



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GREFT KAYBI GELİŞEN BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA
MORTALİTE SIKLIĞI VE ETKİLEYEN RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Çağrı ALAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2023



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GREFT KAYBI GELİŞEN BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA
MORTALİTE SIKLIĞI VE ETKİLEYEN RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Çağrı ALAN

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Fatma Ayerden EBİNÇ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2023

TEŞEKKÜR

Eğitim sürecimde yardıma ihtiyaç duyduğum anlarda hep yanımda olan, sorun yaşadığım zamanlarda rahatlıkla bilgisine, tecrübesine başvurduğum, her zaman, karşılaştığım her sorunda bana yol gösteren Başasistanım Doç. Dr. Sanem KAYHAN'a, Eğitim Sorumlumuz Prof. Dr. Seyit İbrahim AKDAĞ'a

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca, tutum ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen, tez çalışmasının planlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamasında her kademede vermiş olduğu desteklerinden dolayı değerli hocam Prof. Dr. Fatma AYERDEN EBİNÇ ve Prof. Dr. Gülay Ulusal OKYAY'a

Bilgisi ve deneyimleri ile her zaman yanımda olan, güler yüzünü ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli hocam Nefroloji Klinik Şefi Prof. Dr. Mehmet Deniz AYLI'ya

Uzmanlık eğitimi sürecinde birlikte güzel vakit geçirdiğim ve çalışmaktan mutluluk duyduğum çok sevgili asistan doktor arkadaşlarıma,

Bu yoğun ve uzun süreçte her daim yanımda olan, bugünlere gelmemde çok emekleri olan, fedakar, kıymetli çok sevgili ailem; annem Tamam ALAN'a babam Hulusi ALAN'a, abim Burak ALAN'a ve biricik yeğenim Elif Liva ALAN'a sevgilerimle,

En içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Çağrı Alan

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Evreleme	4
2.2. SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞI VE RRT.....	4
2.3. BÖBREK NAKLİ.....	5
2.3.1. Böbrek Nakli Tarihçesi	6
2.3.2. Türkiye’de Böbrek Naklinde Son Durum	6
2.3.3. Böbrek Naklinde Alıcı Adayların Değerlendirilmesi	8
2.3.4. Böbrek Nakli İmmünolojisi.....	9
2.3.4.1. Kan grubu antijenleri.....	9
2.3.4.2. Doku grubu antijenleri (HLA).....	9
2.3.4.3. Donör spesifik antikorlar	10
2.3.4.4. Panel reaktif antikor (PRA).....	10
2.3.4.5. Cross-match testleri	10
2.4. BÖBREK NAKİLLİ HASTADA GREFT KAYBI NEDENLERİ.....	11
2.4.1. Primer Nonfonksiyone Böbrek	11
2.4.2. Gecikmiş Graft Fonksiyonu (DGF)	11
2.4.3. Greft Disfonksiyonu.....	11
2.4.4. Hiperakut Rejeksiyon.....	12
2.4.5. Akut Rejeksiyon.....	12
2.4.5.1. Akut hücresel rejeksiyon	12

2.4.5.2. Akut antikor aracılı rejeksiyon	13
2.4.6. Kronik Allograft Hasarı (KAH)	13
2.5. BÖBREK NAKLİNDE KULLANILAN İMMÜNSUPRESİF TEDAVİLER	13
2.5.1. İndüksiyon Tedavisi	13
2.5.1.1. Poliklonal antikorlar- Anti-timosit globulin	14
2.5.1.2. Monoklonal antikorlar	14
2.5.2. İdame Tedavi	15
2.5.2.1. Kortikosteroidler	15
2.5.2.2. Kalsinörin inhibitörleri	15
2.5.2.3. Antimetabolik ilaçlar	16
2.5.2.4. mTORi(Mammalian Target of Rapamycin İnhibitörleri) ...	17
2.6. BÖBREK NAKLİNDE MORTALİTE NEDENLERİ	18
2.6.1. Cerrahi Komplikasyonlar	18
2.6.1.1. Kanama	18
2.6.1.2. Vasküler komplikasyonlar	18
2.6.1.3. Ürolojik komplikasyonlar	18
2.6.1.4. Lenfosit	19
2.6.1.5. Yara yeri komplikasyonları	19
2.6.2. Medikal komplikasyonlar	19
2.6.2.1. Enfeksiyonlar	19
2.6.2.2. Kardiyovasküler hastalık	22
2.6.2.3. Metabolik problemler	22
2.6.2.4. Hematolojik komplikasyonlar	24
2.6.2.5. Malignite	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ	25
3.2. ARAŞTIRMAYA KATILAN GÖNÜLLÜ / HASTA ARAŞTIRMA GRUBU	25
3.3. HASTALAR İÇİN ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ	25
3.4. ARAŞTIRMANIN TİPİ	25
3.5. ARAŞTIRMANIN VERİ TOPLAMA ARACI	25

3.6. VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	25
3.7. ÇALIŞMA SONLANIM NOKTALARI.....	26
3.8. VERİLERİN ANALİZİ – İSTATİSTİK	26
4. BULGULAR.....	28
5. KAYNAKÇA.....	36
6. ÖZGEÇMİŞ	42
7. EKLER.....	44
EK 1. ETİK KURUL KARARI.....	44
EK 2. AKADEMİK KURUL KARARI	45



KISALTMALAR

AAH	: Albumin Atılım Hızı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ACEi	: Angiotensin-converting enzyme inhibitör
ADA	: American Diabetes Association
AER	: Albumin Excretion Rate
AKO	: Albumin Kreatinin Oranı
AKR	: Albumin Creatinin Rate
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ARB	: Angiotensin receptor blocker
ASKH	: Aterosklerotik Kalp Hastalığı
ATN	: Akut Tübüler Nekroz
AZA	: Azatiyopürin
BK	: BK Virüs
BUN	: Blood Urea Nitrogen
CAPD	: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
CD	: Cluster of Differentiation
COVID-19	: Korona virüs hastalığı 2019
CMV	: Cytomegalovirus
CNI	: Kalsinörin İnhibitörü
CREDİT	: Chronic Renal Disease In Turkey
CRP	: C Reaktif Protein
DGF	: Delayed Graft Function
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSA	: Donör Spesifik Antikor
EBV	: Epstein Barr Virus
FCXM	: Flow Cytometry Cross-matching
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD	: Hemodiyaliz

HHV-8	: Human Herpes Virüs-8
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HT	: Hipertansiyon
IG	: İmmünglobülin
İFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IS	: İmmünsüpresif
IVIG	: Intravenous Immune Globulin
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KAH	: Kronik Allograft Hasarı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDL	: Low-density lipoprotein
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MMF	: Mycophenolate Mofetil
MPA	: Mikofenolik Asit
mTORi	: Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NODAT	: New onset diabetes after transplantation
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PD	: Periton Diyalizi
PRA	: Panel Reaktif Antikor
RRT	: Renal Replasman Tedavi
SARS-CoV2	: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
TG	: Trgliserit
TND	: Türk Nefroloji Derneği
TX	: Transplantasyon
USG	: Ultrasonografi
USRDS	: United States Renal Data System
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri:.....	3
Tablo 2: Kronik Böbrek Hastalığı evrelendirme (4)	4
Tablo 3: 2021 yıl sonu itibarıyla RRT ile izlenmekte olan hastaların(çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı (11).....	5
Tablo 4: 2021 yılı sonu itibari ile RRT uygulanan merkez sayıları (11)	5
Tablo 5: 2021 yılı içinde böbrek transplantasyonu yapılan tüm hastaların verici kaynağına göre dağılımı (11).....	6
Tablo 6: 2021 yılında canlı vericiden böbrek nakli yapılan hastalarda yılsonu itibariyle son duruma göre dağılım	7
Tablo 7: 2021 yılında böbrek nakli yapılan hastalardan 2021 yılında ölenlerin verici kaynağına göre dağılımı (11).....	7
Tablo 8: 2021 yılında böbrek nakli yapılan hastalarda SDBH etiyolojisi;.....	7
Tablo 9: Böbrek transplantasyonlu prevalan hastalardan 2021 yılında ölenlerin, ölüm nedenlerine göre dağılımı (11).....	8
Tablo 10: Rejeksiyon riski yüksek hastalar(28).....	14
Tablo 11: Çalışmada yer alan nakil alıcılarının klinik özellikleri	28
Tablo 12: Çalışmada yer alan nakil alıcılarının greft kaybı zamanındaki laboratuvar parametreleri	29
Tablo 13: Çalışma sırasında ölen hastalar ile sağ kalan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırılması	30
Tablo 14: Mortalite için risk faktörlerinin tek ve çok değişkenli analiz ile değerlendirilmesi.....	32

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Greft kaybı gelişmiş nakil alıcılarında DM var olan ve olmayan hastaların Kaplan Meier sağ kalım eğrisi ile değerlendirilmesi 31
- Şekil 2.** Greft kaybı gelişmiş nakil alıcılarında ASKH var olan ve olmayan hastaların Kaplan Meier sağ kalım eğrisi ile değerlendirilmesi 32



ÖZET

Amaç: Günümüzde greft kaybı sonrasında diyalize dönen nakil alıcılarının morbidite ve mortalite açısından yüksek riskli olduğu düşünülmektedir. Buna karşın bu hasta grubunda prognozu ve risk faktörlerini tanımlayan çalışmalar oldukça yetersizdir. Greft kaybı gelişen alıcılarda mortalite riski çalışan greftleri olan hastalara göre yaklaşık üç kat artmaktadır. Benzer şekilde greft kaybı olan alıcılarda mortalite riski normal popülasyonda diyalize giren hastalara göre de daha fazladır. Sıklıkla böbrek nakli alıcılarında yapılan sıkı takip, diyalize geri dönme durumunda kesilmektedir. Literatürde greft kaybı sonrasında uzun süreli sonuçları değerlendiren çok az çalışma mevcuttur. Bu çalışmada greft kaybı gelişen böbrek nakil alıcılarında diyaliz başlangıcı sonrasında mortalite sıklığını ve mortaliteyi etkileyen risk faktörleri incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji kliniği transplantasyon ünitesinde 1/Ocak/2000-20/Temmuz/2022 tarihleri arasında greft kaybı gelişen böbrek nakilli hastalar alınmıştır.

Bulgular: Çalışmaya greft kaybı gelişen 46 böbrek nakilli hasta dahil edildi. Çalışma süresi boyunca hastaların %17'sinde ölüm gerçekleşti. Hastaların %63'ünde HT, %14'ünde DM, %20'sinde ASKH, mevcuttu. Hastaların greft kaybı yaş ortalaması $47,5 \pm 13,4$; idi. Cinsiyet dağılımı %26 kadın, % 74 erkekti. Hastaların %21,73 kadavra, %78,27 canlı vericiden nakil olmuştu. Hastaların greft kaybı sonrası ortalama takip süresi $46,5 \pm 29$ aydı. Mortalite izlenen hastalarda, ölüm medyan $23,9 \pm 14,5$ ayda gerçekleşti. Mortalite üzerine greft kaybı yaşı, açlık kan şekeri değeri ve ek hastalık yükü anlamlı etki gösterdi. Çok değişkenli analizde mortalite riski yüksek AKŞ ve greft kaybı yaşı ile birlikte artış gösterdi(sırasıyla $p:<0.001$, $p:0,03$). Kaplan Meier sağkalım analizinde diyaliz başlangıcında eşlik eden DM ve ASKH varlığının yaşam süresini anlamlı şekilde azalttığı saptandı (sırasıyla, log rank $p:<0,001$; $p:0,001$).

Sonuç: Bu çalışma bize greft kaybı gelişen nakil hastalarında diyaliz başlangıcında eşlik eden DM ve ASKH gibi hastalık yükünün mortalite için bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Özellikle ileri yaşta diyalize başlayan alıcılarda

mortalite riski daha da artmaktadır. Çalışmamız, çalışma grubu küçük ve tek merkezli bir çalışmadır. Ancak çalışmamızda ortalama takip süresinin yaklaşık 4 yıl olması önemlidir. Greft kaybı gelişmiş alıcılar özel önem gerektiren kritik bir hasta grubudur. Bu hastalar grefti çalışan alıcılara ve normal popülasyonda diyalize başlayan hastalara göre çok daha yüksek morbidite ve mortalite riski taşımaktadırlar. Literatürde greft kaybı sonrası diyalize başlayan alıcılar ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Özellikle uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, greft kaybı, mortalite



ABSTRACT

Objective: Currently, it is believed that transplant recipients who return to dialysis after graft loss are at high risk for morbidity and mortality. However, studies defining the prognosis and risk factors in this patient group are quite limited. The mortality risk in recipients experiencing graft loss is approximately three times higher compared to patients with functioning grafts. Similarly, recipients with graft loss have a higher mortality risk compared to the general population undergoing dialysis. The close monitoring frequently conducted in kidney transplant recipients is discontinued when they return to dialysis. There are very few studies in the literature evaluating the long-term outcomes after graft loss. In this study, we aimed to examine the frequency of mortality and the risk factors influencing mortality after the initiation of dialysis in kidney transplant recipients experiencing graft loss.

Materials and Methods: Kidney transplant recipients who experienced graft loss between January 1, 2000, and July 20, 2022, at the Nephrology Clinic Transplantation Unit of Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital were included in the study.

Results: A total of 46 kidney transplant recipients experiencing graft loss were included in the study. During the study period, death occurred in 17% of the patients. Among the patients, 63% had hypertension (HT), 14% had diabetes mellitus (DM), and 20% had additional systemic diseases. The mean age of graft loss in patients was 47.5 ± 13.4 years. The gender distribution was 26% female and 74% male. Among the patients, 21.73% received transplants from deceased donors, while 78.27% received transplants from living donors. The mean follow-up period after graft loss was 46.5 ± 29 months. In the patients with observed mortality, the median time to death was 23.9 ± 14.5 months. Graft loss age, fasting blood glucose level, and comorbidity burden had a significant impact on mortality. In multivariate analysis, the risk of mortality increased with high additional systemic diseases and graft loss age ($p < 0.001$ and $p = 0.03$, respectively). Kaplan-Meier survival analysis revealed that the presence of DM and additional systemic diseases at the initiation of dialysis significantly reduced the survival time (log-rank $p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively).

