

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

**BÖBREK NAKLİ YAPILAN HASTALARDA BÖBREK BİYOPSİ
SONUÇLARININ PROGNOZA ETKİSİ**

Dr. İlker BOĞA

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2017

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

**BÖBREK NAKLİ YAPILAN HASTALARDA BÖBREK BİYOPSİ
SONUÇLARININ PROGNOZA ETKİSİ**

Dr. İlker BOĞA

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Tolga YILDIRIM

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez dönemim boyunca tezimi kendi teziymiő gibi sahiplenen, bana her konuda ve her zaman yardımcı olan, bilgisine ve tecrübesine hayran olduğum, duruşunu her daim kendime örnek aldığım çok değerli abim **Doç. Dr. TOLGA YILDIRIM**'a,

Çalışmada sonuçlarını değerlendirdiğim böbrek biyopsilerini çok detaylı bir biçimde rapor etmiş olan hastanemizin çok değerli nefropatoloğu **Prof. Dr. DİLEK ERTOY BAYDAR**'a,

Uzmanlık eğitimime katkıda bulunan kıdemlilerime, uzmanlarıma, hocalarıma ve hastalarıma,

Asistanlık sürecimi daha katlanılır ve daha eğlenceli kıldıkları için tüm mesai arkadaşlarıma,

Geleceğe umutla bakmamı sağlayan güneşim ve hayat arkadaşım **Dr. ŐEBNEM AYDOĞDU**'ya

Beni bu günlere getiren ve kıymetlilerim olan canım annem **AYSEL BOĞA**, canım babam **SEYFETTİN BOĞA** ve canım kardeşim **UĞUR BOĞA**'ya sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

DR İLKER BOĞA

Ankara 2017

ÖZET

Boğa İ., Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda Böbrek Biyopsi Sonuçlarının Prognoza Etkisi. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017. Böbrek nakli en ideal renal replasman tedavi yöntemidir. Böbrek nakli hastalarında graft fonksiyon bozukluğunun nedenini saptamada graft biyopsisi altın standarttır. Biyopsi sonucunda birçok tanı saptanmaktadır. Bu tanıların biyopsi öncesinde tahmin edilmesi zordur. Ayrıca biyopsi sonuçlarının graft prognozunu nasıl etkilediği ile ilgili bilgiler yetersizdir. Bu çalışmada Aralık 1975 ve Aralık 2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Nefroloji Anabilim Dalı'nda düzenli takip edilmiş olan 1135 böbrek nakil alıcısına yapılan böbrek biyopsileri tarandı. 269 hastaya 325 adet biyopsi yapıldığı tespit edildi. Bu 269 alıcının; 179'u (%66,5) erkek ve 90'ı (%33,5) kadındı ve ortalama yaşları $32,2 \pm 11,7$ idi. Tüm biyopsi sonuçları içerisinde ilk beş yılda en sık akut sellüler rejeksiyon saptandı. Beş yıldan sonra yapılan biyopsilerde kronik humoral rejeksiyon, glomerülonefrit ve kalsinörin inhibitör (CNI) toksisitesi en sık tanılardı. Biyopsi öncesi proteinüri değerleri yüksek olan hastaların biyopsilerinde glomerülonefrit saptanma ihtimali yüksekti. Akut humoral rejeksiyon saptanan hastaların biyopsi öncesi ortalama kreatinin değerleri, akut sellüler rejeksiyon saptanan hastaların biyopsi öncesi ortalama kreatinin değerlerinden yüksekti ($4,1 \pm 2,8$ mg/dL vs. $2,8 \pm 2,0$ mg/dL, $p=0,03$). Graft kaybı riski, akut humoral rejeksiyon saptanan hastalarda, akut sellüler rejeksiyon saptanan hastalardan daha yüksekti ($p<0,05$). Siklosporin kullanan hastalarda takrolimus kullananlara göre, CNI toksisitesi daha sıktı (%24,8 vs. %16,1; $p=0,04$). Her ne kadar CNI toksisitesi gelişen hastaların son bir yıllık serum siklosporin ve takrolimus düzeyleri, CNI toksisitesi gelişmemiş hastaların son bir yıllık serum siklosporin ve takrolimus düzeylerinden daha yüksek idiyse de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Anahtar kelimeler: graft biyopsisi, prognoz, akut rejeksiyon, kalsinörin inhibitörü, kalsinörin inhibitör toksisitesi

ABSTRACT

Boga I., Prognostic Significance of Renal Allograft Biopsies in Renal Transplant Recipients. Thesis in Internal Medicine, Hacettepe University Medical Faculty, Ankara, 2017. Renal transplantation is the ideal renal replacement modality. Allograft biopsy is the gold standard to establish the underlying cause of renal dysfunction in renal transplant recipients. Renal biopsy may reveal several diagnoses which may not be predicted prior to biopsy. Furthermore prognostic significance of renal allograft biopsies in renal transplant recipients is not clear. All graft biopsies of 1135 renal transplant recipients that had been followed in Hacettepe University Nephrology Department between December 1975 and December 2016 were evaluated. A total of 325 biopsies had been done to 269 patients. 179 of 269 patients (66.5%) were male. The mean age of the patients was 32.2 ± 11.7 years. Acute cellular rejection was the most prevalent diagnosis during the first five years after transplantation. Chronic humoral rejection, glomerulonephritis and calcineurin inhibitor (CNI) toxicity were common after five years. Probability of glomerulonephritis increased with increasing proteinuria. Serum creatinine at the time of biopsy was higher in patients with acute humoral rejection compared to patients with acute cellular rejection (4.1 ± 2.8 mg/dL vs. 2.8 ± 2.0 mg/dL, $p=0.03$). Risk of graft failure was higher in patients with acute humoral rejection compared to patients with acute cellular rejection ($p < 0.05$). CNI toxicity was more common in patients under cyclosporine treatment compared to patients under tacrolimus treatment (24.8% vs. 16.1%; $p=0.04$). Although mean serum levels of cyclosporine and tacrolimus during one year prior to renal biopsies were higher in patients with CNI toxicity compared to patients without CNI toxicity, this difference was not statistically significant.

Keywords: graft biopsy, prognosis, acute rejection, calcineurin inhibitor, calcineurin inhibitor toxicity

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BÖBREĞİN YAPISI VE İŞLEVLERİ	3
2.1.1. Böbreğin Yapısı	3
2.1.2. Böbreğin İşlevleri	4
2.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	5
2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı	5
2.2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelemesi	6
2.2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Risk Faktörleri ve Etiyoloji	8
2.2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları	10
2.3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ TEDAVİSİ	11
2.3.1. Kronik Böbrek Hastalığında Düzeltilebilir Faktörlerin Tedavisi	11
2.3.2. Kronik Böbrek Hastalığında İlerlemeyi Yavaşlatmaya Yönelik Tedaviler	12
2.3.3. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Hastalığın Önlenmesi ve Tedavisi	12
2.3.4. Kronik Böbrek Hastalığında Diğer Komplikasyonların Tedavisi	14
2.3.5. Kronik Böbrek Hastalığında Renal Replasman Tedavisi	16
2.3.6. Kronik Böbrek Hastalığında Hemodiyaliz Tedavisi	18
2.3.7. Kronik Böbrek Hastalığında Periton Diyalizi Tedavisi	19

2.4. KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA BÖBREK NAKLİ TEDAVİSİ	20
2.4.1. Böbrek Naklinin Tipleri	20
2.4.2. Böbrek Naklinin Endikasyonları ve Kontraendikasyonları	21
2.4.3. Böbrek Nakli Öncesi Alıcı ve Vericinin Değerlendirilmesi	22
2.4.4. Böbrek Nakli Hastalarında İmmünsüpresif Tedavi	25
2.4.5. Böbrek Nakil Hastalarında Periyodik Takip ve Profilaksiler	27
2.4.6. Böbrek Nakil Hastalarında Allograft Disfonksiyonuna Yaklaşım ve Allograft Biyopsisinin Rolü	28
3. BİREYLER VE YÖNTEM	34
3.1. HASTALAR	34
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	34
3.3. ANALİZLER	35
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	36
3.5. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	58
6. KISITLILIKLAR	69
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
8. KAYNAKLAR	72
9. EKLER	
EK-1: ETİK KURUL ONAYI	

KISALTMALAR

AAH	Albümin atılım hızı
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim (<i>Angiotensin converting enzyme</i>)
AKO	Albümin kreatinin oranı
ARB	Anjiyotensin reseptör blokeri
AV	Arteriyovenöz
ATG	Antitimosit globulin
ATN	Akut tübüler nekroz
BKVN	BK virüs nefropatisi
BT	Bilgisayarlı tomografi
BTA	Bilgisayarlı tomografik anjiyografi
CMV	Sitomegalovirus
CNI	Kalsinörin inhibitörü
CNIT	Kalsinörin inhibitör toksisitesi
CREDIT	Türk Kronik Böbrek Hastalığı Prevelans Çalışması (<i>Turkish Chronic Renal Disease Prevalance Study</i>)
CTLA4	Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4
DBD	Beyin ölümü sonrası bağış (<i>Donation after brain death</i>)
DCD	Kalp atımı durduktan sonra bağış (<i>Donation after cardiac death</i>)
DM	Diyabetes mellitus
EBV	Ebstein barr virüs
ECD	Genişletilmiş kriterli donör (<i>Expanded criteria donor</i>)
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi

FGF 23	Fibroblast büyüme faktörü 23 (<i>Fibroblast growth factor 23</i>)
FSGS	Fokal segmental glomerüloskleroz
GBM	Glomerüler bazal membran
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GN	Glomerülonefrit
HBV	Hepatit B virüsü
HCG	Human koryonik gonadotropin
HCV	Hepatit C virüsü
HD	Hemodiyaliz
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HIV	İnsan immünyetmezlik virüsü (<i>Human immunodeficiency virus</i>)
HLA	Human lökosit antijen
HÜS	Hemolitik üremik sendrom
HSV	Herpes simplex virüs
IVIG	İntravenöz immünglobulin
KB	Kan basıncı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	Böbrek Hastalığı Sonuç Kalite Girişimi (<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>)
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
mTOR	Mammalian target of rapamycin
PD	Periton diyalizi
PRA	Panel reaktif antikor

PTH	Parathormon
RRT	Renal replasman tedavisi
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
SVB	Santral venöz basınç
TA / İF	Tübüler atrofi ve interstisyel fibroz
TİN	Tübülointerstisyel nefrit
TMA	Trombotik mikroanjiyopati
USG	Ultrasonografi
VZV	Varicella zoster virüs

TABLÖLAR

	SAYFA
Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri	5
Tablo 2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Albüminüri Evreleri	6
Tablo 2.3. Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Albüminüriye Göre Kronik Böbrek Hastalığı Prognozu	7
Tablo 2.4. Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri	8
Tablo 2.5. Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri	9
Tablo 2.6. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesinde Rol Alan Değiştirilebilir Risk Faktörleri	12
Tablo 2.7. Kronik Böbrek Hastalığında Görülebilen Kardiyovasküler Hastalıklar ve Risk Faktörleri	13
Tablo 2.8. 2015 Yılı Sonu İtibarıyla Türkiye’de Kronik Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Programında veya Fonksiyone Greftle İzlenmekte Olan Tüm Hastaların Renal Replasman Tedavisi Tipine Göre Dağılımı	18
Tablo 2.9. 2015 Yılında Türkiye’de Böbrek Nakli Yapılan Hastaların Dağılımı	21
Tablo 2.10. Böbrek Naklinin Kontraendike Olduğu Durumlar	21
Tablo 2.11. Böbrek Nakil Adayına Yapılması Gereken Rutin Değerlendirme Basamakları	22
Tablo 2.12. Canlı Verici Adayının Değerlendirilmesi	23
Tablo 2.13. Canlı Verici Olmanın Mutlak Kontraendikasyonları	24
Tablo 2.14. Böbrek Naklinde İmmünsüpresif Tedavi	25
Tablo 2.15. Böbrek Nakil Hastalarında Kullanılan İmmünsüpresif İlaçların Yan Etkileri	26
Tablo 2.16. Böbrek Nakli Sonrasındaki Periyodik Takip	27
Tablo 2.17. Böbrek Nakil Hastalarında Fırsatçı Enfeksiyonlara Karşı Profilaksi ve Tedaviler	28

Tablo 2.18. Allograft Disfonksiyonuna Yaklaşım	29
Tablo 2.19. BANFF 2015 Sınıflandırma Kriterleri	30
Tablo 2.20. Rekürren Glomerülonefritlerde Tarama Sıklığı, Tarama Şekli ve Tedavi Yaklaşımları	32
Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	37
Tablo 4.2. Böbrek Biyopsilerinin ve Hastaların Genel Özellikleri	38
Tablo 4.3. Hastaların Kullanmakta Oldukları İdame İmmünesüpresif İlaç Kombinasyonlarına Göre Dağılımı	38
Tablo 4.4. Biyopsilerin Yeterliliği ile İlgili Veriler	39
Tablo 4.5. Biyopsi Sonrası Gelişen Kanamaya İlişkin Veriler	40
Tablo 4.6. Hastaların Tanı Sayılarına Göre Biyopsi Öncesi Kreatinin, GFH ve Proteinüri Düzeyleri Açısından Değerlendirilmesi	40
Tablo 4.7. Tüm Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	41
Tablo 4.8. Birinci Nakil Ayı İçerisinde Yapılan Biyopsi Sonuçları	42
Tablo 4.9. İkinci ve On İkinci Nakil Ayları Arasında Yapılan Biyopsi Sonuçları	42
Tablo 4.10. On Üçüncü ve Altmışınca Nakil Ayı Arasında Yapılan Biyopsi Sonuçları	43
Tablo 4.11. Beşinci Nakil Yılından Sonra Yapılan Biyopsi Sonuçları	43
Tablo 4.12. Glomerüler Filtrasyon Hızı Değerlerine Göre Biyopsi Tanılarının Dağılımı	44
Tablo 4.13. Biyopsi Öncesi Proteinüri Değerlerine Göre Biyopsi Tanılarının Değerlendirilmesi	45
Tablo 4.14. Saf Akut Sellüler Rejeksiyon Tanılı Hastalar ile Akut Sellüler Rejeksiyonun Eşlik Ettiği veya Etmediği Akut Humoral Rejeksiyon Tanılı Hastaların Biyopsi Öncesi Verilerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 4.15. Saf Akut Sellüler Rejeksiyon Tanılı Hastalar ile Akut Sellüler Rejeksiyonun Eşlik Ettiği veya Etmediği Akut Hümorale Rejeksiyon Tanılı Hastaların Biyopsi Sonrası Birinci Yıl Takiplerindeki Laboratuvar Verileri Açısından Karşılaştırılması	49

Tablo 4.16. Saf Akut Sellüler Rejeksiyon Tanılı Hastalar ile Akut Sellüler Rejeksiyonun Eşlik Ettiği veya Etmediği Akut Hümorale Rejeksiyon Tanılı Hastaların Biyopsi Sonrası Beşinci Yıl Takiplerindeki Laboratuvar Verileri Açısından Karşılaştırılması	49
Tablo 4.17. Saf Akut Sellüler Rejeksiyon Tanılı Hastalar ile Akut Sellüler Rejeksiyonun Eşlik Ettiği veya Etmediği Akut Hümorale Rejeksiyon Tanılı Hastaların Biyopsi Sonrası Takiplerinde Graft Kaybı ve Ölüm Açısından Karşılaştırılması	50
Tablo 4.18. Kalsinörin İnhibitör Toksikitesi Gelişmiş Hastaların Laboratuvar ve Demografik Verileri	55
Tablo 4.19. Kalsinörin İnhibitör Toksikitesi Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Kalsinörin İnhibitör Kullanım Sıklıkları ve Biyopsi Öncesi Son Bir Yıllık Kalsinörin İnhibitör Ortalama Düzeyleri Arasındaki İlişki	56
Tablo 4.20. Kalsinörin İnhibitör Toksikitesi Gelişen ve Gelişmeyen Hastalar Arasındaki Biyopsi Öncesi Verilerin Karşılaştırılması	56
Tablo 4.21. Graft Kaybı Gelişen ve Gelişmeyen Hastalar Arasındaki Biyopsi Öncesi Verilerin Karşılaştırılması	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), ilerleyici nefron kaybı ile karakterize ve uygun tedavi edilmediği takdirde son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleyen bir hastalıktır. KBH aynı zamanda kardiyovasküler hastalık açısından da bağımsız bir risk faktörüdür ve glomerüler filtrasyon kaybındaki azalmaya proteinürinin eşlik etmesi bu riski daha da arttırmaktadır. Kronik böbrek hastalarında ölümün en sık nedenini kardiyovasküler nedenler oluşturmaktadır. Son dönem böbrek yetersizliği hastalarında renal replasman tedavisi (RRT) kapsamında; hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli olmak üzere üç seçenek mevcuttur. Böbrek nakli, en ideal RRT modalitesidir. 5 yıllık hasta sağ kalımı; canlı donörden alınan böbrekte % 91 iken, kadavra böbrekte % 72'dir.

Allograft disfonksiyonu; böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, proteinüri ve oligoanüri ile ortaya çıkabilir. Etiyolojik nedenin aşikâr olmadığı veya basit testler ile saptanamadığı durumlarda graft böbrekten biyopsi gerekebilmektedir. Biyopsi sonucunda; rejeksiyon (antikör ilişkili rejeksiyon, sellüler rejeksiyon açısından şüpheli bulgular, sellüler rejeksiyon, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis), BK virüs nefropatisi, posttransplant lenfoproliferatif hastalık, kalsinörin inhibitör toksitesi, akut tübüler hasar, rekürren hastalık, de novo glomerülopati, piyelonefrit, ilaç ilişkili interstisyel nefrit saptanabilir. Biyopsi sadece allograft disfonksiyonunun altında yatan nedeni saptamakla kalmaz; hastalığın şiddetini veya evresini de gösterir, ayrıca tedavinin takibinde de kullanılabilir.

Sözü edilen biyopsi sonuçlarının graft prognozuna katkısı ve hastaların almakta oldukları tedaviyi değiştirici etkisi çok araştırılmamış bir konudur. Öte yandan CNI toksisitesinin engellenmesi için ilaç düzeyi takibi önerilse de ilaç düzeyi ile toksisite arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmamızın amacı Hacettepe Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen böbrek nakil hastalarında yapılmış biyopsilerin incelenerek; biyopsi sonuçlarının biyopsi öncesi tahmin edilebilirliğini, biyopsinin tedavide getirdiği değişiklikleri ve prognoza katkısını incelemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREĞİN YAPISI VE İŞLEVLERİ

2.1.1. Böbreğin Yapısı

Böbrekler, retroperitoneal yerleşimli organlar olup üst kutupları 12. torasik ve alt kutupları 3. lomber vertebra hizasındadır. Her bir böbreğin uzunluğu 12-13 cm, eni 6-7 cm, kalınlığı ise 3 cm civarındadır. Böbreklerin konkav olan iç yüzünde, yarık şeklinde “hilus” bulunur. Hilustan; damarlar, sinirler, lenfatikler ve böbrek pelvisi geçer. Böbrek pelvisi önce majör sonra da minör kaliksleri oluşturacak şekilde dallanır. Böbreğin sagittal kesitinde dışta korteks, içte medulla olmak üzere iki yapı mevcuttur. Renal medulla, sayıları 12 ila 18 arasında değişen konik yapıli piramitlerden oluşmaktadır. Her bir piramit; tabanda kortikomedüller sınır, apekte ise minör kaliks ile çevrelenen “papilla” arasında yer tutar. Her bir papillaya 15 veya daha fazla terminal toplayıcı kanal (Bellini kanalı) açılır. Yaklaşık 1 cm kalınlığındaki böbrek korteksi, piramitlerinin tabanını örter ve piramitler arasından içeriye doğru ilerler (Bertini'nin böbrek kolonları).

Her bir böbrekte yaklaşık bir milyon adet nefron bulunmaktadır. Nefronun yapısını; glomerül, proksimal tübül, henle kulbu, distal tübül ve toplayıcı kanal oluşturmaktadır. Glomerül, proksimal ve distal tübüller kortekste yer alırken henle kulbu ve toplayıcı kanallar ise medullada bulunmaktadır. Böbrek cisimciği veya Malpighi cisimciği, glomerül ve onu saran iki tabakalı Bowman kapsülünden oluşur. Glomerül, afferent ve efferent arteriyoller arasında yer alan yüksek basınçlı özel bir kapiller ağdır.

Böbreklerin kanlanması aortadan çıkan renal arter ile olur. Renal arter; segmenter, interlober, arkuat ve interlobuler arterlere dallanır. İnterlobuler arterlerden afferent arteriyoller dallanarak sonucunda glomerüler kapiller yumağı oluşturur. Afferent arteriyolden gelen kanın bir kısmı, glomerüler kapiller ağdan hem yük hem de boyut seçici filtrasyon suretiyle Bowman kapsülüne geçerek ultrafiltrat

adını alır. Bu şekilde kanın şekilli elemanlarının ve birçok makro molekülün idrar ile kaybının önüne geçilir. Bu filtrasyon bariyeri; glomerüler kapilleri döşeyen pencereci endotel hücreleri, glomerüler bazal membran, bowman kapsülünün visseral tabakasını döşeyen podositler olmak üzere üç yapı tarafından oluşturulur. Bowman kapsülünün pariteal tabakası ise proksimal tübül olarak devam eder. Ultrafiltrat, proksimal tübülden başlayarak bir dizi geri emilim ve sekresyon işlemlerine tabi tutularak toplayıcı tübülün sonunda nihai idrar halini alır.

2.1.2. Böbreğin İşlevleri

Böbrekler, vücut homeostazında önemli görevler üstlenmiştir. Böbreğin temel işlevleri arasında;

*Sıvı - elektrolit dengesinin korunması (Ör: Su, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, asit-baz)

*Metabolik artık ürünlerin atılması (Ör: Üre, kreatinin)

*Hücre dışı sıvı hacmi ve kan basıncının düzenlenmesi (Renin anjiotensin sisteminin kontrolüyle)

*Hormon üretimi (Ör: Eritropoetin, D vitamini)

*Protein yapıdaki hormonların yıkımı (Ör: İnsülin, glukagon, parathormon, gastrin)

*Metabolik etkiler (Ör: Glukoneogenez) yer almaktadır.

Ekskretuar ve düzenleyici fonksiyonların yürütülmesi; glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyon mekanizmaları ile gerçekleştirilmektedir.

