

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

**MTOR İNHİBİTÖRÜ KULLANAN RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA
İLAÇ YAN ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr Sabir İSRAFILOV
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç Dr Tolga YILDIRIM

ANKARA
2019

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda eğitim aldığım süre boyunca ve tezimin her aşamasında bana yol gösteren ve destek olan tez danışmanım Doç. Dr. Tolga YILDIRIM'a, tez yazım sürecindeki desteği ve katkıları için Uzm. Dr. Cebayıl CEBRAYILOV ve Uzm. Dr. Ceren ÖNAL ve arkadaşım Dr. Rıza Can KARDAŐ'a ve son olarak hayatımın her aşamasında ve çalışmam boyunca bana destek olan aileme ve eşime teşekkür ederim.

ÖZET

İSRAFİLOV S, mTOR İnhibitörü Kullanan Renal Transplantasyon Hastalarında İlaç Yan Etkilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2019.

Son dönem böbrek hastalığının en ideal tedavi yöntemi böbrek naklidir. Tek yumurta ikizleri hariç pratik olarak tüm böbrek allogreft alıcılarına immünosüpresif tedavi uygulanır. Böbrek nakil hastalarında uzun dönemde greft fonksiyonları üzerine olumlu etkilerinden dolayı mTORi'leri son dönemlerde seçili hastalarda daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. mTORi'leri her ne kadar böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etki gösterse de yan etkileri nedeni ile hastaların önemli bir kısmında ilacın bırakılması gerekmektedir. Çalışmamızda mTORi'lerinin böbrek nakli hastalarında etkinliğinin ve yan etkilerinin retrospektif değerlendirilmesi planlanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim dalında takip edilen ve takiplerinin her hangi bir döneminde mTOR inhibitörü kullanan 154 böbrek nakli alıcısının verileri değerlendirildi. mTOR inhibitörü başlama anında kreatinin 1,53 [0,61-4,04] mg/dL, GFH 50 [15-135] ml/dak, proteinüri 168 [19-4100] mg/gün değerleri ile altmışıncı aydaki kreatinin 1,35 [0,70-4,73] mg/dL, GFH 63 [10-110] ml/dak, proteinüri 297 [76-1146] mg/gün karşılaştırıldığında altmışıncı aydaki kreatinin daha düşük ($p=0,012$), GFH ($p=0,004$) ve proteinürinin ($p<0,001$) daha yüksek olduğu görüldü. Sirolimus grubunda 29 (%53,7) hasta, everolimus grubunda 32 (%32,0) hastada tedaviyi kesmek gerekmiş olup sirolimus grubunda tedavi kesme oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,009$). Toplamda 46 (%29,9) hastada proteinüri, 62 (%40,3) hastada kemik iliği supresyonu, 32 (%20,8) hastada hiperlipidemi gelişmişti. Gruplarda proteinüri ($p=0,07$), kemik iliği supresyonu ($p=0,142$), hiperlipidemi ($p=0,07$) ve rejeksiyon ($p=0,11$) açısından anlamlı fark bulunmadı. mTORi kesilme nedeni olarak %42,6 oranla ilk sırada proteinüri saptandı. %76,6 hastanın fonksiyone böbrek ile yaşamına devam ettiği saptandı. Everolimus (%86,0) grubunda sirolimus (%59,3) grubuna kıyasla fonksiyone böbrek ile yaşamına devam eden hasta sayısı daha fazlaydı. ($p<0,001$). Sonuç olarak mTORi'leri böbrek fonksiyonu üzerine olumlu etkileri olsa da toleransları düşük ilaçlar olarak gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, mTOR inhibitörleri, etkinlik, yan etki

ABSTRACT

ISRAFILOV S, Retrospective Evaluation of Drug Side Effects in Renal Transplant Patients Receiving mTOR Inhibitors. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2019.

Renal transplantation is the ideal treatment modality for end stage renal disease. Immunosuppressive therapy is practically applied to all kidney allograft recipients except for identical twins. Because of its positive effects on graft functions in renal transplant patients in the long term, recently mTORi usage increased in renal transplant recipients. Although mTORi have a positive effect on renal function, a significant number of patients had to discontinue the drug due to side effects. In this retrospective study, we aimed to evaluate the efficacy and side effects of mTORi in renal transplant patients. Data of 154 renal transplant recipients who were followed in the Nephrology Department of Hacettepe University Faculty of Medicine and who had used any type of mTOR inhibitor at any period of their follow-up were evaluated. Creatinine at the time of initiation of mTOR inhibitor was 1.53 [0.61-4.04] mg/dL, GFR was 50 [15-135] ml /min, proteinuria was 168 [19-4100] mg/day. Creatinine was 1,35. [0.70-4.73] mg/dL, GFR was 63 [10-110] ml/min, proteinuria was 297 [76-1146] mg/day. Creatinine was significantly lower ($p = 0.012$); GFR ($p = 0.004$) and proteinuria ($p < 0.001$) were significantly higher at month 60. Twenty-nine (53.7%) patients in the sirolimus group and 32 (32.0%) patients in the everolimus group discontinued treatment ($p = 0.009$). A total of 46 (29.9%) patients had proteinuria, 62 (40.3%) patients had bone marrow suppression and 32 (20.8%) patients had hyperlipidemia. There were no significant differences in proteinuria ($p = 0.07$), bone marrow suppression ($p = 0.142$), hyperlipidemia ($p = 0.07$) and rejection ($p = 0.11$). Proteinuria was the most common cause of mTORi discontinuation with a rate of 42.6%. It was found that 76.6% of the patients' grafts were still functional at the end of follow-up period. In the Everolimus group, the number of patients living with functional kidney was higher than the sirolimus (86% vs. 59.3%, respectively; $p < 0.001$).

Key words: Adverse effects, efficacy, kidney transplantation, mTOR inhibitors

İÇİNDEKİLER TABLOSU

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER TABLOSU	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Kronik Böbrek Hastalığı.....	3
2.2 Kronik Böbrek Hastalığı Sıklığı	5
2.3 Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi	7
2.4 Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisi	7
2.4.1 Geri Dönüşümlü Böbrek Yetmezliği Nedenlerinin Tedavisi	7
2.4.2 Böbrek Yetmezliğinin İlerlemesini Önleme veya Yavaşlatma	8
2.4.3 Böbrek Yetmezliğinin Komplikasyonlarının Tedavisi.....	9
2.5 Son Dönem Böbrek Hastalığı ve Renal Replasman Tedavisi	11
2.6 Böbrek Nakli ve İmmunosüpresif Tedavi	12
2.6.1 Böbrek Naklinde İndüksiyon Tedavisi	13
2.6.2 Böbrek Naklinde Rejeksiyon Tedavisi	14
2.6.3 Böbrek Naklinde İdame Tedavi	15
2.7 mTOR İnhibitörleri.....	18
2.7.1 Antimetabolik Ajanların Yerine mTOR İnhibitörlerinin Kullanımı	19
2.7.2 Kalsinörin İnhibitörlerinin Yerine mTOR İnhibitörlerinin Kullanımı	20
2.7.3 Kalsinörin İnhibitörleri ile Birlikte mTOR İnhibitörü Kullanımı.....	21
2.7.4 mTOR İnhibitörlerinin Yan Etkileri	22
3 BİREYLER VE YÖNTEM.....	26
3.1 Hasta Seçimi.....	26
3.2 Verilerin toplanması	26
3.3 Verilerin değerlendirilmesi.....	26
3.4 İstatistiksel Analiz	27

4	BULGULAR	28
4.1	Tüm Hasta Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri.....	28
4.2	mTOR İnhibitör Tipine Göre Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	29
4.3	Tüm Hasta Grubunun mTOR İnhibitörü Başlanma Sırasındaki Klinik Parametreleri ve Laboratuvar Sonuçları.....	30
4.4	mTOR İnhibitör Tipine Göre mTOR İnhibitörü Başlanma Sırasındaki Klinik Parametreler ve Laboratuvar Sonuçları	32
4.5	mTOR İnhibitörlerinin Başlanma Nedenleri.....	34
4.6	Tüm Hasta Grubunda mTOR İnhibitörü Başlandıktan Sonra Diğer İmmüno-supressif Tedavilerde Yapılan Değişiklikler	35
4.7	mTOR İnhibitör Tipine Göre mTOR İnhibitörü Başlandıktan Sonra Diğer İmmüno-supressif Tedavilerde Yapılan Değişiklikler	36
4.8	Tüm Hasta grubunda mTORi Kullanımı Süresince Laboratuvar Parametreleri... ..	37
4.9	mTORi Tipine Göre Kullanım Süresince Laboratuvar Parametreleri.....	39
4.10	mTOR İnhibitörlerinin Kesilme Nedenleri ve Yan Etkileri	42
4.11	Hastaların Prognozu	44
5	TARTIŞMA	45
6	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	56
7	KAYNAKÇA	58

EK-1 ETİK KURUL ONAYI

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACR	Albumin/Kreatinin Oranı
AER	Albumin Eksresyon Hızı
ANCA	Antinötrofilik Sitoplazmik Antikor
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokörü
AT II	Anjiyotensin II
BUN	Kan Üre Nitrojeni
CRP	C Reaktif Protein
CsA	Siklosporin A
DM	Diyabetes Mellitus
DSA	Donör Spesifik Antijen
FSGS	Fokal Segmental Glomeruloskleroz
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD	Hemodiyaliz
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HLA	Human Lökosit Antijen
HT	Hipertansiyon
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KAN	Kronik Allograft Nefropatisi
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO	Böbrek Hastalığının Küresel Sonuçların İyileştirilmesi
KNI	Kalsinörin İnhibitörleri
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
m-TOR	Mamalian Target of Rapamisin
PD	Periton Diyalizi
PRA	Panel Reaktif Antikor
RRT	Renal Replasman Tedavisi
RAAS	Renin Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
SD	Standart Derivasyon
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SS	Standart Sapma
TIN	Tubulointerstisyel Nefrit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. 2017`de Yapılan RRT Oranı.....	5
Şekil 2.2. Yıllara Göre RRT Uygulanan SDBY Hastalarının İnsidansı ve Prevalansı	6
Şekil 2.3. Yıllara Göre RRT Yapılan Hastaların Sayısı	6

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığına Yol Açan Nedenler	3
Tablo 2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Glomerüler Filtrasyon Hızına Göre Evrenmesi.....	4
Tablo 2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Albüminüri Düzeyine Göre Evrenmesi.....	4
Tablo 2.4. Ülkemizde 2017 Yıl Sonu İtibarıyla Kronik HD Programındaki Hastaların Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı	7
Tablo 2.5. Alıcının İmmunolojik Riskinin Belirlenmesi: Panel Reaktif Antikor	13
Tablo 2.6. Alıcının İmmunolojik Riskinin Belirlenmesi: Donör Spesifik Antikor	13
Tablo 4.1. Tüm Hasta Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri	28
Tablo 4.2. Tüm Hasta Grubunda SDBH'na Yol Açan Nedenler	29
Tablo 4.3. mTORi Tipine Göre Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	30
Tablo 4.4. mTORi Tipine Göre SDBH'na Yol Açan Nedenler	30
Tablo 4.5. Tüm Hasta Grubunun mTORi Başlanmadan Önce Yapılan Biyopsi ve Ortanca Başlanma Zamanı	31
Tablo 4.6. Tüm Hasta Grubunun mTORi Başlamadan 1 ay Önce ve Başlanma Sırasında Laboratuvar Değerleri.....	31
Tablo 4.7. mTORi Tipine Göre mTORi Başlanmadan Önce Yapılan Biyopsi ve Ortanca Başlanma Zamanı	32
Tablo 4.8. mTORi Tipine Göre mTORi Başlanmadan 1 ay Önce Laboratuvar Değerleri.....	33
Tablo 4.9. mTORi Tipine Göre mTORi Başlama Sırasında Laboratuvar Değerleri	34
Tablo 4.10. mTORi`lerinin Başlanma Nedenleri.....	35
Tablo 4.11. mTORi Başlandıktan Sonra Diğer İmmüno-supressif Tedavilerde Yapılan Değişiklikler	36
Tablo 4.12. mTORi Başlandıktan Sonra Diğer İmmüno-supressif Tedavilerde Yapılan Değişiklikler	37
Tablo 4.13. Tüm Hasta Grubunun mTORi Başlama Sırasında ve 1. Ayda Laboratuvar Değerleri	38

Tablo 4.14. Tüm hasta Grubunun 5 Yıllık İzlemlerindeki Laboratuvar Değerleri	39
Tablo 4.15. mTORi Tipine Göre 1. Ayda Laboratuvar Parametreleri	40
Tablo 4.16. mTORi Tipine Göre Hastaların 12.Ayın Sonunda Laboratuvar Değerleri	41
Tablo 4.17. mTORi Tipine Göre Hastaların Altmışınıcı Ay Sonunda Laboratuvar Değerleri.	41
Tablo 4.18. Hastalarda mTORi Kesilme Nedenleri	43
Tablo 4.19. Hastalarda mTORi Yan Etkileri	44
Tablo 4.20. Hastaların Prognozu.....	44

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünya çapında yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) derneği, KBH'yi üç aydan uzun süre mevcut olan böbrek yapısının veya fonksiyonunun bozukluğu olarak tanımlamıştır. KBH prevalansı, çeşitli çevresel, etnik, sosyoekonomik farklılıklar nedeniyle dünyanın farklı yerlerinde oldukça değişkendir. Genel olarak toplumda %10 civarında KBH sıklığı olduğu düşünülmektedir. 2010 yılında Türkiye'de yapılan CREDIT (A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey) çalışmasında, Türk toplumunda KBH prevalansı %15,7 olarak bildirilmiştir [1]. KBH dünya çapında sağlık sistemlerine büyük bir maliyet yükü oluşturmaktadır.

KBH'nin en ileri aşaması olan son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişen hastalarda kaybedilen böbrek fonksiyonlarını yerine koyma şeklinde tanımlanabilecek renal replasman tedavileri (RRT) gündeme gelir. Hemodiyaliz (HD), periton diyalizi ve böbrek nakli uygulanabilecek RRT seçenekleridir. Bununla birlikte RRT seçenekleri arasında ideale en yakını böbrek nakli olarak değerlendirilir.

Amerikan Ulusal Böbrek Vakfı (NKF) verilerine bakıldığında, 2014 yılı içinde Amerika'da yapılan toplam 17107 böbrek naklinin 11570'i (%67,6) kadavradan, geri kalan 5537'si ise canlı vericiden yapılmıştır. Türk Nefroloji Derneği'nin 2017 yılsonu verilerinde ise, Türkiye'de 2017 yılında 2649 canlı vericiden, 693 kadavra vericiden, toplamda 3342 böbrek nakli yapılmıştır [2]. Bu rakamlar Türkiye'de kadavra vericiden yapılan nakil sayısının istenilen rakamlara ulaşmadığını göstermektedir.

İmmünsüpressif ilaçların olmadığı böbrek naklinin yapılmaya başlandığı ilk dönemlerde başarılı nakiller yalnızca tek yumurta ikizlerinde yapılabilmekteydi. Zamanla geliştirilen immünsüpressif ilaçların kullanıldığı kişiye özgü tedavi protokolleri sonucunda, son dönemlerde böbrek nakli sonrası hasta ve graft sağ kalımında anlamlı sayılabilecek sonuçlara ulaşılmıştır.

Günümüzde böbrek nakli sonrası idame tedavide klasik olarak kortikosteroid, kalsinörin inhibitörü (KNİ) ve bir antimetabolitten oluşan üçlü kombinasyon uygulanmaktadır. Bununla beraber son dönemlerde, immünsüpressif ve antiproliferatif etkileri nedeniyle, mammalian target of rapamycin (memeli Rapamisin hedefi – mTOR) inhibitörleri yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. mTOR inhibitörleri geniş kullanım alanına sahiptir. Bu ilaçlar böbrek nakli dışında farklı kanser türlerinde (meme kanseri, nöroendokrin tümörler, renal hücreli kanser, timoma), diğer solid organ transplantasyonlarının sonrasında (karaciğer, akciğer, kalp), Waldenström makroglobulinemisi, tuberoskleroz kompleks ile ilişkili anjiyomiyolipomlarda kullanılmaktadır [3-8].

mTOR inhibitörü olarak önce sirolimus kullanılmaya başlanmış daha yakın bir dönemde ise everolimus klinik kullanıma girmiştir. mTOR inhibitörlerinin kullanımının yaygınlaşması ile önemli yan etkilerinin olduğu gözlemlenmiştir. Bu ilaçların en sık görülen yan etkileri nefrotoksisite (yeni gelişen proteinüri veya mevcut proteinüri düzeyinde artış), yara iyileşmesinde gecikme, hiperlipidemi, hiperglisemi, sitopeni, pnömoni, stomatit ve lenfoseldir [9].

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji bölümünde takip edilen ve mTOR inhibitörü kullanan renal transplantasyon hastalarında ilaç yan etkilerinin retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

KBH tanımı altta yatan sebep ne olursa olsun üç ay veya daha fazla süre ile glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'nın 60 mL/dak/1,73m²'nin altında olması veya üç ay veya daha fazla süre ile GFH'den bağımsız olarak böbrekte objektif bir hasar belirteci olması olarak ifade edilmektedir. Bu belirteçler arasında proteinüri, idrar sediment anormallikleri, tübüler bozukluklara bağlı anormallikler, histolojik olarak saptanmış anormallikler, görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler ve böbrek nakli öyküsü yer alır [10]. Ülkemizde KBH prevalansı %15,7 olarak bildirilmiş [1].

KBH'nın etiyojisinde en sık görülen hastalık diyabettir. Tablo 2.1`de KBH`ya yol açabilecek nedenler toplu olarak gösterilmiştir.

KDIGO 2012 yılında yayınlandığı kılavuzunda KBH evrelemesinde GFH ve albuminüri düzeyini kullanmayı önermiştir (Tablo 2.2 ve Tablo 3.3).

Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığına Yol Açan Nedenler

	Böbreği etkileyen sistemik hastalıklar	Primer böbrek hastalıkları
Glomerüler hastalıklar	Diyabet, otoimmün sistemik hastalıklar, enfeksiyonlar, kanserler, ilaç kullanımı	Diffüz, fokal ve kresentik glomerulonefrit, membranöz nefropati, FSGS, minimal değişim hastalığı
Tübülointerstisyel hastalıklar	Sistemik enfeksiyonlar, otoimmün sistemik hastalıklar, sarkoidoz, kanserler, ilaç kullanımı, toksinler	nefrolitiazis, üriner sistem enfeksiyonları, obstruktif patolojiler
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon, ateroskleroz, iskemi, kolesterol embolisi, vaskülitler, skleroderma, mikroanjiopatik hastalıklar	ANCA ilişkili vaskülit, fibromusküler displazi
Konjenital ve kistik hastalıklar	Polikistik böbrek hastalığı, Alport, Fabry hastalığı	Renal displazi, medüller kistik hastalık, podositopatiler

FSGS: Fokal segmental glomeruloskleroz, ANCA: Anti nötrofilik sitoplazmik antikor

Tablo 1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Glomerüler Filtrasyon Hızına Göre Evrenmesi

GFH EVRESİ	GFH (ml/dk/1,73 m ²)	Adlandırma
G1	≥90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	<15	Son dönem böbrek yetmezliği

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Albüminüri Düzeyine Göre Evrenmesi

Kategori	AER (mg/24 saat)	ACR (mg/mmol)	mg/g	Adlandırma
A1	<30	<3	<30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	>30	>300	Ağır derecede artmış

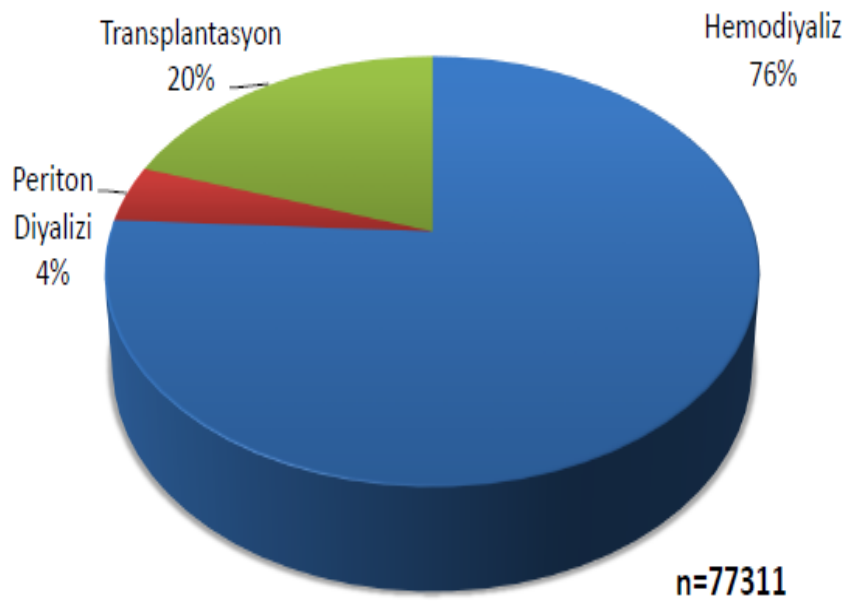
AER: Albümin eksresyon hızı, ACR: Albümin kreatinin oranı

KBH olan hastalar, RRT alternatiflerini tartışmak ve planlamak için, GFH <30 mL/dak/1,73m² olduğunda nefroloğa yönlendirilmelidir. Bu GFH seviyesindeki veya altındaki hastaların SDBH'ye ilerleme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu gibi hastalarda, bir nefroloğa geç başvuru (diyaliz tedavisinin başlamasından üç aydan daha az bir süre önce), diyalizin başlamasından sonra daha yüksek ölüm oranıyla ilişkilidir [11].