Conclusion: This study demonstrated that disease burden such as DM and additional systemic diseases accompanying the initiation of dialysis in transplant recipients experiencing graft loss may be a risk factor for mortality. The risk of mortality is further increased in recipients who initiate dialysis at an advanced age. Our study is a small, single-center study; however, the average follow-up period of approximately 4 years is noteworthy. Recipients with graft loss are a critical patient group requiring special attention. These patients have a much higher morbidity and mortality risk compared to recipients with functioning grafts and the general population undergoing dialysis. There is insufficient data in the literature regarding recipients starting dialysis after graft loss. Long-term follow-up studies are particularly needed.

Keywords: Kidney transplantation, graft loss, mortality.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı tüm dünyada bir halk sağlığı problemi olan progresif seyirli bir klinik tablodur. İlerleyen evrelerde son dönem böbrek hastalığı gelişmekte ve hastalar renal replasman tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Renal replasman tedavi (RRT) seçenekleri içinde en iyi yaklaşım böbrek naklidir(1)

İmmünsüpresif tedavilerin gelişmesi, cerrahi teknikler ve enfeksiyon kontrolünde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Buna bağlı olarak özellikle kısa dönem greft sağ kalımında artış izlenmiştir.(1) Ancak bu gelişmeler uzun süreli dönemde greft sağ kalımında önemli bir katkı sağlamamıştır. Halen greft kaybı böbrek nakilli hastaların önemli bir sorunu olarak devam etmektedir.(2,3) United States renal data system (USRDS) veri tabanı kayıtlarına göre greft kaybı gelişen hasta oranı kadavra nakillerinde %4.7, canlıdan nakillerde %1.8 olarak görülmektedir.(4)

Günümüzde greft kaybı sonrasında diyalize dönen nakil alıcılarının morbidite ve mortalite açısından yüksek riskli olduğu düşünülmektedir(5,6) . Ancak böbrek nakli alıcılarında yapılan sıkı takip, diyalize geri dönme durumunda sıklıkla kesilmektedir(6). Oysaki greft kaybı gelişen alıcılarda mortalite riski, çalışan greftleri olan hastalara göre yaklaşık üç kat ve normal popülasyonda diyalize giren hastalara göre de belirgin olarak artmaktadır(7,8). Bu sebeple greft kaybı gelişen nakil alıcılarında mortalite ve morbidite üzerine etkili olan ek faktörlerin bulunması olasıdır. Buna karşın bu hasta grubunda prognozu ve risk faktörlerini tanımlayan çalışmalar oldukça yetersizdir. Bu konudaki değerlendirmeler daha çok dolaylı olarak yapılan başka çalışmalardan elde edilebilmektedir. Genel popülasyonda son dönem böbrek hastalığı nedeniyle diyalize giren hastaları içeren çalışmalar, greft kaybı sonrası diyalize giren hastalara yön vermektedir(6).

Greft kaybı yaşayan alıcılar morbidite ve mortalite açısından yüksektir. Literatürde greft kaybı sonrası diyalize başlayan alıcılar ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu hasta grubunda prognozu ve risk faktörlerini tanımlayan çalışmalar oldukça yetersizdir. Özellikle uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu nedenler doğrultusunda biz çalışmamızda greft kaybı gelişen böbrek nakil

alıcılarında diyaliz başlangıcı sonrasında mortalite sıklığını ve mortaliteyi etkileyen risk faktörleri incelemeyi amaçladık



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kronik böbrek hastalığı ilerleyici fonksiyon kaybı ile seyreden tüm dünyada bir halk sağlığı problemi olan bir klinik tablodur. ABD’de Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES) verilerine göre Evre 1-4 KBH prevalansı %13.1 olarak belirlenmiştir.(4) Türkiye’de yapılan 8765 kişinin tarandığı CREDİT (Chronic Renal Disease In Turkey) çalışmasında Kronik Böbrek hastalığı (KBH) prevalansı %15.7 olarak saptanmıştır. (9) Hastalarda ilerleyen süreçte son dönem böbrek hastalığı gelişip renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Başlıca risk faktörleri arasında diabetes mellitus, hipertansiyon, primer renal hastalıklar, obezite gösterilmektedir.(1)

Son yıllarda artan başarılı nakil operasyonları sayesinde böbrek nakil hastaları düşük morbidite ve mortalite oranları ve daha yüksek yaşam kalitesi ile hayatlarını idame ettirmektedir.

2.1.1. Tanım

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) verilerine göre Kronik böbrek hastalığı böbrek yapısında veya fonksiyonlarında 3 aydan daha uzun süren bozukluk olarak tanımlanır. Glomerüler Filtrasyon Hızının (GFH) 60 ml/dk/1.73 m²’nin altında olması, albüminürinin 30mg/gün üzerinde olması KBH tanısını desteklemektedir(Tablo 1) .(10)

Tablo 1: Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri:

KBH Kriterleri (En az birisi 3 aydır bulunmalı)	
Böbrek hasarı belirteçleri (Anatomik-Yapısal bozukluk)	-Albüminüri (AER >30mg/gün ACR >30 mg/gr) -İdrar sediment anormallikleri -Tübüler bozukluklara bağlı elektrolit ve diğer anormallikler -Histolojik tespit edilen anormallikler -Görüntüleme ile tespit edilen yapısal anormallikler -Böbrek nakli öyküsü
Azalmış GFH (Fonksiyonel bozukluk)	-GFH <60 ml/dk/1.73m ² (G3a-G5)

2.1.2. Evreleme

KDIGO'ya göre Kronik Böbrek Hastalığı, GFH düzeyine ve albüminürinin derecesine göre evrenmektedir.(Tablo 2)

Tablo 2: Kronik Böbrek Hastalığı evrelendirme (4)

EVRE	GFH ml/dk/1.73 m2	AAH, mg/gün	AKO, mg/gr	Tanım
G1	≥90	-	-	Normal veya yüksek
G2	60-89	-	-	Hafif azalmış
G3a	45-59	-	-	Hafif-orta derece azalmış
G3b	30-44	-	-	Orta-ciddi derece azalmış
G4	15-29	-	-	İleri düzeyde azalmış
G5	<15	-	-	Son dönem böbrek hastalığı
ALBÜMÜRİ				
A1	-	<30	<30	Hafif-orta derece azalmış
A2	-	30-300	30-300	Orta derece azalmış
A3	-	>300	>300	İleri düzeyde azalmış

2.2. SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞI VE RRT

KBH'da tedavi seçimi hasta bazlı ve hastalığın evresine göre değişmekte olup, son dönem böbrek hastalığına ilerleyen vakalarda renal replasman tedavileri açısından hasta bilgilendirilmeli ve yakın takip edilmelidir. Hastaya renal replasman tedavi çeşitleri ve bu tedavilerin avantaj ve dezavantajları anlatılmalıdır.(3)

Renal replasman tedavileri 3 çeşit olup bunlar hemodiyaliz, böbrek nakli ve periton diyalizidir. 2021 Türk Nefroloji Derneği Kayıt Raporu verilerine göre RRT'

nin en yaygın türü hemodiyaliz olup(%71,3)bunu böbrek nakli(%24.5) ve periton diyalizi takip etmektedir.(Tablo 3) 2021 yıl sonu itibariyle toplam 74 merkezde RRT uygulanmaktadır.(Tablo 4). 2021 yılında Türkiye’de RRT gereken SDBH prevelansı milyon nüfus başına 993.5, insidansı ise milyon nüfus başına 149,5 olarak saptanmış. Prevelans uzun yıllardır artış döneminde olmasına karşın 2020 ve 2021 yıllarında prevalansta azalma gerçekleşmiştir.(11)

Tablo 3: 2021 yıl sonu itibarıyla RRT ile izlenmekte olan hastaların(çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı (11)

RRT türü	n	%
Hemodiyaliz	60.051	71.38
Periton diyalizi	3.417	4.06
Böbrek Nakli*	20.660	24.56
Toplam	84.128	100

*Yaklaşık sayı

Tablo 4: 2021 yılı sonu itibari ile RRT uygulanan merkez sayıları (11)

Rrt uygulanan Merkez	Hemodiyaliz		Periton Diyalizi		Transplantasyon	
	n	%	n	%	n	%
Sağlık Bakanlığı	539	59.23	79	58.52	18	24.32
Üniversite	56	6.15	46	34.07	36	48.65
Özel	315	34.62	10	7,41	20	27.03
Toplam	910	100.00	135	100.00	74	100.00

2.3. BÖBREK NAKLİ

Son dönem böbrek hastalığı evresine giren bir hastada renal replasman tedavi seçeneklerinden biridir. Canlı vericiden veya kadavradan böbrek transferi sağlanabilmekte olup ve en sık yapılan solid organ nakillerinden birisidir.

Türkiye’de her ne kadar en sık uygulanan RRT yöntemi hemodiyaliz olsa dahi son yıllarda artan başarılı nakil operasyonları, enfeksiyon profilaksileri ve tedavilerindeki gelişmeler, başarılı immünsupresif tedaviler, hastaların daha iyi yaşam kalitesine sahip olması, maliyetin daha az olması nedeni ile renal transplantasyon daha üstündür. (12,13)

2.3.1. Böbrek Nakli Tarihçesi

Tarihte ilk böbrek nakli 1933 yılında kadavradan Rusya’da yapılmıştır. İlk başarılı nakil ise 1954 yılında J. Murray tarafından gerçekleştirilmiştir. (14) Türkiye’de ilk böbrek nakli 1968 yılında İstanbul’da, ilk başarılı renal transplantasyon ise 1975 yılında Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. Nakil konusundaki bilgi ve tecrübelerin artması ile günümüze kadar olan süreçte başarı nakil operasyonları sayesinde hastaların morbidite ve mortaliteleri azalmış ve yaşam kaliteleri artmaya başlamıştır (13,15)

2.3.2. Türkiye’de Böbrek Naklinde Son Durum

Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon 2021 rapor verilerine göre Türkiye’de 2021 yılında 3.375 böbrek nakli yapılmıştır. Toplam transplantasyon sayısı önceki yıla göre (2.499) belirgin artmıştır. Fakat pandemi öncesindeki düzeyin(3.858) altındadır. Olguların çoğu canlı vericilerden yapılmaktadır.

Kadavra vericiden nakil oranı %8.8’dir (Tablo 5) .Geçen yıl %10’a kadar olan kadaverik nakil oranı daha da azalmıştır. Bu oran genelde %18-25 düzeyinde seyir gösteren ve zaten düşük olan kadaverik nakil sayısının daha da azaldığı gözlenmektedir. Bu azalışın başlıca sebebinin ise ön planda COVID-19 pandemisinin sağlık sistemine karşı olumsuz etkilerinden dolayı olduğu tahmin edilmektedir.

Tablo 5: 2021 yılı içinde böbrek transplantasyonu yapılan tüm hastaların verici kaynağına göre dağılımı (11)

	n	%
Canlı vericiden böbrek nakli	3.007	91,17
Kadavra vericiden böbrek nakli	298	8,83
Toplam	3.375	100

Geçen yıl % 53.6 olan pre-emptif nakil oranı bu yıl daha da artarak %55.5’e çıkmıştır. COVID-19 pandemisinin olumsuz etkilerine rağmen bu yükseliş olumlu bir süreç olarak kabul edilmelidir. Yine bu raporda 2021 yılında yapılan böbrek nakil verilerinde, canlıdan böbrek nakillerinin %65’i akraba vericilerinden, %10’u eşlerden yapılmıştır. Birinci yıl itibariyle canlı vericili nakillerde fonksiyonel greft izlenen hasta oranı %95.6 saptanmıştır.(Tablo 6)

Tablo 6: 2021 yılında canlı vericiden böbrek nakli yapılan hastalarda yılsonu itibariyle son duruma göre dağılım

	n	%
Fonksiyonel greftle izlenen	2.943	95,65
Diyalize dönen	28	0,91
Ölen	106	3,44
Toplam	3.077	100,00

2021 yılında böbrek nakli yapılan hastalardan 2021 yılında ölenlerden canlı verici böbrek nakilli hasta grubunun %76,2'lik bir orana sahip olduğu bildirilmiştir.(Tablo 7)

Tablo 7: 2021 yılında böbrek nakli yapılan hastalardan 2021 yılında ölenlerin verici kaynağına göre dağılımı (11)

	n	%
Canlı vericiden böbrek nakli	106	76,26
Kadavra vericiden böbrek nakli	33	23,74
Toplam	139	100,00

TND kayıt raporlarına göre 2021 yılı içindeki yapılan böbrek nakilli hastaların SDBH etiyojisindeki hastalıkların dağılımı tablo 8'de özetlenmiştir.(11)

Tablo 8: 2021 yılında böbrek nakli yapılan hastalarda SDBH etiyojisi;

	n	%
Diabetes mellitus	198	20,95
Tip 1 DM	38	4,02
Tip 2 DM	160	16,93
Hipertansiyon	186	19,68
Glomerülonefrit	136	14,39
Polikistik böbrek hastalıkları	64	6,77
Obstrüktif nefropati	36	3,81
Tübülointerstisyel nefropati	26	2,75
Amiloidoz	17	1,80
Renal Vasküler Hastalık	14	1,48
Diğer nedenler	107	11,32
Etiyojisi bilinmeyen	161	17,04
Toplam	945	100,00

Böbrek nakilli prevelan hastalardan 2021 yılında ölenlerin, etiyolojik dağılımı Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Böbrek transplantasyonlu prevelan hastalardan 2021 yılında ölenlerin, ölüm nedenlerine göre dağılımı (11)

	n	%
COVID-19 enfeksiyonu*	102	59,30
Kardiyovasküler hastalık	22	12,78
COVID-19 dışı enfeksiyon	11	6,40
Malignite	10	5,81
Serebrovasküler olay	9	5,23
Karaciğer yetmezliği	3	1,75
Akciğer yetmezliği	2	1,16
Diğer nedenler	13	7,56
Toplam	172	100,00

*33 merkezden elden verilere göre 2021 yılında COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle ölen prevelan Tx hasta sayısı 141’dir(Bakınız; COVID-19 Diyaliz ve Transplantasyon Hastalarında COVID-19 Enfeksiyonu)