2.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kronik böbrek hastalığının tanısı, değerlendirilmesi, önlenmesi ve tedavisi kılavuzunda üç aydan uzun süre ile böbrek hasarı olması ve/veya glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'nin $60 \text{ ml / dak / } 1.73 \text{ m}^2$ 'nin altına inmesi olarak tanımlanmıştır [1]. Bu kılavuza göre böbrek hasarını tanımlayan yapısal veya fonksiyonel nitelikteki kriterler tablo 2.1' de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri

KBH Kriterleri (en az biri üç aydan uzun süreli var olmalı)	
Böbrek hasarının belirteçleri	Albüminüri (AAH $\geq 30 \text{ mg / } 24 \text{ sa}$; AKO $\geq 30 \text{ mg / gr}$)
	İdrar sediment anormallikleri
	Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler
	Histolojik olarak saptanmış anormallikler
	Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler
	Böbrek nakli öyküsü
GFH azalması	GFH $< 60 \text{ ml / dak / } 1.73 \text{ m}^2$

(AAH: Albümin Atılım Hızı, AKO: Albümin Kreatinin Oranı, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı)

KBH, ilerleyici nefron kaybı ile karakterize bir hastalık olup uygun tedavi edilmediği takdirde son dönem böbrek hastalığına (SDBH) doğru ilerlerler. KBH, kardiyovasküler hastalık açısından da bağımsız bir risk faktörüdür ve GFH' deki azalmaya proteinürinin de eklenmesi bu riski daha da arttırmaktadır. Kronik böbrek hastalarında ölümün en sık nedenini kardiyovasküler nedenler oluşturmaktadır ve birçok kronik böbrek hastası SDBH' ye ulaşmadan bu nedenle kaybedilmektedir [2].

2.2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelemesi

KDIGO kronik böbrek hastalığının tanısı, değerlendirilmesi, önlenmesi ve tedavisi kılavuzu KBH evrelemesinde GFH ve albüminürinin kullanılmasını önermektedir [1]. Tablo 2.2' de bu kılavuza göre KBH evrelemesi gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Albüminüri Evreleri

GFH evreleri	GFH (ml/dak/1.73m ²)	Açıklama
G1	≥ 90	Normal veya yüksek GFH
G2	60 – 89	Hafif düşük GFH
G3a	45 – 59	Hafif ila orta düşük GFH
G3b	30 – 44	Orta ila ciddi düşük GFH
G4	15 – 29	Ciddi düşük GFH
G5	< 15	Böbrek yetersizliği

(GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı)

Albüminüri Evreleri	AAH (mg / 24 saat)	Açıklama
A1	< 30	Normal / Yüksek normal
A2	30 – 300	Yüksek
A3	> 300	Çok yüksek

(AAH: Albümin Atılım Hızı)

Ülkemizde KBH prevalansı, 2011 yılında yapılan Türk Kronik Böbrek Hastalığı Prevelans Çalışması (*Turkish Chronic Renal Disease Prevalance Study, CREDIT*)' nda %15,7 olarak saptanmıştır. Bu Türkiye'deki her 6-7 erişkinden birinin kronik böbrek hastası olduğu anlamına gelmektedir. Türkiye' de var olan 7.317.315 erişkin kronik böbrek hastasından 2.369.059' u evre 3-5 olarak tanımlanmıştır [3]. Bu da KBH' nın ne denli ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

KBH' da evrelendirmenin faydası, ilerleme ve komplikasyon riskini öngörebilmek ve tedaviyi buna göre yönlendirebilmektir. Tablo 2.3' te GFH ve albüminüriye göre KBH prognozu gösterilmektedir.

Tablo 2.3. Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Albüminüriye Göre Kronik Böbrek Hastalığı Prognozu

				Albüminüri		
				A1	A2	A3
				Normal / Yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				< 30 mg/g	30-300 mg/g	> 300 mg/g
GFH	G1	Normal veya yüksek GFH	≥ 90 ml/dak			
	G2	Hafif düşük GFH	60 - 89 ml/dak			
	G3a	Hafif ila orta düşük GFH	45 - 59 ml/dak			
	G3b	Orta ila ciddi düşük GFH	30 - 44 ml/dak			
	G4	Ciddi düşük GFH	15 - 29 ml/dak			
	G5	Böbrek yetersizliği	< 15 ml/dak			

Yeşil: Düşük kardiyovasküler mortalite riski

Sarı: Orta derecede artmış kardiyovasküler mortalite riski

Turuncu: Yüksek kardiyovasküler mortalite riski

Kırmızı: Çok yüksek kardiyovasküler mortalite riski

KBH ilerleme hızını tayin etmek açısından zamana göre serum kreatininin tersinin (1/serum kreatinin) grafiğini çizmek (x ekseninde 1/serum kreatinin, y ekseninde zaman) yararlıdır. Üç veya daha fazla sayıda önceki kreatinin değerleri varsa SDBH' ye gidiş süresi tahmin edilebilir. Grafiğin eğimi akut olarak artarsa, araya giren geri dönüşümlü nedenler olabileceği mutlaka akla getirilmelidir. Bu geri döndürülebilir nedenlerin başında; infeksiyon, obstrüksiyon, hipotansiyon veya hipertansiyon, nefrotoksik ajanlar ve kalp yetersizliği gelmektedir.

2.2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Risk Faktörleri ve Etiyoloji

KBH, birçok farklı etiyoloji neticesinde duyarlı kişilerde başlatıcı faktörlere maruziyet sonrası oluşup ilerleyen çok faktörlü bir hastalıktır. Oluşum ve gelişim sürecinde kişiler arasında farklılıklar görülebilmektedir [4,8]. KBH risk faktörleri tablo 2.4' te toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri

Klinik Risk Faktörleri	Sosyodemografik Faktörler
Diyabetes Mellitus	İleri yaş
Hipertansiyon	Düşük gelir düzeyi
Otoimmün hastalıklar	Düşük eğitim düzeyi
Sistemik enfeksiyonlar	Belli kimyasal ve çevresel maruziyetler
Üriner sistem enfeksiyonları	Düşük doğum ağırlığı
Üriner sistem taşları	Obezite
Alt üriner sistem tıkanıklığı	Sigara içme
Tümör	İrk
Ailede kronik böbrek hastalığı hikayesi	
Böbrek kitlesinde azalma	
İlaç toksisitesi	
Proteinüri	
Hiperlipidemi	

(K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification' dan alınmıştır.)

Yapılan çalışmalarda KBH' ya neden olan etiyolojik faktörlerin ırka, yaşa, ülkeye, cinsiyete göre farklılık gösterdiği ortaya konmuştur. Bununla birlikte, SDBH' ye yol açan faktörler arasında insidansı en fazla artan; diyabetes mellitus (DM)'tur. Son çalışmalar; ırk ve etnik kökenden bağımsız olarak tüm toplumlarda KBH etiyolojisinde ilk sırada yer alan faktörün DM olduğu konusunda hemfikirdirler [9]. Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi verilerine göre ülkemizde de KBH nedenleri arasında diyabet ve hipertansiyon en sık iki nedendir [10]. KBH' ya sebep olan etiyolojik faktörler Tablo 2.5' te listelenmiştir.

Tablo 2.5. Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri

Glomerülonefropatiler	Tübülointerstisyel nefrit
<p>*Primer glomerüler hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fokal segmental glomerüloskleroz -Membranoproliferatif glomerulonefrit -IgA nefropatisi -Membranöz nefropati 	<ul style="list-style-type: none"> -İlaç hipersensitivitesi -Ağır metaller -Analjezik nefropatisi -Reflü / kronik piyelonefrit -İdiyopatik
<p>*Sekonder glomerüler hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> -Diyabetik nefropati -Amiloidoz -Postenfeksiyöz glomerülonefrit -HIV ilişkili nefropati -Kollajen vasküler hastalıklar -Orak hücreli anemi 	<p>Hereditör hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> -Polikistik böbrek hastalığı -Medüller kistik hastalık -Alport sendromu
	<p>Obstrüktif nefropatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> -Prostat hastalıkları -Nefrolitiazis -Retroperitoneal fibrozis / tümör <p>Vasküler hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hipertansif nefroskleroz -Renal arter stenozu

2.2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları

KBH, çeşitli nedenlere bağlı ortaya çıkan ilerleyici nefron kaybıdır. Nefron kaybı ile beraber, geride kalan nefronların boyutunda ve GFH'de artış şeklinde bir adaptasyon gelişir. GFH'nin arttığı nefronlarda hiperfiltrasyon sonucu kapiller basınç ve proteinüri artar. Ayrıca hali hazırda aktif olan renin anjiyotensin sistemi ve diğer sitokinlerin de etkisiyle glomerülün tedrici olarak skleroza gitmesi kaçınılmaz olur.

Böbrek fonksiyonlarının kaybı neticesinde birçok metabolik bozukluk ortaya çıkmaktadır. Bunlardan bir kısmı özel renal işlemlerin yapılamamasına bağlı olsa da çoğunun nedeni henüz aydınlatılamamıştır. Bir kısım etkiler doğrudan üremik toksinlere bağlı olarak, diğer etkiler ise dolaylı yollardan; oksidatif stres artışı [11], inflamasyon [12], insülin direnci [13], dislipidemi [14] gibi bozukluklar neticesinde KBH komplikasyonlarına zemin hazırlar.

Böbrek hastalığı kendini sıklıkla ilk olarak laboratuvar veya diğer tanısal testlerdeki anormallikler ile gösterir. Kronik böbrek hastalarında GFH'nin 15 ml / dak / 1.73 m²'nin altına düştüğü ileri evrelere kadar semptom olmayabilir. Ancak GFH'nin 60 ml / dak / 1.73 m²'nin altına inmesi, hatta GFH normal olduğu halde mikroalbuminüri varlığı artmış mortalite ile ilişkilidir [15].

Kronik böbrek hastalarında etkilenen sistemlerden en önemlisi kardiyovasküler sistem olup; KBH, kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [2]. Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi verilerine göre 2015 yılı içerisinde son dönem böbrek hastalığından ölümlerin; hemodiyaliz hastalarında % 46,0' ı, periton diyalizi hastalarında ise % 46,4'ü kardiyovasküler nedenlidir. Böbrek nakli ise diğer renal replasman tedavilerine göre mortalite azalmasına neden olmakla birlikte yine de nakil hastalarındaki ölümlerin %28,6'sı kardiyovasküler sebeplere bağlıdır. Böbrek nakli hastalarında enfeksiyonlara bağlı ölümler, kardiyovasküler nedenli ölümlerden daha siktir [10].

2.3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ TEDAVİSİ

KBH tedavisi çok yönlü yaklaşım gerektirmektedir. KBH tedavisinde öncelikle altta yatan hastalığın özgül tedavisi ve eşlik eden durumların tedavisi yapılmalıdır. Bunun yanı sıra; düzeltilebilir faktörlerin tedavisi, ilerlemeyi yavaşlatmaya yönelik tedaviler, kardiyovasküler hastalığın önlenmesi ve tedavisi, azalmış böbrek fonksiyonuna bağlı komplikasyonların tedavisi, ilaç dozlarını GFH' ye göre azaltmak veya bazı ilaçları hiç kullanmamak, hastayı renal replasman tedavilerine hazırlamak ve zamanı gelince renal replasman tedavilerine başlamak bu çok yönlü yaklaşımın bileşenleridir.

2.3.1. Kronik Böbrek Hastalığında Düzeltilebilir Faktörlerin Tedavisi

KBH' da beklenen GFH' den daha hızlı bir düşüş veya KBH zemininde akut böbrek hasarı gelişecek olursa araya girmiş olabilecek düzeltilebilir faktörler gözden geçirilmelidir. Bu faktörlere yönelik yaklaşımlar, ileri tedavi ihtiyacını ve böbrek hasarının ilerleyişini yavaşlatabilir. Azalmış renal kan akımı, nefrotoksik ajan kullanımı, üriner tıkanıklık gibi nedenler düzeltilebilir faktörlere örnek olarak verilebilir ve bu düzeltilebilir faktörler evreden bağımsız olarak KBH' nın her döneminde böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir.

Hipovolemi (kusma, ishal, diüretikler, kanama), hipotansiyon, enfeksiyonlar (sepsis) ve GFH' yi düşüren ilaç kullanımı (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, renin anjiyotensin sistem bloke edici ilaçlar, kalsinörin inhibitörleri, ...) azalmış böbrek kan akımına bağlı akut böbrek hasarının başında gelen en önemli nedenlerdir. Normal şartlar altında, kan akımı azalmasına sodyum tutulumunu arttırarak cevap vermesi beklenen renal tübüler hücreler, KBH varlığında beklenen cevabı veremeyebilirler. Bu durumdaki hastalara uygun sıvı ve diğer destek tedavileri verilmek suretiyle akut böbrek hasarı tablosu düzeltilerek, hastaların bazal böbrek fonksiyonu düzeyine dönmesi sağlanmaya çalışılır.

KBH' da nefrotoksik ajanlara duyarlılık artmıştır. İlaçlar; akut tübüler nekroza yol açan doğrudan toksisite, tübülointerstisyel nefrit gelişimi, tübüllerde tıkanıklık yapan kristal gelişimi gibi birçok yoldan akut böbrek hasarına yol açabilirler. Bu doğrultuda; nefrotoksik ajan kullanımından kaçınılmalı, bu ilaçlar hayati öneme haiz ise GFH' ye göre dozları azaltılarak verilmeli, düzey takibi mümkün olanlar için de ilaç düzeyleri takip edilmelidir.

Kronik böbrek hastalarında, böbrek fonksiyonlarında açıklanamayan düşüklük saptandığında idrar yollarında tıkanıklık varlığı muhakkak akla getirilmeli ve bu hastalar uygun tanısal işlemlere tabi tutulmalıdır. İdrar çıkışının var olmasının, idrar yollarındaki tıkanıklığı ekarte etmediği akılda tutulmalıdır. İdrar yollarında tıkanıklık varlığında ivedi şekilde ürolojik girişim yapılarak akut böbrek hasarının geri döndürülmesi sağlanmalıdır.

2.3.2. Kronik Böbrek Hastalığında İlerlemeyi Yavaşlatmaya Yönelik Tedaviler

KBH seyrini olumsuz etkileyen değiştirilebilir risk faktörlerinin saptanıp düzeltilmesi son derece önemlidir. KBH ilerlemesinde rol alan değiştirilebilir risk faktörleri tablo 2.6' da gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesinde Rol Alan Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Hipertansiyon	Sigara
Proteinüri	Yüksek proteinli diyet
Akut böbrek hasarı atakları	Metabolik asidoz
Obezite	Hiperfosfatemi
Hiperlipidemi	Hiperürisemi

2.3.3. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Hastalığın Önlenmesi ve Tedavisi

Kronik böbrek hastalarında ölümlerin temel nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Bu hastalıkların sıklığı proteinüri düzeyi ve GFH'deki azalma ile doğrudan ilişkilidir. KBH' de görülebilen kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri tablo 2.7' de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Kronik Böbrek Hastalığında Görülebilen Kardiyovasküler Hastalıklar ve Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalık tipi	Risk Faktörleri
Arteriye hastalık	
Ateroskleroz	Dislipidemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon, vb
Arteriyoskleroz	HT, volüm yükü, hiperparatiroidizm, hiperfosfatemi, medial kalsifikasyon için diğer risk faktörleri
Kardiyomiyopati	
Sol ventrikül hipertrofisi	Basınç yükü (hipertansiyon, kapak hastalığı ve arteriyoskleroz nedeni ile afterload artışı), volüm yükü (progresif böbrek hastalığı ve anemi nedeni ile artmış sıvı retansiyonu)
Sol ventrikül kontraktilesinde azalma	İskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi
Sol ventrikül gevşemesinde bozulma	Hipertansiyon, anemi ve volüm yükü, anormal mineral metabolizması, arteriyoskleroz diğer risk faktörleri
Yapısal hastalıklar	
Perikardiyal efüzyon	Geç kalınmış veya yetersiz diyaliz
Aortik ve mitral kapak hastalığı	Evre 3 ile 5 arası KBH, anormal mineral metabolizması, yaşlanma
Mitral anüler kalsifikasyon	Evre 3 ile 5 arası KBH, anormal mineral metabolizması
Endokardit	Kapak hastalığı, kronik venöz kateterler
Aritmi	
Atriyal fibrilasyon	İskemik kalp hastalığı, kardiyomiyopati
Ventriküler aritmi	İskemik kalp hastalığı, kardiyomiyopati, elektrolit anormallikleri

Kronik böbrek hastalarının kardiyak yönden yüksek risk altında oldukları göz önünde bulundurularak bu hastalar kardiyovasküler hastalıklar açısından dikkatlice değerlendirilmeli ve gerektiği takdirde ileri inceleme (EKO, BT, MR, anjiyografi) yapılmalıdır. Altta yatan risk faktörleri mümkün olduğunca düzeltilmeye çalışılmalı ve hastaların ana ölüm nedenlerinin bu hastalıklar olduğu akılda tutularak bu doğrultuda sağ kalımı arttırmak adına hastalara uygun tedaviler yapılmalıdır.

2.3.4. Kronik Böbrek Hastalığında Diğer Komplikasyonların Tedavisi

KBH' nın evrelerine göre ortaya çıkan komplikasyonlar da değişiklik göstermektedir. Örneğin hipertansiyon evre 2' den itibaren görülebilmekte iken; üremik sendrom, SDBH gelişene kadar ortaya çıkmayabilir. Bu durum evre ile ilişkili komplikasyonların tahmin edilmesi, saptanması ve tedavi edilmesi açısından önem taşır.

Kronik böbrek hastalarında su ve sodyum dengesi bozuklukları, GFH 15 ml / dak / 1.73 m²' nin altına düşene kadar genellikle görülmez. İlerlemiş KBH' da böbrekler sodyum alımındaki büyük değişikliklere uyum sağlayamazlar. Fazla tuz alımı hipertansiyon ve sıvı yüküne neden olurken, gereğinden az tuz alımı ise sıvı açığı ve hipotansiyona yol açar. Hipervolemi geliştiğinde, sodyum kısıtlaması ve diüretik tedavi ile tablo düzeltilebilmektedir. Tuz alımının kısıtlanması aynı zamanda glomerül içi basıncı da azaltacaktır.

Hipertansiyon, KBH' nın erken evrelerinde ortaya çıkan ve sık görülen bir komplikasyonudur. Genellikle tuz ve sıvı bağımlıdır. Hipertansiyonun kontrol altına alınması ile birlikte KBH' nin ilerleme hızı yavaşlar ve ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar azalır. Hipertansif kronik böbrek hastalarında tedaviye ilk olarak renin anjiotensin sistem blokeri ilaçlarla başlanır. ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) nin kombine kullanımından kaçınılmalıdır [16]. Hipervoleminin, kan basıncı yüksekliğinin temel nedeni olması itibarı ile su ve tuz kısıtlanmalı, sonra da hastalara kuru ağırlıklarına ulaşana dek diüretik tedavi verilmelidir. Erken dönemde tiyazid diüretikler iyi bir seçenek iken, GFH < 30 ml /

dak / 1.73 m² olduğunda furosemid tercih edilmelidir. Sıkı tuz kısıtlaması varlığında yoğun diüretik tedavinin, su ve sodyum dengesi üzerindeki olumsuz etkileri göz önünde tutulmalıdır. Tuz kısıtlaması ve diüretik ile kontrol edilemeyen hipertansiyon varlığında diğer ilaçlar kombine edilerek bireysel hedeflere ulaşılmalıdır.

Potasyum dengesinde bozukluklar, kronik böbrek hastalarında GFH < 20 ml / dak / 1.73 m² olana kadar genellikle görülmez [17]. Daha erken evrelerde; tip 4 renal tübüler asidoz, yüksek potasyum içeren diyet, renal potasyum atılımını bozan (ACE inhibitörleri, ARB ler, potasyum tutucu diüretikler, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar) ve hücrel potasyum alımını bloke eden ilaçların (non selektif beta blokerler) kullanımına bağlı olarak gelişebilir. Bu hastalara besinlerin potasyum içeriği ile ilgili detaylı bir liste verilerek günlük potasyum alımı 60 - 100 mmol ile kısıtlanmalıdır.

Diyetle alınan proteinlerin katabolizması sonucu oluşan 1 meq / kg / günlük asidin atılımı kronik böbrek hastalarında azalmıştır [18]. Metabolik asidoz, kemik mineral hastalığını kötüleştirir, malnutrisyona katkıda bulunur. Bunun yanı sıra KBH' nin ilerlemesinde de olumsuz rol oynar. Hastalara serum bikarbonat düzeyi > 22 meq/L olacak şekilde bikarbonat replasmanı yapılabilir ancak bikarbonat ile beraber verilen sodyumun, su ve sodyum dengesini bozabileceği unutulmamalıdır.

Kemik mineral metabolizmasındaki bozukluklar, KBH' da bir diğer önemli komplikasyondur. GFH' nin < 60 ml / dak / 1.73 m² olması ile birlikte parathormon (PTH) yükselmeye başlar [19]. Bu tablodan; aktif D vitamininin sentezinde azalma, hiperfosfate mi, PTH direnci, fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF - 23) gibi birçok faktörün karşılıklı etkileşimi sorumlu tutulmaktadır. Bunun sonucunda kronik böbrek hastalarında; osteitis fibroza sistika, osteomalazi ve adinamik kemik hastalığı gibi kemik mineral hastalığı tabloları ortaya çıkar. Tedavide; diyetle fosfat kısıtlanması yanı sıra fosfat bağlayıcı ilaçlar (kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar, sevalemer, lanthanum), aktif D vitamin analogları (kalsitriol, parikalsitol) ve kalsimimetikler (sinekalset) kullanılır [20].

KBH' ya bağlı olan anemi; evre 3 düzeyinden itibaren görülmeye başlayan, azalmış eritropoetin üretimi ve kısalımış eritrosit yarı ömrü nedeni ile ortaya çıkan normokrom normositer bir anemidir. KDIGO kronik böbrek hastalığı anemi kılavuzunda, KBH varlığında hastalarda anemi açısından değerlendirmenin hemoglobin değeri erişkin kadınlarda 12 gr/dl ve erişkin erkeklerde 13 gr/dl altına düştüğünde başlanması gerektiği ifade edilmektedir [21]. Tedavide öncelikle; demir, vitamin B12, folat eksiklikleri düzeltilmeli ve sonrasında gerekirse eritropoetaz stimüle edici ajanlar (eritropoetin, darbopoetin) kullanılmalıdır.

KBH'da koagülopati esas olarak trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişir ve bunun sonucu olarak kanama zamanında uzama görülür [22]. Klinik olarak hastalarda peteşi, purpura görülebilir ve cerrahi işlem esnasında kanamaya eğilim artar. Tedavide; aneminin düzeltilmesi, kan ürünü replasmanı, farmakolojik tedavi (dezmopressin, östrojen) ve renal replasman tedavisi uygulanabilir [23].

Bunların dışında KBH' da ayrıca; nörolojik bozukluklar (rn; ensefalopati, polinöropati, mononöropati) [24], enfeksiyon riskinde artış, erkek hastalarda azalmış testosteron seviyeleri ve impotans [25], kadın hastalarda anovulatuar menstrüel sikluslar ve kreatinin düzeyi > 1,4 mg/dl ise kötü gebelik prognozu [26], malnütrisyon [27-29] da görülebilen diğer komplikasyonlardır.