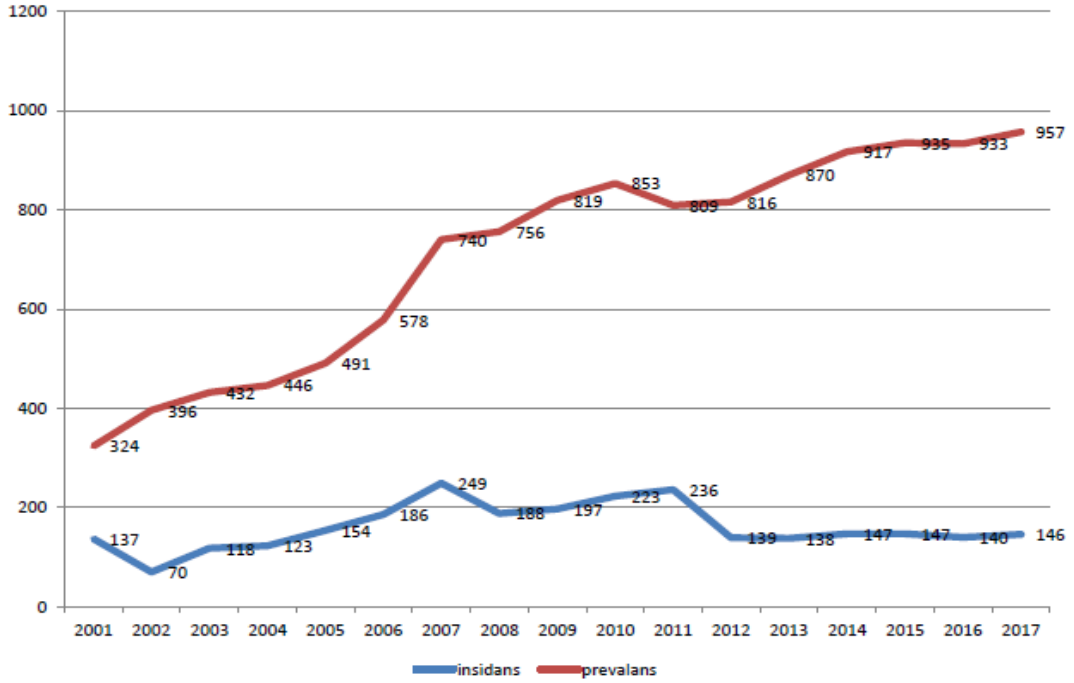
Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi verilerine göre 2017 yılı sonunda Türkiye'de 77311 RRT uygulanan SDBH'li kişi vardır (bu sayıya pediatrik hastalar dahildir). Veriler incelendiğinde en fazla kullanılan RRT yönteminin büyük fark ile HD olduğu görülmektedir. Ülkemizde 2017 yılında uygulanan RRT yöntemleri yüzde olarak Şekil 2.1'de sunulmuştur [2].

2.2 Kronik Böbrek Hastalığı Sıklığı

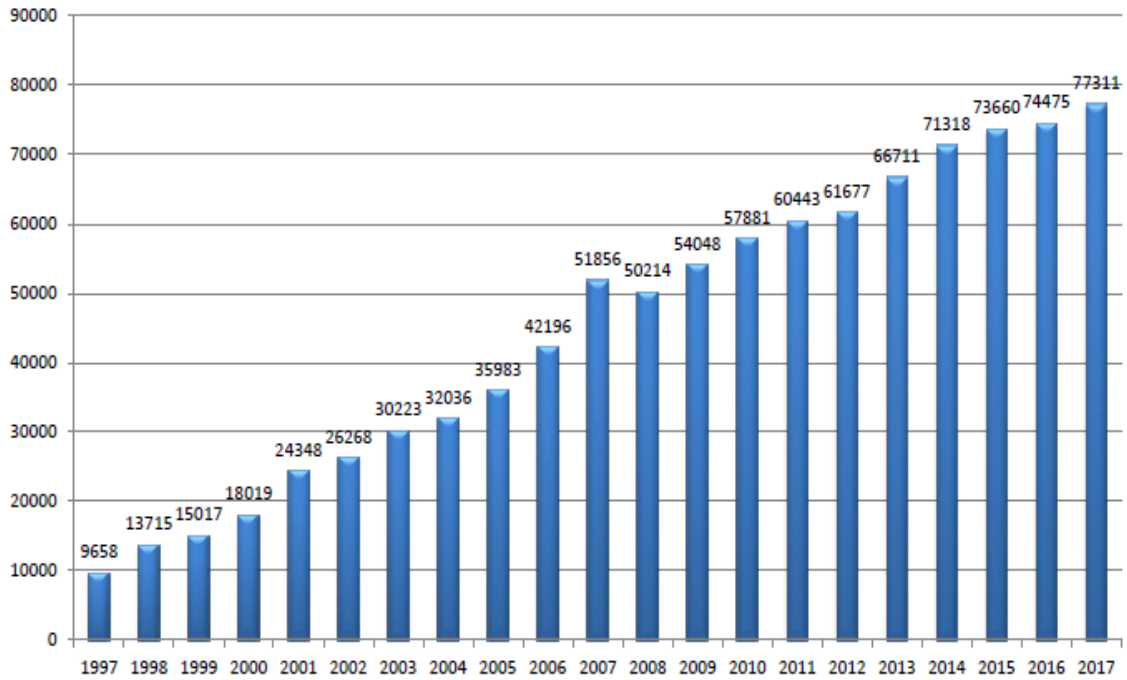
Türkiye 2017 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporuna göre SDBH nedeniyle RRT uygulanan hastaların insidansı milyon nüfus başına 147, prevalansı ise milyon nüfus başına 917 olarak bildirilmiştir [2]. İnsidans ve prevalans Şekil 2.2'de görülmektedir. Grafik incelendiğinde prevalansın son yıllara kadar düzenli olarak artış göstermekle birlikte son yıllardaki verilerle bir plato çizdiği görülmektedir.



Şekil 2.1. 2017`de Yapılan RRT Oranı



Şekil 2.2. Yıllara Göre RRT Uygulanan SDBH Hastalarının İnsidansı ve Prevalansı



Şekil 2.3. Yıllara Göre RRT Yapılan Hastaların Sayısı

Aynı kayıt sisteminin verileri değerlendirildiğinde RRT uygulanan hasta sayısının progressif olarak arttığı görülmektedir [2]. RRT uygulanan hastaların yıllara göre sayısı Şekil 2.3'te verilmektedir.

2.3 Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi

HD uygulanan SDBH'li hastalarda etiyolojiye bakıldığında diabetes mellitus %33,5 ile ilk sırada, hipertansiyon % 27,2 ile ikinci sırada yer almaktadır. SDBH'nin en sık görülen nedenleri ve yüzdeleri Tablo 2.4'te gösterilmiştir[2].

Tablo 2.3. Ülkemizde 2017 Yılı Sonu İtibarıyla Kronik HD Programındaki Hastaların Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı

Neden	%
Diyabet	33,5
Hipertansiyon	27,2
Glomerulonefrit	6,8
Polikistik Böbrek hastalığı	4,8
Obstruktif Üropati	1,8
Amiloidoz	1,8
Tübülointerstisyel Nefrit	1,4
Renal Vasküler Hastalık	0,9
Diğer	7,4
Etyolojisi bilinmeyen	12,2

2.4 Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisi

KBH'lı hastanın genel yönetimi aşağıdaki ilkeleri içerir:

- Geri dönüşümlü böbrek yetmezliği nedenlerinin tedavisi
- Böbrek yetmezliğinin ilerlemesini önleme veya yavaşlatma
- Böbrek yetmezliğine bağlı komplikasyonların tedavisi
- GFH seviyesine uygun olarak böbrek klerensi olan ilaç dozlarının ayarlanması
- RRT'nin gerekli olacağı hastanın belirlenmesi ve RRT'ye yönelik hazırlığın yapılması

2.4.1 Geri Dönüşümlü Böbrek Yetmezliği Nedenlerinin Tedavisi

Hipovolemi (örneğin kusma, ishal, idrar söktürücü kullanımı, kanama), hipotansiyon (miyokard fonksiyon bozukluğu veya perikardiyal hastalık nedeniyle), enfeksiyon (sepsis gibi) ve GFH'yi düşüren ilaçların kullanılması (nonsteroid

antiinflamatuvar ilaçlar ve anjiyotensin-dönüştüren enzim inhibitörleri gibi) böbrek fonksiyonlarında potansiyel olarak geri dönüşlü düşüşlerin sık nedenleridir.

2.4.2 Böbrek Yetmezliğinin İlerlemesini Önleme veya Yavaşlatma

Hastaların yeteri kadar sıvı almaları, protein, potasyum ve fosfordan ve tuzdan kısıtlı diyetle beslenmeleri, sigarayı bırakmaları, etkin kan basıncı kontrolünün sağlanması, kan basıncı kontrolü için mutlaka renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS)'ni bloke eden ilaçların verilerek aynı zamanda proteinürinin azaltılması, diyabetik hastalar için kan şekeri kontrolünün sağlanması (hedef HbA1c<%7), ürik asit, metabolik asidoz ve dislipidemi gibi diğer metabolik parametrelerin kontrolünün yapılması ilerlemeyi önlemeye yönelik müdahaleler arasındadır [12].

Son yayınlanan kılavuzlar son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda <130/80 mmHg hedefinin daha sıkı bir kontrol sağladığını göstermektedir [13]. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokörleri (ARB) bu konuda en etkili ilaç grupları olduğu bildirilmiştir. Proteinürisi olan KBH hastalarında renoprotektif etkilerinin olduğunun gösterilmesinin aksine, proteinürik olmayan KBH'lı hastalarda ACE inhibitörlerinin diğer antihipertansif ajanlardan daha yararlı olduğu gösterilememiştir [14]. KBH'lı hastalarda en uygun kan basıncı hedeflerinin belirlenmesi ve farklı kan basıncı hedefleri ile uzun dönemde hastalığın ilerleme hızı, komplikasyonların gelişmesi ve mortalite arasında ilişkiyi değerlendirmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu konuyla ilgili yapılan 3 büyük çalışmada KBH hastalarında kan basıncının daha yoğun düşürmenin faydaları hakkında benzer sonuçlar alınmıştır. Yapılan çalışmalarda sıkı kan basıncı kontrolünün bu hastalarda mortaliteyi azalttığı, mortalitedeki azalmanın proteinürisi olan ve olmayan hastalarda benzer olduğu gösterilmiştir[15, 16]. Aynı çalışmada agresif kan basıncı düşürülmesinin SDBH'ya ilerleme hızını yavaşlattığı saptanmış, ancak bu etki yalnızca proteinürik hastalarda görülmüştür [15].

Diyabetik nefropatisi olan hastalarda iyi kan şekeri regülasyonunun hastalarda progresyonun yavaşlamasına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Klavuzlar diyaliz başlanmayan KBH hastalarında HbA1c<7 hedefleri önerilmektedir [10]. Sigarayı bırakmanın daha yavaş KBH ilerlemesi sağladığı yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir [17]. Çok sayıda araştırmada sigara içmenin mevcut KBH progresyon oranını arttırmanın yanı sıra artmış nefroskleroz gelişme riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [18]. Bu yüzden sigara bırakılması KBH hastalarında her kontrolde önerilmeli, lüzum halinde medikal destek için ilgili bölüme yönlendirilmelidir.

KBH hastalarında yapılan çalışmalar düşük serum bikarbonat düzeylerinin asit atılımının yetersizliğine bağlı olduğu ve yüksek asit birikiminin ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir [19, 20]. Kronik metabolik asidozun bikarbonat ile tedavisinin KBH hastalarında SDBH'ya ilerlemeyi yavaşlatabildiği yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiş [10, 21-23]. Bu nedenle KBH hastalarında progresyonu yavaşlatmak için bikarbonat tedavisi kullanılmalıdır.

2.4.3 Böbrek Yetmezliğinin Komplikasyonlarının Tedavisi

KBH hastalarında böbrek fonksiyon kaybı ilerledikçe bir çok bozukluk geliştiği görülmektedir. Bunlar arasında en sık görülenler sıvı elektrolit ve asit baz dengesi bozukluğudur. Bu hastalarda hipertansiyon, hiperlipidemi, kemik hastalığı, biriken toksinlere bağlı bulantı, kusma, anoreksi, yetersiz beslenme, aynı zamanda noktüri ve anemiye bağlı halsizlik ve yorgunluk görülebilir.

Genellikle hastalarda SDBH'a gelişene kadar sodyum ve intravasküler hacim dengesi homeostatik mekanizmalar yoluyla kısmen devam ettirilmektedir. Fakat bu hastalar normal böbrek fonksiyonuna sahip bireylerden farklı olarak fazla sodyum ve su alımını yeterli düzeyde tolere edemez. Bu durumda devam eden nispi denge çok hızlı bozulduğundan KBH hastaları hipervolemiye gelişimine yatkın olur. Aynı zamanda tuzsuz diyet alınması durumunda normal hastalarda birkaç gün içinde böbrekten tuz atılımı dengeyi sağlayacak düzeyde azalmasına karşın KBH hastalarında böbrekten tuz

kaybetmeye devam eder ve kısa sürede hiponatremi gelişebilir. KBH'lı tüm yetişkin hastalarda hipervolemiye yatkınlık nedeni ile sodyum alımının kontrendike olmadıkça <2 g/gün ile sınırlandırılmalıdır [10].

Böbrekten potasyum atılımı hem aldosteron salgılanması hem de distal akışın devam ettiği son döneme kadar korunur. Bununla birlikte KBH hastaları potasyumdan fakir diyet yapmalı (örneğin 1500 ila 2700 mg/gün), serum potasyum konsantrasyonunu artıran ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır [24].

KBH hastalarında hidrojen iyonlarını tutma eğilimi metabolik asidoza yol açar. Bu hastalarda GFH >30 mL/dak iken metabolik asidoz nadiren gelişir, serum bikarbonat konsantrasyonu genellikle 12 - 20 mEq/L arasında stabilize olur, sınırlı bir regülasyon vardır [25]. Metabolik asidozu olan hastalar bikarbonat takviyesi ile tedavi edilebilir. Bikarbonatın sodyum ile birlikte uygulanması hipervolemi yapabileceğinden tedavi başlanan hastaların volüm durumunun dikkatli izlenmesi gerekmektedir.

Hiperfosfatemi KBH'nın sık görülen bir komplikasyonudur. KBH süreci ilerledikçe fonksiyonel nefron sayındaki azalma nedeni ile bu hastalarda fosfat retansiyonuna yatkınlık gelişir. Bu durum sekonder hiperparatiroidizm ile kompanse edilmeye çalışılır. Kalsiyum ve fosfat dengesi açısından paratiroid hormonu (PTH) hem hiperfosfatemi hem de hipokalsemiyi düzeltebileceğinden PTH'nın düzeyindeki artış başlangıçta kompensatuar bir mekanizmadır. Bununla birlikte hastalarda fosfat dengesi ve normal serum fosfat konsantrasyonu korunmasına rağmen, hastalık ilerledikçe sekonder hiperparatiroidi ve böbrek osteodistrofisi gelişir [26]. Bu hastalar için diyetde fosfor kısıtlaması yapılmalı ve gerek olduğunda tedaviye oral fosfat bağlayıcıları eklenmelidir.

KBH olan hastaların yaklaşık yüzde 80-85'inde hipertansiyon görülmektedir [27]. Hipertansiyon tedavisi, hem proteinürik KBH'nın ilerlemesini yavaşlatır hem de kardiyovasküler komplikasyon oranını azaltabilir. Daha önceden bahsedildiği gibi ACE inhibitörleri ve ARB'nin ek avantajlar sağladığı gösterilmiştir. Kontraendikasyon olmadığı

sürece erken dönemde bu grup ilaçlar tedaviye eklenmelidir. KBH'nın ilerleyen evrelerinde kullanıldığı zaman hiperkalemi açısından dikkatli olunmalıdır.

Diyaliz hastaları dahil KBH'lı hastalarda sık görülen komplikasyonlardan bir tanesinde anemidir. Bu hastalarda en sık görülen anemi nedeni demir eksikliğidir. Böbrek tarafından eritropoetin üretiminin azalması (böbrek kitlesindeki azalmaya bağlı) ve kısalmış eritrosit sağ kalımı KBH hastalarında aneminin başlıca nedenleridir [28]. KBH hastalarında GFH değerlerindeki azalma ile birlikte aneminin yaygınlığı artmaktadır. Bu hastalarda anemi tedavisinde demir preparatları ve eritropoez uyarıcı ajanlar kullanılabilir.

Böbrek hastalığı olan hastalarda anormal lipit metabolizması sık görülür. Tüm KBH hastaları dislipidemi açısından değerlendirilmeli ve uygun hallerde tedavi edilmelidir. KBH hastalarında hiperlipideminin nonfarmakolojik yönetiminde genel popülasyondakine benzer olarak diyet değişikliği önerilir. Bununla birlikte, nonfarmakolojik tedaviye rağmen serum kolesterol düzeyi yüksek olan KBH hastalarında kardiyovasküler riski azaltmak için ezetimib içeren veya içermeyen bir statin tedavisi başlanabilir.

2.5 Son Dönem Böbrek Hastalığı ve Renal Replasman Tedavisi

SDBH olan hastalarda üremi ile ilişkilendirilen bulantı, kusma, oral alım bozukluğu, nörolojik bulgular, perikardit, medikal tedaviye dirençli elektrolit ve asit-baz bozuklukları ile medikal tedaviye dirençli hipervolemi ve hipertansiyon durumlarında RRT gündeme gelir. Üreminin hayati risk taşıyan komplikasyonlarının ortaya çıkmasını önlemek için, GFH yaklaşık 8 ile 10 mL/dak/1,73 m² seviyesine geldiğinde birçok nefrolog elektif olarak RRT tedavisine başlar. Böbrek nakli, hemodiyaliz ve periton diyalizinden oluşan RRT yöntemlerinden hangisinin uygulanacağı konusunda hasta ve takip eden doktorun beraber karar vermesi uygundur. GFH<30 mL/dak/1,73 m² olduğunda, hastalara RRT yöntemleri hakkında bilgi verilebilmesi için eğer daha önceden takipli değil ise, hastalar bir nefroloji uzmanına yönlendirilmelidirler. Yapılan çalışmalarda nefroloğa erken sevk

maliyette düşüş ve morbidite ve mortalitede azalma sağlayabileceği gösterilmiştir [29]. RRT başlanmasından bir ila altı ay öncesinde nefroloğa sevk etme durumunda geç kalınmış olarak kabul edilir. Erken değerlendirme öncelikle hastanın böbrek nakline uygun olup olmadığının ve uygun bir böbrek vericisinin olup olmadığının saptanması açısından önemlidir. Böbrek nakli mortalite ve morbiditesi en düşük olan yöntemdir. Preemptif böbrek nakli olarak adlandırılan canlı vericisi olan hastalarda diyalize alınmadan yapılan nakiller en iyi sonuçları sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada, bu hastaların nakil öncesinde diyaliz periyodu geçirenlerle kıyasla greft sağ kalımında daha iyi sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir [30]. Daha önce diyaliz uygulanmamış ve canlı vericiden böbrek nakli yapılan hastaların, uzun süreli diyaliz uygulanan ve aynı şekilde canlı vericiden böbrek nakli yapılan hastalar ile karşılaştırıldığında, nakilden sonraki ilk 1 yılda allogreft fonksiyon bozukluğu riskinde %52, ikinci yıl boyunca %82, sonraki yıllarda %86 azalma olduğu görülmüştür [30].