Yukarda bahsedilen çalışma verileri ışığında son dönem böbrek hastalığı evresinde hastalar için böbrek nakli önemli bir tedavi seçeneğidir. Son 3 yılda COVID-19 pandemisi nedeniyle yapılan nakil sayılarındaki artış önceki yıllara göre azalsa da salgının azalması ile nakil sayıları artmaya başlamıştır.(3,11) 2021 yılında kadavradan transplantasyon oranı daha da fazla azalmıştır. COVID-19 pandemisinin etkisiyle ülkemizde zaten var olan kadaverik/canlı nakil dengesizliği daha da belirgin hale gelmiştir.(11) Böbrek naklinde en önemli problemlerden biri de greft kaybının önüne geçilmesidir. United States Renal Data System (USRDS) raporunda böbrek nakilli hastaların yıllık greft kaybı oranının %4 olduğu bildirilmiştir.(16)

Nakilli hastalardaki gerek SDBH etiyolojileri ve gerekse nakilli hastaların ölüm nedenlerine bakıldığında; yaşam kalitelerini iyileştirmek, morbidite ve mortalitelerini azaltmak, greft kaybını önlemek için önlenebilir etiyolojik nedenlerin takip ve tedavisini sıkı yapmak gereklidir.(3,11)

2.3.3. Böbrek Naklinde Alıcı Adayların Değerlendirilmesi

Böbrek nakli planlanan hastalarda, gerek pre-emptif olsun gerekse uzun yıllardır hemodiyaliz ve/veya periton diyalizi ile tedavi görüyor olsun, operasyon öncesinde ek komorbid durumlar mevcut olabilir. Operasyon öncesinde bu olası

komorbid hadiseleri saptayıp takip ve tedavisini planlamak gereklidir. Nakil öncesi değerlendirme ile ameliyat öncesi ve sonrasında gelişebilecek komplikasyon riskini en aza indirerek greft sağkalımı artar, mortalite ve morbidite azalır. (17)

KBH’de renal replasman tedavisine ne zaman başlanacağı hususunda ortak bir fikir birliği yoktur. KBH olup GFH 30 ml/dk/1.73m² ve altındaki hastalar böbrek nakli hakkında planlama yapılması açısından böbrek nakli yapılan merkezde bir nefroloğa yönlendirilmelidir. Böbrek naklini erken dönemde yapmanın greft sağkalımını artırdığına yönelik veriler sınırlıdır. (17,18)

Alıcı adayından ayrıntılı bir anamnez alınmalı, fizik muayene, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri, psikiyatrik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Komorbiditeleri varsa gerekli durumlarda ilgili klinik görüşü alınmalıdır. Nakil sonrası rejeksiyon riskini minimize etmek için alıcının özgeçmiş sorgulamasında, daha önce nakil öyküsü, transfüzyon öyküsü, gebelik öyküsü gibi durumlar mutlaka irdelenmelidir.(17,19)

2.3.4. Böbrek Nakli İmmünolojisi

Böbrek naklinde alıcı-verici arasındaki immünolojik ve genetik farklılık transplantasyonda en önemli problemlerdendir. Başarı nakil için nakil öncesi bazı testlerin yapılması önem arz etmektedir.

2.3.4.1. Kan grubu antijenleri

ABO kan grubu antijenleri eritrositler ve damar endotel hücreleri üzerinden eksprese edilir. Anti-A ve Anti B antikorları mevcut olan ABO uyumsuz nakil hastaları hiperakut rejeksiyon açısından risklidir. (19,20)

2.3.4.2. Doku grubu antijenleri (HLA)

Böbrek nakli gibi solid organ nakil sayılarının artması ile önemi daha da artan HLA(MHC) genleri 6.kromozomda kodlanmaktadır. Gebelik, transfüzyon gibi faktörler HLA oluşmasında etkindir. Sınıf I antijenler A,B,C olmak üzere üç gruptan oluşur, çekirdekli hücrelerin hepsinden üretilir. Sınıf II antijenler daha çok antijen sunan hücreler tarafından eksprese edilir, DQ, DP ve DR gruplarını içerir. Böbrek

naklinde sırası ile HLA DR, HLA B ve HLA A önemli antijenlerdir. HLA molekülleri antijenik peptidleri CD4 ve CD8+ T hücrelerine sunarak güçlü bir immünolojik yanıt oluştururlar.(21,22) Nakil hastalarında kronik rejeksiyon patogenezinde yer alırlar. HLA uyumsuzluğunun yüksek olması greft kaybı için risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada, HLA antikorları olan grubun ilk bir yıl içinde greft kaybı oranı %6,6 olarak saptanırken, HLA antikorlu olmayan grupta ise oran %3,3 olarak saptanmıştır(23) Bu yüzden uzun dönem komplikasyon riskini azaltmak, greft sağkalımını artırmak için HLA uyumuna dikkat edilmelidir. İmmün baskılayıcı tedaviler ile nakil hastalarında greft başarısı artmış olmasına rağmen mevcut HLA antijenleri rejeksiyon açısından risk teşkil etmektedirler.(19,22,24)

2.3.4.3. Donör spesifik antikorlar

Nakil alıcısında vericinin antijenlerine karşı daha önceden oluşmuş anti-HLA antikorlarının varlığını gösterir. Antikor ilişkili hiperakut rejeksiyonu öngörmeye önemli bir parametredir.(19)

2.3.4.4. Panel reaktif antikor (PRA)

PRA testi, alıcının hangi HLA antijenlerine karşı antikor oluşturduğunu gösteren bir parametre olup ayrıca oluşan antikorların nitel ve nicel olarak sınıflandırılmasını sağlayan bir testtir. Gebelik, geçirilmiş nakil, kan transfüzyonları sensitizasyonu artırır. PRA oranının belirlenmesi için böbrek nakli öncesinde mutlaka bakılmalıdır. Yüksek PRA değeri nakil adaylarının nakil başarısını azaltır.

2.3.4.5. Cross-match testleri

Donör spesifik antikorların tespitinde kullanılan nakil için en önemli testlerden biridir. FCXM testi ile T ve B lenfositleri ayrılır ve sınıf I ve sınıf II antikorlar belirlenir. Bu testin kullanılması nakil sonrası rejeksiyon riskini azalttığı bildirilmiştir.

Nakil öncesi yapılan immünolojik testler erken dönem hiperakut rejeksiyon gibi komplikasyon riskini azaltmış olsa da, akut ve kronik rejeksiyonlar greft ömrünün kısalmasında önemli risk faktörüdür.(19,24)

2.4. BÖBREK NAKİLLİ HASTADA GREFT KAYBI NEDENLERİ

Böbrek nakli sonrasında ilk 6 aylık dönemde erken dönem sonrasında geç dönem komplikasyonlara bağlı greft kaybı gelişebilmektedir. Hiperakut rejeksiyon, primer nonfonksiyone böbrek, gecikmiş greft fonksiyonu erken dönem (<3ay) greft kaybının başlıca nedenlerindedir. Rejeksiyon için risk faktörleri arasında, soğuk iskemi, yaşlı donör, iskemi-perfüzyon hasarı, donörde hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi komorbiditelerin bulunması, HLA uyumsuzluğu, Anti-HLA antikor varlığı, beyin ölümü gibi faktörler bulunmaktadır.(19,25)

2.4.1. Primer Nonfonksiyone Böbrek

Nakil sonrasında böbreğin fonksiyon görmemesi olarak tanımlanır. Nadir bir komplikasyon olmakla birlikte önemli bir morbidite nedenidir. Risk faktörleri arasında marjinal böbrek kullanımı, soğuk iskemi süresinin uzaması, kardiyovasküler hastalığı olan hastalar yer almaktadır. Bu grup hastalarda post-operatif dönemde anatomik patoloji olmadan ve yeterli immün baskılama tedavisine rağmen yeterli idrar çıkışı sağlanmaz. Nakil böbrekte rejeksiyon bulguları bulunmaz fakat geri dönüşümü olmayan hasar bulguları tanıyı destekler. Nefrektomi gereklidir.

2.4.2. Gecikmiş Graft Fonksiyonu (DGF)

Böbrek naklinden sonraki ilk haftada hastanın diyaliz ihtiyacının meydana gelmesi durumudur. Hipovolemi, marjinal böbrek kullanımı, nefrotoksisite, iskemi reperfüzyon hasarı DGF sebepleri arasında yer alır. DGF tanısı koymak için hastada nakil sonrası ilk hafta diyaliz ihtiyacı olması ve bu sebeple yapılan böbrek biyopsisinde mevcut durumu açıklayacak rejeksiyon bulgusunun olmaması gerekmektedir. DGF nakil sürecinde ilerleyen zamanlarda akut-kronik rejeksiyon klinikleriyle de birleşip greft kaybı riskini artıran önemli bir faktördür. Böbreğin çalışması, fonksiyonları yerine gelene kadar immüsupresyon tedavisine devam edilmelidir.(19,26)

2.4.3. Greft Disfonksiyonu

Nakil sonrasında alıcının kreatinin değerinin 0.3 mg/dl artması veya bazal kreatinin değerine göre %20'lik ve/veya daha fazla artış olarak tanımlanır. Kliniğinde pre-renal ve post-renal hadiseler gözden geçirilmelidir. Sepsis, kardiyovasküler

olaylar, kalsinörin inhibitörü yan etkisi, lenfosel, striktür, idrar kaçağı etiyolojik nedenler arasındadır. Mevcut nedenleri araştırmaya yönelik anamnez, fizik muayane, ilgili laboratuvar tetkiki ve görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır.(19)

2.4.4. Hiperakut Rejeksiyon

Klinik olarak nakil böbreğin perfüzyonu başladıktan dakikalar içinde böbrekte morarma, siyanoze durumun gelişmesi olarak tariflenebilir. Nakil öncesi yapılan immünolojik testler sebebiyle günümüz şartlarında nadiren karşımıza çıkmaktadır. Anti-HLA antikoları, Anti-A ve Anti-B, anti endotelial antikolar, nakil sonrasında böbrek perfüzyonu başladıktan sonra damar endoteli ile etkileşime geçerek kompleman sistemini aktif hale getirir ve bunun sonucunda mikrovasküler tromboz ve nekroz meydana gelir. Hiperakut rejeksiyon gelişen tabloda ivedilikle nefrektomi yapılması gerekir. (19,27)

2.4.5. Akut Rejeksiyon

Böbrek nakli sonrasında alıcıda meydana gelen immün yanıtın böbreği reddetmesi durumudur. Nakilden günler ile aylar sonrasında meydana gelebilir. Hücrel, humoral ve innate immün sistem rol alır. Hücrel immün sistemin aktivasyonu sonucu gelişen rejeksiyona hücrel rejeksiyon, donör spesifik antikoların aktif rol aldığı rejeksiyon ise akut humoral rejeksiyon olarak tanımlanmıştır. Kalsinörin inhibitörlerinin tedavi kılavuzlarına girmesi ile birlikte akut hücrel rejeksiyon sıklığı azalmıştır.

2.4.5.1. Akut hücrel rejeksiyon

Akut rejeksiyon tipinin T lenfositlerce aktivasyonu ile oluşan alt tip rejeksiyondur. Tanıda klinik ve radyolojik görüntüleme yol göstericidir fakat altın standart tanı yöntemi biyopsidir. Klinik bulgularda genelde asemptomatiktir fakat idrar çıkışında azalma, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma görülebilir. Ultrasonografide renal arter ve venlerde patoloji saptanmaz. Alınan biyopsi patolojisinde; intersitial mononükleer hücre infiltrasyonu ve tübülit ile karakterizedir. DSA pozitif saptanır.

2.4.5.2. Akut antikor aracılı rejeksiyon

Günler-haftalar içinde ortaya çıkan DSA'lar ile ilişkili histopatolojik bir klinik durumdur. Histopatolojide peritübüler kapillerde polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, fibrin depolanması ve endotelit gibi bulgular görülür. Tedavide IVIG, plazmaferez, anti CD20 antikorları ve anti lenfosit antikorlar kullanılır, kortikosteroide yanıt azdır.(25)(28)

2.4.6. Kronik Allograft Hasarı (KAH)

KAH, birçok fizyopatolojik mekanizmanın etkili olduğu, böbrek fonksiyon bozukluğu, proteinüri ve progresif greft kaybı ile seyreden bir klinik sendrom olarak tanımlanmaktadır. Fizyopatolojide böbreklerde fibrotik ve sklerotik değişiklikler gözükürken tübüler atrofi, interstisyel fibrozis, glomerüloskleroz gözükmektedir. KAH'a sebep olan risk faktörleri immünolojik ve non-immünolojik olarak ikiye ayrılmaktadır. İmmünolojik faktörler arasında fazla HLA sayısı, yüksek PRA düzeyleri, DSA varlığı, yetersiz immünsupresif tedavi, CMV enfeksiyonu gösterilebilir. Non-immünolojik nedenler arasında nakil böbreğin kalitesi(glomerül sayısı), yaşlı donör, soğuk veya sıcak iskemik hasarın uzun olması, gecikmiş greft fonksiyonu, ATN, Kalsinörin inhibitörlerinin toksisitesi, eşlik eden komorbiditeler (hipertansiyon, hiperlipidem vs.)dir.(19,29)

2.5. BÖBREK NAKLİNDE KULLANILAN İMMÜNSUPRESİF TEDAVİLER

Böbrek nakli sonrasında greft kaybının önüne geçmek ve uzun dönem sonuçları iyileştirmek için immünsupresif tedavi verilmektedir. Kullanım amaçlarına göre 3 grupta incelenir; Bunlar, indüksiyon tedavisi, idame tedavisi ve akut rejeksiyon tedavisidir

2.5.1. İndüksiyon Tedavisi

Böbrek nakli sonrasında ilk 1-2 haftalık süreçte kullanılan ilaç grubudur. 2 amaç ile indüksiyon tedavisi uygulanabilmektedir. İlk yöntemde yüksek doz immünsupresifler kullanılır. İkinci yöntemde düşük doz immünsupresiflerle, T hücre antijenlerine karşı geliştirilmiş olan antikorların kombinasyonu kullanılmaktadır.

Literatürde ikinci yöntemin daha etkili olduğu gösterilmiştir. Monoklonal ve poliklonal antikorlar kullanılır.