2.3.5. Kronik Böbrek Hastalığında Renal Replasman Tedavisi

SDBH gelişmiş hastalarda, kaybedilen böbrek fonksiyonlarını başka yollarla yerine koymaya yarayan yöntemlere "renal replasman tedavileri" (RRT) adı verilir. RRT; medikal tedaviye yanıtız elektrolit bozuklukları (rn; potasyum > 6,5 meq/l), medikal tedaviye yanıtız hipervolemi, medikal tedaviye yanıtız asit-baz bozuklukları (rn; pH < 7,1), üremik komplikasyonlar (perikardit, ensefalopati, nöropati, kanama, malnütrisyon) gibi durumlarda uygulanır.

RRT gerektirecek hastaları erken belirleyebilmek ve bu sürece hazırlamak, morbidite ve mortalite azalmasına katkı sağlayacaktır. Bu sayede hemodiyalize gereksinim duyulacak hastalar için iyi bir fonksiyon gören damar erişimi, ailesinde canlı böbrek vericisi olabilecek hastalar için ise böbrek nakil hazırlığı yapılabilir ve hasta psikolojik olarak sürece hazırlanabilir.

Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi verilerine göre 2015 yılında Türkiye’de RRT gerektiren SDBH nokta prevalansı milyon nüfus başına 935,4 olarak saptanmıştır [10].

RRT üç ana grup altında incelenebilir;

- 1) Hemodiyaliz
 - a) Sağlık merkezinde hemodiyaliz
 - b) Evde hemodiyaliz
- 2) Periton diyalizi
 - a) Sürekli ayaktan periton diyalizi
 - b) Aletli periton diyalizi
- 3) Böbrek nakli
 - a) Preemptif böbrek nakli
 - b) Hemodiyaliz veya periton diyalizi sonrası böbrek nakli

RRT endikasyonu koyulduğunda hastanın medikal durumu ve tercihleri dikkate alınarak renal replasman tedavisinin çeşidine karar verilmelidir. $GFH < 30$ ml / dak / 1.73 m^2 olan hastalara; hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli ilgili bilgi verilmelidir [30]. Bir hastada olanak ve gereksinimlere göre renal replasman tedavileri arasında geçiş yapılabilir.

Ülkeler arasında RRT tiplerinin kullanım sıklıkları arasında belirgin farklılıklar vardır. Ülkemizde 2015 yılı sonu itibarıyla kronik HD/PD programında veya fonksiyone greftle izlenmekte olan tüm hastaların RRT tipine göre dağılımı tablo 2.8’ de gösterilmiştir.

Tablo 2.8. 2015 Yılı Sonu İtibarıyla Türkiye’de Kronik Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Programında veya Fonksiyone Greftle İzlenmekte Olan Tüm Hastaların Renal Replasman Tedavisi Tipine Göre Dağılımı

	Sayı	Yüzde (%)
HEMODİYALİZ	56951	77,31
PERİTON DİYALİZİ	3909	5,31
TRANSPLANTASYON	12800	17,38
TOPLAM	73660	100,00

(Süleymanlar G, Ateş K, Sezer S, Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2015’ den alınmıştır.)

2.3.6. Kronik Böbrek Hastalığında Hemodiyaliz Tedavisi

Diyaliz tedavisi, iki kompartmanlı bir tedavi modelidir. Yarı geçirgen bir membran ile ayrılmış olan kan ve diyalizat kompartmanları arasında solüt ve sıvı transportu gerçekleşir. Böylece hastalardan yeterli üremik toksin atılımı ve sıvı uzaklaştırılması mümkün olur. Bu olaylar; difüzyon, ultrafiltrasyon ve konveksiyon ilkeleri ile gerçekleşir [31, 32].

Hemodiyalizde debisi yüksek bir vasküler yola gereksinim vardır. Bu hastalarda vasküler yol geçici veya kalıcı olabilir. Geçici damar yolu çift lümenli kateter yerleştirilmesi ile sağlanırken; kalıcı vasküler yollar ise arter ile ven arasında anastomoz oluşturularak elde edilir. Kalıcı damar yolu olarak AV fistül, AV grefte göre daha çok tercih edilmektedir. Bunun nedeni; AV fistüllerin kullanım süresinin daha uzun olması ve daha az müdahale gerektirmesi, stenoz / tromboz gelişimi ve infeksiyon sıklığının daha düşük olması, hasta sağ kalımının daha iyi ve maliyetinin daha düşük olmasıdır [33, 34].

Yeterli hemodiyaliz kavramı hastanın; üremik semptomlarının düzelmesi ve iyilik hali, kuru ağırlığa ulaşarak kan basıncının kontrolünün sağlanması, anemisinin düzeltilmesi, yeterli beslenmesi, asit-baz dengesinin kontrolü, kalsiyum-fosfor dengesinin kontrolü, yeterli solüt klirensinin sağlanmasıdır. Hemodiyaliz yeterliliğini ortaya koyan formüller ise üre düzeyleri baz alınarak türetilmiştir [35, 36].

2.3.7. Kronik Böbrek Hastalığında Periton Diyalizi Tedavisi

Periton diyalizi, hastanın periton zarının diyaliz filtresi olarak kullanıldığı bir RRT modalitesidir. Periton boşluğuna yerleştirilen kalıcı bir kateterden verilen glukoz ve/veya diğer osmotik madde (ikodekstrin, aminoasit) içeren diyaliz solüsyonu ile peritondaki kapiller damarlar arasında sıvı-elektrolit değişimi olur. Periton zarı geçirgenliğini değerlendirmek amacı ile hastaya periton eşitleme testi yapılır [37].

Periton diyalizinin avantajları; hastaya daha bağımsız ve özgür bir yaşam sağlaması, hastaların diyet ve sıvı alımının daha serbest olması, kardiyovasküler yönden istikrarlı olmayan hastalarda daha güvenilir olması, antikoagülasyon gerektirmemesi, hastaların anemi ve hipertansiyon kontrolünün daha iyi olması, transplantasyon sonrası gecikmiş greft fonksiyonunun hemodiyalize göre daha az görülmesi, rezidü böbrek fonksiyonlarının daha iyi korunmasıdır [38,39].

2.4. KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA BÖBREK NAKLİ TEDAVİSİ

Böbrek nakli, hemodiyaliz ve periton diyalizine göre yaşam süresine ve yaşam kalitesine olumlu etkileri nedeni ile SDBH' de en seçkin ve en ideal tedavi modalitesidir [40]. Böbrek nakilli hastaların beş yıllık sağ kalımları (% 85) diyaliz tedavisine devam eden son dönem böbrek hastalarının beş yıllık sağ kalımlarından (% 36) belirgin olarak üstündür [41].

2.4.1. Böbrek Naklinin Tipleri

Böbrek nakli canlı ve kadavra donörden yapılabilir. Kadavradan yapılan nakile göre (graft sağ kalımı; 1. yıl % 92, 5. yıl % 72, 10. yıl % 46 ve hasta sağ kalımı; 1. yıl % 96, 5. yıl % 84, 10. yıl % 64) canlı donörden yapılan naklin (graft sağ kalımı; 1. yıl % 96, 5. yıl %81, 10. yıl % 59 ve hasta sağ kalımı 1. yıl % 99, 5. yıl % 91, 10. yıl % 77) sonuçları daha yüz güldürücüdür [42].

Hasta daha önce hiç diyaliz tedavisi almamışsa bu nakle “preemptif nakil” adı verilir. Hem nakledilecek böbreğin sağ kalımının uzun olması hem de diyaliz yöntemlerine bağlı gelişebilecek sorunlardan hastanın uzak tutulması gibi avantajları dolayısı ile canlı vericisi olan son dönem böbrek hastaları, preemptif nakil için özendirilmelidir [43]. Ülkemizde 2015 yılında böbrek nakli yapılan hastaların donör kaynağı ve nakil öncesi RRT' ne göre dağılımı tablo 2.9' da gösterilmiştir [10].

Böbrek nakli için kontrendikasyonu olmayan tüm son dönem böbrek hastalarına GFH 30 ml/dak/1,73 m² altına düşünce böbrek nakli anlatılmalı ve transplantasyon programına yönlendirilmelidir [44].

Tablo 2.9. 2015 Yılında Türkiye’de Böbrek Nakli Yapılan Hastaların Dağılımı

	Canlı		Kadavra		Toplam	
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)
HD	1371	42,79	548	17,10	1919	59,89
PD	168	5,24	105	3,28	273	8,52
PN	995	31,06	17	0,53	1012	31,59
Toplam	2534	79,09	670	20,91	3204	100,00

(**HD**: Hemodiyaliz, **PD**: Periton Diyalizi, **PN**: Preemptif Nakil)

(Süleymanlar G, Ateş K, Sezer S, Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2015’ den alınmıştır.)

2.4.2. Böbrek Naklinin Endikasyonları ve Kontraendikasyonları

Çoğu ülkedeki sıklığa benzer şekilde 2015 yılında ülkemizde yapılan böbrek nakillerinin en sık üç endikasyonu şu şekildedir; hipertansiyon (%18,5), glomerülonefrit (% 12,9) ve diyabetes mellitustur (% 12,1) [10].

Böbrek nakli en ideal RRT olmakla birlikte tüm hastalar için uygun olmayabilir. Böbrek nakli için kontraendikasyonlar ise tablo 2.10’ da gösterilmektedir.

Tablo 2.10. Böbrek Naklinin Kontraendike Olduğu Durumlar

Yeni veya metastatik malignite
Tedavi edilmemiş mevcut enfeksiyon
Ciddi ve geri dönüşümsüz böbrek dışı hastalık
Agresif tekrarlayıcı böbrek hastalığı
Tedaviye uyumsuz hasta
Tedaviye uyumu bozabilecek psikiyatrik hastalık
Madde kullanımı
Primer okzalozis

2.4.3. Böbrek Nakli Öncesi Alıcı ve Vericinin Değerlendirilmesi

Böbrek nakli yapılması planlanan hastaların, uygunluk açısından önce rutin değerlendirilmesi ve daha sonra da diğer spesifik organ-sistem hastalıkları açısından taranması gerekmektedir [45]. Bu aşamada yapılması gereken rutin değerlendirme basamakları tablo 2.11’ de gösterilmiştir.

Tablo 2.11. Böbrek Nakil Adayına Yapılması Gereken Rutin Değerlendirme Basamakları

Fizik muayene

Doku tiplendirmesi (ABO kan grubu, HLA, PRA)

Viral seroloji (CMV, EBV, VZV, HSV, HCV, HBV, HIV)

Bakteriyel seroloji (VDRL, PPD)

Kardiyak testler (EKG, EKO)

Görüntüleme (Göğüs radyografisi, Abdominal ultrasonografi)

Kadın hastada meme muayenesi ve mammografi, Pap smear

Erkek hastada prostat muayenesi

Konsültasyonlar (cerrahi, kardiyolog, sosyal hizmet uzmanı)

(**HLA**: Human leukocyte antigen, **PRA**: Panel reactive antibody, **CMV**: Cytomegalovirus, **EBV**: Epstein Barr virus, **VZV**: Varicella zoster virus, **HSV**: Herpes simplex virus, **HCV**: Hepatit C virüsü, **HBV**: Hepatit B virüsü, **HIV**: Human immunodeficiency virüs, **VDRL**: Venereal disease research laboratory, **PPD**: Purified protein derivative, **EKG**: Elektrokardiyogram, **EKO**: Ekokardiyografi)

Rutin değerlendirmenin ardından hastalar, spesifik organ-sistem hastalıkları açısından ileri değerlendirilmeye tabi tutulurlar. Hastalar bu amaçla; obezite, mevcut böbrek hastalığı, enfeksiyon, malignite, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, karaciğer hastalığı, akciğer hastalığı, tromboz riski, ürolojik uygunluk, psikolojik uygunluk açısından değerlendirilir ve hastaların böbrek nakline hazır ve uygun olduğuna emin olunmaya çalışılır.

Nakil açısından hazır ve uygun olduğu tespit edilen hastanın canlı vericisi varsa donör değerlendirmeye alınır. Canlı vericinin değerlendirilmesinde uygulanması gereken basamaklar tablo 2.12’ de gösterilmiştir [46].

Tablo 2.12. Canlı Verici Adayının Değerlendirilmesi

1)Bilgilendirme ve aydınlatılmış onam

2)Genel sağlık durumu ve cerrahi riskin değerlendirilmesi

- Tam kan sayımı, PT / INR, aPTT
 - Elektrolitler, transaminazlar, billüribin, kalsiyum, fosfor, albümin
 - HCG (fertil kadınlarda)
 - Göğüs radyografisi ve EKG
-

3)Mevcut böbrek sağlığı ve gelecek hastalık riskinin değerlendirilmesi

- Serum kreatinin
 - Açlık kan glukozu, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit
 - İdrar analizi, idrar kültürü
 - Proteinüri ölçümü
 - Böbrek fonksiyonunun ölçümü
 - BT veya MRG anjogram
-

4)Alıcıya geçmesi muhtemel hastalıklar açısından değerlendirilmesi

- CMV, EBV, VZV, HSV, HCV, HBV, HIV antikor ve VDRL testi
 - Kadınlar için pap smear
 - >40 yaş kadınlar için mammogram
 - >50 yaş erkekler için prostat spesifik antijen
 - > 50 yaş tüm vericiler için kolon kanseri taraması
-

5)Alıcı ile immünolojik uyumun değerlendirilmesi

- ABO kan grubu
 - HLA tiplendirmesi
-

(**PT**: Protrombin time, **INR**: International normalized ratio, **aPTT**: Activated partial thromboplastin time, **HCG**: Human chorionic gonadotropin, **EKG**: Elektrokardiyogram, **HDL**: High density lipoprotein, **LDL**: Low density lipoprotein, **BT**: Bilgisayarlı tomografi, **MRG**: Manyetik rezonans görüntüleme, **CMV**: Cytomegalovirus, **EBV**: Epstein Barr virus, **VZV**: Varicella zoster virus, **HSV**: Herpes simplex virus, **HCV**: Hepatit C virüsü, **HBV**: Hepatit B virüsü, **HIV**: Human immunodeficiency virüs, **VDRL**: Venereal disease research laboratory, **PPD**: Purified protein derivative, **HLA**: Human leukocyte antigen)

Canlı verici olmanın mutlak kontraendikasyonları tablo 2.13’ te gösterilmiştir [46].

Tablo 2.13. Canlı Verici Olmanın Mutlak Kontraendikasyonları

< 18 yaş olmak

Karar vermesinde zihinsel açıdan yetersizlik

Tedavi edilmemiş psikiyatrik hastalık varlığı

Kontrolsüz veya uç organ hasarı yapmış hipertansiyon varlığı

Diyabet varlığı

Vücut kitle indeksinin $> 40 \text{ kg} / \text{m}^2$ olması

Tekrarlama riskinin yüksek olduğu düşünülen böbrek taş hastalığı

Donör üzerinde baskı olması

Aktif veya kür elde edilememiş malignite varlığı

İnatçı enfeksiyon varlığı

Canlı vericisi olmayan hastalar ise kadavradan nakil yapılmak üzere bekleme listesine alınırlar. Kadavra donörler; kalbi atan donörler, beyin ölümü sonrası donasyon “donation after brain death” (DBD) ve kalbi atmayan donörler, kardiyak ölüm sonrası donasyon “donation after cardiac death” (DCD) olmak üzere ikiye ayrılır. Kadavra donörlerin büyük çoğunluğunu DBD donörler oluşturur [47].

İdeal DBD donörler; hipertansif olmayan, ölüm nedeni serebrovasküler olay olmayan ve son serum kreatinin değeri 1,5 mg/dL’den daha az olan 10-39 yaş arasındaki kişilerdir. Bahsedilen bu üç risk faktöründen hiçbirinin olmadığı 60 yaş altındaki kişiler ise “standart kriter donör” olarak adlandırılırlar. Birçok stratejiye rağmen bağışlanan organ azlığı, böbrek nakli bekleyen son dönem böbrek hastaları için önemli bir problemdir. Verici havuzu genişletilmiş kriterli verici “expanded criteria donor” (ECD) böbreği kullanılarak arttırılabilir. 60 yaş üzerinde ve bahsedilen üç risk faktöründen hiçbirinin olmadığı kişiler veya 50-59 yaş arasında olup bu üç risk faktöründen ikisinin mevcut olduğu kişiler ECD donör olarak sınıflandırılmaktadır. ECD nakillerde greft sağkalımı daha kısa olmasına karşın, bu böbrekler idame hemodiyalizdeki hastalara göre daha fazla sağkalım avantajı sağlar [48,49].

2.4.4. Böbrek Nakli Hastalarında İmmünsüpresif Tedavi

Tek yumurta ikizlerinden birbirine böbrek nakli yapılmadıkça tüm nakillerde immünolojik red kaçınılmazdır. Bu nedenle böbrek nakli yapılacak hastaya başlangıç ve idame olmak üzere iki aşamada immünsüpresif tedavi uygulanır. İmmünsüpresif tedavi aşamaları ve kullanılan ilaçlar tablo 2.14' te gösterilmektedir.

Tablo 2.14. Böbrek Naklinde İmmünsüpresif Tedavi

Başlangıç immünsüpresif tedavi

Yüksek doz intravenöz glukokortikoid

Biyolojik ajanlar

A) Hücre sayısını azaltanlar

A-1) Hücre sayısını azaltan poliklonal antikorlar

-Antitimosit globulin

A-2) Hücre sayısını azaltan monoklonal antikorlar

-Alemtuzumab (Anti CD 52 monoklonal antikor)

B) İmmünmodülasyon yapanlar

-Basiliximab (Anti CD 25 monoklonal antikor)

C) Diğerleri

-Plazmaferez

-İntravenöz immünglobulin

-Ritüksimab (Anti CD 20 monoklonal antikor)

İdame immünsüpresif tedavi

-Glukokortikoidler (Prednizolon, Metilprednizolon)

-Kalsinörin inhibitörleri (CNİ) (Siklosporin, Takrolimus)

-Antiproliferatif ajanlar (Azatiopirin, Mikofenolat Mofetil)

-mTOR inhibitörleri (Sirolimus, Everolimus)

-CTLA4 immünglobulin füzyon proteini (Belatacept)

İmmünsüpresif tedavilerde farklı mekanizmalarla etki gösteren ilaçlar kombine edilerek etkinliğin yüksek olması sağlanır. Başlangıç tedavisinde yüksek doz intravenöz glukokortikoid ve bir biyolojik ajan verilmelidir. Bu biyolojik ajan düşük immünolojik risk varlığında basiliksimab, yüksek immünolojik risk varlığında ise antitimosit globülin olmalıdır. Glukokortikoid dozu günler içerisinde idame doza kadar düşürülür. İdame immünsüpresif tedavide glukokortikoid, bir kalsinörin inhibitörü ve bir antiproliferatif ajan kombine edilmelidir. Etkinlik açısından bakıldığında, kalsinörin inhibitörlerinden takrolimus, siklosporine; antiproliferatif ajanlardan mikofenolat mofetil, azatiopirine oranla daha üstündür [50]. Böbrek nakil hastalarında kullanılan immünsüpresif ilaçların yan etkileri tablo 2.15'te gösterilmiştir.

Tablo 2.15. Böbrek Nakil Hastalarında Kullanılan İmmünsüpresif İlaçların Yan Etkileri

İLAÇLAR	YAN ETKİLERİ
Antitimosit globulin	Sitokin salınım sendromu, serum hastalığı, trombositopeni, uzamış lenfopeni
Basiliksimab	Nadir infüzyon reaksiyonları
Glukokortikoid	Posttransplant diyabetes mellitus, osteoporoz, avasküler kemik nekrozu, yara iyileşmesinde gecikme, katarakt, ciltte morluklar, dislipidemi, psikopatolojik bozukluklar, miyopati, hipertansiyon
Siklosporin	Renal vazokonstrüksiyon, kronik tübülointerstisyel fibrozis, hipertansiyon, hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperürisemi, ilaç ilişkili trombotik mikroanjioyopati (takrolimus ile ortak) Hirsutizm, hiperlipidemi, gingival hiperplazi (> takrolimus)
Takrolimus	Renal vazokonstrüksiyon, kronik tübülointerstisyel fibrozis, hipertansiyon, hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperürisemi, ilaç ilişkili trombotik mikroanjioyopati (siklosporin ile ortak) Nörotoksisite, posttransplant diyabet (> siklosporin)
Azatiopirin	Kemik iliği süpresyonu, pankreatit, malignite riskinde artış
Mikofenolat mofetil	Kemik iliği süpresyonu, diyare, CMV riskinde artış
Sirolimus, Everolimus	Kalsinörin nefrotoksik etkilerinde artış, hipertrigliseridemi, anemi, trombositopeni, lökopeni, yara iyileşmesinde gecikme, proteinüri, oral ülser, akne, intestisyel pnömoni, perikardiyal / plevral efüzyon

2.4.5. Böbrek Nakil Hastalarında Periyodik Takip ve Profilaksiler

Böbrek nakli yapıldıktan sonra hasta periyodik olarak kontrollere çağırılmalıdır. Ayrıca hastalar idrar çıkışında azalma, hematüri, hipertansiyon, vb bir sorun tespit ettiklerinde derhal hastaneye başvurulmalıdır. Amaç olası bir komplikasyonu (rejeksiyon, enfeksiyon, vb) erken dönemde tanıyıp tedavi etmektir. Böbrek nakli yapılan hastalara uygulanacak periyodik takip içeriği ve sıklığı tablo 2.16’ da gösterilmiştir.

Tablo 2.16. Böbrek Nakli Sonrasındaki Periyodik Takip

PARAMETRE	SIKLIK
İdrar volümü	İlk yirmi dört saatte saatlik; böbrek fonksiyonu stabil olana kadar günlük
Proteinüri	İlk ayda bir kez (bazal değeri saptamak için), ilk yıl üç ayda bir kez, daha sonra yılda bir kez
Serum kreatinin	Yedi gün boyunca veya taburcu olana kadar günlük, ilk ayda haftada iki veya üç kez, ikinci ve üçüncü aylarda haftada bir kez, dördüncü ve altıncı aylarda iki haftada bir kez, yedinci ve on ikinci aylarda ayda bir kez, daha sonra iki veya üç ayda bir kez
GFH	Serum kreatinin ile aynı
Kalsinörin inhibitörü kan düzeyi	Erken post transplant dönemde hedef düzeye ulaşana kadar gün aşırı, hastanın kullandığı ilaçlarda veya hastanın kliniğinde bir değişme olduğunda, nefrotoksisite veya rejeksiyon düşündüren böbrek fonksiyon bozukluğu olduğunda

İdame immünsüpresif tedavide kullanılan siklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil ve mTOR inhibitörlerinin kan düzeylerinin takip edilmesi önerilmektedir. Siklosporin düzeyi ilacı aldıktan iki saat sonra (C2), takrolimus düzeyi ilacı almadan hemen önce (T0) bakılmalıdır [50].

Nakil hastaları kullanılan immünsüpresif tedavi dolayısı ile fırsatçı enfeksiyonlara yatkındır. Bu nedenle hastalara profilaktik tedavi verilmelidir. Böbrek nakil hastalarında fırsatçı enfeksiyonlara karşı uygulanması gereken profilaksi ve tedaviler tablo 2.17’ de gösterilmiştir.