KDIGO, GFH <20 mL/dak/1,73 m² olan ve son 6-12 ay içerisinde giderek düşmüş olan hastalarda preemtif böbrek nakli yapılmasını önermektedir [10]. Böbrek nakli için kontraendikasyonu olan ya da uygun vericisi olmayan hastalarda ise hemodiyaliz ya da periton diyalizi açısından herhangi bir engelin olup olmadığı doktor tarafından değerlendirilmeli ve iki yöntem de uygunsa yöntemlerin avantaj ve dezavantajları hastaya anlatılarak hangisinin uygulanacağı kararı hastaya bırakılmalıdır. Seçilen yöntemle göre gerekli hazırlıklara bu dönemde başlanmalıdır.

2.6 Böbrek Nakli ve İmmunosüpresif Tedavi

Tüm solid organ nakillerinde olduğu gibi, böbrek naklinde de immünsüpresif tedavilere ihtiyaç vardır. Böbrek naklinde kullanılan immünsüpresif tedaviler; indüksiyon tedavisi, idame tedavisi ve rejeksiyon tedavisi olarak sınıflandırılır.

İmmünsüpresif tedavinin belirlenmesinde alıcının immünolojik riski ve verici ile ilişkili bazı faktörler göz önünde bulundurulur. Alıcının immünolojik riskinin

belirlenmesinde kullanılan antikor düzeyleri Tablo 2.5 ve Tablo 2.6`da gösterildiği şekilde yapılmaktadır [31].

2009 KDIGO klavuzu yüksek immünolojik risk için diğer faktörler olarak aşağıdakileri belirtir [31]:

- HLA uyumsuzluk sayısı
- Genç alıcı yaşı
- Yaşlı donör yaşı
- Afrikalı-Amerikan etnik köken
- Kan grubu uyumsuzluğu
- Graft fonksiyonunun gecikmeli başlangıcı
- 24 saatten fazla soğuk iskemi süresi

Tablo 2.4. Alıcının İmmunolojik Riskinin Belirlenmesi: Panel Reaktif Antikor

İmmünolojik durum	Panel reaktif antikor (PRA)
Düşük risk	% 0-20
Orta risk	% 20-80
Yüksek risk	% > 80

Tablo 2.5. Alıcının İmmunolojik Riskinin Belirlenmesi: Donör Spesifik Antikor

İmmünolojik durum	Donör spesifik antikor (DSA)
Düşük risk	
Orta risk	+ (MFI < 2000)
Yüksek risk	+ (MFI 2000-5000)

2.6.1 Böbrek Naklinde İndüksiyon Tedavisi

İndüksiyon tedavisi, akut allogreft reddi riskini azaltmak için böbrek nakli esnasında başlanan yoğun immünsüpresif tedavidir. Anti-timosit globülin (ATG) ve basiliximab indüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Genel anlamda immünolojik riski yüksek olanlarda ATG, immünolojik riski düşük olanlarda basiliximab kullanılması önerilmektedir [31]. Rejeksiyon için yüksek riskli 141 böbrek nakli hastasının indüksiyon

tedavisi olarak ATG ve basiliksimabın karşılaştırıldığı çalışmada, ATG alan hastalarda daha düşük akut rejeksiyon görülmüştür [32].

2.6.2 Böbrek Naklinde Rejeksiyon Tedavisi

Akut renal allogreft rejeksiyonu allogreft fonksiyon bozukluğunun başlıca nedenidir. Akut rejeksiyonun iki ana histolojik formu vardır: Bunların ilki; tübüllerin, interstisyumun ve bazı durumlarda arteriyel intima'nın lenfositik infiltrasyonu ile karakterize T hücre aracılı (hücrenel) rejeksiyondur. İkincisi ise dolaşımdaki donöre özgü antikorların saptandığı ve antikor aracılı bir sürecin (allogreftte C4 birikmesi gibi) gerçekleştiği akut antikor aracılı (humoral) rejeksiyondur. Hücrenel ve antikor aracılı rejeksiyon allogreftte aynı anda bulunabilir.

Akut T hücreli rejeksiyon histolojik hasarın şiddeti değerlendirilerek, Banff sınıflandırmasına göre borderline, tip1A, tip1B, tip2A, tip2B ve tip3 derecelerine ayrılır [33].

KNİ ve antiproliferatif ajanların kullanılmaya başlanması nedeniyle, akut rejeksiyon sıklığında giderek azalma saptanmıştır. 1980'li yıllarda nakil hastalarının % 50-60'ında akut rejeksiyon gelişmekte iken günümüzde ilk 5 yıl içindeki rejeksiyon canlı donör böbrekler için yaklaşık %17 ve kadavra-donör böbrekler için % 20 olarak bildirilmiştir [34, 35]. Organ Procurement and Transplantation Network verilerine göre nakil sonrası ilk yıl akut rejeksiyon görülme riski %10'un altına inmiştir [36].

2.6.2.1 T Hücre Aracılı (hücrenel) Rejeksiyon Tedavisi

T hücreli rejeksiyonun ana tedavisi yüksek doz intravenöz (IV) glukokortikoid tedavisidir. Bu tedaviye yanıt alınamayan hastalarda ya da yüksek dereceli rejeksiyonu olan hastalarda ek olarak rATG verilir. Rejeksiyon saptanan hastada ayrıca rejeksiyona yol açan nedenlerin saptanması (örn. ilaç uyumsuzluğu) ve idame immünsüpresyonun artırılması uygun olacaktır. Bu duruma örnek olarak almıyorsa oral steroidin tekrar

başlanması, kalsinörün inhibitörlerinin düzeyinin arttırılması, azaotipürin alan hastalarda mikofenolat mofetile, siklosporin alan hastalarda takrolimusa geçilmesi düşünülebilir.

2.6.2.2 Antikor Aracılı (humoral) Rejeksiyon Tedavisi

Humoral rejeksiyonu tedavi etmenin birincil amacı, mevcut DSA uzaklaştırmak ve antikor üretimlerinden sorumlu olan B hücreleri veya plazma hücrelerinin klonal popülasyonunu ortadan kaldırmaktır. Aktif humoral rejeksiyonun optimal tedavisi belirsizdir. Pulse steroidler, plazmaferez, intravenöz immün globülin (IVIG), rituksimab, bortezomib ve eculizumab kullanılan tedaviler arasında yer alır. Farklı organ nakil merkezleri bu tedavilerin kombinasyonlarını içeren değişik protokoller uygulamaktadırlar. Bu değişik protokolleri birbiri ile karşılaştıran yeterli sayıda kaliteli çalışma bulunmamaktadır.

2.6.3 Böbrek Naklinde İdame Tedavi

Tek yumurta ikizleri hariç pratik olarak tüm böbrek allogreft alıcılarına immünosüpresif tedavi uygulanır. Günümüzde kabul gören yaklaşım üçlü kombine idame immünsüpresyondur. Bu kombinasyon içerisinde bir kortikosteroid (prednizolon ya da metilprednizolon), bir KNİ (siklosporin ya da takrolimus) ve bir antiproliferatif ajan (mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum ya da azatiyoprin) yer alır. Kombinasyon halinde ve azaltılmış dozlarda kullanıldığında, farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlar sınırlı toksisite ile ilave etkinlik sağlar. 2009 KDIGO böbrek nakli kılavuzu takrolimusun ilk kullanılacak KNİ olmasını, mikofenolat mofetil ya da mikofenolat sodyumun azatiyopürin yerine tercih edilmesini, takrolimus veya siklosporinin tedavisini greft fonksiyonunun başlangıcına kadar ertelemek yerine, nakil öncesinde veya sırasında başlatılmasını, immünolojik olarak düşük riskli olan ve indüksiyon tedavisi alan hastalarda, nakilden 1 hafta sonra kortikosteroidlerin kesilebileceğini önermiştir [31].

Nakilden sonraki ilk 3 ayda akut rejeksiyon riski en yüksek olduğu için, bu süre boyunca daha yüksek doz immünsüpresif tedavi verilir, daha sonra stabil hastalarda

toksisiteyi en aza indirmek için böbrek fonksiyonları yakın takip edilerek ilaç dozları azaltılır. Aşağıda bu ilaçların etki mekanizmaları ve yan etki profillerinden tek tek bahsedilmektedir.

2.6.3.1 Kalsinörin İnhibitörleri

Siklosporin A (CsA) ve takrolimus spesifik olarak kalsinörünü inhibe eder, bu yolla T hücrelerinde interlekin (IL) -2 ve diğer birkaç sitokinin transkripsiyonunu bozarlar. KNI sitokin gen transkripsiyonunu inhibe eder bu sayede T hücrelerini ve T hücrelerine bağımlı B hücresi aktivasyonunu baskılamaktadırlar. Böbrek nakli alıcılarının % 90'ından fazlasında siklosporin veya takrolimus kullanılır [37].

KNI'nin terapötik kan seviyeleri ne kadar erken sağlanırsa akut rejeksiyonun önlenmesinde daha etkili olduğu bilinmektedir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda KNI'lerinin erken ve geç başladığı grupta gecikmiş greft fonksiyonu, akut rejeksiyon, greft yetmezliği veya böbrek fonksiyonları açısından benzer olduğu görülmüştür. Sonuç olarak bu çalışmalar KNI'lerinin erken dönemde başlatılmasını geciktirmek için hiçbir neden olmadığını öne sürmektedir [38-40].

Yan etki olarak diyabet gelişme oranlarının daha yüksek bildirilmesine rağmen, takrolimus CsA'ya kıyasla hastalar tarafında daha iyi tolere edilir. Takrolimus böbrek nakli hastalarında akut rejeksiyonu önlemede siklosporinden daha etkilidir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile takrolimus ve CsA'nın allograft kaybı, akut rejeksiyon açısından etkinliği karşılaştırılmış ve takrolimusun daha üstün olduğu görülmüştür [39, 41].

Hirsütizm, diş eti hiperplazisi, alopesi, nörolojik bozukluklar, uyku düzeninde bozukluk, hipertansiyon, hiperlipidemi, nakil sonrası yeni tanı diyabet, gastrointestinal (diyare, dispepsi, bulantı, kusma), elektrolit anomalileri, anemi KNI'lerinin sık görülen yan etkileridir [31, 42-45]. Böbrek nakli alıcılarında yapılan kısa ve uzun süreli çalışmalar, takrolimus ve CsA'nın akut ve kronik nefrotoksitesinin benzer olduğunu göstermektedir [46]. Takrolimusun nadiren hipertrofik kardiyomiyopati ve ciddi nötropeniye neden olduğu bildirilmesine karşın CsA ile bu yan etkiler hiç bildirilmemiştir [47, 48].

2.6.3.2 Antimetabolik Ajanlar

Antimetabolik ajanlar, nükleik asitlerin sentezini engelleyerek, hem T hem de B lenfositlerin çoğalmasını inhibe eder. Mikofenolat mofetil (MMF) ve mikofenolat sodyum böbrek nakli alıcılarının %90'ından fazlasında kullanılan antimetabolik ajandır, azatiyopürin nadiren kullanılır [37]. Günümüzde akut rejeksiyonu önlemede daha üstün ve yan etki profili açısından daha tolere edilebilir olması nedeni ile mikofenolat (MMF veya mikofenolat sodyum) tercih edilir.

Antimetabolik ajanların karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda greft kaybı, akut rejeksiyon ve kronik allograft nefropatisi riskini azaltmada MMF'in azatiyopürine kıyasla daha üstün olduğu saptanmıştır. Tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı bir fark yoktur. Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde MMF ile gastrointestinal semptomlar, azatiyopürin ile trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde yükseklik daha sık görülmüştür [41]. Böbrek nakil hastalarında MMF'in iki dozda (3 g/gün ve 2 g/gün) etkinliğinin azatiyopürin ile karşılaştırıldığı çalışmada MMF ile tedavi başarısızlık oranının ve akut rejeksiyonun daha düşük olduğu görülmesine karşın iki doz arasında anlamlı fark saptanmamıştır [49].

Azatiyopürin ve MMF'in sık görülen yan etkileri doza bağımlı kemik iliği süpresyonu ve gastrointestinal rahatsızlıklardır. Nadirde olsa bazı hastalarda ilacın durdurulmasına neden olabilecek ciddi pankreatit ve karaciğer transaminaz düzeylerinde yükseklik gibi advers olaylar azatiyopürin ile bildirilmiştir. Azatiyopürinin en ciddi yan etkisi lökopenidir ve genellikle lökopeni ilaç kesildikten sonra normale döner.

2.6.3.3 Kortikosteroidler

Kortikosteroidler; B ve T lenfositler, endotelial hücreler ve makrofajlar üzerindeki etkileriyle bağışıklığı baskırlar. Interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-3 (IL-3), interlökin-6 (IL-6) ve interferon-alfa (IFN- α) transkripsiyonunu engellerler. Böbrek nakli sonrası glukokortikoidlerin idame tedavi programı ve optimal dozu konusunda fikir birliği yoktur. Üçlü immünoşüpresif kombinasyon rejimin bir parçası olarak prednizolon doz

bağımlı yan etkilerinden dolayı nakil sonrası birinci ayın sonuna kadar en düşük idame dozuna (5mg/gün) azaltılır.

Osteoporoz, avasküler nekroz, katarakt, kilo alma, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi yan etkileri genellikle yüksek doz ve uzun süre kortikosteroid tedavisi alanlarda bildirilmiştir. Bununla birlikte hastalar akut rejeksiyon epizodları olmadan stabil allogreft fonksiyonuna sahip olmadıkça nakil sonrası ilk 12 ayda kortikosteroidlerin kesilmesi önerilmez. Genellikle idame tedavisinde yaygın kullanılan düşük dozların bilinen yan etkilerle ilişkisi daha azdır.

Klasik üçlü immünsüpresyon ile akut rejeksiyon sıklığında belirgin azalma sağlansa da uzun dönem greft fonksiyonlarında istenilen sonuçlara ulaşılamamıştır. Özellikle kalsinörin inhibitörlerinin başta nefrotoksisite olmak üzere önemli yan etkileri de mevcuttur. Bu nedenle alternatif immünsüpresif ilaçlara ihtiyaç duyulmuştur. Bu ilaçlar arasında en sık kullanılan grup mTOR inhibitörleridir. Bu grupta ilk olarak rapamisin kullanıma girmiş daha sonra bir diğer mTOR inhibitörü olan everolimus kullanılmaya başlanmıştır. mTOR inhibitörleri ile ilgili detaylı bilgi aşağıda verilmiştir.

2.7 mTOR İnhibitörleri

Rapamisin (sirolimus) ilk defa 1975 yılında Rapa Nui adasından alınan torpak örneğinden elde edilmiştir. Streptomyces hirsutus fermentasyonu ile üretilen makrolid antibiyotiktir; antifungal etkinliği de vardır. Kısa süre sonra rapamisin'in immünsüpresif özelliği olduğu anlaşılmış, 1980 yılında bu ilacın antikanser özelliği keşfedilmiştir. Everolimus da benzer etki mekanizmasına sahip olan rapamisin analogudur. Everolimus solid organ transplantasyonu sonrası akut rejeksiyonu önlemek için immünsüpresif olarak geliştirilmiştir.

Hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan ve rapamisin tarafından inhibe edilebildiği için 'mammalian target of rapamycin' olarak adlandırılan bu hücre içi yolak, esas olarak bir serin/treonin protein kinazdır. Temelde iki farklı çoklu-protein

kompleksinden (mTORC1 ve mTORC2) oluşmaktadır. Rapamisin mTOR kompleks 1 ve mTOR kompleks 2 üzerinden etki göstermektedir. Sirolimus sitozolik immünofilin FK506 bağlayan proteine (FKBP-12) bağlanarak FRAP (rapamisin ilişkili protein –mTOR olarak da adlandırılır) sinyal yolunu bloke eder. mTOR yolağı hücre döngüsü ve mRNA sentezinde rol oynamaktadır. mTOR inhibisyonu interlökin (IL)-2-aracılı sinyal iletimini inhibe ederek G1-S fazında hücre döngüsünün durmasına, bu da hücre bölünmesi, T-hücre aktivasyonu, büyüme faktörü üretimi gibi fonksiyonların durdurulmasına neden olur. Ayrıca mTOR sinyalinin bloke olması birçok tümörde aktive olan fosfatidilinozitol-3 kinaz (PI3K) yolağını da inhibe eder.

Sirolimus günde tek doz kullanılır. Gastrointestinal emilimi hızlıdır ve tepe konsantrasyonuna ulaşma süresi 2 saattir. Yarı ömrü 62 saat, oral biyoyararlanımı %10-16'dır. Diğer mTOR inhibitör ajan olan Everolimusun kimyasal yapısı 40 numaralı karbon atomunda 2 adet hidroksietil grubu olması ile sirolimustan farklıdır. Bu fark ilacı farmokinetik ve farmodinamik olarak farklı hale getirir. Yarılanma ömrü 28 saat olup daha kısadır ve günde iki doz kullanılır. Kandaki sabit konsantrasyonuna ulaşma süresi 4 gün olup sirolimusa göre (6 gün) daha erken ulaşır. Sirolimustan farkı olarak yükleme dozuna gerek yoktur [50].

Sirolimus, sırasıyla 1999 ve 2000 yıllarında ABD ve Avrupa'da solid organ nakli (böbrek) için onaylanmıştır. ABD FDA 2009 yılında böbrek transplantasyonunda everolimusu onaylamıştır. Bu ilaçlar ilk kullanıma girdiklerinde KNİ'lerin kesilip onların yerine tercih edilmelerine rağmen bu kullanım şeklinde akut rejeksiyon oranının yüksek olması nedeniyle son zamanlarda kalsinörin tedavilerine ek olarak kullanılmaktadır. Aşağıda mTOR inhibitörlerinin farklı durumlarda kullanımı ile ilgili bilgiler verilmiştir:

2.7.1 Antimetabolik Ajanların Yerine mTOR İnhibitörlerinin Kullanımı

Böbrek nakli alıcılarında mTOR inhibitörlerinin etkinliği ve güvenliği birçok çalışma ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların çoğu, mTOR inhibitörlerinin, KNİ'leri veya antimetabolik ajanların yerine ya da KNİ'leriyle kombinasyon halinde kullanımını

incelemiştir. mTOR inhibitörlerin antimetabolik ajanların yerine tercih edildiği kombinasyonlarda akut rejeksiyon, greft kaybı, hasta sağkalımı riskinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. CsA ile birlikte MMF ve CsA ile birlikte sirolimus tedavi rejimi ile allograft sağkalımı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada CsA ile birlikte sirolimus alan grubun daha düşük greft sağ kalımına sahip olduğu görülmüştür [51]. Azatiyopürin veya MMF'nin yerine mTORi`ü kullanan hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada greft ve hasta sağ kalımında fark olmasada, akut rejeksiyonun mTORi`leri ile azaldığı görülmektedir [31]. KNİ ve mTORi kombinasyonuna karşı KNİ ve MMF kombinasyonunu değerlendirildiği bir meta analizde akut rejeksiyon ve mortalite açısından fark olmadığı görülmüştür. mTOR inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda yeni başlangıçlı diabetes mellitus, dislipidemi, proteinüri, periferik ödem, trombositopeni ve lenfösel riski daha yüksek; sitomegalovirüs enfeksiyonu, malignite ve lökopeni riski daha düşük saptanmıştır [52].

