

T.C.
Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA
TAKROLİMUS VE SİKLOSPORİN
KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI:
TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF
ÇALIŞMA**

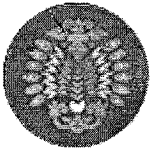
Dr. ESRA ALTINTAŞ KUŞKAPAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. ABDULLAH UYANIK

ERZURUM-2023



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Esra ALTINTAŞ KUŞKAPAN	Sınav tarihi: 05 / 06 / 2023
Anabilim Dalı : İç Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Abdullah UYANIK	
Tezin Konusu : "Böbrek Nakilli Hastalarda Takrolimus ve Siklosporin Kullanımının Karşılaştırılması: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma"	
Tezin Niteliği : <input checked="" type="checkbox"/> Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: <input checked="" type="checkbox"/> Yüz yüze katılım sağlanarak <input type="checkbox"/> Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

Kabulüne

1. Tez Sınavı Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2. Tez Sınavı Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)

Oy birliği Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız: Tez yazım işlemi tamamlanamadığından dolayı

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Abdullah UYANIK	İç Hastalıkları Nefroloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Salim Başol TEKİN	İç Hastalıkları Onkoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Arzu BİLEN	İç Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	

ONAY

“Böbrek Nakilli Hastalarda Takrolimus ve Siklosporin Kullanımının Karşılaştırılması: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 27.09.2019 tarih 11 no’lu oturumunun 3 no’lu kararı, Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 23.06.2022 tarih 10 no’lu oturumunun 56 no’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 30.06.2022 tarih ve 6 no’lu oturumunun 54 no’lu kararı ile Prof. Dr. Abdullah UYANIK denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Esra ALTINTAŞ KUŞKAPAN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Tanım ve Evrelemesi	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.2. Renal Replasman Tedavileri	5
2.3. Böbrek Transplantasyonu	6
2.3.1. Böbrek Transplantasyonunda Alıcı ve Vericinin Değerlendirilmesi	7
2.4. İmmüsupresif Tedaviler	8
2.4.1. İndüksiyon tedavisi	8
2.4.2. İdame tedavi	9
2.4.3. Rejeksiyon tedavisi	9
2.5. İmmüsupresif İlaçların Etki Mekanizmaları ve Yan Etkileri	9
2.5.1. Kortikosteroidler	9
2.5.2. Kalsinörin İnhibitörleri	10
2.5.3. MTOR İnhibitörleri	12
2.5.4. Pürin Analogları	13
2.5.5. Biyolojik İmmüsupresif Ajanlar	14
2.5.6. İntravenöz İmmünglobulin (IVIG)	15
2.5.7. Rituksimab	15
2.6. Böbrek Transplantasyon Komplikasyonları	16
2.6.1. Cerrahi Komplikasyonlar	16
2.6.2. Medikal Komplikasyonlar	17

3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. İstatiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR	26
4.1. Laboratuvar Bulguları ve Tansiyon Arterial Değerleri	29
4.2. Enfeksiyon.....	34
4.3. Yan etki	35
4.4. Greft Kaybı.....	36
4.5. Mortalite	37
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKÇA	59

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. 2012 KDIGO kılavuzuna göre KBH kriterleri.....	3
Tablo 2. 2012 Yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFR evreleri.....	4
Tablo 3. İmmünesupresif İlaçların Toksikite Profili	14
Tablo 4. Kardiyovasküler hastalık ile ilişkili geleneksel olmayan risk faktörleri.....	17
Tablo 5. Böbrek transplantasyonu sonrası görülen enfeksiyöz komplikasyonlar	19
Tablo 6. Takrolimus ve Siklosporin Kullanan Hasta Gruplarının Demografik Özellikleri.....	27
Tablo 7. Takrolimus ve Siklosporin Kullanan Hasta Gruplarının KBH Etiyolojileri	28
Tablo 8. Takrolimus ve siklosporin kullanan hasta gruplarında hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması	29
Tablo 9. Takrolimus ve siklosporin kullanan hasta gruplarında serum kreatinin,ürik asit, sodyum, potasyum, magnezyum değerlerinin ve spot idrarda mikroprotein/kreatinin oranlarının karşılaştırılması	31
Tablo 10. Takrolimus ve siklosporin kullanan hasta gruplarında serum kalsiyum, albümin, PTH ve D vitamini değerlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 11. Takrolimus ve siklosporin kullanan hasta gruplarında serum glukoz, LDL, HDL ve total kolesterol değerlerinin karşılaştırılması	33
Tablo 12. Takrolimus ve siklosporin kullanan hasta gruplarında tansiyon arterial değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 13. Takrolimus ve siklosporin kullanan hasta gruplarının ilaç düzeyleri	34
Tablo 14. Takrolimus ve siklosporin kullanan hasta gruplarında enfeksiyon durumlarının karşılaştırılması	35
Tablo 15. Takrolimus ve Siklosporin Kullanan Hasta Gruplarında Greft Kaybının Karşılaştırılması	36
Tablo 16. Takrolimus ve Siklosporin Kullanan Hasta Gruplarında Mortalite Karşılaştırılması	37
Tablo 17. Takrolimus ve Siklosporin Kullanan Hasta Gruplarında Greft Kaybı Sonrası Mortalite Karşılaştırılması	38
Tablo 18. Böbrek Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Mortaliteyi Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi.....	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Türkiye’de erişkin popülasyonda KBH prevalansı ve evrelere göre dağılımı..	5
Şekil 2. 2021 yılı sonu itibariyle tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı	6
Şekil 3. Takrolimus ve siklosporin kullanan hasta gruplarında ek hastalıkların karşılaştırılması	33
Şekil 4. Kaplan-Meier Analizi ile Takrolimus ve Siklosporin Kullanan Hasta Gruplarında Greft Kaybının Gösterilmesi	36
Şekil 5. Kaplan-Meier Analizi ile Takrolimus ve Siklosporin Kullanan Hasta Gruplarında Mortalitenin Gösterilmesi	37
Şekil 6. Kaplan-Meier Analizi ile Takrolimus ve Siklosporin Kullanan Hasta Gruplarında Greft Kaybı Sonrası Mortalitenin Gösterilmesi	38

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- AAH:** Albümin Atılım Hızı
- ACE:** Anjiotensin Converting Enzim
- AKO:** Albümin Kreatinin Oranı
- ALG:** Anti Lenfosit Globulin
- ASH:** Antijen Sunan Hücre
- ATG:** Anti Timosit Globulin
- AZA:** Azatiopürin
- CREDİT:** Cronic Renal Disease In Turkey
- CsA:** Siklosporin
- DM:** Diabetes Mellitus
- FKBP:** Takrolimus Bağlayıcı Protein
- FK506:** Takrolimus
- GFR:** Glomerüler Filtrasyon Hızı
- HD:** Hemodiyaliz
- HT:** Hipertansiyon
- IVIG:** İntravenöz İmmunglobulin
- KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı
- KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes
- KS:** Kortikosteroid
- MMF:** Mikofenolat Mofetil
- MPA:** Mikofenolik Asit
- mTOR:** Mammalian Target of Rapamycin

OKT3: Anti-CD3 monoclonal Antibody

PD: Periton Diyaliz

PTH: Parathormon

RRT: Renal replasman tedavisi

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TND: Türk Nefroloji Derneği



TEŞEKKÜR

Tezimin konusunu belirlememde yardımcı olan, değerli vaktini ayırarak bilgi birikimi ile destek veren, güler yüzünü ve sabrını esirgemeyen kıymetli tez danışman hocam Prof. Dr. Abdullah UYANIK'a,

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde emeği bulunan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fuat ERDEM olmak üzere tüm değerli Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

İstatistik bilgilerini ve tavsiyelerini benden esirgemeyen hem hekimlik anlayışı hem de göstermiş olduğu ağabey şefkati için Uzm. Dr. Murat ALTUNOK'a,

Asistanlık döneminin yükünü birlikte sırtladığımız, iyi ve zor günlerde güzel dostluklar paylaştığımız, yardım ve yakınlıklarını benden esirgemeyen, aynı çatı altında olmaktan büyük keyif aldığım çok değerli Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma,

Arşiv çalışmaları sırasında göstermiş olduğu yardımlardan dolayı nefroloji poliklinik sekreteri Enes ÇOBAN, diyaliz sekreteri Zuhal AKSAKAL, periton diyaliz hemşiresi Hatice GÖZÜBÜYÜK KAPLAN ve Enes ÇINAR'a,

Tüm yaşamım boyunca sevgi, destek ve dualarını arkamda hissettiğim sevgili annem Çiğdem ALTINTAŞ, babam Serhat ALTINTAŞ, kardeşim Adil'e, bu zorlu süreçte maddi manevi desteğiyle yardımına koşan sevgili kayınvalidem Ayşe KUŞKAPAN, kayınpederim Nafiz KUŞKAPAN'a, hayatıma girdiği günden beri desteği ve sevgisiyle hep yanımda olan sevgili eşim Emre KUŞKAPAN'a ve biricik oğlum Ahmet Emir'ime;

canı gönülden teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Esra ALTINTAŞ KUŞKAPAN

ÖZET

Böbrek Nakilli Hastalarda Takrolimus ve Siklosporin Kullanımının Karşılaştırılması: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma

Amaç: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde takipli böbrek transplantasyonu yapılan, takrolimus veya siklosporin içeren tedavileri kullanan hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, ilaç yan etkileri, greft sağkalımı, mortalite oranları açısından karşılaştırılma yapılması ve bu hastalarda mortaliteyi etkileyen durumların incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemize 01.01.2004 – 01.06.2022 tarihleri arasında başvuran, nefroloji polikliniğinde takip edilen böbrek transplantasyonu yapılmış 200 takrolimus, 86 siklosporin kullanan hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, 3 aylık periyotlar ile bakılan ve ortalaması alınan laboratuvar değerleri, kan basıncı değerleri, hastaların enfeksiyon geçirme durumları ve bu enfeksiyonun hastaneye yatışa neden olup olmadığı, hastalarda ilaç kullanımı sonrası görülen yan etkiler, hastalarda gelişen greft kaybı, mortalite oranları ve rejeksiyon sonrası mortalite oranları iki ilaç grubu arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Siklosporin kullanan hastaların nakil oldukları yıl ortalaması takrolimus kullanan hastalara göre düşük saptandı ($p<0.001$). Transplantasyon öncesi diabetes mellitus hastalığı insidansı siklosporin kullanan grupta takrolimus kullanan gruptan daha fazla bulundu ($p:0.010$). Ortalama serum magnezyum ve potasyum değerleri takrolimus kullanan grupta siklosporin kullanan gruba göre düşük saptanırken ($p<0.001$ ve $p:0.012$), ortalama serum sodyum değeri ise siklosporin kullanan grupta takrolimus kullanan gruba göre düşük saptandı ($p:0.012$). Siklosporin kullanan hastalarda ortalama hemoglobin değeri takrolimus alan gruba göre düşük saptandı ($p:0.019$). Ortalama LDL, total kolesterol ve arterial tansiyon ölçümleri siklosporin alan grupta takrolimus alan gruba göre yüksek saptandı ($p:0.001$, $p:0.004$ ve $p:0.028$). İki ilaç grubunda tedavi süresince enfeksiyon gelişme oranları ve enfeksiyon türleri arasında istatistiksel fark saptanmadı. Hastalar kreatinin değerleri ve greft sağkalımları açısından incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir fark saptanmadı. Kaplan-Meier analizi ile mortalite incelendiğinde takrolimus tedavisi siklosporin tedavisine göre üstün bulundu (p:0.020), fakat mortaliteyi etkileyen faktörler Multivariate Cox-Regresyon analizi ile incelendiğinde mortaliteye sadece greft sağkalım süresinin etki ettiği görüldü (HR:0.044 [95%CI:0.006-0.319] (p:0.002)).

Sonuç: Tedavi süresince böbrek fonksiyonu ve greft sağkalımı değerlendirildiğinde iki ilacın birbirlerine üstünlükleri saptanmadı. Yine tedavi süresince gelişen enfeksiyon durumu ve enfeksiyon türleri açısından da iki ilaç arasında fark saptanmadı. Lipid profili ve tansiyon arterial değerlerinde ise takrolimus tedavisi siklosporin tedavisine göre üstün bulundu. Ortalama glukoz değerleri ve ilaç kullanımı sonrası yan etki olarak gelişen diabetes mellitus insidansında iki ilaç grubu arasında fark saptanmadı. Yan etki olarak kozmetik yan etkiler siklosporin kullanan hasta grubunda saptandı, bu yan etkiler ilaç değişimine neden olmadı. Univariate Cox-Regresyon analizinde siklosporin kullananlar takrolimus kullananlardan daha fazla mortaliteye sahip çıkmış olsa da yapılan çok değişkenli analizde mortaliteyi etkileyen tek faktörün greft sağ kalım süresi olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek Transplantasyonu, Takrolimus, Siklosporin, Greft Sağkalımı, Mortalite

ABSTRACT

Comparison of Tacrolimus and Cyclosporine Usage in Kidney Transplant Patients: A Single-Center Retrospective Study

Objective: The aim of this study was to compare the demographic characteristics, laboratory findings, drug side effects, graft survival, and mortality rates of patients who underwent kidney transplantation with treatment including either tacrolimus or cyclosporine at the Atatürk University Medical Faculty Research Hospital, and to investigate the factors affecting mortality in these patients.

Materials and Methods: Two hundred patients using tacrolimus and 86 patients using cyclosporine who underwent kidney transplantation and were followed up in the nephrology polyclinic between 01.01.2004 – 01.06.2022, were included in the study. Patients' demographic characteristics, laboratory values measured and averaged in 3 month periods, blood pressure values, incidence of infections and whether the infection resulted in hospitalization, drug side effects seen in patients, graft loss, mortality rates, and mortality rates after rejection were compared between the two drug groups.

Results: The mean year of transplantation in patients using cyclosporine was found to be lower than those using tacrolimus ($p < 0.001$). The incidence of diabetes mellitus before transplantation was higher in the cyclosporine group than in the tacrolimus group ($p: 0.010$). The mean serum magnesium and potassium values were lower in the tacrolimus group than in the cyclosporine group ($p < 0.001$ and $p: 0.012$), while the mean serum sodium value was lower in the cyclosporine group than in the tacrolimus group ($p: 0.012$). The mean hemoglobin value was lower in patients using cyclosporine than in those using tacrolimus ($p: 0.019$). The mean LDL, total cholesterol, and arterial blood pressure measurements were higher in the cyclosporine group than in the tacrolimus group ($p: 0.001$, $p: 0.004$, and $p: 0.028$). There was no statistically significant difference between the two drug groups in terms of infection rates and types during the treatment period. When patients were examined in terms of creatinine levels and graft survival, no statistically significant difference was found

between the two groups. When mortality was analyzed using Kaplan-Meier analysis, tacrolimus treatment was found to be superior to cyclosporine treatment (p:0.020). However, when factors affecting mortality were examined by Multivariate Cox-regression analysis, only graft survival time was found to have an effect on mortality (HR:0.044 [95%CI:0.006-0.319] (p:0.002)).

Conclusion: When evaluating kidney function and graft survival during treatment, no superiority was found between the two drugs. Similarly, no difference was detected between the two drugs regarding the incidence and types of infections that occurred during treatment. However, tacrolimus treatment was found to be superior to cyclosporine treatment in terms of lipid profile and arterial blood pressure values. There was no significant difference between the two drug groups in terms of average glucose values and the incidence of diabetes mellitus as a side effect of medication use. Cosmetic side effects were observed in the group of patients using cyclosporine as a side effect, but these side effects did not result in a change of medication. Although the Univariate Cox Analysis showed that patients using cyclosporine had a higher mortality rate than those using tacrolimus, the Multivariate Cox Analysis revealed that the only factor affecting mortality was the graft survival time.

Keywords: Kidney Transplantation, Tacrolimus, Cyclosporine, Graft Survival, Mortality.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), çeşitli etyolojik sebeplere bağlı gelişen nefronların ilerleyici ve geri dönüşümsüz hasarıyla karakterize bir hastalık olup son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ile sonuçlanabilmektedir (1). Kronik böbrek hastalığı önemli bir halk sağlığı sorunu olup dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülmektedir (2). Yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olan bu hastalık, önlenebilen ve geciktirilebilen bir hastalık olmasına rağmen farkındalık ve erken tanı oranları düşük olduğundan yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve ülkelere büyük ekonomik yük olmaktadır (3).

Kronik Böbrek Hastalığı, glomerüler filtrasyon hızına göre 5 evreye ayrılır. Güncel sınıflamalara göre glomerüler filtrasyon hızının 15 ml/dk/1.73m²'nin altına inmesi evre 5 veya SDBY olarak adlandırılır (1). Bu evreden sonra hastanın yaşamına devam edebilmesi için renal replasman tedavileri uygulanmaktadır. Böbrek transplantasyonu bu tedaviler içinde en seçkin tedavidir. Diyaliz tedavileri ile böbreğin sadece ekskresyon fonksiyonları yerine getirilirken, böbrek transplantasyonu ile endokrin fonksiyonları da yerine getirilir. Bu sebeple başarılı bir böbrek transplantasyonu, uzun süreli diyaliz tedavisine göre hastaların yaşam beklentisini ve yaşam kalitesini artıran hem medikal hem de ekonomik açıdan daha etkili bir tedavi yöntemidir (4).

Dünyada ilk başarılı ve alıcının 8 yıl daha yaşamasını sağlayan organ nakli ikiz kardeşten alınan böbrek ile 1954 yılında Boston'da Joseph Murray tarafından gerçekleştirilmiştir (5,6). Türkiye'de ilk böbrek transplantasyonu İstanbul Tıp Fakültesi'nde 1968 yılında yapılmıştır. Başarılı ilk böbrek transplantasyonu ise Ankara'da 1975 yılında yapılmıştır. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanemizde de 2004 yılından itibaren böbrek transplantasyonu yapılmaktadır.

Transplantasyon başarısını etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörler arasında immünsüpresif ilaçlar önemli bir paya sahiptir (7). İmmünsüpresif ilaç olarak 1960'lı yıllarda ilk azatioprin kullanıma girmiş, 1970'lerde de antitimosit globulin (ATG) ve antilenfosit globulin (ALG) tedavi protokollerine eklenmiştir (8). Böbrek transplantasyonunda ilk siklosporin denemeleri ise, 1978'de Cambridge'de başlamıştır

(9). 1990'larda kullanıma giren takrolimus, transplantasyondaki çoğu immünosupresif rejimin temel taşı olarak tedavi protokollerinde yerini almıştır (10). Siklosporin ve takrolimus kalsinörin inhibitörü olup, siklosporin fungus kökenli siklik bir polipeptid, takrolimus ise *Streptomyces tsukubaensis*'den elde edilen makrolid grubu antibiyotiktir. Siklosporin sitoplazmik reseptörü siklofilin ile, takrolimus da takrolimus-bağlayıcı protein (FKBP) ile birleşerek kalsinörini inhibe eder. Kalsinörinin inhibe edilmesiyle T hücrelerini uyaran bazı önemli sitokinlerin gen ekspresyonu bozulur. IL-2 başta olmak üzere önemli sitokinlerin sentezi engellenir ve sonuç olarak T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu bozulur. Bu sayede böbrek transplantasyonu için gereken immunosüpresyon büyük ölçüde sağlanmış olur (11,12).

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen böbrek transplantasyonu yapılmış hastalar takrolimus ve siklosporin kullanımına göre gruplandırılmıştır. Çalışmamızda hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, ilaç yan etkileri, greft sağkalımları ve mortalite oranları açısından karşılaştırılma yapılması ve bu hastalarda mortaliteyi etkileyen durumların incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım ve Evrelemesi

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek hastalığının etyolojisini dikkate almaksızın en az 3 ay süren glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına inmesi durumu ve/veya böbrekte 3 ay veya daha uzun süre devam eden böbrek hasarı belirtilerinin olması durumu olarak tanımlanmaktadır. Tanımlamada ifade edilen böbrek hasarı belirteçleri Tablo 1'de gösterilmiştir (13).

Tablo 1. 2012 KDIGO kılavuzuna göre KBH kriterleri

Kriterlerin en az biri 3 aydan uzun süredir olmalı	
Böbrek hasarı belirtiler	Albüminüri (AAH \geq 30 mg/24 saat; AKO \geq 30 mg/g) İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli öyküsü
GFR azalması	GFR < 60 ml/dk/1.73m ²

***AAH:** Albümin Atılım Hızı, **AKO:** Albümin Kreatinin Oranı, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı

Toplum sağlığını tehdit eden tüm hastalıklarda olduğu gibi KBH için de hastalığı tanımlamak ve sınıflandırmak çok önemlidir. Hekimler ile hastalar arasındaki iletişimde ortak bir dil kullanılabilmesi ve hekimler için ortak bir tanı, takip ve tedavi algoritması oluşturulabilmesi için sınıflandırmaya ihtiyaç vardır. Sınıflandırma ile hastalığın evrelerine göre prevelansı, hastalık evresi ile klinik durumu arasındaki ilişki, verilen tedavinin hastalığın seyri üzerine etkisi gibi parametreler daha objektif olarak takip edilebilmektedir (1). KBH evrelemesi hesaplanan GFR'ye göre Tablo 2'de gösterildiği gibi yapılmaktadır (14).

Tablo 2. 2012 Yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFR evreleri

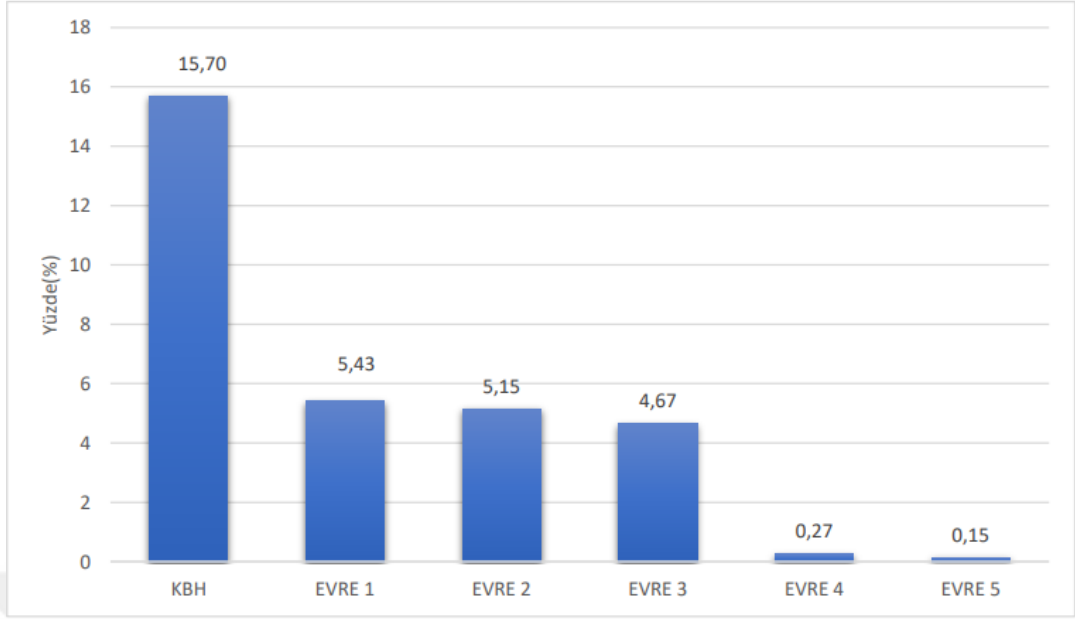
GFR Evresi	GFR (ml/dk/1,73 m ²)	Tanım
G1	≥ 90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	< 15	Böbrek yetmezliği
Albüminüri Evresi	AAH (mg/gün)	Tanım
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

***GFR:** Glomerüler Filtrasyon Hızı, **AAH:** Albümin Atılım Hızı

2.1.2. Epidemiyoloji

KBH, dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. ABD’de ulusal bir sağlık sigortası programına kayıtlı SDBY olan hasta sayısı 1973’te yaklaşık 10000 iken 2015 itibarıyla 703243’e yükselmiştir (15).

Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre renal replasman tedavisi (RRT) uygulanan hasta sayısı 2012’de yaklaşık 62.000 iken 2021 yıl sonu verilerine göre RRT uygulanan 84128 hasta bulunmaktadır (16). TND tarafından 23 ilde 10.748 erişkin ile yapılan KBH Prevelans Çalışmasına göre (CREDIT; Chronic Renal Disease in Turkey), Türkiye’de KBH prevalansı kadınlarda %18.4 ve erkeklerde %12.8’dir (2). CREDİT çalışmasının sonucunda, toplam KBH hasta prevalansı ve evrelere göre dağılımı Şekil 1’deki gibidir (2).



Şekil 1. Türkiye’de erişkin popülasyonda KBH prevalansı ve evrelere göre dağılımı

2.1.3. Etiyoloji

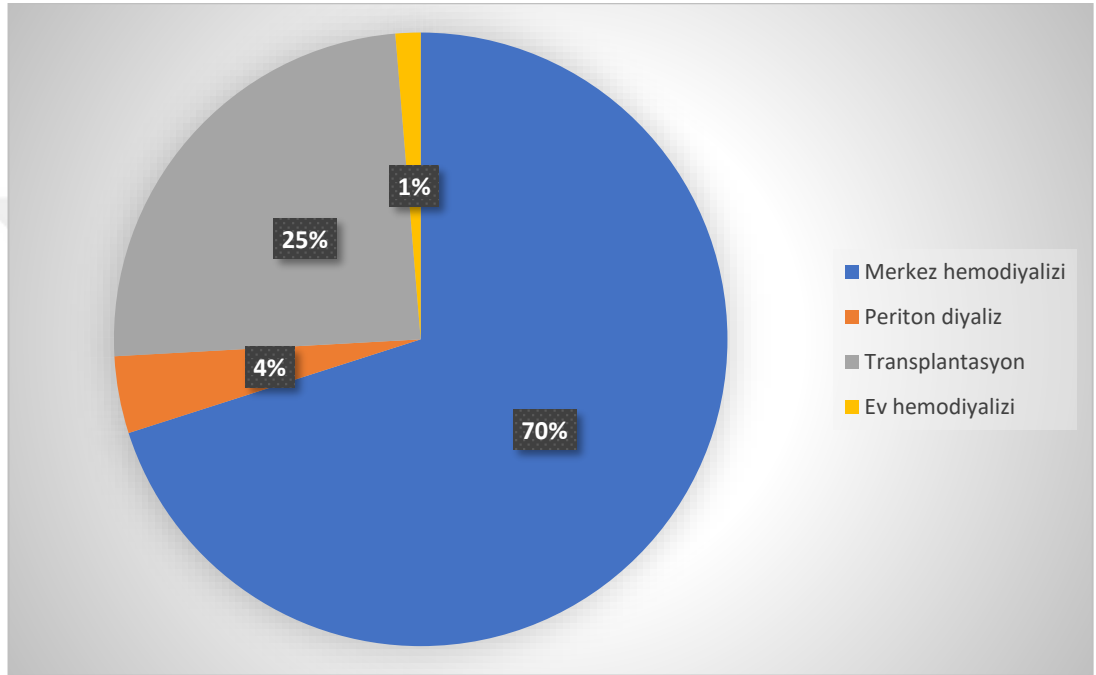
KBH etyolojisi olarak diyabetik nefropati, hipertansif nefropati, glomerulonefrit, otozomal dominant polikistik böbrek hastalıkları, diğer kistik hastalıklar, tübülointerstiyel nefropati ve ürolojik hastalıklar sayılabilir. Ülkemizde de dünyada olduğu gibi KBH’nın önde gelen nedenleri arasında diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) yer almaktadır. TND 2021 Registry verilerine göre SDBH’nın en sık sebebi DM’dir (16).

2.2. Renal Replasman Tedavileri

KBH tedavisi, böbrek fonksiyon bozukluğunun geri dönüşümlü nedenlerinin tedavisini ve böbrek hastalığının ilerlemesini önlemeyi veya yavaşlatmayı içerir. Fakat konservatif tedavi yöntemlerine rağmen, böbrek yetmezliği ilerleyip SDBY gelişebilir.

SDBY; hasta, aile ve toplum üzerinde psikolojik ve sosyoekonomik sonuçları yanı sıra bir ülkenin sağlık hizmetlerindeki kalite, etkinlik, yeterlilik ve organizasyon gücünün sınandığı en önemli hastalıklardan biridir. Tedavinin temel amacı; tüm böbrek fonksiyonunun kaybedildiği evrede hastaya en uzun ve olabildiğince kaliteli bir yaşam sunabilmektir. Bu evrede hastalar renal replasman tedavisi açısından

değerlendirilmeli, renal replasman tedavi endikasyonu belirlendikten sonra, hasta için hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek nakli seçenekleri avantajları ve dezavantajlarıyla tartışılmalıdır (14,18). Türk Nefroloji Derneği'nin yayınladığı raporda 2021 yıl sonu itibariyle toplam renal replasman tedavisi alan hasta sayısı pediatrik yaş grubu dahil edilerek 84128 olarak yayınlanmıştır ve renal replasman seçeneklerine göre dağılımı Şekil 2'deki gibidir (16).



Şekil 2. 2021 yılı sonu itibariyle tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı.

2.3. Böbrek Transplantasyonu

Böbrek transplantasyonu, SDBY'nin en etkin tedavi şeklidir. Çünkü gerek canlı vericiden gerekse kadavradan yapılan başarılı böbrek transplantasyonlarında diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarının bir bölümü değil, tamamı yerine getirilir. Hem tüm böbrek fonksiyonları yerine getirildiğinden hem de hastalar için sürekli diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik sorunlar ortadan kalktığı için hastaların yaşam kalitesi daha iyidir (6,19,20). Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalar ile diyaliz tedavisi gören hastalar karşılaştırıldığında tüm yaş gruplarında yaşa göre beklenen yaşam süresi böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda daha fazladır (19,21)

Başarılı şekilde böbrek transplantasyonu yapılan hastaların yaşam kalitesinin düzelmesi ve sağ kalım süresinin uzamasının yanında, bu hastaların sağlık harcamaları ilk yıldan sonra diğer diyaliz tedavilerine göre azalmaktadır (22). Böbrek transplantasyonu hem medikal hem de ekonomik açıdan daha etkili bir tedavi yöntemidir (23).

KBH ile izlenen hasta, renal replasman tedavisine hazırlık aşamasına geldiğinde sadece diyaliz yöntemleri hakkında değil, böbrek transplantasyonu hakkında da bilgilendirilmelidir. GFR 30 ml/dk'nın altına indiğinde hastanın takip edildiği hastanenin transplantasyon birimi yok ise, transplantasyon birimi olan başka bir merkeze yönlendirilmesi önerilir. GFR 20 ml/dk'nın altına indiği zaman ise transplantasyon için bir engel yoksa nakil bekleme listesine yazılması önerilmektedir. Özellikle canlı donörü olan hastalarda preempitif transplantasyon şansını artırmak için hasta daha erken dönemde transplantasyon birimi olan merkeze yönlendirilebilir (24,25,26).

Böbrek transplantasyonu canlı vericiden veya kadavradan yapılabilmektedir. Kadavradan nakil, vericinin beyin ölümü veya kardiyovasküler arrest gelişimi sonrasında gerçekleşmektedir (27). TND 2021 Registry raporuna göre, 2021 yılında yapılan böbrek transplantasyonlarının %91.17'si canlı vericiden yapılmışken, %8.83'ü ise kadavra vericiden yapılmıştır (16).

2.3.1. Böbrek Transplantasyonunda Alıcı ve Vericinin Değerlendirilmesi

SDBH olan hastalarda genellikle bu duruma eşlik eden bir hastalık vardır. Böbrek alıcılarının dikkatli incelenmesi, hem eşlik eden hastalıkların iyi tanınması ve tedavisi, hem de nakil sonrası sağkalım ve perioperatif dönemde çıkabilecek sorunların önüne geçilebilmesi açısından oldukça önemlidir (28,29).

Kadavra vericilerde; sepsis, akut hepatit, HIV enfeksiyonu veya malign hastalık öyküsü mevcutsa bu kadavrular bağış dışı bırakılmalıdır. HBV veya HCV taşıyan vericiler, sırasıyla HBV ve HCV antikörleri bulunduran alıcılara verilmesi uygundur. Ayrıca 24 saatlik idrarda 500 mg/günün üzerinde protein atılımının olması

yapısal böbrek hasarının bir göstergesidir ve böbreğin kabulünü engelleyen bir faktördür (30). Canlı vericiler için kontrendikasyonlar ise; 18 yaşın altı veya bilgilendirilmiş onam verme için yeterli mental kapasite olmaması, aktif veya tedavisi tamamlanmamış HIV enfeksiyonu, aktif veya tam tedavi edilemeyen malignite öyküsü, tip 1 diabetes mellitus varlığı, kontrol altına alınamayan veya uç organ hasarına neden olan hipertansiyon ve/veya diabetes mellitus varlığı, beden kitle indeksinin (BKİ) $>35 \text{ kg/m}^2$ olması, kontrol edilmemiş psikiyatrik bozukluklar, bilateral rekürren böbrek taşı öyküsünün olması, zorunlu verici olmaya dair kanıtların varlığı ve kalıcı enfeksiyon varlığıdır (31).

2.4. İmmüsupresif Tedaviler

Böbrek transplantasyonu son otuz yıldır, SDBY olan birçok hasta için tercih edilen tedavi yöntemidir. İmmüsupresif tedavilerin uygulanmasıyla birlikte, transplantasyon gelişip yaygınlaşmıştır. Bu ilaçlar sayesinde rejeksiyon sıklığı azalırken, greft sağkalımı artmıştır (32).

Hastalara uygulanan immüsupresif tedavi rejimleri kullanım alanlarına göre başlıca 3 başlık altında toplanabilir; indüksiyon tedavisi, idame tedavi ve rejeksiyon tedavisi.

2.4.1. İndüksiyon tedavisi

Pretransplant ve erken posttransplant dönem akut rejeksiyonun en sık rastlandığı dönem olarak kabul edilip bu dönemde profilaktik yoğun immüsupresif ilaç verilmektedir (33). İndüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar: kortikosteroidler, antilenfosit antikorlar (ATG ve OKT3), IL-2 reseptör antagonistleri (basiliximab ve daklizumab), alemtuzumab, ritüksimab.

İndüksiyon ilaç ve kombinasyonlarının seçimi hastaların ve greftin transplantasyon esnasındaki immün risk durumuna göre yapılır. İmmünolojik olarak yüksek risklilerde ATG kullanılırken, düşük risklilerde en sık basiliximab kullanılır (34).

2.4.2. İdame tedavi

Akut rejeksiyonu ve greft fonksiyonundaki bozulmayı engellemek için kullanılan uzun dönem tedavidir. Yeterli immunsupresyonun sağlanması için ilaçlar kombinasyonlar halinde kullanılırlar ve böylece toksik etkiler azaltılmış olur. Transplantasyondan sonraki ilk 3 ayda akut rejeksiyon riskinin daha yüksek olması nedeni ile bu dönemde yüksek doz immunsupresif ilaç kullanılırken takip eden aylarda ilaç dozları azaltılır. İdame tedavide kullanılan ilaçlar: kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri (takrolimus ve siklosporin), mTOR inhibitörleri (sirolimus ve everolimus), antimetabolitler (mikofenolat mofetil ve azatioprin) (33).

2.4.3. Rejeksiyon tedavisi

Alıcının yerleştirilen grefti yok etmek için verdiği immun cevap sonucunda ortaya çıkan akut rejeksiyon tablosunda kullanılan ilaçlar: kortikosteroidler, anti lenfosit antikolar (ATG ve OKT3), intravenöz immunglobulin (IVIG), rituksimab (anti CD20 monoklonal antikoru). Ayrıca rejeksiyon durumunda plazmaferez tedavisi de kullanılmaktadır.

2.5. İmmunsupresif İlaçların Etki Mekanizmaları ve Yan Etkileri

2.5.1. Kortikosteroidler

Transplantasyonun ilk günlerinden itibaren kullanılan önemli bir immunsupresif ajandır. Kortikosteroidler en önemli immunsupresif etkilerini T hücreleri ve Antijen Sunan Hücreler (ASH) üzerinde gösterirler, ASH'den salınan sitokinlerin hücre yüzeyinde eksprese olmasını ve IL-2'nin üretimini baskılayarak T hücre proliferasyonunu engellemiş olur. Kortikosteroidlerin bu immünsüpresif etkisinin yanında çeşitli antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkileri vardır. Bunlar, lizozomal membranların stabilizasyonu, prostaglandin sentezinin baskılanması, histamin ve bradikinin salınımının azaltılması ve kılcacal geçirgenliğin düşürülmesini içerir (35,36).

Enfeksiyona yatkınlık, kilo artışı, katarakt, glukoz intoleransı, miyopati, su ve tuz tutulumuna bağlı ödem ve hipertansiyon, hiperlipidemi, osteopeni, osteoporoz,

aseptik nekroz ve büyümede duraklama, psikopatolojik değişiklikler en önemli yan etkileridir ve yakın takip gerektirir (8,37). Kortikosteroidlerin kan konsantrasyonları monitorizasyon için yol gösterici değildir. Düzenli aralıklarla kan basıncının ölçülmesi, kan lipoprotein ve glukoz düzeylerinin takip edilmesi, kemik dansitometrisi ölçülmesi (steroid kullanımına bağlı osteoporoz) ve yıllık oftalmolojik değerlendirme (katarakt, glokom açısından) genel olarak kabul gören yaklaşımdır (38,39).

2.5.2. Kalsinörin İnhibitörleri

Siklosporin (CsA) kalsiyuma bağımlı IL-2 üretimini engelleyen siklik bir peptiddir. Hücre içinde cyclophilin ile kompleks oluşturup kalsinörin isimli enzimin aktivitesini ve bu yolla nükleer faktör aktivasyonunu engeller. Yine CD 4 hücrelerinden sitokin salınımını engeller ve böylece sitotoksik T hücre öncüllerinin oluşumu ve proliferasyonu baskılanır (40). İlk kez 1978 yılında kullanıma girmiş ve akut rejeksiyon ataklarının engellenmesi ve özellikle kadavradan yapılan nakillerde greft ömrünü uzatmada devrim olmuştur (9).

Takrolimus (FK 506) da temel olarak kalsinörin inhibisyonu yoluyla immünesupresif etki gösteren bir makroliddir ve 1994 yılında kullanılmaya başlanmıştır. T lenfosit aktivasyonunu inhibe eder ve IL-2 gen transkripsiyonunu önler. Temel olarak hücrel immünite sistemini bloke eder. Etki mekanizması siklosporin ile benzerdir, ancak siklosporinden 10 ile 100 kat daha etkindir ve vazokonstrüktif ve pro-fibrinojenik etkilerinin azlığı nedeniyle siklosporine göre daha düşük nefrotoksisite riski vardır (41).

Yan etkileri;

1- Nefrotoksisite: Her iki ilacın da klinik kullanımında kısıtlılık oluşturan en önemli yan etkisidir. Yaptıkları nefrotoksisite aşağıdaki alt başlıklar altında toplanabilir (42);

- Erken posttransplant greft disfonksiyonu
- GFR'de akut geri dönüşümlü azalma

- Akut mikrovasküler hastalık
 - Kronik ilerleyici olmayan GFR’de azalma
 - Kronik ilerleyici GFR’de azalma
 - Hipertansiyon ve elektrolit anormallikleri (sodyum retansiyonu ve ödem, hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperkloremik asidoz)
 - Hiperürisemi
- 2- Gastrointestinal yan etkiler: Doz bağımlı serum aminotransferaz yüksekliği siklosporin kullanan hastaların yarısında görülürken takrolimus kullanan hastalarda daha nadir görülür. Siklosporin tedavisi alan hastalarda kolelitiazis de görülen hepatobilier yan etkilerdendir. Hafif veya şiddetli bulantı, kusma, diyare, abdominal rahatsızlık takrolimus tedavisi alanlarda %75’e kadar görülebilirken siklosporin tedavisi alanlarda daha nadir görülür (8).
- 3- Kozmetik yan etkiler: Siklosporin farklı derecelerde hipertrikozise, takrolimus ise saç kaybına ve alopesiye neden olabilir. Kötü diş hijyeni ile de agreeve olan gingival hiperplazi siklosporin tedavisi alan hastalarda gözlenebilir (43).
- 4- Hiperlipidemi: Hastaların yaklaşık 2/3’ünde böbrek transplantasyonu sonrası birinci yılda yeni gelişen hiperlipidemi izlenmektedir ve siklosporin kullanan hastalarda bu etki daha belirgindir (8).
- 5- Glukoz intoleransı: Her iki ilaç da doz bağımlı olarak pankreas adacık hücrelerine karşı toksik etki göstermektedir ancak takrolimus kullanan hastalarda bu etki daha belirgin olup, hiperglisemi gelişimi takrolimus kullanan hastalarda daha sık görülür. (33).
- 6- Hiperürisemi ve gut: Renal ürik asit klirensinin azalması ile oluşan hiperürisemi kalsinörin inhibitörü kullanımı ile sık rastlanan bir yan etkidir, gut ataklarına siklosporin kullanan hastalarda daha sık rastlanır (33).
- 7- Kardiyotoksisite: Takrolimus kullanımına sekonder QT uzaması ve buna bağlı aritmi vakaları bildirilmiştir (44).

- 8- Nörotoksisite: Tremor, disestezi, başağrısı ve uykusuzluk gibi yakınmalar takrolimus kullanan hastalarda daha belirgindir. Ciddi yan etkilerden olan nöbet geçirme ise böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda % 1-2 oranında görülebilir (8).
- 9- Enfeksiyon: Siklosporin ve takrolimus ile tedavi edilen hastaların %40'ında enfeksiyon, %20'sinde sepsis ve %15-25'inde CMV enfeksiyonu geliştiği saptanmıştır (33). Ancak bu hastaların siklosporin ve takrolimus dışında ek immunsupresif ilaçlar kullandığı da göz önünde bulundurulmalıdır.
- 10- Malignite: Hem siklosporin hem de takrolimus kullanımının başta cilt kanseri olmak üzere solid tümörler ve benign veya malign lenfoproliferatif hastalıklar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (45,46). Hayvan deneylerinde siklosporinin TGF- β üretimi üzerinden malignite gelişimini desteklediği gösterilmiştir (45).
- 11- Tromboemboli: Siklosporinin trombosit agregasyonunu, tromboplastin üretimini ve faktör 7 aktivitesini arttırdığı gösterilmiş ve bu bulguların siklosporin kullanan hastalardaki artmış tromboembolik olay sıklığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (47).

2.5.3. MTOR İnhibitörleri

1997 yılında piyasaya sürülen yeni kuşak immunsupresiflerden olan sirolimus yapısal olarak siklosporin ve takrolimusa benzemekle birlikte farklı etki mekanizması vardır. Sirolimus bir mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörüdür. TOR sitozolik bir enzimdir; T ve B lenfositlerinin çoğalması ve antikor üretiminde önemli role sahiptir. Sirolimus, FK bağlayıcı proteine ve daha sonra bu kompleks mTOR proteinine bağlanarak mTOR aktivasyonunu engeller (48). Hücre bölünmesinde anahtar bir düzenleyici kinaz olan TOR'un inhibisyonu sonucunda T hücre döngüsünde G1/S fazları arasındaki geçiş engellenerek hücre proliferasyonu azaltılmış olur (35).

Everolimus, mTOR inhibitörü grubundan yeni kuşak bir immüsupresif ilaçtır. Bu ilaç ise 2004 yılında piyasaya çıkarılmıştır. Sirolimustan farklı olarak 12 saat aralıklarla günde 2 kez kullanılması gerekmektedir.

mTOR inhibitörlerinin tek başına kullanımı ile GFR'de akut veya kronik bir azalma olmadığı görülmüştür. Fakat siklosporin veya takrolimus ile kullanılması halinde nefrotoksik etkinin arttığı görülmüştür. mTOR inhibitörleri tübülotoksik etki gösterebilir ve hipokalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları yapabilir (42). Yara iyileşmesinde bozulma, hiperlipidemi, interstisyel pnömoni de diğer yan etkileridir (35,49,50). Klinik deneylerde mTOR inhibitörü kullanımının malignite gelişimi veya böbrek transplantasyonu sonrası gelişen lenfoproliferatif hastalıklar için diğer immüsupresif tedavi rejimleri ile karşılaştırıldığında ek bir risk faktörü oluşturmadığı görülmüştür. Hatta hayvan deneylerinde sirolimusun anjiogenezisi engelleyerek ve hücre bölünmesini bloke ederek primer ve metastatik tümörleri inhibe ettiği saptanmıştır (51).

2.5.4. Pürin Analogları

Mikofenolik asit (MPA) 1995'den itibaren tüm dünyada yaygın olarak kullanıma girmiştir. Pürin sentezinde önemli bir enzim olan inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini selektif ve geri dönüşümlü olarak inhibe edip lenfositler üzerinde antiproliferatif etki gösterir (52). En sık yan etkileri gastrointestinal sistem ile ilişkilidir. Mikofenolat mofetil kullanan hastaların 1/3'ünde diyare görülürken %20'sinde bulantı, şişkinlik, dispepsi ve kusma şikayetleri görülür (8). Mikofenolat mofetil tedavisi lenfositler üzerinde daha spesifik etkiye sahiptir, fakat anemi ve trombositopeni gibi diğer hematolojik yan etkiler de görülmektedir. Mikofenolik asit ile ilişkili nefrotoksisite, nörotoksisite ve hepatotoksisite ise bildirilmemiştir (52).

Azatiopürin (AZA), 1940'lı yıllarda kullanılmaya başlayan pürin analogu antimetabolittir. Hücre içinde 6-merkaptopürine dönüşerek etki eden bir ön ilaç olup temel olarak replikasyon durumundaki DNA'yı durdurur ve pürin sentezini bloke eder. Gen replikasyonunun inhibe olmasıyla T hücre aktivasyonu engellenmiş olur. Genel bir myelosit supresyonu olan azatiopürinin en önemli yan etkileri hematolojik yan

etkileridir ve hastalar trombositopeni ve lökopeni gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. Diğer yan etkileri arasında kolestatik hepatit, karaciğer yetmezliği, skuamöz ve bazal hücreli cilt kanseri gelişimi, hipersensitivite (nadiren) sayılabilir (53). İmmüsupresif ilaçların toksisite profili Tablo 3’de gösterilmiştir (54).