Tablo 2.17. Böbrek Nakil Hastalarında Fırsatçı Enfeksiyonlara Karşı Profilaksi ve Tedaviler

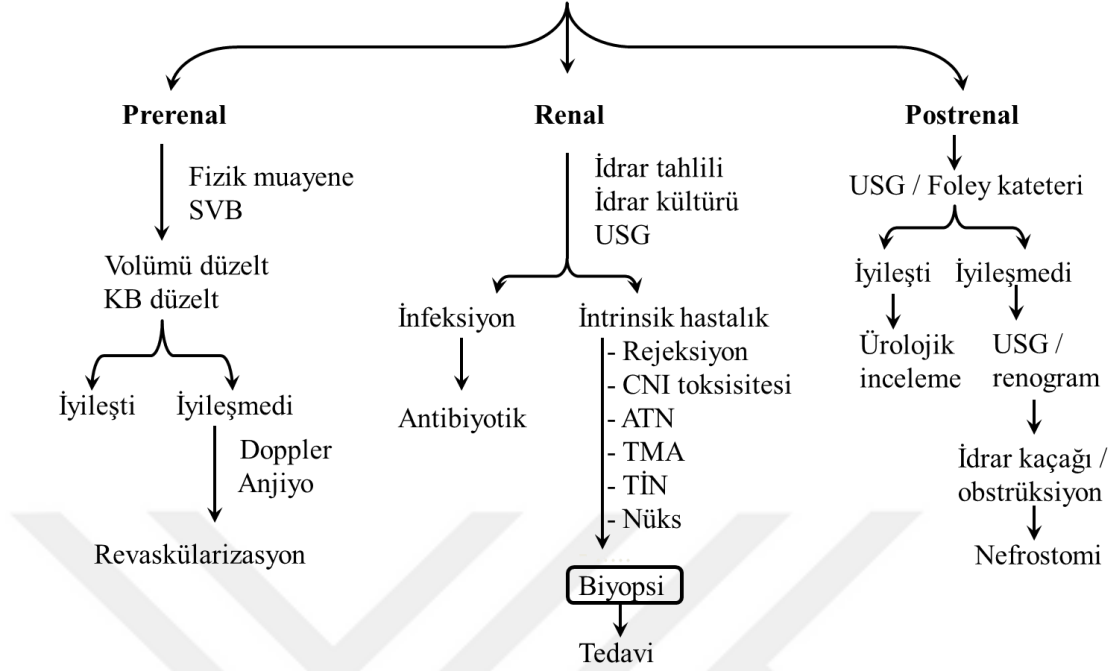
ENFEKSİYON	PROFİLAKSİ	TEDAVİ
CMV	Oral valgansiklovir (3-6 ay)	İntravenöz gansiklovir
İdrar yolu enfeksiyonu	Oral kotrimoksazol (3-6 ay)	IV antibiyotik tedavisi
PCP	Oral kotrimoksazol (3-6 ay)	Kotrimoksazol + Steroid
HBV	Spesifik antiviral tedavi	
HCV		Spesifik antiviral tedavi
BK Virüs		İmmünsüpresif ilaç dozları azaltılır
EBV hastalığı		İmmünsüpresif ilaç dozları azaltılır

(PCP: Pneumocystis Carinii pnömonisi)

2.4.6. Böbrek Nakil Hastalarında Allograft Disfonksiyonuna Yaklaşım ve Allograft Biyopsisinin Rolü

Böbrek nakil hastasında allograft disfonksiyonu saptandığında izlenmesi gereken algoritma tablo 2.18’ de gösterilmiştir [50].

Tablo 2.18. Allograft Disfonksiyonuna Yaklaşım



(**SVB**: Santral venöz basınç, **KB**: Kan basıncı, **USG**: Ultrasonografi, **CNI**: Calcineurin inhibitor, **ATN**: Akut tübüler nekroz, **TMA**: Trombotik mikroanjyopati, **TiN**: Tübülointerstiyel nefrit)

Algoritmada gösterildiği üzere allograft disfonksiyonu saptanmış olan hastada ilk basamak laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile altta yatan neden bulunamadı ise tanıda altın standart renal biyopsi yapılmasıdır. Biyopsi neticesinde rejeksiyon (antikor ilişkili rejeksiyon, sellüler rejeksiyon açısından şüpheli bulgular, sellüler rejeksiyon, tübüler atrofi ve interstiyel fibrozis), BK Virüs nefropatisi, posttransplant lenfoproliferatif hastalık, kalsinörin inhibitör toksitesi, akut tübüler hasar, rekürren hastalık, de novo glomerülopati (transplant glomerülopatisi hariç), piyelonefrit, ilaç ilişkili interstiyel nefrit saptanabilir. Biyopsi bulguları BANFF Kriterleri doğrultusunda sınıflandırılmaktadır. Güncel BANFF 2015 Sınıflandırması tablo 2.19' da gösterilmiştir.

Tablo 2.19. BANFF 2015 Sınıflandırma Kriterleri

Kategori 1: Normal

Kategori 2: Antikor Aracılı Değişiklikler

- Akut/aktif antikor aracılı rejeksiyon
- Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon
- Rejeksiyon kanıtı olmadan C4d pozitif boyanma

Kategori 3: Borderline Değişiklikler

- Akut T hücre aracılı rejeksiyon açısından şüpheli

Kategori 4: T Hücre Aracılı Rejeksiyon

- Akut T hücre aracılı rejeksiyon
- Kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon (Kronik allograft arteriyopati)

Kategori 5: İnterstisyel Fibrozis ve Tübüler Atrofi

Kategori 6: Diğerleri

- BK Virüs nefropatisi
 - Posttransplant lenfoproliferatif hastalık
 - Kalsinörin inhibitör toksisitesi
 - Akut tübüler hasar
 - Rekürren hastalık
 - De novo glomerülopati (transplant glomerülopatisi hariç)
 - Piyelonefrit
 - İlaç ilişkili interstisyel nefrit
-

Biyopsi sadece allograft disfonksiyonunun altında yatan nedeni saptamakla kalmaz; hastalığın şiddetini veya evresini de gösterir, ayrıca tedavinin takibinde de kullanılabilir. Ancak her invaziv işlemde olduğu gibi allograft biyopsisinin de komplikasyonları vardır ve masum bir işlem değildir. Bunlardan bazıları; geçici makroskopik hematüri, gross hematüri, arteriyovenöz fistül gelişimi, hidronefroz şeklinde sıralanabilir.

Akut rejeksiyon şüphesinde tedaviye başlamadan önce, tedaviyi geciktirmemek şartıyla biyopsi alınması ve tanının doğrulanması önerilmektedir. Borderline ve subklinik akut rejeksiyonlar da tedavi edilmelidir. Akut sellüler rejeksiyonun başlangıç tedavisinde glukokortikoidler kullanılmalıdır. Glukokortikoid almayan bir hastada rejeksiyon gelişmişse idame glukokortikoid tekrar başlanmalıdır. Glukokortikoid dirençli akut sellüler rejeksiyonda, rekürren akut hücrel rejeksiyonda veya şiddetli akut sellüler rejeksiyonda antitimosit globülin kullanılabilir [50].

Akut antikor aracılı rejeksiyonun tedavisinde glukokortikoidli veya glukokortikoidsiz olarak; plazma değişimi, intravenöz immünglobulin, rituksimab veya antitimosit globulinden biri veya birkaçı verilir. Azatiopirin alırken rejeksiyon gelişen hastalarda mikofenolat mofetile, siklosporin alırken rejeksiyon gelişen hastalarda takrolimusa geçilebilir [50].

Kronik allograft hasarı ve histolojik olarak CNI toksisitesi olan hastalarda CNI doz azaltılması veya kesilmesi önerilir. Eğer bu hastalarda glomerüler filtrasyon hızı > 40 mL / dak ve 24 saatlik proteinüri < 500 mg ise m-TOR inhibitörlerine geçilebilir [50].

Tüm nakil alıcılarında ilk 3-6 ay ayda bir, 6-12 aylar arası 3 ayda bir ve kreatininde açıklanamayan bir yükselik olduğunda BK virüs düzeyine bakılmalıdır. Ayrıca akut rejeksiyon tedavisi sonrasında da BK virüs düzeyine bakılması önerilmektedir. BK virüs nefropatisi saptandığında takrolimus ve mikofenolat mofetil gibi güçlü ajanlar daha zayıf olan siklosporin ve azatiyopürine değiştirilebilir. Ayrıca virüsün çoğalmasını önleyecek leflunamid ve sidofovir de düşünülebilir.

Rekürren glomerülonefritlerde tarama sıklığı, tarama şekli ve tedavi yaklaşımları ise tablo 2.20’de gösterilmiştir.

Tablo 2.20. Rekürren Glomerülonefritlerde Tarama Sıklığı, Tarama Şekli ve Tedavi Yaklaşımları

Hastalık	Tarama Sıklığı ve Şekli	Tedavi
FSGS	İlk hafta günlük, ilk ay haftalık, ilk yıl üç ayda bir ve sonrasında yılda bir kez proteinüri	Plazmaferez
IgA Nefropati		
MPGN	İlk ayda bir defa, ilk yıl üç ayda bir ve sonrasında yılda bir proteinüri ve hematüri	ACE inh / ARB
Anti GBM hastalığı		Glukokortikoid Siklofosfamid
Pauci-immün vaskülitler		Plazmaferez
HÜS	Graft disfonksiyonu atağında proteinüri ve trombosit sayısı	Plazmaferez

(FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit, GBM: Glomerüler bazal membran, HÜS: Hemolitik üremik sendrom, ACE: Angiotensin converting enzim, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri)

Allograft disfonksiyonu tanısında biyopsi şu an için altın standart olmasına rağmen bazı transplant merkezleri böbrek fonksiyonu bozulan nakil hastalarında biyopsi yapmadan pulse steroid, kalsinörin inhibitörü dozu azaltılması gibi ampirik yaklaşımlarda bulunabilmektedir. Izzat A. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada allograft disfonksiyonu olan hastalarda biyopsi öncesi düşünülen tanılar ve biyopsi sonrası ortaya konulan tanılar karşılaştırılmıştır. % 43 ihtimalle ön tanıların doğru, % 32 ihtimalle ön tanıların kısmen doğru ve % 26 ihtimalle ön tanıların yanlış olduğu saptanmıştır [51]. Bu durum allograft disfonksiyonuna yaklaşımda biyopsinin rolünün önemini ortaya koymaktadır.

Bunun yanı sıra biyopside saptanan histolojik lezyonların sınırlı tanısal özgüllüğe sahip olması ve Banff Sınıflamasının genel olarak uzman görüşü ile sağlanmış olması biyopsinin yararlılığından öte yararlılık derecesini sorgulatmaktadır [52]. Bundan dolayı graft biyopsilerinin böbrek nakil hastalarında kullanımı ve faydasıyla ilgili bilgiler çelişkili ve yetersizdir. Bu nedenle bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır [53].



3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Aralık 1975 ve Aralık 2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı'nda düzenli olarak takip edilen ve verilerine ulaşılabilen 18 yaş üzerinde 1135 renal transplant alıcısı tarandı. Graft biyopsisi yapılmış olan 269 renal transplant alıcısı çalışmaya alındı.

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Graft biyopsisi yapılmış hastalar; cinsiyet, primer hastalık, nakil öncesi renal replasman tedavi tipi (diyaliz / preemtif nakil), nakil esnasındaki yaş, donör tipi (canlı / kadavra), kullanmış oldukları idame immünsüpresif ilaç kombinasyonları, biyopsi esnasındaki yaş, nakilden biyopsiye kadar geçen süre açısından değerlendirildi.

Hastaların biyopsi öncesi; kreatinin, GFH, 24 saatlik idrar protein değerleri ve biyopsi endikasyonları kaydedildi. Bu hastalarda biyopsi yeterliliği alınan parça (*core*) ve glomerül sayısına göre değerlendirildi. Biyopsi öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri incelendi. Biyopsi sonrasında kanamaya dair komplikasyonlar ayrıca ele alındı.

Hastaların biyopsi tanıları kaydedildi. Biyopsi sonrası birinci, beşinci ve onuncu yıl; kreatinin, GFH ve proteinüri değerleri kaydedildi. Biyopsi öncesi son bir yıllık kalsinörin inhibitörü serum düzeyi ortalamaları hesaplandı.

Tedaviye ile ilişkili komplikasyonlar ve hastaneye yatış, graft kaybı ve mortalite açısından hastalar değerlendirildi.

3.3. ANALİZLER

Biyopsi tanıları; nakil tarihinden biyopsi tarihine kadar geçen ortalama süre, biyopsi öncesi ortalama kreatinin ve biyopsi öncesi ortalama proteinüri değerlerine göre analiz edildi. Biyopsi sonuçlarındaki tanımlar ile nakil tarihinden biyopsi tarihine kadar geçen ortalama süre, biyopsi öncesi ortalama kreatinin ve biyopsi öncesi ortalama proteinüri arasındaki ilişki incelendi.

Biyopsi sonrasında hastalarda meydana gelen hemoglobin düşüşü, kanamaya dair veriler ve diğer komplikasyonlar incelendi.

Biyopsi tanıları içinde büyük çoğunluğu tek başlarına oluşturan altı tanı (akut sellüler rejeksiyon, akut humoral rejeksiyon, kronik humoral rejeksiyon, kalsinörin inhibitör toksisitesi, glomerülonefrit ve BK virüs nefropatisi) kendi içinde biyopsi öncesi klinik, laboratuvar ve demografik verileri açısından değerlendirildi. Hastaların tedavileri incelendi. Çoğunluğu oluşturan bu altı tanı önce saf tanı olarak sonra da saf veya kombine tanı olarak ele alındı. Biyopsi sonrası birinci yıl, beşinci yıl ve onuncu yıl ortalama kreatinin, ortalama GFH, ortalama proteinüri değerleri arasındaki ilişki, eşlik eden başka tanı olması ya da olmaması durumuna göre iki farklı şekilde de analiz edildi.

Saf akut sellüler rejeksiyon ile akut sellüler rejeksiyonun eşlik ettiği veya etmediği akut humoral rejeksiyon tanımlı hastalar biyopsi öncesi klinik, laboratuvar ve demografik verileri açısından değerlendirildi. Bu hastalar biyopsi sonrası birinci yıl, beşinci yıl değerlerine ve graft kayıplarına göre karşılaştırıldı.

Kalsinörin inhibitör toksisitesi gelişen hastalar ve gelişmeyen hastalar incelendi. Kalsinörin inhibitör toksisitesi gelişen hastalar ve gelişmeyen hastalarda, toksisite ile son bir yıllık kalsinörin inhibitörü serum düzeyi ortalamaları arasındaki ilişki analiz edildi.

Graft kaybı gelişen hastalar biyopsi öncesi klinik, laboratuvar ve demografik verileri açısından değerlendirildi. Fonksiyonel graft ile ölen hastalar ve ölüm nedenleri incelendi.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizlerin tümü IBM SPSS Statistics 20.0 istatistiksel paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%), sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo analizleri ve Ki-kare testi kullanıldı. İki grupta sayısal ölçümlerin normal dağılıma uygunluğu vasyasyon katsayısı, çarpıklık basıklık, Shapiro Wilks testleri ile incelendi. İki grup karşılaştırmaları; normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerde bağımsız gruplar T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. İki'den fazla grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları için Kruskal Wallis varyans analizi uygulandı.

3.5. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar ve Yerel Etik Kurulundan izin alındı. Çalışmaya ait etik kurul onayı 29.03.2017 tarihinde GO 17/204 etik kurul numarası ile alındı (EK1).

4. BULGULAR

Aralık 1975 ve Aralık 2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı'nda düzenli olarak takip edilen ve verilerine ulaşılabilen 1135 renal transplant alıcısından 269'una graft böbrek biyopsisi yapıldığı saptandı. Bu hastaların 179'u erkek, 90'ı kadındı. Nakil yapıldığı andaki ortalama yaşları $32,2 \pm 11,7$ idi. Graft böbrek biyopsisi yapılmış hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri (n=269)

Cinsiyet (Erkek / Kadın)	179 (% 66,5) / 90 (% 33,5)
Nakil Esnasındaki Ortalama Yaş	$32,2 \pm 11,7$
Donör Tipi	
Kadavra	85 (% 31,6)
Anne	62 (% 23,0)
Kardeş	48 (% 17,8)
Baba	35 (% 13,0)
Eş	16 (% 6,0)
Diğer akraba	9 (% 3,4)
Akraba dışı	14 (% 5,2)
Primer Böbrek Hastalığı	
Bilinmiyor	119 (% 44,2)
Glomerülo nefrit	56 (% 20,8)
Ürolojik Hastalık	32 (% 11,9)
Amiloidozis	15 (% 5,6)
Nefrolitiazis	11 (% 4,1)
Kronik Piyelonefrit	9 (% 3,3)
Diyabetes Mellitus	7 (% 2,6)
Kistik Böbrek Hastalığı	7 (% 2,6)
Hipertansiyon	5 (% 1,9)
Diğer	8 (% 3,0)
Nakil Öncesi Renal Replasman Tedavi Tipi	
Hemodiyaliz/periton diyalizi	234 (% 87,0)
Preemptif nakil	35 (% 13,0)

269 renal transplant alıcısına toplamda 325 graft böbrek biyopsisi yapıldığı görüldü. Dört alıcıya üç kez, 48 alıcıya iki kez ve 217 alıcıya da bir kez graft böbrek biyopsi yapıldığı saptandı. Bu hastaların biyopsi zamanı ortalama yaşı $36,5 \pm 11,4$, nakil tarihinden biyopsiye kadar geçen ortalama süre $54,7 \pm 71,4$ ay idi. Yapılan tüm biyopsilere ait özellikler tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Böbrek Biyopsilerinin ve Hastaların Genel Özellikleri (n=325)

Biyopsi Yapılan Hastaların Cinsiyeti (Erkek / Kadın)	224 (% 68,9) / 101 (% 31,1)
Biyopsi Zamanı Hastaların Ortalama Yaşı	$36,5 \pm 11,5$
Nakil ile Biyopsi Arasındaki Ortalama Süre (Ay)	$54,8 \pm 71,4$
Biyopsi Endikasyonları	
Sadece kreatinin yüksekliği	246 (% 75,7)
Kreatinin yüksekliği ve proteinüri	56 (% 17,3)
Proteinüri	17 (% 5,2)
Kanda veya idrarda BK virüs varlığı	6 (% 1,8)
Biyopsi Öncesi Ortalama Kreatinin Düzeyi (mg/dL)	$2,6 \pm 1,8$
Biyopsi Öncesi Ortalama GFH (mL/dak)	$37,9 \pm 21,7$
Biyopsi Öncesi Ortalama Proteinüri Düzeyi (mg/gün)	2059 ± 2817

Hastalar kullanmakta oldukları idame immünsüpresif ilaç kombinasyonları açısından analiz edildi. 240 hastanın kullanmakta olduğu klasik üçlü idame immünsüpresif ilaç kombinasyonu (glukokortikoid + antiproliferatif ajan + kalsinörin inhibitörü) en sık kullanılan tedavi idi. Hastaların kullanmakta oldukları idame immünsüpresif ilaç kombinasyonları tablo 4.3’te değerlendirilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların Kullanmakta Oldukları İdame İmmünsüpresif İlaç Kombinasyonları (n=269)

İlaç Kombinasyonları	Sıklık
Glukokortikoid + Mikofenolat Mofetil + Takrolimus	117 (% 43,5)
Glukokortikoid + Mikofenolat Mofetil + Siklosporin	85 (% 31,6)
Glukokortikoid + Azatioprin + Siklosporin	22 (% 8,2)
mTOR İnhibitörü İçeren Kombinasyonlar	16 (% 5,9)
Glukokortikoid + Azatioprin + Takrolimus	14 (% 5,2)
Diğer	15 (% 5,6)

Yapılan biyopsilerin yeterliliği alınan parça (*core*) ve glomerül sayısı açısından değerlendirilerek tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Biyopsilerin Yeterliliği ile İlgili Veriler (n=325)

Biyopsi Yeterliliği (Yeterli / Yetersiz)		312 (% 96,0) / 13 (% 4,0)
Alınan Parça (Core) Sayısı		
	Bir	7 (% 2,2)
	İki	169 (% 52,0)
	Üç	86 (% 26,5)
	Dört	36 (% 11,1)
	≥ Beş	27 (% 8,2)
Alınan Glomerül Sayısı		
< 5	Glomerül	19 (% 5,8)
5 – 9	Glomerül	32 (% 9,8)
10 – 14	Glomerül	41 (% 12,5)
15 – 19	Glomerül	39 (% 11,9)
20 – 24	Glomerül	51 (% 15,5)
25 – 29	Glomerül	36 (% 11,0)
30 – 34	Glomerül	34 (% 10,4)
35 – 39	Glomerül	27 (% 8,1)
≥ 40	Glomerül	46 (% 14,0)

Hastaların biyopsi öncesi ortalama hemogloblin değerleri $11,3 \pm 2,2$ gr/dL ve biyopsi sonrası ortalama hemogloblin değerleri $10,6 \pm 2,2$ gr/dL olarak hesaplandı. Tüm biyopsi sonrasındaki veriler incelendiğinde makroskopik hematüri ve/veya hipotansiyon gelişen 6 hastaya (%1,8) bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA) çekildiği ve sadece 4 hastada (%1,2) kan transfüzyonu gerektirecek düzeyde hemogloblin düşüşü olduğu saptandı. Biyopsiye bağlı graft kaybı ya da mortalite gelişmediği görüldü. Biyopsi sonrasında kanamaya ilişkin veriler tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Biyopsi Sonrası Gelişen Kanamaya İlişkin Veriler

Biyopsi Öncesi Ortalama Hemoglobin	11,3 ± 2,1 gr / dL
Biyopsi Sonrası Ortalama Hemoglobin	10,5 ± 2,2 gr / dL
BTA Çekilen Hastalar	6 (% 1,8)
Kan Transfüzyonu Gereken Hastalar	4 (% 1,2)
Biyopsiye Bağlı Graft Kaybı	-
Biyopsiye Bağlı Mortalite	-

(BTA: Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi)

Hastalar biyopsi raporundaki tanı sayılarına göre analiz edildi. Hastaların 13'ünde (%4,0) biyopsi sonucu yetersiz, 20'sinde (%6,1) biyopsi sonucu normal bulgular olarak rapor edilmişti. Geriye kalan 292 biyopsinin sonuçları incelendiğinde 159 (% 54,5)' unda bir tanı, 105 (% 35,9)' inde iki tanı, 28 (% 9,6)' inde üç tanı elde edildiği saptandı. Tanı sayılarına göre hastalar biyopsi öncesi kreatinin, biyopsi öncesi GFH ve biyopsi öncesi proteinüri değerlerine göre analiz edildi. Tanı sayısı ile anlamlı farklılık gösteren tek değişken biyopsi öncesi proteinüri düzeyleri idi. Biyopsi öncesi proteinüri düzeyi yüksek olan hastaların biyopsi raporlarında daha fazla tanısı olduğu görüldü (p = 0,005). Hastalar tanı sayılarına göre biyopsi öncesi kreatinin, GFH ve proteinüri düzeyleri açısından tablo 4.6'da değerlendirilmiştir.

