Allogreft biyopsisi yapılmış 108 renal transplantasyon hastasının kliniko-patolojik açıdan değerlendirilmesi. Yan Dal Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul 1997.
- 71- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326-33.
- 72- Monaco AP, Burke JF Jr, Ferguson RM, et al. Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 150.
- 73- Kasiske BL, Kalil RS, Lee HS, Rao KV. Histopathologic findings associated with a chronic, progressive decline in renal allograft function. *Kidney Int* 1991; 40: 514.
- 74- Goulesbrough DR, Axelsen RA. Arterial endothelialitis in chronic renal allograft rejection: a histopathological and immunocytochemical study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 35.
- 75- Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713.
- 76- Gough J, Yilmaz A, Miskulin D, et al. Peritubular capillary basement membrane reduplication in allografts and native kidney disease: a clinicopathologic study of 278 consecutive renal specimens. *Transplantation* 2001; 71: 1390.
- 77- Sis B, Mengel M, Haas M, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010; 10: 464.
- 78- Haas M, Sis B, Racusen LC, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 2014; 14: 272.
- 79- Haas M. An updated Banff schema for diagnosis of antibody-mediated rejection in renal allografts. *Curr Opin Organ Transplant* 2014; 19: 315.
- 80- Watschinger B, Sayegh MH. Endothelin in organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 151.

- 81- Chandraker A, Azuma H, Nadeau K, et al. Late blockade of T cell co stimulation interrupts progression of experimental chronic allograft rejection. *J Clin Invest* 1998; 101: 2309.
- 82- Orth SR, Odoni G, Amann K, et al. The ET(A) receptor blocker LU 135252 prevents chronic transplant nephropathy in the "Fisher to Lewis" model. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 387.
- 83- Jain S, Furness PN, Nicholson ML. The role of transforming growth factor beta in chronic renal allograft nephropathy. *Transplantation* 2000; 69: 1759.
- 84- Grimm PC, Nickerson P, Jeffery J, et al. Neointimal and tubulointerstitial infiltration by recipient mesenchymal cells in chronic renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2001; 345: 93.
- 85- Theruvath TP, Saidman SL, Mauiyyedi S, et al. Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. *Transplantation* 2001; 72: 77.
- 86- Laskowski IA, Pratschke J, Wilhelm MJ, et al. Anti-CD28 monoclonal antibody therapy prevents chronic rejection of renal allografts in rats. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 519.
- 87- Mróz A, Durlík M, Cieciora T, et al. C4d complement split product expression in chronic rejection of renal allograft. *Transplant Proc* 2003; 35: 2190.
- 88- Sijpkens YW, Joosten SA, Wong MC, et al. Immunologic risk factors and glomerular C4d deposits in chronic transplant glomerulopathy. *Kidney Int* 2004; 65: 2409.
- 89- Akalin E, Dikman S, Murphy B, et al. Glomerular infiltration by CXCR3+ ICOS+ activated T cells in chronic allograft nephropathy with transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 2003; 3: 1116.
- 90- Koh KP, Wang Y, Yi T, et al. T cell-mediated vascular dysfunction of human allografts results from IFN-gamma dysregulation of NO synthase. *J Clin Invest* 2004; 114: 846.
- 91- Joosten SA, Sijpkens YW, van Ham V, et al. Antibody response against the glomerular basement membrane protein agrin in patients with transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 2005; 5: 383.
- 92- Melenhorst WB, van den Heuvel MC, Stegeman CA, et al. Upregulation of ADAM19 in chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant* 2006; 6: 1673.

- 93- Herrero-Fresneda I, Torras J, Franquesa M, et al. HGF gene therapy attenuates renal allograft scarring by preventing the profibrotic inflammatory-induced mechanisms. *Kidney Int* 2006; 70: 265.
- 94- Opelz G, Collaborative Transplant Study. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 2005; 365: 1570. 48-53=mas-mös
- 95- Almond PS, Matas A, Gillingham K, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55: 752.
- 96- Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, et al. Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993; 55: 993.
- 97- Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (t1/2). *Transplantation* 1994; 57: 857.
- 98- Humar A, Kerr S, Gillingham KJ, Matas AJ. Features of acute rejection that increase risk for chronic rejection. *Transplantation* 1999; 68: 1200.
- 99- Humar A, Payne WD, Sutherland DE, Matas AJ. Clinical determinants of multiple acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69: 2357.
- 100- Bhatena DB. Glomerular size and the association of focal glomerulosclerosis in long-surviving human renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1316.
- 101- Brenner BM, Cohen RA, Milford EL. In renal transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 162.
- 102- Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjertson DW. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 1994; 57: 1450.
- 103- Mackenzie HS, Tullius SG, Heemann UW, et al. Nephron supply is a major determinant of long-term renal allograft outcome in rats. *J Clin Invest* 1994; 94: 2148.
- 104- Yokoyama I, Uchida K, Kobayashi T, et al. Effect of prolonged delayed graft function on long-term graft outcome in cadaveric kidney transplantation. *Clin Transplant* 1994; 8: 101.
- 105- Guijarro C, Massy ZA, Kasiske BL. Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia. *Kidney Int Suppl* 1995; 52: 56.

- 106- de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *Am J Transplant* 2004; 4: 1675.
- 107- Sawinski D, Trofe-Clark J, Leas B, et al. Calcineurin Inhibitor Minimization, Conversion, Withdrawal, and Avoidance Strategies in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant* 2016; 16: 2117.
- 108- Hricik DE, Formica RN, Nickerson P, et al. Adverse Outcomes of Tacrolimus Withdrawal in Immune-Quiescent Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 3114.
- 109- Sis B, Mengel M, Haas M, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010; 10: 464.
- 110- <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00307125?term=ctot-02&rank=1>(Accessed on May 14, 2010).
- 111- Holick MF. McCollum award lecture, D vitamini: new horizons for the 21<sup>st</sup> century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 619-30.
- 112- Adams JS, Hewison M. Update in D vitamin. *JCEM* 2010; 95: 471-8.
- 113- Hochberg Z. Rickets-past and present. In: Hochberg Z (ed). *D vitamini and Rickets Switzerland: SKarger AG* 2003; 6: 1-13.
- 114- Lips P. D vitamin physiology. *Progr Biophy Mol Biol* 2006; 92: 4-8.
- 115- Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of D vitamini. *Trends Biochem Sci* 2004; 29(12): 664-73.
- 116- Shinki T, Ueno Y, DeLuca HF, Suda T. Calcitonin is a major regulator for the expression of renal 25-hydroxyD vitamini3-1alphahydroxylase gene in normocalcemic rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8253-8.
- 117- Liu S, Tang W, Zhou J. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for D vitamini. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1305-15.
- 118- Holick MF, Chen TC. D vitamini deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080-6.
- 119- Cannell JJ, Hollis BW. Use of D vitamini in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008; 13: 6-20.

- 120- Issa LL, Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of Vit D receptor action. *Inflamm Res* 1997; 47: 451-75.
- 121- Kitagawa I, Kitagawa Y, Kawase Y, Nagaya T, Tokudome S. Advanced onset of menarche and higher bone mineral density depending on Vit D receptor gene polymorphism. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 522-7.
- 122- Koeffler HP, Reichel H, Bishop JE. Gamma-interferon stimulates production of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by normal human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 127: 596.
- 123- Hewison M, Freeman L, Hughes SV. Differential regulation of D vitamin receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2003; 170: 5382.
- 124- Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 4: 137-43.
- 125- Holick MF. D vitamin: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
- 126- Jeannet M, Pinn VW, Flax MH, Russell PS. Humoral antibodies in renal allotransplantation in man. *N Engl J Med* 1970; 282: 111-7.
- 127- McKenna RM, Takemoto SK, Terasaki PI. Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 319-26.
- 128- Holick MF. Resurrection of D vitamin deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116(8): 2062-72.
- 129- Adams JS, Hollis BW. D vitamin: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002; 157-74.
- 130- Holick MF. High prevalence of D vitamin inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(3): 353-73.
- 131- Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC. The effect of D vitamin supplementation on D vitamin status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(4): 644-50.
- 132- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338(12): 777-83.

- 133- Block GA, Port FK: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1226-37.
- 134- Moe SM, Drüeke TB, Block GA, Cannata-Andía JB, Elder GJ, Fukagawa M, et al. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: 1-130.
- 135- Saito H, Kusano K, Kinoshita M, Ito H, Hirata M, Segawa H, et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na-dependent phosphate co-transport activity and 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin<sub>3</sub> production. *J Biol Chem* 2003; 278: 2206-11.
- 136- Simpson S, Jr., Blizzard L, O'Fallon P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011, 82: 1132-41.
- 137- Ball SJ, Haynes A, Jacoby P, Pereira G, Miller LJ, Bower C, Davis EA. Spatial and temporal variation in type 1 diabetes incidence in Western Australia from 1991 to 2010: increased risk at higher latitudes and over time. *Health and Place* 2014; 28: 194-204.
- 138- Gatenby PA, Lucas RM, Engelsen O, Ponsonby AL, Clements M. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: could geographic patterns be explained by ambient ultraviolet radiation? *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1417-24.
- 139- Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, Higuchi L, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut* 2012; 61: 1686-92.
- 140- Krstic G. Asthma prevalence associated with geographical latitude and regional insolation in the United States of America and Australia. *PLoS One* 2011; 6: 18492.
- 141- Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 584-96.
- 142- Nghiem DX, Kazimi N, Clydesdale G, Ananthaswamy HN, Kripke ML, Ullrich SE. Ultraviolet A radiation suppresses an established immune response: implications for sunscreen design. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1193-9.

- 143- Norval M, Woods GM. UV-induced immunosuppression and the efficacy of vaccination. *Photochem Photobiol Sci* 2011; 10: 1267-74.
- 144- Kundu R, Chain BM, Coussens AK, Khoo B, Noursadeghi M. Regulation of CYP27B1 and CYP24A1 hydroxylases limits cell-autonomous activation of vitamin D in dendritic cells. *Eur J Immunol* 2014; 44: 1781-90.
- 145- Penna G, Adorini L. 1 Alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000; 164: 2405-11.
- 146- Chambers ES, Suwannasaen D, Mann EH, Urry Z, Richards DF, Lertmemongkolchai G, Hawrylowicz CM. 1alpha, 25-dihydroxyvitaminD3 in combination with TGFbeta increases the frequency of Foxp3+ Tregs through preferential expansion and usage of IL-2. *Immunology* 2014; 143: 52-60.
- 147- Grishkan IV, Fairchild AN, Calabresi PA, Gocke AR. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively and reversibly impairs T helper-cell CNS localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 21101-6.
- 148- Chang JH, Cha HR, Lee DS, Seo KY, Kweon MN. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the differentiation and migration of T(H)17 cells to protect against experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One* 2010; 5: e12925.
- 149- Riek AE, Oh J, Bernal-Mizrachi C. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D suppresses macrophage migration and reverses atherogenic cholesterol metabolism in type 2 diabetic patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 309-12.
- 150- Jeffery LE, Wood AM, Qureshi OS, Hou TZ, Gardner D, Briggs Z, Kaur S, Raza K, Sansom DM. Availability of 25-hydroxyvitamin D(3) to APCs controls the balance between regulatory and inflammatory T cell responses. *J Immunol* 2012; 189: 5155-64.
- 151- Xu H, Soruri A, Gieseler RK, Peters JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scand J Immunol* 1993; 38: 535-40.
- 152- Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 2005; 17: 1-14.
- 153- Pasare C, Medzhitov R. Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity. *Microbes Infect* 2004; 6: 1382-7.

- 154- Schwandner R, Dziarski R, Wesche H, Rothe M, Kirschning CJ. Peptidoglycan- and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by toll-like receptor 2. *J Biol Chem* 1999; 274: 17406-9.
- 155- Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343: 338-44.
- 156- Patole PS, Schubert S, Hildinger K, Khandoga S, Khandoga A, Segerer S, et al. Toll-like receptor-4: renal cells and bone marrow cells signal for neutrophil recruitment during pyelonephritis. *Kidney Int* 2005; 68: 2582-7.
- 157- Ando M, Shibuya A, Tsuchiya K, Akiba T, Nitta K. Reduced expression of Toll-like receptor 4 contributes to impaired cytokine response of monocytes in uremic patients. *Kidney Int* 2006; 70: 358-62.
- 158- Kuroki Y, Tsuchida K, Go I, Aoyama M, Naganuma T, Takemoto Y, Nakatani T. A study of innate immunity in patients with end-stage renal disease: special reference to toll-like receptor-2 and -4 expression in peripheral blood monocytes of hemodialysis patients. *Int J Mol Med* 2007; 19: 783-90.
- 159- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-3.
- 160- Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol* 2006; 36: 361-70.
- 161- Zhang Z, Yuan W, Sun L, Szeto FL, Wong KE, Li X, Kong J, Li YC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 targeting of NF-kappaB suppresses high glucose-induced MCP-1 expression in mesangial cells. *Kidney Int* 2007; 72: 193-201.
- 162- Sun J, Kong J, Duan Y, Szeto FL, Liao A, Madara JL, Li YC. Increased NF-kappaB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: 315-22.
- 163- Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001; 294: 1866-70.
- 164- Provvedini DM, Tsouka C, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983; 221: 1181-3.
- 165- Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000; 374: 334-8.

- 166- Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000; 164: 2405-11.
- 167- Griffin MD, Lutz W, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Dendritic cell modulation by 1alpha,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6800-5.
- 168- Berer A, Stockl J, Majdic O, Wagner T, Kollars M, Lechner K, Geissler K, Oehler L. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. *Exp Hematol* 2000; 28: 575-83.
- 169- Pedersen AW, Holmstrom K, Jensen SS, Fuchs D, Rasmussen S, Kvistborg P, Claesson MH, Zocca MB. Phenotypic and functional markers for 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3)-modified regulatory dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 2009; 157: 48-59.
- 170- Ardalan MR, Maljaei H, Shoja MM, Piri AR, Khosroshahi HT, Noshad H, Argani H. Calcitriol started in the donor, expands the population of CD4+CD25+ T cells in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39: 951-3.
- 171- Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev* 2008; 226: 205-18.
- 172- Tang J, Zhou R, Luger D, Zhu W, Silver PB, Grajewski RS, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol* 2009; 182: 4624-32.
- 173- Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, Ciaprini C, Rocchi G, Bergamini A. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine* 2009; 45: 190-7.
- 174- Xu H, Soruri A, Gieseler RK, Peters JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scand J Immunol* 1993; 38: 535-40.
- 175- Giulietti A, van EE, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 47-57.

- 176- Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, Ciaprini C, Rocchi G, Bergamini A. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine* 2009; 45: 190-7.
- 177- Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M Heimburger O, Cederholm T, Girndt M. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005; 67: 1216-33.
- 178- Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, Bakke AC, Sakai R, Jordan SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol* 1985; 134: 3032-5.
- 179- Tang J, Zhou R, Luger D, Zhu W, Silver PB, Grajewski RS, Su SB, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol* 2009; 182: 4624-32.
- 180- Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1984; 74: 657-61.
- 181- Muller K, Heilmann C, Poulsen LK, Baringto T, Bendtzen K. The role of monocytes and T cells in 1,25-dihydroxyvitamin D3 mediated inhibition of B cell function in vitro. *Immunopharmacology* 1991; 21: 121-8.
- 182- Claudio A, Wagner M. 1,25-DihydroxyD vitamini3 shows strong and additive immunomodulatory effects with cyclosporine A in rat renal allotransplants. *Kidney International* 2002; 288-96.
- 183- Sezer S, Uyar M, Arat Z. Potential effects of 1,25-dihydroxyD vitamini3 in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 3109.
- 184- Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 685-98.
- 185- Redaelli CA, Wagner M, Günter-Duwe D, Tian YH, Stahel PF, Mazzucchelli L, et al. 1Alpha, 25-dihydroxyD vitamini3 shows strong and additive immunomodulatory effects with cyclosporine A in rat renal allotransplants. *Kidney Int* 2002; 61: 288-96.
- 186- Li YC. D vitamini regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327-31.

- 187- Courbebaisse M, Souberbielle J, Thervet E. Potential Nonclassical Effects of D Vitamini in Transplant Recipients. *Transplantation* 2010; 89: 131-7.
- 188- Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: Effects on kidney disease. *Am J Med* 2004; 116: 263.
- 189- Makibayashi K, Tatematsu M, Hirata M, Fukushima N, Kusano K, Ohashi S, et al. A D vitamini analog ameliorates glomerular injury on rat glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001; 158: 1733-41.
- 190- Tan X, He W, Liu Y. Combination therapy with paricalcitol and trandolapril reduces renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2009; 76: 1248-57.
- 191- Stavroulopoulos A, Cassidy MJ, Porter CJ, Hosking DJ, Roe SD. D vitamini status in renal t ransplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2546-52.
- 192- Pascussi JM, Robert A, Nguyen M, Walrant-Debray O, Garabedian M, Martin P, et al. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2005; 115: 177-86.
- 193- Saito H, Kusano K, Kinoshita M, Ito H, Hirata M, Segawa H, et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na-dependent phosphate co-transport activity and 1alpha,25-dihydroxyD vitamini3 production. *J Biol Chem* 2003; 278: 2206-11.
- 194- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 19-20.
- 195- Courbebaisse M, Thervet E, Souberbielle JC, Zuber J, Eladari D, Martinez F, Mamzer-Bruneel MF, Urena P, Legendre C, Friedlander G, Prie D: Effects of vitamin D supplementation on the calcium-phosphate balance in renal transplant patients. *Kidney Int.* 2009, 75: 646-651. 10.1038/ki.2008.549
- 196- Wesseling-Perry K, Salusky IB. Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet TP, Yoshikawa N, editors. *Pediatric Nephrology*, 6<sup>th</sup> edition. Heidelberg, Springer 2009; 1755-85.
- 197- Wissing KM, Broeders N, Moreno-Reyes R. A controlled study of D vitamini3 to prevent bone loss in renal-transplant patients receiving low doses of steroids. *Transplantation* 2005; 79: 108-15.
- 198- Kaech SM, Wherry EJ, Ahmed R. Effector and memory T cell differentiation: Implication for vaccine development. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 251-62.

- 199- Vanham G, Ceuppens JL, Bouillon R. T lymphocytes and their CD4 subset are direct targets for the inhibitory effect of calcitriol. *Cell Immunol* 1989; 124: 320.
- 200- Topilski I, Flaishon L, Naveh Y. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyD vitamini3 on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrinmediated T lymphocyte homing. *Eur J Immunol* 2004; 34: 1068.
- 201- Hullett DA, Laeseke PF, Malin G, Nessel R, Sollinger HW, Becker BN. Prevention of chronic allograft nephropathy with D vitamini. *Transpl Int* 2005; 18: 1175-86.
- 202- Tanaci N, Karakose H, Guvener N. Influence of 1,25-dihydroxyD vitamin(3)as an immunomodulator in renal transplant recipients: A retrospective cohort study. *Transplant Proc* 2003; 35: 2885-7.
- 203- Makibayashi K, Tatematsu M, Hirata M, Fukushima N, Kusano K, Ohashi S, et al. A D vitamini analog ameliorates glomerular injury on rat glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001; 158: 1733-41.
- 204- Sezer S, Yavuz D, Canoz MB, Ozdemir FN, Haberal M. D vitamini Status, Bone Mineral Density, and Inflammation in Kidney Transplantation Patients. *Transplantation Proceedings* 2009; 41: 2823-25.
- 205- Uyar M, Sezer S, Arat Z, Elsuner R, Ozdemir FN, Haberal M. 1,25-dihydroxyD vitamini(3) therapy is protective for renal function and prevents hyperparathyroidism in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 2069-73.
- 206- Wesseling-Perry K, Tsai EW, Ettenger RB, Jüppner H, Salusky IB. Mineral abnormalities and long-term graft function in pediatric renal transplant recipients: a role for FGF-23? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3779-84.
- 207- Kimura T<sup>1</sup>, Shiizaki K<sup>2</sup>, Kuro-O M<sup>2</sup>. [Role of parathyroid hormone in Klotho-FGF23 system]. *Clin Calcium* 2016; 26(6): 859-66.
- 208- Taal MW, Thurston V, McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW. The impact of vitamin D status on the relative increase in fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014; 86(2): 407-13.
- 209- Lee CT, Ng HY, Lien YH, Lai LW, Wu MS. Effects of cyclosporine, tacrolimus and rapamycin on renal calcium transport and vitamin D metabolism. *Am J Nephrol* 2011; 34(1): 87-94.
- 210- Chen H. Uremic plasma contains factors inhibiting 1  $\alpha$  hydroxylase activity. *JASN* 1992.