Tablo 3. İmmüsupresif İlaçların Toksikite Profili

Yan Etkiler	KS	CsA	FK506	mTORi	MPA	AZA
Diyabet	+	+	++	+		
Dislipidemi	+	+		++		
Hipertansiyon	++	++	+			
Osteopeni	++	+	+			
Anemi-Lökopeni				+	+	+
Gecikmiş yara yeri iyileşmesi				+		
Diyare, bulantı, kusma			+		++	
Proteinüri				++		
Azalmış GFR		+	+			
Malignite		+	+		++	+++

*KS: Kortikosteroid, CsA: Sikloporin, FK506: Takrolimus, mTORi: Mammalian target of rapamycin inhibitörü, MPA: Mikofenolik asit, AZA: Azatiopürin

2.5.5. Biyolojik İmmüsupresif Ajanlar

2.5.5.1. Monoklonal Antikorlar

OKT3: Sıçanları insan lenfoid dokusu ile immunize ederek elde edilen immünglobulin G tipi bir monoklonal antikordur. T hücre reseptörünün bir parçası olan CD3 kompleksi ile bağlanıp T hücresi ile etkileşime girer (53). Önceleri indüksiyon ve akut rejeksiyon tedavisinde tercih edilen bir ilaçken, günümüzde kullanımı yok denecek kadar azalmıştır.

Basiliximab ve Daklizumab: Bu ilaçlar insan anti CD25 monoklonal antikordur. IL-2 reseptörünün α zincirini hedef alırlar. Aktive T hücrelerinde ekspresyonu artan IL-2 reseptörünün bloke edilmesi ile IL-2 ilişkili T hücre yanıtı

engellenmiş olur. Her iki ilaç da indüksiyon ve akut rejeksiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Daklizumab kullanırken anafilaksi ve ilk doz reaksiyonu gösterilmişken, basiliksimab kullanırken bu yan etkilerle nadiren karşılaşmıştır (55).

2.5.5.2. Poliklonal Antikorlar

Atları insan lenfoid dokusu ile immunize ederek elde edilen atgam yerini daha potent bir ajan olan ve tavşanların immunize edilmesi ile elde edilen anti timosit globuline (ATG) bırakmıştır. Monoklonal antikorlar gibi bu gruptaki ilaçlar da indüksiyon ve akut rejeksiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Poliklonal antikorların etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Poliklonal antikorların uygulanmasından sonra periferik kanda lenfositlerde azalma görülür. Lenfositlerin bir kısmı lizise uğrarken bir kısmı da retiküloendotelial sistem tarafından dolaşımdan temizlenmektedir (56). Şiddetli ilk doz reaksiyonu sık görülmemekle birlikte nadirde olsa anafilaksi riski taşıdığı için hasta monitörize edilerek tedavi verilmelidir. ATG kullanımı ile uzamış lenfopeni görülebilirken, CD4 de uzun yıllar baskılı kalabilir (57).

2.5.6. İntravenöz İmmunglobulin (IVIG)

Zayıflatılmış insan gama globulin preparatları olan bu ilaçlar önceleri immun yetmezlik tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş iken günümüzde çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar için kullanılmaktadır. Transplantasyon alanında ise; akut humoral ve hücreyel rejeksiyon tedavisinde, belirli posttransplant viral enfeksiyonların tedavisinde ve desentizasyon işleminde kullanılmaktadır. IVIG; duyarlı kişilerde anti HLA antikorlarını inhibe ederek anti HLA'ya karşı aktifleşmiş T ve B lenfositlerini uzun süreli baskılayarak etki gösterir. IgG sentezi için gerekli olan sitokin sinyalini inhibe eder. T hücre reseptörünü bloke ederek alloimmunizasyonu engellemiş olur (58).

2.5.7. Rituksimab

B lenfositlerdeki CD20 antijenini hedef alan bir monoklonal antikordur, intravenöz olarak uygulanmasını takiben B hücrelerinin kanda ve dokuda hızlı olarak devamlı bir şekilde azaldığı görülür. Transplantasyon kliniğinde; akut humoral

rejeksiyon tedavisinde, desentizasyon işleminde, çoğu CD20 pozitif olan posttransplant lenfoproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. İnfüzyon sırasında geçici bir hipotansiyon görülebilir, infüzyon öncesinde asetaminofen ve difenhidramin ile premedikasyon yapılması önerilmektedir (59).

2.6. Böbrek Transplantasyon Komplikasyonları

Böbrek transplantasyonu SDBY'nde en seçkin tedavi yöntemi olup son yıllarda gelişen cerrahi teknikler ve immünsüpresif ilaçlarla greft sağkalımı ve hasta sağkalımı artmıştır. Bununla birlikte, böbrek transplantasyonunun uzun vadeli tıbbi komplikasyonları giderek daha önemli hale gelmiştir (60). Bu komplikasyonlar nedeniyle böbrek transplantasyonu sonrası hastaların yakın periyodik takibi gerekmektedir (61). Komplikasyonlar temel olarak medikal ve cerrahi komplikasyonlar olmak üzere iki ana başlıkta toplanmaktadır (62).

2.6.1. Cerrahi Komplikasyonlar

1954'teki ilk başarılı böbrek transplantasyonundan bu yana, immünsüpresyon, cerrahi teknikler ve nakil sonrası tıbbi bakımdaki gelişmeler, bu tedavi yönteminin sonuçlarını büyük ölçüde iyileştirdi. Bu ilerlemelere rağmen, böbrek transplantasyonu sonrası cerrahi komplikasyonlar ciddi morbidite, greft kaybı ve alıcı mortalitesine neden olabilen bir sorun olmaya devam etmektedir (63).

Cerrahi komplikasyonların başında vasküler komplikasyonlar gelmektedir. Vasküler komplikasyonlar; transplant renal arter stenozu, transplant renal arter trombozu, transplant renal ven trombozu, biyopsiye bağlı vasküler yaralanmalar, psödoanevrizma oluşumu ve hematolardır (64). Üreter darlığı, üreteral fistül, distal üreteral nekroz ve üreteral stentin tıkanması gibi komplikasyonlar da posttransplant ürolojik cerrahi komplikasyonlar olarak görülmektedir (65). Lenfotel, yara açılması, vasküler anastomozdan kanama transplantasyon sonrası görülen diğer cerrahi komplikasyonlardır. Böbrek nakilleriyle ilişkili komplikasyonları doğru bir şekilde tanımlayabilmek için, nakil prosedürünün çeşitli yönleri hakkında kapsamlı bir anlayışa sahip olunmalı ve nakil sonrası normal veya beklenen bulgulara aşına olunmalıdır (66).

2.6.2. Medikal Komplikasyonlar

2.6.2.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalık (CVD), böbrek transplant alıcılarında başlıca ölüm nedenlerindedir (67). Türk Nefroloji Derneği'nin yayınladığı raporda da böbrek transplantasyonlu prevalan hastalardan 2021 yılında ölenlerin %12.79'unun kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (16).

Böbrek transplantasyonu sırasında, SDBH olan hastalar büyük bir kardiyovasküler hastalık (CVD) yüküne sahiptir. Transplantasyon sonrası dönemde önceden var olan risk faktörlerinin kötüleşmesi veya yeni meydana gelen kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine bağlı olarak kardiyovasküler hastalık gelişebilir. Böbrek transplantasyon alıcılarında, yıllık ölümcül veya ölümcül olmayan kardiyovasküler olay gelişme riski %3.5 ila %5 arasında olup genel popülasyondan 50 kat daha yüksektir (68). Böbrek nakli kardiyovasküler hastalık riskini iyileştirse de kısmen immünsupresif ilaçlardan kaynaklanan yeni kardiyovasküler riskleri ortaya çıkarır (69). Hastalarda DM, HT, hiperlipidemi, metabolik sendrom, ileri yaş cinsiyet gibi geleneksel risk faktörlerinin yanında Tablo 4'de gösterilen geleneksel olmayan risk faktörleri de tanımlanmıştır (70).

Tablo 4. Kardiyovasküler hastalık ile ilişkili geleneksel olmayan risk faktörleri

Transplantasyon ile ilişkili	Transplantasyon ile ilişkili olmayan
İmmunosupresif ilaçlar	İnflamasyon
Kronik böbrek yetmezliği	Homosistein
Proteinüri	CRP
Anemi	İleri glikasyon son ürünleri

2.6.2.2. Hematolojik Komplikasyonlar

Gelişen teknoloji ve immünsupresif ilaçlar sayesinde renal allogreft alıcıları daha uzun süre hayatta kalmaktadır. Hayatta kalma süresinin uzamasıyla birlikte sadece nakledilen böbreklerle değil, çeşitli komplikasyonlarla da karşı karşıya kalmaktadır. Böbrek transplantasyonu sonrasında gerek immünsupresif tedaviler

gerekse allograft fonksiyon bozuklukları ile ilişkili çeşitli hematolojik sorunlar ile karşılaşmaktadır. Böbrek transplantasyonu sonrası en sık karşılaşılan hematolojik sorun olan sitopeniler sadece anemi, lökopeni veya trombositopeni şeklinde olabileceği gibi pansitopeni şeklinde de karşımıza çıkabilir. Daha nadir olarak görülen spesifik hematolojik bozukluklar post-transplant eritrositoz, trombotik mikroanjiyopati, post-transplant lenfoproliferatif hastalık ve hemofagositik sendromdur (71). Özellikle kanama ve trombotik bozukluklar, hasta ve greft sağkalımı üzerinde etkili olabilir. Bu durumlarda erken teşhis ve uygun müdahaleler, bu komplikasyonların yönetimi için önem arz etmektedir (72).

2.6.2.3. Enfeksiyon

İmmünespresif ilaçların kullanılması ve bağışıklık sisteminin baskılanması nedeniyle böbrek transplant hastalarında gözlenen bir diğer komplikasyon da enfeksiyonlardır. Enfeksiyonlar hastane yatışlarının da önemli sebeplerindedir. Türk Nefroloji Derneği'nin yayınladığı rapora göre böbrek transplantasyonlu prevalan hastalardan 2021 yılında ölenlerin ölüm nedenleri arasında; %59.3 ile 1. sırada COVID-19 enfeksiyonu, %6.4 ile 3.sırada COVID-19 dışı enfeksiyonlar yer almaktadır (16).

Transplantasyon sonrası enfeksiyon riskini belirlemede, organ alıcısında veya vericisinde olan latent ve aktif enfeksiyonlar, operasyonla ilgili komplikasyonlar, alıcının eşlik eden hastalıkları ve kullanılan immünespresif tedavinin yoğunluğu ön planda olsa da transplantasyondan sonra gelişebilecek enfeksiyonların yaklaşık beklenen zamanları vardır. Tablo 5'de transplantasyon sonrası görülen enfeksiyöz komplikasyonlar zamana göre gösterilmiştir (73).

Tablo 5. Böbrek transplantasyonu sonrası görülen enfeksiyöz komplikasyonlar

İlk 1 ay	1-6 ay arası	6 ay sonrası
<ul style="list-style-type: none">• Bakteriye enfeksiyonlar (en sık)<ul style="list-style-type: none">▪ Üriner sistem▪ Kataterler ve drenaj alanları▪ Yara yeri▪ Respiratuar▪ İntraabdominal enfeksiyonlar (lenfosal, hematoma, üreter stentleri)• Viral enfeksiyonlar: HSV• Fungal enfeksiyonlar: Kandida• Vericinin organından geçen enfeksiyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Fırsatçı enfeksiyonlar• Viral enfeksiyonlar: CMV, HHV-6, HHV-7, HBV, HCV, EBV, VZV, İnfluenza, RSV, Adenovirüs, BK virüs• Fungal enfeksiyonlar: Aspergillus türleri, kriptokok, mucor• Bakteriye enfeksiyonlar: Nocardia, Listeria, Legionella, M.tuberculosis• Parazitik enfeksiyonlar: P.jiroveci, Toksoplazma, Strogiloides, Leishmaniasis, T.cruzi	<ul style="list-style-type: none">• Geç fırsatçı enfeksiyonlar: Kriptokok, CMV retiniti ya da koliti, VZV, parvovirüs B19, BK virüs, Listeria, tüberküloz• Persistan enfeksiyonlar: HBV, HCV• Malignite ile ilişkili: EBV, HPV, HSV, HHV-8

Önemli posttransplant enfeksiyonlardan birisi BK virüs enfeksiyonudur. Özellikle takrolimus+mikofenolat mofetil+kortikosteroid kombinasyonu kullanan böbrek transplantlı hastalarda daha sık görüldüğü gözlemlenmiş ve bazı merkezlerde %10 sıklığa ulaştığı tespit edilmiştir. İmmüsupresyonun BK virüsün ortaya çıkışındaki temel etken olduğu bilinmekle birlikte, üreter iskemisi, üreteral stent uygulaması gibi mekanik durumların da sebep olabileceği düşünülmektedir. Zamanında tanı almaz ve önlenemez ise %50 üzerinde greft kaybına neden olabilir. Erken teşhis ile bu müdahalenin başarı oranı artmaktadır. Bu nedenle, tüm böbrek transplant alıcılarının BK virüs replikasyonu açısından taranması önerilir (74,75).

Sitomegalovirüs (CMV), insanların çoğunu enfekte eden ve her yerde bulunan bir herpes virüsüdür. CMV'nin seroprevalans oranları %30-97 arasında değişmektedir. CMV enfeksiyonu, böbrek transplant alıcılarında önemli bir morbidite nedeni ve önlenemez mortalite nedenidir. Profilaktik yaklaşımda kullanılan ilaçlar gansiklovir,

asiklovir, valasiklovir ve valgansiklovirdir. Bunlar arasında oral biyoyararlanımının iyi olması ve etkinliği nedeniyle günümüzde ilk tercih valgansiklovirdir (76).

2.6.2.4. Nörolojik Komplikasyonlar

Böbrek transplantasyonu sonrası meydana gelen nörolojik komplikasyonlar periferik veya sistemik sinir sistemiyle ilişkili olabilmektedir. Nörolojik bozuklukların bazıları böbrek transplantasyonundan, bazıları ise diyalize yol açan primer hastalıktan kaynaklanmaktadır. Transplantasyon sonrası nörolojik komplikasyonlar yaygın olup hastaların %30-60'ı nörolojik komplikasyon riski altındadır. Nörolojik komplikasyonlar hastaların ölüm oranlarını artırmaktadır (77). Türk Nefroloji Derneği'nin yayınladığı rapora göre Böbrek transplantasyonlu prevalan hastalardan 2021 yılında ölenlerin ölüm nedenleri incelendiğinde, %5.23'ünün serebrovasküler olay kaynaklı olduğu bildirilmiştir (16).

Kalsinörin inhibitörlerinin tremor ve parestezi gibi bazı basit komplikasyonları ya da ağrı-disfonksiyon sendromu ve lökoensefalopati gibi ciddi komplikasyonları vardır. Böbrek transplantasyon hastalarının yaklaşık %8'inde inme görülme olasılığı yüksektir. İnmenin ana nedenleri, diyaliz işlemi sırasında veya transplantasyon sonrasında ortaya çıkan yüksek tansiyon, diabetes mellitus ve hızlanmış aterosklerozdur. Femoral nöropati ise, transplantasyon sonrası meydana gelen sinir sıkışmasına bağlı olarak hastaların %2'sinde meydana gelebilir. Lenfoma en sık görülen beyin tümörü türüdür. Lenfoma, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonlarına bağlı olarak ortaya çıkar ve genellikle immünsüpresif ilaçlarla tedavi edilen hastalarda görülmektedir (77).

2.6.2.5. Maligniteler

Malignite; daha uzun greft sağkalımı, daha yaşlı donörler (alıcıların yanı sıra) ve daha güçlü immünosüpresif ilaçların kullanıma girmesiyle transplantasyon tıbbında önemli bir sorun olmaya başlamıştır. Böbrek transplantasyonu sonrası genel malignite insidansının, genel popülasyona kıyasla 15-30 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda malignite gelişiminde immünsüpresif ilaçların yanı sıra, genetik ve çevresel faktörlerin de rolü olduğu düşünülmektedir (78,79).

Transplant adayları ve potansiyel vericiler, değerlendirme sürecinin bir parçası olarak kanser taramasından geçirilmelidir. Önceden kanser öyküsü olan potansiyel alıcılar için remisyondan sonra 2-5 yıllık bekleme süreleri önerilir. Transplantasyon sonrası kanser taraması, bireyin kanser riski, komorbiditeler, genel prognoz ve hastanın tarama tercihleri göz önünde bulundurularak hastaya göre uyarlanmalıdır (80).

Böbrek transplantasyonlu hastaların nakil sonrası gelişen maligniteleri cilt ve cilt dışı olmak üzere iki ana grupta değerlendirilir. Cilt maligniteleri, böbrek transplantasyonlu hastalarda en sık karşılaşılan malignitelerdir ve tüm malignitelerin yaklaşık olarak yarısını oluşturur. Böbrek transplantasyonlu hastalarda lenfoproliferatif hastalık prevalansı %1-5 olup, cilt malignitelerinden sonra en sık görülen ikinci malignite grubunu oluşturur (81).

2.6.2.6. Rejeksiyon

Transplantasyon immünolojisindeki büyük ilerlemelere rağmen allogreft rejeksiyonu hala önemli bir sorundur. Sadece steroidler ve azatioprinin kullanıldığı dönemlerde akut rejeksiyon %50-60 gibi yüksek oranlarda görülmekte iken, günümüzde daha güçlü ilaç kombinasyonları ile bu oran %15 ve altına kadar çekilmiştir, ancak tamamen elimine edilememektedir. Dahası, kısa dönemde greft sağkalımının % 95'in üzerine çıkmasına rağmen uzun dönemde çarpıcı iyileşmeler elde edilememesinin en önemli nedeninin kronik rejeksiyon olduğu görülmektedir (82).

Hiperakut rejeksiyon, transplantasyon öncesi sensitizasyonla oluşmuş, anti HLA IgG antikorlarla oluşturulur ve vasküler reperfüzyonu takiben dakikalar içinde nadiren günler içinde meydana gelir ve greft kaybıyla sonuçlanmaktadır. Transplantasyon öncesi hazırlık döneminde rutin olarak cross-match testi yapılması sebebiyle günümüzde çok nadir olarak izlenmektedir. Hiperakut rejeksiyonun histolojisi, arterlerde şiddetli endotelial hasarın izlendiği arterit, interstisyel ödem ve sıklıkla greft nefrektomi ile sonuçlanan ciddi kortikal nekroz ile karakterizedir. Daha önce transplantasyon geçmişi olan ya da gebelik sayısı fazla olan transplantasyon

hastalarında gözlenmesi, sensitizasyonun ve önceden oluşmuş antikorların rolünü göstermiştir (83).

Akut rejeksiyon, asemptomatik kreatinin yüksekliğinden oligoanürik böbrek yetmezliğine kadar geniş spektrumda klinikle seyredebilmektedir. Hastaların çoğu asemptomatik olsa da nadiren ateş, yorgunluk, idrar azalması ve greft üzerinde ağrı, hassasiyet şikayetleri ile başvurabilirler. Altın standart tanı yöntemi ise biyopsiyle yapılan allograft histopatolojisidir. Akut rejeksiyon, hücresel ve humoral olmak üzere iki tipte incelenmektedir. Akut hücresel rejeksiyonda mononükleer hücre ile interstisyel infiltrasyon ve bu hücreler tarafından tübüler bazal membranların hasara uğratılması(tubulit) görülür. Tubulit ve intimal arterit primer lezyonlardır. Antikor aracılı rejeksiyonda kapiller endotel hücrelerde şişme, arteriyel fibrinoid nekroz, glomerüler kapillerde fibrin trombus, şiddetli vakalarda kortikal nekroz bulunur. Dokularda C4d ve dolaşımda donör spesifik antikor (DSA) bulunması antikor aracılı rejeksiyon için güçlü göstergelerdir. Akut rejeksiyonun tedavisinde de alt tiplerden hangisinin olduğu göz önünde bulundurularak yüksek doz kortikosteroidler, poliklonal antilenfosit antikorlar, monoklonal antikorlar, plazmaferez, immunadsorbsiyon uygulanabilir (84).

Kronik rejeksiyon, nakilden aylar sonra immun ve/veya non immun nedenlerle gerçekleşir. Fonksiyone nefron sayısında giderek artan bir bozulma vardır. Herhangi bir tedavi ile geri dönüşü mümkün değildir. Fibrozis esas patolojidir (84,85). Kronik rejeksiyon, antikor aracılı olup doku biyopsisinde karakteristik bulgusu, transplant glomerülopatisidir. Glomerüler mezenkimal genişleme ile birlikte kapiller bazal membranda meydana gelen duplikasyon izlenmektedir. Özellikle erken evre hastalarda klinik tablo asemptomatik seyredebileceği gibi ilerleyen evrelerde ise hipertansiyon, nefrotik düzeyde proteinüri ve allograft disfonksiyonu izlenebilmektedir (83).

Rejeksiyon tiplerinin tamamında, rejeksiyon atak sayısı ile da ilişkili olarak greft sağkalımında azalma olmaktadır (84).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif kohort çalışmasıdır. Çalışma için 290 hasta dosyası tarandı. Siklosporin kullanan 4 hastanın nakil tarihi 2004 yılından önce olduğu için ilk yıllara ait verilere ulaşılamadığından 200 takrolimus kullanan, 86 siklosporin kullanan olmak üzere toplam 286 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ne 01.01.2004 – 01.06.2022 tarihleri arasında başvuran, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen böbrek transplantasyonu yapılmış hastaların verileri; hasta dosyaları ve hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 30.06.2022 tarih ve 6 no'lu oturumunun 54 no'lu kararı ile etik kurul onayı almıştır.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaşından büyük hastalar
2. Nakil sonrası düzenli poliklinik takibine gelenler
3. Dış merkezde nakil olup takiplerine hastanemizde devam edenler

Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. 18 yaşından küçük hastalar
2. Nakil sonrası düzenli poliklinik takibine gelmeyenler
3. Erken (nakil sonrası bir hafta içinde) greft kaybı olanlar
4. Verilerine ulaşılamayan hastalar

Çalışmamızdaki hastalar öncelikle takrolimus ve siklosporin kullanımına göre 2 gruba ayrılmıştır. Çalışmadaki hastalarda demografik olarak; yaş, cinsiyet, kronik böbrek yetmezliği etyolojisi, verici türü (canlı ya da kadavra), transplantasyon öncesi ne kadar süre diyalize girdiği, hangi diyaliz yöntemi kullanıldığı, kan grubu, koroner arter hastalığı gibi ek hastalık varlığı, HbsAg ve antiHCV pozitifliği verilerine bakılmıştır.

Hastaların biyokimyasal ve hematolojik parametreleri 3 aylık periyotlarla hastane sisteminden taranıp kaydedilmiştir. Hastalarda hemoglobin, serum glikoz,

kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, albumin, parathormon, D vitamini, LDL, HDL, total kolestrol, idrar mikroprotein kreatinin oranı ve kullandıkları immünsüpresif ilaçlarına göre takrolimus ve siklosporin düzeylerine bakılmıştır. Ayrıca hastalarda transplantasyon sonrası gelişen BK virüs ve sitomegalovirüs (CMV) PCR değerleri de sistemden ve dosyalardan incelenerek kaydedilmiştir.