Tablo 4.6. Hastaların Tanı Sayılarına Göre Biyopsi Öncesi Kreatinin, GFH ve Proteinüri Düzeyleri Açısından Değerlendirilmesi

Biyopsi Öncesi Değerler (n=292)	Tek Tanı (n=159)	İki Tanı (n=105)	Üç Tanı (n=28)	P değeri
Kreatinin (mg / dL)	2,4 ± 1,6	2,8 ± 1,9	2,5 ± 1,6	0,136
GFH (ml / dak)	39,2 ± 21,3	35,6 ± 22,6	37,1 ± 20,5	0,386
Proteinüri (mg / gün)	1549,1 ± 2789,1	2546 ± 2841,6	3268 ± 2312,7	0,005

(GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı)

Sonucu yeterli olarak rapor edilen 312 adet biyopsi içerisinde tek veya kombine olmak üzere toplamda 50 tanı olduğu saptandı. Biyopsi sonuçları içerisinde akut sellüler rejeksiyonun ilk sırada olduğu görüldü. Elde edilen tüm biyopsi sonuçları tablo 4.7’de değerlendirilmiştir.

Tablo 4.7. Tüm Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi (n=325)

Akut Sellüler Rejeksiyon	57 (% 17,4)
GN	26 (% 7,9)
CNIT	25 (% 7,6)
Akut Sellüler Rejeksiyon + Akut Humoral Rejeksiyon	21 (% 6,4)
Normal Bulgular	20 (% 6,1)
Kronik Humoral Rejeksiyon	17 (% 5,2)
Akut Sellüler Rejeksiyon + Kronik Humoral Rejeksiyon	17 (% 5,2)
Yetersiz	13 (% 4,0)
Akut Sellüler Rejeksiyon + GN	13 (% 4,0)
TİN	11 (% 3,4)
CNIT + GN	9 (% 2,7)
Akut Sellüler Rejeksiyon + CNIT	8 (% 2,4)
Akut Sellüler Rejeksiyon + BKVN	6 (% 1,8)
Kronik Humoral Rejeksiyon + CNIT	6 (% 1,8)
TA/İF	5 (% 1,5)
Akut Sellüler Rejeksiyon + TİN	5 (% 1,5)
BKVN	5 (% 1,5)
Akut Sellüler Rejeksiyon + Kronik Humoral Rejeksiyon + CNIT	4 (% 1,2)
ATN	4 (% 1,2)
Kronik Humoral Rejeksiyon + GN	4 (% 1,2)
Akut Sellüler Rejeksiyon + GN + CNIT	4 (% 1,2)
Akut Humoral Rejeksiyon	4 (% 1,2)
Kronik Humoral Rejeksiyon + GN + CNIT	3 (% 0,9)
Akut Sellüler Rejeksiyon + Akut Humoral Rejeksiyon + CNIT	3 (% 0,9)
Akut Humoral Rejeksiyon + GN	3 (% 0,9)
Diğer	32 (% 9,7)

(**ATN**: Akut Tübüler Nekroz, **BKVN**: BK Virüs Nefropatisi, **CNIT**: Kalsinörin İnhibitör Toksikitesi, **GN**: Glomerülonefrit, **TA / İF**: Tübüler Atrofi ve İnterstiyel Fibrozis, **TİN**: Tübülointerstiyel Nefrit)

Biyopsi sonuçları ile nakil zamanı arasındaki ilişki analiz edildi. Birinci nakil ayı içerisinde toplam 71 adet biyopsi yapıldığı görüldü. İlk ay içerisinde yapılan biyopsilerin tanılarında ilk üç sırayı saf akut sellüler rejeksiyon, kombine akut sellüler/akut humoral rejeksiyon ve tübülointerstisyel nefrit oluşturmakta idi. Birinci nakil ayı içerisinde yapılan biyopsilerde elde edilen sonuçlar tablo 4.8'de değerlendirilmiştir.

Tablo 4.8. Birinci Nakil Ayı İçerisinde Yapılan Biyopsi Sonuçları (n=71)

Akut Sellüler Rejeksiyon	26 (% 36,6)
Akut Sellüler Rejeksiyon + Akut Humoral Rejeksiyon	7 (% 9,9)
TİN	6 (% 8,5)
Normal Bulgular	6 (% 8,5)
ATN	4 (% 5,6)
GN	3 (% 4,2)
Akut Sellüler Rejeksiyon + TİN	3 (% 4,2)
Diğer	16 (% 22,5)

(ATN: Akut Tübüler Nekroz, GN: Glomerülonefrit, TİN: Tübülointerstisyel Nefrit)

İkinci ve on ikinci nakil ayları arasında toplamda 68 adet biyopsi yapıldığı saptandı. Bu biyopsi tanıları içerisinde en sık akut sellüler rejeksiyon ve kalsinörin inhibitör toksisitesi olduğu görüldü. İkinci ve on ikinci nakil ayları arasında yapılan biyopsilerde elde edilen sonuçlar tablo 4.9'da değerlendirilmiştir.

Tablo 4.9. İkinci ve On İkinci Nakil Ayları Arasında Yapılan Biyopsi Sonuçları (n=68)

Akut Sellüler Rejeksiyon	15 (% 22,1)
CNIT	11 (% 16,2)
Normal Bulgular	7 (% 10,3)
GN	5 (% 7,4)
Akut Sellüler Rejeksiyon + GN	3 (% 4,4)
Akut Sellüler Rejeksiyon + CNIT	3 (% 4,4)
Akut Sellüler Rejeksiyon + BKVN	3 (% 4,4)
Diğer	21 (% 30,8)

(BKVN: BK Virüs Nefropatisi, CNIT: Kalsinörin İnhibitör Toksisitesi, GN: Glomerülonefrit)

On üçüncü ve altmışıncı nakil ayları arasında toplamda 78 adet biyopsi yapıldığı saptandı. Biyopsi tanıları içerisinde ilk üç sırayı saf akut sellüler rejeksiyon, kombine akut sellüler/kronik humoral rejeksiyon ve kombine akut sellüler rejeksiyon/akut humoral rejeksiyon oluşturmaktadı. On üçüncü ve altmışıncı nakil ayları arasında yapılan biyopsilerde elde edilen sonuçlar tablo 4.10' da değerlendirilmiştir.

Tablo 4.10. On Üçüncü ve Altmışıncı Nakil Ayı Arasında Yapılan Biyopsi Sonuçları (n=78)

Akut Sellüler Rejeksiyon	11 (% 14,1)
Akut Sellüler Rejeksiyon + Kronik Humoral Rejeksiyon	9 (% 11,5)
Akut Sellüler Rejeksiyon + Akut Humoral Rejeksiyon	7 (% 9,0)
GN	6 (% 7,7)
Akut Sellüler Rejeksiyon + GN	5 (% 6,4)
CNIT	5 (% 6,4)
Diğer	35 (% 44,8)

(CNIT: Kalsinörin İnhibitör Toksikitesi, GN: Glomerülonefrit)

Beşinci nakil yılından sonra toplamda 107 adet biyopsi yapıldığı saptandı. Bu biyopsi tanıları içerisinde ilk üç sırayı saf kronik humoral rejeksiyon, glomerülonefrit ve kalsinörin inhibitör toksisitesi oluşturmaktadı. Beşinci nakil yılından sonra yapılan biyopsilerde elde edilen sonuçlar tablo 4.11' de değerlendirilmiştir.

Tablo 4.11. Beşinci Nakil Yılından Sonra Yapılan Biyopsi Sonuçları (n=107)

Kronik Humoral Rejeksiyon	15 (% 14,0)
GN	11 (% 10,3)
CNIT	8 (% 7,5)
Yetersiz	7 (% 6,5)
Akut Sellüler Rejeksiyon + Kronik Humoral Rejeksiyon	6 (% 5,6)
Akut Sellüler Rejeksiyon	5 (% 4,7)
CNIT + GN	5 (% 4,7)
Diğer	43 (% 40,1)

(CNIT: Kalsinörin İnhibitör Toksikitesi, GN: Glomerülonefrit, TİN: Tübülointerstisyel Nefrit)

Biyopsi sonuçları, biyopsi öncesi GFH değerlerine göre dört gruba (Grup 1 > 60 mL/dak; Grup 2, 60 ile 30 mL/dak arası; Grup 3, 30 ile 15 mL/dak arası; Grup 4 < 15 mL/dak) ayrılarak değerlendirildi. Gruplara göre biyopsi tanılarının dağılımı tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Glomerüler Filtrasyon Hızı Değerlerine Göre Biyopsi Tanılarının Dağılımı

Grup 1 (n=35) GFH: > 60 mL/dak	GN	8 (% 22,9)
	Akut Sellüler Rejeksiyon	5 (% 14,3)
	Akut Sellüler Rejeksiyon + GN	3 (% 8,6)
	CNIT	2 (% 5,7)
	Diğer	17 (% 48,5)
Grup 2 (n=168) GFH: < 60 ve > 30 mL/dak	Akut Sellüler Rejeksiyon	32 (% 19,0)
	Akut Sellüler Rejeksiyon + Akut Humoral Rejeksiyon	19 (% 11,3)
	CNIT + GN	14 (% 8,3)
	BKVN	12 (% 7,1)
	Diğer	91 (% 52,2)
Grup 3 (n=77) GFH: < 30 ve > 15 mL/dak	Akut Sellüler Rejeksiyon	10 (% 13,0)
	Akut Sellüler Rejeksiyon + Akut Humoral Rejeksiyon Akut	9 (% 11,7)
	Sellüler Rejeksiyon + Kronik Humoral Rejeksiyon	7 (% 9,1)
	Kronik Humoral Rejeksiyon	5 (% 6,5)
	Diğer	46 (% 59,7)
Grup 4 (n=45) GFH: < 15 mL/dak	Akut Sellüler Rejeksiyon	10 (% 22,2)
	Akut Sellüler Rejeksiyon + Akut Humoral Rejeksiyon	8 (% 17,8)
	TIN	5 (% 11,1)
	Normal Bulgular	4 (% 8,9)
	Diğer	18 (% 40,0)

(BKVN: BK Virüs Nefropatisi, CNIT: Kalsinörin İnhibitör Toksikitesi, GN: Glomerülonefrit)

Hastalar proteinüri düzeyine göre hafif (< 1 gr), orta (>1 gr ve < 3,5 gr) ve ağır (> 3,5 gr) olmak üzere üç gruba ayrıldı. 325 hasta içerisinde 101 hastanın biyopsi öncesi proteinüri değerine ulaşamadığından, bu hastalar analiz dışında tutuldu. Her bir grubun kendi içerisinde biyopsi tanıları incelendi. Biyopsi öncesi proteinüri değerlerine göre biyopsi tanıları tablo 4.13’ te değerlendirilmiştir.

Tablo 4.13. Biyopsi Öncesi Proteinüri Değerlerine Göre Biyopsi Tanılarının Değerlendirilmesi

< 1 gr / gün (n=120)	Akut Sellüler Rejeksiyon	20 (% 16,7)
	CNIT	20 (% 16,7)
	Normal Bulgular	14 (% 11,7)
	Kronik Humoral Rejeksiyon	7 (% 5,8)
	Diğer	59 (% 49,1)
> 1 gr / gün ile < 3,5 gr / gün (n=59)	Akut Sellüler Rejeksiyon + Kronik Humoral Rejeksiyon	7 (% 11,9)
	GN	6 (% 10,2)
	Akut Sellüler Rejeksiyon	4 (% 6,8)
	Akut Sellüler Rejeksiyon + Akut Humoral Rejeksiyon	4 (% 6,8)
	Diğer	38 (% 64,3)
> 3,5 gr / gün (n=45)	GN	9 (% 20,0)
	Akut Sellüler Rejeksiyon + GN	5 (% 11,1)
	Akut Sellüler Rejeksiyon	4 (% 8,9)
	CNIT + GN	2 (% 4,5)
	Diğer	25 (% 55,5)

(CNIT: Kalsinörin İnhibitör Toksikitesi, GN: Glomerülonefrit)

Tüm biyopsiler içerisinde 57 adet (%17,5) saf akut sellüler rejeksiyon tanısına rastlandı. Bu hastalarda nakilden biyopsiye kadar geçen ortalama süre $15,4 \pm 24,8$ ay idi. Bu hastaların 42'si erkek (%73,7) ve 15'i kadın (%26,3) idi. 21 hastanın (%36,8) vericisi kadavra iken 36 hastanın (%63,2) vericisi canlı idi. Canlı vericiden yapılan 36 nakil içerisinde 9'u (%25,0) ise preemtif nakil idi. Akut sellüler rejeksiyon tanılı hastaların biyopsi öncesi ortalama kreatinin değerleri $2,7 \pm 1,9$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $36,3 \pm 21,7$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $1627,8 \pm 3237,3$ mg / gün olarak hesaplandı. Bu hastaların biyopsi sonrası tedavileri incelendiğinde; 43 tanesine (%68,4) pulse steroid, 5 tanesine (%8,8) pulse steroid ve ATG, 2 tanesine (%3,5) ise sadece ATG verildiği gözlemlendi. Hastaların biyopsi sonrası ortalama takip süreleri $49,7 \pm 38,4$ ay idi. Bu hastalardan 7 (% 12,2) tanesinin takipte greftlerini kaybettikleri görüldü. Biyopsi sonrası düzenli kontrole gelemeyen ve verileri eksik olan hastalar dışında kalan 40 hastanın birinci yılsonunda ortalama kreatinin değerleri $1,5 \pm 0,7$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $58,3 \pm 25,0$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $695,1 \pm 1696,8$ mg / gün idi. Beşinci yılsonundaki verileri olan 21 hastanın ortalama kreatinin değerleri $1,4 \pm 0,6$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $64,4 \pm 24,1$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $386,3 \pm 840,0$ mg / gün idi. Onuncu yılsonunda verileri olan 5 hastanın ortalama kreatinin değerleri $1,3 \pm 0,2$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $69,0 \pm 24,4$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $852,0 \pm 1378,3$ mg / gün idi.

Tüm biyopsiler içerisinde tekli veya kombine olarak akut sellüler rejeksiyon tanısı olan 156 adet sonuca rastlandı. Bu hastaların biyopsi öncesi ortalama kreatinin değerleri $2,9 \pm 2,0$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $34,7 \pm 21,5$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $2396,7 \pm 3028,1$ mg / gün olarak hesaplandı. Bu hastalardan 45 (%28,8) tanesinin takipte greftlerini kaybettikleri, 7 (% 4,5) tanesinin ise öldüğü görüldü. Biyopsi sonrası düzenli kontrole gelemeyen ve verileri eksik olan hastalar dışında kalan 93 hastanın birinci yılsonunda ortalama kreatinin değerleri $1,8 \pm 0,9$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $50,7 \pm 23,0$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $903,0 \pm 1484,4$ mg / gün olarak hesaplandı. Beşinci yılsonundaki verileri olan 45 hastanın ortalama kreatinin değerleri $1,7 \pm 0,8$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $55,1 \pm 23,6$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $789,7 \pm 1263,2$ mg / gün idi. Onuncu yılsonunda verileri olan 9 hastanın ortalama kreatinin değerleri $1,3 \pm 0,2$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $64,5 \pm 20,4$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $833,2 \pm 1207,6$ mg / gün idi.

325 biyopsi sonucu incelendiğinde 4 adet (% 1,2) saf akut humoral rejeksiyon tanısına rastlandı. Bu hastalarda nakilden itibaren biyopsiye kadar geçen ortalama süre $16,2 \pm 17,7$ ay olarak hesaplandı. Bu hastaların 3' ü erkek (% 75,0) ve 1' i kadın (% 25,0) idi. Ayrıca bu hastalar içerisinde 3 hastanın (% 75,0) vericisi kadavra iken 1 hastanın (% 25,0) vericisi canlı idi. Bu grup içinde preemtif nakil yapılan hasta yok idi. Akut humoral rejeksiyon saptanan bu 4 hastanın biyopsi öncesi ortalama kreatinin değerleri $3,3 \pm 2,8$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $33,5 \pm 23,7$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $583,3 \pm 671,4$ mg / gün olarak hesaplandı. Bu hastaların tedavileri incelendiğinde; bir hastaya graft nefrektomi yapıldığı, bir hastaya IVIG + plazmaferez uygulandığı, bir hastaya pulse steroid + antitimosit globülin + plazmaferez uygulandığı, bir hastaya ise pulse steroid + plazmaferez uygulandığı tespit edildi. Hastaların biyopsi sonrası ortalama takip süreleri $33,0 \pm 24,7$ ay idi. Bu hastalardan 2 (% 50,0) tanesinin takipte greftlerini kaybettikleri görüldü. Biyopsi sonrası düzenli kontrole gelemeyen ve verileri eksik olan hastalar dışında kalan 2 hastanın takiplerinde birinci yılsonunda ortalama kreatinin değerleri $1,6 \pm 0,2$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $42,5 \pm 16,2$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $706,0 \pm 957,4$ mg / gün idi. Beşinci yılsonunda verisi olan tek hastanın kreatinin değeri 1,3 mg / dL, GFH değeri 71 ml / dak, proteinüri değeri 90 mg / gün idi. Onuncu yılsonunda verisi olan hasta yok idi.

Tüm biyopsiler içerisinde tekli veya kombine olarak akut humoral rejeksiyon tanısı olan 40 adet sonuca rastlandı. Bu hastaların biyopsi öncesi ortalama kreatinin değerleri $3,6 \pm 2,6$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $28,9 \pm 20,4$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $2118,0 \pm 2263,3$ mg / gün olarak hesaplandı. Bu hastalardan 13 (% 32,5) tanesinin takipte greftlerini kaybettikleri, 4 (% 10,0) tanesinin ise öldüğü görüldü. Biyopsi sonrası düzenli kontrole gelemeyen ve verileri eksik olan hastalar dışında kalan 14 hastanın birinci yılsonunda ortalama kreatinin değerleri $1,5 \pm 0,5$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $56,1 \pm 24,1$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $840,8 \pm 932,4$ mg / gün idi. Beşinci yılsonundaki verileri olan 4 hastanın ortalama kreatinin değerleri $2,0 \pm 0,6$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $42,8 \pm 22,3$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $1302,8 \pm 1566,0$ mg / gün idi. Onuncu yılsonunda verisi olan 1 hastanın kreatinin değeri 1,6 mg / dL, GFH değeri 44 ml / dak, proteinüri değeri 128 mg / gün idi.

Saf akut sellüler rejeksiyon tanılı hastalar ile akut sellüler rejeksiyonun eşlik ettiği veya etmediği akut hümorale rejeksiyon tanılı hastaların biyopsi öncesi verileri tablo 4.14’te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.14. Saf Akut Sellüler Rejeksiyon Tanılı Hastalar İle Akut Sellüler Rejeksiyonun Eşlik Ettiği veya Etmediği Akut Hümorale Rejeksiyon Tanılı Hastaların Biyopsi Öncesi Verilerinin Karşılaştırılması

	Akut Sellüler Rejeksiyon (n=57)	Akut Hümorale Rejeksiyon ± Akut Sellüler Rejeksiyon (n=29)	p değeri
Cinsiyet (Erkek / Kadın)	42 / 15	16 / 13	0,2
Nakil Öncesi RRT (Diyaliz / Preemptif)	48 / 9	26 / 3	0,7
Donör (Canlı / Kadavra)	21 / 36	14 / 15	0,07
Yaş	34,6 ± 11,5	37,6 ± 11,6	0,2
Ortalama Biyopsi Ayı	15,4 ± 24,8	33,4 ± 36,6	0,02
Ortalama Kreatinin (mg / dL)	2,8 ± 2,0	4,1 ± 2,8	0,03
Ortalama GFH (ml / dak)	36,3 ± 21,7	23,7 ± 16,3	0,004
Ortalama Proteinüri (mg / gün)	1627,9 ± 3237,4	1468,2 ± 1758,7	0,8

(GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı)

Saf akut sellüler rejeksiyon tanılı hastalar ile akut sellüler rejeksiyonun eşlik ettiği veya etmediği akut hümorale rejeksiyon tanılı hastaların biyopsi sonrası birinci yıl takiplerindeki laboratuvar verileri açısından tablo 4.15’ te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.15. Saf Akut Sellüler Rejeksiyon Tanılı Hastalar ile Akut Sellüler Rejeksiyonun Eşlik Ettiği veya Etmediği Akut Hümorale Rejeksiyon Tanılı Hastaların Biyopsi Sonrası Birinci Yıl Takiplerindeki Laboratuvar Verileri Açısından Karşılaştırılması

	Akut Sellüler Rejeksiyon (n=40)	Akut Hümorale Rejeksiyon ± Akut Sellüler Rejeksiyon (n=8)	p değeri
1. Yıl Ortalama Kreatinin (mg / dL)	1,5 ± 0,7	1,7 ± 0,6	0,1
1. Yıl Ortalama GFH (ml / dak)	58,3 ± 25,0	43,6 ± 9,7	0,04
1. Yıl Ortalama Proteinüri (mg / gün)	695,1 ± 1696,8	1257,4 ± 1051,7	0,01

(GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı)

Saf akut sellüler rejeksiyon tanılı hastalar ile akut sellüler rejeksiyonun eşlik ettiği veya etmediği akut hümorale rejeksiyon tanılı hastaların biyopsi sonrası beşinci yıl takiplerindeki laboratuvar verileri açısından tablo 4.16' da karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.16. Saf Akut Sellüler Rejeksiyon Tanılı Hastalar ile Akut Sellüler Rejeksiyonun Eşlik Ettiği veya Etmediği Akut Hümorale Rejeksiyon Tanılı Hastaların Biyopsi Sonrası Beşinci Yıl Takiplerindeki Laboratuvar Verileri Açısından Karşılaştırılması

	Akut Sellüler Rejeksiyon (n=21)	Akut Hümorale Rejeksiyon ± Akut Sellüler Rejeksiyon (n=2)	p değeri
5. Yıl Ortalama Kreatinin (mg / dL)	1,4 ± 0,6	2,0 ± 1,0	0,2
5. Yıl Ortalama GFH (ml / dak)	64,3 ± 24,1	45,5 ± 36,1	0,1
5. Yıl Ortalama Proteinüri (mg / gün)	386,3 ± 840,0	1722,0 ± 2308,0	0,2

(GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı)

Saf akut sellüler rejeksiyon tanılı hastalar ile akut sellüler rejeksiyonun eşlik ettiği veya etmediği akut hümorale rejeksiyon tanılı hastalar biyopsi sonrası takiplerinde graft kaybı ve ölüm açısından tablo 4.17' de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.17. Saf Akut Sellüler Rejeksiyon Tanılı Hastalar ile Akut Sellüler Rejeksiyonun Eşlik Ettiği veya Etmediği Akut Hümorale Rejeksiyon Tanılı Hastaların Biyopsi Sonrası Takiplerinde Graft Kaybı ve Ölüm Açısından Karşılaştırılması

	Akut Sellüler Rejeksiyon (n=57)	Akut Hümorale Rejeksiyon ± Akut Sellüler Rejeksiyon (n=29)	p değeri
Graft Kaybı	7 (% 12,2)	11 (% 37,9)	0,003
Ölüm	-	3 (% 10,3)	< 0,05



Tüm biyopsi sonuçları incelendiğinde 26 adet (% 7,9) saf glomerülonefrit tanısı saptandı. Bu hastalarda nakilden itibaren biyopsiye kadar geçen ortalama süre $79,7 \pm 96,4$ ay olarak hesaplandı. Bu hastaların 18' i erkek (% 69,2) ve 8' i kadın (% 30,8) idi. Ayrıca bu hastalar içerisinde 6 hastanın (% 23,1) vericisi kadavra iken 20 hastanın (% 76,9) vericisi canlı idi. Canlı vericiden yapılan 20 nakil içerisinde 1' i (% 5) ise preemtif nakil idi. Glomerülonefrit saptanan bu 26 hastanın biyopsi öncesi ortalama kreatinin değerleri $1,9 \pm 1,1$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $52,3 \pm 26,9$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $3959,3 \pm 4280,9$ mg / gün olarak hesaplandı. Bu hastaların tedavileri arasında; steroid dozunun arttırılması, pulse steroid verilmesi, rituksimab verilmesi, IVIG verilmesi, siklofosamid gibi sitotoksik tedavi verilmesi, plazmaferez yapılması gibi tekli ya da kombine yaklaşımlar olduğu görüldü. Hastaların biyopsi sonrası ortalama takip süreleri $38,8 \pm 28,7$ ay idi. Bu hastalardan 5 (% 19,2) tanesinin takipte greftlerini kaybettikleri, 1 tanesinin (% 3,8) öldüğü görüldü. Biyopsi sonrası düzenli kontrole gelemeyen ve verileri eksik olan hastalar dışında kalan 17 hastanın birinci yılsonunda ortalama kreatinin değerleri $1,7 \pm 0,6$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $50,0 \pm 25,0$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $1750,3 \pm 2516,6$ mg / gün olarak hesaplandı. Beşinci yılsonundaki verileri olan 8 hastanın ortalama kreatinin değerleri $1,6 \pm 1,0$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $62,9 \pm 33,7$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $903,0 \pm 1201,4$ mg / gün olarak hesaplandı. Onuncu yılsonunda verisi olan tek hastanın kreatinin değeri $1,9$ mg / dL, GFH değerleri $45,0$ ml / dak, proteinüri değeri 1355 mg / gün olarak saptandı.