2.5.1.1. Poliklonal antikorlar- Anti-timosit globulin

At ve tavşanlardan elde edilen poliklonal bir moleküldür. T hücre yüzey antijenlerine karşı antikor görevi görerek, T lenfosit sayısını baskırlar(19,30). İlk doz reaksiyonu sık gözükmez. Nadiren anaflaksi riski vardır, yakın gözlem gerektirir.(19)

2.5.1.2. Monoklonal antikorlar

Humanize anti CD-52 monoklonal antikor olan Alemtuzumab ve T hücre reseptörüyle ilgili CD3 antijenine karşı üretilen bir antikor olan muromonab bu grupta yer alır. Rituksimab ise CD-20 pozitif B hücreleri hedef alan monoklonal bir antikordur. Böbrek nakli sonrası lenfoproliferatif hastalıkların önlenmesi ve ABO uyumlu olmayan greftlerde HLA desensitizasyonu yoluyla antikor ilişkili rejeksiyonu önlemede kullanılır. Yüksek riskli hastalarda rejeksiyon riskini azaltsa da indüksiyon tedavisi olarak verilmesi enfeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır. KDIGO kılavuzları; akut rejeksiyon riski yüksek böbrek nakil hastalarına agresif immüsupresif tedavi uygulanmasını önermektedir (Tablo 10) (28,30) Basiliksımab ise bir anti CD-25 antikorudur. T lenfositlerdeki İL-2 reseptörlerinin alfa zincirini hedef alır ve böylelikle T hücre çoğalmasını engeller. Yarı ömrü uzundur. İlk doz reaksiyonu ve miyelosupresyon yapmaz.(19)

Tablo 10: Rejeksiyon riski yüksek hastalar(28)

Genç donör ve alıcı yaşı
Afrika kökenliler
PRA sıfırdan büyük olanlar
Kan grubu uyumsuzluğu olanlar
Çoklu HLA uyumsuz hastalar
Greft fonksiyonu geç başlayan hastalar
Donöre özgü antikor varlığı
24 saatten uzun soğuk istemi varlığı

Yüksek riskli hastalara ön planda lenfosit azaltıcı immüsupresif tedavi uygulanması önerilmektedir. Düşük riskli hastalara ise ön planda İL-2 reseptör antikorlarının kullanılması önerilmektedir. Başka bir solid organ nakli öyküsü olup ve

bu nedenle immüsupresif tedavi alan böbrek nakil alıcılarında antikor tedavisi önerilmemektedir.(28,30)

2.5.2. İdame Tedavi

Böbrek nakli sonrası rejeksiyonu engellemek ve greft kaybını önlemek için idame immüsupresif tedavi verilmektedir. İndüksiyon dozunda immüsupresyon sağlandıktan sonra ilerleyen dönemde enfeksiyon, malignite gelişme riski nedeniyle yeterli düşük doza indirilmelidir. Nakil sonrası 6 ile 12. aya kadar dozun yavaş yavaş azaltılması önerilmektedir. İdame immüsupresyon tedavisinde optimal bir tedavi rejimi belirlenmemiştir. Günümüzde en çok kullanılan ajanlar kortikosteroid, mikofenolat mofetil (MMF), azotiyopürin, siklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus ve belateceptindir.

2009 KDIGO kılavuz önerilerine doğrultusunda çoğu klinik üçlü idame tedavi rejimini kullanmaktadır. Bir kalsinörin inhibitörü(siklosporin veya takrolimus), bir antimetabolit(azotiyopürin, MMF) ve prednizolon.(30)

2.5.2.1. Kortikosteroidler

T ve B lenfositler, makrofajlar ve endotelyal hücreler üzerindeki etkileriyle immüsupresyon sağlarlar. İL-1,İL-2,İL-6,İFN-alfa gibi sitokinlerin salınımını baskırlar. Optimal doz konusunda ortak bir görüş yoktur. Nakil sonrası ilk üç gün yüksek dozda verilir (1mg/kg), sonrasında haftalık doz azaltımına gidilir. Yan etki yapma riski yüksek ilaç grubudur. Hiperlipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, osteoporoz, cushingoid görünüm, yan etkilerinden birkaçıdır. (19,30,31)Uzun süreli kullanımda rekürren glomerülonefrit riski bildirilmiş. (32)

2.5.2.2. Kalsinörin inhibitörleri

2.5.2.2.1. Takrolimus (FK-506)

Kalsinörin inhibitörü grubu bir ilaçtır. Peptidyl-prolil izomeraz aktivitesi olan FK506 proteinine bağlanır ve T hücre blokajı ve İL-2 supresyonu sağlar. T-T ve T-B hücre aktivasyonunu engeller. İlaç alınmadan önceki alınan kan düzeyine göre doz ayarlaması yapılır. Yan etkilerine bakacak olursak siklosporine göre daha belirgin

tremor, baş ağrısı ve daha sık nakil sonrası DM yaptığı bildirilmiş. Ayrıca diyare, dispepsi, kusma, alopesi, gingival hiperplazi, nötropeni, BK virüs nefropatisi sık gözükten yan etkileridir. Siklosporinler gibi mikofenolat mofetil kan düzeyini azaltmamaları takrolimus grubunun bir avantajıdır.(19,30) Ayrıca siklosporine karşı daha az rejeksiyon riskine neden olduğu için daha sık tercih edilmektedir.(33)

2.5.2.2.2. Siklosporin

T hücre yüzeyinde siklofilin denilen reseptöre bağlanır, hücre içine girerek kalsinörin enzimini bloke eder. İL-2 sentezini engeller dolayısıyla da T hücre aktivasyonunu inhibe eder. İlaç etkinliği farmokinetiğe göre kişiden kişiye farklılık gösterir. Bu nedenle ilaç almadan önce kan düzeyine (C0) ve/veya ilaç içildikten 2 saat sonraki kan düzeyine (C2) göre optimum doz ayarı yapılır.(19)Yan etki profili geniş olup doz kısıtlayıcı yan etkilerinden biri nefrotoksitedir.(30) Diğer yan etkileri arasında gingival büyüme, hipertansiyon, hiperlipidemi, hepatotoksite, nörotoksitedir. (19,30)İlaç etkileşimi açısından dikkatli olunmalıdır. Kalsiyum kanal blokörleri, ketokonazol, flukonazol, eritromisin, klaritromisin, fenitoin, karbamazepin, barbitürat, rifampisin, izoniazid grubu ilaçlar ile etkileşim riski yüksektir (30,31)

2.5.2.3. Antimetabolik ilaçlar

2.5.2.3.1. Mikofenolik asit (MPA) , Mikofenolat mofetil (MMF)

Pürin sentezinde görevli enzim olan inozin monnofosfat dehidrogenazı inhibe eder.(34)T ve B hücre proliferasyonunu, antikor yapımını ve sitotoksik T hücre sentezini inhibe ederek etki gösterirler(31,35).Ayrıca MPA lökosit adezyonunu engelleyerek, lenfositlerin tetiklediği inflamasyonu baskılar.(19,36) KDIGO verilerine göre ilk önerilen ajan MMF'dir. Yüksek maliyetine rağmen akut rejeksiyon oranı daha az olduğu gösterilmiştir. Özellikle rejeksiyon riski yüksek hasta grubunda tercih edilmelidir. Teratojen olması nedeni ile doğurgan çağdaki kadınlar ve baba olma planı olan erkeklere azatiyopürin ilk tercihtir. En sık görülen yan etkileri lökopeni, enfeksiyonlar ve diyaredir. Yüksek dozlarda CMV riskini artırdığı bildirilmiştir. Gastrointestinal yan etkileri azatiyopürine göre daha sıktır, diyare sık görülür.

Azatiyopürine göre daha az kemik iliği toksisitesi yapar ve nefrotoksik değildir.(19,30)

2.5.2.3.2. Azatiyopürin

6-merkaptopürin analogu olup adenozin monofosfat ve DNA sentezini inhibe eder. Doz bağımlı kemik iliği baskılaması yapabilir(30).Allopürinol ile birlikte kullanılması kemik iliği süpresyonu etkisini daha da artırdığı için kontrendikedir. En ciddi yan etkisi lökopenidir. Kolestatik hepatit, skuamöz ve bazal hücreli cilt kanseri gelişimi ve hipersensitivite görülen yan etkilerindedir.(19,35)

2.5.2.4. mTORi(Mammalian Target of Rapamycin İnhibitörleri)

2.5.2.4.1. Sirolimus

Sirolimus, FK bağlayıcı proteine bağlanarak mTOR aktivasyonunu engeller(31) Sonrasında T hücre döngüsünde G1/S geçişi için gerekli siklin-cdk kompleksinin aktivasyonunu bozarak T hücre proliferasyonunu inhibe eder. Gastrointestinal alandan hızla emilimi sağlanarak 1-2 saat içinde pik noktasına ulaşır (30)Kan düzeyine göre doz ayarlanır. En sık bildiren yan etkileri hiperlipidemi, lökopeni, trombositopeni, yara iyileşmesinde gecikme ve diyaredir.

2.5.2.4.2. Everolimus

Sirolimus'un metaboliti olup, T lenfosit aktivasyonunu bozar. Fibroblast büyüme faktörünü inhibe eder. Yan etki bakımından etkileri sirolimus ile benzerdir. Kullanım olarak sirolimustan farklı olarak günde iki doz olarak kullanılır. (30,33)

2009'da yapılan bir meta analizde sirolimus verilen gruplarda malignite insidansı az saptanmış fakat mortalitede artış saptanmış. Sirolimus verilen gruplarda greft sağkalımının daha düşük olduğu bildirilmiştir.(37)(38)

2.6. BÖBREK NAKLİNDE MORTALİTE NEDENLERİ

2.6.1. Cerrahi Komplikasyonlar

Günümüzde gerek cerrahi prosedürlerde gerekse nakil immünolojisinde gelişmeler neticesinde nakil başarısı artmıştır. Nakil sonrasında greft kaybı nedenlerinde rejeksiyon ön planda olsa da, erken dönem cerrahi komplikasyonlar da greft sağkalımını etkileyen önemli faktörlerdendir. %5-10 düzeyinde cerrahi komplikasyon oranları bildirilmektedir.

2.6.1.1. Kanama

Nadir görülür, Alıcının anti-platelet/anti-koagulan ilaç kullanım öyküsü risk faktörüdür. Karın ağrısı, hemodinamik bozulma, hemoglobin ve hematokritte düşme durumunda akla gelmelidir. Klinik, görüntüleme yöntemleri ile tanıya gidilir

2.6.1.2. Vasküler komplikasyonlar

Renal arter stenozu, renal arter trombozu, renal ven trombozu, venöz tromboembolizm, anevrizma, fistüller bu grupta yer alan komplikasyonlardır. Görüntüleme yöntemleri olarak doppler ultrasonografi ve bt anjiyografi önem arz etmektedir.(39,40)

2.6.1.3. Ürolojik komplikasyonlar

İdrar kaçağı, obstrüksiyon, hematüri bu grup altında incelenir. Yaklaşık olarak %2-10 civarında ortaya çıkar. Diğer cerrahi komplikasyonlara göre morbidite ve mortaliteleri daha düşüktür. İdrar kaçağı; sıklıkla anastomoz bölgesi kaynaklıdır ve erken dönemde meydana gelir. Ağrı, ateş, kreatinin yüksekliği görülebilir. Tanıda sintigrafi kullanılır. Yaklaşım olarak önce konservatif tedavi yöntemler denenir, yanıt alınmazsa perkütan drenaj gerekebilir. Obstrüksiyon; erken ve geç dönemde meydana gelebilir, tanıda diğer komplikasyonların ekartasyonu önemlidir. Usg tanıda yardımcıdır. Post-op hafif düzeyde hematüri sık görülür, çoğu kendiliğinden düzelir. Masif hematüri durumlarında pıhtı oluşup obstrüksiyona neden olabilir. Nakil sonrası idrar çıkışında aniden azalma meydana gelmesi durumunda akla gelmelidir. İrrigasyon/sistoskopi ile müdahale gerekebilir.(40,41)

2.6.1.4. Lenfözel

Nakil cerrahi esnasında böbrek alıcısındaki lenfatik damarların kesilmesi sonrasında meydana gelen bir patolojidir. %10-18 oranında görülür. Genelde 2 haftadan sonra oluşurlar. Tanıda USG yardımcıdır. Hematom, apse, ürinom gibi diğer komplikasyonlardan ekarte edilmelidir ve tanı için perkütan aspirasyon gereklidir. Genelde asemptomatiktirler, semptomatik olanlara cerrahi prosedür gerekebilir.(40,42)

2.6.1.5. Yara yeri komplikasyonları

Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz yara yeri komplikasyonları olarak iki başlıkta incelenebilir. Nakil sonrası görece sık görülür. Morbidite ve mortalitesi düşüktür. Görülme oranları %3-5 civarındadır. Obezite, nakil sonrası kullanılan immüsupresifler, diabetes mellitus risk faktörleri arasındadır.(40)

2.6.2. Medikal komplikasyonlar

2.6.2.1. Enfeksiyonlar

Böbrek nakli sonrası alıcının komorbiditeleri, cerrahi prosedür, kullanılan immüsupresif ilaçlar, nazokomiyal ve toplum kökenli maruziyet, alıcı-verici kaynaklı etkenler, hepsi birlikte çeşitli enfektif patolojilere zemin hazırlamaktadır. Genellik ilk aylarda yeterli immüsupresyon oluşturulmadığı için fırsatçı enfeksiyon riski düşüktür, daha çok cerrahi prosedür kaynaklı, nazokomiyal maruziyet, alıcı-verici etkenlerine bağlı enfeksiyon tabloları gözükmemektedir. Nakil sonrası ilk 6 ay yoğun immüsupresif tedavi sebebiyle morbiditesi ve mortalitesi yüksek fırsatçı enfeksiyonlar görülebilmektedir.6 ay sonrasında ise immüsupresif dozu azaltılmaya başlanınca fırsatçı enfeksiyon görülme riski azalır, daha çok toplum kökenli etkenler ortaya çıkar. Fakat fırsatçı enfeksiyonların görülmesi tamamen ortadan kalkmaz, immüsupresif ilaç kullanılmaya devam ettikçe risk vardır, açıklanamayan ateş, progresif böbrek fonksiyon bozukluğu vs durumunda mutlaka taranmalıdırlar.(28)

2.6.2.1.1. BK virüs enfeksiyonu

Nakil sonrası yoğun immüsupresif kullanmaya başladıktan sonra sık gözükmeye başlayan BK virüs enfeksiyonu klinikten kliniğe değişmekle birlikte görülme oranı %10'ları bulmaktadır. Greft böbrekte üriner traktus epitel hücrelerinde replike olarak etki eder. Genelde silik semptomatik seyreder, yavaş seyirli progresif böbrek fonksiyon bozukluğu ile karşımıza çıkar. Tanı için idrarda ve kanda BK virüs DNA bakılabilir. BK virüs nefropatisi için altın standart yöntem greft böbrek biyopsisidir. BK virüs enfeksiyonu genelde nakil sonrası ilk 2 yıl içinde ortaya çıkar, bu dönemlerde hastanın BK virüs açısından taranması erken tanı şansını artırır. Erken tanı ile immüsupresif dozu azaltılarak hastalık kontrol altına alınırsa BK virüs nefropati riski azalır. Böylelikle greft sağkalımı da artırılmış olur. (43,44)Önerilen tarama yöntemi ilk 6 ayda ayda bir, sonraki dönemde ise 3 aylık periyotlarla bakılmalıdır. Spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır, en etkin yöntem kullanılan immüsupresif tedavinin azaltılmasıdır. Öncelikle kalsinörin inhibitörlerinin terapötik kan düzeyinin terapötik hedefin alt seviyesine çekilmesi, antiproliferatif dozlarının yarı doza düşürülmesi önerilmektedir.(45,46)

2.6.2.1.2. CMV(Cytomegalovirus) enfeksiyonu

CMV enfeksiyonu hayatın her döneminde geçirilebilen genelde asemptomatik ve iyi seyirli bir klinik tablodur. Vücutta latent kalabilir ve bir süre sonra reaktivasyon gösterebilir. Bu nedenle böbrek nakli öncesi hem alıcı hem de verici CMV açısından taranmalıdır. Böbrek naklinde Primer(CMV donör pozitif,/alıcı negatif, sekonder(CMV donör negatif/alıcı pozitif) ve süper enfeksiyon(CMV donör pozitif/alıcı pozitif) olmak üzere 3 klinik tablo ile karşımıza çıkabilir. Alıcı ve vericinin CMV seronegatif olması durumunda CMV enfeksiyonu görülme riski düşüktür. CMV enfeksiyonu aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlası varlığında akla gelmelidir.

- Anti-CMV IgM antikorunun pozitifleşmesi
- Anti-CMV IgG titresinde 4 kat artış saptanması
- Enfekte hücrelerde CMV antijenlerinin saptanması
- Moleküler tekniklerde CMV DNA'sının saptanması
- İdrar, boğaz, buffy coat kültürü ile virüs izolasyonu

CMV profilaksisi hastanın donör ve alıcısındaki seropozitiflik durumuna göre karar verilir. CMV donör pozitif/alıcı negatif ve CMV donör pozitif/alıcı pozitif olgularına 3 ay süreyle valgansiklovir profilaksisi verilmelidir. CMV donör negatif/alıcı negatif olgularda hastalık oluşma riski düşük olduğu için profilaksi önerilmemektedir. CMV enfeksiyonu gelişir ise tedavide gansiklovir önerilmektedir.(28,44)

2.6.2.1.3. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE)

Böbrek nakil hastalarında hayatın her döneminde görülebilen en sık enfektif klinik tablodur. Mortalite ve morbiditesi önemli olup kadınlarda, ileri yaşta, kadavra nakilli hastalarda, uzamış üriner kateter kullanım öyküsü olanlarda sık görülür. Asemptomatik tablodan komplike üriner sistem enfeksiyonu kliğine kadar geniş bir spektrumda klinik oluşturabilir. Nakil hastalarında; sistit vakaları kültür sonucuna göre 5-7 günlük ayaktan tedavi edilebilir fakat komplike İYE'lerin yatırılarak tedavisi önerilmektedir.(28)

2.6.2.1.4. COVID-19 hastalığı

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV2)'nin neden olduğu korona virüs hastalığı 2019(COVID-19, 2019 yılı sonlarına doğru Çin'de başlayıp 2020 mart ayında pandemi ilan edildi. Klinik bulguları diğer üst solunum yolu virüslerine benzer olsa da yaşamı tehdit eden ciddi solunum yetmezliğine varan geniş klinik spektrumu olan hastalık ciddi bir morbidite ve mortalite sebebidir. Yaşlı hastalar, hipertansiyon, diyabet, KBH immünsupresif ve renal replasman tedavileri alan hastalar ciddi hastalık riski yüksektir. Böbrek nakil hastaları mevcut KBH ve uzun süreli immünsupresif tedavi sebebiyle daha yüksek mortalite ve morbiditeye

sahiptirler. Nakil sonrası süreçte inflamatuvar yanıtın oluşması, greft reddi ve immün sistemin baskılanması viral enfeksiyon riskini artırabilir.(47–49)

2.6.2.2. Kardiyovasküler hastalık

Kardiyovasküler hastalıklar, böbrek nakli sonrası mortalitenin en sık nedenlerindedir. Özellikle 65 yaş altı hasta grubunda mortalite daha belirgindir. Nakil hastaların %40'ında nakil sonrası 36.ay içinde kardiyovasküler olay geçirdikleri bildirilmiştir.(50) Diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı gibi komorbiditeler kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Bu risk faktörleri kontrol altında tutulursa kardiyovasküler olay riskinin azaldığı da bilinmektedir. KDIGO kılavuzları kontrendikasyonu olmayan ve aterosklerotik hastalığı olan nakil hastalarına 65-100 mg/gün aspirin önermektedir.(19,28)

2.6.2.3. Metabolik problemler

Diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, hem kendilerinin birer morbidite ve mortalite nedeni olması hem de kardiyovasküler olay riskini artırmaları nedeniyle böbrek nakilli hastalarda takip ve tedavileri sıkı yapılması gereken hastalık gruplarıdır.

2.6.2.3.1. Hipertansiyon

Nakil sonrası hastaların %50-80'nde hipertansiyon tespit edilmektedir. Kontrolsüz hipertansiyon greft kaybı ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörüdür. Nakil öncesi hipertansiyon, immünsupresif ilaçlar (siklosporin, steroid vs.) gecikmiş greft disfonksiyonu, obezite, rejeksiyon, renal arter stenozu gibi vasküler komplikasyonlar, fazla tuz tüketimi nakil hastalarında hipertansiyon açısından risk faktörleridir. KDIGO kılavuz önerilerine göre hedef kan basıncı sistolik <130 mm/Hg, diyastolik <80 mm/Hg olmalıdır. Tedavide bütün antihipertansifler kullanılabilir, proteinürisi olan hastalara ön planda ACEİ/ARB başlanması düşünülmelidir.(19,28)

2.6.2.3.2. Diabetes mellitus

Nakil sonrası yeni başlangıçlı diyabet (NODAT) olarak da adlandırılan solid organ nakilleri sonrasında nakil alıcılarında ortaya çıkan önemli morbidite ve mortalite

sebebi olan bir komplikasyondur. Literatürde insidansı %2-53 arasında değişmektedir. Kardiyovasküler hastalık, greft kaybı risk faktörleri ile ilişkilidir. KDIGO kılavuzlarına göre nakil sonrası ilk dönemde aylık, sonrasında 3 aylık süreçte, açlık kan şekeri, hba1c, ogtt tarama takipleri önerilmektedir. İmmünyüpresif ilaçlardan kortikosteroidler, mTOR inhibitörleri, kalsinörin inhibitörlerinin diyabetojenik etkisi bildirilmiştir. DIRECT çalışmasında post transplant 6. ayda siklosporin ve takrolimus alanlarda sırasıyla %9 ve %17 oranında diyabet geliştiği bildirilmiştir. ADA kılavuzu hba1c hedefi olarak <7-7,5 olacak şekilde tedavi ve takibinin yapılmasını önermektedir.(18,19,51)

2.6.2.3.3. Hiperlipidemi

Nakil sonrası hastalarda sık görülen kardiyovasküler riski artıran bir faktördür. Kortikosteroidler, mTOR inhibitörleri, kalsinörin inhibitörleri hiperlipidemi oluşmasına katkı sağlarlar. Önceden var olan dislipidemi, greft fonksiyon bozukluğu, ilaçlar(beta bloker kullanımı, diüretikler vs.) proteinüri risk faktörlerindedir. LDL hedefi <100 mg/dL olacak şekilde tedavi planı yapılmalıdır. İlk planda yaşam tarzı değişikliği ve statin önerilmektedir. Siklosporinin, statin düzeyini artırdığı ve yan etkileri (myopati, rabdomyoliz) açısından dikkatle akılda tutulmalıdır. mTOR inhibitörlerinin kullanımına TG>500 mg/dL değerler görülebilir, tedavi önerilir.(52,53)

2.6.2.3.4. Hiperürisemi

Ürik asit'in greft fonksiyon bozukluğu, kronik allogreft hasarını indüklediği, inflamasyonu artırıp vasküler endotelial fonksiyonları etkileyerek kronik böbrek hasarını progresyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Hücre içi oksidatif stres reaksiyonlarını İL-6, tümör nekroz faktörü- α , c-reaktif protein gibi inflamatuvar mediatörleri aktive ederek etki gösterir. Erkeklerde 7 mg/dL ve üzeri, kadınlarda >6 ve üzeri değerler hiperürisemi olarak kabul edilir. Böbrek nakil hastalarında %70-80'lere varan oranda hiperürisemi bulunmaktadır. Nakil hastalarında özellikle siklosporin kullanımının artması ile birlikte hiperürisemi görülme sıklığı da artmıştır. Hiperüriseminin greft disfonksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Tedavide kolşisin kullanılır. İmmünyüpresif ilaçlardan azatiyopürininin allopürinol ile

etkileşime girerek ciddi kemik iliği süpresyonu yapması nedeni ile birlikte kullanılmamalarına dikkat edilmelidir.(54,55)

2.6.2.4. Hematolojik komplikasyonlar

Nakil sonrası sitopeniler, pansitopeniler görülebileceği gibi sadece anemi, lökopeni, trombositopeni de görülebilir. İmmünsüpresif tedaviler, greft fonksiyon kaybı bu komplikasyonlar ile ilişkilidir. Erkeklerde 13.5 g/dL, kadınlarda <12 g/dL anemi olarak atf edilir. Öncesinde KBH'a bağlı demir eksikliği ve EPO sentez azalmasına bağlı var olan aneminin 3 ay içinde normal seviyelere ulaşması beklenir. Nakil sonrası prevelans %39-42 civarındadır. Geç dönemde olan anemi greft disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünür, kre>2 mg/dL olan hastaların yaklaşık %50-60'ında anemi görülmektedir. Anemi, enfeksiyon(CMV, EBV, HHV8, BK virüs gibi) veya ilaç ilişkili olabilir. İmmünsüpresif ilaçlardan AZA, MMF direkt kemik iliği üzerine etkilidirler, anemi pansitopeni görülebilir. mTOR inhibitörlerinden sirolimus anemi yapma riski yüksektir. Post transplant eritrositoz da görülebilir, tedavide ACE inhibitörleri/ARB ve gerektiğinde flebotomi uygulanmaktadır. (28,56)

2.6.2.5. Malignite

Böbrek nakil alıcılarında genel popülasyona kıyasla malignite görülme sıklığı 2-4 kat artmıştır. En sık gözükten maligniteler; Kaposi sarkomu, melanositik olmayan ve melanositik cilt kanserleri, non-Hodgkin lenfoma, kolorektal kanser ve renal hücreli kanserdir. Genellikle malignitelerin nakil sonrası 3 ila 5 yıl sonrasında insidansı artar. Yaş, öncesinde kanser öyküsü, hepatit B ve hepatit C öyküsü, güneş maruziyeti risk faktörlerindedir. İmmünsüpresyona bağlı T hücre disfonksiyonu ve onkojenik virüslerin kontrolsüz çoğalması patogeneizde önemli yere sahiptir. Yapılan çalışmalarda immünsüpresiflerden azatiyopürin ve anti-lenfosit antikorların malignite gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir.(28,57)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ

Çalışmamız Ankara SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma hastanesi Nefroloji Kliniği'nde yapılmıştır.

3.2. ARAŞTIRMAYA KATILAN GÖNÜLLÜ / HASTA ARAŞTIRMA GRUBU

Çalışmaya Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji kliniği transplantasyon ünitesinde 1/Ocak/2000-20/Temmuz/2022 tarihleri arasında greft kaybı gelişen böbrek nakilli hastalar alınmıştır.

3.3. HASTALAR İÇİN ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

Çalışmaya yukarıda belirtilen tarihler arasında SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji kliniği transplantasyon ünitesinde takip edilen greft kaybı gelişmiş ve diyaliz kararı alınmış hastalar dahil edildi. Çalışmada yer alan hastalar nakilden sonra en az 1 yıl süre ile çalışan bir greft ile takip edilmiş alıcıların arasından belirlendi. Eş zamanlı çoklu organ nakli olmuş, 18 yaşından küçük ve verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.4. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Çalışma geriye dönük gözlemsel bir çalışma olarak yapıldı.

3.5. ARAŞTIRMANIN VERİ TOPLAMA ARACI

Çalışmada yer alan hastaların verileri transplantasyon ünitesinde bulunan dosyalarından ve hastane kayıt sisteminde geriye dönük taranarak alındı.

3.6. VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma esnasında greft kaybına bağlı olarak diyalize başlama döneminde rutin olarak yapılan laboratuvar parametreleri kullanıldı. Laboratuvar parametrelerinden serum kreatinin, BUN, albümin, ürik asit, açlık kan şekeri, CRP, Kalsiyum, Fosfor,

Total kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserid değerleri, proteinüri miktarları kaydedildi. Bu parametreler hastane kayıt sisteminden geriye dönük olarak taranarak elde edildi.

Tüm nakil alıcılarının yaş, boy, kilo, cinsiyet, nakil tarihleri, diyaliz başlangıç tarihleri, KBH etyolojileri, komorbiditeleri, idame immünsupresif tedavileri, akut rejeksiyon, BK ve CMV enfeksiyon öyküleri, sigara kullanımları, malignite öyküleri ve idrar miktarları nakil dosyalarından geriye dönük kaydedildi. Hastaların VKİ değerleri $\text{kilo}/(\text{boy})^2$ formülü kullanılarak hesaplandı. GFR'ı CKD-EpiÇalışma amaçlı olarak ilave bir tetkik yapılmadı. Çalışmamız sırasında herhangi bir finansal destek, sponsor yardımı veya teşvik alınmadı.

3.7. ÇALIŞMA SONLANIM NOKTALARI

Çalışmanın sonlanım noktası olarak tüm sebeplere bağlı ölüm tanımlandı. Bunun dışında tüm analizlerin takibi çalışmanın sonunda sonlandırıldı (20 Temmuz 2022).

Çalışmamız, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Lokal Etik Kurul onayı alınarak gerçekleştirildi.

Araştırmamızın etik kurul onay tarihi: ~~29.08.2022~~ Karar no: 145/01

3.8. VERİLERİN ANALİZİ – İSTATİSTİK

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences yazılımının (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) 24. versiyonu kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli veriler Anova testi ile karşılaştırıldı ve testlerin sonuçları ortalama değerler \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Anormal dağılım gösteren veriler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve sonuçlar ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmaları Ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanılarak yapıldı; sonuçlar sayı ve yüzde olarak sunuldu. Başlangıç ve takip dönemi ortalamalarını karşılaştırmak için Paired t testi kullanıldı. Mortalite etkisini değerlendirmek için Kaplan-Meier sağkalım eğri analizi, T tek

değişkenli ve çok değişkenli cox regresyon modelleri uygulandı. Cox regresyon analizlerinde normalliğe ulaşıldığında normal dağılmayan veriler için logaritmik olarak dönüştürülmüş değerler kullanılmıştır. Sonuçlar, bir tehlike oranı (HR) ve güven aralıkları (CI) ile %95 düzeyinde sunuldu. $p < 0.05$ istatistiksel değerlendirmede anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya greft kaybı gelişen 46 böbrek nakilli hasta dahil edildi. Çalışma popülasyonunun greft kaybı yaş ortalaması $47,5 \pm 13,4$; nakil yaş ortalaması $37,6 \pm 13,6$ idi. Cinsiyet dağılımı %26 kadın, % 74 erkekti. Hastaların %21,73 kadavra %78,27 canlı vericiden nakil olmuştu. Medyan nakil süresi 87(IQR 48,5-132), greft kaybı sonrası ortalama takip süresi $46,5 \pm 29$ aydı. Hastaların %63'ünde HT, %14'ünde DM, %20'sinde ASKH, mevcuttu. Hiçbir hastada malignite öyküsü yoktu. Akut rejeksiyon öyküsü % 20 hastada mevcuttu. Greft kaybı sonrasında %17 hastada ölüm izlendi. Bu hastaların greft kaybı sonrasında ölüme kadar medyan süre $23,9 \pm 14,5$ aydı(Tablo 11).

Tablo 11: Çalışmada yer alan nakil alıcılarının klinik özellikleri

<i>Parametreler</i>	<i>Değerler</i>
Hasta sayısı (n)	46
Boy (cm)	$168 \pm 8,88$
Kilo (kg)	$74,5 \pm 14,4$
VKİ (kg/m ²)	$26,5 \pm 4,96$
Nakil yaşı (yıl)	$37,6 \pm 13,6$
Greft kaybı yaşı(yıl)	$47,5 \pm 13,4$
Cinsiyet(kadın/erkek)(n,%)	12(26)/34(74)
Verici(kadavra/canlı)	10/36
Nakil süresi(ay)^	87(IQR 48,5-132)
Takip süresi(ay)*	$46,5 \pm 29$
Ölüm süresi(ay)*	$23,9 \pm 14,5$
DM(yok/var)(n,%)	35(76)/11(14)
HT(yok/var)(n,%)	17(37)/29(63)
ASKH(yok/var)(n,%)	37(80)/9(20)
Malignite(yok)(n,%)	46(100)
Akut rejeksiyon öyküsü(yok/var)(n,%)	37(80)/9(20)
İS(CNI/MMF/mTOR/AZA)	44/38/1/2
Diyaliz tipi(PD/HD)(n%)	4(8,7)/42(91,3)
Ölüm (n, %)*	8(17)

[^]Böbrek nakli sonrası greft kaybına kadar olan süre *Greft kaybı sonrası ölüm veya çalışma bitim tarihine kadar

Nakil alıcılarının greft kaybı zamanına ait laboratuvar parametreleri Tablo 12’de gösterildi. Buna göre ortalama serum BUN $99,7\pm 25,5$ mmol/l, albümin $3,36\pm 0,52$ g/dl, ürik asit $7,34\pm 1,78$ mg/dl, kalsiyum $7,94\pm 0,8$ mg/dl, fosfor $5,62\pm 1,44$.mg/dl idi. Serum medyan açlık kan şekeri $92,5$ (IQR 81-110).mg/dl, kreatinin $6,88$ (IQR 5,62-7,7)mg/dl, C-reaktif protein $7,3$ (IQR 3,6-24,8)mg/dl, Total kolesterol $7,3$ (IQR 3,6-24,8)mg/dl, LDL kolesterol 109 (IQR 82,3-135)mg/dl, Trigliserid 138 mmol/l idi. 24 saatlik idrar proteinüri miktarı ortalama 3662 ± 2174 mg/gün olarak kaydedildi.

Tablo 12: Çalışmada yer alan nakil alıcılarının greft kaybı zamanındaki laboratuvar parametreleri

Laboratuvar parametreleri	Değerler
AKŞ(mg/dL)	92,5(IQR 81-110)
BUN(mmol/L)	99,7±25,5
Kreatinin(mg/dL)	6,88(IQR 5,62-7,7)
GFH(ml/dk)	8,41(IQR 7.04-10.06)
Albümin(g/dL)	3,36±0,52
C-reaktif protein(mg/dL)	7,3(IQR 3,6-24,8)
Ürik asit(mg/dL)	7,34±1,78
T. kolesterol(mg/dL)	165(IQR 140-195)
LDL kolesterol(mg/dL)	109(IQR 82,3-135)
Trigliserid (mmol/L)	138(IQR 100-177)
İdrar miktarı(gün)	2200±863
Kalsiyum(mg/dL)	7,94±0,8
Fosfor(mg/dL)	5,62±1,44
Proteinüri(mg/gün)	3662±2174

Çalışmamızda greft kaybı sonrasında 8 hastada ölüm gerçekleşti. Çalışmada yer alan nakil alıcıları mortalite gelişmesine göre iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun diyaliz başlangıç değerlerinin karşılaştırması Tablo 13’ de gösterildi. Ölüm olan grupta greft kaybı yaşı, trigliserid değeri ve DM varlığı anlamlı olarak farklılık gösterdi. Buna göre greft kaybı yaşı medyan değeri ölüm grubunda ($56,5$ IQR47,8-64,5 yıl) canlı grubuna ($43,5$ IQR35,8-53,3 yıl) göre daha yüksekti ($p:0,04$). Aynı şekilde serum

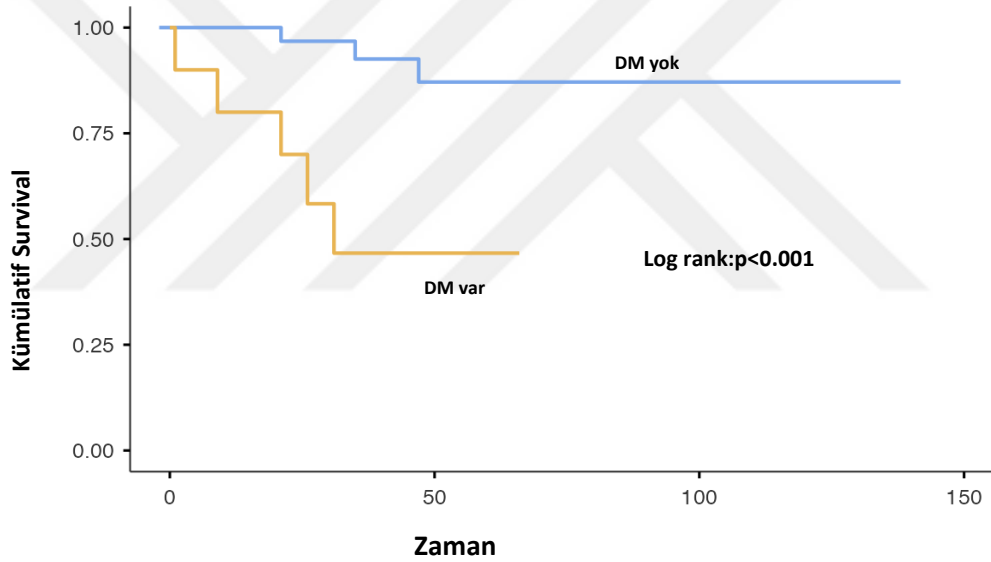
trigliserid medyan değeri ölüm grubunda (161 IQR155-184 mmol/l), canlı gruba (127 IQR94-173mmol/l) göre yüksekti (p:0,03). Ölüm grubunda DM(%62,5) ve ASKH(%62,5) varlığı anlamlı olarak daha yüksekti(sırasıyla p:0,002;p:<0,001). Canlı grubunda DM %13,2 ASKH ise %11,8 sıklıkta fazla saptandı(Tablo 13).

Tablo 13: Çalışma sırasında ölen hastalar ile sağ kalan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırılması

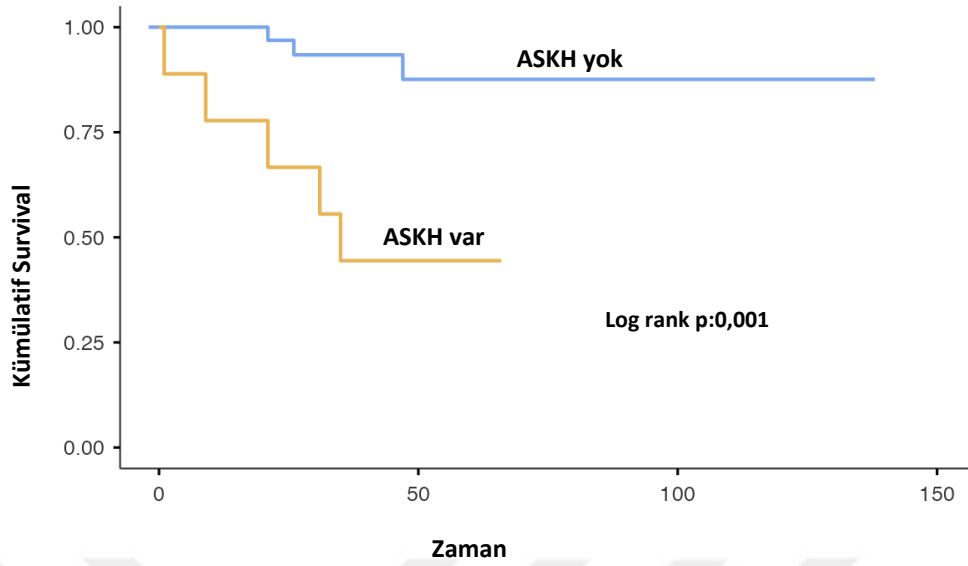
Klinik özellikler	Ölüm grup(n:8)	Canlı grup(n:40)	p
Nakil yaşı (yıl)	46(34-51)	33(26-44,5)	0,23
Greft kayıp yaşı(yıl)	56,5(47,8-64,5)	43,5(35,8-53,3)	0,04
Cinsiyet(k/e)	2(25)/6(75)	10/28(26,3/73,7)	0,93
VKİ (kg/m ²)	26,9±3,8	26,4±5,22	0,79
İdrar miktarı (gün)	2075(1538-2975)	2050(1660-2500)	0,47
Diyaliz tipi(HD/CAPD)	7/1	35/3	0,54
Nakil süresi	101(18,3-206)	87(53-110)	1
Akut rejeksiyon (yok/var)	6/2	31/7	0,64
Verici(kadavra/canlı)	2/6	8/30	0,8
Ek hastalıklar (n)			
DM(yok/var)	3/5	33/5	0,002
HT(yok/var)	4/4	13/25	0,4
ASKH(yok/var)	3/5	34/4	<0,001
Laboratuvar parametreleri			
Ürik asit(mg/dL)	7,01±1,49	7,80±1,49	0,47
Kreatinin(mg/dL)	7,25(6,18-8,82)	6,45(5,5-7,65)	0,32
GFR (ml/dk)	7,12(5,91-8,39)	8,82(7,13-11,2)	0,09
BUN(mmol/L)	95,4±25,4	100±25,8	0,6
Albümin(g/dL)	3,15(3,1-3,75)	3,40(3-3,70)	0,86
AKŞ(mg/dL)	116(84,5-172)	92,5(81-105)	0,31
C-reaktif protein(mg/dL)	15,5(6,95-27,8)	6(3,4-24,8)	0,16
Kalsiyum (mg/dL)	8,05(7,83-8,38)	8(7,60-8,40)	0,48
Fosfor (mg/dL)	5,90(5,43-6,63)	5,20(4,82-6,0)	0,40
Total kolesterol	173(145-198)	165(140-195)	0,88
LDL kolesterol(mg/dL)	108(85,8-139)	108(80-133)	0,91
Trigliserid (mmol/L)	161(155-184)	127(94-173)	0,03
Proteinüri	3532(2390-3927)	3096(2357-4736)	0,68

Çalışmamızda greft kaybı sonrasındaki dönem için alıcılar Kaplan Meier sağkalım eğrisi ile değerlendirildi. Diyaliz başlangıç döneminde ek hastalık yükü olarak DM ve ASKH bulunan alıcılarda yaşam süresinin daha kısa olduğu tespit edildi(log rank, sırasıyla $p<0,001$; $p:0,001$)(Şekil 1 ve 2) .

Mortalite üzerine etkili faktörleri belirlemek üzere tek ve çok değişkenli cox regresyon analizi yapıldı. Analiz sonuçları Tablo 14’de gösterildi. Tek değişkenli analizde greft kayıp yaşı, DM ve ASKH varlığı ve açlık kan şekeri değeri mortalite üzerine anlamlı etki gösterdi(Tablo 14)(sırasıyla $p:0,03$; $p:0,004$; $p:0,006$; $p:0,03$) Çok değişkenli analiz modelinde değişkenler greft kaybı yaşı ile modellendi. Buna göre açlık kan şekeri değerinin mortalite üzerine anlamlı etkisi devam etti($p:<0,001$). DM ve ASKH varlığında sınırda anlamlılık gösterdi.(Tablo 14).



Şekil 1. Greft kaybı gelişmiş nakil alıcılarında DM var olan ve olmayan hastaların Kaplan Meier sağ kalım eğrisi ile değerlendirilmesi



Şekil 2. Greft kaybı gelişmiş nakil alıcılarında ASKH var olan ve olmayan hastaların Kaplan Meier sağ kalım eğrisi ile değerlendirilmesi

Tablo 14: Mortalite için risk faktörlerinin tek ve çok değişkenli analiz ile değerlendirilmesi

<i>Parametreler</i>	Tek değişkenli		Çok değişkenli*	
	<i>HR(CI%95)</i>	<i>p</i>	<i>HR(CI%95)</i>	<i>p</i>
Nakil Yaşı	1,03(0,97-1,09)	0,4		
Greft kayıp yaşı	1,07(1,01-1,14)	0,03	-	
Cinsiyet	1,30(0,26-6,45)	0,7		
DM	8,19(1,92-34,84)	0,004	5,27(0,92-30,06)	0,06
HT	1,68(0,42-6,74)	0,46		
ASKH	7,46(1,78-31,27)	0,006	4,7(0,82-26,88)	0,08
VKİ	1,02(0,89-1,16)	0,82		
Nakil süresi	1,01(1-1,02)	0,28		
Ürik asit	1,19(0,78-1,80)	0,42		
GFR	0,78(0,57-1,07)	0,12	0,85(0,64-1,14)	0,28
Albümin	1,55(0,38-6,30)	0,53		
Açlık Kan Şekeri	1,01(1-1,03)	0,03	1,04(1,02-1,05)	<0,001
C-Reaktif Protein	1,01(0,99-1,02)	0,48		
Kalsiyum	2,00(0,68-5,86)	0,2	1,47(0,44-4,91)	0,53
Fosfor	1,06(0,68-1,64)	0,8		
LDL-Kolesterol	1,00(0,98-1,02)	0,9		
Trigliserid	1,01(1,01-1,00)	0,12	1(0,99-1)	0,3
Proteinüri	1,00(1,00-1,00)	0,35		

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada greft kaybı gelişen böbrek nakil alıcılarında diyaliz başlangıcı sonrasında mortalite sıklığını ve mortaliteyi etkileyen risk faktörleri incelendi. Çalışmamızda toplam 46 hastada %17 oranında mortalite izlendi. Mortalite grubunda ASKH ve DM varlığı, greft kayıp yaşı, trigliserid düzeyinin anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. Mortalite riskini artıran önemli faktörlerin çok değişkenli analizde açlık kan şekeri ve greft kayıp yaşı olduğu bulundu. Kaplan Meier sağ kalma analizi ile greft kaybı olan hastalarda diyaliz başlangıç döneminde ek hastalık olarak DM ve ASKH bulunmasının anlamlı olarak yaşam süresinde kısaltmaya yol açtığı tespit edildi.

Son yıllarda nakil tedavisinde immün baskılayıcı ilaçlarda önemli gelişmeler gerçekleştirildi. Buna bağlı olarak böbrek nakilli hastalarda kısa dönem greft sağ kalımında önemli düzeyde iyileşmeler izlendi. Ancak bu gelişmeler uzun vadeli süreçte greft sağ kalımı üzerine önemli bir katkı sağlamadı.(58) Halen kadavradan nakil yapılan her 5 böbrek nakilli hastanın 1'i, yaklaşık 5 yıllık süre içinde greft yetmezliği ile karşılaşmaktadır. Bu durum greft kaybı ile sonlanmaktadır.(5,58)

Günümüzde greft kaybı sonrasında diyalize dönen nakil alıcılarının morbidite ve mortalite açısından yüksek riskli olduğu düşünülmektedir.(5,6) Buna karşın bu hasta grubunda prognozu ve risk faktörlerini tanımlayan çalışmalar oldukça yetersizdir. Bu konudaki değerlendirmeler daha çok dolaylı olarak yapılan başka çalışmalardan elde edilebilmektedir. Genel popülasyonda son dönem böbrek hastalığı nedeniyle diyalize giren hastaları içeren çalışmalar, greft kaybı sonrası diyalize giren hastalara yön vermektedir.(6) Ancak greft kaybı sonrası diyalize başlayan alıcılar, kronik böbrek hastalığı sonrası diyalize başlayan gruba göre morbidite ve mortalite açısından çok daha fazla risk taşımaktadır.(5,6) Bu sebeple greft kaybı gelişen nakil alıcılarında mortalite ve morbidite üzerine etkili olan ek faktörlerin bulunması olasıdır. Bu durum bu hasta popülasyonunda uzun süreli takip içeren yeni çalışmaların gerekli olduğunu bize göstermektedir.

Sıklıkla böbrek nakli alıcılarında yapılan sıkı takip, diyalize geri dönme durumunda kesilmektedir.(6) Ancak yüksek riskli bu hastaların diyaliz sonrası dönemde de düzenli bir şekilde uzun süreli takipleri gereklidir. Literatürde greft kaybı sonrasında uzun süreli sonuçları değerlendiren çok az çalışma mevcuttur. Çalışmamız,

çalışma grubu küçük ve tek merkezli bir çalışmadır. Ancak çalışmamızda ortalama takip süresinin yaklaşık 4 yıl olması önemlidir. Bizim takip süremize yakın az sayıdaki çalışmalardan biri 2021 yılında Requião-Moura LR. ve ark.ları tarafından yapılmıştır. Requião-Moura LR. ve ark.ları çalışmalarında 115 greft kaybı gelişmiş nakil alıcısını medyan takip süresi 44(21.4-72.6) ay olacak şekilde izlemişlerdir.(6) Fernández Fresnedo G. ve arkları da diyalize başlayan greft kaybı alıcısı olan 74 hasta ile olmayan 194 hastayı karşılaştırmışlardır.(59) Bu çalışmada Fresnedo G. ve arkları greft kaybı olan alıcıları diyaliz sonrası dönemde ortalama $3,2 \pm 1,8$ yıl süre ile takip etmişlerdir. Bizim takip süremiz ve literatürdeki benzer çalışmalar ile greft kaybı olan alıcıların klinik yaklaşımlarında fayda sağlayabilecek yeni veriler elde edilebilir.

Greft kaybı gelişen alıcılarda mortalite riski çalışan greftleri olan hastalara göre yaklaşık üç kat artmaktadır. Benzer şekilde greft kaybı olan alıcılarda mortalite riski normal popülasyonda diyalize giren hastalara göre de daha fazladır.(7,8) Bizim çalışmamızda çalışma grubu olarak sadece greft kaybı gelişen alıcı hastalar yer almıştır. Bu nedenle mortalite oranlarını karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Çalışmamızda greft kaybı olan diyaliz hastalarında ortalama 3,9 yıllık takip süresince %17 ölüm oranı tespit edilmiştir. Requião-Moura LR. ve ark.larının çalışmalarında 76 diyalize giren alıcıda yaklaşık 5 yıllık takipte %30,8 oranında ölüm gözlenmiştir(6). Bir başka çalışmada ölüm oranı 5 yıllık süre için %38 saptanmıştır(59). Literatürde ilk bir yıl için ölüm riskinin %12 daha sonraki 2-4 yıl için %5-6 olduğunu öne süren görüşlerde mevcuttur(5). Bizim mortalite oranımız uzun takip süreli çalışmalara göre nispeten daha düşüktür. Hasta sayımızın az olması ve diğer çalışmaların daha uzun süreli takip içermeleri bu sonucun alınmasına yol açmış olabilir. Çalışan hasta popülasyonunun risk profillerinin de farklı olması olası bir sebep olabilir. Ayrıca halen yetersiz veri bulunması nedeniyle mortalite için doğru bir oran belirlenmesi mümkün değildir.

Çalışmamızda küçük bir çalışma grubu olmasına karşın, greft kaybı sonrası mortalite için bazı olası risk faktörleri saptadık. Mortalite riskini etkileyen önemli faktörün açlık kan şekeri, eşlik eden hastalık yükü (DM ve ASKH) ve greft kaybı yaşı olduğunu belirledik. Sonuçlarımızda Açlık kan şekeri değerinde artma olması ölüm riskini artırdı. Benzer şekilde diyalize başlangıç döneminde eşlik eden DM yükü yaşam süresinde anlamlı azalmaya yol açtı. Günümüzde DM varlığı pek çok durumda

uzun süreli mortalitenin önemli bir etkeni olarak kabul edilmektedir(60,61). Greft kaybı olan alıcılarda DM'un ölüm riski ile ilişkisini gösteren başka çalışmalarda mevcuttur(6). Bu hastalarda DM varlığını primer KBH sebebi ve nakil sonrası gelişmesine göre değerlendirmek önemlidir. Ölüm riski açısından özellikle primer sebep olarak DM bulunması çok daha önemlidir. Bu şekilde DM, hedef organlarda daha fazla hasara yol açarak mortalite için daha fazla önem taşıyabilir(6). Çalışmamızda yetersiz veri nedeniyle bu konuda bir ayırım yapılamamıştır. Diyaliz sırasında eşlik eden ASKH varlığı da ölüm riskinde artış ile ilişkilidir. Normal popülasyonda diyaliz hastalarında en önemli ölüm sebeplerinden biri ASKH'dır. Bu nedenle bizim çalışmamızda ve benzer çalışmalarda olduğu gibi başlangıç aşamasında ASKH yükünün mortaliteyi artırması şaşırtıcı değildir(59,62). Şaşırtıcı olmayan bir başka sonucumuz ise greft kaybı yaşı ile mortalitenin doğrusal bir ilişkide olmasıdır. Yaş artışı ile eşlik eden hastalık yükünün artması ölüm riskini artıyabilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Az sayıda hasta içermesi, geriye dönük olarak yapılması, mortalite izlenen hasta sayısının az olması, ölüm sebeplerinin tanımlanmamış olması ve kontrol grubunun olmaması en önemli kısıtlayıcı faktörlerdir.

Sonuç olarak bu çalışma bize greft kaybı gelişen nakil hastalarında diyaliz başlangıcında eşlik eden DM ve ASKH gibi hastalık yükünün mortalite için bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Özellikle ileri yaşta tekrar diyalize başlayan alıcılarda mortalite riski daha da artmaktadır. Literatürde greft kaybı sonrası diyalize başlayan alıcılar ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Özellikle uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç vardır. Greft kaybı gelişmiş alıcılar özel önem gerektiren kritik bir hasta grubudur. Bu hastalar grefti çalışan alıcılara ve normal popülasyonda diyalize başlayan hastalara göre çok daha yüksek morbidite ve mortalite riski taşımaktadırlar. Bu nedenle morbidite ve mortalite açısından hem nakil hastalarına hem de normal popülasyondaki diyaliz hastalarına göre daha büyük risk içeren bu hastaların takibi daha ayrıntılı ve uzun süreli olarak yapılmalıdır. Bu takibin genişletilmesi, greft kaybı olan hastalara klinik yaklaşımda daha başarılı sonuçların alınmasını sağlayabilir.

5. KAYNAKÇA

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. Vol. 11, PLoS ONE. Public Library of Science; 2016.
2. Stevens PE, Levin A. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline [Internet]. 2013. Available from: www.annals.org
3. Seyahi N, Koçyiğit İ, Ateş K, Süleymanlar G. Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of 2020 Turkish Society of Nephrology Registry Report. Turkish Journal of Nephrology. 2022 Apr 1;31(2):103–9.
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
5. Lam NN, Boyne DJ, Quinn RR, Austin PC, Hemmelgarn BR, Campbell P, et al. Mortality and Morbidity in Kidney Transplant Recipients With a Failing Graft: A Matched Cohort Study. Can J Kidney Health Dis. 2020;7:2054358120908677.
6. Requião-Moura LR, Albino CRM, Bicalho PR, Ferraz É de A, Pires LM de MB, da Silva MFR, et al. Long-term outcomes after kidney transplant failure and variables related to risk of death and probability of retransplant: Results from a single-center cohort study in Brazil. PLoS One. 2021;16(1):e0245628.
7. Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Death after graft loss: an important late study endpoint in kidney transplantation. Am J Transplant. 2002 Nov;2(10):970–4.
8. Bunthof KLW, Hazzan M, Hilbrands LB. Review: Management of patients with kidney allograft failure. Transplant Rev (Orlando). 2018 Jul;32(3):178–86.
9. Süleymanlar G, Uta C, Arinsoy T, Ate K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic REnal Disease in Turkey-the CREDIT study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2011 Jun;26(6):1862–71.
10. Stevens PE, Levin A. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline [Internet]. 2013. Available from: www.annals.org

11. TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI PUBLISHED BY THE TURKISH SOCIETY OF NEPHROLOGY REGISTRY 2021 T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI VE TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ ORTAK RAPORU MINISTRY OF HEALTH AND TURKISH SOCIETY OF NEPHROLOGY JOINT REPORT.
12. Ojo AO, Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Williams L, Berling DP. Comparative Mortality Risks of Chronic Dialysis and Cadaveric Transplantation in Black End-Stage Renal Disease Patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 1994;24(1):59–64.
13. Kochar GS, Langone AJ. How Should We Manage Renal Transplant Patients with Failed Allografts Who Return to Dialysis? Vol. 49, *Blood Purification*. S. Karger AG; 2020. p. 228–31.
14. Matevossian E, Kern H, Hüser N, Doll D, Snopok Y, Nährig J, et al. Surgeon Yurii Voronoy (1895-1961) - A pioneer in the history of clinical transplantation: In memoriam at the 75th anniversary of the first human kidney transplantation. Vol. 22, *Transplant International*. 2009. p. 1132–9.
15. Koçak N, Pekçelen Y, Barlas G, Vardar A, Özgür M, Kargı A, et al. [1st cases of kidney transplantation (report of two cases)]. *Türk Tıp Cemiy Mecm*. 1969;35(11):648–59.
16. Collins AJ, Foley R, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. United States Renal Data System 2007 Annual Data Report Abstract. Vol. 51, *American Journal of Kidney Diseases*. 2008.
17. Pham PT, Pham PA, Pham PC, Parikh S, Danovitch G. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Semin Dial*. 2010;23(6):595–605.
18. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. 2010 Feb;77(4):299–311.
19. Nefrolojisi T. TransplanTasyon Nefrolojisı Türk Nefroloji Derneği.
20. Cook DJ, Graver B, Terasaki PI. ABO incompatibility in cadaver donor kidney allografts. *Transplant Proc*. 1987 Dec;19(6):4549–52.
21. Ruhi Ç, Tułcu M, Kasapođlu U, Boynucri B, Gümrükçü G, Ata P, et al. Pretransplant gelişmiş HLA sınıf I ve II panel reaktif antikorların böbrek allogrefti üzerine klinik ve patolojik düzeyde etkileri. *Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal*. 2016;25(1):73–8.
22. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone

marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood*. 2004 Oct 1;104(7):1923–30.

23. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant*. 2004 Mar;4(3):438–43.
24. Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, Weil EJ, Chakkera HA. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts From Deceased Donors. *Transplantation*. 2016 May;100(5):1094–102.
25. Morris PJ, editor. *Kidney Transplantation: Principles and Practice*. Seventh Ed. *Kidney Transplantation - Principles and Practice*. Elsevier B.V.; 2014.
26. Mannon RB. Delayed graft function: The AKI of kidney transplantation. Vol. 140, *Nephron*. S. Karger AG; 2018. p. 94–8.
27. Naik RH, Shawar SH. *Renal Transplantation Rejection*. 2023.
28. Eckardt KU, Kasiske BL, Zeier MG. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009 Nov;9:S1–155.
29. Marcén R, Pascual J, Teruel JL, Villafruela JJ, Rivera ME, Mampaso F, et al. Outcome of cadaveric renal transplant patients treated for 10 years with cyclosporine: is chronic allograft nephropathy the major cause of late graft loss? *Transplantation*. 2001 Jul 15;72(1):57–62.
30. Taşkıran E. Immunosuppressive therapies used in renal transplantation. *Istanbul Bilim University Florence Nightingale Transplantation Journal*. 2016 Jan 29;1(1):48–52.
31. Tulay Kilicaslan AYNA A, Hayriye senturk CIFTCI A, Doc Hilmi TOZKIR Y, Mehmet GURTEKIN P, Mahmut CARIN P. İmmünesupresif ilaçların etki mekanizmaları, *Gaziantep medical journal*; 2009;15(3):42-47.
32. Meier-Kriesche H, Ojo AO, Arndorfer JA, Magee JC, Cibrik DM, Leichtman AB, et al. Mycophenolate mofetil decreases the risk for chronic renal allograft failure. *Transplant Proc*. 2001;33(1–2):1005–6.
33. Sonoda T, Takahara S, Takahashi K, Uchida K, Ohshima S, Toma H, et al. Outcome of 3 years of immunosuppression with tacrolimus in more than 1,000 renal transplant recipients in japan. *Transplantation*. 2003 Jan 27;75(2):199–204.

34. Franklin TJ, Cook JM. The inhibition of nucleic acid synthesis by mycophenolic acid. *Biochem J*. 1969 Jul;113(3):515–24.
35. Bennett WM. Immunosuppression with mycophenolic acid: one size does not fit all. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Sep;14(9):2414–6.
36. Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant*. 1996 Feb;10(1 Pt 2):77–84.
37. Langone AJ, Chan L, Bolin P, Cooper M. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: a multicenter, double-blind, randomized study. *Transplantation*. 2011 Feb 27;91(4):470–8.
38. Schold JD, Kaplan B. AZA/tacrolimus is associated with similar outcomes as MMF/tacrolimus among renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Sep;9(9):2067–74.
39. Pham PT, Pham PM, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011 May;175.
40. Cimen S., Cimen S. Böbrek Naklinin Komplikasyonları, *Güncel Üroloji*, 2.baskı. [cited 2023 Jun 20]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/342773777>
41. Kozan R, Sözen H, Sapmaz A, Dalgıç A. Surgical Complications After Deceased Donor Renal Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2021 Sep;19(9):914–8.
42. Heer MK, Clark D, Trevillian PR, Sprott P, Palazzi K, Hibberd AD. Functional significance and risk factors for lymphocele formation after renal transplantation. *ANZ J Surg*. 2018 Jun;88(6):597–602.
43. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation*. 2005 May 27;79(10):1277–86.
44. Tanyel E, Ünver Ulusoy T, Dilek M, Yakupoğlu YK. Investigation of infections after renal transplantation. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2019 Jul 31;11(3):288–93.
45. Bohl DL, Brennan DC. BK virus nephropathy and kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul;2 Suppl 1:S36-46.
46. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant*. 2005 Mar;5(3):582–94.

47. Rashidzadeh H, Danafar H, Rahimi H, Mozafari F, Salehiabar M, Rahmati MA, et al. Nanotechnology against the novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2): Diagnosis, treatment, therapy and future perspectives. Vol. 16, *Nanomedicine*. Future Medicine Ltd.; 2021. p. 497–516.
48. Eftekhari A, Alipour M, Chodari L, Dizaj SM, Ardalan MR, Samiei M, et al. A comprehensive review of detection methods for SARS-CoV-2. *Microorganisms*. 2021 Feb 1;9(2):1–18.
49. Kumar D, Tellier R, Draker R, Levy G, Humar A. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in a Liver Transplant Recipient and Guidelines for Donor SARS Screening [Internet]. Available from: www.who.int
50. Shirali AC, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;3(2):491–504.
51. Zielińska K, Kukulski L, Wróbel M, Przybyłowski P, Zakliczyński M, Strojek K. Prevalence and risk factors of new-onset diabetes after transplantation (Nodat). *Ann Transplant*. 2020;25:1–6.
52. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant*. 2004;4 Suppl 7:13–53.
53. Wissing KM, Pipeleers L. Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: prevention and treatment. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014 Apr;28(2):37–46.
54. Huang Y, Li YL, Huang H, Wang L, Yuan WM, Li J. Effects of hyperuricemia on renal function of renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2012;7(6):e39457.
55. Clive DM. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. *J Am Soc Nephrol*. 2000 May;11(5):974–9.
56. Locatelli F, Nissenson AR, Barrett BJ, Walker RG, Wheeler DC, Eckardt KU, et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2008 Nov;74(10):1237–40.
57. Manickavasagar R, Thuraisingham R. Post renal-transplant malignancy surveillance. *Clin Med (Lond)*. 2020 Mar;20(2):142–5.

58. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant*. 2011 Mar;11(3):450–62.
59. Fernández Fresnedo G, Ruiz JC, Gómez Alamillo C, de Francisco ALM, Arias M. Survival after dialysis initiation: a comparison of transplant patients after graft loss versus nontransplant patients. *Transplant Proc*. 2008 Nov;40(9):2889–90.
60. Li S, Wang J, Zhang B, Li X, Liu Y. Diabetes Mellitus and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Study. *Diabetes Metab J*. 2019 Jun;43(3):319–41.
61. Cherney DZI, Repetto E, Wheeler DC, Arnold S V, MacLachlan S, Hunt PR, et al. Impact of Cardio-Renal-Metabolic Comorbidities on Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Nephrol*. 2020;51(1):74–82.
62. Cubero JJ, Fernández Fresnedo G, Luna E, Hernández Gallego R, Arias M. [Impact of advanced kidney disease on transplanted patients and their return to dialysis]. *Nefrologia*. 2009;29 Suppl 1:3–6.

6. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	Adı soyadı :ÇAĞRI ALAN
A.2.	Doğum tarihi ve yeri:
A.3.	Yabancı dil bilgisi:
A.4.	Görev yeri:
A.5.	İletişim bilgileri (e-posta adresi / telefon):

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülteyi lütfen belirtiniz: Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi
B.2.	Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz (yıl olarak): 2017
B.3.	Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Asistan Doktor

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz: 10/2023 -- : İç Hastalıkları Asistanı, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği 08/2019 –10/2023 : İç Hastalıkları Asistanı, SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği 04/2018 – 08/2019 Asistan Doktor, SBÜ Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile hekimliği Kliniği 11/2017 – 04/2018: Pratisyen Hekim,Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
------	--

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

D.1.	İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa lütfen tarihi ve alınan kurum / kuruluşun adı ile belirtiniz: yok
D.2.	Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: yok
D.3.	Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: yok
D.4.	Varsa, saha görevlisi olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: yok
D.5.	Varsa, araştırma eczacısı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: yok

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

E.2.	Özgeçmiş Sahibi
E.2.1.	El yazısıyla adı soyadı:
E.2.2.	Tarih (gün/ay/yıl olarak):
E.2.3.	İmza:



7. EKLER

EK 1. ETİK KURUL KARARI



T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR TARİHİ:01.08.2022
KARAR NO : 143/03

Hastanemiz Nefroloji Kliniğinde Doç.Dr. Fatma AYERDEN EBİNÇ sorumluluğunda yapılması planlanan Dr. Çağrı ALAN' a ait "Graft Kaybı Gelişen Böbrek Nakilli Hastalarda Mortalite Sıklığı ve Etkileyen Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi" konulu tez çalışması amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Güleser SAYIŞM
Başkan

Prof. Dr. S. N. Mahim AKDAĞ
Başkan Yard.

Uz. Dr. S. Dinçer YETİŞ
Üye

Doç. Dr. Ahmet Nihat KARAKOYUNLU
Üye

Prof. Dr. Huriye Hayat GÜVEN
Üye

Dr. Öğretim Üyesi Baran KÜÇÜK BİÇER
Üye

Prof. Dr. Sibel ÖRSEL
Üye

Prof. Dr. Derya ÖZKAN
Üye

Prof. Dr. E. Pelin KELİCEN UĞUR
Üye

Prof.Dr. Erman ÇAKAL
Üye

Prof.Dr. Ahmet Oğuz HASDEMİR
Üye

Av. Emine BAYRAKLI
Üye

B.M.M. Barcu DEMİR
Üye

Hülya BALA
Üye

EK 2. AKADEMİK KURUL KARARI

Evrak Tarih ve Sayısı: 16.06.2022-138677



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--138677
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

16.06.2022

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 16.06.2022 tarihinde saat 14:00'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afileye olan SUAM'larda görevli 106 (yüz altı) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Kulak,Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı
Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
Başkanlığına
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanlığına

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSPBVMYPV0* Pin Kodu : 97592

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: <http://sbu.edu.tr>
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSPEVMYPV0* Pin Kodu : 97592

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618

Etlik/Keçiören/ANKARA

Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90

Web: <http://sbu.edu.tr>

Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Levent YILDIRIM

Unvanı: Uzman



SNO	ADI SOYADI	GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	SONUÇ
1	Dr.Nurullah YOLAL	Ankara Yıldırım SUAM Dışkapı Beyazıt	Acil Servise başvuran akut koroner sendrom tanılı hastalarda delta cepeptin düzeyinin tanısai değeri	Kabul Edildi.
2	Dr.Sabir HASANZADE	Ankara SUAM Şehir	Aort kapak hastalarında uygulanan otolog perikard ile neoküspidizasyon ve mekanik kapak ile replasman yöntemlerinin kısa ve orta dönem sonuçlarının karşılaştırılması	Kabul Edildi.
3	Dr.Mehmet KAĞAN PAKDİL	Ankara SUAM Şehir	Doğum eyleminin ikinci evresinde sezaryen doğum yapan hastalarda maternal ve fetal komplikasyonların araştırılması	Kabul Edildi.
4	Dr. Gülgün ÇERÇİ	Ankara Yıldırım SUAM Dışkapı Beyazıt	Bleomisin tedavisi gören hastalarda solunum fonksiyontest parametrelerinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
5	Dr. Çağrı ALAN	Ankara Yıldırım SUAM Dışkapı Beyazıt	Greft kaybı gelişen böbrek nakili hastalarda mortalite sıklığı ve etkileyen risk faktörlerinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
6	Dr. Murat BİNİCİ	Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hst.İlkleri SUAM	Hastaneye yatış gerektiren Epstein-Barr (EBV) enfeksiyonlarının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
7	Dr. Ahmet KOÇAK	Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hst.İlkleri SUAM	Çocuklarda merkezi sinir sistemi enfeksiyonuna bağlı akut semptomatik nöbetlerin klinik ve elektrofizyolojik özellikleri	Kabul Edildi.
8	Dr. Emine GÜLYİĞİT	Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hst.İlkleri SUAM	2 yaşın altındaki süt çocuklarında COVID -19 enfeksiyonunun dem ografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	Kabul Edildi.
9	Dr.Nazlıcan İĞRET	GTF İç Hst AD.Bşk.İği	İmmünoterapi alan metastatik malign melanom tanısı olan hastaların retrospektif değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
10	Dr. Dilara URYAN	Ankara Yıldırım SUAM Dışkapı Beyazıt	İnsidan periton diyalizi hastalarında uzun süreli asit seviyesi değişimlerinin mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi	Kabul Edilmedi: Çalışma popülasyonu belirlenmemiş Birincil sonuç olan mortalitenin nasıl belirleneceği, ÜA ile ilişkisi açıklanmamış. Çalışma basamakları ayrıntılandırılmalı
11	Dr.Safa MERİÇ ALDAĞ	Ankara Hastanesi Şehir	Geç preterm yenidoğanların yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri ve neonatal izlemlerinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
12	Dr.Melek AÇIK	Ankara Hastanesi Şehir	Diz osteoartriti olan hastalarda ağrı uyku bozuklukları ve fonksiyonellik ilişkisi	Kabul Edildi.
13	Dr.Aysun SAĞDANI	GTF Göz Hst AD.Bşk.İği	Pterijyum ve Pterijyum cerrahisinin oküler Aberrasyon ve topografi üzerine etkileri nelerdir?	Kabul Edildi.
14	Dr.Ayşe Naz KALEM ÖZGEN	GTF Fiziksel Tıp ve Reh AD.Bşk.İği	Kronik inkomplet spinal kord yaralanmalı hastalarda robotik rehabilitasyona Ek intermitten teta burst stimülasyon ve tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyonunun alt eksemite fonksiyonel iyileşme ve ambulasyon üzerine etkisi	Kabul Edildi.
15	Dr.Buse Ercan BATI	GTF Fiziksel Tıp ve Reh AD.Bşk.İği	18-75 yaş arası belliparazili (diopatik periferik fasiyel paralizi)geçiren akut dönem orta ağır hastalarda PNF egzersizleri ve mime terapinin klinik izlem ve EMG çalışmasıyla etkinliklerinin karşılaştırılması	Kabul Edildi.
16	Dr.Harun KILIÇKIRAN	Ankara SUAM Şehir	Bir enflamatuar markır olarak sistatin c düzeylerinin endometriozisi predikte etmedeki rolü	Kabul Edildi.
17	Dr.Uğurcan ZORLU	Ankara SUAM Şehir	Shear wave elastografi, polikistik over sendromunda diagnostik bir belirteç olarak kullanılabilir mi?	Kabul Edildi.
18	Dr. Denizhan DEMİR	Ankara SUAM Şehir	İlk trimesterde uyku bozukluğu olan gebelerin gebeliğin ilerleyen dönemlerindeki preeklampsi , gestasyonel diabetes mellitus , intrauterin gelişme	Kabul Edilmedi: Amaç ve hipotezde belirtilenlerle sonuç arasında ilişki yok. Prospektif