Hastaların poliklinik kontrollerinde 3 ayda bir bakılan kan basıncı değerleri de hasta dosyalarından taranarak kayıt altına alınmıştır. Transplantasyon sonrası gelişen enfeksiyon, bu enfeksiyonun hastaneye yatışa neden olup olmadığı, kullanılan immünsüpresif ilaçlara bağlı gelişen yan etkiler diabetes mellitus gelişimi, diş eti hipertrofisi, kıllanma artışı, malignite gelişimi şeklinde incelenmiştir.

Böbrek transplantasyonu yapılan hastaların greft kaybı gelişip yeniden diyalize başlayanlar kaydedilmiş, bu hastaların greft kaybına kadar geçen süre ay olarak belirtilmiştir. Greft kaybı olmayan hastaların transplantasyondan Kasım 2022 ye kadar geçen süre de ay olarak hesaplanıp greft sağkalım süresi olarak not edilmiştir. Her iki ilaç grubunda da exitus durumları incelenmiş, exitus olan hastalarda exitus durumu mortalite ve greft kaybı sonrası mortalite olarak değerlendirilmiştir.

3.1. İstatiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 20.0 (IBM SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Çalışmanın istatistiksel analizinde; sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, katagorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri ve çarpık dağılımlar için interkuartil aralığa sahip medyanlar tanımlandı. Grupların genel özellikleri ve demografik özellikleri Frequency (Tanımlayıcı analiz: tek değişkene ilişkin sıklık analizi) analiziyle belirlendi. Verilerdeki bulgular, Dağılım analizi Kolmogorov-Smirnov (K-S) testi ile değerlendirildi. İkili karşılaştırmalarda; normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grubun ortalama karşılaştırılmaları için Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren İkili karşılaştırmalarda; iki bağımsız grubun ortalama karşılaştırılmaları için Independent Samples t-Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki tespitinde Ki-Kare Testi kullanıldı.

Hastanın hayatta kalmasının analizi için son nokta ölümdü. Hastanın greft kaybında son nokta ölüm, hemodiyalize geçiş, periton diyalizine geçiş ve retransplantasyondur. Hastanın greft kaybı sonrası mortalite analizinde son nokta hemodiyalize geçiş, periton diyalizine geçiş yapmış hastalarda gerçekleşen ölümdür. Mortalite eğrileri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak oluşturuldu.

Hastalarda mortalite için risk faktörlerini saptamak amacıyla ilaç grubu, nakil yaşı, nakil yılı, cinsiyet, verici, nakil öncesi diyaliz süresi, nakil öncesi RRT yöntemi, kan grubu (AB0), kan grubu (Rh), DM varlığı, HT varlığı, KAH varlığı, BK virüs enfeksiyonu, CMV enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, AGE öyküsü, pnömoni öyküsü, ÜSYE öyküsü, selülit öyküsü, yan etki DM, yan etki malignite, greft kaybı süresi, ortalama hemoglobin, glukoz ortalama, kreatinin ortalama, ürit asit ortalama, sodyum ortalama, potasyum ortalama, magnezyum ortalama, kalsiyum ortalama, albumin ortalama, PTH ortalama, D vitamini ortalama, LDL ortalama, HDL ortalama, total kolesterol ortalama, proteinüri ortalama, sistolik tansiyon ortalama ve diastolik tansiyon ortalama değişkenleri ile Univariate Cox-Regresyon analizi yapıldı. Univariate Cox-Regresyon analizinde p değeri 0.05'ten küçük olan değişkenler ile Multivariate Cox-Regresyon analizine yapıldı. Tüm testler iki yönlüydü. %5 tip I hata riski için güven aralıkları verilmiştir. Çalışmanın tamamında $p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ne 01.01.2004 – 01.06.2022 tarihleri arasında başvuran, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen böbrek transplantasyonu yapılmış 286 hasta alınmıştır. Bu hastaların 200'ü takrolimus kullanırken, 86'sı siklosporin kullanmaktaydı. Çalışmadaki hastaların 197'si (%68.9) erkek hasta, 89'u (%31.1) kadın hasta olarak saptandı. Çalışmaya alınan takrolimus kullanan hastaların 134'ü (%67) erkek, 66'sı (%33) kadın, siklosporin kullanan hastaların ise 63'ü (%73.3) erkek, 23'ü (%26.7) kadın olarak tespit edildi, takrolimus kullanan grup ile siklosporin kullanan grup arasında cinsiyet açısından fark saptanmadı (p:0.331). İdame tedavisi olarak takrolimus alan hastaların ortalama nakil olma yaşı 36.83 ± 13.06 , siklosporin alan hastaların ortalama nakil olma yaşı ise 36.22 ± 11.92 olarak hesaplandı, iki grup arasında nakil yaşı açısından fark saptanmadı (p:0.809). Çalışmaya alınan takrolimus kullanan hastaların ortalama nakil yılı (2013.73 ± 4.57), siklosporin kullanan hastaların ortalama nakil yılından (2010.09 ± 3.83) daha yüksek saptandı (p<0.001) (Tablo 6).

Hastaların toplamda 182'si (%63.6) canlı vericiden böbrek transplantasyonu yapılırken, 104'ü (%36.3) kadavradan böbrek transplantasyonu yapılmıştır. Takrolimus kullanan hastaların 124'ü (%62) canlı, 76'sı (%38) kadavradan nakil yapılırken; siklosporin kullanan hastaların 58'i (%67.4) canlı, 28'i (%32.5) kadavradan nakil yapılmıştır, iki grup arasında verici türünde fark saptanmadı (p:0.423). Çalışmanın takrolimus grubunda transplantasyon öncesi hastaların 130'unun (%65) hemodiyaliz programında, 29'unun (%14.5) periton diyaliz programında olduğu ve 41 (%21.5) hastanın da preempitif transplantasyon yapıldığı tespit edildi. Siklosporin kolunda ise 57 (%66.2) hastanın hemodiyaliz programında, 16 (%18.6) hastanın periton diyalizi programında, 13 (%15.1) hastanın ise preempitif transplantasyon yapıldığı tespit edildi. Hastaların nakil öncesi diyaliz türü ya da preempitif nakil seçimi açısından takrolimus kullanan grup ile siklosporin kullanan grup arasında fark saptanmadı (p:0.453). Hastaların transplantasyon öncesi diyalize girme süreleri ortalama olarak takrolimus grubunda 36.65 ± 33.36 ay, siklosporin grubunda 49.53 ± 52.81 ay olarak hesaplandı, iki grup arasında diyaliz sürelerinde fark saptanmadı

(p:0.374) (Tablo 6). Çalışmaya alınan hastaların AB0 (p:0.498) ve Rh (p:0.689) sistemlerine göre kan grupları incelendi, takrolimus kullanan grup ile siklosporin kullanan grup arasında fark saptanmadı. Takrolimus kullanan 4 (%2) hastanın ve siklosporin kullanan 4 (%4.7) hastanın transplantasyon öncesi HbsAg pozitif olup, iki grup arasında fark saptanmadı (p:0.247). Takrolimus kullanan 9 (%4.5) hastanın, siklosporin kullanan 14 (%16.3) hastanın transplantasyon öncesi AntiHCV değeri pozitif olarak tespit edildi; AntiHCV pozitifliği siklosporin kullanan grupta, takrolimus kullanan gruba göre yüksek saptandı (p:0.002) (Tablo 9). Takrolimus kullanan grupta 132 (%66) hasta mikofenolat mofetil (MMF) tedavisini 2x500 mg, 58 (%29) hasta MMF tedavisini 2x1000 mg dozunda kullanırken, siklosporin kullanan grupta 26 (%30.2) hasta MMF tedavisini 2x500 mg, 54 (%62.8) hasta MMF tedavisini 2x1000 mg dozunda kullanmaktadır. Bu durum ikinci immünsüpresif ilaç seçiminde takrolimus kullanan grup ile siklosporin kullanan grup arasında fark oluşturmuştur (p<0.001) (Tablo 6).

Tablo 6. Takrolimus ve Siklosporin Kullanan Hasta Gruplarının Demografik Özellikleri

			Tacrolimus (n=200)	Siklosporin (n=86)	P
Nakil Yaşı	Ortalama ± SS		36.83 ± 13.06	36.22 ± 11.92	0.809
Nakil Olduğu Yıl	Ortalama ± SS		2013.73 ± 4.57	2010.09 ± 3.83	<0.001*
Cinsiyet	Erkek	n (%)	134 (67.0)	63 (73.3)	0.331
	Kadın	n (%)	66 (33.0)	23 (26.7)	
Verici	Canlı	n (%)	124 (62)	58 (67.4)	0.423
	Kadavra	n (%)	76 (38)	28 (32.5)	
Nakil Öncesi Uygulanan RRT	HD	n (%)	130 (65)	57 (66.2)	0.453
	PD	n (%)	29 (14.5)	16 (18.6)	
	Preemptif	n (%)	41 (20.5)	13 (15.1)	
Nakil Öncesi Diyaliz Süresi (Ay)	Ortalama ± SS		36.65 ± 33.36	49.53 ± 52.81	0.374
HbsAg Durumu	Negatif	n (%)	196 (98)	82 (95.3)	0.247
	Pozitif	n (%)	4 (2)	4 (4.7)	
Anti HCV Durumu	Negatif	n (%)	191 (95.5)	72 (83.7)	0.002*
	Pozitif	n (%)	9 (4.5)	14 (16.3)	
İkinci İmmünsüpresif Ajan	MMF 2X500 Mg	n (%)	132 (66.0)	26 (30.2)	<0.001*
	MMF 2X1000 Mg	n (%)	58 (29.0)	54 (62.8)	
	Azotioprin	n (%)	4 (2.0)	3 (3.5)	
	Evorilimus	n (%)	6 (3.0)	3 (3.5)	

* p ≤ 0.05 RRT: Böbrek Replasman Tedavisi, HD: Hemodiyaliz, PD: Periton Diyaliz, HbsAg: Hepatit B Yüzeysel antijeni, HCV: Hepatit C Virüsü, MMF: Mikofenolat Mofetil

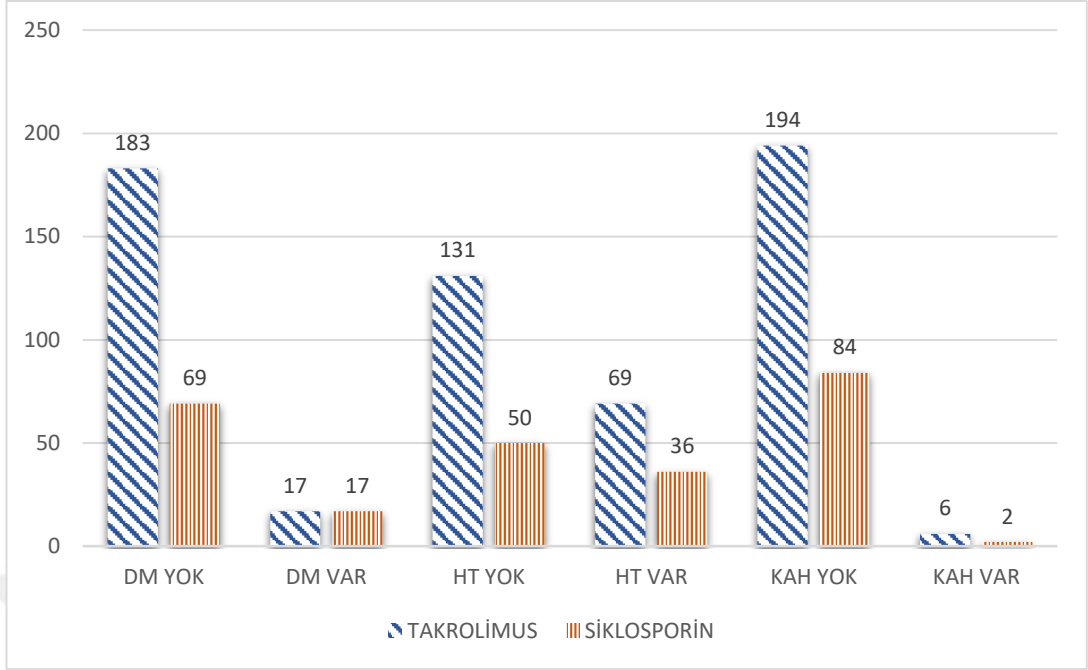
Tacrolimus kullanan hastaların KBH etyolojileri ile siklosporin kullanan hastaların KBH etyolojileri arasında fark saptanmadı (p:0.086) (Tablo 7).

Tablo 7. Takrolimus ve Siklosporin Kullanan Hasta Gruplarının KBH Etiyolojileri

		Tacrolimus (n=200)	Siklosporin (n=86)	<i>p</i>	
KBH Etiyolojisi	DM	n (%)	14 (7)	15 (17.4)	0.086
	HT	n (%)	35 (17.5)	12 (13.9)	
	KIN	n (%)	28 (14)	6 (6.9)	
	Post Böbrek	n (%)	23 (11.5)	11 (12.7)	
	GN	n (%)	39 (19.5)	15 (17.4)	
	Diğer	n (%)	61 (30.5)	27 (31.3)	

* $p \leq 0.05$ **KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı, **DM:** Diabetes Mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **KIN:** Kronik İnterstisyel Nefrit, **GN:** Glomerülonefrit

Çalışmaya alınan iki gruptaki hastaların transplantasyon öncesindeki hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı gibi ek hastalıkları karşılaştırıldı. Hipertansiyon (p:0.285) ve koroner arter hastalığı (p:1.000) açısından takrolimus kullanan grup ile siklosporin kullanan grup arasında fark saptanmazken, siklosporin kullanan grupta takrolimus kullanan gruba göre diabetes mellitus oranı daha yüksek saptandı (p:0.010) (Şekil 3).



Şekil 3. Takrolimus ve siklosporin kullanan hasta gruplarında ek hastalıkların karşılaştırılması

4.1. Laboratuvar Bulguları ve Tansiyon Arterial Değerleri

Çalışmamızda takrolimus kullanan grup ile siklosporin kullanan grubun hemoglobin değerleri arasında 1. ay (p:0.385), 3. ay (p:0.149) ve 12. ayda (p:0.089) fark saptanmazken, 6. ay (p:0.018) ve 24. ayda (p:0.008) takrolimus kullanan grubun hemoglobin değeri siklosporin kullanan gruptan yüksek saptandı. Ortalama hemoglobin değeri takrolimus kullanan hasta grubunda 14.03 ± 1.74 g/dl, siklosporin kullanan hasta grubunda 13.43 ± 1.8 g/dl olarak bulundu. Takrolimus kullanan hastaların ortalama hemoglobin değeri siklosporin kullanan hastaların ortalama hemoglobin değerinden yüksek saptandı (p:0.019) (Tablo 8).

Tablo 8. Takrolimus ve siklosporin kullanan hasta gruplarında hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması

		Tacrolimus (n=200)	Siklosporin (n=86)	p
Hemoglobin 1. Ay	Ortalama \pm SS	12.32 ± 1.88	11.91 ± 2.13	0.385
Hemoglobin 3. Ay	Ortalama \pm SS	13.93 ± 2.03	13.51 ± 2.1	0.149
Hemoglobin 6. Ay	Ortalama \pm SS	14.42 ± 2.06	13.71 ± 2.14	0.018*

Hemoglobin 12. Ay	Ortalama ± SS	14.65 ± 2.21	14.11 ± 2.15	0.089
Hemoglobin 24. Ay	Ortalama ± SS	14.83 ± 2.17	14.07 ± 2.08	0.008*
Hemoglobin ortalama	Ortalama ± SS	14.03±1.07	13.43±1.8	0.019*

* p ≤ 0.05 **Hemoglobin:** g/dl

Takrolimus kullanan hasta grubu ile siklosporin kullanan hasta grubu arasında kreatinin değerlerinde 1. ay (p:0.333), 3. ay (p:0.069), 6. ay (p:0.093), 12. ay (p:0.082) ve 24. ayda (p:0.087) fark saptanmadı. Yirmi dört aylık takip süresince ortalama serum kreatinin düzeyleri takrolimus kullanan grupta 1.27±0,37 mg/dL, siklosporin kullanan grupta 1.43±0.59 mg/dL olarak tespit edildi, iki grup arasında ortalama kreatinin düzeyinde fark saptanmadı (p:0.081). Takrolimus kullanan hasta grubu ile siklosporin kullanan hasta grubu arasında 1. ay (p:0.491), 3. ay (p:0.102), 6. ay (p:0.922), 12. ay (p:0.948), 24. ayda (p:0.417) bakılan ürik asit seviyeleri arasında fark saptanmadı. Yirmi dört aylık takip süresince ortalama serum ürik asit düzeyleri takrolimus kullanan grupta 6.06±1.18 mg/dL, siklosporin kullanan grupta 6.24±1.36 mg/dL olarak tespit edildi, iki grup arasında ortalama ürik asit düzeyinde fark saptanmadı (p:0.306). Ortalama serum sodyum değeri takrolimus kullanan grupta 138.8±4.4 mmol/L siklosporin kullanan grupta 137.64±2.79 mmol/L olarak bulundu, takrolimus kullanan hasta grubundaki ortalama serum sodyum değeri siklosporin kullanan hasta grubuna göre yüksek saptandı (p:0.012). Her iki grubun ortalama serum potasyum değerleri karşılaştırıldığında siklosporin kullanan grupta serum potasyum değeri takrolimus kullanan gruptan 12.ay (p:0.013), 24.ay (p:0.003) ve ortalama değerde (p:0.012) yüksek saptandı. Çalışmaya alınan hastaların magnezyum değerleri incelendiğinde çoğu hastada hipomagnezemi tespit edilmiştir. Takrolimus kullanan grupta ortalama serum magnezyum düzeyi 1.62±0.11 mg/dL, siklosporin kullanan grupta ortalama serum magnezyum düzeyi 1.69±0.15 mg/dL olarak bulundu. Sikloporin kullanan hasta grubunda takrolimus kullanan hasta grubuna göre serum magnezyum değeri 6. Ay (p<0.001), 12. Ay (p<0.001), 24. Ay (p<0.001) ve ortalama değerde (p<0.001) yüksek saptandı. Takrolimus hastaların spot idrarda bakılan protein/kreatinin oranı ile siklosporin kullanan hastaların spot idrarda bakılan protein/kreatinin oranı arasında fark saptanmadı (p:0.569) (Tablo 9).

Çalışmaya alınan hastalarda ortalama kalsiyum değeri takrolimus kullanan grupta 9.63 ± 0.49 mg/dL, siklosporin kullanan grupta 9.83 ± 1.96 mg/dL olarak saptandı. Takrolimus kullanan hasta grubu ile siklosporin kullanan hasta grubu arasında 1.ay (p:0.270), 3.ay (p:0.471), 6. ay (p:0.950), 12. ay (p:0.758), 24. ayda (p:0.943) ve ortalama değerde (p:0.614) fark saptanmadı. Takrolimus kullanan hastalar ile siklosporin kullanan hastalar arasında albümin (p:0.301), PTH (p:0.314), D vitamini (p:0.114) seviyelerinde fark saptanmadı (Tablo10).

Tablo 9. Takrolimus ve siklosporin kullanan hasta gruplarında serum kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, magnezyum değerlerinin ve spot idrarda mikroprotein/kreatinin oranlarının karşılaştırılması

		Tacrolimus (n=200)	Siklosporin (n=86)	p
Kreatinin 1. Ay	Ortalama ± SS	1.32 ± 0.43	1.52 ± 1.2	0.333
Kreatinin 3. Ay	Ortalama ± SS	1.28 ± 0.39	1.41 ± 0.52	0.069
Kreatinin 6. Ay	Ortalama ± SS	1.29 ± 0.47	1.43 ± 0.58	0.093
Kreatinin 12. Ay	Ortalama ± SS	1.22 ± 0.37	1.36 ± 0.53	0.082
Kreatinin 24. Ay	Ortalama ± SS	1.25 ± 0.62	1.36 ± 0.74	0.087
Kreatinin Ortalama	Ortalama ± SS	1,27 ± 0,37	1,43 ± 0,59	0,081
Ürik Asit 1. Ay	Ortalama ± SS	5.79 ± 1.36	5.84 ± 1.3	0.491
Ürik Asit 3. Ay	Ortalama ± SS	5.87 ± 1.35	6.51 ± 4.55	0.102
Ürik Asit 6. Ay	Ortalama ± SS	6.26 ± 1.49	6.25 ± 1.31	0.922
Ürik Asit 12. Ay	Ortalama ± SS	6.3 ± 1.52	6.29 ± 1.56	0.948
Ürik Asit 24. Ay	Ortalama ± SS	6.07 ± 1.62	6.31 ± 1.82	0.417
Ürik Asit Ortalama	Ortalama ± SS	6,06 ± 1,18	6,24 ± 1,36	0,306
Sodyum 1. Ay	Ortalama ± SS	137.58 ± 3.88	136.83 ± 4.45	0.086
Sodyum 3. Ay	Ortalama ± SS	138.68 ± 3.29	137.48 ± 4.5	0.011*
Sodyum 6. Ay	Ortalama ± SS	140.26 ± 19.42	138.36 ± 4.39	0.376
Sodyum 12. Ay	Ortalama ± SS	138.66 ± 4.06	137.85 ± 4.43	0.477
Sodyum 24. Ay	Ortalama ± SS	138.81 ± 3.36	137.86 ± 3.17	0.016*
Sodyum Ortalama	Ortalama ± SS	138,8 ± 4,4	137,64 ± 2,79	0.012*
Potasyum 1. Ay	Ortalama ± SS	4.24 ± 0.55	4.35 ± 0.57	0.121
Potasyum 3. Ay	Ortalama ± SS	4.06 ± 0.48	4.18 ± 0.49	0.081
Potasyum 6. Ay	Ortalama ± SS	4.08 ± 0.47	4.17 ± 0.52	0.064
Potasyum 12. Ay	Ortalama ± SS	4.05 ± 0.43	4.19 ± 0.57	0.013*
Potasyum 24. Ay	Ortalama ± SS	4.08 ± 0.41	4.24 ± 0.42	0.003*
Potasyum Ortalama	Ortalama ± SS	4,1 ± 0,35	4,22 ± 0,37	0.012*
Magnezyum 1. Ay	Ortalama ± SS	1.52 ± 0.19	1.51 ± 0.22	0.720
Magnezyum 3. Ay	Ortalama ± SS	1.6 ± 0.19	1.64 ± 0.22	0.159
Magnezyum 6. Ay	Ortalama ± SS	1.64 ± 0.18	1.73 ± 0.24	<0.001*
Magnezyum 12. Ay	Ortalama ± SS	1.65 ± 0.19	1.78 ± 0.22	<0.001*
Magnezyum 24. Ay	Ortalama ± SS	1.69 ± 0.16	1.79 ± 0.19	<0.001*
Magnezyum Ortalama	Ortalama ± SS	1,62 ± 0,11	1,69 ± 0,15	<0.001*
Mikroprotein/kreatinin 1. Ay	Ortalama ± SS	0.33 ± 0.33	0.37 ± 0.4	0.425
Mikroprotein/kreatinin 3. Ay	Ortalama ± SS	0.32 ± 0.42	0.32 ± 0.35	0.820
Mikroprotein/kreatinin 6. Ay	Ortalama ± SS	0.32 ± 0.43	0.46 ± 0.73	0.335
Mikroprotein/kreatinin 12. Ay	Ortalama ± SS	0.39 ± 0.81	0.36 ± 0.48	0.763