Tüm biyopsiler içerisinde tekli veya kombine olarak glomerülonefrit tanısı olan 67 adet sonuca rastlandı. Bu hastaların biyopsi öncesi ortalama kreatinin değerleri $2,0 \pm 1,2$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $49,3 \pm 25,0$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $3560,4 \pm 3444,3$ mg / gün idi. Bu hastalardan 20 (% 29,9) tanesinin takipte greftlerini kaybettikleri, 2 tanesinin (% 2,9) öldüğü görüldü. Verileri olan 46 hastanın birinci yılsonunda ortalama kreatinin değerleri $1,8 \pm 0,8$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $50,5 \pm 24,2$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $1691,5 \pm 2007,6$ mg / gün olarak hesaplandı. Beşinci yılsonundaki verileri olan 17 hastanın ortalama kreatinin değerleri $1,8 \pm 0,9$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $55,3 \pm 27,7$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $1591,0 \pm 1708,3$ mg / gün olarak hesaplandı. Onuncu yılsonunda verileri olan 5 hastanın ortalama kreatinin değerleri $1,8 \pm 0,5$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $44,0 \pm 15,0$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $2312,8 \pm 1703,4$ mg / gün olarak hesaplandı.

Tüm biyopsi sonuçları incelendiğinde 17 adet (% 5,2) saf kronik humoral rejeksiyon tanısı saptandı. Bu hastalarda nakilden itibaren biyopsiye kadar geçen ortalama süre $122,4 \pm 71,6$ ay olarak hesaplandı. Bu hastaların 10' u erkek (% 58,8) ve 7' si kadın (% 41,2) idi. Ayrıca bu hastalar içerisinde 3 hastanın (% 17,6) vericisi kadavra iken 14 hastanın (% 82,4) vericisi canlı idi. Canlı vericiden yapılan 14 nakil içerisinde 2' si (% 14,2) ise preemtif nakil idi. Kronik humoral rejeksiyon saptanan bu hastaların biyopsi öncesi ortalama kreatinin değerleri $2,5 \pm 1,7$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $38,6 \pm 26,0$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $1773,1 \pm 2082,2$ mg / gün olarak hesaplandı. Bu hastaların tedavileri arasında; steroid dozunun arttırılması, daha güçlü bir immünsüpresif ajana geçilmesi, kombinasyona mTOR inhibitörü eklenmesi, rituksimab verilmesi, IVIG verilmesi gibi tekli ya da kombine yaklaşımlar olduğu görüldü. Hastaların biyopsi sonrası ortalama takip süreleri $45,9 \pm 49,1$ ay idi. Bu hastalardan 11 (% 64,7) tanesinin takipte greftlerini kaybettikleri görüldü. Verileri olan 12 hastanın birinci yılsonunda ortalama kreatinin değeri $2,1 \pm 0,7$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $36,7 \pm 15,9$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $1263,8 \pm 1014,8$ mg / gün idi. Beşinci yılsonundaki verileri olan 4 hastanın ortalama kreatinin değeri $2,1 \pm 0,9$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $45,7 \pm 17,7$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $920,0 \pm 928,9$ mg / gün idi. Onuncu yılsonunda verileri olan 2 hastanın ortalama kreatinin değeri $1,8 \pm 0,3$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $48,5 \pm 9,2$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $197,5 \pm 88,4$ mg / gün idi.

Tüm biyopsiler içerisinde tekli veya kombine olarak kronik humoral rejeksiyon tanısı olan 62 adet sonuca rastlandı. Bu hastaların biyopsi öncesi ortalama kreatinin değeri $2,7 \pm 1,4$ mg / dL, ortalama GFH değeri $34,1 \pm 20,7$ ml / dak, ortalama proteinüri değeri $2529,8 \pm 2188,7$ mg / gün olarak hesaplandı. Bu hastalardan 36 (% 58,1) tanesinin takipte greftlerini kaybettikleri, 1 tanesinin (% 1,6) öldüğü görüldü. Verileri olan 35 hastanın birinci yılsonunda ortalama kreatinin değeri $2,2 \pm 0,7$ mg / dL, ortalama GFH değeri $36,7 \pm 14,5$ ml / dak, ortalama proteinüri değeri $1750,0 \pm 1745,2$ mg / gün idi. Beşinci yılsonundaki verileri olan 13 hastanın ortalama kreatinin değeri $2,3 \pm 0,8$ mg / dL, ortalama GFH değeri $37,1 \pm 15,1$ ml / dak, ortalama proteinüri değeri $791,3 \pm 724,6$ mg / gün idi. Onuncu yılsonunda verileri olan 5 hastanın ortalama kreatinin değeri $1,7 \pm 0,4$ mg / dL, ortalama GFH değeri $50,4 \pm 16,6$ ml / dak, ortalama proteinüri değeri $559,2 \pm 919,2$ mg / gün idi.

Tüm biyopsi sonuçları incelendiğinde 5 adet (% 1,5) saf BK virüs nefropatisi tanısı saptandı. Bu hastalarda nakilden itibaren biyopsiye kadar geçen ortalama süre $122,4 \pm 71,6$ ay olarak hesaplandı. Bu hastaların 3' ü erkek (% 60) ve 2' si kadın (% 40) idi. Ayrıca bu hastalar içerisinde 2 hastanın (% 40) vericisi kadavra iken 3 hastanın (% 60) vericisi canlı idi. Bu grup içinde preemptif nakil yapılan hasta yok idi. BK virüs nefropatisi saptanan bu hastaların biyopsi öncesi ortalama kreatinin değerleri $2,2 \pm 1,0$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $35,8 \pm 17,0$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $250,5 \pm 37,5$ mg / gün olarak hesaplandı. Bu hastaların tedavisinde antiproliferatif ajan ve/veya kalsinörin inhibitörlerinin dozlarının azaltılmış ve/veya kesilmiş olduğu görüldü. Hastaların biyopsi sonrası ortalama takip süreleri $36,0 \pm 25,4$ ay idi. Bu hastalardan bir tanesinin (% 20,0) takipte greftini kaybettiği, bir tanesinin (% 20,0) öldüğü görüldü. Biyopsi sonrası düzenli kontrole gelemeyen ve verileri eksik olan hastalar dışında kalan 4 hastanın birinci yılsonunda ortalama kreatinin değerleri $2,3 \pm 1,3$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $38,5 \pm 26,3$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $684,0 \pm 110,3$ mg / gün olarak hesaplandı. Beşinci yılsonunda verisi olan tek hastanın kreatinin değeri $1,2$ mg / dL, GFH değeri 51 ml / dak, proteinüri değeri 78 mg / gün olarak saptandı. Onuncu yılsonunda verisi olan hasta yok idi.

Tüm biyopsiler içerisinde tekli veya kombine olarak BK virüs nefropatisi tanısı olan 11 adet sonuca rastlandı. Bu hastaların biyopsi öncesi ortalama kreatinin değerleri $2,7 \pm 1,8$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $31,6 \pm 15,8$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $1673,3 \pm 3017,7$ mg / gün olarak hesaplandı. Bu hastalardan 3 (% 27,2) tanesinin takipte greftlerini kaybettikleri, 1 tanesinin (% 9,1) öldüğü görüldü. Bu hastaların takiplerinde birinci yılsonunda verileri olan 7 hastanın ortalama kreatinin değerleri $1,8 \pm 1,1$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $48,7 \pm 25,9$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $521,7 \pm 296,5$ mg / gün olarak hesaplandı. Beşinci yılsonunda verisi olan iki hastanın ortalama kreatinin değerleri $1,1 \pm 0,1$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $53,5 \pm 3,5$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $132,5 \pm 77,1$ mg / gün olarak hesaplandı.

325 biyopsi sonucu incelendiğinde 25 adet (% 7,6) saf kalsinörin inhibitörü toksisitesi tanısına rastlandı. Bu hastalarda nakilden itibaren biyopsiye kadar geçen ortalama süre $56,1 \pm 74,6$ ay olarak hesaplandı. Bu hastaların 14' ü erkek (%56,0) ve 11' i kadın (% 44,0) idi. Ayrıca bu hastalar içerisinde 5 hastanın (% 20,0) vericisi kadavra iken 20 hastanın (% 80,0) vericisi canlı idi. Canlı vericiden yapılan 20 nakil içerisinde 1' , (%5) ise preemtif nakil idi. Kalsinörin inhibitörü toksisitesi saptanan bu 25 hastanın biyopsi öncesi ortalama kreatinin değerleri $1,8 \pm 0,5$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $43,3 \pm 12,8$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $281,8 \pm 237,8$ mg / gün olarak hesaplandı. Bu hastaların tedavileri incelendiğinde; 16 tanesinde (% 64) kalsinörin inhibitörü kesilip veya dozu azaltılıp mTOR inhibitörü eklenmiş, 6 tanesinde (%24) kalsinörin inhibitörü kesilmiş veya dozu azaltılmış olduğu görüldü. Hastaların biyopsi sonrası ortalama takip süreleri $48,5 \pm 34,5$ ay idi. Bu hastalardan iki tanesinin (% 8,0) takipte greftini kaybettiği, iki tanesinin (% 8,0) öldüğü görüldü. Biyopsi sonrası düzenli kontrole gelemeyen ve verileri eksik olan hastalar dışında kalan 204 hastanın birinci yılsonunda ortalama kreatinin değerleri $1,5 \pm 0,4$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $54,2 \pm 21,3$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $321,7 \pm 321,7$ mg / gün olarak hesaplandı. Beşinci yılsonundaki verileri olan 11 hastanın ortalama kreatinin değerleri $1,4 \pm 0,4$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $60,0 \pm 20,0$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $436,1 \pm 672,8$ mg / gün olarak hesaplandı. Onuncu yılsonunda verileri olan 2 hastanın ortalama kreatinin değerleri $1,2 \pm 0,1$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $59,0 \pm 7,1$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $141,5 \pm 27,6$ mg / gün olarak hesaplandı.

Tüm biyopsiler içerisinde tekli veya kombine olarak kalsinörin inhibitörü toksisitesi tanısı olan 62 adet sonuca rastlandı. Bu hastaların biyopsi öncesi ortalama kreatinin değerleri $2,1 \pm 1,1$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $42,5 \pm 19,5$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $1802,2 \pm 2196,3$ mg / gün olarak hesaplandı. Bu hastalardan 17 tanesinin (% 27,4) takipte greftini kaybettiği, üç tanesinin (% 4,8) öldüğü görüldü. Birinci yılsonunda verileri olan 43 hastanın ortalama kreatinin değerleri $1,8 \pm 0,8$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $49,7 \pm 23,6$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $1099,4 \pm 1522,0$ mg / gün idi. Beşinci yılsonundaki verileri olan 19 hastanın ortalama kreatinin değerleri $1,5 \pm 0,4$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $58,4 \pm 19,0$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $688,9 \pm 944,5$ mg / gün idi. Onuncu yılsonunda verileri olan 3 hastanın ortalama kreatinin değerleri $1,6 \pm 0,7$ mg / dL, ortalama GFH değerleri $48,3 \pm 19,1$ ml / dak, ortalama proteinüri değerleri $1745,7 \pm 2778,6$ mg / gün idi.

325 biyopsi tanısı içinde CNİ toksisitesi gelişmiş 62 hastanın (%19,1) laboratuvar ve demografik verileri tablo 4.18’ de verilmiştir.

Tablo 4.18. Kalsinörin İnhibitör Toksisitesi Gelişmiş Hastaların Laboratuvar ve Demografik Verileri (n=62)

Ortalama Yaş	36,5 ± 10,9
Cinsiyet (Erkek / Kadın)	41 (% 66,1) / 21 (% 33,9)
Donör Tipi (Canlı / Kadavra)	46 (% 74,2) / 16 (% 25,8)
Nakil Öncesi RRT (Diyaliz / Preemptif)	58 (%93,5) / 4 (% 6,5)
Biyopsi Öncesi Kreatinin (mg / dL)	2,1 ± 1,1
Biyopsi Öncesi GFH (ml /dak)	42,5 ± 19,5
Biyopsi Öncesi Proteinüri (mg / gün)	1802,2 ± 2196,3

(GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, RRT: Renal Replasman Tedavisi)

Takrolimus alan 161 hastanın 26’sında (%16,1) ve siklosporin alan 145 hastanın 36’sında (%24,8) CNİ toksisitesi saptandı. Siklosporin kullanan hastalarda CNİ toksisitesi gelişme riskinin, takrolimus kullanan hastalarda kalsinörin inhibitörü toksisitesi gelişme riskinden anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü (p= 0.04). Takrolimus grubunda toksisite gelişmiş hastaların biyopsi öncesi son bir yıllık ortalama takrolimus düzeyleri $6,6 \pm 3,1$ iken toksisite gelişmemiş hastaların biyopsi öncesi son bir yıllık ortalama takrolimus düzeyleri $5,8 \pm 2,9$ idi (p=0,247). Siklosporin grubunda toksisite gelişmiş hastaların biyopsi öncesi son bir yıllık ortalama siklosporin düzeyleri $513,8 \pm 231,8$ iken toksisite gelişmemiş hastaların biyopsi öncesi son bir yıllık ortalama siklosporin düzeyleri $483,3 \pm 215,1$ idi (p=0,509). CNİ toksisitesi gelişmiş olan hastalar ile gelişmemiş olan hastaların, CNİ kullanım sıklıkları ve biyopsi öncesi son bir yıllık CNİ ortalama düzeyleri arasındaki ilişki tablo 4.19’ da gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Kalsinörin İnhibitör Toksikitesi Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Kalsinörin İnhibitör Kullanım Sıklıkları ve Biyopsi Öncesi Son Bir Yıllık Kalsinörin İnhibitör Ortalama Düzeyleri Arasındaki İlişki (n=325)

	CNİ Toksikitesi Gelişenler	CNİ Toksikitesi Gelişmeyenler	p değeri
Takrolimus Kullanan Hastalar (n=161)	26 (%16,1)	135 (%83,9)	
Takrolimus Düzeyi Ortalaması	6,6 ± 3,1	5,8 ± 2,9	p = 0,247
Siklosporin Kullanan Hastalar (n=145)	36 (%24,8)	109 (%75,2)	
Siklosporin Düzeyi Ortalaması	513,8 ± 231,8	483,3 ± 215,1	p=0,509

(CNİ: Kalsinörin İnhibitörü)

CNİ toksisitesi gelişen hastalar ile CNİ toksisitesi gelişmemiş olan hastalar tablo 4.20' de biyopsi öncesi verilerine göre karşılaştırıldı.

Tablo 4.20. Kalsinörin İnhibitör Toksikitesi Gelişen ve Gelişmeyen Hastalar Arasındaki Biyopsi Öncesi Verilerin Karşılaştırılması (n=325)

	CNİ Toksikitesi Gelişenler (n=62)	CNİ Toksikitesi Gelişmeyenler (n=263)	P değeri
Cinsiyet (Erkek / Kadın)	41 / 21	183 / 80	0,3
Donör (Canlı / Kadavra)	46 / 16	175 / 88	0,1
Nakil öncesi RRT (Diyaliz / Preemptif)	58 / 4	223 / 40	0,04
Biyopsi Anındaki Yaş	36,5 ± 10,9	36,5 ± 11,6	0,9
Biyopsi Öncesi Kreatinin (mg / dL)	2,1 ± 1,1	2,7 ± 1,9	< 0,001
Biyopsi Öncesi GFH (ml / dak)	42,5 ± 19,5	36,8 ± 22,1	0,06
Biyopsi Öncesi Proteinüri (mg / gün)	1802,2 ± 2196,4	2135,3 ± 2976,8	0,4

(CNİ: Kalsinörin İnhibitörü, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, RRT: Renal Replasman Tedavisi)

325 biyopsi sonucunun takibinde 91 adet (% 28,0) graft kaybı geliştiği saptandı. Graft kaybı gelişmiş ve gelişmemiş olan hastalar tablo 4.21' de biyopsi öncesi verilerine göre karşılaştırıldı.

Tablo 4.21. Graft Kaybı Gelişen ve Gelişmeyen Hastalar Arasındaki Biyopsi Öncesi Verilerin Karşılaştırılması (n=325)

	Graft kaybı yok (n=234)	Graft kaybı var (n=91)	P değeri
Cinsiyet (Erkek / Kadın)	160 / 74	64 / 27	0,4
Donör (Canlı / Kadavra)	155 / 79	66 / 25	0,1
Nakil öncesi RRT (Diyaliz / Preemptif)	198 / 36	83 / 8	0,08
Biyopsi Anındaki Ortalama Yaş	37,0 ± 11,4	35,2 ± 11,4	0,2
Biyopsi Öncesi Kreatinin (mg / dL)	2,4 ± 1,7	3,1 ± 1,7	0,001
Biyopsi Öncesi GFH (ml / dak)	41,4 ± 22,7	29,0 ± 15,8	< 0,001
Biyopsi Öncesi Proteinüri (mg / gün)	1727,0 ± 2781,0	2761,1 ± 2782,5	0,01

(GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, RRT: Renal Replasman Tedavisi)

269 hasta içerisinde fonksiyonel allograft ile ölen 11 hasta (% 4,08) olduğu saptandı. Bu 11 hastanın primer tanıları arasında; glomerülonefrit, CNİ toksisitesi (2 adet), BK virüs nefropatisi, akut sellüler rejeksiyon + akut humoral rejeksiyon (2 adet), akut sellüler rejeksiyon + glomerülonefrit, akut sellüler rejeksiyon + akut humoral rejeksiyon + CNİ toksisitesi, akut sellüler rejeksiyon + CMV enfeksiyonu, akut sellüler rejeksiyon + akut humoral rejeksiyon + amiloidoz, akut sellüler rejeksiyon + kronik humoral rejeksiyon + akut tübülointersityel nefrit yer almakta idi. Hastaların yedisinde (% 63,6) en az iki tanı mevcuttu. Tek başına veya kombine tanıları arasında en sık olarak akut sellüler rejeksiyona rastlandı. Ölen tüm hastaların en sık ölüm nedeninin (% 72,7) enfeksiyon ve sepsis olduğu görüldü.

5.TARTIŞMA

Türkiye’de ilk başarılı böbrek naklinin gerçekleştirildiği ve yılda yaklaşık 50 böbrek naklinin yapıldığı büyük bir merkez olan Hacettepe Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı’nda Aralık 1975 ve Aralık 2016 tarihleri arasında düzenli olarak takip edilen ve verilerine ulaşılabilen 18 yaş üstü 1135 hasta tarandı ve bunların içinden 269 alıcıya 325 adet allograft biyopsi yapıldığı tespit edildi. Bu 269 alıcının demografik verileri incelendiğinde hastaların; 179’unun (% 66,5) erkek ve 90’ının (% 33,5) kadın, 234’ünün (% 87,0) nakil öncesi RRT türünün diyaliz ve 35’inin (% 13,0) preemtif nakil, 184’ünün (% 68,4) vericisinin canlı ve 85’inin (% 31,6) vericisinin kadavra olduğu görüldü. Canlı nakillerin % 54,3’ü birinci derece akrabalarından, % 7,6’sı ise akraba dışı vericiden gerçekleştirilmişti. Bu hastaların ortalama yaşları $32,2 \pm 11,7$ idi. Böbrek nakli yapılan hastaların primer hastalıkları incelendiğinde hastaların % 44,2’sinde primer hastalık nedeni bilinmiyorken, nedeni bilinenler içerisinde ilk üç sırayı; glomerülonefrit (% 20,8), ürolojik hastalık (% 11,9) ve amiloidoz (% 5,6) oluşturmaktaydı.

2015 yılsonu itibariyle ülkemizde yapılmış olan tüm böbrek nakillerinin % 78,4’ü canlı vericiden, %21,5’i kadavradan gerçekleştirilmiş olması, merkezimizin oranları ile kabaca örtüşmekteydi. Gelişmiş ülkelerde bu oranlar kadavra donör lehine yüksektir [10] Ülkemizde de kadavra organ bağıışı için gerekli adımlar atılmalıdır. Türkiye nefroloji, diyaliz ve nakil güncel raporunda hastalarla ilgili 2015 yılı insidans verilerine baktığımızda nakil yapılan hastaların çoğunluğunu erkeklerin oluşturması, küçük bir kısmına preemtif nakil yapılmış olması ve en sık nakil yapılan yaş grubunun 20-45 yaş arası olması merkezimiz verileri ile benzerlik göstermekteydi. Ülkemizde 2015 yılı içinde yapılan nakillerde hastaların %24,7’sinde primer hastalık nedeni belli değil iken, nedeni bilinenler içerisinde ilk üç sırayı; hipertansiyon (%18,5), glomerülonefrit (12,9) ve diyabetes mellitus (12,1) oluşturmaktaydı. Hipertansiyon sıklığının yüksek olmasının olası nedeni; primer hipertansiyonun, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyondan ayırımının çoğu zaman mümkün olmaması ile açıklanmıştır [10].