2.7.2 Kalsinörin İnhibitörlerinin Yerine mTOR İnhibitörlerinin Kullanımı

KNİ'leri böbrek nakli sonrasında idame immünsüpresyon tedavisinin önemli parçası olsa da, bazı hastalar yan etkileri nedeni ile bu ilaçları tolere edemez. Özellikle biyopsi ile gösterilmiş KNİ nefrotoksitesisi, nörotoksitesite ve trombotik mikroanjyopati gibi ciddi yan etkiler gelişen hastalarda KNİ kesilir ve mTORi başlanır. Aynı zamanda Everolimusun antikanser etkilerinin bilinmesinden dolayı yeni kanser tanısı alan böbrek nakil hastaların kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda mTOR inhibitörlerinin erken dönemde KNİ'leri olmadan kullanımında akut rejeksiyon riskinde artış olduğu görülmektedir. Fakat uzun dönemde allograft fonksiyonlarının mTOR inhibitörü alan hastalarda daha iyi olduğu gösterilmiştir. MMF ve sirolimus alan grup ile MMF ve Takrolimus alan grubun karşılaştırıldığı çalışmada MMF ve sirolimus alan grupta mortalite, greft kaybı ve akut rejeksiyon oranının yüksek olduğu görülmüştür [53]. Yapılan başka bir çalışmada nakil sonrası CsA devam eden ve CsA'dan everolimusa geçiş yapılan hastalar karşılaştırılmış, everolimus ile akut rejeksiyon oranı yüksek (Everolimus grubu %13,6 CsA %7,5) olsada,

uzun dönemde greft fonksiyonları daha iyi saptanmıştır. Greft kaybı, hasta sağkalımı, ciddi yan etkiler açısından sonuçlar benzerdir [54]. Böbrek transplantasyon hastalarında KNI'ne devam ve mTORi'ne geç dönem geçişin karşılaştırıldığı 29 randomize çalışmanın meta analizinde mTOR inhibitörüne geçilen hastaları daha yüksek GFH'a sahip olsada, akut rejeksiyon riski KNI tedavisine devam eden hastalarda daha düşüktür [55]. Geç dönem mTOR inhibitörüne geçiş ve KNI'ne devamın karşılaştırıldığı sekiz randomize çalışmayı değerlendiren bir meta analizde akut rejeksiyon, kronik allograft nefropatisi, greft ve hasta sağkalımı benzer olarak saptanmasına karşın, mTORi alanlarda daha yüksek GFH olduğu görülmüştür [31].

2.7.3 Kalsinörin İnhibitörleri ile Birlikte mTOR İnhibitörü Kullanımı

Özellikle nakil sonrası erken dönemde mTOR inhibitörleri ve KNI'leri birlikte kullanıldığında nefrotoksisiteyi artırmaktadırlar [31]. Böbrek alıcılarında nakil sonrası 5 yılda greft sağkalım oranı > %95'lere ulaşmasına rağmen kronik greft hasarı uzun süreli sağkalımı kısıtlayan faktördür. Kronik greft hasarının sık görülen nedenlerinden birisi de KNI kullanımına bağlı nefrotoksisitedir. Bu nedenle mTOR inhibitörlerinin tedaviye eklenerek KNI inhibitör dozlarının azaltılması ile bu toksisitenin azaltılması beklenir [56]. Hastalarda standart doz KNI ve azaltılmış doz KNI ile kombine şekilde mTOR inhibitörü kullanımı karşılaştırıldığında akut rejeksiyon, greft ve hasta sağkalımı açısından fark olmamakla birlikte mTORi alan grupta greft fonksiyonlarının daha iyi olduğu görülmektedir. Geç dönemde KNI dozunun azaltılarak tedaviye everolimus eklenmesini değerlendiren çalışmada greft fonksiyonundaki belirgin iyileşme everolimus başlanmasından hemen sonra başlamış ve bu 1 yıl boyunca devam etmiş, akut rejeksiyon ve greft kaybında artış saptanmamıştır [56]. Böbrek nakil hastalarında 6 ay boyunca düşük doz takrolimus ve standart doz takrolimusun sirolimus ile kombine tedavisinin değerlendirildiği çalışmada ortalama kreatinin klirensi düşük doz tacrolimus grubunda daha yüksek bulunmuş, greft ve hasta sağkalımı iki grup için benzerdir [57]. Yapılan çokmerkezli bir çalışmada böbrek nakil hastaları everolimus ile kombine azaltılmış doz

KNİ ve MMF ile kombine standart doz KNİ şeklinde randomize edilmiş; biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon, greft kaybı ve mortalite açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Sitomegalovirüs ve BK virüs enfeksiyonu everolimus grubunda daha az saptanmış aynı zamanda yan etki nedeni ile ilacın durdurulması everolimus alanlarda anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır [58].

2.7.4 mTOR İnhibitörlerinin Yan Etkileri

mTOR inhibitörleri her ne kadar böbrek fonksiyonları üzerinde olumlu etkiler gösterse de bir takım yan etkiler nedeniyle hastaların önemli bir kısmında uzun dönemde ilacın bırakılması gerekmektedir. Bu yan etkiler değişik organ sistemlerini etkilemektedir.

Hematolojik yan etkiler

mTOR inhibitörleriyle ilişkili anemi genellikle hafiftir ve geri dönüşümlüdür. Bir hastada post-transplant anemi saptanırsa, ilaç yan etkisi demeden önce, kanama, demir eksikliği ve malignite dışlanmalıdır. mTOR inhibitörleriyle ilişkili lökopeni veya trombositopeni, daha sık olarak mTOR inhibitörlerinin lökopeni veya trombositopeniye neden olan diğer ilaçlarla (örneğin, antitimosit globülin, valgansiklovir) beraber kullanıldığında ortaya çıkabilir. Sirolimus kullanılan hastalarda everolimusla kıyasta anemi, trombositopeni ve lökopeni daha sık görülebilir.

Yakın zamanda “Sirolimus ve mTOR İnhibitörlerinin Solid Organ Transplantasyonunda Yan Etkilerin ve Spesifik Yönetimin Gözden Geçirilmesi” isimli derleme yayınlanmıştır. mTOR inhibitörlerinin, ilk yılda % 12–76 oranında anemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [59]. mTOR inhibitörüne bağlı anemi, makrositoz ve düşük serum demiri ile karakterizedir. Anemi riskinin doz bağımlı olduğu rapor edilmiştir. Anemi tedavinin başlamasından sonraki ilk dönemde daha siktir (yaklaşık 1 ay) ve tedavinin kesilmesinden sonra da devam edebilir.

İdame tedavi olarak geç dönemde everolimusa geçilen hastalarda anemiye değerlendiren bir çalışmada, değişim öncesi anemik hastaların oranının %18,6,

değişimden 3 ay sonra ise %34,9 olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, altı ay sonundaki anemi oranının, başlangıçtaki ile aynı (%18,6) olduğu bulunmuştur[60].

mTOR inhibitör tedavisi ile lökopeni (% 11) ve trombositopeni (% 30'a kadar) bildirilmiştir. Şiddetli sitopeniler özellikle mikofenolat ile kombinasyon tedavisi alan hastalarda görülür, tedavinin kesilmesinden sonra düzelir. Kalsinörin inhibitörlerinden everolimusa geçiş yapan hastalarda, kalsinörin inhibitörleri almaya devam eden hastalara kıyasla daha sık anemi (% 12.5) ve lökopeni (% 13.9) bildirilmiştir [59].

Hiperlisemi

mTOR inhibitörleri, yeni başlangıçlı diabetes mellitusla yakından ilişkilidir ve transplantasyon sonrası morbidite ve mortaliteyi artırır. Böbrek nakli hastalarda yapılan çeşitli çalışmalar, mTOR inhibitörüne geçilen hastalarda standart bir rejim ile kıyaslandığında, yeni başlangıçlı diabetes mellitusta artış bildirilmiştir [59]. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. Everolimus veya siklosporin tedavisi alan böbrek nakli hastalarında diyabetin başlangıcı ve ilerlemesini değerlendiren iki randomize çalışmanın analizinde, transplantasyon sonrası diabetes mellitus insidansının iki grup arasında benzer olduğu görülmüştür [61]. ELEVATE çalışmasının 24 aylık bir alt analizinde, HbA1c düzeyi %5.7-6.4 arasında olan 157 böbrek nakli hastasının 55'inde (%35) transplantasyon sonrası yeni başlayan diabetes mellitus olduğu görülmüştür. Transplantasyon sonrası yeni başlayan diabetes mellitus insidansı everolimus ve kalsinörin inhibitörlerinde benzer olduğu, fakat takrolimus'da CsA'ya göre daha yüksek görüldüğü saptanmıştır [62].

Dislipidemi

mTOR lipid metabolizmasında, özellikle karaciğerde lipogenez, yağ dokusunda lipoliz ve adipogenez kontrolünde önemli rol oynar. mTOR inhibitörleri ile tedavi edilen hastalar, hiperlipidemi %30-64, hipertrigliseridemi %21-57 ve hiperkolesterolemi %20-46 prevalansına sahiptir [59].

Böbrek naklinde bazı çalışmalar, kolesterol ve trigliseritlerdeki artışın, mTOR inhibitörleri alan ve almayan hastalar arasında benzer olduğunu ve bu koşulların statin tedavisi ile tedavi edilmesinin daha muhtemel olduğunu bildirmiştir [63].

Renal yan etkileri

Sirolimus ile yapılan klinik çalışmalarda, tüm popülasyonda proteinüri insidansı %10, tam nefrotik sendrom %2 olarak tahmin edilmiştir ve proteinüri kronik allogreft hasarlanması ve glomerüler lezyonların gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [59]. Bir kalsinörin inhibitöründen mTOR inhibitör tedavisine (özellikle sirolimusa) geçiş yapan hastalarda da proteinüri gözlemlenmiştir. Bir kalsinörin inhibitöründen sirolimusa geçiş yapılan 68 böbrek nakli alıcısının geçiş yapılmadan önce ve sonrasında proteinüri düzeyi retrospektif bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bazal seviyeler ile karşılaştırıldığında proteinüri 3, 6, 12 ve 24'üncü ayda belirgin bir şekilde artmıştır. Sirolimusun kesildiği 19 hastada proteinürinin miktarının azaldığı görülmüştür [64]. Everolimus, böbrek nakli hastalarında standart tedavi protokolüne kıyasla proteinüri riskini artırır. Yapılan bir çalışmada everolimus düzeyi >8 ng/mL olanlarda proteinüri oranının belirgin şekilde artmış olması, proteinüri riskinin doza bağımlı olduğunu düşündürmektedir [59].

Gastroenteral sistem ve mukozal yan etkiler

Sık görülen gastrointestinal yan etkiler kabızlık (%28-36), ishal (%25-42), dispepsi (%17-25), bulantı (%25-36) ve kusmayı (%19-25) içerir [59]. Sirolimus ve everolimus alan bazı hastalarda oral ülserler gelişir. Sirolimus ve mikofenolat mofetilin kombinasyonunda bu oral ülserleri daha sık görülebilir. Ağız yaraları genelde bikarbonatlı gargara ve topikal anestetiklerle tedavi edilir.

Mukozit ve stomatit, mTOR inhibitörlerinin en sık bildirilen mukozal yan etkileridir. Stomatit görülme sıklığı %18, oral ülser görülme sıklığı ise %15,4 olarak bildirilmiştir [59]. Oral ülserler tedaviden hemen sonra oluşmasına rağmen stomatit ülserleri daha sonra oluşmaktadır. Bu lezyonların gelişimi doza bağlı olabilir; ayrıca kalsinörin inhibitörleri ile kombine tedavinin semptomları alevlendirebileceği öne sürülmüştür.

Yara iyileşmesi ile ilgili yan etkiler

Solid organ nakli ile postoperatif komplikasyonlar arasında, mTOR inhibitörüne bağlı yara iyileşmesinde gecikme bulunur. İyileşme süreci ilerledikçe; ayrışma, fitik, lenfösel ve yara enfeksiyonları oluşabilir. Bu yan etkiler böbrek nakli sonrasında %15-32, kalp nakli sonrasında %8-40 ve karaciğer nakli sonrasında %1-12 oranında bildirilmiştir (34). Lenfösel ve fitikler, mTOR inhibitörlerinin artan yükleme dozlarında daha sık rapor edildiklerinden, bu yan etkilerin doza bağlı olduğu görünmektedir.

Pulmoner yan etkiler

mTOR inhibitörünün indüklediği pnömonit, ne enfeksiyöz ne de malign olan bir akciğer infiltrasyonudur. Klinik olarak kuru öksürük ve efor dispnesi şeklinde kendini gösterir. Pnömonit nadir olmasına rağmen ciddi bir yan etkidir. Tanı görüntüleme yöntemleri (akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi) ve histoloji (alveolar fokal fibroz ve alveolar kanama) ile konulabilir. mTOR inhibitörünün indüklediği pnömonit, tedavinin başlamasından sonraki 2-6 ay içinde başlar. Pnömonit için artan risk faktörleri arasında sirolimusa geç geçiş ve böbrek fonksiyonlarında bozulma vardır.

İnterstisyel akciğer hastalığı insidansı, hastalar başlangıçta asemptomatik oldukları için tahmin edilmesi güçtür. Böbrek transplantasyonunda bildirilen insidans %4-12,7 arasında değişmektedir (34). Hastalar asemptomatik olduğunda, her 2 ayda bir pulmoner fonksiyon değerlendirmesi ile klinik ve radyografik izleme takip edilir. Semptomatik olduğunda kortikosteroid tedavisi verilebilir. Tedavi ile kontrol altına alınamayan hastalarda mTOR inhibitör tedavisinin kesilmesi semptomların 2-4 ay içinde düzelmesine sağlar.

3 BİREYLER VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Bu çalışma; 01.01.2000 ile 01.01.2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim dalında takip edilen ve takiplerinin her hangi bir döneminde mTOR inhibitörü kullanan 154 böbrek nakli alıcısının verileri değerlendirilerek yapılmıştır. Dışlama kriterleri 18 yaşından küçük olmak, düzenli medikal takibin olmaması olarak belirlenmiştir.

Çalışma Helsinki Deklarasyon'na uygun olarak yürütülmüş ve çalışma için Hacettepe Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 27.11.2018 tarihli GO 18/1124 kayıt numarası ile onay alınmıştır (Ek-1).

3.2 Verilerin Toplanması

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik verileri, primer böbrek hastalıkları, transplant süreleri, mTOR inhibitörleri başlanma zamanı, mTORi tipi, endikasyonları, başlamadan önce renal biyopsi yapılıp yapılmadığı, mTOR inhibitörleri başlandığı zaman diğer immüsupressif ilaçlara (takrolimus, CsA, MMF, azatiyopürin) yapılan müdahaleler hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından tarandı. Hastalarda mTOR inhibitörü başladıktan sonraki ilk yıl boyunca 3 ayda bir, 2-5. yıllar arasında 6 ayda bir ve sonrasında yıllık poliklinik kontrollerinde rutin olarak bakılan böbrek fonksiyon testleri (serum kreatinin, BUN, GFH) , spot idrar protein/kreatinin oranları, 24 saatlik idrarda protein atılımı, kolesterol düzeyleri, hemoglobin, beyaz küre, trombosit düzeyleri taranmıştır. Hataların izlemlerinde mTOR inhibitörlerinin kesilip kesilmediği, kesildi ise nedeni, kullanım süresi, hastaların diyalize dönme veya mortalite durumları kaydedildi.

3.3 Verilerin Değerlendirilmesi

Proteinüri: spot idrar protein/kreatinin veya 24 saatlik idrar proteini > 800mg/gün olması proteinüri olarak değerlendirildi.

Kemik iliği süpresyonu: Hemoglobin değerinde 1gr/dL düşüş olması ve/veya Hemoglobin değerinin < 10gr/ dL olması, beyaz küre sayısının < 4.000 olması, trombosit sayısının <100.000 olması kemik iliği supresyonu olarak değerlendirildi.

Hiperlipidemi: Kolesterol yüksekliği nedeni ile statin tedavisi başlanmış olması hiperlipidemi olarak değerlendirildi.

Pnömoni: Takip eden doktorun klinik ve/veya radyolojik bulgularına göre değerlendirmesi neticesinde dosyaya kaydedilmiş olan pnömoni tanısı olarak kabul edildi

3.4 İstatistiksel Analiz

Alınan sonuçlar ile hastaların demografik özellikleri SPSS 22.0 kullanılarak analiz edildi. Tüm hastalarda sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ölçümler normal dağıldığında ortalama \pm SS, normal dağılmadığında ortanca [min -max] verildi. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak sayı ve yüzdeler kullanıldı. Gruplarda sayısal değişkenler için parametrik varsayımlar sağlandığı durumda ortalama \pm SS, sağlanmadığı durumda ortanca [min -max] verildi. Normal dağılım varsayımı örnek genişliğine göre Shapiro – Wilk veya Kolmogorov-Smirnov ile test edilmiştir. Sayısal ölçümler açısından gruplar arası fark kontrolü parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (T testi), sağlanmadığı durumlarda Mann – Whitney U testi ile test edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki bağımlılık durumu test ön şartları sağlandığında ki kare testi ile, sağlanmadığı durumda tablo boyutuna göre Ffisher kesin testi yada Fisher freeman halton ile test edilmiştir. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4 BULGULAR

4.1 Tüm Hasta Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya 154 böbrek nakli hastası alındı. Hastaların ortalama yaşı $43,1 \pm 13,0$ olarak saptandı. Hastalardan 106'sı (%68,8) erkek, 48'i (%31,2) kadındı. Nakillerin 123'ü (%79,9) canlı vericiden, 31'i (%20,1) kadavra vericiden gerçekleştirilmişti. Kullanılan mTOR inhibitör tipine bakıldığında 100 (%64,9) hastanın everolimus, 54 (%35,1) hastanın ise sirolimus tedavisi kullandığı saptandı. Ortanca mTOR inhibitör kullanım süresi 32,5 [1-180] ay idi (Tablo 4.1).

SDBH'na yol açan en sık nedenin glomerülonefrit olduğu dikkat çekmekteydi (46 hasta, %29,9). İkinci en sık neden ürolojik sorunlardı (38 hasta, %24,7). Hastaların önemli bir kısmında altta yatan etioloji net olarak bilinmiyordu (44 hasta, %28,6) (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Tüm Hasta Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Parametreler	N (%)
Ortalama yaş (yıl)	43,1±13,0
Ortanca mTORi kullanım süresi (ay)	32,5 [1-180]
Cinsiyet n(%)	
Erkek	106 (68,8)
Kadın	48 (31,2)
mTORi tipi n(%)	
Everolimus	100 (64,9)
Sirolimus	54 (35,1)
Donör n(%)	
Canlı verici	123 (79,9)
Kadavra verici	31 (20,1)

Tablo 4.2. Tüm Hasta Grubunda SDBH'na Yol Açan Nedenler

Nedenler	N	%
Glomerulonefritler	46	29,9
Etyoloji bilinmeyen	44	28,6
Ürolojik nedenler	38	24,7
HT	9	5,8
Amiloidoz	9	5,8
Polikistik böbrek	5	3,2
DM	3	1,9

4.2 mTOR İnhibitör Tipine Göre Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Everolimus kullanan 100 hastanın ortalama yaşı $41,5 \pm 11,0$ olarak saptandı. Bu hastaların 68'i (%68,0) erkek ve 32'si (%32,0) kadındı. Nakillerin 84'ü (%84,0) canlı vericiden, 16'sı (%16,0) kadavra vericiden gerçekleştirilmişti.

Sirolimus kullanan 54 hastanın ortalama yaşı $46,0 \pm 16,0$ olarak saptandı. Bu hastaların 38'i (%70,4) erkek, 16'sı (%29,6) kadındı. Nakillerin 39'u (%72,2) canlı vericiden, 15'i (%27,8) kadavra vericiden gerçekleştirilmişti. Ortanca sirolimus kullanım süresi 42,0 [1-180] ay, everolimus kullanma süresi 29,0 [1-108] ay idi. Tüm bu parametreler açısından sirolimus ve everolimus grupları arasında fark saptanmadı (Tablo 4.3).

Everolimus kullanan 100 hasta içinde SDBH'na yol açan en sık nedenin glomerülonefrit olduğu dikkat çekmekteydi (28 hasta, %28,0). İkinci en sık neden ürolojik sorunlardı (25 hasta, %25,0). Hastaların önemli bir kısmında altta yatan etiyoloji net olarak bilinmiyordu (29 hasta, %29,0).

Sirolimus kullanan 54 hasta içinde SDBH'na yol açan en sık nedenin glomerülonefrit olduğu dikkat çekmekteydi (18 hasta, %33,3). İkinci en sık neden ürolojik sorunlardı (13 hasta, %24,1). Hastaların önemli bir kısmında altta yatan etiyoloji net

olarak bilinmiyordu (15 hasta, %27,8). SDBH etiyolojileri açısından sirolimus ve everolimus grupları arasında fark saptanmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.3. mTOR İnhibitörlerinin Tipine Göre Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Parametre	Sirolimus	Everolimus	p değeri
Ortalama yaş (yıl)	46±16	41.5±11	0,066
Ortanca mTORi kullanım süresi (ay)	42,0 [1-180]	29,0 [1-108]	0,229
Cinsiyet n(%)			0,762
Erkek	38(70,4)	68 (68,0)	
Kadın	16(29,6)	32 (32,0)	
Donör n(%)			0,145
Canlı verici	39(72,2)	84 (84,0)	
Kadavra verici	15(27,8)	16(16,0)	

Tablo 4.4. mTOR İnhibitör Tipine Göre SDBH'na Yol Açan Nedenler

	Sirolimus	Everolimus	p
Nedenler n (%)			0,804
Glomerulonefritler	18 (33,3)	28 (28,0)	
Etyoloji bilinmeyen	15 (27,8)	29 (29,0)	
Ürolojik nedenler	13 (24,1)	25 (25,0)	
Hipertansiyon	1 (1,9)	8 (8,0)	
Amiloidoz	4 (7,4)	5 (5,0)	
Polikistik böbrek	2 (3,7)	3 (3,0)	
Diyabet	1 (1,9)	2 (2,0)	

4.3 Tüm Hasta Grubunun mTOR İnhibitörü Başlanma Sırasındaki Klinik Parametreleri ve Laboratuvar Sonuçları

mTOR inhibitörü başlanan hastalarda nakil tarihinden itibaren ortanca olarak 21,0 [1-400] ay sonra bu ilaçların başlandığı görüldü. mTOR inhibitörü başlanmadan önceki

son 3 ay içinde 53 (%34,4) hastaya böbrek biyopsisi yapıldığı, 101 (%65,6) hastaya ise biyopsi yapılmadığı görüldü (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tüm Hasta Grubunun mTORi Başlanmadan Önce Yapılan Biyopsi ve Ortanca Başlanma Zamanı

Parametre	Değer
Ortanca mTORi başlama zamanı (ay)	21,0 [1-400]
mTORi öncesi biyopsi	
Var n (%)	53 (34,4)
Yok n (%)	101 (65,6)

mTORi başlamadan 1 ay önceki ortanca kreatinin değeri 1,39 [0,61-2,60] mg/dL, ortanca BUN 21 [9-50]mg/dL ,ortanca GFH 54 [19-130] ml/dak olarak saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tüm Hasta Grubunun mTORi Başlamadan 1 ay Önce ve Başlanma Sırasında Laboratuvar Değerleri

Parametre	1 ay önce	başlanma anı	p değeri
Ortanca kreatinin (mg/dL)	1,39 [0,61-2,60]	1,53 [0,61-4,04]	<0,001
Ortanca BUN (mg/dL)	21 [9-50]	22 [10-58]	
Ortanca GFH (ml/dak)	54 [19-130]	50 [15-135]	<0,001

Hastaların mTORi başlama sırasındaki ortanca kreatinin değerinin 1,53 [0,61-4,04] mg/dL, ortanca BUN 22 [10-58] mg/dL, ortanca GFH 50 [15-135] ml/dak, ortalama hemoglobin 12,8±1,9 gm/dL, ortalama beyaz küre 8269±2508 µl/ml, ortanca trombosit 233000 [70000-496000] µl/ml, ortanca LDL 113 [47-268] mg/dL, ortanca trigliserit 152[39-409] mg/dL, ortanca proteinüri 168 [19-4100] mg/gün olduğu görüldü (Tablo 4.6). Hastalara mTOR inhibitörü başlamadan 1 ay önceki ve ilaç başlama anındaki kreatinin ve GFH değerleri karşılaştırıldığında başlama anında kreatinin değerinin anlamlı

olarak daha yüksek ve GFH değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (kreatinin $p<0,001$, GFH $p<0,001$).

4.4 mTOR İnhibitör Tipine Göre mTOR İnhibitörü Başlanma Sırasındaki Klinik Parametreler ve Laboratuvar Sonuçları

Sirolimus başlanan hastalarda nakil tarihinden itibaren ortalama olarak 34,0 [1-263] ay sonra, everolimus başlanan hastalarda ise nakil tarihinden itibaren ortalama olarak 14,0 [1-409] ay sonra bu ilaçların başlandığı görüldü. Sirolimusun istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha geç başlandığı saptandı ($p=0.007$) (Tablo 4.7).

Sirolimus başlanan 54 hastanın 16'sında (%29,6) sirolimus başlanmadan önceki son 3 ay içerisinde böbrek biyopsisi yapıldığı, everolimus başlanan 100 hastanın ise 37'sinde (%37,0) everolimus başlanmadan önceki son 3 ay içerisinde böbrek biyopsisi yapıldığı görüldü (Tablo 4.7).

Sirolimus grubunda sirolimus başlanmadan 1 ay önceki ortalama kreatinin değeri 1,43 [0,65-2,60] mg/dL, ortalama BUN 24 [10-50] mg/dL, ortalama GFH 53,5 [19-130] ml/dak olarak saptandı. Everolimus grubunda everolimus başlanmadan 1 ay önceki ortalama kreatinin değeri 1,39 [0,61-2,45] mg/dL, ortalama BUN 20 [9-48] mg/dL, ortalama GFH 54 [21-107] ml/dak saptandı. İki grup arasında mTORi başlanmadan 1 ay önceki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.8).

Tablo 4.7. mTORi Tipine Göre mTORi Başlanmadan Önce Yapılan Biyopsi ve Ortalama Başlanma Zamanı

Parametre	Sirolimus	Everolimus	p değeri
Ortalama mTORi başlama zamanı (ay)	34,0 [1-263]	14,0 [1-409]	0.007
mTORi öncesi biyopsi			
Var	16 (%29,6)	37 (%37,0)	0,358
Yok	38 (%70,4)	63 (%63,0)	

Tablo 4.8. mTORi Tipine Göre mTORi Başlanmadan 1 ay Önce Laboratuvar Değerleri

Parametre	Sirolimus	Everolimus	p
Ortanca kreatinin (mg/dL)	1,43 [0.65-2.60]	1,39 [0.61-2.45]	0,522
Ortanca BUN (mg/dL)	24 [10-50]	20 [9-48]	0,137
Ortanca GFR (ml/dak)	53,5 [19-130]	54 [21-107]	0,591

Hastaların sirolimus başlanma sırasındaki ortanca kreatinin değeri 1,64 [0,61-3,23] mg/dL, ortanca BUN 22 [11-49] mg/dL, ortanca GFH 49 [15-135] ml/dak, ortalama hemoglobin 12,9±2,1 gm/dL, ortalama beyaz küre 8633±2894 µl/ml, ortanca trombosit 242500 [70000-430000] µl/ml, ortanca LDL 100 [53-189] mg/dL, ortanca trigliserit 142 [39-409] mg/dL, ortanca proteinüri 182 [30-4100] mg/gün olduğu görüldü (Tablo 4.9).

Hastaların everolimus başlanma sırasındaki ortanca kreatinin değeri 1,52 [0,73-4,04] mg/dL, ortanca BUN 21 [10-58] mg/dL, ortanca GFH 52 [17-103] ml/dak, ortalama hemoglobin 12,8±1,8 gm/dL, ortalama beyaz küre 8070±2262 µl/ml ortanca trombosit 229000 [105000-496000] µl/ml, ortanca LDL 122 [47-258] mg/dL, ortanca trigliserit 159 [51-375] mg/dL, ortanca proteinüri 163 [19-3931] mg/gün olduğu görüldü (Tablo 4.9).

Sirolimus ve everolimus gruplarında ilaçların başlanma esnasında sadece LDL değerleri arasında fark mevcuttu ve everolimus grubunda daha yüksekti (122 [47-258] mg/dL vs. 100 [53-189] mg/dL, p=0,001).

Tablo 4.9. mTOR İnhibitör Tipine Göre mTORi Başlama Sırasında Laboratuvar Değerleri

Parametre	Sirolimus	Everolimus	p değeri
Ortanca kreatinin (mg/dL)	1,64 [0,61-3,23]	1,52 [0,73-4,04]	0,401
Ortanca BUN (mg/dL)	22 [11-49]	21 [10-58]	0,650
Ortanca GFH (ml/dak)	49 [15-135]	52 [17-103]	0,569
Ortalama Hb (\pm SS) (gm/dL)	12,9 \pm 2,1	12,8 \pm 1,8	0,735
Ortalama Bk (\pm SS) (μ l/ml)	8633 \pm 2894	8070 \pm 2262	0,219
Ortanca PLT (μ l/ml)	242500 [70000-430000]	229000 [105000-496000]	0,201
Ortanca LDL (mg/dL)	100 [53-189]	122 [47-258]	0,001
Ortanca Trigliserit (mg/dL)	142 [39-409]	159 [51-375]	0,458
Ortanca proteinüri (mg/gün)	182 [30-4100]	163 [19-3931]	0,235

4.5 mTOR İnhibitörlerinin Başlanma Nedenleri

mTORi başlanma nedenleri olarak 53 hastada (%34,4) kısa süre içerisinde gelişen akut kreatinin yüksekliği, 38 hastada (%24,7) uzun süredir devam eden kreatinin yüksekliği, 17 hastada (%11,0) CsA'ya bağlı ekstrarenal yan etkiler, 15 hastada (%9,7) malignite, 8 hastada (%5,2) takrolimus'a bağlı ekstrarenal yan etkiler, 6 hastada (%3,9) antiproliferatiflerin (MMF, azatiyopürin) yan etkileri saptandı. 17 hastada ise (%11,0) mTORi'ne geçiş endikasyonu tüm incelemelere rağmen anlaşılamadı. Sirolimus ve everolimus arasında başlanma endikasyonları açısından fark yoktu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. mTORi`lerinin Başlanma Nedenleri

mTORi başlanma nedeni	Tüm hasta grubu	Sirolimus	Everolimus
Kısa süre içerisinde gelişen akut kreatinin yüksekliği n (%)	53 (34,4)	17 (31,5)	36 (36,0)
Uzun süreli kreatinin yüksekliği n (%)	38 (24,7)	21 (38,9)	17 (17,0)
CsA ekstrarenal yan etkileri n (%)	17 (11,0)	5 (9,3)	12 (12,0)
Nedeni anlaşılamayan n (%)	17 (11,0)	3 (5,6)	14 (14,0)
Malignite n (%)	15 (9,7)	6 (11,1)	9 (9,0)
Takrolimus ekstrarenal yan etkileri n (%)	8 (5,2)	2 (3,7)	6 (6,0)
MMF, Azatiyoprin yan etkileri n (%)	6 (3,9)	0 (0)	6 (6,0)

4.6 Tüm Hasta Grubunda mTOR İnhibitörü Başlandıktan Sonra Diğer İmmünosupresif Tedavilerde Yapılan Değişiklikler

Hastaların mTORi başlamadan önceki KNİ kullanma oranına bakıldığında 71 hasta (%46,1) CsA, 79 hasta (%51,3) takrolimus kullanmakta idi. CsA kullanan 71 hastadan 48'inin (%67,6) CsA tedavisi kesilmiş, geri kalan 23'ünün (%32,4) CsA tedavisine devam edilmmişti. Takrolimus kullanan 79 hastadan 46'sının (%58,2) tedavisi kesilmişti (Tablo 4.11). Antiproliferatif kullanma oranına bakıldığında 122 hasta (%79,2) MMF, 23 hasta (%14,9) Azatiyopürin kullanıyordu. Hastalara mTORi başlamadan önce ortalama CsA dozu 150,0 [50-300] mg, takrolimus dozu 4,0 [1-12] mg, MMF dozu 1470 [500-2000] mg, Azatiyoprin dozu 100 [75-125] mg idi. Hastaların mTORi başlandıktan sonra ortalama CsA dozunun 75 [50-300] mg, takrolimus dozunun 2,0 [1-8] mg, MMF dozunun 1440 [500-2000] mg, Azatiyoprin dozunun 100[50-150] mg'a azaltıldığı görüldü (Tablo 4.12).

Tablo 4.11. mTORi Başlandıktan Sonra Diğer İmmünosupresif Tedavilerde Yapılan Değişiklikler

İlaç	Tüm hasta grubu	Sirolimus	Everolimus	p değeri
Tacrolimus	79 hasta	18 hasta	61 hasta	
kesilmiş	46 (%58,2)	11 (%61,1)	35 (%57,4)	0,776
devam edilmiş	33 (%41,8)	7 (%38,9)	26 (%42,6)	
CsA	71 hasta	33 hasta	38 hasta	
kesilmiş	48 (%67,6)	21 (%63,6)	27 (%71,1)	0,505
devam edilmiş	23 (%32,4)	12 (%36,4)	11 (%28,9)	

4.7 mTOR İnhibitör Tipine Göre mTOR İnhibitörü Başlandıktan Sonra Diğer İmmünosupresif Tedavilerde Yapılan Değişiklikler

Sirolimus grubunda CsA kullanan 33 hastadan 21'inin (%63,6) tedavisi kesilmiş, everolimus grubunda CsA kullanan 38 hastadan 27'sinin (%71,1) tedavisi kesilmişti. Sirolimus grubunda takrolimus kullanan 18 hastadan 11'inin (%61,1), everolimus grubunda takrolimus kullanan 61 hastadan 35'inin (%57,4) tedavisi kesilmişti. Sirolimus ve everolimus grupları arasında CsA ve takrolimus kesilmesi açısından fark yoktu (Csa için $p=0,505$ ve takrolimus için $p=0,776$) (Tablo 4.11).

Hastalara mTORi başlanma esnasında almakta oldukları CsA, takrolimus, MMF ve AZA ortanca dozları açısından sirolimus ve everolimus grubu arasında fark yoktu (Tablo 18). Buna karşın mTORi başladıktan sonra everolimus grubunda CSA dozunun sirolimus grubuna göre daha düşük verildiği gözlemlendi (sırasıyla 50 [50-100] mg vs. 100 [50-300] mg, $p=0,02$). mTORi başladıktan sonra her iki grup arasında diğer immünosupresiflerin dozları açısından fark saptanmadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. mTORi Başlandıktan Sonra Diğer İmmünoşüpresif Tedavilerde Yapılan Değişiklikler

İlaç	Tüm hasta grubu	Sirolimus	Everolimus	p değeri
CsA ortanca doz (mg)				
mTORi öncesi	150 [50-300]	150 [75-300]	125 [50-300]	0,490
mTORi sonrası	75 [50-300]	100 [50-300]	50 [50-100]	0,023
Takrolimus ortanca doz (mg)				
mTORi öncesi	4 [1-12]	4 [1-6]	4 [1-12]	0,091
mTORi sonrası	2[1-8]	2 [1-2]	2 [1-8]	0,670
MMF ortanca doz (mg)				
mTORi öncesi	1470 [500-2000]	1500 [500-2000]	1440 [500-2000]	0,960
mTORi sonrası	1440 [500-2000]	1440 [500-2000]	1080 [500-2000]	0,117
Azatiyoprin ortanca doz(mg)				
mTORi öncesi	100[75-125]	100 [75-125]	100[75-100]	0,530
mTORi sonrası	100[50-150]	100[50-125]	100[50-150]	0,881

4.8 Tüm Hasta grubunda mTOR İnhibitörü Kullanımı Süresince Laboratuvar Parametreleri

mTORi başlandıktan sonraki birinci ayda ortanca kreatinin değeri 1,42 [0,68-3,22] mg/dL, ortanca BUN 19 [9-53] mg/dL, ortanca GFH 53 [16-124] ml/dak, ortalama hemoglobin 12,7±1,8 gm/dL, ortalama beyaz küre 7536±2404 µl/ml, ortanca trombosit

230500 [70000-486000] μ l/ml, ortanca LDL 135 [70-259] mg/dL, ortanca trigliserit 175 [59-516] mg/dL, ortanca proteinüri 221 [49-6600] mg/gün saptandı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Tüm Hasta Grubunun mTORi Başlama Sırasında ve 1. Ayda Laboratuvar Değerleri

parametre	Başlama sırasında	1. ayda	p değeri
Ortanca kreatinin (mg/dL)	1,53 [0,61-4,04]	1,42 [0,68-3,22]	0,001
Ortanca GFH (ml/dak)	50 [15-135]	53 [16-124]	0,001
Ortalama Hb (\pmSS) (gm/dL)	12,9 \pm 1,9	12,7 \pm 1,8	0,498
Ortalama Bk (\pmSS) (μ l/ml)	8270 \pm 2510	7536 \pm 2404	0,001
Ortanca PLT (μ l/ml)	233000 [70000-496000]	230500 [70000-486000]	0,835
Ortanca LDL (mg/dL)	113 [47-258]	135 [70-259]	0,001
Ortanca Trigliserit (mg/dL)	152 [39-409]	175 [59-516]	0,001
Ortancaproteinüri (mg/gün)	168 [19-4100]	221 [49-6600]	0,001

Hastaların on ikinci ayın sonunda ortanca kreatinin değeri 1,37 [0,62-6,76] mg/dL, ortanca GFH 56 [8-127] ml/dak, ortanca proteinüri 257 [35-4639] mg/gün olarak saptandı. Hastaların mTORi başlama anında ve ilaç başlandıktan sonraki on ikinci aydaki değerleri karşılaştırıldığında başlama anına kıyasla on ikinci ayda kreatinin değerinin daha düşük ($p<0,001$), GFH`ı ve proteinürinin daha yüksek olduğu görüldü (sırası ile $p<0,001$ ve $p<0,001$). Hastaların altmışıncı ayın sonunda ortanca kreatinin değeri 1,35 [0,70-4,73] mg/dL, ortanca GFH 63 [10-110] ml/dak ve ortanca proteinüri 297 [76-1146] mg/gün saptandı. Hastaların mTORi başlama anında ve ilaç başlandıktan sonraki altmışıncı aydaki değerleri karşılaştırıldığında başlama anına kıyasla altmışıncı ayda kreatinin değerinin daha düşük ($p=0,012$), GFH`ı ve proteinürinin daha yüksek olduğu görüldü (sırası ile

p=0,004 ve p<0,001). Hastaların 5 yıllık izlemlerindeki kreatinin, GFH ve proteinüri değerleri Tablo 4.14`te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Tüm hasta Grubunun 5 Yıllık İzlemlerindeki Laboratuvar Değerleri

Süre	Ortanca kreatinin (mg/dL)	Ortanca GFH (ml/dak)	Ortanca proteinüri (mg/gün)
Başlama anı	1,53 [0,61-4,04]	50 [15-135]	168 [19-4100]
1.ay	1,42 [0,68-3,22]	53 [16-124]	221 [49-6600]
12.ay	1,37 [0,62-6,76]	56 [8-127]	257 [35-4639]
24.ay	1,27 [0,54-3,40]	67 [15-119]	247 [32-1614]
36.ay	1,27 [0,71-4,30]	63.5 [12-116]	263 [23-1624]
48.ay	1,32 [0,63-3,60]	59 [11-115]	317 [60-5297]
60.ay	1,35 [0,70-4,73]	63 [10-110]	297 [76-1146]

4.9 mTOR İnhibitör Tipine Göre Kullanım Süresince Laboratuvar Parametreleri

Sirolimus grubunda sirolimus başlandıktan sonraki birinci ayda ortanca kreatinin değeri 1,61 [0,68-3,10] mg/dL, ortanca BUN 20 [10-48] mg/dL, ortanca GFH 49 [16-106] ml/dak, ortalama hemoglobin 12,6±1,8 gm/dL, ortalama beyaz küre 7957±2724 µl/ml, ortanca trombosit 230500 [70000-456000] µl/ml, ortanca LDL 117 [70-187] mg/dL, ortanca trigliserit 190 [68-468] mg/dL , ortanca proteinüri 238 [49-6600] mg/gün saptandı (Tablo 4.15).

Everolimus grubunda everolimus başlandıktan sonraki birinci ayda ortanca kreatinin değeri 1,38 [0,72-3,22] mg/dL, ortanca BUN 18 [9-53] mg/dL, ortanca GFH 55 [19-124] ml/dak, ortalama hemoglobin 12,85±1,86 gm/dL, ortalama beyaz küre 7309±2191 µl/ml, ortanca trombosit 230500 [108000-486000] µl/ml, ortanca LDL 141 [71-259] mg/dL, ortanca trigliserit 168 [59-516] mg/dL, ortanca proteinüri 213 [62-4248] mg/gün saptandı (Tablo 4.15).

Sirolimus ve everolimus gruplarında ilaçlar başlandıktan sonraki birinci ayda sadece LDL değerleri arasında fark mevcuttu ve everolimus grubunda daha yüksekti (141 [71-259] mg/dL vs. 117 [70-187] mg/dL, p=0,001)

Tablo 4.15. mTORi Tipine Göre 1. Ayda Laboratuvar Parametreleri

Parametre	Sirolimus	Everolimus	p değeri
Ortanca kreatinin (mg/dL)	1,61 [0,68-3,10]	1,38 [0,72-3,22]	0,107
Ortanca BUN (mg/dL)	20 [10-48]	18 [9-53]	0,054
Ortanca GFH (ml/dak)	49 [16-106]	55 [19-124]	0,181
Ortalama Hb (\pmSS) (gm/dL)	12,6 \pm 1,8	12,9 \pm 1,9	0,408
Ortalama Bk (\pmSS) (μ l/ml)	7957 \pm 2724	7309 \pm 2191	0,155
Ortanca PLT (μ l/ml)	230500 [70000-456000]	230500 [108000-486000]	0,940
Ortanca LDL (mg/dL)	117 [70-187]	141 [71-259]	0,001
Ortanca Trigliserit (mg/dL)	190 [68-468]	168 [59-516]	0,904
Ortanca proteinüri (mg/gün)	238 [49-6600]	213 [62-4248]	0,209

Sirolimus kullanan hastalarda on ikinci ayda ortanca kreatinin değeri 1,39 [0,87-4,20] mg/dL, ortanca GFH 56 [11-127] ml/dak, ortanca proteinüri 276 [35-4639] mg/gün saptandı. Everolimus kullanan hastalarda on ikinci ayda ortanca kreatinin değeri 1,35 [0,62-6,76] mg/dL, ortanca GFH 58 [8-116] ml/dak, ortanca proteinüri 252 [59-2053] mg/gün saptandı (Tablo 4.16). On ikinci aydaki değerlere bakıldığında yalnızca iki grup arasında LDL açısından anlamlı fark olduğu görüldü.

Sirolimus kullanan hastalarda altmışıncı ayda ortanca kreatinin değeri 1,36 [0,80-4,73] mg/dL, ortanca GFH 56,5 [10-110] ml/dak, ortanca proteinüri 326 [78-929] mg/gün saptandı. Everolimus kullanan hastalarda altmışıncı ayda ortanca kreatinin değeri 1,35

[0,70-3,99] mg/dL, ortanca GFH 64 [14-108] ml/dak, ortanca proteinüri 288 [76-1146] mg/gün saptandı (Tablo 4.17). Altmışınca aydaki değerlere bakıldığında iki grup açısından fark yoktu.

Tablo 4.16. mTORi Tipine Göre Hastaların 12.Ayın Sonunda Laboratuvar Değerleri

Parametre	Sirolimus	Everolimus	p değeri
Ortanca kreatinin (mg/dL)	1,39 [0,87-4,20]	1,35 [0,62-6,76]	0,605
Ortanca BUN (mg/dL)	20 [9 -58]	16 [9-102]	0,027
Ortanca GFH (ml/dak)	56 [11-127]	58 [8-116]	0,528
Ortalama Hb (\pm SS) (gm/dL)	12,9 \pm 1,9	13,2 \pm 1,8	0,460
Ortalama Bk (\pm SS) (μ l/ml)	8357 \pm 1933	8053 \pm 2094	0,464
Ortanca PLT (μ l/ml)	274000 [88000-556000]	256000 [187000-547000]	0,084
Ortanca LDL (mg/dL)	108 [58-190]	140 [60-238]	0,001
Ortanca Triglicerit (mg/dL)	179 [52-323]	162 [78-613]	0,874
Ortanca proteinüri (mg/gün)	276 [35-4639]	252 [59-2053]	0,230

Tablo 4.17. mTORi Tipine Göre Hastaların Altmışınca Ay Sonunda Laboratuvar Değerleri

Parametre	Sirolimus	Everolimus	p değeri
Ortanca kreatinin (mg/dL)	1,36 [0,80-4,73]	1,35 [0,70-3,99]	0,945
Ortanca BUN (mg/dL)	16 [8-68]	19 [9-47]	0,433
Ortanca GFH (ml/dak)	56,5 [10-110]	64 [14-108]	0,582
Ortalama Hb (\pm SS) (gm/dL)	14,0 \pm 2,1	13,9 \pm 1,9	0,867
Ortalama Bk (\pm SS) (μ l/ml)	8309 \pm 1682	7922 \pm 1576	0,396
Ortanca PLT (μ l/ml)	256000 [117000-411000]	251000 [155000-375000]	0,836
Ortanca LDL (mg/dL)	142 [84-235]	158 [97-197]	0,082
Ortanca Triglicerit (mg/dL)	157 [53-992]	198 [80-438]	0,147
Ortanca proteinüri (mg/gün)	326 [78-929]	288 [76-1146]	0,928

4.10 mTOR İnhibitörlerinin Kesilme Nedenleri ve Yan Etkileri

Hastalardan 61 (%39,6)`nin mTORi tedavisi izlemde kesilmişken, 93 (%60,4)`ünün hastanın mTORi tedavisine devam edilmişti. Siroimus grubunda 29 (%53,7), everolimus grubunda 32 (%32,0) hastanın tedavisinin kesildiği anlaşıldı. İstatistiksel olarak anlamlı şekilde sirolimusun kesilmesine daha sık gerek duyulmuştu ($p=0.009$). mTORi kesilen hastaların ortanca kullanım süresi 12 [1-117] ay olarak bulundu. İlaç kesilen hastaların ortanca kullanım süresi sirolimus için 16 [1-117] ay, everolimus için 11 [1-97] ay olup gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (Tablo 4.18).

İlaç yan etkileri değerlendirildiğinde 46 (%29,9) hastada proteinüri, 62 (%40,3) hastada kemik iliği supresyonu, 32 (%20,8) hastada hiperlipidemi geliştiği görüldü. Kemik iliği supresyonu gelişen 62 hastanın tamamında anemi, 8 hastada ek olarak trombositopeni, 6 hastada ek olarak lökopeni görüldü. mTORi tedavisi süresince 17 (%11,0) hastada biyopsi ile gösterilmiş rejeksiyon saptanmıştı. İlaç yan etkileri açısından gruplara bakıldığında Sirolimus grubunda 21 (%38,9) hastada proteinüri, 26 (%48,1) hastada kemik iliği supresyonu, 7 (%13,0) hastada hiperlipidemi, Everolimus grubunda 25 (%25,0) hastada proteinüri, 36 (%36,0) hastada kemik iliği supresyonu, 25 (%25,0) hastada hiperlipidemi geliştiği görüldü. İki grup karşılaştırıldığında proteinüri ($p=0,07$), kemik iliği supresyonu ($p=0,142$), hiperlipidemi ($p=0,07$) ve rejeksiyon ($p=0,11$) açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.19).

Aynı zamanda 3 hastada akut kiyokart enfarktüsü nedeni ile koroner anjiyografi yapılmış. Toplamda 27 hastada yatarak intravenoz antibiyotik tedavi almasını gerektirecek düzeyde enfeksiyon geçirdiği görüldü. Enfeksiyon geçiren bu 27 hastanın mTORi ile kombine olarak kullanmakta olduğu diğer immünsüpresif tedavileri tarandığında 18 hastanın MMF, 5 hastanın KNİ, 3 hastanın hem MMF hem de KNİ kullandığı ve 1 hastanın ikisini de almadığı saptandı.

İlaçların kesilme nedenleri olarak 26 (%42,6) hastada proteinüri, 5 (%3,2) hastada ilacı tolere edememe, 4 (%6,6) hastada ilaçtan fayda görmeme, 3 (%4,9) hastada rejeksiyon ve ABH, 3 (%4,9) hastada hiperlipidemi, 2 (%3,3) hastada klinik pnömonit, 2 (%3,3) hastada gebelik, 2 (%3,3) hastada ameliyat planı, 1 (%1,6) hastada saç dökülmesi, 1(%1,6) hastada cilt lezyonları, 1 (%1,6) hastada HD nedeni ile ilaçların kesilmesi, 1 (%1,6) hastada yara iyileşmesinde gecikme, 1 (%1,6) hastada azospermi endişesi, 1(%1,6) hastada oral lezyon bulundu. Tüm değerlendirilmelere rağmen 8 (%13) hastanın mTORi kesilme nedeni anlaşılamadı (tablo 4.18).

Tablo 4.18. Hastalarda mTORi Kesilme Nedenleri

İlaç kesilme nedeni	Tüm hasta grubu	Sirolimus	Everolimus
mTORi kesilen hasta sayısı n(%)	61 (39,6)	29 (53,7)	32 (32,0)
Kesilme nedenleri n(%)			
proteinüri	26 (42,6)	13 (44,8)	13 (40,6)
nedeni anlaşılamayan	8 (13,1)	4 (13,8)	4 (12,5)
ilacı tolere edememe	5 (8,1)	1 (3,4)	4 (12,5)
ilaçtan fayda görmeme	4 (6,5)	2 (6,9)	2 (6,3)
rejeksiyon, ABH	3 (4,9)	2 (6,9)	1 (3,1)
hiperlipidemi	3 (4,9)	1 (3,4)	2 (6,3)
klirik pnönonit	2 (3,2)	2 (6,9)	0 (0)
gebelik	2 (3,2)	1 (3,4)	1 (3,1)
ameliyat planı	2 (3,2)	0 (0)	2 (6,3)
saç dökülmesi	1 (1,6)	1 (3,4)	0 (0)
cild lezyonları	1 (1,6)	1 (3,4)	0 (0)
HD nedeni ile kesilmiş	1 (1,6)	1 (3,4)	0 (0)
yara iyileşmesinde gecikme	1 (1,6)	0 (0)	1 (3,1)
azospermi endişesi	1 (1,6)	0 (0)	1 (3,1)
oral lezyon	1 (1,6)	0 (0)	1 (3,1)

Tablo 4.19. mTORi Yan Etkileri

Yan etki	Tüm hasta grubu	Sirolimus	Everolimus	p
Proteinüri n (%)	46 (29,9)	21 (38,9)	25 (25,0)	0,07
Kemik iliği supresyonu n %	62 (40,3)	26 (48,1)	36 (36,0)	0,14
Hiperlipidemi n (%)	32 (20,8)	7 (13,0)	25 (25,0)	0,07
Rejeksiyon n (%)	17 (11,0)	3 (5,6)	14 (14,0)	0,11

4.11 Hastaların Prognuzu

Hastaların prognozlarına bakıldığında takip süresinin sonunda 118 (%76,6) hastanın fonksiyone böbrek ile yaşamına devam ettiği, 17 (%11,0) hastanın takiplere gelmediği, 12 (%7,8) hastaya diyaliz başlandığı, 7 (%4,5) hastanın eksitus olduğu görüldü (tablo 4.20). Gruplar karşılaştırıldığında Sirolimus grubunda 32 (%59,3) hastanın fonksiyone böbrek ile yaşamına devam ettiği, 8 (%14,8) hastanın takiplere gelmediği, 10 (%18,5) hastaya diyaliz başlandığı, 4(7,4) hastanın eksitus olduğu görüldü. Everolimus grubunda 86 (%86,0) hastanın fonksiyone böbrek ile yaşamına devam ettiği, 9 (%9,0) hastanın takiplere gelmediği, 2 (%2,0) hastaya diyaliz başlandığı, 3(%3,0) hastanın eksitus olduğu görüldü. Prognoz açısından iki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Hastaların Prognuzu

Prognoz	Tüm hasta grubu	Sirolimus	Everolimus	p
Fonksiyone böbrek ile yaşamına devam n(%)	118 (76,6)	32 (59,3)	86 (86,0)	p<0,001
Takiplere gelmeyen n (%)	17 (11,0)	8 (14,8)	9 (9,0)	
Diyaliz başlanan n(%)	12 (7,8)	10 (18,5)	2 (2,0)	
Eksitus olan n (%)	7 (4,5)	4 (7,4)	3 (3,0)	

5 TARTIŞMA

Bu çalışmada böbrek nakli hastalarında mTOR inhibitörü kullanımının böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu, fakat hastaların önemli bir kısmında yan etkiler nedeni ile ilaç toleransının düşük olduğu gözlenmiştir. İlaç toleransı açısından bakıldığında everolimus sirolimustan daha iyi tolere edildiği saptanmıştır.

Türk Nefroloji Derneği'nin 2017 kayıt sistemine göre böbrek transplantasyonu yapılan hastaların %45,4'ü 20-44 yaş arasında, %42,4'ü 45-64 arasında olup, bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı $43,1 \pm 13,0$ saptanmıştır. Cinsiyet dağılımına bakıldığında bu kayıt sisteminde böbrek transplantasyonu yapılan popülasyonun %63,5'i erkek, %36,5'i kadın olup bizim çalışmamızda hastaların %68,8'i erkek, %31,2'si kadın idi. Genel anlamda çalışmadaki hastaların yaş ve cinsiyetlerinin TND verileri ile uyumlu olduğu saptandı [2].

Böbrek transplantasyonu yapılan hastaların primer hastalıkları incelendiğinde Türk Nefroloji Derneğinin 2017 yılı raporunda böbrek transplantasyonu yapılan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı birinci sırada etyolojisi bilinmeyen %28,5, ikinci sırada hipertansiyon %17,4 sonra sırayla DM %12,1, glomerulonefritler %11,7, polikistik böbrek %3,9, şeklindedir [2]. Bizim çalışmamızda etyolojik nedenlerde ise birinci sırada glomerulonefritler %29,9, ikinci sırada etyolojisi bilinmeyen %28,6 üçüncü sırada ürolojik nedenler %24,7 şeklinde sıralanmıştır. Bizim çalışmamızda etyolojik nedenlerin dağılımının kısmen farklı olduğu görülmektedir. Çalışmamızda ürolojik nedenlerin yüksek saptanmasının olası nedeni ürolojik hastalıkların çocuk yaşlardaki SDBH nedenleri arasında daha sık olması ve çalışmamızdaki hastalarımızın önemli bir kısmına çocuk yaşta nakil yapılmış olmasıdır. Teorik olarak hipertansiyon SDBH`ye neden olsa da pratikte hipertansiyonun sıklıkla SDBH`ye sekonder olduğu görülmektedir. Hastalar genelde nakil olduğu üçüncü basamak merkezlerde SDBH aşamasında görülür, bu aşamada hipertansiyonun da saptanması nedeni ile yanlış bir yaklaşımla etyolojinin hipertansiyon olduğu düşünülmektedir. Genelde bu hastalar erken dönemde tanı almayan başta

glomerulonefritler olmak üzere başka bir hastalığa bağlı SDBH geliştirmiş olup, artık bu aşamada hipertansiyonun sekonder olarak geliştiği tahmin edilmektedir. Bu açıdan değerlendirilince hipertansiyon SDBH`in nedeni değil sonucu olarak düşünülmelidir. Diğer bir taraftan glomerulonefrit oranlarının yüksek saptanması merkezimizde takipli hastaların büyük kısmına KBH etyolojisi saptanması için erken evrelerde böbrek biyopsisi yapılmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda nakilde etyolojik sebep olarak diyabet oranı %1,9 saptanmıştır. TND kayıt sisteminde 2017 yılında yapılan nakillerde altta yatan primer hastalık olarak diyabet sıklığının çok daha fazla olduğu gözle çarpılmaktadır. TND oranları ile karşılaştırıldığında çalışmamızda diyabet oranının düşük çıkması çalışmamızdaki hastaların nakil tarihlerinin dağılımının çok geniş olması (en eski nakil tarihi Ocak 1986, en yeni nakil tarihi Nisan 2018) ile açıklanabilir. Uzun yıllar boyunca diyabet hastalarına nakil yapılmasına sıcak bakılmamış ve bu nedenle diyabetik hastalara yapılan nakiller son yıllarda artmıştır. Diyabet sıklığının pediatrik yaşta daha düşük olması ve bizim hastaların bir kısmına çocuk yaşta nakil yapılmış olması diyabet oranının bizim hastalarda düşük saptanmasını etkileyen başka bir faktör olarak düşünülmüştür. Aynı zamanda diyabet hastalarının yıllar içerisinde ortalama yaşam süresinin artması ile SDBH olan hastalarda etyolojik sebep olma oranları da yıllar içerisinde artış göstermiştir.

Donör kaynağı açısından vericiler incelendiğinde çalışmamızda böbrek nakillerinin %79,9'unun canlı vericilerden, %20,1'inin kadavra vericilerden yapıldığı anlaşılmaktadır. Bu sonuçlar 2017 TND kayıt sistemi verileri ile uyumludur. 2017 yılı kayıt sistemi verilerine göre 2017 yılında Türkiyede yapılan böbrek nakillerinin %79,5'i canlı vericilerden, %20,5'i kadavra vericilerden yapılmıştır [2]. Sonuçlar yurt dışı veriler ile karşılaştırıldığında Türkiyede kadavradan yapılan nakil oranlarının çok düşük olduğu ve dünya ortalamasının oldukça altında kaldığı görülmüştür. Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT) verilerine bakıldığında 2016 yılında yapılan 89823 böbrek naklinin %59,8'i kadavra vericiden, %40,2'si canlı vericiden yapılmıştır [65]. ABD ve İngiltere gibi gelişmiş ülkelere bakıldığında bu farkın daha belirgin olduğu dikkat çekmektedir. ABD`de 2014 yılında yapılan yaklaşık 17,107 böbrek naklinin 11,570'i

(%67,6) kadavradan, İngilterede 2016 yılında yapılan 3042 böbrek naklinin %69.0'ı kadavradan yapılmıştır [66].

Çalışmamızda dikkat çeken bulgulardan birisi böbrek nakli yapılma zamanı ile mTOR inhibitörlerinin başlama zamanı arasında geçen süre karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark olmasıdır. Bu farkın ortaya çıkmasına sirolimusun böbrek nakil hastalarında kullanımının FDA tarafından 1999 yılında onaylanmasına rağmen denovo ve erken dönemde kullanımına dair yeterli deneyim ve yayınların olmaması nedeni ile mTOR inhibitörlerinin vakaların çoğunda ikinci basamak tedavi olarak görülmesi etken olabilir. Bu nedenle merkezimizde de sirolimus genelde birinci basamak ilaçların yan etkisinden dolayı ilacın kesildiği ve/veya doz azaltımı yapıldığı durumlarda ikinci basamak tedavisi olarak nakil sonrası geç dönemde başlanmıştır. Everolimusun böbrek nakil hastalarında FDA tarafından 2009 yılında onaylandığı dönemlerde ve sonrasında mTOR inhibitörlerinin denovo ve erken dönemde kullanımına dair olumlu yayınların olması nedeni ile everolimus nakilden sonra erken dönemde kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalar ile immünolojik yönden düşük riskli hastalarda düşük doz KNI ile birlikte denovo kullanımının greft fonksiyonlarının daha iyi olmasını sağladığı ve viral enfeksiyon oranlarının daha az olduğu görülmüştür [54, 57, 67, 68]. Öte yandan mTOR kullanımı endikasyonu saptanan ve uzun yıllar önce nakil yapılmış hastalara ilk olarak kullanıma girmesi nedeni ile sirolimus verilmiştir. Benzer etki mekanizması ve yan etki profilleri olduğu düşünüldüğü için sirolimusu tolere edemeyen bu hasta grubunda tekrar everolimus denenmemiştir. Daha yeni kullanıma giren everolimus ise daha yakın zamanda nakil yapılan hastalarda daha sık kullanılmıştır.

Çalışmamızda hastalara mTOR inhibitörü başlandığı zamanki kreatinin ve GFH değerleri ile ilaç başlanmadan 1 ay önceki kreatinin ve GFH değerleri karşılaştırıldığında hastaların başlangıç aşamasında 1 ay öncesine göre böbrek fonksiyonlarının anlamlı olarak daha kötü olduğu saptandı. Bu durum bu ilaçlara başlanma kararı verilmesinde böbrek fonksiyonlarının kötüye gitmesinin belirgin etkisi olduğunu göstermektedir. İlaç başlandıktan sonra henüz birinci ayda böbrek fonksiyonlarının başlangıçtaki değerlere

göre anlamlı olarak iyiye gittiği dikkat çekmektedir. Bu noktada mTOR inhibitörlerinin olumlu etkilerinden daha fazla KNİ dozlarındaki azaltmanın yaratmış olduğu olumlu hemodinamik etki rol oynuyor olabilir. Böbrek fonksiyonlarındaki düzelme trendinin 1. ve 5. yılda da devam etmesi KNİ'lerinin daha düşük dozda ya da hiç kullanılmamasına bağlı olarak KNİ toksisitesinin azalması ile ilişkili olabileceğinin düşündürmektedir. Bununla beraber mTOR inhibitörlerinin de renal koruma açısından etkili olduğu göstermektedir. mTOR inhibitörlerinin kullanımı ile oluşan bu olumlu etkinin hem sirolimus hem de everolimus için geçerli olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar yapılan diğer çalışmalarda alınan sonuçlar ile benzerlik göstermektedir. Klemens Budde ve arkadaşlarının yapmış olduğu böbrek nakil hastalarında everolimusa geç dönemde geçişten 5 yıl sonra böbrek fonksiyonlarının değerlendirildiği randomize çalışmada hastaların başlangıç GFH'ı 61,0 mL/dak, 5. yılın sonunda ise 73,2 mL/dak olarak saptanmıştır [69]. Holdaas ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada öncesinde KNİ alan hastalar everolimus, everolimus ile beraber düşük doz KNİ ve kontrol (KNİ devam) şeklinde randomize edilmiştir. 24 ayın sonunda yapılan analizler başlangıç GFH'ı >50 olan hastaların GFH artışının Everolimus alan grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek artışa sahip olduğunu göstermiştir (fark 11,4ml/dak, %95 CI 2,1 ile 20,8ml/dak, p=0,017) [70]. Budde K ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir randomize çalışmada hastalar KNİ'den Everolimusa geçiş ve KNİ devam şeklinde randomize edilmiş, düzeltilmiş GFH everolimus grubunda dönüşümden 12 ay sonra KNİ devam eden gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır [71]. Türkiye'den Murat Güney ve arkadaşlarının yaptığı ve az sayıda hastanın dahil edildiği bir çalışmada kreatinin ve proteinüri açısından everolimus ve sirolimus grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların ortalama GFH değerlerinde ise everolimus grubunun daha düşük GFH'si olduğu saptanmıştır. Fakat çalışmanın başında da GFH değerlerine bakıldığında iki grup arasında anlamlı farkın olması yorum yapmayı güçleştirmektedir [72].

Çalışmamızda mTOR inhibitörlerinin renal fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkilerine rağmen bu ilaçların hastalar tarafından zor tolere edildiği saptanmıştır. Hastalarda mTOR

inhibitör tedavisinin kesilme oranlarına bakıldığında hastaların %39,6 kısmında tedavi her hangi bir nedenden dolayı kesilmiş. Çalışmadaki anlamlı bulgulardan bir tanesi sirolimus alan grupta ilacın kesilme oranının anlamlı olarak yüksek saptanmasıdır (sirolimus grubunda %53,7, everolimus grubunda %32,0; $p=0,009$). İlaç kesilme nedenlerine bakıldığında proteinüri %42,6 ile birinci sırada yer almaktadır. Fakat iki grup arasında ilaç kesilme nedenleri açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Guba M ve ark. tarafından yapılan SMART çalışmasında sirolimus ve CsA alan gruplar karşılaştırılmış ve böbrek fonksiyonlarının daha iyi olması ile birlikte sirolimus grubunda (%59,4) CsA`ya grubuna(42,3) kıyasla daha fazla hastanın tedavisi kesilmiştir [73]. Sanchez F ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada everolimus alan hastaların %31,4 ve sirolimus alan hastaların %22,8`lik kısmında ilaç tedavisi kesilmiştir [74]. Çalışmamızda mTOR inhibitörlerin kesilme oranlarının yüksek saptanmasının nedeni çalışmamızın takip süresinin çok uzun olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda sirolimusun bırakılma oranının daha fazla olması iki ilacın yan etki oranlarının farklı olması ile ilişkili olabilir. Bununla beraber iki ilacın farklı koşullarda kullanıldığını unutmamak gerekir. İlk olarak kullanıma giren sirolimus yaygın bir biçimde kullanılmaya başlanmış ve hastalarda önemli yan etkiler saptanmıştır. Öte yandan daha yeni bir ilaç olan everolimsun kullanımında ise sirolimus kullanım tecrübesi ile daha temkinli bir yaklaşımda bulunulmuş ve daha seçici davranılmış olabilir.

Çalışmamızda mTOR inhibitörlerinin yan etkilerine bakıldığında tedavi süresinde hastaların %29,9 kısmında proteinüri geliştiği görülmektedir. İstatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte iki grup arasında proteinüri açısından fark olduğu görülmektedir (sirolimus alan grupta %38,9, everolimus alan grupta %25 $p=0,07$). Yapılan çalışmalar mTOR inhibitörleri ve proteinüri arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur [75, 76]. Verhave J ve ark. KNİ tedavisinin sirolimus tedavisine değiştirildiği 219 hastada yan etkilerin değerlendirilmesi amacıyla yaptıkları retrospektif bir çalışmada hastaların %23`ünde yeni gelişen veya kötüleşen proteinüri olduğunu saptamışlardır. Proteinüri gelişen vakaların %33`ün sirolimus tedavisinin kesilmesine neden olacak kadar yüksek

düzyeyde olduğu ifade edilmiştir [77]. Bertoni E ve ark. yaptığı başka bir çalışmada MMF devam eden ve MMF yerine everolimus tedavisi verilen hastalarda proteinüri oranı karşılaştırılmıştır. Everolimus alan grupta %39 hastada, MMF alan grupta %23 hastada proteinüri geliştiği görölmüştür [75]. İvani De Paula ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada 10 prospektif ve randomize çalışmaya katılmış olan 581 hastanın verileri değerlendirmişlerdir. 5 yıl sonunda everolimus alan grupda %53, sirolimus alan grupta %40, antimetabolitler alan grupta %23 oranında proteinüri geliştiği görölmüştür. Yapılan bu çalışmada proteinüri oranlarının bu kadar yüksek çıkmasının en öncelikli nedeni çalışmada proteinüri sınırının >500mg/gün olarak değerlendirilmesidir [78]. Garrouste ve ark. yaptığı retrospektif tek merkezli çalışmada böbrek nakli alıcılarında kalsinörün inhibitörü bazlı tedaviden sirolimusa bazlı tedaviye değerişim yapılmış 150 hastanın uzun dönem böbrek fonksiyonları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada toplamda %33 hastada proteinüri gelişmiş. Hastaların %27`sinde proteinürinin de novo geliştiği, %6 hastada ise sirolimusa geçiş sırasında proteinürinin olduğu bildirilmiştir [79]. Alan S. Perlman ve ark. tarafından böbrek nakli sonrasında immünsüpresif rejim olarak sirolimus kullanan 119 hastanın değerlendirildiği çalışmada hastaların %24`lük kısmında proteinüri geliştiği saptanmıştır [80].

Yapılan çalışmalarda proteinüri sınırının farklı değer olarak alınması farklı oranların ortaya çıkmasındaki en önemli neden olarak düşünölmektedir. Bizim alışmamızda proteinüri sınırının KDIGO kılavuzu baz alınarak >800mg/gün kabul edilmesi nedeni ile proteinüri sınırı >1000 mg/gün olan çalışmalardaki oranlardan daha yüksek, proteinüri sınırı >500 mg/gün olan çalışmalardaki oranlardan daha düşük saptandığı görölmektedir. Bununla birlikte genel olarak bakıldığında tüm hastalar için proteinüri oranları diğer çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Gruplarda sonuçlar değerlendirildiği zaman istatikselsel olarak anlamlı olmamakla birlikte iki grup arasında %13,9`luk bir farkın olması önceden de bahsedildiği gibi everolimusun daha az proteinüri yapıcı etkisine bağlı olabileceği gibi hasta seçimindeki farklılıklardan da kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda mTOR inhibitörlerinin saptanmış önemli diğer bir yan etkisi kemik iliği süpresyonudur. Çalışmamızda %40,3 hastada kemik iliği süpresyonu saptansa da iki grup arasında istatikselsel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü. Kemik iliği süpresyonu gelişen hastaların hepsinde anemi olduğu görülse de yalnızca 8 (%5,2) hastada trombositopeni, 6 (%3,9) hastada lökopeni gözlemlendi. Nakil sonrası anemi böbrek nakli hastalarının %12 ila %94 kısmında bildirilmiştir ve genelde nakil sonrası 1. yılda görülmektedir [81]. Transplantasyon hastalarında mTOR inhibitörü kullanımının anemi gelişme riskinin artmasıyla ilişkili olduğu görülmektedir [82]. Augustune JJ ve ark. yaptığı sirolimus ve MMF bazlı immünsupressif protokolü alan transplantasyon hastalarında aneminin değerlendirildiği bir çalışmada sirolimus bazlı grupta %57, MMF alan grupta %31 oranında anemi saptanmıştır [83]. Carta P ve ark. tarafından yapılan everolimus ve MMF alan grubun karşılaştırıldığı böbrek nakli hastalarında iki grup arasında anemi gelişimi açısından fark olmadığı görülmüş (everolimus grubunda %49, MMF grubunda %45) [81]. Sanchez Fructuoso ve ark. yaptığı bir çalışmada everolimus tedavisine geçiş yapılan hastalarda değişim anında, 3. ve 6. aydaki anemi oranları karşılaştırılmıştır. Başlangıçta hastaların %18,6'sında anemi görülmesine karşın 3. ayda hastaların %34,9 kısmında, 6. ayda %18,6 kısmında anemi olduğu görülmüştür [60]. Kreis ve ark. her iki tedavi kolunun da AZA veya MMF aldığı çalışmada CsA kolunda % 32'ye kıyasla sirolimus ile % 43 oranında daha yüksek anemi gördüklerini bildirmiştir [84]. Tedavinin ilk 2 ayında, renal transplant alıcılarının yaklaşık % 20'sinde doza bağlı trombositopeni ve lökopeni oluşabilir [85]. Kovarik ve ark. everolimus ile uzun dönem tedavi edilen hastalarda %11-19 lökopeni, %10-17 trombositopeni insidansı saptamışlardır [86]. Çalışmamızda gözlenen anemi oranları yapılan diğer çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Aynı zamanda hastaların büyük bir kısmında anemi mTOR inhibitörü başlandıktan sonraki ilk 1 yıl içinde gelişmiştir ve hastaların hiç birinde mTOR inhibitörü kesilmesine neden olacak düzeyde derin anemi gelişmemiştir.

Böbrek naklinde kullanılan mTOR inhibitörlerinin iyi bilinen metabolik yan etkilerinden biriside hiperlipidemidir. Nakil sonrası alıcılarda hiperkolesterolemi insidansı

%40-44 kadar bildirilmiştir [87]. Çalışmamızda hastaların mTOR inhibitörü başlanma anında (113 [47-258] mg/dL) ve 60. ayda (156 [84-235] mg/dL) LDL değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görülmektedir (p=0,001). Aynı zamanda tüm hastaların %20,8`inde hiperlipidemi geliştiği saptanmıştır. Gruplara ayrı ayrı bakıldığında hiperlipidemi oranı everolimus grubunda sirolimus grubuna kıyasla daha fazla olsada (sırası ile %25 ve %13) bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,07). Murakami M ve ark. tarafından yapılan 1399 hastayı içeren sekiz randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde böbrek nakli hastalarında mTOR inhibitörü tedavisine başlanan grup (n=702) ve KNİ alan grup (n=697) karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak trigliserit ve toplam kolesterol seviyesinin mTOR inhibitör grubunda sırasıyla 47mg/dL (%95 CI 37,5 -57,3 mg/dL) ve 28,9mg/ dL (%95 CI 20,7-37,1 mg/dL) olacak şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır [87]. Böbrek nakli hastalarında farklı immünsüpresif rejimlerin metabolik parametrelerin üzerine etkisinin değerlendirildiği Symphony çalışmasında standart doz CsA, düşük doz Csa, takrolimus ve sirolimus grupları karşılaştırılmıştır ve sirolimus grubu diğerlerine kıyasla belirgin olarak daha yüksek LDL ve trigliserit değerleri saptamıştır [88]. Türkiyeden Mehmet Sert ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada CsA tedavisinden sirolimusa geçiş yapan grup ve CsA tedavisine devam eden böbrek nakli hastalarının karşılaştırıldığı 4 yıl devam eden bir çalışmada hiperlipidemi oranları karşılaştırılmış ve CsA grubuna (%23,9) kıyasla sirolimus grubunda (%64,9) hiperlipidemi oranı anlamlı olarak yüksek saptanmıştı (p=0,001) [89]. Jinyu Liu ve ark. tarafından yapılmış ve 2017 yılında yayınlanmış olan 1633 hastanın değerlendirildiği bir metaanalizde böbrek nakli sonrası 1.yılda everolimus ve KNİ`ler yan etkiler açısından değerlendirilmiştir. Metaanalizde 1.yılın sonunda advers olaylar gelişme açısından iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür (KNİ % 94,05, everolimus grubunda % 90.77). Fakat alt analizlere bakıldığında everolimus alan hastalarda hiperlipidemi ve hiperkolesteromi oranının KNİ alan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir (sırasıyla %21,26 ve %10,82) [90].

Çalışmamızda mTOR inhibitörü kullanan hastaların kolesterol düzeylerinin arttığı görülmektedir ve bu sonuç yapılan diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda hiperlipidemi gelişen hasta oranı bazı çalışmalar ile benzerlik gösterse de yapılan bazı çalışmalarda oranların daha yüksek olduğu görülmektedir. Biz bunun öncelikle hastalarımızda hiperlipidemi tanımı olarak belli bir LDL eşik değeri yerine statin tedavisine başlanılmasını kabul etmeye bağlı olduğunu düşündük. Yapılan diğer çalışmalarda statin tedavisi başlanmasa da belirli bir değerin üzerindeki kolesterol düzeyleri hiperlipidemi olarak kabul edilmiştir. Aynı zamanda hastalarımızın bir kısmında mTOR tedavisi geç dönemde başlanmış ve bu hastalar daha önceden kullanmakta olduğu diğer immünsüpresif (KNİ ve MMF) ilaçların yan etkileri nedeni ile statin tedavisi kullanmaktaydılar.

Böbrek nakli hastalarında mTOR inhibitörü kullanılmaya başlanmasından bu yana diğer tedavi protokolleri ile karşılaştırılan en önemli sonuçlardan bir tanesi de rejeksiyon oranıdır. Çalışmamızda hastaların %11'inde biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon saptanmıştır. Rejeksiyon oranları arasında everolimus (%14) ve sirolimus (%5,6) grupları arasında fark olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Jeon H.J ve ark. böbrek nakil hastalarında sirolimusun güvenliği ve etkinliği isimli 209 hastayı içeren çok merkezli randomize çalışmada 5 yılın sonunda hastaların yalnızca %2,9'luk kısmında akut rejeksiyon saptanmışlardır [91]. EL Agroudy ve ark. Takrolimus ve sirolimus tedavisi alan hastaların karşılaştırıldığı çalışmada sirolimus grubunda %13,8 ve tacrolimus grubunda %10,3 hastada akut rejeksiyon olduğunu göstermişlerdir [92]. Fijter JW ve ark. 715 hastanın randomize edildiği çalışmasında akut rejeksiyon everolimus alan grupta (%9,7) KNİ (%4,8) alan gruba kıyasla daha yüksektir [62]. Flechner ve ark. sirolimus ve KNİ'nin karşılaştırıldığı çalışmada sirolimus kolunda akut rejeksiyonun yüksek olması (%21,4) nedeni ile erken durdurulmuştur [93]. Mühlbacher F ve ark. sirolimus ile beraber düşük ve standart doz CsA tedavisi karşılaştırmış ve akut rejeksiyon açısından gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür (sıra ile %11,2 ve %16,2) [68]. Budde ve ark. tarafından yapılan ZEUS çalışmasında everolimus grubunda (%13,6), CsA grubundan (%7,5) daha fazla

oranda akut rejeksiyon gözlenmiştir [54]. Çalışmalardaki rejeksiyon oranlarına bakıldığı zaman rakamların bizim çalışmamızdaki rejeksiyon oranları ile benzer olduğu görülmektedir. Diğer taraftan yapılan çalışmalarda çoğunlukla akut rejeksiyon oranları belirtilmiş olmasına rağmen biz biyopsi ile saptanan hem akut ve hemde kronik rejeksiyonları birlikte değerlendirdik. Bu nedenle yalnızca akut rejeksiyon gelişen hastalar değerlendirilecek olur ise oranların daha düşük olabileceği düşünülmüktedir.

Hastalar prognoz açısından değerlendirildiğinde hastaların %76,6'sının fonksiyonel greft ile yaşamlarına devam ettiği görülmektedir. mTOR inhibitörü grupları için bakıldığında fonksiyonel greft ile yaşamlarına devam oranı everolimus grubunda (%86), sirolimus grubuna (%59,3) kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,001$). mTOR inhibitörlerinin, KNİ kullanılmadan MMF ile kombinasyonu halinde rejeksiyon ve greft kaybı riskinin daha yüksek olduğu ifade edilmektedir. Badve ve ark. tarafından yapılan ve böbrek nakli hastalarında sirolimusun değerlendirildiği bir çalışmada sirolimus böbrek nakli sonrası denovo, erken dönemde ve geç dönemde başlanmış toplamda 9353 hastanın sonuçlarına bakılmıştır. Ortalama 7 yıllık takip süresinde %15 hastanın öldüğü ve % 24 hastanın greftini kaybettiği gözlenmiştir (tüm hastalarda greft sağkalımı %76) [94]. Sriniv ve ark. tarafından yapılmış olan çalışmada MMF ile beraber sirolimus, tacrolimus ve CsA kullanan gruplar karşılaştırılmış. Nakilden sonraki 5.yılda greft sağkalımı sirolimus alan grupta (%64), takrolimus ve CsA grubuna (%78) daha düşük olduğu gösterildi [95]. Yapılan bazı çalışmalarda ve metaanalizlerde ise KNİ ile beraber mTOR inhibitörü veya antimetabolik ajanların (MMF\MPA) karşılaştırıldığında iki grup arasında akut rejeksiyon, greft sağkalımı ve mortalite açısından fark olmadığı gösterilmiştir [96]. Ying T ve ark. tarafından yapılan böbrek nakil hastalarında everolimus ve uzun dönem klinik sonuçları isimli çalışmasında everolimus ve kontrol grubunun sonuçları ortalama 9 yıl boyunca takip edilmiş, everolimus ve kontrol grubu arasında tüm nedenlere bağlı greft kaybı ve mortalite açısından fark olmadığı görülmüştür [97]. Cibrik ve ark. everolimus alan hastaların uzun dönemde greft sağkalımını değerlendirdiği bir çalışmada greft sağkalımı 3.yılın sonunda %87,1, 5.yılın sonunda ise %77,4 idi [98]. Yapılan çalışmaların sonuçları ile

karşılaştırıldığında çalışmamızda tüm hastalar için greft sağkalımı oranları benzer idi. Gruplar için değerlendirildiği zaman sirolimus grubunda greft sağkalımı için bazı çalışmaların sonuçlarına yakın sonuçlar alınsa da bazı çalışmalara kıyasla greft sağkalım oranlarının düşük olduğu görüldü. Diğer taraftan everolimus alan grupta greft sağkalım oranı sirolimus alan gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur ve bu oranlar diğer çalışmalarda alınan sonuçlar ile benzerdi. Bizim çalışmamızda sirolimus grubu için greft sağkalımı oranınının daha düşük çıkması hasta seçimindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması, hasta sayısının az olması, tek merkezli bir çalışma olması ve belki de en önemlisi olarak sirolimus ve everolimusun farklı zaman dilimlerinde kullanılmış olmasıdır. Retrospektif olduğu için hastane otomasyon sisteminden, hastaların eski dosyalarından elde ettiğimiz veriler eksik ve/veya yanlış olabilir. Hasta sayımızın azlığı, olması muhtemel klinik ve laboratuvar farklılıkları ortaya koymamızı zorlaştırmış olabilir. Everolimusun daha yakın zamanda piyasaya girmesi ve sirolimus kullanımında yaşanan sorunlardan çıkarılan dersler neticesinde daha dikkatli kullanımı iki ilaç arasında saptanan farklı sonuçlara katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmamızın güçlü yanları ise Türkiye'nin en eski nakil merkezi olan, böbrek naklinde ve nakil hastası takibinde deneyimli Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalışmayı yapmış olmamız ve bu nedenle ortalama takip süresinin yapılan birçok çalışmadan daha uzun olmasıdır.

6 SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1.Ülkemizde yapılan böbrek nakillerinde kadavra verici oranları dünya ortalamasının belirgin olarak altındadır. Buna yönelik olarak önlemler alınmalıdır.
- 2.Hastalarda mTOR inhibitörü kullanımının kısa ve uzun dönemde böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etkileri vardır.
3. mTOR inhibitörleri yan etkiler nedeniyle zor tolere edilen ilaçlardır. Hasta seçimine dikkat etmek bu konuda önemlidir.
4. Everolimus sirolimusa göre daha iyi tolere edilmektedir.
- 5.İlaç kesilmesine neden olabilecek yan etkiler açısından proteinüri ilk sırada yer almaktadır.
- 6.Kemik iliği süpresyonu mTOR inhibitörü başlanan hastaların büyük kısmında saptansa da ilaç kesilmesine neden olacak düzeyde değildir.
7. Özellikle KNİ olmadan mTOR inhibitörü kullanımında rejeksiyon riski yüksektir. mTOR inhibitörlerini düşük doz KNİ ile kullanmal en akılcı yaklaşımdır.
- 8.Sirolimus grubunda rejeksiyon oranları daha yüksek saptanmıştır.
8. mTOR inhibitörü başlanan hastalarda KNİ dozlarında belirgin azalma sağlanmıştır.
9. mTOR inhibitörlerinin denovo kullanım oranları çok düşüktür.

7 KAYNAKÇA

1. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Odabas AR, Serdengeçti K A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jun;26(6):1862-1871.
2. TÜRKİYE'DE NEFROLOJİ, DİYALİZ VE TRANSPLANTASYON. REGISTRY 2016. TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ, 2017.
3. John J. Bissler, M.D., Francis X. McCormack, M.D., Lisa R. Young, M.D., Jean M. Elwing, M.D., Gail Chuck, L.M.T., Jennifer M. Leonard., et al., Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*, 2008. 358(2): p. 140-51.
4. Balfour, I.C, Srun SW, Wood EG, Belsha CW, Marshall DL, Ferdman BR., Early renal benefit of rapamycin combined with reduced calcineurin inhibitor dose in pediatric heart transplantation patients. *Heart Lung Transplant*, 2006. 25(5): p. 518-22.
5. Costanzo, M.R., et al., The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 2010. 29(8): p. 914-56.
6. Ghobrial, I.M., et al., Phase II trial of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in relapsed or refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol*, 2010. 28(8): p. 1408-14.
7. Motzer, R.J., Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al., Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*, 2010. 116(18): p. 4256-65.
8. Donnell, A, Faivre S, Burris HA 3rd, Rea D, Papadimitrakopoulou V, Shand N, et al., Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, 2008. 26(10): p. 1588-95.
9. Kaplan, B., Y. Qazi, and J.R. Wellen, Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplant Rev (Orlando)*, 2014. 28(3): p. 126-33.
10. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology*, 2013. 3(1).
11. Kinchen, K.S., Sadler J, Fink N, Brookmeyer R, Klag MJ, Levey AS, Powe NR. , The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality. *Ann Intern Med*, 2002. 137(6): p. 479-86.
12. Milner, Q., Pathophysiology of chronic renal failure. *BJA CEPD*

Reviews, 2003. 3(5): p. 130-133.

13. Jafar, T.H., Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al., Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2003. 139(4): p. 244-52.
14. Li, P.K., Leung CB, Chow KM, Cheng YL, Fung SK, Mak SK, Tang AW, et al., Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis*, 2006. 47(5): p. 751-60.
15. Ku, E., Sarnak MJ, Toto R, McCulloch CE, Lin F, Smogorzewski M et al., Effect of Blood Pressure Control on Long-Term Risk of End-Stage Renal Disease and Death Among Subgroups of Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*, 2019. 8(16): p. e012749.
16. Lee, A.K., Katz R, Jotwani V, Garimella PS, Ambrosius WT, Cheung AK et al., Distinct Dimensions of Kidney Health and Risk of Cardiovascular Disease, Heart Failure, and Mortality. *Hypertension*, 2019: p. Hypertension 11913339.
17. Orth, S.R., Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15 Suppl 1: p. S58-63.
18. Orth, S.R. and S.I. Hallan, Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. 3(1): p. 226-36.
19. Kovesdy, C.P., J.E. Anderson, and K. Kalantar-Zadeh, Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant*, 2009. 24(4): p. 1232-7.
20. Shah, S.N., Abramowitz M, Hostetter TH, Melamed ML., Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis*, 2009. 54(2): p. 270-7.
21. de Brito-Ashurst, I., Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM., Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol*, 2009. 20(9): p. 2075-84.
22. Mahajan, A., Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE., Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int*, 2010. 78(3): p. 303-9.
23. Goraya, N., Simoni J, Jo CH, Wesson DE., Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int*, 2014. 86(5): p. 1031-8.

24. Allon, M., Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol*, 1995. 6(4): p. 1134-42.
25. Wallia, R., Greenberg A, Piraino B, Mitro R, Puschett JB ., Serum electrolyte patterns in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1986. 8(2): p. 98-104.
26. Delmez, J.A. and E. Slatopolsky, Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1992. 19(4): p. 303-17.
27. Stefanski, A., Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E, Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1996. 50(4): p. 1321-6.
28. Eschbach, J.W., Erythropoietin 1991--an overview. *Am J Kidney Dis*, 1991. 18(4 Suppl 1): p. 3-9.
29. Bradbury, B.D., Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, Port FK et al., Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. 2(1): p. 89-99.
30. Mange, K.C., M.M. Joffe, and H.I. Feldman, Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med*, 2001. 344(10): p. 726-31.
31. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri. TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ 2016
32. KDIGO-2009 Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipient. OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANTATION AND THE AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANT SURGEONS 2009. 3(1).
33. Brennan, D.C. and M.A. Schnitzler, Long-term results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction. *N Engl J Med*, 2008. 359(16): p. 1736-8.
34. Roufousse, C., Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C et al., A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation*, 2018. 102(11): p. 1795-1814.
35. Matas, A. J., Humar A, Payne WD, Gillingham KJ, Dunn DL, Sutherland DE et al. (1999). Decreased acute rejection in kidney transplant recipients is associated with decreased chronic rejection. *Ann Surg* 230(4):
36. American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2019 1600-6143

37. Hart, A., Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE4, Cherikh WS et al., OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*, 2017. 17 Suppl 1: p. 21-116.
38. Hart, A., Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE4, Cherikh WS et al., *Kidney*. *Am J Transplant*, 2016. 16 Suppl 2: p. 11-46.
39. Lebranchu, Y., Bridoux F, Büchler M, Le Meur Y, Etienne I, Toupance O et al., Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF- containing triple therapy. *Am J Transplant*, 2002. 2(1): p. 48-56.
40. Webster, A.C., Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC
Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta- regression of randomised trial data. *Bmj*, 2005. 331(7520): p. 810.
41. Johnson, C., Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M et al., Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation*, 2000. 69(5): p. 834-41.
42. Wagner, M., Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(12): p. Cd007746.
43. Hoorn, E.J Walsh SB, McCormick JA, Fürstenberg A, Yang CL, Roeschel T., et al., The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat Med*, 2011. 17(10): p. 1304-9.
44. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and ciclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group. *Lancet*, 1994. 344(8920): p. 423-8.
45. Landewe, R.B., Goei The HS, van Rijthoven AW, Rietveld JR, Breedveld FC, Dijkmans BA., Cyclosporine in common clinical practice: an estimation of the benefit/risk ratio in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1994. 21(9): p. 1631-6.
46. Williams, D. and L. Haragsim, Calcineurin nephrotoxicity. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2006. 13(1): p. 47-55.
47. Atkison, P, Joubert G, Barron A, Grant D, Paradis K, Seidman E et al., Hypertrophic cardiomyopathy associated with tacrolimus in paediatric transplant patients. *Lancet*, 1995. 345(8954): p. 894-6.
48. De Rycke, A., D. Dierickx, and D.R. Kuypers, Tacrolimus-induced neutropenia in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011. 6(3): p.

690-4.

49. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation*, 1996. 61(7): p. 1029-37.
50. Pascual, J., Diekmann F, Fernández-Rivera C, Gómez-Marqués G, Gutiérrez-Dalmau A, Pérez-Sáez MJ et al., Recommendations for the use of everolimus in de novo kidney transplantation: False beliefs, myths and realities. *Nefrología (English Edition)*, 2017. 37(3): p. 253-266.
51. Meier-Kriesche, Steffen BJ, Chu AH, Loveland JJ, Gordon RD, Morris JA, Kaplan B. Sirolimus with neoral versus mycophenolate mofetil with neoral is associated with decreased renal allograft survival. *Am J Transplant*, 2004. 4(12): p. 2058-66.
52. Xie, X, Jiang Y, Lai X, Xiang S, Shou Z, Chen J .mTOR inhibitor versus mycophenolic acid as the primary immunosuppression regime combined with calcineurin inhibitor for kidney transplant recipients: a meta-analysis. *BMC Nephrol*, 2015. 16: p. 91.
53. Ekberg, H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vítko S, Hugo C, Demirbas A, et al., Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant*, 2009. 9(8): p. 1876-85.
54. Budde, K, Lehner F, Sommerer C, Reinke P, Arns W, Eisenberger U et al., Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study. *Am J Transplant*, 2015. 15(1): p. 119-28.
55. Lim, W.H, Eris J, Kanellis J, Pussell B, Wiid Z, Witcombe D et al., A systematic review of conversion from calcineurin inhibitor to mammalian target of rapamycin inhibitors for maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 2014. 14(9): p. 2106-19.
56. Nojima, M, Yamada Y, Higuchi Y, Shimatani K, Kanematsu A, Yamamoto S. Immunosuppression Modification by Everolimus With Minimization of Calcineurin Inhibitors Recovers Kidney Graft Function Even in Patients With Very Late Conversion and Also With Poor Graft Function. *Transplant Proc*, 2017. 49(1): p. 41-44.
57. Bechstein, W.O, Paczek L, Wramner L, Squifflet JP, Zygmunt AJ. A comparative, randomized trial of concentration-controlled sirolimus combined with reduced-dose tacrolimus or standard-dose tacrolimus in renal allograft recipients. *Transplant Proc*, 2013. 45(6): p. 2133-40.

58. Pascual, J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y et al., Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2018. 29(7): p. 1979-1991.
59. Nguyen, L.S, Vautier M, Allenbach Y, Zahr N, Benveniste O, Funck-Brentano C, et al., Sirolimus and mTOR Inhibitors: A Review of Side Effects and Specific Management in Solid Organ Transplantation. *Drug Saf*, 2019. 42(7): p. 813-825.
60. Sanchez Fructuoso, A, Calvo N, Moreno MA, Giorgi M, Barrientos A. Study of anemia after late introduction of everolimus in the immunosuppressive treatment of renal transplant patients. *Transplant Proc*, 2007. 39(7): p. 2242-4.
61. Sommerer, C, Witzke O, Lehner F, Arns W, Reinke P, Eisenberger U et al., Onset and progression of diabetes in kidney transplant patients receiving everolimus or cyclosporine therapy: an analysis of two randomized, multicenter trials. *BMC Nephrol*, 2018. 19(1): p. 237.
62. de Fijter, J.W, Holdaas H, Øyen O, Sanders JS, Sundar S, Bemelman FJ, et al., Early Conversion From Calcineurin Inhibitor- to Everolimus-Based Therapy Following Kidney Transplantation: Results of the Randomized ELEVATE Trial. *Am J Transplant*, 2017. 17(7): p. 1853-1867.
63. Ponticelli, C., The pros and the cons of mTOR inhibitors in kidney transplantation. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014. 10(2): p. 295-305.
64. Letavernier E, Pe'raldi MN, Pariente A, Morelon E, Legendre C. Proteinuria following a switch from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Transplantation*, 2005. 80(9): p. 1198-203.
65. Organ Donation and Transplantation. Activity Report 2017/18
66. Black, C.K., Kareem M. Termanini, Oswaldo Aguirre, Jason S. Hawksworth. Solid organ transplantation in the 21(st) century. *Ann Transl Med*, 2018. 6(20): p. 409.
67. Pascual, J., Berger SP, Chadban SJ, Citterio F, Kamar N, Hesselink DA et al., Evidence-based practice: Guidance for using everolimus in combination with low exposure calcineurin inhibitors as initial immunosuppression in kidney transplant patients. *Transplant Rev (Orlando)*, 2019.
68. Muhlbacher, F., Neumayer HH, del Castillo D, Stefoni S, Zygmunt AJ, Budde K The efficacy and safety of cyclosporine reduction in de novo renal allograft patients receiving sirolimus and corticosteroids: results from an open-label comparative study. *Transpl Int*, 2014. 27(2): p. 176-86.
69. K. Budde, F. Lehner, C. Sommerer, P. Reinke, W. Arns, U. Eisenberger et al., Renal function to 5 years after late conversion of kidney transplant patients to everolimus: a randomized trial. *J Nephrol*, 2015. 28(1): p.115-23.

70. Holdaas, H., Rostaing L, Serón D, Cole E, Chapman J, Fellstrøm B et al., Conversion of long-term kidney transplant recipients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: a randomized, multicenter, 24- month study. *Transplantation*, 2011. 92(4): p. 410-8.
71. Budde, K., Rath T, Sommerer C, Haller H, Reinke P, Witzke O et al., Renal, efficacy and safety outcomes following late conversion of kidney transplant patients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: the randomized APOLLO study. *Clin Nephrol*, 2015. 83(1): p. 11-21.
72. Guney, M., Sahin G, Yilmaz B, Canbakan M, Gucun M, Kayatas K et al., Proteinuria associated with mTOR inhibitors after kidney transplant. *Exp Clin Transplant*, 2014. 12(6): p. 539-42.
73. Guba, M., Pratschke J, Hugo C, Krämer BK, Pascher A, Pressmar K et al., Early conversion to a sirolimus-based, calcineurin- inhibitor-free immunosuppression in the SMART trial: observational results at 24 and 36months after transplantation. *Transplant*, 2012. 25(4): p. 416-23.
74. Sanchez-Fructuoso, A.I., Ruiz JC, Pérez-Flores I, Gómez Alamillo C, Calvo Romero N, Arias M. Comparative analysis of adverse events requiring suspension of mTOR inhibitors: everolimus versus sirolimus. *Transplant Proc*, 2010. 42(8): p. 3050-2.
75. Bertoni, E., Bruschi M, Candiano G, Boccardi C, Citti L, Mangraviti S et al., Posttransplant proteinuria associated with everolimus. *Transplant Proc*, 2009. 41(4): p. 1216-7.
76. Chacko, B., Clinical application of mTORi based immunosuppression for renal transplantation in India. *Clin Transplant*, 2012. 26(1): p. 1-15.
77. Verhave, J., Boucher A, Dandavino R, Collette S, Senécal L, Hebert MJ et al., The incidence, management, and evolution of rapamycin-related side effects in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*, 2014. 28(5): p. 616-22.
78. de Paula, M.I., Medina Pestana JO, Nicolau Ferreira A, Pontello Cristelli M, Fabiano Franco M, Aguiar WF et al., Long-Term Follow-Up of De Novo Use of mTOR and Calcineurin Inhibitors After Kidney Transplantation. *Ther Drug Monit*, 2016. 38(1): p. 22-31.
79. Garrouste, C., Kamar N, Guilbeau-Frugier C, Guitard J, Esposito L, Lavayssière L et al., Long-term results of conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in 150 maintenance kidney transplant patients. *Exp Clin Transplant*, 2012. 10(2): p. 110-8.
80. Perlman, A.S., Kim EH, Kallakury B, Light JA, Moore J Jr., Clinically significant proteinuria following the administration of sirolimus to renal transplant recipients. *Drug Metab Lett*, 2007. 1(4): p. 267-71.

81. P.CartaaB, BigazzibE, ButiaG, AntognoliaL, Di MariaaL, Carotia., Anemia and Immunosuppressive Regimen in Renal Transplanted Patients: Single-Center Retrospective Study. *Transplant Proc*, 2016. 48(2): p. 337-9.
82. Fishbane, S., Cohen DJ, Coyne DW, Djamali A, Singh AK, Wish JB., Posttransplant anemia: the role of sirolimus. *Kidney Int*, 2009. 76(4): p. 376-82.
83. Augustine, J.J., Knauss TC, Schulak JA, Bodziak KA, Siegel C, Hricik DE., Comparative effects of sirolimus and mycophenolate mofetil on erythropoiesis in kidney transplant patients. *Am J Transplant*, 2004. 4(12): p. 2001-6.
84. Kreis, H., Cisterne JM, Land W, Wramner L, Squifflet JP, Abramowicz D., et al., Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*, 2000. 69(7): p. 1252
85. Hong, J.C. and B.D. Kahan, Sirolimus-induced thrombocytopenia and leukopenia in renal transplant recipients: risk factors, incidence, progression, and management. *Transplantation*, 2000. 69(10): p. 2085-90.
86. Kovarik, J.M., Kaplan B, Tedesco Silva H, Kahan BD, Dantal J, Vitko S., et al., Exposure-response relationships for everolimus in de novo kidney transplantation: defining a therapeutic range. *Transplantation*, 2002. 73(6): p. 920-5.
87. Murakami, N., L.V. Riella, and T. Funakoshi, Risk of metabolic complications in kidney transplantation after conversion to mTOR inhibitor: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*, 2014. 14(10): p. 2317-27.
88. Claes, K., Meier-Kriesche HU, Schold JD, Vanrenterghem Y, Halloran PF, Ekberg H, Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: evidence from the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant*, 2012. 27(2): p. 850-7.
89. Sert, M., Results of 4-year analysis of conversion from calcineurin inhibitors to mTOR inhibitors in renal transplant patients: single-center experience. *Ren Fail*, 2011. 33(8): p. 789-94.
90. Liu, J., Liu D, Li J, Zhu L, Zhang C, Lei K., et al., Efficacy and Safety of Everolimus for Maintenance Immunosuppression of Kidney Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*, 2017. 12(1): p. e0170246.
91. Jeon, H.J., H.E. Lee, and J. Yang, Safety and efficacy of Rapamune(R) (Sirolimus) in kidney transplant recipients: results of a prospective post-marketing surveillance study in Korea. *BMC Nephrol*, 2018. 19(1): p. 201.
92. El-Agroudy, A.E and Alarrayed S.M., Efficacy and safety of early tacrolimus conversion to sirolimus after kidney transplantation: Long-term results of a prospective randomized study. *Indian J Nephrol*, 2017. 27(1): p. 28-36.

93. Flechner, S.M., Gurkan A, Hartmann A, Legendre CM, Russ GR, Campistol JM., et al., A randomized, open-label study of sirolimus versus cyclosporine in primary de novo renal allograft recipients. *Transplantation*, 2013. 95(10): p. 1233-41.
94. Badve, S.V., Pascoe EM, Burke M, Clayton PA, Campbell SB, Hawley CM et al., Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors and Clinical Outcomes in Adult Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016. 11(10): p. 1845-1855.
95. Srinivas, T.R., Schold JD, Guerra G, Eagan A, Bucci CM, Meier-Kriesche HU., Mycophenolate mofetil/sirolimus compared to other common immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2007. 7(3): p. 586-94.
96. Montero, N., Quero M1, Melilli E1, Pérez-Sáez MJ2, Redondo-Pachón D2, Bestard O., et al., Mammalian target of rapamycin inhibitors combined with calcineurin inhibitors as initial immunosuppression in renal transplantation: a meta-analysis. *Transplantation*, 2019.
97. Ying, T., Wong G, Lim WH, Clayton P, Kanellis J, Pilmore H et al., Everolimus and Long-term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Registry-based 10-year Follow-up of 5 Randomized Trials. *Transplantation*, 2019. 103(8): p. 1705-1713.
98. Cibrik, D., Arcona S, Vasquez E, Baillie GM, Irish W., Long-term experience with everolimus in kidney transplantation in the United States. *Transplant Proc*, 2011. 43(7): p. 2562-7.