Mikroprotein/kreatinin 24. Ay	Ortalama ± SS	0.36 ± 0.97	0.38 ± 0.71	0.427
Mikroprotein/kreatinin Ortalama	Ortalama ± SS	0,35 ± 0,44	0,39 ± 0,4	0.569

* p ≤ 0.05 **Kreatinin:** mg/dL, **Ürik asit:** mg/dL, **Sodyum:** mmol/L, **Potasyum:** nmol/L, **Magnezyum:** mg/Dl

Tablo 10. Takrolimus ve siklosporin kullanan hasta gruplarında serum kalsiyum, albümin, PTH ve D vitamini değerlerinin karşılaştırılması

		Tacrolimus (n=200)	Siklosporin (n=86)	p
Kalsiyum 1. Ay	Ortalama ± SS	9.57 ± 0.59	10.63 ± 9.56	0.270
Kalsiyum 3. Ay	Ortalama ± SS	9.68 ± 0.65	9.71 ± 0.66	0.471
Kalsiyum 6. Ay	Ortalama ± SS	9.7 ± 0.62	9.67 ± 0.55	0.950
Kalsiyum 12. Ay	Ortalama ± SS	9.65 ± 0.62	9.63 ± 0.63	0.758
Kalsiyum 24. Ay	Ortalama ± SS	9.57 ± 0.76	9.56 ± 0.57	0.943
Kalsiyum Ortalama	Ortalama ± SS	9,63 ± 0,49	9,83 ± 1,96	0.614
Albumin 1. Ay	Ortalama ± SS	3.85 ± 0.34	3.86 ± 0.45	0.186
Albumin 3. Ay	Ortalama ± SS	3.97 ± 0.54	3.93 ± 0.43	0.647
Albumin 6. Ay	Ortalama ± SS	4.03 ± 0.4	4.02 ± 0.39	0.913
Albumin 12. Ay	Ortalama ± SS	4.13 ± 0.37	4.03 ± 0.38	0.024*
Albumin 24. Ay	Ortalama ± SS	4.39 ± 2.56	4.07 ± 0.6	0.085
Albumin Ortalama	Ortalama ± SS	4,07 ± 0,58	3,98 ± 0,3	0.301
PTH 1. Ay	Ortalama ± SS	153.86 ± 186.82	126.27 ± 95.95	0.457
PTH 3. Ay	Ortalama ± SS	112.33 ± 113.85	95.63 ± 62.37	0.452
PTH 6. Ay	Ortalama ± SS	100.1 ± 89.23	88.1 ± 51.16	0.660
PTH 12. Ay	Ortalama ± SS	98.26 ± 66.54	85.17 ± 56.78	0.083
PTH 24. Ay	Ortalama ± SS	99.36 ± 83.59	89.83 ± 61.49	0.366
PTH Ortalama	Ortalama ± SS	112,78 ± 92,1	96,63 ± 52,44	0.314
D Vitamini 1. Ay	Ortalama ± SS	12.65 ± 7.61	11.02 ± 8.33	0.016*
D Vitamini 3. Ay	Ortalama ± SS	17.87 ± 9.36	16.1 ± 7.63	0.306
D Vitamini 6. Ay	Ortalama ± SS	20.51 ± 11.73	19.83 ± 11.71	0.448
D Vitamini 12. Ay	Ortalama ± SS	20.45 ± 9.4	19.54 ± 9.8	0.358
D Vitamini 24. Ay	Ortalama ± SS	20.02 ± 9	18.92 ± 7.68	0.454
D Vitamini Ortalama	Ortalama ± SS	18,3 ± 4,9	17,07 ± 5,06	0.114

* p ≤ 0.05 **Kalsiyum:** mg/dL, **Albumin:** g/dL, **PTH (Parathormon):** pg/mL, **D Vitamini:** ng/mL

Takrolimus kullanan grupta ortalama glukoz değeri 104.06±31.18 mg/dL, siklosporin kullanan grupta ortalama glukoz değeri 106.38±43.41 mg/dL olarak bulundu. Takrolimus kullanan grup ile siklosporin kullanan grup arasında glukoz değerinde fark saptanmadı (p:0.220). Takrolimus kullanan grupta LDL değeri 118.99±29.79 mg/dL, HDL değeri 47.99±10.21 mg/dL, total kolestrol değeri 186±37.07 mg/dL olarak saptanırken, siklosporin kullanan grupta LDL değeri 133.63±32.45 mg/dL, HDL değeri 45.51±9.35 mg/dL, total kolestrol değeri 202.97±40.2 mg/dL olarak saptandı. LDL değeri siklosporin kullanan grupta takrolimus kullanan gruba göre 1.ay (p<0.001), 3.ay (p:0.004), 6.ay (p<0.001), 12.ay (p:0.038) ve ortalama değerde (p:0.001) yüksek saptandı. HDL değeri ise takrolimus

kullanan grupta siklosporin kullanan gruba göre 6.ay (p:0.042), 12.ay (p:0.003) ve 24.ayda (p:0.003) yüksek saptanırken, ortalama değerde (p:0.070) iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Takrolimus ve siklosporin kullanan hasta gruplarında serum glukoz, LDL, HDL ve total kolesterol değerlerinin karşılaştırılması

		Tacrolimus (n=200)	Siklosporin (n=86)	p
Glukoz 1. Ay	Ortalama ± SS	108.2 ± 43.95	108.49 ± 60.2	0.281
Glukoz 3. Ay	Ortalama ± SS	104.42 ± 41.72	106.73 ± 64.03	0.130
Glukoz 6. Ay	Ortalama ± SS	104.8 ± 38.61	105.9 ± 50.16	0.149
Glukoz 12. Ay	Ortalama ± SS	99.49 ± 32.02	105.69 ± 67.63	0.537
Glukoz 24. Ay	Ortalama ± SS	103.41 ± 44.89	99.93 ± 44.36	0.028*
Glukoz Ortalama	Ortalama ± SS	104,06 ± 31,18	106,38 ± 43,41	0.220
LDL 1. Ay	Ortalama ± SS	120.53 ± 38.66	144.05 ± 49.96	<0.001*
LDL 3. Ay	Ortalama ± SS	121.14 ± 36.16	136.35 ± 42.12	0.004*
LDL 6. Ay	Ortalama ± SS	118.49 ± 33.58	135.35 ± 34.37	<0.001*
LDL 12. Ay	Ortalama ± SS	118.87 ± 35.76	127.85 ± 35.69	0.038*
LDL 24. Ay	Ortalama ± SS	115.96 ± 33.77	122.38 ± 38.08	0.181
LDL Ortalama	Ortalama ± SS	118,99 ± 29,79	133,63 ± 32,45	0.001*
HDL 1. Ay	Ortalama ± SS	48.25 ± 14.65	47.5 ± 16.28	0.540
HDL 3. Ay	Ortalama ± SS	48.5 ± 13.58	47.67 ± 13.78	0.619
HDL 6. Ay	Ortalama ± SS	47.91 ± 11.68	44.93 ± 12.27	0.042*
HDL 12. Ay	Ortalama ± SS	47.42 ± 12	43.46 ± 11.99	0.003*
HDL 24. Ay	Ortalama ± SS	47.89 ± 10.96	43.48 ± 10.24	0.003*
HDL Ortalama	Ortalama ± SS	47,99 ± 10,21	45,51 ± 9,35	0.070
Total Kolesterol 1. Ay	Ortalama ± SS	188.87 ± 50.78	217.05 ± 61.08	<0.001*
Total Kolesterol 3. Ay	Ortalama ± SS	190.3 ± 48.04	208.95 ± 52.07	0.006*
Total Kolesterol 6. Ay	Ortalama ± SS	185.6 ± 40.38	203.52 ± 50.43	0.001*
Total Kolesterol 12. Ay	Ortalama ± SS	185.62 ± 44.49	194.1 ± 45.39	0.086
Total Kolesterol 24. Ay	Ortalama ± SS	184.29 ± 40.33	188.31 ± 47.56	0.488
Total Kolesterol Ortalama	Ortalama ± SS	186,93 ± 37,07	202,97 ± 40,2	0.004*

* p ≤ 0.05 **Glukoz:** mg/dL, **LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein):** mg/dL, **HDL (Yüksek yoğunluklu lipoprotein):** mg/dL, **Total Kolesterol:** mg/dL

Ortalama sistolik kan basıncı takrolimus kullanan grupta 128.12±12.34 mm Hg, siklosporin kullanan grupta 131.91±11.59 mm Hg, ortalama diastolik kan basıncı takrolimus grubunda 82.28±8.21 mm Hg, siklosporin grubunda 84.95±7.69 mm Hg olarak saptandı. Takrolimus kullanan grup ile siklosporin kullanan grup arasında ortalama sistolik kan basıncı değeri için fark saptanmadı (p:0.031). Ortalama diastolik kan basıncı değeri sikloporin kullanan hasta grubunda takrolimus kullanan hasta grubuna göre yüksek saptandı (p:0.028) (Tablo 12).

Tablo 12. Takrolimus ve siklosporin kullanan hasta gruplarında tansiyon arterial değerlerinin karşılaştırılması

		Tacrolimus (n=200)	Siklosporin (n=86)	p
Sistolik Tansiyon 1. Ay	Ortalama ± SS	127.65 ± 18.77	131.4 ± 17.77	0.075
Diastolik Tansiyon 1. Ay	Ortalama ± SS	82.2 ± 12.31	84.13 ± 11.64	0.081
Sistolik Tansiyon 3. Ay	Ortalama ± SS	128.85 ± 16.9	132.09 ± 17.86	0.146
Diastolik Tansiyon 3. Ay	Ortalama ± SS	82.39 ± 10.92	86.41 ± 11.97	0.018*
Sistolik Tansiyon 6. Ay	Ortalama ± SS	129.4 ± 15.95	133.31 ± 17.43	0.066
Diastolik Tansiyon 6. Ay	Ortalama ± SS	82.78 ± 11.38	84.88 ± 12.32	0.220
Sistolik Tansiyon 12. Ay	Ortalama ± SS	127.7 ± 15.14	132.74 ± 17.71	0.056
Diastolik Tansiyon 12. Ay	Ortalama ± SS	81.98 ± 11.31	85.12 ± 13.01	0.171
Sistolik Tansiyon 24. Ay	Ortalama ± SS	126.98 ± 14.85	130.3 ± 17.17	0.072
Diastolik Tansiyon 24. Ay	Ortalama ± SS	82.1 ± 10.94	84.17 ± 12.89	0.173
Sistolik Tansiyon Ortalama	Ortalama ± SS	128,12 ± 12,34	131,91 ± 11,59	0.031
Diastolik Tansiyon Ortalama	Ortalama ± SS	82,28 ± 8,21	84,95 ± 7,69	0.028*

* p ≤ 0,05 **Sistolik-diastolik tansiyon:** mm-Hg

Hastaların takrolimus ve siklosporin ilaç düzeylerinin 1,3,6,12 ve 24.aydaki değerleri gösterildi (Tablo 13).

Tablo 13. Takrolimus ve siklosporin kullanan hasta gruplarının ilaç düzeyleri

		Tacrolimus (n=200)	Siklosporin (n=86)
İlaç Düzeyi 1. Ay	Ortalama ± SS	13.22 ± 4.12	362.57 ± 92.36
İlaç Düzeyi 3. Ay	Ortalama ± SS	10.07 ± 2.78	233.34 ± 75.25
İlaç Düzeyi 6. Ay	Ortalama ± SS	9.44 ± 2.6	173.9 ± 49.48
İlaç Düzeyi 12. Ay	Ortalama ± SS	7.76 ± 2.37	134.5 ± 51.98
İlaç Düzeyi 24. Ay	Ortalama ± SS	6.29 ± 1.91	96.67 ± 37.15

* **Takrolimus:** ng/mL, **Siklosporin:** ng/mL

4.2. Enfeksiyon

Çalışmamızdaki her iki grupta da en sık üriner istem enfeksiyonu gözlenmiş olup sonra sırasıyla akut gastroenterit, pnömoni ve üst solunum yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir. Takrolimus kullanan grup ile siklosporin kullanan grup arasında üriner istem enfeksiyonu (p:0.404), akut gastroenterit (p:0.547), pnömoni (p:0.179) ve üst solunum yolu enfeksiyonu (p:0.789) görülme oranı açısından fark saptanmamıştır. Selülit sadece takrolimus alan 3 (%1.5) hastada ortaya çıkmıştır. Selülit açısından da takrolimus kullanan grup ile siklosporin kullanan grup arasında fark saptanmamıştır (p:0.556). Bu hastalıklar takrolimus alan hastaların 63'ünde (%31.5), siklosporin alan hastaların ise 34'ünde (%39.5) hastaneye yatışa neden olmuştur. Takrolimus kullanan

grup ile siklosporin kullanan grup arasında hastaneye yatış oranı açısından fark saptanmamıştır (p:0.220) (Tablo 14).

Tablo 14. Takrolimus ve siklosporin kullanan hasta gruplarında enfeksiyon durumlarının karşılaştırılması

		Tacrolimus (n=200)	Siklosporin (n=86)	P
Enfeksiyon Nedeniyle Hastane Yatışı	Yok	n (%)	137 (68.5)	0.220
	Var	n (%)	63 (31.5)	
Üriner Sistem Enfeksiyonu	Geçirmedi	n (%)	141 (70.5)	0.404
	Geçirdi	n (%)	59 (29.5)	
Akut Gastroenterit	Geçirmedi	n (%)	179 (89.5)	0.547
	Geçirdi	n (%)	21 (10.5)	
Pnömoni	Geçirmedi	n (%)	185 (92.5)	0.179
	Geçirdi	n (%)	15 (7.5)	
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	Geçirmedi	n (%)	188 (94)	0.789
	Geçirdi	n (%)	12 (6)	
Selülit	Geçirmedi	n (%)	197 (98.5)	0.556
	Geçirdi	n (%)	3 (1.5)	

Takrolimus kullanan hastaların 7'sinde (%3.5), siklosporin kullanan hastaların ise 1'inde (%1.2) BK virüs tespit edilirken, iki grup arasında BK virüs enfeksiyonu açısından fark saptanmamıştır (p:0.443). Takrolimus kullanan hastaların 6'sında (%3), siklosporin kullanan hastaların 3'ünde (%3.5) CMV enfeksiyonu gözlenmiş olup, takrolimus kullanan grup ile siklosporin kullanan grup arasında CMV enfeksiyonu açısından da fark saptanmamıştır (p:1.000).

4.3. Yan etki

Çalışmaya alınan hastalarda takrolimus kullanan grupta 7 (%3.5) hastada, siklosporin kullanan grupta 4 (%4.7) hastada diabetes mellitus gelişmiş olup iki grup arasında fark saptanmamıştır (p:0.739). Takrolimus kullanan sadece 1 (%0.5) hastada malignite gelişmiş olup, siklosporin kullanan hastalarda böyle bir komplikasyon görülmemiştir. Takrolimus kullanan grup ile siklosporin kullanan grup arasında malignite gelişimi açısından fark saptanmamıştır (p:1.000).

Siklosporin kullanan 2 (%2.3) hastada kılınma artışı görülürken, takrolimus kullanan hastalarda kılınma artışı görülmemiştir. Kılınma artışı açısından takrolimus kullanan hasta grubu ile siklosporin kullanan hasta grubu arasında fark saptanmamıştır (p:0.090). Siklosporin kullanan 3 (%3.5) hastada diş eti hipertrofisi görülürken,

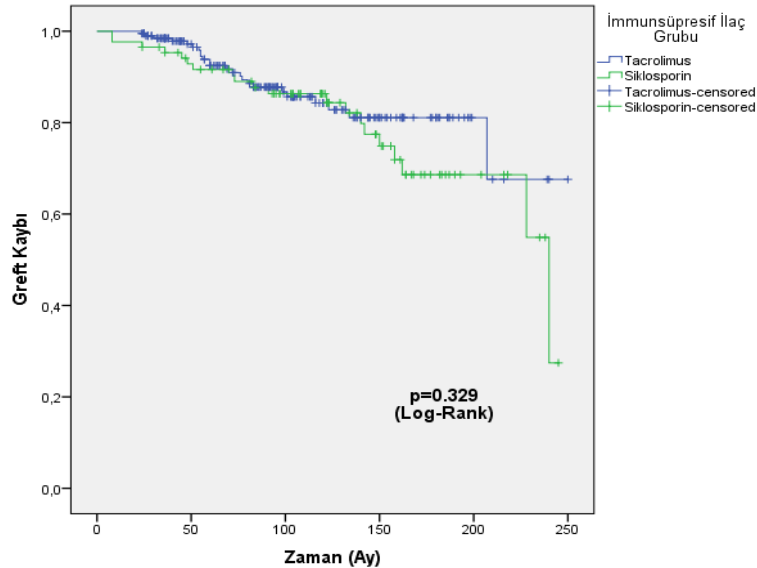
takrolimus kullanan hastalarda diş eti hipertrofisi görülmemiştir. Diş eti hipertrofisi görülme oranı siklosporin kullanan hastalarda takrolimus kullanan hastalara göre yüksek saptanmıştır(p:0.027).

4.4. Greft Kaybı

Çalışmaya alınan takrolimus kullanan 24 hastada, siklosporin kullanan 20 hastada takip süresince greft kaybı olmuştur, siklosporin kullanan 2 hastada akut rejeksiyon sonrası greft kaybı gözlenmiştir. Takrolimus kullanan grupta greft kaybına kadar geçen ortalama süre 211.93 ± 7.98 (%95 CI [196.28-227.59]) ay iken, siklosporin kullanan grupta ise 197.12 ± 8.91 (%95 CI [179.67-214.58]) ay olarak tespit edilmiştir (Tablo 15). Takrolimus ve siklosporin kullanan hasta gruplarında greft kaybı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.329), Kaplan-Meier ile analizi Şekil 4'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Takrolimus ve Siklosporin Kullanan Hasta Gruplarında Greft Kaybının Karşılaştırılması

	Olay	Ortalama Süre	p (Log Rank)
	N	Ay \pm SD (95% CI)	
Takrolimus	24/200	211.93 \pm 7.98 (196.28-227.59)	0.329
Siklosporin	20/86	197.12 \pm 8.91 (179.67-214.58)	



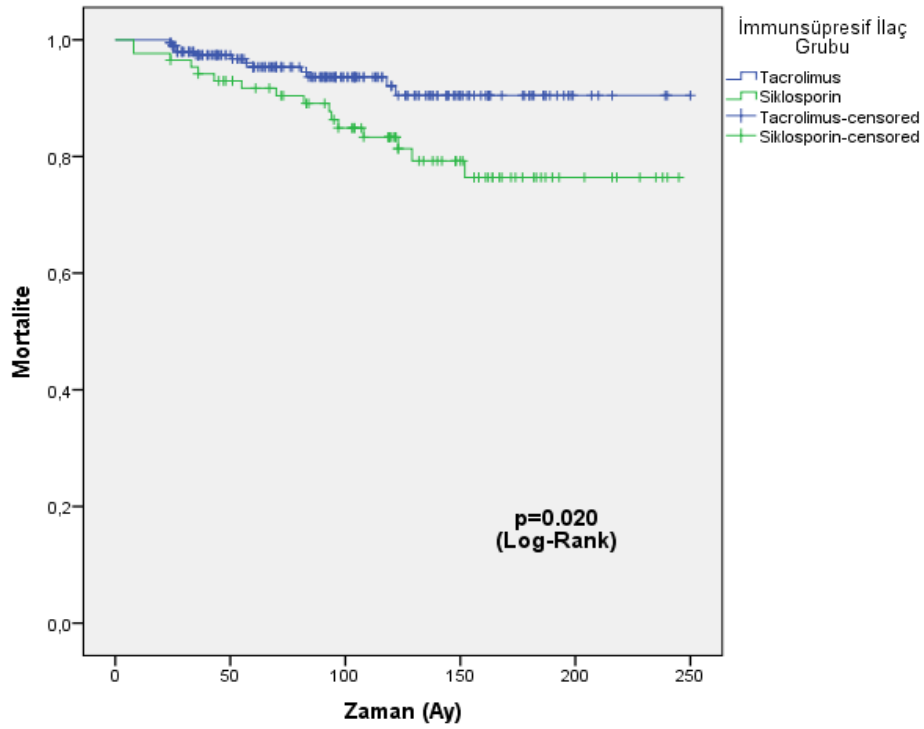
Şekil 4. Kaplan-Meier Analizi ile Takrolimus ve Siklosporin Kullanan Hasta Gruplarında Greft Kaybının Gösterilmesi

4.5. Mortalite

Çalışmaya alınan takrolimus kullanan 12 hasta, siklosporin kullanan 16 hasta exitus olmuştur. Transplantasyon sonrası ortalama süre takrolimus kullanan grupta 233.24 ± 4.76 (%95 CI [223.90-242.57]) ay, siklosporin kullanan grupta 206.80 ± 8.56 (%95 CI [190.02-223.59]) ay olarak tespit edilmiştir. Bu durum istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir ($p:0.020$) (Tablo 16) (Şekil 5).

Tablo 16. Takrolimus ve Siklosporin Kullanan Hasta Gruplarında Mortalite Karşılaştırılması

	Olay N	Ortalama Süre Ay \pm SD (95% CI)	p (Log Rank)
Tacrolimus	12/200	233.24 ± 4.76 (223.90-242.57)	0.020*
Siklosporin	16/86	206.80 ± 8.56 (190.02-223.59)	



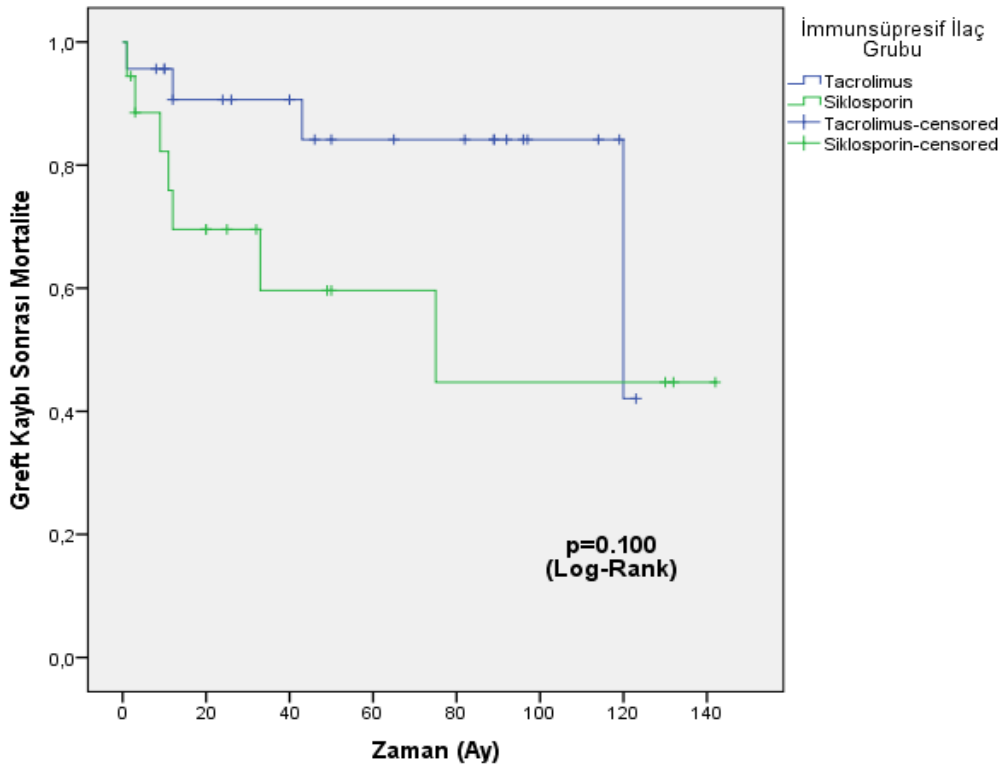
Şekil 5. Kaplan-Meier Analizi ile Takrolimus ve Siklosporin Kullanan Hasta Gruplarında Mortalitenin Gösterilmesi

Çalışmamızda greft kaybı sonrası mortalite durumunu incelediğimizde; takrolimus kullanan grupta 23 greft kaybı gelişen hastadan 4 tanesi exitus olurken,

siklosporin kullanan grupta 18 greft kaybı gelişen hastadan 7 tanesi exitus olmuştur. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır (p:0.100) (Tablo 17) (Şekil 6).

Tablo 17. Takrolimus ve Siklosporin Kullanan Hasta Gruplarında Graft Kaybı Sonrası Mortalite Karşılaştırılması

	Olay	Ortalama Süre	<i>p</i> (Log Rank)
	n	Ay ± SD (95% CI)	
Takrolimus	4/23	105.67 ± 8.51 (88.99-122.34)	0.100
Siklosporin	7/18	80.22 ± 17.01 (46.89-113.56)	



Şekil 6. Kaplan-Meier Analizi ile Takrolimus ve Siklosporin Kullanan Hasta Gruplarında Graft Kaybı Sonrası Mortalitenin Gösterilmesi

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörler tek değişkenli analiz ve çok değişkenli analiz ile incelendi. Siklosporin kullanımı (p:0.024), nakil yaşı (p<0.001), nakil yılı (p:0.002), verici türünün kadavra olması (p:0.023), transplantasyon öncesi diabetes mellitus (p:0.018) ve hipertansiyon (p:0.029) varlığı, transplantasyon sonrası BK virüs (p:0.033) ve CMV (p:0.008)

enfeksiyonları geçirilmesi, transplantasyon sonrası diabetes mellitus gelişmesi (p:0.001), greft sağkalım süresi (p<0.001), glukoz (p<0.001), kreatinin (p<0.001), ürik asit (p:0.037), albümin (p:0.028), HDL seviyeleri (p:0.018), idrarda protein/kreatinin oranı (p:0.007) tek değişkenli analizde mortalite için anlamlı bulunmuştur. Bunlar arasında yapılan çok değişkenli analizde ise mortaliteyi sadece greft sağkalım süresinin etkilediği görülmüştür (HR:0.044 [95%CI:0.006-0.319] (p:0.002)) (Tablo 18).

Tablo 18. Böbrek Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Mortaliteyi Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi

Değişkenler		Tek Değişkenli Analiz				Çok Değişkenli Analiz			
		β	HR	95%CI	p	β	HR	95%CI	P
İlaç Grubu	Tacrolimus	Referans							
	Siklosporin	0,865	2,376	1,118-5,047	0,024*	0,745	2,106	0,262-6,952	0,484
Nakil Yaşı		0,082	1,085	1,050-1,122	<0.001*	0,065	1,067	0,987-1,154	0,102
Nakil Yılı		0,186	1,205	1,072-1,353	0,002*	-0,174	0,840	0,656-1,076	0,168
Cinsiyet	Kadın	Referans				DA			
	Erkek	0,585	1,795	0,727-4,429	0,204				
Verici	Canlı	Referans							
	Kadavra	0,864	2,373	1,124-5,008	0,023*	-0,449	0,638	0,070-5,814	0,691
Nakil Öncesi Diyaliz Süresi		0,001	1,001	0,992-1,011	0,763	DA			
Nakil Öncesi RRT Yöntemi	Preemptif	Referans				DA			
	HD	1,361	3,901	0,913-16,671	0,066				
	PD	1,216	3,374	0,654-17,394	0,146				
Kan Grubu (AB0)	A	Referans				DA			
	B	0,400	1,492	0,531-4,196	0,448				
	0	0,001	1,001	0,428-2,344	0,998				
	AB	0,655	0,520	0,068-3,977	0,528				
Kan Grubu (Rh)	Negatif	Referans				DA			
	Pozitif	1,224	3,400	0,462-25,025	0,230				
DM Durumu	Yok	Referans							
	Var	1,030	2,800	1,189-6,597	0,018*	0,693	2,001	0,021-193,610	0,766
HT Durumu	Yok	Referans							
	Var	0,830	2,294	1,090-4,828	0,029*	-0,682	0,505	0,103-2,470	0,399
KAH Durumu	Yok	Referans				DA			
	Var	-3,041	0,048	0,001-1873,05	0,573				
MMF 2X500 Mg		Referans				DA			

İkinci İmmünoresif Ajan	MMF 2X1000 Mg	0.304	1.355	0.628-2.927	0.439				
	Azotioprin	-11.928	0.001	0.001-0.001	0.978				
	Evorilimus	0.960	2.613	0.589-11.598	0.207				
BK Virüs Enfeksiyonu	Geçirmedi	Referans							
	Geçirdi	1,594	4,924	1,133-21,400	0,033*	3,864	47,666	0,541-4195,821	0,091
CMV Enfeksiyonu	Geçirmedi	Referans							
	Geçirdi	1,621	5,056	1,514-16,882	0,008*	-0,295	0,744	0,026-21,075	0,863
Üriner Sistem Enfeksiyonu	Geçirmedi	Referans							
	Geçirdi	0,671	1,956	0,930-4,113	0,077	DA			
AGE	Geçirmedi	Referans							
	Geçirdi	-0,523	0,593	0,141-2,499	0,476	DA			
Pnömoni	Geçirmedi	Referans							
	Geçirdi	0,803	2,233	0,848-5,876	0,104	DA			
ÜSYE	Geçirmedi	Referans							
	Geçirdi	-0,615	0,540	0,073-3,980	0,546	DA			
Selülit	Geçirmedi	Referans							
	Geçirdi	-3,016	0,049	0,001-6052467	0,751	DA			
Yan Etki DM	Gelişmedi	Referans							
	Gelişti	1,708	5,519	2,086-14,598	0,001*	2,967	19,428	0,492-766,847	0,114
Yan Etki Malignite	Gelişmedi	Referans							
	Gelişti	-3,011	0,049	0,001-119090729	0,785	DA			
Greft Sağkalım Süresi	-0,148	0,862	0,817-0,910	<0,001*	-3,132	0,044	0,006-0,319	0,002*	
Ortalama Hemoglobin	-0,128	0,880	0,708-1,094	0,249	DA				
Glukoz Ortalama	0,016	1,016	1,009-1,023	<0,001*	-0,005	0,995	0,966-1,025	0,753	
Kreatinin Ortalama	1,208	3,345	1,952-5,735	<0,001*	-0,349	0,706	0,103-4,829	0,722	
Ürit Asit Ortalama	0,276	1,318	1,016-1,709	0,037*	1,061	2,890	1,054-7,925	0,039	
Sodyum Ortalama	-0,060	0,941	0,810-1,095	0,434	DA				
Potasyum Ortalama	0,174	1,190	0,441-3,213	0,731	DA				
Magnezyum Ortalama	2,057	7,824	0,589-104,016	0,119	DA				
Kalsiyum Ortalama	0,067	1,069	0,909-1,257	0,422	DA				
Albumin Ortalama	-1,325	0,266	0,081-0,869	0,028*	-0,612	0,542	0,011-26,403	0,757	
PTH Ortalama	0,001	1,001	0,996-1,006	0,734	DA				
D Vitamini Ortalama	-0,038	0,963	0,894-1,037	0,314	DA				
LDL Ortalama	0,002	1,002	0,990-1,014	0,786	DA				
HDL Ortalama	-0,052	0,950	0,910-0,991	0,018*	-0,031	0,969	0,874-1,075	0,551	

Total Kolesterol Ortalama	0,000	1,000	0,990-1,010	0,937	DA			
Proteinüri Ortalama	0,789	2,201	1,240-3,906	0,007*	-0,993	0,371	0,026-5,240	0,463
Sistolik Tansiyon Ortalama	0,015	1,015	0,985-1,047	0,324	DA			
Diastolik Tansiyon Ortalama	-0,006	0,994	0,950-1,039	0,781	DA			
<p>* $p \leq 0.05$ DA: Çok değişkenli analizde dikkate alınmaz, RRT: Böbrek Replasman Tedavisi, HD: Hemodiyaliz, PD: Periton Diyaliz, HbsAg: Hepatit B Yüzey antijeni, HCV: Hepatit C Virüsü, MMF: Mikofenolat Mofetil, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, AGE: Akut gastroenterit, ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu, PTH: Parathormon, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein</p>								

5. TARTIŞMA

Böbrek transplantasyonu SDBY olan hastalarda en etkili tedavi yöntemidir. Hastalar transplantasyon sonrası immünsüpresif tedaviler kullanmaktadır bu tedavilerden günümüzde en sık kullanılanı kalsinörin inhibitörleridir. Biz de çalışmamızda böbrek transplantasyonu sonrası polikliniğimizde takip ettiğimiz kalsinörin inhibitörlerinden takrolimus ve siklosporin kullanan hastaları karşılaştırmayı amaçladık.

Soylu ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı bir çalışmada böbrek transplantasyonu yapılan hastaların %64'ünün erkek cinsiyette olduğu gösterilmiştir (89). Türk Nefroloji Derneğinin yayınladığı raporda da 2021 yılı içinde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda erkek hasta oranı %66.16, kadın hasta oranı %33.84 olarak bildirilmiştir (18). ABD'de yapılan bir çalışmada böbrek transplantasyonu aday listesindeki cinsiyet dağılımı da benzer şekilde %61.5 oranı ile erkek ağırlıktadır (90). Çalışmamızda da böbrek transplantasyonu yapılan 286 hastanın 197'si (%68) erkek, 89'u (%32) kadın olarak tespit edildi. Çalışmamızda toplam sayıda olduğu gibi takrolimus ve siklosporin kullanan gruplarda da erkek hasta sayısı daha fazladır. Diğer çalışmalarla benzer olarak bizim çalışmamızda da erkek cinsiyet oranı yüksek görülmüştür. Aynı şekilde SDBH nedeni ile RRT alan hastaların ağırlıklı olarak erkek cinsiyette olması dikkati çekmektedir (18). Böbrek transplantasyonu yapılan hastaların ağırlıkta erkek cinsiyet olmasında; benzer şekilde SDBH olan hastaların yine erkek cinsiyet ağırlıkta olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Ülkemizde yapılan transplantasyonların çoğu canlı vericiden gerçekleşmektedir (18). Oysaki dünyada gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmaların çoğunda kadavra verici ön plandadır (91). Çalışmamızda canlı vericiden 182 (%63.6), kadavra vericiden 104 (%36.3) böbrek transplantasyonu yapılmıştır. Çalışmamızda da transplantasyonların çoğu canlı vericiden gerçeklemiştir. Sonuç olarak ülkemizde organ bağışının yaygın olmadığı görülmektedir, hastalar preempitif olarak ya da belli bir süre diyaliz tedavileri aldıktan sonra uyumlu akrabalarından nakil yapılmaktadır. Bu durumun ülkemizin geliştirmekte olan ülkeler arasında yer almasından kaynaklı

olabileceği düşünülmüştür, ülkelerdeki gelişmişlik arttıkça organ nakli hakkında bilincin de arttığı düşünülmektedir. Ülkemizde organ bağışının yaygınlaşması için halkın bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Ülkemizde 2021 yılında yapılan böbrek transplantasyonlarında transplantasyon öncesi hastaların %40.15'i hemodiyaliz, %4.30'u ise periton diyalizini kullanırken, %55.55 hasta ise preempitif transplantasyon yapılmıştır (16). Çalışmamızda da hastaların böbrek transplantasyonu öncesi RRT türü değerlendirildiğinde; 187 (%65) hasta hemodiyalizi, 45 (%16) hasta periton diyalizini kullanmıştır. 54 (%19) hasta ise preempitif transplantasyon yapılmıştır. Çalışmamızda da ülkemizdeki verilere benzer şekilde transplantasyon öncesi hemodiyaliz tedavisi kullanımı ilk sırada yer alırken, preempitif transplantasyon 2.sırada, transplantasyon öncesi periton diyaliz tedavisi kullanımı 3. sırada yer almıştır.

Kalsinörin inhibitörlerinin kemik iliği supresyonu yapmadığı için genel olarak anemiye sebep olmadıkları düşünülür. Fakat Winkelmayr ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada mikofenolat mofetil ve takrolimusun bağımsız olarak posttransplantasyonel anemi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca ACE inhibitörü kullanımı ile posttransplantasyonel anemi arasında doza bağlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (92). Goldman ve arkadaşlarının 946 hasta ile yapmış olduğu çalışmada nakil sonrası erken dönemde hemoglobin artışı olmaması greft kaybı ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hemoglobin düşüş ve artışında takrolimus ve siklosporin arasında fark saptanmamıştır (93). Çalışmamızda ortalama hemoglobin değeri takrolimus kullanan hasta grubunda 14.03 ± 1.74 g/dl, siklosporin kullanan hasta grubunda 13.43 ± 1.8 g/dl olarak saptanmıştır. Takrolimus kullanan hasta grubunun ortalama hemoglobin değeri siklosporin kullanan gruba göre yüksek saptanmıştır. Bu yüksekliğin fizyolojik eritropoez artışına sebep olan Erzurum ve çevre illerdeki yüksek rakıma bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Margreiter ve arkadaşlarının 2002 yılında 50 Avrupa merkezinde 560 hastayı kapsayan çalışmalarında serum kreatinin konsantrasyonu takrolimus ve siklosporin kullanan iki grup için de benzer olarak bulunmuştur (86). 2011 yılında hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise takrolimus veya siklosporin tedavilerini alan

hayvanların kreatinin seviyeleri arasında fark görülmemiştir (96). Lim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada siklosporin tedavisinden takrolimus tedavisine geçen hastalar incelenmiştir. Hastaların takrolimusa geçiş sonrası 3. ay ve 6. ayda bakılan kreatinin seviyeleri ile siklosporin tedavisi altındayken bakılan kreatin seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (97). Kramer ve arkadaşlarının böbrek transplantasyonu hastalarında yaptığı çalışmada 7 yıl sonunda ortalama serum kreatinin seviyeleri takrolimus kullanan grupta (n=182) 139 µmol/l (SD ± 56), siklosporin kullanan grupta (n=150) 147 µmol/l (SD ±71) olarak tespit edilmiş olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (98). Bizim çalışmamızda da ortalama kreatinin seviyeleri takrolimus kullanan grupta 1.27±0.37 mg/dL, siklosporin kullanan grupta 1.43±0.59 mg/dL olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak takrolimus kullanan grup ile siklosporin kullanan grup arasında kreatinin seviyesinde fark saptanmamıştır.

Hiperürisemi böbrek transplantasyonu sonrasında sıklıkla gözlenebilen bir laboratuvar bulgusu olup bazı çalışmalarda yüksek serum ürik asit seviyelerinin greft fonksiyonunun ilerleyici bozulmasına ve nihayetinde greft kaybına neden olabileceği belirtilmiştir (99). Malheiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada siklosporin kullanan hastalarda takrolimus kullanan hastalara göre hiperürisemi daha fazla görülmüştür (100). Hohage ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da böbrek fonksiyonlarında bozulma olan 30 hastanın tedavisi siklosporinden takrolimusa geçilerek güncellenmiştir. Tedavi değişiminden 3 yıl öncesi ve 3 yıl sonrası karşılaştırıldığında takrolimus tedavisine geçtikten sonra ürik asit seviyelerinde azalma gözlemlenmiştir (101). Kanbay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise siklosporinden takrolimusa geçişin bir üstünlük göstermediği ve her iki ilacın da benzer şekilde serum ürik asit düzeylerini arttırdığı tespit edilmiştir (102). Yaptığımız çalışmada ortalama ürik asit değeri takrolimus kullanan grupta 6.06±1.18 mg/dL, siklosporin kullanan grupta 6.24±1.36 mg/dL olarak bulunmuş olup, iki grup arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda ortaya çıkan bu sonucun hiperüriseminin greft kaybı üzerinde etkisi olduğunu savunan çalışmalar ile paralellik sağlayabileceği düşünülmektedir. Nitekim çalışmamızdaki her iki grupta kreatinin değerleri ve greft kaybında da ürik asit seviyeleri gibi bir fark olmadığı görülmüştür. Fakat çalışmaya alınan hastaların

kullandığı allopurinol gibi serum ürik asit seviyesini düşürecek ya da diüretik gibi serum ürik asit seviyesini yükseltecek ilaçların kaydedilmemiş olması nedeniyle bu konuda kesin bir yargıya varılamamaktadır.

2019 yılında Kore’de Lim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada siklosporin tedavisinden takrolimus tedavisine geçen hastaların spot idrarda bakılan protein/kreatinin oranı benzer olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda da spot idrarda protein/kreatinin oranı takrolimus kullanan grupta 0.35 ± 0.44 , siklosporin kullanan grupta 0.39 ± 0.4 olarak saptanmış olup, iki grupta da spot idrarda protein/kreatinin oranı literatürle uyumlu olarak benzer bulunmuştur.

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda, aynı böbrek fonksiyon seviyelerinde, transplantasyon yapılmamış hastalardan daha sık elektrolit bozuklukları görülmektedir. Bunun nedeni, rejeksiyon ataklarının veya kalsinörin inhibitörlerinin kullanımının neden olduğu tübüler disfonksiyondur (103). Higgins ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada takrolimus kullanan hastalarda daha fazla hiponatremi ve hiperkalemi geliştiği gözlenmiş (104). Margeiter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da takrolimus kullanan hastalarda hipomagnezemi daha fazla görülmüştür (94). Bizim çalışmamızda takrolimus alan grupta ortalama serum sodyum düzeyi siklosporin alan gruba göre daha yüksek saptanırken, takrolimus alan grupta ortalama serum magnezyum düzeyi ve ortalama serum potasyum düzeyi siklosporin alan gruptan daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızda serum magnezyum düzeyi takrolimus alan grupta daha düşük saptanmış olup Margeiter ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur. Higgins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiponatremi ve hiperkalemi takrolimus alan grupta daha fazla görülmüşken bizim çalışmamızda siklosporin alan grubun ortalama serum sodyum seviyesi daha düşük, ortalama potasyum seviyesi daha yüksek saptanmıştır. Burada hastaların diüretik ve ACE inhibitörü gibi tedavileri not edilmediğinden bu farklılık olmuş olabilir. Ayrıca elektrolit bozuklukları açısından tam olarak iki ilacı karşılaştırmak için daha fazla sayıda hasta ile daha fazla sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Post-transplantasyon erken dönemde fosforun böbrek ile kaybının artmasına bağlı olarak hipofosfatemi, süregelen yüksek PTH yükseklikleri nedeni ile

hiperkalsemi meydana gelebilecek diğer elektrolit bozukluklarıdır. Schaeffner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda serum kalsiyum ve fosfor düzeyi ile hasta sağkalımı arasında ilişki bulunamazken greft sağkalımı ile kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (105). Moore ve arkadaşlarının canlı ve kadavradan böbrek transplantasyonu yapılmış 270 hasta ile prospektif olarak yaptığı bir başka araştırmada ise yüksek serum fosfat ve kalsiyum seviyelerinin böbrek nakli alıcılarında sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Serum fosfat ve serum kalsiyumundaki her 0,1 mmol/L'lik artış, ölüm riskinde sırasıyla %21 ve %22 artışla sonuçlandığı belirtilmiştir. (106). İmmüsupresif ilaçların renal kalsiyum taşınımı ve D vitamini üzerine etkilerinin incelendiği bir hayvan çalışmasında siklosporin ve takrolimus ile tedavi edilen hayvanlarda idrar kalsiyumunda 2 ila 3 kat artış olurken, rapamisin ile tedavi edilenlerde idrar kalsiyum atılımında anlamlı değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada serum kalsiyum ve PTH seviyesinin üç ilaç grubunda da değişmediği; D vitamini ise siklosporin ve takrolimus ile tedavi edilenlerde arttığı, rapamisin ile tedavi edilenlerde değişmediği belirtilmiştir (96). Bizim çalışmamızda da takrolimus kullanan hasta grubu ile siklosporin kullanan hasta grubu arasında kalsiyum, PTH ve D vitamini düzeylerinde fark saptanmamıştır. Ayrıca mortalite için yapılan tek değişkenli analizde kalsiyum, PTH ve D vitamini düzeylerinin mortalite ile ilişkisi bulunmamıştır. Bu konuda daha geniş popülasyonlu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 33 hastanın tedavisi siklosporinden takrolimusa geçilerek güncellenmiştir. Takrolimusa geçtikten sonra 3. ay ve 6. ayda bakılan glukoz değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (97). Hohage ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; böbrek fonksiyonları bozulan siklosporin kullanan 30 hastanın tedavisi takrolimus ile değiştirilmiştir. Tedavi değişiminden 3 yıl öncesi ve 3 yıl sonrası karşılaştırıldığında takrolimus tedavisine geçtikten sonra hastalarda glukozun yükselme eğiliminde olduğu gözlenmiştir fakat bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (101). Kramer ve arkadaşlarının böbrek transplantasyon hastalarında transplantasyondan 7 yıl sonra yaptıkları çalışmada hem insülin hem de oral antidiyabetik ilaç kullanımı ve ayrıca plazma glukoz seviyeleri takrolimus ve siklosporin grupları arasında benzer olarak tespit edilmiştir (98). Çalışmamızda

Hohage ve Kramer'in çalışmalarıyla benzer şekilde takrolimus kullanan hastalar ile siklosporin kullanan hastalar arasında serum glukoz değerinde fark saptanmamıştır.

Kardiyovasküler hastalıklar, böbrek transplant hastalarında ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörü olan hiperlipidemi, transplantasyon sonrası sık görülen bir komplikasyondur. Margreiter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bazal total kolesterol değerleri benzer olan takrolimus ve siklosporin gruplarında 1. ay ve 6. ayda bakılan total kolesterol değerleri karşılaştırılmıştır. Siklosporin grubunda total kolesterol değerleri takrolimus grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (94). Hohage ve arkadaşlarının takrolimus ve siklosporinin kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada; böbrek fonksiyonları bozulan siklosporin kullanan 30 hastanın tedavisi takrolimus ile değiştirilmiştir. Tedavi değişiminden sonra takrolimus kullanan hastaların kolesterol değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (101). Penninga ve arkadaşları kalp transplantasyonlu hastalarda hiperlipidemi için farmakolojik olarak tedavi edilen hastaların sayısını bildiren dört çalışma ve total serum kolesterolünü belirten beş çalışma incelemiştir. Bu çalışmalarda siklosporine kıyasla takrolimus ile tedavi edilen daha az hastanın hiperlipidemi tedavisi aldığı belirtilmiştir (107). Fransa'da yapılan bir çalışmada 12 ay izlenen hastalarda, immünsüpresif tedavi olarak siklosporin kullananlarda LDL düzeyi ve yüksek LDL prevalansı takrolimus kullanan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (108). 2020 yılında yapılan bir çalışmada da takrolimus alan grupta ortalama total kolesterol değeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (109). Jarzembowski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1. yılda bakılan serum kolesterol değeri takrolimus grubunda daha düşük bulunurken, 3. ve 5. yılda bakılan serum kolesterol değerlerinde iki grup arasında fark saptanmamıştır (95). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak LDL ve total kolesterol değerleri siklosporin alan grupta takrolimus alan gruba göre daha yüksek bulunmuştur.

Böbrek transplantasyonu sonrası hastaların %50-90'ında hipertansiyon saptanmaktadır. Kötü kan basıncı kontrolü, metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunmaktadır. Hipertansiyon aynı zamanda greft fonksiyon kaybı ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Sistolik kan basıncı böbrek naklinin takiben yüksek seyrederken, 1 yıl içerisinde azalmaktadır. Nakil hastalarında

hipertansiyon gelişimi için risk faktörleri; nakil öncesi hipertansiyon, siklosporin (daha az takrolimus), kortikosteroidler, organ kalitesinde düşüklük, gecikmiş organ fonksiyonu, kronik allograft hasarı, yüksek vücut kitle indeksi, akut rejeksiyon atakları, rekürren veya denovo glomerülonefrit gelişimi ve nakil böbreğinde renal arter stenoz gelişimi olarak sayılabilir (110). Berber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1. ve 6. ayın sonunda sistolik hipertansiyonun ve 6. ayın sonunda diyastolik hipertansiyonun greft fonksiyon ve sağkalımını anlamlı olarak etkilediği bildirilmiştir. Greftlerini kaybeden veya son kontrollerinde serum kreatinin seviyesi 2 mg/dl'den daha yüksek olan hastaların 1. ve 6. ayın sonunda daha yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı olduğu görülmüştür (111). Yapılan başka bir çalışmada böbrek transplantasyonlu hastalarda evde ve klinikte ölçülen kan basıncı değerleri kıyaslanmıştır. SberroSoussan ve arkadaşları tarafından 87 böbrek transplantasyonlu hastayla yapılan prospektif çalışmada, evde ve klinikte yapılan kan basıncı takipleri arasında %42'lik bir uyumsuzluk olduğu ve bu nedenle evde yapılan kan basıncı takiplerinin daha kabul edilebilir olduğu savunulmuştur (112). 2002 yılında Margreiter ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hipertansiyon oranı takrolimus kullanan grupta %15.7, siklosporin kullanan grupta %23.2 olarak tespit edilmiş olup, siklosporin kullanan grupta daha fazla görüldüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (94). Muirhead ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 60 aya kadar takip süresince takrolimus ve siklosporin kullanan gruplar arasında sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (113). 2020 yılında yapılan bir çalışmada da siklosporin kullanan grupta diyastolik kan basıncı daha yüksek olarak tespit edilmiştir (109). Bizim çalışmamızda ortalama sistolik kan basıncı takrolimus kullanan grupta 128.12 ± 12.34 mm Hg, siklosporin kullanan grupta 131.91 ± 11.59 mm Hg, ortalama diastolik kan basıncı takrolimus grubunda 82.28 ± 8.21 mm Hg, siklosporin grubunda 84.95 ± 7.69 mm Hg olarak saptanmıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak siklosporin kullanan grupta takrolimus kullanan gruba göre diastolik kan basıncı yüksek saptanmıştır.

Enfeksiyonlar, posttransplant hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Bu sebeple enfeksiyonları erkenden saptayıp tedavi etmek çok önemlidir. 2002 yılında Lancet'te yayınlanan Margreiter ve arkadaşlarını yaptığı

çalışmada takrolimus ve siklosporin alan hastaların enfeksiyon oranları benzer olarak bildirilmiş ve en sık üriner sistem enfeksiyonu tespit edilmiştir (94). Abou-jaoude ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da takrolimus kullanan grupta %25.9 siklosporin kullanan grupta %36 oranında enfeksiyon gözlemlenmiş olup iki ilaç grubu arasında fark saptanmamıştır. Yine benzer şekilde her iki grupta da en fazla üriner sistem enfeksiyonu tespit edilmiştir. Bu çalışmada takrolimus alan grupta sadece bakteriyel enfeksiyonlar tespit edilirken siklosporin alan grupta bakteriyel enfeksiyonlara ek olarak viral enfeksiyonlar da tespit edilmiş, bu enfeksiyonlar CMV ye bağlı gastrit olarak bildirilmiştir (114). Kramer ve arkadaşlarının takrolimus ve siklosporini kıyasladıkları çalışmada da ciddi enfeksiyonların görülme oranı sırasıyla %12.7 ve %13.5 olarak tespit edilmiş olup iki ilaç arasında fark saptanmamıştır (98). Çalışmamızda takrolimus kullanan grupta 59 (%29.5) hasta üriner sistem enfeksiyonu, 21 (%10.5) hasta akut gastroenterit, 15 (%7.5) hasta pnömoni, 12 (%6) hasta üst solunum yolu enfeksiyonu, 3 (%1.5) hasta selülit geçirmiştir. Siklosporin kullanan grupta ise 30 (%34.9) hasta üriner sistem enfeksiyonu, 11 (%12.8) hasta akut gastroenterit, 11 (%12.8) hasta pnömoni, 4 (%4.7) hasta üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmiştir. Çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde enfeksiyon açısından 2 grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ve en sık görülen enfeksiyon üriner sistem enfeksiyonu olarak tespit edilmiştir.

Brennan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada takrolimus+mikofenolat mofetil kombinasyonunun siklosporin+mikofenolat mofetil kombinasyonuna göre daha fazla BK virüs enfeksiyonuna neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada takrolimus+mikofenolat mofetil kombinasyonunun takrolimus+azatiopürin kombinasyonuna göre daha fazla BK virüse neden olduğu bildirilmiştir (115). Steubl ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da takrolimus ve mikofenolat mofetil kullanan hastalarda BK virüs enfeksiyonu oranı daha fazla olarak gözlemlenmiştir (116). Yine başka bir çalışmada BK virüs enfeksiyonunun takrolimus+mikofenolat mofetil kombinasyonu alan hastalarda siklosporin+mikofenolat mofetil kombinasyonu alan hastalara göre 2 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (117). Shenagari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise BK virüs saptanmasında takrolimus üstünlüğü gözlenmemiştir, siklosporin tedavisinin de takrolimusa benzer oranda BK virüsüne neden olabileceği

belirtilmiştir (118). Çalışmamızda BK virüs enfeksiyonu takrolimus kullanan hastalarda %3.5 oranında görülürken, siklosporin alan hastalarda %1.2 oranında tespit edildi, iki ilaç grubu arasında fark saptanmadı. Böylece BK virüs için sadece immünsüpresif tedavinin türü değil başka risk faktörlerinin olduğu görülmektedir. Alıcının yaşı, donör türü, verici yaşı, uzamış soğuk iskemi süresi, transplantasyon sırasında üreteral stent yerleştirilmesi diğer risk faktörleri arasında sayılabilir (117,118).

Bataille ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada tacrolimus+mikofenolat mofetil kombinasyonu kullanan hastaların CMV replikasyon riskinin, siklosporin+azatiopürin kombinasyonu kullanan hastalara göre 1.6 kat arttığı belirtilmiştir (119). Bhadauria ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise takrolimus ve siklosporin kullanan hasta grupları arasında fark saptanmamıştır. Bu çalışmada takrolimus kullanan hastalarda % 16.6 oranında, siklosporin kullanan hastalarda % 13.2 oranında CMV enfeksiyonu insidansı saptanmıştır. Ayrıca mikofenolat mofetil ile azatiopürin arasında da fark olmadığı belirtilmiştir (120). Al Atbee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da takrolimus ve siklosporin arasında fark saptanmamıştır (121). Bizim çalışmamızda CMV enfeksiyonu saptanan hastalara baktığımızda ise; takrolimus kullanan grupta %3, siklosporin kullanan grupta %3.5 oranında CMV enfeksiyonu tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarla benzer şekilde takrolimus kullanan grup ile siklosporin kullanan grup arasında CMV enfeksiyonu açısından fark saptanmamıştır.

Böbrek transplantasyonlu hastalarda, rejeksiyonu önlemek amacıyla kullanılan immünsüpresif tedavilerinin önemli yan etkileri vardır. Bunlardan birisi de malignite gelişim sıklığının artmasıdır. Lindelöf ve arkadaşlarının 5356 organ nakilli hasta ile yaptığı çalışmada siklosporin kullanımının cilt kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Özellikle yüksek doz ve uzun süreli kullanımının kanser gelişim riskini daha da arttırdığı belirtilmiştir (87). Berg ve arkadaşlarının organ nakilli hastalar ile yaptığı çalışmada takrolimus ve siklosporin kullanımının cilt kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir (88). Lichtenberg ve arkadaşlarının 2001 ve 2014 yılları arasında böbrek transplantasyonu yapılan ve transplantasyon sonrası kanser gelişen hastalar ile yaptığı çalışmada böbrek transplantasyonundan 6 veya 12 ay sonra 11 ng/mL'nin üzerinde takrolimus düzeyinin olmasının kanser riskini artırdığı gösterilmiştir (89). Campistol

ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece sirolimus tedavisi alan hastaların, siklosporin ile kombine sirolimus tedavisi alanlara kıyasla renal transplantasyondan 5 yıl sonra hem deri hem de deri dışı malignite insidansında azalma olduğu bildirilmiştir (90). Margreiter ve arkadaşlarının takrolimus ve siklosporini karşılaştırdığı çalışmada da 3 malign hastalık vakası: biri siklosporin grubunda (deri karsinomu) ve ikisi takrolimus grubunda (intestinal lenfoma ve tiroid karsinomu) gözlenmiş olup iki ilaç grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (94). Başka bir çalışmada da yine benzer şekilde takrolimus kullanan grup ile siklosporin kullanan grup arasında malignite gelişimi açısından fark saptanmamıştır (122). Çalışmamızda da çalışmaya alınan hastalardan sadece takrolimus kullanan 1 (%0.5) hastada deri karsinomu saptanmıştır. Malignite açısından takrolimus ve siklosporini karşılaştırmak için daha çok sayıda hastanın daha uzun süre takip edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Transplantasyon sonrası diabetes mellitus gelişen hastalar, diabetes mellitus olmayan hastalara göre daha fazla kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye sahiptir. Ayrıca bu durum hastalarda daha kısa greft ömrüne neden olmaktadır (123). Bu sebeple yeni gelişen diabetes mellitus tedavisi önem taşımaktadır. DIRECT çalışmasında transplantasyon sonrası 6. ayda takrolimus alanların %17'sinde ve siklosporin alanların %9'unda diabetes mellitus geliştiği saptanmıştır. Bu nedenle diabetes mellitus gelişmiş transplantasyon hastalarında takrolimustan siklosporine geçiş önerilmektedir. Bu değişiklik %42 hastada düzelmeye sağlamıştır (124). Cheung ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada takrolimus kullanan grubun %26.3'ünde, siklosporin kullanan grubun %15.8'inde transplantasyon sonrası diabetes mellitus gelişmiş olup iki ilaç grubu arasında fark saptanmamıştır (122). Yine aynı şekilde Margreiter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da transplantasyon sonrası diabetes mellitus oranları benzer olarak bildirilmiştir (94). 2018 yılında yapılan bir meta-analizde değerlendirilen 18 çalışmanın sonucuna göre takrolimus tedavisinin transplantasyon sonrası diabetes mellitus geliştirme olasılığı siklosporine göre daha fazla olarak belirtilmiştir (125). Çalışmamızda ise takrolimus kullanan grupta 7 (%3.5) hastada, siklosporin kullanan grupta 4 (%4.7) hastada diabetes mellitus gelişmiş olup iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kozmetik yan etkilerin, özellikle diş eti hipertrofisi ve hirsutizm siklosporin alanlarda daha sık görüldüğü bilinen bir gerçektir (86,91,92) . Bizim çalışmamızda da kozmetik yan etkileri incelediğimizde siklosporin alan 2 hastada kıllanma artışı, 3 hastada diş eti hipertrofisi gözlenmiştir. Takrolimus alan hastalarda kozmetik yan etkiler tespit edilmemiştir.

Margreiter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 6 aylık greft sağkalımı takrolimus ve siklosporin kullanan iki grup arasında benzer olarak bulunmuştur. Tacrolimus kullanan 286 hastanın 15'inde, siklosporin kullanan 271 hastanın 22'sinde greft kaybı tespit edilmiştir. Bu hastaların 27'sinde tedavi alırken greft kaybı gerçekleşirken, 10 tanesinde tedaviyi bırakma sonrası greft kaybı gerçekleşmiştir (94). Kramer ve arkadaşları da 7 yıl sonunda hasta ve greft sağkalımı açısından takrolimus ve siklosporini karşılaştırmıştır. Gözlem süresi boyunca takrolimus grubunda 46 greft, siklosporin grubunda ise 48 greft kaybedilmiş olup iki grup için greft kaybı oranında fark olmadığı bildirilmiştir (98). Başka bir çalışmada da 5 yıllık greft sağkalımı incelenmiş ve her iki grup arasında fark saptanmamıştır. Takrolimus grubu ve siklosporin grubu için 5 yıllık greft sağkalımı sırasıyla %87 ve %73 olarak hesaplanmıştır (122). Charpentier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6 ay boyunca takip edilen hastalarda greft kaybı açısından iki ilaç grubu arasında fark saptanmamıştır (126). Jurewicz'in yapmış olduğu çalışmada ise 6 yıllık takipte, greft sağkalımı siklosporin tedavi grubu ile karşılaştırıldığında takrolimus tedavi grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %60'e karşı %81) (127). 2016 yılında Liu ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde greft kaybı 26 çalışmada incelenmiş, takrolimus ve siklosporin kullanan hastalarda greft kaybı açısından fark saptanmamıştır (128). 2018 yılında yapılan bir meta-analizde ise 18 çalışmada greft kaybı incelenmiş. Bu çalışmalarda takrolimus ile karşılaştırıldığında siklosporin grubunda daha fazla oranda greft kaybı tespit edilmiştir (125). Çalışmamızda takrolimus alan grupta 24 (%12) hastada, siklosporin alan 20 (%2) hastada greft kaybı tespit edilmiş, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Greft kaybı açısından değerlendirmede bizim çalışmamız literatürdeki çoğu çalışma ile benzer sonuç vermiş olup takrolimus ve siklosporin kullanımı arasında fark görülmemiştir.

Charpentier ve arkadaşlarının 30 Avrupa merkezinde, indüksiyon tedavisiz takrolimus başlanan 185 hasta, ATG indüksiyonu sonrası takrolimus başlanan 186 hasta ve ATG indüksiyonu sonrası siklosporin başlanan 184 hasta ile yaptığı çalışmada 6 ay boyunca tahmini hasta sağkalım oranı sırasıyla %97, %98.4, %97 olarak bulunmuş, üç grup arasında fark saptanmamıştır (126). Margreiter ve arkadaşlarının 286 takrolimus kullanan hasta ve 271 siklosporin kullanan hasta ile yaptığı çalışmada transplantasyondan 6 ay sonra hastaların sağkalımı iki ilaç grubu arasında benzer olarak bulunmuştur (94). Jarzembowski ve arkadaşlarının takrolimus kullanan 14 hasta, siklosporin kullanan 21 hasta ile yaptığı çalışmada 1. yılda hasta sağkalımı takrolimus grubu için %86 (12/14) ve siklosporin grubu için %95 (20/21) olarak tespit edilmiş, iki grup arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulunmamıştır. Hasta sağkalımına 3. ve 5. yılda da bakılmış, her iki zamanda da takrolimus grubu için %78.6, siklosporin grubu için %95.2 olarak tespit edilmiş, sağ kalım takrolimus alan grupta azalsada bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (95). Kramer ve arkadaşlarının 286 takrolimus, 271 siklosporin kullanan hasta ile yaptığı çalışmada gözlem süresi boyunca takrolimus grubunda 25 hasta ve siklosporin grubunda 26 hasta exitus olmuştur. 7. yılda hasta sağkalım oranları tedavi grupları arasında benzer olarak tespit edilmiştir (98). Liu ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı meta-analizde mortalite üzerine 27 araştırma incelenmiş, takrolimus kullanan 3245 hastanın 178'i, siklosporin kullanan 2892 hastanın 185'i exitus olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada iki ilaç grubu arasında mortalite oranlarında fark saptanmamıştır (128). Yine benzer şekilde 2018 yılında yapılan bir meta-analizde de takrolimus ve siklosporin arasında mortalite açısından fark saptanmamıştır (125). Bizim çalışmamızda siklosporin alan grupta takrolimus alan gruba göre mortalite oranı yüksek saptanmıştır fakat greft kaybı sonrası mortalite oranlarında iki ilaç grubu arasında fark saptanmamıştır. Siklosporin kullanan grupta transplantasyon öncesi diabetes mellitus hastalığı oranı takrolimus kullanan gruptan yüksek saptanmıştır. Kardiyovasküler risk faktörü olan diabetes mellitus hastalığının siklosporin kullanan grupta fazla olması bu hastaların miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölümlerine daha fazla etki etmiş olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan hastaların ölüm tarihlerine sistemden bakılmış olup, ölüm nedenleri bilinmemektedir. Takrolimus ve siklosporin tedavilerinin mortalite oranlarının karşılaştırılması için

ölüm nedenlerinin de kaydedileceği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Siklosporin tedavisini alan hastaların nakil oldukları yıl ortalaması takrolimus tedavisi alan hastaların nakil oldukları yıl ortalamasından daha düşük bulunmuştur. Siklosporin tedavisinin daha önceki yıllarda kullanılmış olması geçmiş yıllarda kullanılan cerrahi teknikler ve nakil sonrası takip protokolleri gibi faktörlerin de mortalite üzerine etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

2022 yılında Pakfetrat ve arkadaşlarının kreatin yüksekliği nedeni ile böbrek biyopsisi yapılan 352 hasta ile yaptığı çalışmada 1 yıllık ve 5 yıllık greft sağkalım oranları sırasıyla %98.9 ve %68.5, 1 yıllık ve 5 yıllık hasta sağkalım oranları ise sırasıyla %99.7 ve %98.6 olarak saptanmıştır. Hasta sağkalımı tek değişkenli analizde yaşlı hastalarda, diabetlilerde, kadavra vericisi olanlarda (hem 1 yıllık hem de 5 yıllık sağkalım) ve CMV enfeksiyonu olanlarda (5 yıllık sağkalım) anlamlı olarak daha düşük saptanırken; çok değişkenli analizde ise yalnızca CMV enfeksiyonu mortalite için risk faktörü olarak saptanmıştır (129). Jeon ve arkadaşlarının 691 hasta ile yaptığı çalışmada transplantasyon öncesi diabetes mellitus tanısı olan hastaların, nakil öncesi diabetes mellitus tanısı olmayan hastalara kıyasla daha yüksek mortalite oranına sahip olduğunu saptamıştır (130). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tek değişkenli analizde nakil yaşı, verici türünün kadavra olması, transplantasyon öncesi diabetes mellitus ve hipertansiyon varlığı, transplantasyon sonrası BK virüs ve CMV enfeksiyonları geçirilmesi, transplantasyon sonrası diabetes mellitus gelişmesi, greft sağkalım süresi tek değişkenli analizde mortalite için anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise bizim çalışmamızda mortaliteyi greft sağkalım süresinin etkilediği görülmüştür.

Ayar ve arkadaşlarının kadavra vericiden transplantasyon yapılan 186 hasta ile yaptığı çalışmada 1,3 ve 5. yılda hasta sağkalım oranları sırasıyla %95.4, %86.1 ve %75.4 olarak tespit edilmiştir. 1. yılda kardiyovasküler ölüm nedeni (serebrovasküler olaya karşı), siklosporin içeren tedavi (takrolimusa karşı), HD+PD tedavisi (yalnız HD'ye karşı) ve düşük HLA uyumsuzlukları; 3. yılda siklosporin içeren tedavi (takrolimusa karşı), PD (HD'ye karşı), HD+PD tedavisi (yalnızca HD'ye karşı) ve ileri yaş; 5. yılda transplantasyon zamanında ileri yaş, PD (HD'ye karşı) ve siklosporin içeren tedavi (takrolimusa karşı) mortalite için risk faktörleri olarak tespit edilmiştir

(131). Bizim çalışmamızda da transplantasyon yaşı ve siklosporin kullanımı mortaliteyi etkilerken, transplantasyon öncesi diyaliz türü mortaliteyi etkilememiştir. Çalışmamızda HLA uyumları bakılmadığından mortaliteye etkisi açısından yorum yapılamamaktadır. Böbrek transplantasyonlu hastalarda mortaliteye etki eden faktörleri incelemek için daha büyük grupları içeren, daha geniş çaplı ve klinik takip süresi daha uzun çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda takrolimus kullanan 200 hasta ve siklosporin kullanan 86 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özelliklerinde transplantasyon yaşı, cinsiyeti, verici türü, transplantasyon öncesi uygulanan RRT, transplantasyon öncesi diyaliz süresi, KBH etyolojisi ve kan grubu arasında fark saptanmadı. Transplantasyon yapılan yıl incelendiğinde siklosporin kullanan hastaların daha eski yıllarda transplantasyon yapıldıkları, son yıllarda yapılan transplantasyonlarda daha sık olarak takrolimus tedavisi başlandığı gözlemlendi. Hastaların çoğunluğunu her iki grupta da erkeklerin oluşturduğu görüldü. Verici türünde de her iki grupta da canlı verici daha fazla olarak görüldü.

Hastaların kreatinin, ürik asit, spot idrarda protein/kreatinin oranı, kalsiyum, albümin, PTH, D vitamini, glukoz, HDL değerleri iki ilaç grubu arasında benzer olarak saptandı. Siklosporin kullanan hasta grubunda hemoglobin değeri anlamlı olarak daha düşük bulundu. Yine benzer şekilde ortalama serum sodyum değeri de siklosporin kullanan grupta daha düşük olarak tespit edildi. Ortalama serum potasyum ve magnezyum değerleri ise takrolimus kullanan hasta grubunda daha düşük bulundu. Ortalama LDL, total kolesterol değerleri de yine takrolimus grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı. Sistolik kan basıncı açısından iki ilaç grubu arasında fark bulunmazken, diastolik kan basıncı ortalaması siklosporin grubunda daha yüksek olarak tespit edildi.

Çalışmamızda hastaların transplantasyon sonrası enfeksiyon gelişme oranları ve enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış oranları iki ilaç grubu arasında benzer olarak bulundu. Ayrıca en sık görülen enfeksiyon türü iki ilaç grubu içinde üriner sistem enfeksiyonu olarak tespit edildi. Hastaların BK virüs ve CMV enfeksiyonu açısından incelenmesinde de iki ilaç grubu arasında fark saptanmadı.

Hastalarda ilaç yan etkisi olarak gelişen diabetes mellitus oranı iki grup arasında benzer olarak bulundu. Diş eti hipertrofisi ve kıllanma artışı sadece siklosporin kullanan hastalarda gözlemlendi. Çalışmaya alınan hastalar için takrolimus kullanan grupta sadece 1 hastada malignite gelişti.

Çalışmamızda takrolimus kullanan hasta grubu ile siklosporin kullanan hasta grubunun greft kaybı karşılaştırılmasında iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Greft kaybı sonrası mortalite karşılaştırılmasında da iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Fakat hastaların ilaç kullanırken greft kaybı olmadan exitus olması (greft kaybı ile eş zamanlı exitus da bu gruba dahil) durumuna göre hesaplanan mortalitede siklosporin kullanan grupta mortalite daha fazla olarak saptandı.

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda siklosporin kullanımı, nakil yaşı, nakil yılı, verici türünün kadavra olması, transplantasyon öncesi diabetes mellitus ve hipertansiyon varlığı, transplantasyon sonrası BK virüs ve CMV enfeksiyonları geçirilmesi, transplantasyon sonrası diabetes mellitus gelişmesi, greft sağkalım süresi, glukoz, kreatinin, ürik asit, albümin, HDL seviyeleri, idrarda protein/kreatinin oranı tek değişkenli analizde mortalite için anlamlı bulundu. Bunlar arasında yapılan çok değişkenli analizde ise mortaliteyi sadece greft sağkalım süresinin etkilediği görüldü.

Tedavi süresince böbrek fonksiyonu ve greft sağkalımı değerlendirildiğinde iki ilacın birbirlerine üstünlükleri saptanmadı. Yine tedavi süresince gelişen enfeksiyon durumu ve enfeksiyon türleri açısından da iki ilaç arasında fark saptanmadı. Lipid profili ve tansiyon arterial değerlerinde ise takrolimus siklosporine üstün bulundu. Ortalama glukoz değerleri ve ilaç kullanımı sonrası gelişen diabetes mellitus oranları ise iki ilaç grubunda benzer olarak tespit edildi. Yan etki olarak kozmetik yan etkiler siklosporin kullanan hasta grubunda saptandı, bu yan etkiler ilaç değişimine neden olmadı. Mortaliteye birçok faktör etki etmektedir, tüm faktörler birlikte incelendiğinde mortaliteye sadece greft sağkalım süresinin etki ettiği görülmüş olup ilaçlar arasında mortalite açısından üstünlük saptanmadığı öngörülebilir.

Takrolimus ve siklosporin tedavilerinin karşılaştırılmasında daha net yargıya varabilmek için induksiyon tedavisinin ve nakil sonrası kullanılan tüm ilaçların değerlendirmeye alındığı, HLA uyumu gibi nakil öncesi bakılan değerlerin de not edildiği hastaların ölüm durumuna kadar takip edildiği ölüm nedenlerinin bilindiği daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Günümüzde kalsinörin inhibitörlerini etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Her iki ilacın etkinlik ve yan etki profilleri açısından belirgin özellikleri bilinmesine rağmen, bazı çalışmalarda bu özellikler saptanmadığı gibi ters sonuçlar da gözlenmiştir. Örneğin siklosporin kullanan alıcılarda daha sık hipertansiyon görüldüğü çok sayıda çalışma ile kanıtlanmış olmasına rağmen, hiç de azımsanmayacak sayıda çalışmada ise bunun böyle olmadığı, hatta bazı çalışmalarda takrolimus alıcılarında hipertansiyona daha sık rastlanıldığı görülmüştür. Bu tür farklılıkları açıklayacak birçok neden olduğu için (ırksal özellikler, doku uyumu, hastanın tedaviye uyumu gibi...) her transplantasyon merkezi hastalarına en uygun tedavi protokolünü uygulamaya çalışmakta, her transplantasyon merkezinin uyguladığı immunosüpresif tedavi protokolleri arasında farklılıklar olmaktadır. Bu yüzden transplantasyon merkezlerinin takip ettikleri hastalar ile ilgili gözlemlerini, tecrübelerini paylaşıp diğer merkezlere yön gösterecek çalışmalar yapmaları önerilebilir.

KAYNAKÇA

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1): S1-266.
2. 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. *Nep Dial Transp* 2011; 26(6): 1862–71.
3. Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, Stevens LA, Miller ER, Saran R, et al. Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors. *Arch Intern Med* 2008; 168(20): 2268–75.
4. Gondran-Tellier B, Baboudjian M, Lechevallier E, Boissier R. Renal transplantation, for whom, why and how? *Prog Urol* 2020; 30(15): 976–81.
5. Murray J. Interview with Dr Joseph Murray (by Francis L Delmonico). *Am J Transplant* 2002; 2(9): 803–6.
6. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc* 1956; 160(4): 277–82.
7. Goldfarb-Rumyantzev AS, Smith L, Shihab FS, Baird BC, Habib AN, Lin S jui, et al. Role of maintenance immunosuppressive regimen in kidney transplant outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(3): 563–74.
8. Alloway RR, Isaacs R, Lake K, Hoyer P, First R, Helderman H, et al. Report of the American Society of Transplantation conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. *Am J Transplant* 2003; 3(10): 1211–5.
9. Lloveras J. Use of cyclosporine in renal transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36(2 Suppl): 107S-113S.
10. Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. *Artif Organs* 2020; 44(2): 140–52.

11. Farouk SS, Rein JL. The many faces of calcineurin inhibitor toxicity-what the FK? *Adv Chronic Kidney Dis* 2020; 27(1): 56–66.
12. First MR. Clinical application of immunosuppressive agents in renal transplantation. *Surg Clin North Am* 1998; 78(1): 61–76.
13. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158(11): 825–30.
14. Eknoyan G, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 5(1): 3–14.
15. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States renal data system public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2015; 5(1): 2–7.
16. Ateş K, Seyahi N, Koçyiğit İ. Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon registry 2021, T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu; 2022.
17. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürrger O, Heimbürrger H, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Neph* 2001; 13(suppl 1): S28-36.
18. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: Improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66(4) 1310-14.
19. Obert R, Olfe AW, Alarie V, Shby BA, Dgar E, Ilford LM, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23): 1725–30.

20. Øien CM, Reisæter AV, Leivestad T, Dekker FW, Line PD, Os I. Living donor kidney transplantation: the effects of donor age and gender on short- and long-term outcomes. *Transplant* 2007; 83(5): 600–6.
21. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23): 1725–30.
22. Erek E. Ülkemizde Renal Replasman Tedavisinin Maliyet Analizi. In: Arık N, Ateş K, Süleymanlar G, Tonbul Z, Türk S, Yıldız A, editors. *Hekimler için Hemodiyaliz Kaynak Kitabı*. Ankara: Güneş Kitapevi; 2009. p. 507–12.
23. Martínez-Vaquera S, Navarro Cabello MD, López-Andreu M, Jurado JMD, Haad CR, Salas RO, et al. outcomes in renal transplantation with expanded-criteria donors. *Transplant Proc* 2013; 45(10): 3595–8.
24. Bunnapradist S, Danovitch GM. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(5): 890–8.
25. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001;1 Suppl 2:3–95.
26. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI™) conference. *Cli J Am Soc Neph* 2008; 3(2): 471–80.
27. Nieto T, Inston N, Cockwell P. Renal transplantation in adults. *BMJ* 2016; 355.
28. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001; 2: 3–95.

29. Abbud-Filho M, Adams PL, Alberú J, Cardella C, Chapman J, Cochat P, et al. A report of the Lisbon Conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplant* 2007; 83: S1-22.
30. Mulley WR., Kanellis J. Evaluation and Preoperative Management of Kidney Transplant Recipient and Donor. 5th ed. Feehally J, Floege J, Johnson RJ: Elsevier 2015. 1152–1163 p.
31. Kher A, Mandelbrot DA. The living kidney donor evaluation: Focus on renal issues. *Cli J AmSoc Neph* 2012; 7(2): 366–71.
32. Reese PP, Boudville N, Garg AX. Living kidney donation: outcomes, ethics, and uncertainty. *Lancet* 2015; 385(9981): 2003–13.
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3: S1-155.
34. Wagner SJ, Brennan DC. Induction therapy in renal transplant recipients: how convincing is the current evidence? *Drugs* 2012; 72(5): 671–83.
35. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004; 351(26): 2715–29.
36. Taylor AL, Watson CJE, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56(1): 23–46.
37. Koçak H., Dinçkan A., Demirbaş A. Böbrek nakli hastalarında steroid toksisitesi ve mikofenolat mofetil kullanımı. *Türk Nefro Diy ve Transplant Der* 2008; 25–8.
38. Kırkpantur A, Yılmaz MI, Yenicesu M. Renal transplantasyon uygulanan hastalarda immünsupresif tedavinin monitorizasyonu. *Türk Nefro Diy ve Transplant Der* 2009; 35–47.
39. Coskun Yenigun E, Dede F, Koc E. Steroid-free treatment in renal transplantation. *Ist Med J* 2011; 12(4): 181–6.

40. Morales JM. Immunosuppressive treatment and progression of histologic lesions in kidney allografts. *Kidney Int Suppl* 2005; (99): S124-30.
41. Serón D, Moreso F. Preservation of renal function during maintenance therapy with cyclosporine. *Transplant Proc* 2004; 36: S257-60.
42. Smith KD, Wrenshall LE, Nicosia RF, Pichler R, Marsh CL, Alpers CE, et al. Delayed graft function and cast nephropathy associated with tacrolimus plus rapamycin use. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(4): 1037-45.
43. Sabatini S, Ferguson RM, Helderman JH, Hull AR, Kirkpatrick BS, Barr WH. Drug substitution in transplantation: a National kidney foundation white paper. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(2): 389-97.
44. Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant* 2002; 2(9): 807-18.
45. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397(6719): 530-4.
46. Maluccio M, Sharma V, Lagman M, Vyas S, Yang H, Li B, et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplant* 2003; 76(3): 597-602.
47. Pham PTT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Gritsch HA, Pham PCT, Eric TM, et al. Inhibitors of ADAMTS13: a potential factor in the cause of thrombotic microangiopathy in a renal allograft recipient. *Transplant* 2002; 74(8): 1077-80.
48. Chueh SCJ, Kahan BD. Clinical application of sirolimus in renal transplantation: an update. *Transpl Int* 2005; 18(3): 261-77.
49. Kahan BD, Camardo JS. Rapamycin: clinical results and future opportunities. *Transplant* 2001; 72(7): 1181-93.

50. Pham PTT, Pham PCT, Danovitch GM, Ross DJ, Gritsch HA, Kendrick EA, et al. Sirolimus-associated pulmonary toxicity. *Transplant* 2004; 77(8): 1215–20.
51. Luan FL, Hojo M, Maluccio M, Yamaji K, Suthanthiran M. Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplant* 2002; 73(10): 1565–72.
52. Bennett WM. Immunosuppression with mycophenolic acid: one size does not fit all. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(9): 2414–6.
53. Taylor AL, Watson CJE, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56(1): 23–46.
54. Çakır Ü. Posttransplant Erken Dönemde İmmünsüpresif İlaç Yönetimi. In: Türkmen A., editor. *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri*; 2016. p. 51–7.
55. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplant* 2004; 77(2): 166–76.
56. Brennan DC. Faith supported by reason: mechanistic support for the use of polyclonal antibodies in transplantation. *Transplant* 2003; 75(5): 577–8.
57. Gaber AO, First MR, Tesi RJ, Gaston RS, Mendez R, Mulloy LL, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplant* 1998; 66(1): 29–37.
58. Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, Toyoda M, Peng A, Puliyaanda D, et al. Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplant* 2003; 76(4): 631–6.

59. Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoabsorption and rituximab. *Transplant* 2003; 76(4): 730–1.
60. Silkensen JR. Long-Term complications in renal transplantation. *J Am Soc Neph* 2000; 11(3): 582–8.
61. Bemelman FJ, ten Berge RJM. Late complications following renal transplantation. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(23): 1317–21.
62. Akbar SA, Jafri SZH, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complications of renal transplantation. *Radiog* 2005; 25(5): 1335–56.
63. Gunawardena T. Update on Vascular complications after renal transplantation. *Exp Clin Transplant* 2022; 20(4): 333–41.
64. Dimitroulis D, Bokos J, Zavos G, Nikiteas N, Karidis NP, Katsaronis P, et al. Vascular complications in renal transplantation: a single-center experience in 1367 renal transplantations and review of the literature. *Transplant Proc* 2009; 41(5): 1609–14.
65. Eufrásio P, Parada B, Moreira P, Nunes P, Bollini S, Figueiredo A, et al. Surgical complications in 2000 renal transplants. *Transplant Proc* 2011; 43(1): 142–4.
66. Irshad A, Ackerman SJ, Campbell AS, Anis M. An overview of renal transplantation: current practice and use of ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR* 2009; 30(4): 298–314.
67. Souza FCM, Silva MIB, Motta EM, Guimarães SSMS, Souza E, Torres MRSG. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in Brazilian renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39(2): 446–8.
68. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplant* 2006; 82(5): 603–11.
69. Pham PTT, Pham PCT, Danovitch GM. Cardiovascular disease posttransplant. *Semin Nephrol* 2007; 27(4): 430–44.

70. Marcén R. Cardiovascular risk factors in renal transplantation-current controversies. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 Suppl 3: 3-8.
71. Marinella MA. Hematologic abnormalities following renal transplantation. *Int Urol Nephrol* 2010; 42(1): 151–64.
72. Poli D, Antonucci E, Zanazzi M. Hemostatic complications in renal transplantation. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43(7): 742–9.
73. Fishman JA. Infection in renal transplant recipients. *Semin Nephrol* 2007; 27(4): 445–61.
74. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplant* 2005; 79(10): 1277–86.
75. Hirsch HH, Randhawa P. AST infectious diseases community of practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13(4): 179–88.
76. Razonable RR, Humar A. AST infectious diseases community of practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13(4): 93–106.
77. Mohammadi MH, Salarzai M, Parooie F. Neurological complications after renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Ther Apher Dial* 2019; 23(6): 518–28.
78. Morath C. Malignancy in renal transplantation. *Journal of the American Soc Neph* 2004; 15(6): 1582–8.
79. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplant* 2005; 80(2 Suppl): S254-64.
80. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14(8): 508–20.

81. Okumi M. Malignancy after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(1): 1-12.
82. Yılmaz M. Akut Hücresel Rejeksiyon. In: Türkmen A, editor. *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri*; 2016. p65–71.
83. Yelken B. Antikor Aracılı Rejeksiyon. In: Türkmen A, editor. *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri*; 2016. p73–5.
84. Günay ES, Töz H. Böbrek Transplantasyonunda Rejeksiyon. *Türkiye Klinikleri Özel Sayı* 2008; 1: 95–101.
85. Delves PJ, Roitt IM. The immune sistem. Part II. *N Engl J Med* 2000; 343: 108–17.
86. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: A randomised multicentre study. *Lancet* 2002; 359(9308): 741–6.
87. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000; 143(3): 513–9.
88. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(1): 1–20.
89. Lichtenberg S, Rahamimov R, Green H, Fox BD, Mor E, Gafter U, et al. The incidence of post-transplant cancer among kidney transplant recipients is associated with the level of tacrolimus exposure during the first year after transplantation. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(7): 819–26.
90. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early ciclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(2): 581–9.
91. Krämer BK, Montagnino G, Krüger B, Margreiter R, Olbricht CJ, Marcen R, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin-A in renal

- transplantation: 7-Year observational results. *Transplant Int* 2016; 29(3): 307–14.
92. Winkelmayr WC, Kewalramani R, Rutstein M, Gabardi S, Vonvisger T, Chandraker A. Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(5): 1347–52.
 93. Goldman S, Schechter A, Steinmetz T, Agur T, Shepshelovich D, Gafter-Gvili A, et al. Absence of hemoglobin increase is associated with reduced graft survival after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2022; 36(5): e14602.
 94. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: A randomised multicentre study. *Lancet* 2002; 359(9308): 741–6.
 95. Jarzembowski T, Panaro F, Raofi V, Dong G, Testa G, Sankary H, et al. Long-term results of a prospective randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine in African-American recipients of primary cadaver renal transplant. *Transpl Int* 2005; 18(4): 419–22.
 96. Lee CT, Ng HY, Lien YH, Lai LW, Wu MS, Lin CR, et al. Effects of cyclosporine, tacrolimus and rapamycin on renal calcium transport and vitamin D metabolism. *Am J Nephrol* 2011; 34(1): 87–94.
 97. Lim JH, Hwang I, Cho JH, Kwon E, Jung HY, Choi JY, et al. Impact of conversion from cyclosporine to tacrolimus on glucose metabolism and cardiovascular risk profiles in long-term stable kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2019; 51(8): 2697–703.
 98. Krämer BK, Montagnino G, Krüger B, Margreiter R, Olbricht CJ, Marcen R, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin-A in renal transplantation: 7-Year observational results. *Transplant International* 2016; 29(3): 307–14.
 99. Perico N, Codreanu I, Caruso M, Remuzzi G. Hyperuricemia in kidney transplantation. *Contrib Nephrol* 2005; 147: 124–31.

100. Malheiro J, Almeida M, Fonseca I, Martins LS, Pedroso S, Dias L, et al. Hyperuricemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplant Proc* 2012; 44(8): 2369–72.
101. Hohage H, Hillebrandt U, Welling U, Zeh M, Heck M, Gerhardt UW, et al. Cyclosporine and tacrolimus: influence on cardiovascular risk factors. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 1036–8.
102. Kanbay M, Akcay A, Huddam B, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, et al. Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37(7): 3119–20.
103. De Waele L, Van Gaal PJ, Abramowicz D. Electrolytes disturbances after kidney transplantation. *Acta Clin Belg* 2019; 74(1): 48–52.
104. Higgins R, Ramaiyan K, Dasgupta T, Kanji H, Fletcher S, Lam F, et al. Hyponatraemia and hyperkalaemia are more frequent in renal transplant recipients treated with tacrolimus than with cyclosporin. Further evidence for differences between cyclosporin and tacrolimus nephrotoxicities. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(2): 444–50.
105. Schaeffner ES, Födinger M, Kramar R, Sunder-Plassmann G, Winkelmayr WC. Prognostic associations of serum calcium, phosphate and calcium phosphate concentration product with outcomes in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2007; 20(3): 247–55.
106. Moore J, Tomson CR v, Tessa Savage M, Borrows R, Ferro CJ. Serum phosphate and calcium concentrations are associated with reduced patient survival following kidney transplantation. *Clin Transplant* 2011; 25(3): 406–16.
107. Penninga L, Møller CH, Gustafsson F, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(12): 1177–87.

108. Deleuze S, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Swarcz I, Cristol JP, et al. New onset dyslipidemia after renal transplantation: is there a difference between tacrolimus and cyclosporine? *Transplant Proc* 2006; 38(7) :2311–3.
109. Azizzadeh L, Fazeli SA, Hashemian F, Dehghani S, Ahmadi SS, Pourmand G. Early conversion to tacrolimus vs cyclosporine continuation in normally functioning kidney allograft: a single-center study. *Iran J Pharm Res* 2020; 19(3): 556–71.
110. Opelz G, Döhler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005; 5(11): 2725–31.
111. Berber I, Aydin C, Yigit B, Kara VM, Yildar M, Duzyol C, et al. Blood pressure and graft outcome in renal transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 997–8.
112. Sberro-Soussan R, Rabant M, Snanoudj R, Zuber J, Bererhi L, Mamzer MF, et al. Home and office blood pressure monitoring in renal transplant recipients. *J Transplant* 2012.
113. Muirhead N, House A, Hollomby DJ, Jevnikar AM. A comparison between cyclosporine and tacrolimus-based immunosuppression for renal allografts: renal function and blood pressure after 5 years. *Transplant Proc* 2003; 5(7): 2391–4.
114. Abou-Jaoude MM, Ghantous I, Almawi WY. Tacrolimus (FK506) versus cyclosporin A microemulsion (Neoral) maintenance immunosuppression: effects on graft survival and function, infection, and metabolic profile following kidney transplantation (KT). *Mol Immunol* 2003; 39(17–18): 1095–100.
115. 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; 5(3): 582–94.
116. Steubl D, Baumann M, Schuster T, Fischereeder M, Krämer BK, Heemann U, et al. Risk factors and interventional strategies for BK polyomavirus infection after renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 2012; 46(6): 466–74.

117. Höcker B, Schneble L, Murer L, Carraro A, Pape L, Kranz B, et al. Epidemiology of and risk factors for bk polyomavirus replication and nephropathy in pediatric renal transplant recipients: an international certain registry study. *Transplant* 2019; 103(6): 1224–33.
118. Shenagari M, Monfared A, Eghtedari H, Pourkazemi A, Hasandokht T, Khosravi M, et al. BK virus replication in renal transplant recipients: Analysis of potential risk factors may contribute in reactivation. *J Clin Virol* 2017; 96: 7–11.
119. Bataille S, Moal V, Gaudart J, Indreies M, Purgus R, Dussol B, et al. Cytomegalovirus risk factors in renal transplantation with modern immunosuppression. *Transpl Infect Dis* 2010; 12(6): 480–8.
120. Bhadauria D, Sharma RK, Kaul A, Prasad N, Gupta A, Gupta A, et al. Cytomegalovirus disease in renal transplant recipients: a single-center experience. *Indian J Microbiol* 2012; 52(3): 510–5.
121. Al Atbee MYN, Tuama HS. Cytomegalovirus infection after renal transplantation. *J Med Life* 2022; 15(1): 71–7.
122. Cheung CY, Chan HW, Liu YL, Chau KF, Li CS. Long-term graft function with tacrolimus and cyclosporine in renal transplantation: Paired kidney analysis. *Nephrol* 2009; 14(8): 758–63.
123. Pham PTT, Pham PMT, Pham SV, Pham PAT, Pham PCT. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 175–86.
124. Therasse A, Wallia A, Molitch ME. Management of post-transplant diabetes. *Curr Diab Rep* 2013; 13(1): 121–9.
125. Azarfar A, Ravanshad Y, Mehrad-Majd H, Esmaeeli M, Aval SB, Emadzadeh M, et al. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018; 29(6): 1376–85.

126. Charpentier B. European tacrolimus vs microemulsified cyclosporin study group. A three arm study comparing immediate tacrolimus therapy with ATG induction therapy followed by either tacrolimus or cyclosporine in adult renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002; 34(5): 1625–6.
127. Jurewicz WA. Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 Suppl 1: 7-11.
128. Liu JY, You RX, Guo M, Zeng L, Zhou P, Zhu L, et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: a meta-analysis and economics evaluation. *Am J Ther* 2016; 23(3): 810-24.
129. Pakfetrat M, Malekmakan L, Jafari N, Sayadi M. Survival rate of renal transplant and factors affecting renal transplant failure. *Exp Clin Transplant* 2022; 20(3): 265–72.
130. Jeon JY, Kim SJ, Ha KH, Park JH, Park B, Oh CK, et al. Trends in the effects of pre-transplant diabetes on mortality and cardiovascular events after kidney transplantation. *J Diabetes Investig* 2021; 12(5): 811–8.
131. Ayar Y, Ersoy A, Ocakoglu G, Yildiz A, Oruc A, Soyak H, et al. Risk factors affecting graft and patient survivals after transplantation from deceased donors in a developing country: a single-center experience. *Transplant Proc* 2017; 49(2): 270–7.