Allograft disfonksiyonu gelişen ve ilk basamak laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile altta yatan neden bulunamayan hastalarda; tanı koymak, hastalığın şiddetini veya evresini değerlendirmek ve tedavinin takibinde kullanılmak amacıyla graft biyopsisi yapılmaktadır [51]. KDIGO'nun böbrek nakli alıcılarının bakımı ile ilgili kılavuzunda önerildiği üzere; persistan ve açıklanamayan kreatinin yüksekliği, yeni başlayan proteinüri ve nedeni açıklanamayan 3 gr/gün üzerindeki proteinüri varlığında; gecikmiş greft fonksiyonunda 7-10 günde bir, beklenen böbrek fonksiyonuna ulaşamadıysa operasyondan sonra 1-2 ay içinde ve akut rejeksiyon tedavisi sonrası kreatinin bazal değerlerine dönmediğinde allograft graft biyopsi endikasyonu doğmaktadır [50]. Graft biyopsisi yaptığımız hastalardaki endikasyonlar incelendiğinde birinci sırada sadece kreatinin yüksekliği (% 75,7), ikinci sırada kreatinin yüksekliği ve proteinüri (% 17,3) saptandı. Kreatinin yüksekliği veya proteinüri gibi rutin bakılan nedenler dışında 6 hastada (%1,8) kan veya idrarda BK virüs düzeyi yüksekliği bir diğer biyopsi endikasyonu olarak izlendi. Bazı merkezler allograft disfonksiyonu yokluğunda dahi rutin olarak BK virüsü de taramaktadır [69]. Merkezimizde BK virüs taraması rutin olmayıp, allograft disfonksiyonu saptanan hastalarda şüphe neticesinde yapılmaktadır. Bu nedenle BK virüs düzeyi yüksekliği endikasyonu ile yapılan biyopsi sayısı diğerlerine göre daha azdır

KDIGO'nun böbrek nakli alıcılarının bakımı ile ilgili kılavuzunda önerildiği üzere hastalarımızın büyük çoğunluğu (%94,4) üçlü glukokortikoid + antiproliferatif ajan + kalsinörin inhibitörü kullanmakta idi. Belirtilen ilaç grupları içerisinde daha üstün oldukları gerekçesiyle mikofenolat mofetil (antiproliferatif ajan) ve takrolimus (kalsinörin inhibitörü) içeren kombinasyon en sık olarak (%44,3) izlendi [50]. Ayrıca toplamda değerlendirildiğinde mikofenolat mofetil kullanan hastaların (% 62,3) sıklığı azatiopirin kullanan hastalardan (% 37,7), takrolimus kullanan hastaların (% 52,6) sıklığı siklosporin kullanan hastalardan (% 47,4) fazla idi. İlaç kombinasyonu içerisinde mTOR kullanan 14 hastaya (%5,2) rastlandı. Bu grubun genellikle kalsinörin inhibitörü toksisitesi gelişen ve takiplerinde kalsinörin inhibitörünün dozunun azaltıldığı veya kesildiği hastalardan oluştuğu görüldü.

Transplant biyopsisinde tanısal değerlendirmeyi güçlendirmek için en az iki parça (*core*) alınması gereklidir. Rejeksiyonu göstermede tek parçanın duyarlılığı % 91 iken, iki parçanın duyarlılığı % 99 civarındadır [54]. Histopatolojik lezyonların sağlıklı değerlendirilebilmesi için graft biyopsisinde en az yedi glomerül yer almalıdır [55]. Merkezimizde yapılan biyopsilerin yeterliliği bu açılardan değerlendirildiğinde; 318 biyopside (% 97,8) en az iki parçanın (*core*) ve 286 biyopside (% 88,0) en az yedi glomerülün yer aldığı görüldü. Yapılan 325 biyopsinin 312 tanesinde (% 96,0) biyopsi materyalinin yeterli olduğu ve patoloğu en az bir tanıya yönlendirdiği saptandı.

Perkütan biyopsi eş zamanlı ultrasonografi eşliğinde otomatik *core* biyopsi sistemi ile gerçekleştirilir. Her invaziv işlemde olduğu gibi renal biyopsi de bazı komplikasyonlara (örn; minör veya majör kanama, enfeksiyon, graft kaybı, ölüm, vs) yol açabilir [56]. Merkezimizde yapılan biyopsiler komplikasyonlar açısından incelendiğinde hastaların biyopsi öncesi ortalama hemoglobin değerleri $11,3 \pm 2,2$ gr/dL ve biyopsi sonrası ortalama hemoglobin değerleri $10,6 \pm 2,2$ gr/dL olarak hesaplandı. Tüm biyopsi sonrasındaki veriler incelendiğinde makroskopik hematüri ve/veya hipotansiyon gelişen 6 hastaya (%1,8) bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA) çekildiği ve sadece 4 hastada (%1,2) kan transfüzyonu gerektirecek düzeyde hemoglobin düşüşü olduğu saptandı. Biyopsiye bağlı graft kaybı ya da mortalite gelişmediği görüldü. Merkezimizdeki bu düşük komplikasyon riski, biyopsilerin tecrübeli girişimsel radyologların ve nefrologlar tarafından yapılmasına bağlanabilir.

Biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde bir adet tanısı olan hasta sayısı 159 (% 54,5), iki adet tanısı olan hasta sayısı 105 (% 35,9), üç adet tanısı olan hasta sayısı 28 (% 9,6) olarak saptandı. Tanı sayılarına göre hastalar biyopsi öncesi kreatinin, biyopsi öncesi GFH ve biyopsi öncesi proteinüri değerlerine göre analiz edildi. Biyopsi öncesi proteinüri düzeyi yüksekliği, biyopsi sonucunda birden fazla tanı elde etme ihtimalini güçlendirmekteydi ($p = 0,005$). Biyopsi öncesi ortalama kreatinin veya ortalama GFH değerleri ile ilgili böyle bir ilişki bulunamadı.

Yeterli olarak rapor edilmiş 312 adet biyopsinin sonuçları değerlendirildiğinde tanıların oldukça heterojen olduğu dikkat çekmekteydi. Tek tek veya kombine olmak üzere toplamda farklı 50 tanı olduğu saptandı. Birçok biyopside birden fazla tanı rapor edilmişti. Tüm biyopsi sonuçları incelendiğinde ilk üç sırada; 57 adet (% 17,4) saf akut sellüler rejeksiyon, 26 adet (% 7,9) saf glomerülonefrit ve 25 adet (% 7,6) saf kalsinörin inhibitör toksisitesinin olduğu görüldü. Mazzali ve arkadaşlarının yapmış oldukları tek merkezli benzer bir prevalans çalışmasında da en sık gözlenen tanının akut sellüler rejeksiyon olduğu belirtilmiştir [57]. Van Loon ve arkadaşlarının yayınlamış oldukları çalışmada böbrek nakil hastalarına yapılan graft biyopsi sonuçlarının zamana bağlı değişikliği incelenmiş ve transplantasyon sonrası erken dönemde lezyonların daha spesifik ve yorumlarının daha kolay olduğu, ilerleyen dönemde birçok lezyonun birlikte görülebileceği ve kronik hasarın mevcut lezyonları yorumlamayı zorlaştıracağı belirtilmiştir [58]. Transplant sonrası erken dönemde akut sellüler rejeksiyon, akut humoral rejeksiyon ve akut tübüler nekroz tanılarının tek veya kombine şekilde; ilerleyen dönemlerde ise kronik rejeksiyon, IF/TA, kronik kalsinörin inhibitör toksisitesi saptanma ihtimali yüksek olduğu ortaya konulmuştur [52,58]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde merkezimizde takip edilen graft biyopsisi yapılmış hastaların nakil tarihleri ve biyopsi tarihleri arasındaki ortalama süre ay cinsinden hesaplandı. Nakil tarihi ile biyopsi tarihi arasındaki ortalama süre $54,7 \pm 71,4$ ay idi. Bu süre; birinci ay içerisinde, ikinci ay ve on ikinci ay arasında, on üçüncü ay ve altmışıncı ay arasında ve altmışıncı aydan sonra olacak şekilde dört gruba ayrılarak biyopsi tanılarının ve bu tanılarının sıklığının zamana bağlı değişikliği araştırıldı. Biyopsinin yapıldığı ay ile biyopsi sonuçları arasında önceden bir ilişki kurulup kurulamayacağı değerlendirildi. Sellüler rejeksiyonun ilk beş yıl içindeki tüm zaman aralıklarında en sık karşılaşılan tanı olduğu, beşinci yıldan sonra ise kronik humoral rejeksiyonun ön plana geçtiği görüldü. Tüm dönemler incelendiğinde akut sellüler rejeksiyonun hem oransal hem de sıklık olarak en fazla saptanma ihtimalinin birinci nakil ayı içerisinde olduğu tespit edildi. Glomerülonefrit ve kalsinörin inhibitör toksisitesi tanılarının belli bir dönemde yoğunlaşmaması ve her dönemde belli ve benzer oranlarda görülebilmesi dikkati çekmiştir.

Birinci nakil ayı içerisinde toplam 71 adet (% 21,8) biyopsi yapıldığı görüldü. İlk ay içerisinde yapılan biyopsilerin tanılarında ilk üç sırada; 26 adet (% 36,6) saf akut sellüler rejeksiyon, 7 adet (% 9,9) kombine akut sellüler/akut humoral rejeksiyon ve 6 adet (% 8,5) tübülointerstisyel nefrit yer almaktaydı. Tubulointerstisyel nefritin bu dönemde sık görülmesi nakil sonrası çok sayıda ilacın (örn: trimetoprim sulfametaksazol, proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör blokörleri...) kullanılmasına bağlı olabilir [59]. İkinci ve on ikinci nakil ayları arasında toplamda 68 adet biyopsi yapıldığı saptandı. Bu biyopsi tanılarında sırasıyla 15 adet (% 22,1) akut sellüler rejeksiyon ve 11 adet (% 16,2) kalsinörin inhibitör toksisitesi olduğu görüldü. On üçüncü ve altmışıncı nakil ayları arasında toplamda 78 adet biyopsi yapıldığı saptandı. Biyopsi tanıları içerisinde ilk üç sırada; 11 adet (% 14,1) saf akut sellüler rejeksiyon, 9 adet (% 11,5) kombine akut sellüler/akut humoral rejeksiyon ve 7 adet (% 9,0) kombine akut sellüler/akut humoral rejeksiyon yer almakta idi. Altmışıncı nakil ayından sonra toplamda 107 adet biyopsi yapılmış idi. Bu biyopsi tanıları içerisinde ilk üç sırada; 15 adet (% 14,0) saf kronik humoral rejeksiyon, 11 adet (% 10,3) glomerülonefrit ve 8 adet (% 7,5) CNI toksisitesi saptandı. İlk beş yılın aksine beş yıldan sonraki biyopsilerde akut rejeksiyonların yerine kronik humoral rejeksiyonların, glomerülonefritlerin ve CNI toksisitesinin saptanması sürpriz değildir. Literatürdeki veriler kronik humoral rejeksiyonun bir yılda sonra görülme sıklığının arttığını göstermektedir [58]. Glomerülonefritler nakil sonrası ya reküren glomerülonefrit ya da de novo olarak görülebilir. Bazı rekürrent glomerülonefritler (örn: FSGS) post transplant erken dönemde görülse de çoğu glomerülonefrit rekürrensi ve özellikle de novo glomerülonefritlerin görülme sıklığı yıllar geçtikçe artmaktadır [58]. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bu yönden literatürle uyumludur.

Merkezimizde yapılan biyopsi sonuçları ile hastaların biyopsi öncesi GFH değerleri arasında bir ilişki kurulup kurulamayacağı araştırıldı. Biyopsi sonuçları, biyopsi öncesi GFH değerlerine göre dört gruba (Grup 1 > 60 mL/dak; Grup 2, 60 ile 30 mL/dak arası; Grup 3, 30 ile 15 mL/dak arası; Grup 4 < 15 mL/dak) ayrılarak değerlendirildi. GFH değerlerinin > 60 mL/dak olduğu grupta ilk üç tanıyı sırasıyla; glomerülonefrit, akut sellüler rejeksiyon ve kalsinörin inhibitör toksisitesi

oluşturmakta idi. GFH değerlerinin < 60 mL/dak olduğu tüm gruplarda ise birinci sırada akut sellüler rejeksiyon, ikinci sırada kombine akut sellüler rejeksiyon ve akut humoral rejeksiyon yer almakta idi. Bu durum biyopsi öncesi GFH değeri azaldıkça, biyopside rejeksiyon saptanma ihtimalinin yüksek olacağını ve öte yandan böbrek fonksiyonları korunmuş ve daha çok proteinüri nedeniyle yapılan biyopsilerde glomerülonefrit saptanma ihtimalinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Hastalar biyopsi öncesi proteinüri düzeyine göre hafif (< 1 gr), orta (>1 gr ve $< 3,5$ gr) ve ağır ($> 3,5$ gr) olmak üzere üç gruba ayrıldı. 325 hasta içerisinde 101 hastanın biyopsi öncesi proteinüri değerine ulaşamadığından, bu hastalar analiz dışında tutuldu. Her bir grubun kendi içerisinde biyopsi tanıları incelendi. Hastaların biyopsi öncesi proteinüri değerleri ile graft biyopsi sonuçları arasında bir ilişki kurulup kurulamayacağı araştırıldı. Biyopsi öncesi proteinürisi 1 gramdan az olan hastalarda, biyopsi öncesi proteinürisi 1 gramdan daha fazla olan hastalara göre kalsinörün inhibitör toksisitesi saptanma ihtimalinin daha fazla olduğu gözlemlendi. Ayrıca biyopsi öncesi proteinüri düzeyi arttıkça glomerülonefrit sıklığında artış olduğu saptandı. Rejeksiyon sıklığı biyopsi öncesi proteinüri düzeyinden bağımsız olarak her üç grupta da benzer idi.

Akut sellüler rejeksiyon, tübülointerstisyel bölgenin ve şiddetli vakalarda vasküler yapıların T lenfositlerce infiltrasyonu ile karakterizedir. Güncel bilgilere göre akut sellüler rejeksiyon sıklığı posttransplant ilk bir yıl içinde %10 – 15, ikinci yıl içinde % 10 civarındadır. Ancak akut sellüler rejeksiyon sıklıkla posttransplant ilk 3-6 ayda görülür ve bu şekilde erken dönemde görülenler genellikle ılımlı, tedavi edilebilir ve geri dönüşümlüdür [60]. Akut rejeksiyon şüphesinde tedaviye başlamadan önce, tedaviyi geciktirmemek şartıyla biyopsi alınması ve tanının doğrulanması önerilmektedir. Tedavide hafif vakalarda pulse steroid; steroid dirençli, şiddetli veya nüks vakalarda antitimosit globülin önerilmektedir [50]. Merkezimizde yapılan tüm biyopsiler içerisinde 57 adet (% 17,5) saf akut sellüler rejeksiyon tanısı olduğu görüldü. Akut sellüler rejeksiyon tanısına; hastaların 26 tanesinde (% 45,6) ilk ay içerisinde, 41 tanesinde (% 71,9) ilk yıl içerisinde rastlandı. Tedavide hastaların 43 tanesine (% 68,4) pulse steroid, 5 tanesine (%8,8) pulse steroid ve

antitimosit globülin, 2 tanesine (%3,5) ise sadece antitimosit globülin verildiği gözlemlendi. Biyopsi öncesi hastaların ortalama kreatinin değeri $3,0 \pm 2,1$ mg/dl ve tedavi sonrası hastaların birinci yıl ortalama kreatinin değeri $1,7 \pm 0,9$ mg/dl olduğu görüldü. Hastalar tedaviden anlamlı ölçüde fayda görmüşlerdi ($p=0,001$). Hastaların biyopsi sonrası ortalama takip süreleri $49,7 \pm 38,4$ ay idi. Bu hastalardan 7 (% 12,2) tanesinin takipte greftlerini kaybettikleri görüldü. Takip dönemi boyunca saf akut sellüler rejeksiyon tanılı hastalar içinde ölüme rastlanmadı.

Akut humoral rejeksiyon, peritübüler kapillerde C4d birikimi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Akut humoral rejeksiyon sıklığı yaklaşık % 7 civarında olup tek başına veya akut sellüler rejeksiyon ile kombine görülebilmektedir [61]. Erken dönemde gelişen akut humoral rejeksiyondan genellikle kan transfüzyonu, gebelik veya önceki nakil gibi alloantijen duyarlılığı sorumlu tutulmaktadır. Akut humoral rejeksiyonun tedavisi için standart veya optimal bir yaklaşım yoktur [60]. Steroidli veya steroidsiz olarak; plazma değişimi, intravenöz immünglobulin, ritüksimab veya antitimosit globulinden biri veya birkaçı verilir [50]. Biyopsi sonuçları içinde saf akut sellüler rejeksiyon sayısı az olduğu için akut sellüler rejeksiyonlar ile beraber analiz edildi. Merkezimizde yapılan biyopsiler incelendiğinde 29 adet (% 8,9) akut sellüler rejeksiyonun eşlik ettiği veya etmediği akut humoral rejeksiyon tanısına rastlandı. Hastaların tedavileri incelendiğinde; pulse steroid, IVIG, plazmaferez, ritüksimab, ATG gibi ajanların tek veya kombine şekilde verildikleri görüldü. Hastaların biyopsi öncesi ortalama kreatinin değerleri $4,1 \pm 2,8$ mg/dl ve tedavi sonrası hastaların birinci yıl ortalama kreatinin değeri $1,7 \pm 0,6$ mg/dl olduğu görüldü. Ortalama kreatinin değerinde bariz bir düzelme varmış gibi görülsede birinci yıl kreatinin değeri olan 8 hasta olduğu için hastaların tedaviden gördüğü fayda anlamlı değildi ($p=0,09$). Hastaların biyopsi sonrası ortalama takip süreleri $18,6 \pm 16,2$ ay idi. Takiplerde bu hastalardan 11 tanesinin (% 37,9) greftlerini kaybettikleri ve 3 tanesinin (% 10,3) öldükleri görüldü.

Saf akut sellüler rejeksiyon ile akut sellüler rejeksiyonun eşlik ettiği veya etmediği akut humoral rejeksiyon tanılı hastalar biyopsi öncesi demografik veriler, laboratuvar testleri ve graft prognozu açısından karşılaştırıldığında her iki grubun;

yaş (p=0,2), cinsiyet (p=0,2), nakil öncesi RRT tipi (diyaliz veya preemtif nakil) (p=0,7) ve donör tipi (kadavra veya canlı verici) (p=0,07) açısından benzer olduğu görüldü. Nakil tarihinden biyopsi tarihine kadar geçen ortalama süre akut sellüler rejeksiyon grubunda (15,4 ± 24,8 ay), akut humoral rejeksiyon grubundan (33,4 ± 36,6 ay) daha kısa idi (p=0,02) yani sellüler rejeksiyon humoral rejeksiyondan daha erken görülmekteydi.

Biyopsi öncesi ortalama kreatinin değerleri akut sellüler rejeksiyon grubunda (2,8 ± 2,0 mg/dl), akut humoral rejeksiyon grubundan (4,1 ± 2,8 mg/dl) daha düşük idi (p=0,03). Biyopsi öncesi ortalama proteinüri değerleri açısından akut sellüler rejeksiyon grubu (1627,9 ± 3237,4 mg/gün) ile akut humoral rejeksiyon grubu (1468,2 ± 1758,7 mg/gün) benzer idi (p=0,8). Tedavi sonrası takiplerde graft kaybının akut sellüler rejeksiyon tanılı hastalarda (%12,2), akut humoral rejeksiyon tanılı hastalardan (%37,9) anlamlı ölçüde daha az olduğu görüldü. Hem biyopsi esnasındaki böbrek fonksiyonlarının akut humoral rejeksiyonlu hastalarda daha kötü olması hem de graft kaybının bu hastalarda daha fazla olması humoral rejeksiyonun daha kötü prognozunu ortaya koymaktadır.

Saf veya kombine tanı olarak BKVN, 325 biyopsinin 11'inde (% 3,3) saptandı. Transplantasyon tarihinden, BK virüs nefropatisi saptanana kadar geçen süre ortalaması 44,5 ± 88,8 ay idi. Tüm dünyada transplantasyon merkezleri arasında BKVN insidansı %2 ila 9,3'tür [62,63]. Merkezimizin BKVN insidansı (%3,3) önceki raporlarla uyumlu olarak bulundu. Güncel çalışmalar, ortalama tanı zamanını transplantasyon sonrası 7,8 ay olarak bildirirken [64,65], Ramos ve arkadaşları [66] transplantasyon sonrası 12,8 ay olarak rapor etmişlerdir. Merkezimizin BKVN tanı zamanı ise 44,5 ± 88,8 ay idi. Bu durumun muhtemel nedeninin merkezimizde BK taraması yapılmaması olduğu düşünüldü. BKVN, transplantlı hastalarda graft kaybının önemli bir sebebidir. Nickeleit [64] ve Hirsch [67] renal graft kaybını sırasıyla % 40 ve % 80 olarak rapor etmişlerdir. Bizim merkezimizde ise BKVN'li hastalar arasında graft kayıp oranı % 27,2 olarak bulundu. BKVN major risk faktörlerinden birisi olarak takrolimus ve mikofenolat mofetil kullanımı üzerinde durulmaktadır [68,69]. BKVN görülme oranı bu tür güçlü immünosupresiflerin

kullanıma girmesi ile artmıştır [70]. Mengel ve arkadaşları [71] steroid, mikofenolat mofetil ve takrolimus kullanan hastalarda BKVN riskinin 13 kat fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim merkezimizde de, önceki raporlar ile uyumlu olarak 11 hastanın yedisi (% 63,6) BKVN saptandığı sırada steroid, mikofenolat mofetil ve takrolimus kullanılmaktaydı. Yirmi bir BKVN'li renal transplant alıcısında yapılmış bir çalışmada, sidofovir tedavisi uygulanmış 8 hastada graft kaybı görülmezken, sidofovir tedavisi almamış 13 hastanın %70'inde graft kaybı meydana gelmiştir [72]. İmmünglobulin verilmesinin BKVN tedavisinde, özellikle rejeksiyonla eş zamanlı olan vakalarda değerli bir tedavi olabileceği rapor edilmiştir [73]. Ancak merkezimizde BKVN yaklaşımında sidofovir ve IVIG tedavilerine pek yer verilmemesine rağmen, hasta sonuçlarının diğer merkezlerden kötü olmaması BKVN tedavisinde immünsüpresyonun azaltılmasının temel tedavi olduğunu ortaya koymaktadır.

Kalsinörin inhibitörleri; 1980'lerin başında organ nakli tedavisinde kullanılmaya başlamış ve greft üzerine olumlu etkileri belirlendikten sonra idame immünsüpresyon tedavisinin önemli elemanı olmuştur. Çalışmamızda 325 biyopsi tanısı içinde 62 hastada (%19,1) tek veya kombine tanı olarak CNİ toksisitesi saptandı. Bu hastaların biyopsi öncesi ortalama kreatinin $2,1 \pm 1,1$ mg / dL, biyopsi öncesi ortalama GFH $42,5 \pm 19,5$ ml /dak ve biyopsi öncesi ortalama proteinüri $1802,2 \pm 2196,3$ mg / gün idi. Kalsinörin inhibitör toksisitesi gelişen hastalar ve gelişmeyen hastalar incelendi. Bu iki hasta grubu yaş, cinsiyet, donör tipi açısından benzer özellikler sergilemekte idi. Biyopsi öncesi son bir yıllık kalsinörin inhibitörü serum düzeyi ortalamaları hesaplandı. Kalsinörin inhibitör toksisitesi gelişen hastalar ve gelişmeyen hastalarda, toksisite ile son bir yıllık kalsinörin inhibitörü serum düzeyi ortalamaları arasındaki ilişki analiz edildi. Takrolimus alan 161 hastanın 26'sında (%16,1) ve siklosporin alan 145 hastanın 36'sında (%24,8) CNİ toksisitesi saptandı. Takrolimus grubunda toksisite gelişmiş hastaların biyopsi öncesi son bir yıllık ortalama takrolimus düzeyleri $6,6 \pm 3,1$ iken toksisite gelişmemiş hastaların biyopsi öncesi son bir yıllık ortalama takrolimus düzeyleri $5,8 \pm 2,9$ idi ($p=0,247$). Siklosporin grubunda toksisite gelişmiş hastaların biyopsi öncesi son bir yıllık ortalama siklosporin düzeyleri $513,8 \pm 231,8$ iken toksisite gelişmemiş hastaların

biyopsi öncesi son bir yıllık ortalama siklosporin düzeyleri $483,3 \pm 215,1$ idi ($p=0,509$). Ayrıca siklosporin kullanan hastalarda CNI toksisitesi gelişme riski, takrolimus kullanan hastalarda kalsinörin inhibitörü toksisitesi gelişme riskinden anlamlı ölçüde yüksek idi ($p= 0.04$). Her ne kadar toksisite gelişen hastalarda son bir yıllık ilaç düzeyleri toksisite gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum ilaç düzey takibinin her zaman toksisite engellemede yeterli olmayabileceğini göstermektedir. Kalsinörin inhibitörü düzeyi ile kalsinörin nefrotoksitesini arasında her zaman anlamlı bir ilişki olmadığı önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (74). Buna karşın yine de kalsinörin inhibitörlerinin hastalara uygun dozda verilmesi ve kalsinörin inhibitörlerinin kan düzeyini etkileyen durumlara dikkat edilmesi çok önemlidir. Hedefin dışındaki CNI düzeyleri rejeksiyona veya kalsinörin nefrotoksitesine yol açabilmektedir. Ayrıca kalsinörin inhibitörlerinden ve dolayısı ile kalsinörin nefrotoksitesinden kaçınmak için alternatif ilaçların kullanımında her hasta bireysel olarak değerlendirilmeli, kalsinörin inhibitörlerinin nefrotoksik etkilerinde ve GFH kaybında azalma ile rejeksiyon sıklığında artma riski tartılarak kar-zarar oranı göz önünde bulundurulmalıdır [75].

325 biyopsi sonucu içerisinde ortalama $79,5 \pm 71,7$ aylık takip süresince 91 adet (% 28,0) graft kaybı geliştiği saptandı. Bu hastaların 64'ü (% 70,3) erkek, 27'si (% 29,7) kadın, biyopsi anındaki ortalama yaşları $35,2 \pm 11,4$ idi. 66 hastada (%72,5) donör canlı verici iken, 25 hastada (%27,5) donör kadavra idi. Hastaların nakil öncesi durumları incelendiğinde 83 (% 91,2) hastanın diyaliz tedavisinde olduğu, 8 (% 8,8) hastaya preemtif nakil yapıldı saptandı. Mirzaee ve arkadaşlarının [76] yapmış olduğu tek merkez bir prevalans çalışmasında; graft kaybı gelişen 51 hastanın ortalama yaşları 38 ± 15 idi. Bu hastaların % 51' erkek, % 49'u kadın idi. Hastaların % 78,4'ünün vericisi canlı iken, % 21,6'sının vericisi kadavra idi. Merkezimiz hastaları içerisinde graft kaybı gelişen ve graft kaybı gelişmemiş olan hastalar; cinsiyet ($p=0,4$), yaş ($p=0,2$), donör tipi (kadavra veya canlı) ($p=0,1$) ve nakil öncesi RRT tipi (diyaliz veya preemtif nakil) ($p=0,08$) açısından benzerdi. Bu iki grup biyopsi öncesi laboratuvar verileri açısından karşılaştırılarak, biyopsi öncesi laboratuvar verileri ve graft kaybı arasında ilişki kurulup kurulamayacağı araştırıldı.

Graft kaybı gelişen grupta biyopsi öncesi ortalama kreatinin $3,1 \pm 1,7$ mg / dL, graft kaybı gelişmemiş grupta biyopsi öncesi ortalama kreatinin $2,4 \pm 1,7$ mg / dl idi ($p=0,001$). Graft kaybı gelişen grupta biyopsi öncesi ortalama GFH değeri $29,0 \pm 15,8$ ml / dak, graft kaybı gelişmemiş grupta biyopsi öncesi ortalama GFH değeri $41,4 \pm 22,7$ ml / dak idi ($p < 0,001$). Graft kaybı gelişen grupta biyopsi öncesi ortalama proteinüri değeri $2761,1 \pm 2782,5$ mg / gün, graft kaybı gelişmemiş grupta biyopsi öncesi ortalama proteinüri değeri $1727,0 \pm 2781,0$ mg / gün idi ($p= 0,01$). Bu durum hastaların biyopsi öncesi kreatinin ve proteinüri değerleri ne kadar yüksek, GFH değerleri ne kadar düşük ise; o oranda graft kaybı ihtimalinin artacağı yönünde bir gösterge idi.

Biyopsi yapılmış olan 269 hasta içerisinde fonksiyonel allograft ile ölen 11 hasta (% 4,08) olduğu saptandı. Ölen hastaların biyopsi tanıları incelendiğinde tek başına veya kombine tanı olarak en sık akut sellüler rejeksiyona rastlandı. Ölen tüm hastaların en sık ölüm nedeninin (% 72,7) enfeksiyon ve sepsis olduğu görüldü. Bu sıklık Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi verileri ile uyumlu idi [10]. Tam olarak bilmek mümkün olmasa da bu enfeksiyon ve sepsis kaynaklı ölümlerin önemli bir kısmının rejeksiyon tedavisi için verilen yoğun immunsupresif tedaviden kaynaklanmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

6. KISITLILIKLAR

- 1.Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan dolayı bazı hastaların laboratuvar verilerine ulaşılmaması.
- 2.Hastalara uygulanan tedaviler epikrizlerden derlendiği için bir kısım tedavilere ve bazı tedavilerin ayrıntılarına ulaşılmaması.
- 3.Takiplere düzenli gelmeyen bazı hastalar olduğundan dolayı bunların tedaviye cevapları, grafitin durumu veya hastanın ölüp ölmediği gibi bilgilere ulaşılmaması.
- 4.Hastanemizin 2001 yılında dosya sisteminden bilgisayar sistemine geçişi sırasında bazı hastaların bilgilerinin bu esnada kaybolma ihtimalinin mevcut olması.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Ülkemizde böbrek nakillerinin büyük çoğunluğu canlı vericilerden yapılmaktadır. Ülke genelinde kadavra organ bağıışı teşvik edilmeli ve bu yönde adımlar atılmalıdır.
2. Böbrek nakli yapılan hastalarda graft disfonksiyonu varlığında, altta yatan neden rutin testler ile saptanamadığı takdirde tanı koymak amacı ile bir sonraki aşamada biyopsi yapılır. Hastanın biyopsi öncesi laboratuvar değerlerine, nakil ayına ve öyküsüne bakılarak her ne kadar bir ön tanı düşünülse de bu bilgiler biyopsi yapılmadan yanı koymak için yeterli değildir.
3. Biyopside saptanan histolojik lezyonların sınırlı tanısal özgüllüğe sahip olması ve Banff Sınıflamasının genel olarak uzman görüşü ile sağlanmış olması biyopsinin yararlılığından öte yararlılık derecesini sorgulatmaktadır. Bundan dolayı graft biyopsilerinin böbrek nakil hastalarında kullanımı ve faydasıyla ilgili bilgiler çelişkili ve yetersizdir. Bu nedenle bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.
4. Biyopsi tanıları nakil aylarına göre farklılık göstermiş olsa da merkezimizde yapılan tüm biyopsi sonuçları içerisinde ve ilk beş yılda en sık tanı akut sellüler rejeksiyon idi. Beş yıldan sonra yapılan biyopsilerde ise kronik humoral rejeksiyon en sık olup; glomerülonefrit ve kalsinörin inhibitör toksisitesi sıklığı artmış idi.
5. Hastaların biyopsi öncesi proteinüri düzeyi yüksekliği ile biyopsi sonucunda glomerülonefrit saptanma riskinde artış olduğu saptandı. Bunun bir ön tanı olduğu ve sadece bir fikir verdiği unutulmamalı; kesin tanı için mutlaka biyopsi yapılmalıdır.
6. Siklosporin kullanan hastalarda kalsinörin inhibitör toksisitesi gelişme riski, takrolimus kullanan hastalarda kalsinörin inhibitörü toksisitesi gelişme riskinden anlamlı ölçüde yüksektir.
7. Serum kalsinörin inhibitör düzeyi her zaman kalsinörün inhibitör toksisitesi gelişimi ile ilişkili değildir.
8. Akut sellüler rejeksiyon ile karşılaştırıldığında, akut humoral rejeksiyon daha kötü prognozludur.
9. Hem akut sellüler rejeksiyon hem de akut humoral rejeksiyonun önlenmesi için tedaviden ziyade rejeksiyonu önleyici yaklaşımlar benimsenmelidir.

10. İmmünsüpresif ilaç dozları hassas bir şekilde hastaya göre ayarlanmalıdır. İlaç dozları yüksek tutulursa kalsinörin inhibitör toksitesi ve BK virüs nefropatisi sıklığı artmakta iken ilaç dozları düşük tutulursa rejeksiyon sıklığında artış görülmektedir.

11. Graft kaybı gelişen hastaların biyopsi öncesi laboratuvar verilerine bakılarak; hastaların biyopsi öncesi kreatinin ve proteinüri değerleri ne kadar yüksek, GFH değerleri ne kadar düşük ise; o oranda graft kaybı ihtimali artmaktadır.

12. Böbrek nakil hastalarında ölümün en sık nedeni enfeksiyon ve sepsistir. Tam olarak bilmek mümkün olmasa da bu enfeksiyon ve sepsis kaynaklı ölümlerin önemli bir kısmının rejeksiyon tedavisi için verilen yoğun immunsüpresif tedaviden kaynaklandığı düşünülebilir.



8.KAYNAKLAR

1. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney Int Suppl* 2013. 3: p. 1-150.
2. Sarnak, M.J., Levey A.S., Schoolwerth, A.C., ve ark., *Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention*. *Circulation* 2003. 108: p. 2154-2169.
3. Süleymanlar G., Utaş C., Arınoy T., ve ark., *A population based survey of chronic renal disease in Turkey - The CREDIT study*. *Nephrol Dial Transplant* 2011. 26; p. 1862–1871.
4. Coresh J., Astor B.C., Greene T., ve ark., *Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Am J Kidney Dis* 2003. 41: p.1-12.
5. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., ve ark., *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization*. *N Eng J Med* 2004. 351: p.1296-1305.
6. Culeton B.F., Larson M.G., Wilson P.W.F., ve ark., *Cardiovascular disease and mortality in a community based cohort with mild renal insufficiency*. *Kidney Int* 1999. 56: p.2214-2219.
7. Drey N., Roderick P., Mullee M., ve ark., *A population based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease*. *Am J Kidney Dis* 2003. 42: p.677-684.

8. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification*. Am J Kidney Dis 2002. 39 (2 Suppl 1): p.1-266.
9. U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, 2013.
10. Süleymanlar G., Ateş K., Sezer S., ve ark., *Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2015*. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara, 2016.
11. Himmelfarb J., Stenvinkel P., Ikizler TA, ve ark., *The elephant in uremia; Oxidant stress as an unifying concept of cardiovascular disease in uremia*. Kidney Int 2002. 62: p.1524 - 1538.
12. Stenvinkel P., Heimbürger O., Paultre F., ve ark., *Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure*. Kidney Int 1999. 51: p.1899-1911.
13. Sechi L.A., Catena C., Zingaro L., ve ark., *Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure*. Diabetes 2002. 51: p.1226-1232.
14. Sahadevan M., Kasiske B.L., *Hyperlipidemia in kidney disease: Causes and cosequence*. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002. 11: p.323-329.
15. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. *Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis*. Lancet 2010. 375: p.2073-2081.
16. Fried L.F., Emanuele N., Zhang J.H., ve ark., *Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy – NEPHRON D Study*. N Engl J Med 2013. 369: p.1892-1903.

17. Gennari JF., Segal SA., *Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency*. *Kidney Int* 2002. 62: p.1-9.
18. Warnock DG., Cohen JJ., Harrington JT., ve ark., *Uremic acidosis*. *Kidney Int* 1988. 34: p.278-287.
19. Delmez JA., Slatopolsky E., *Hyperphosphatemia: Its consequences and treatment in patients with chronic renal disease*. *Am J Kidney Dis* 1992. 19: p.303-317.
20. *KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder*. *Kidney Int Suppl*. 2009. 113: p.1-130.
21. *KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease*. *Kidney Int Suppl*. 2012. 2: p.1-228.
22. Mezzano D., Tagle R., Panes O., ve ark., *Thrombosis and Haemostasis*. 1996. 76: p.312-321.
23. Hedges SJ., Dehoney SB., Hooper JS., ve ark., *Evidence-Based Treatment Recommendations for Uremic Bleeding*. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007. 3: p.138-153.
24. Brouns R., De Deyn PP., *Neurological complications in renal failure: a review*. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2004. 107: p.1-16.
25. Procci WR., Goldstein DA., Adelstein J., ve ark., *Sexual dysfunction in the male patient with uremia: a reappraisal*. *Kidney Int* 1981. 19: p.317-323.
26. Hou S., *Pregnancy in women with chronic renal disease*. *N Eng J Med* 1985. 312: p.836-839.

27. Kopple JD., Greene T., Chumlea WC., ve ark., *Relationship between nutritional status and glomerular filtration rate: results from the MRDR study*. *Kidney Int* 2000. 57: p.1688-1703.
28. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure*. *Am J Kidney Dis* 2000. 35: p.1-140.
29. Ahmed K., Kopple J., Nutritional management of renal disease. In: *Primer on Kidney Diseases*, Greenberg A (Ed), Academic Press, San Diego 1994. p. 289-302.
30. KDOQI, National Kidney Foundation. *Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update*. *Am J Kidney Dis* 2015. 66: 884-930.
31. Daugirdas JT., Van Stone JC., Boag JT., ve ark., *Hemodialysis equipment. Handbook of dialysis*. Lippincot Williams and Wilkins 2003.
32. Hamilton RW., *Principles of Dialysis: Diffusion, Convection and Dialysis Machine*. In Schirer R. *Atlas of the Kidney Disease*. www.atlasofkidneydisease.
33. Palder SB., Kirkman RL., Whittemore AD., ve ark., *Vascular access for hemodialysis. Patency rates and results of revision*. *Ann Surg*. 1985. 202: p.235-239.
34. Ethier J., Mendelssohn DC., Elder SJ., ve ark., *Vascular access use and outcomes: an international perspective from the dialysis outcomes and practice patterns study*. *Nephrol Dial Transplant* 2008. 23: p.3219-3226.
35. Mehta AN., Fenves AZ., *Hemodialysis Adequacy: A Review*. *Dialysis & Transplantation*. 2010. 39: p.1-3.
36. *Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006*. *Am J Kidney Dis*. 2006. 48: p.2-90.

37. Twardowski ZJ., Nolph KD., Khanna R., ve ark., *Peritoneal equilibration test*. Perit Dial Bull. 1987. 7: p.138-147.
38. Sharma A., Blake PG., *Peritoneal dialysis*. Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia: Saunders Elsevier.
39. Peritoneal Dialysis Adequacy 2006 Work Group. *Clinical practice guidelines for peritoneal adequacy update 2006*. Am J Kidney Dis. 2006. 48: p.91-97.
40. Wolfe RA., Ashby VB., Milford EL., ve ark., *Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant*. N Engl J Med. 1999. 341: p.1725-1730.
41. The U.S. Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; 2013
42. ERA-EDTA Registry. *Annual Report 2009*
43. Liem YS., Weimar W., *Early Living-Donor Kidney Transplantation: A Review of the Associated Survival Benefit*. Transplantation. 2009. 87: p.317-318.
44. Bunnapradist S., Danovitch GM., *Evaluation of adult kidney transplant candidates*. Am J Kidney Dis. 2007. 50: p.890-898.
45. *The evaluation of renal transplant candidates. Clinical Practice Guidelines*. Am J Transplant 2001. 1: p.1-95.
46. Kher A., Mandelbrot DA., *The living kidney donor evaluation: focus on renal issues*. Clin J Am Soc Nephrol. 2012. 7: p 366-371.

47. Johnson RJ., Bradbury LL., Martin K., ve ark., UK Transplant Registry: Organ donation and transplantation in the UK-the last decade: A report from the UK national transplant registry. *Transplantation* 2014. 97: p.1-27.
48. Ayar Y., Ersoy A., *Current Approaches for Marginal Donor Usage in Kidney Transplantation*. *Turk Neph Dial Transpl* 2016. 25: p.41-52.
49. Neyricnk A., Raemdonk DV., Monbaliu D., ve ark., *Donation after circulatory death: Current status*. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013. 26: p.382-390.
50. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009. 9: p.1-155.
51. Al-Awwa IA., Hariharan S., First MR., ve ark., *Importance of allograft biopsy in renal transplant recipients: correlation between clinical and histological diagnosis*. *Am J Kidney Dis*. 1998. 31: p.15-18.
52. Williams WW., Taheri D., Rubin NT., ve ark., *Clinical role of the renal transplant biopsy*. *Nat Rev Nephrol.* ; 8. 2: p.110-121.
53. Broecker V., Mengel M., *The significance of histological diagnosis in renal allograft biopsies in 2014*. *Transpl Int*. 2015. 28: p.136-143.
54. Walker PD., Cavallo T., Bonsib SM., ve ark., *Practice guidelines for the renal biopsy*. *Modern Pathology* 2004. 17: p.1555-1563.
55. Agarwal SK., Sethi S., Dinda AK., ve ark., *Basics of kidney biopsy: A nephrologist's perspective*. *Indian J Nephrol*. 2013. 23: p.243-252.
56. Hergesell O., Felten H., Andrassy K., ve ark., *Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-retrospective analysis of 1090 consecutive cases*. *Nephrol Dial Transplant* 1998. 13: p.975-977.

57. Mazzali M., Ribeiro-Alves MAVF., Filho GA., ve ark., Percutaneous renal graft biopsy: a clinical, laboratory and pathological analysis. Sao Paulo Med J. 1999. 117: p.57-62.
58. Van Loon E., Lerut E., Naesens M., ve ark., *The time-dependency of renal allograft histology*. Transpl Int. 2017. 29: p.1-22.
59. Yildirim T., Yilmaz R., Baydar DE., ve ark., *Lansoprazole-induced acute allergic interstitial nephritis in a renal transplant recipient: a case report*. Int Urol Nephrol. 2012. 44: p.1903-1906.
60. *The first three posttransplant months*. In: Handbook of Kidney Transplantation, 5th ed, Danovitch GM (Ed), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2010.
61. Puttarajappa C., Shapiro R., Tan HP., *Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review*. J Transplant 2012. 10: p.1-9.
62. Hirsch HH., *Polyomavirus BK nephropathy: A (re-)emerging complication in renal transplantation*. Am J Transplant. 2002. 2: p.25–30.
63. Randhawa PS., Demetris AJ., *Nephropathy due to polyomavirus type BK*. N. Engl J Med 2000. 342: p.1361–1363.
64. Nicleleit V., Hirsch HH., Zeiler M., ve ark., *BK virus nephropathy in renal transplant-tubular necrosis, MHC class II expression and rejection in a puzzling game*. Nephrol Dial Transplant 2000. 15: 324-332.
65. Barri YM., Ahmad I., Ketel BL., ve ark., *Polyoma viral infection in renal transplantation: The role of immunosuppressive therapy*. Clin Transplant. 2001. 15: p.240–246.

66. Ramos E., Drachenberg CB., *Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients*. J Am Soc Nephrol 2002. 13: p.2145–2151.
67. Hirsch HH., Brennan DC., Drachenberg CB., ve ark., *Polyomavirus associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations*. Transplantation 2005. 79: p.1277-1286.
68. Lu W., Blauhut S., Bartlett S., ve ark., *Risk factors for BK virus infection in renal transplant patients*. Am J Transplant 2002. 2: p.292-315.
69. Hamze O., *Prospective incidence of polyoma virus in the early transplantation period*. Am J Transplant 2002. 2: p.261-279.
70. Trofe J., Cavallo T., First MR., ve ark., *Polyomavirus in kidney and kidney-pancreas transplantation: A defined protocol for immunosuppression reduction and histologic monitoring*. Am J Transplant 2002. 2: p.292-312.
71. Mengel M., Marwedel M., Radermacher J. ve ark., *Incidence of polyomavirus nephropathy in renal allograft: Influence of modern immunosuppressive drugs*. Nephro Dial Transplant. 2003. 18: p.1190-1196.
72. Kuypers DRJ., Vandooren AK., Lerut E, ve ark., *Adjuvant lowdose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients*. Am J Transplant 2005. 5: p.1997-2000.
73. Casadei DH., Rial MC., Opelz G., ve ark., *A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection*. Transplantation 2001. 71: p.53-58.
74. Naesens M., Kuypers DRJ., Sarwal M., ve ark., *Calcineurin inhibitor nephrotoxicity*. Clin J Am Soc Nephrol. 2009. 4: p.481-508.

75. Issa N., Kukla A., Ibrahim HN., ve ark., *Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence*. Am J Nephrol. 2013. 37: p.602-612.

76. Mirzaee M., Azmandian J., Zeraati H., ve ark., *Patient survival in renal allograft failure: A Time-dependent Analysis*. Nephrourol Mon. 2014. 6: p.1-7.





T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 492

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 29 MART 2017 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2017/08
Proje No : GO 17/204 (Değerlendirme Tarihi: 28.02.2017)
Karar No : GO 17/204- 17

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Tolga YILDIRIM' in sorumlu araştırmacı olduğu ve Dr. İlker BOĞA' nın uzmanlık tezi olan, GO 17/204 kayıt numaralı, **"Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda Böbrek Biyopsi Sonuçlarının Prognosa Etkisi"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | | |
|---|--------|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan) | İZİNLİ | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | İZİNLİ | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |