



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

**BK VİRUS ENFEKSİYONLU BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA
AZATHİOPÜRİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Arda YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2018



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

**BK VİRUS ENFEKSİYONLU BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA
AZATHİOPÜRİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Arda YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Alparslan ERSOY

BURSA-2018

İÇİNDEKİLER

Türkçe özet.....	ii
İngilizce özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve yöntem.....	8
Bulgular.....	12
Tartışma ve sonuç.....	32
Kaynaklar.....	39
Teşekkür.....	43
Özgeçmiş.....	44

ÖZET

BK virüs (BKV) böbrek nakilli hastalarda sık karşılaşılan bir patojendir. Potent immünsüpresyon hastalarda enfeksiyon sıklığında artış ile ilişkilidir. BKV enfeksiyonlu hastalarda başarısı kanıtlanmış tek tedavi yaklaşımı immünsüpresyonun azaltılmasıdır. Bu çalışmada; canlı ve kadaverik vericiden böbrek nakli yapılan ve BKV viremisi saptandıktan sonra mikofenolatın, azathioprine (AZA) ile değiştirildiği hastalarda tedavinin etkinliğinin ve yan etki profilinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Ocak 2010 - Mart 2018 tarihleri arasında böbrek nakli yapılan 25 hastanın (11 kadın, 14 erkek; ortanca yaş 45 yıl) verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Alıcı ve vericilerin demografik özellikleri, alıcının diyaliz ve nakil bilgileri, eşlik eden hastalıklar, CMV enfeksiyonu öyküsü, immünsüpresif tedavi, BKV bilgileri ve nakil sonrası döneme ait laboratuvar test sonuçları medikal kayıtlardan elde edildi.

Nakil sonrası 1. ay düzeylerle karşılaştırıldığında, AZA geçişi sırasında ölçülen ortalama serum kreatinin düzeyleri anlamlı daha yüksek ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değerleri anlamlı daha düşüktü. AZA geçişinde ölçülen serum kreatinin düzeyleri, AZA sonrası 1., 3., 6., 9., 12. ve 18. aylarda ölçülen ortalama kreatinin düzeylerinden farklı değildi. AZA geçişi sonrası 1. ve 6. aylardaki medyan GFH değerleri, ilaç değişimi sırasında ölçülen GFH değerlerine göre anlamlı arttı. AZA geçişi sırasında ölçülen hemoglobin, lenfosit, sodyum, ürik asit ve albümin düzeyleri nakil sonrası 1. ay düzeylerine göre anlamlı daha yüksekti. AZA geçişi sırasında ölçülen ALT ve nötrofil düzeyleri, nakil sonrası 1. ay düzeyine göre anlamlı daha düşüktü. AZA geçişi sırasında ölçülen düzeyler ile karşılaştırıldığı zaman, 3. ayda hemoglobin, 6. ayda AST ve ALT, 3. ve 12. ayda albümin ile 1. ve 12. aylarda lökosit düzeyleri anlamlı azaldı. İlaç değişikliği sırasında ölçülen düzeylere göre, AZA sonrası 12. ayda trigliserid düzeyleri anlamlı artış gösterdi.

Sonuç olarak BKV enfeksiyonu gelişen böbrek alıcılarında, mikofenolat tedavisi yerine AZA başlanması, kısa dönemde önemli bir yan etki yapmadan GFH değerlerini anlamlı arttırdı. Graft sağkalım sonuçlarımız benzer çalışma sonuçları ile uyumlu bulundu. Böbrek naklinde ilk kullanılan ajanlardan olan AZA, BKV nefropatisi gelişmesi durumunda etkin bir tedavi seçeneği olarak dŐnlmelidir.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, azathioprine, BK virüs, graft sağkalımı.



SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF AZATHIOPRINE TREATMENT IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS WITH BK VIRUS INFECTION

BK virus (BKV) is a common pathogen in kidney transplant patients. Potent immunosuppression is associated with increased frequency of infection in patients. The only successful proven treatment for BKV infection is reduction immunosuppression. The aim of this study was to evaluate the efficacy and side-effect profile of azathioprine (AZA) in patients, who was made kidney transplantation from a live or deceased donor then given azathioprine treatment from calcineurin inhibitors after BKV viremia was detected.

The data of 25 patients (11 females, 14 males; median age 45 years) who underwent kidney transplantation between January 2010 and March 2018 were retrospectively evaluated. Demographic characteristics of the recipients, dialysis information of the recipients, transplantation information, concomittant diseases, CMV infection history, immunosuppressive therapy, BKV information, post-transplant laboratory test results were obtained from medical records.

The mean serum creatinine levels measured were significant higher and estimated GFR values were lower during AZA switching when compared to the levels of first month after transplantation. Serum creatinine levels in AZA switching did not differ from the measured levels at 1st, 3rd, 6th, 9th, 12th and 18th months after AZA. The median GFR values at 1st and 6th months after AZA switching significantly increased compared to GFR values measured during drug change. Hemoglobin, lymphocyte, sodium, uric acid and albumin levels measured during AZA switching were significantly higher

than first month levels after transplantation. ALT and neutrophil levels measured at the time of AZA switching were significantly lower than the first month after transplantation. Hemoglobin at 3rd months, AST and ALT at 6th month, albumin at 3rd and 12th months, and leukocyte levels at 1st and 12th months significantly decreased when compared with the levels measured at the time of AZA switching. According to the levels measured during drug exchange, triglyceride levels increased significantly at 12th months after AZA. As a result, the initiation of AZA instead of mycophenolate therapy in kidney recipients with BKV infection significantly increased GFR values without significant side effects in the short-term. Our graft survival results were consistent with similar studies. AZA, one of the first agents used in kidney transplantation, should be considered as an effective treatment option in case of development of BKV nephropathy.

Key words: kidney transplantation, azathioprine, BK virus, graft survival.

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek hastalığının etiolojisinden bağımsız olarak 3 ay veya daha uzun süre ile glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 mL/dk/1.73 m²'nin altına düşmesi ve/veya hastada nesnel böbrek hasarı gelişmesi durumudur. KBH'da yapısal veya fonksiyonel nesnel böbrek hasarı bulguları; albüminüri saptanması (30 mg/gün veya ≥3 mg/mmol), idrar sedimenti anormalliği olması, tübüler fonksiyon bozukluğuna bağlı elektrolit dengesizliği olması, anormal histoloji saptanması, görüntüleme yapısal anomali izlenmesi ve böbrek nakli öyküsü olmasını kapsamaktadır (1) (Tablo-1). KBH'da prognoz; etioloji, ek hastalıkların varlığı, GFH ve albüminüri düzeyi ile ilişkilidir. KBH evrelemesi ile komplikasyonlar öngörülebilir ve tedavi planı düzenlenebilir.

Tablo-1: Kronik böbrek hastalığının evreleri (1)

Evre	Tanımlama	GFH (mL/dk/1.73 m ²)
1	Normal ya da artmış GFH, böbrek hasarı bulguları mevcut	≥90
2	Hafif GFH azalması ile birlikte böbrek hasarı Bulguları	60-89
3a	Hafif-orta derecede azalmış GFH	45-59
3b	Orta-ciddi derecede azalmış GFH	30-44
4	İleri derecede azalmış GFH	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği veya diyaliz (D)	<15

KBH'nın çok sayıda farklı nedenleri vardır. Hem Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Böbrek Verileri Kayıt Sistemi verilerine göre hem de Türk Nefroloji Derneğinin verilerine göre; ilk 3 sırada yer alan nedenler; diabetes mellitus, hipertansiyon ve glomerülonefritlerdir. Ülkemizde diyabet ve hipertansiyonun oranı giderek artmakta iken glomerülonefritlerin oranı ise giderek azalmaktadır. 2012 yılına ait verilerde, hastaların %64'ünde diyabet ve hipertansiyona bağlı son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir. Yeni hastalarda ilk sırada bulunan etiyolojik neden diyabetes mellitus (%36) iken; hipertansiyon

(%29), glomerülonefrit (%6), polikistik böbrek hastalığı (%3), piyelonefrit (%2), amiloidoz (%1) diğer sebepleridir. %14'ünde primer hastalık bilinmemektedir (2) (Tablo-2).

Tablo-2: TND Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre Türkiye'de diyalize yeni başlayan hastalarda etiyolojik nedenlerin zamanla değişimi (2)

Etiyolojik neden	1995	2000	2006	2012	2017
Diabetes mellitus	15.3	15.8	28.9	36.6	38
Hipertansiyon/nefroskleroz	9.2	15.2	23.3	27.4	27.4
Glomerülonefrit	28.1	22.8	6.6	7.3	6
Tübülointerstisyel nefrit	12.0	4.8	3,9	2.7	1.3
Ürolojik hastalıklar	7.6	9.6	6.1	-	1.3
Kistik böbrek hastalıkları	5.2	4.4	5.3	4.2	3
Bilinen diğer nedenler	4.4	9.6	10.7	11.3	7
Nedeni bilinmeyenler	18.2	17.8	15.2	10.5	14.9

KBH'da genellikle altta yatan sebep ortadan kalksa dahi böbrek fonksiyonlarındaki azalma devam etmektedir. Bu süreç nadiren geri dönüşümlü olsa da çoğu zaman ilerleyicidir. Bu süre zarfında kalan nefronlarda gelişen hiperfiltrasyon ile GFH'nda artış gerçekleşmekte, fakat bu adaptasyon ilerleyici glomerüler skleroz ve interstisyel fibrozis ile sonuçlanmaktadır (3). Sonuç olarak hastalar renal replasman tedavilerine ihtiyaç duymaktadırlar.

KBH, son dönem böbrek yetmezliği evresine geldiğinde hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli gibi renal replasman tedavilerine başlanması gerekmektedir. Türk Nefroloji Derneği'nin 2017 yılına ait verilerine göre, Türkiye'de 77311 hastaya renal replasman tedavisi uygulanmaktadır. Bunlar da sırasıyla hemodiyaliz (%75.8), böbrek nakli (%19.8) ve periton diyalizidir (%4.3) (2). Böbrek nakli tüm dünyada ön plana geçen bir renal replasman tedavi modalitesi olmasına karşın, nakil listelerinde beklemekte olan hasta sayısı da her geçen gün artmaktadır. Hemodiyalize kıyasla yaşam süresini

uzatması, kaliteli bir yaşam sunması ve tedavi maliyetlerini düşürmesi en önemli avantajlarıdır (4,5).

Tarihte ilk başarılı böbrek nakli 1954 yılında ABD’de gerçekleştirilmiş ve nakil hastanın tek yumurta ikizinden yapılmıştır (6). Kadaverik vericiden ilk böbrek nakli ise, 1962 yılında yapılmış ve immünsüpresyonu sağlamak amacıyla azathioprine (AZA) kullanılmıştır (7). Türkiye’de ise; ilk canlıdan vericiden böbrek nakli 1975 yılında, kadavradan böbrek nakli ise 1978 yılında gerçekleştirilmiştir. Son 10 yıllık dönemde gerek immünsüpresif tedavilerdeki gelişmeler gerek hasta hazırlığı ve cerrahi tekniklerin gelişmesi ile böbrek nakli sonrası yaşam süresi belirgin olarak iyileşmiştir (8).

Böbrek nakli yapılan hastalarda graft kaybını önlemek için günümüzde birçok immünsüpresif ilaç kullanılmaktadır. İmmünsüpresif tedavi; başlangıç indüksiyon tedavisi ve takiben idame tedaviden oluşmaktadır. İndüksiyon tedavisi, yüksek immünolojik graft kaybı riski ile ağır immünsüpresyona bağlı gelişen komplikasyonları dengelemeyi amaçlar. İmmünolojik graft kaybı riskinin azalması ile birlikte daha sonra hafif bir düzeyde immünsüpresyon her hasta için bireysel ayarlanır ve sürekli uygulanır. Genellikle ya konvansiyonel ajanlar [kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri (CNI: siklosporin-CsA ve takrolimus-TAC), everolimus (EVL) veya sirolimus (SRL), AZA ve mikofenolat Na/mofetil (MMF)] yüksek dozda uygulanmaktadır ya da bunların düşük dozları ile birlikte T hücre tüketen ajanlar [lenfosit immünglobulin (ATGAM), tavşan antitimosit globulin (timoglobulin), muromonab-CD3 (OKT3) ve insan kaynaklı interlökin 2 reseptör antagonistleri (IL-2RA: basiliximab ve daclizumab)] kullanılmaktadır. İdame tedavide genellikle kortikosteroid, CNI ve antimetabolit ilaç kombinasyonu tercih edilmektedir. Kortikosteroidler, lenfosit ve antijen sunan hücrelerdeki sitokin gen transkripsiyonunu çeşitli mekanizmalar aracılığı ile engellemektedir. T hücre reseptörünün uyarılması kalsinörin aktivasyonuna neden olur. Bu süreç CNI ile inhibe olmaktadır. Tüm bu tedavi yaklaşımları, özel popülasyonlarda farklı avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Transplant hekimi bu ilaçların yan etkilerini ve hastanın özelliklerini dikkate alarak en uygun protokolü seçmelidir (9).

AZA ve MMF gibi antimetabolit ilaçlar, T hücre aktivasyon ve replikasyonunu hücre siklusuna girdikten sonra pürin sentezini bozarak ve DNA replikasyonunu engelleyerek inhibe ederler. AZA, 6-merkaptopürinin imidazol derivesidir. En önemli yan etkileri; lökopeni, trombositopeni, hepatit ve kolestazdır. Böbrek naklinde ilk kullanılan immünsüpresif ilaç olan AZA, zaman içinde yapılan çalışmalarda MMF ile akut red riskinin daha düşük olduğunun gösterilmesi ile yerini MMF'e bırakmıştır. Nefrotoksisite riskini düşürmek ve graft sağ kalımını uzatmak adına düşük doz CNI kullanılan kombinasyon rejimlerinde de MMF tercih edilmeye başlanmıştır. İstisnai olarak gebelerde AZA güvenilir olması nedeni ile hala öncelikli tercih edilen ilaç konumundadır.

Mikofenolik asit; 1898'de Penicillin glaucum'dan izole edilmiş, inozin monofosfat dehidrogenaz enzim inhibisyonu ile etkisini gösteren bir immünsüpresif ajandır. En önemli yan etkileri bulantı, kusma, diyare, lökopeni, anemi, trombositopeni, invazif CMV enfeksiyon riski artışıdır. Mofetil ile bağlanması ilacın oral biyoyararlanımını arttırmıştır. Enterik formu ise, ilaca bağlı gastrointestinal yan etkilerinin azaltılmasını amaçlamıştır. MMF ve enterik kaplı form arasında etkinlik anlamında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Antiasitler, kolestiramin, sevalemer, rifampin, fenitoin, fenobarbital, kortikosteroid, CsA ile beraber kullanıldığında mikofenolik asit düzeyinin azaldığı bilinmekte fakat; monitorizasyonun fayda sağlayıp sağlamayacağı konusunda net bir görüş birliği yoktur (10,11).

Günümüzde CNI böbrek nakilli hastalarda, idame tedavideki en güçlü ve vazgeçilmez ilaçlardır. İlk kez 1983'de kullanılan CsA lipofilik ve siklik peptid yapıdadır. 1994'de kullanılmaya başlanmış olan TAC ise; Streptomyces tsukubaensis mantarından üretilmiş makrolid grubu antibiyotiktir. Bu iki ilaç, T hücre aktivasyonu proliferasyonunu sağlayan IL-2, IL-4, IFN γ , TNF alpha ve TGF beta ekspresyonunu inhibe eder. Siklofilin ve FKBP adlı sitoplazmik immünofilinlere bağlanıp, kalsinörini inhibe eden kompleksi oluştururlar ve transkripsiyon faktörlerini defosforile ederler (12,13). En sık ve en önemli yan etkileri doza bağlı olarak gelişebilen nefrotoksisitedir. Bunun yanında hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperürisemi ve hemolitik üremik sendroma

neden olabilirler. Yan etkileri ve özellikle kronik nefrotoksisite riski nedeniyle düşük dozda kullanımı tercih edilmektedir. ELITE-SYMPHONY çalışması ile düşük doz TAC, MMF ve prednizon kullanımının graft ve hasta sağ kalımı açısından en ideal rejim olduğu bildirilmiştir (14). Her iki CNI karşılaştırıldığında; TAC ile posttransplant diyabet ve nörotoksisite, CsA ile nefrotoksisite, hiperlipidemi, hipertansiyon, hirsutizm ve diş eti hiperplazisi daha fazla oranda gelişebilmektedir (15). Her iki ilacın bir çok diğer ilaç ile etkileşimi olup, böbrek nakilli hastalarda ilaç düzeyi takibi yapılması gerekmektedir.

BK virüs (BKV), ilk kez 1971 yılında Gardner ve arkadaşları tarafından böbrek nakilli üretral stenozu olan bir hastanın idrar ve üriner epitelinden izole edilmiştir. Papovavirüs grubundan, Polyomaviridae ailesi içinde olan çift iplikli dairesel DNA'ya sahip, ikozahedral kapsidli, zarfsız bir virüstür. Primer BKV enfeksiyonu genellikle çocukluk çağında asemptomatik olarak üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde geçirilir. Primer enfeksiyon geçirildikten sonra ürogenital kanalda virüs latent olarak kalır. Hayatın ilk 10 yılında görülme sıklığı %50 iken; erişkin dönemde %70'lere ulaşır (16-19). Fekal-oral, inhalasyon, plasenta yolu ve organ nakli ile bulaşabilir. Viremi ile üriner epitel, beyin ve lenfoid dokuyu enfekte edebilir, fakat hastalık yapabilmesi için öncelikle immün sistemin baskılanması gerekir. Ayrıca onkojenik bir virüs olan polyomavirüs, p53 ve pRB genlerini inaktive edebilir. Çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörü, progresif multifokal lökoensefalopati ve ultraviyole ışın ilişkisiz melanomların yanısıra, nakilli hastalarda da akciğer tümörü ve lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir.

BKV seroprevalansı dünyada %80'dir. Böbrek naklinden sonra hastaların %10-60'ında BKV enfeksiyonu gelişir, bu enfeksiyonların da %5'i BKV nefropatisi (BKVN) olarak seyreder. BKVN özellikle güçlü immünsüpresif ilaçları içeren protokollerin kullanıldığı son dönemlerde öne çıkan bir posttransplant enfeksiyondur. Erken tanı konulup müdahale edilmez ise %50'ye kadar varan oranda graft kaybına yol açabilir. Bu enfeksiyonun riskini arttıran başlıca etken immünsüpresyondur (Tablo-3). Ayrıca üreter iskemisi ve üretral stent uygulanması da BKVN'ni kolaylaştırıcı diğer faktörler olabilir.

İmmünsüpresif protokollerdeki farklılıklar, BKVN gelişim riskini değiştirebilir. CNI, MMF ve kortikosteroid içeren üçlü protokollerde risk belirgin artmıştır (20,21). BKVN gelişmiş olan böbrek nakilli hastalarda viral replikasyonun alıcıdan mı yoksa vericiden mi kaynaklandığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Almanya'da yapılmış bir çalışmada BKV enfeksiyonunun verici kaynaklı olduğu desteklenmiş olsa da, çalışma grubundaki alıcı ve vericiler arasındaki akrabalık nedeni ile bu verinin doğruluğu net değildir (22).

Tablo-3: BK virüs ilişkili nefropatide risk faktörleri (23)

Hasta	>50 yaş, erkek cinsiyet, tip 2 diyabet gibi ek hastalıklar, nakil öncesi negatif seroloji
Organ	HLA uyumsuzluk derecesi, red atak sayısı, renal hasar, latent enfeksiyon yükü
Virüs	NCCR (kodlayıcı olmayan kontrol bölge) düzenlenme, genotip, viral aktivite
İmmünite	Yoğun üçlü immünsüpresyon tedavi (CNI, antiproliferatif ajan, steroid), red ve anti-red tedavi (antilenfosit ve İV bolus steroid tedavi), vericide pozitif seroloji, BKV spesifik T-hücre düşüklüğü

BKVN genelde yavaş seyirli progresif renal disfonksiyon ve üriner obstrüksiyonu ile ortaya çıkar. İlerleyici seyirli böbrek yetmezliği gelişme oranı %30-60'tır (24). Genelde posttransplant ilk 2 yıllık dönemde görülür ve bu dönemde tarama önerilir. Başlıca tarama yöntemleri; idrar (>10⁶ kopya/mL) ve kan (>10⁵ kopya/mL) BKV-DNA ölçümleri ile idrar sitolojisinde decoy hücrelerinin görülmesidir. Latent dönemde Decoy hücresi, viremi ve virüri beklenmez iken; sınırlı viral replikasyon döneminde geçici veya aralıklı virüri ve decoy hücresi görülebilir, fakat nefropati ve viremi saptanmaz. BKVN döneminde ise hastada sebat eden virüri (en az 2 ay ara ile anlamlı virüri olması), viremi ve böbrek biyopsisinde sitopatik değişiklikler beklenir. Decoy hücreleri ve viremi nefropatiyi göstermemekle birlikte hastalığın izlenmesinde önemlidir. Tarama için nakil sonrası ilk 6 ayda aylık, sonrasında 9., 12., 18., 24. aylarda, her red durumunda ve graft disfonksiyonunda BKV çalışılması önerilmektedir.

Altın standart tanı yöntemi böbrek biyopsisidir. Böbrek biyopsisinde evresine göre 3 farklı histopatolojik patern tanımlanmıştır. Bu paternler viral sitopatik değişiklikler olup tübüler atrofi ve inflamasyonun olmadığı veya çok hafif düzeyde bulunduğu patern A, renal tübüler atrofiye belirgin interstisyel inflamasyon ve viral sitopatik değişikliklerin eşlik ettiği patern B, yaygın tübüler atrofi ve tübüler fibrozis ile bu alanlarda nadir sitopatik değişikliklerin izlendiği son dönem böbrek yetmezliğini gösteren patern C'dir.

BKVN'nin spesifik tedavisi yoktur. En etkin yöntem immünsüpresyonun azaltılmasıdır. Viral replikasyonu in vitro olarak engelleyen mTOR inhibitörlerine geçiş, CNI dozunun terapötik sınırın altına çekilmesi (TAC için; 3-6 mg/mL, CsA için 25-75 ng/mL), TAC-CsA dönüşümü ve MMF-AZA dönüşümü tercih edilen yaklaşımlardır (Tablo-4). Dirençli ve immünsüpresyonun azaltılmasına yanıt alınamamış olgularda ise, etkinlikleri ispatlanmamış olan cidofovir, foskarnet, kinolon ve leflunamid denenebilir.

Tablo-4: BK virüs nefropatisinde immünsüpresyon modifikasyonları (25)

Değiştirme	Azaltma	Kesme
TAC → CsA	TAC (<6 ng/mL)	TAC /MMF
MMF → AZA	MMF ≤1 g/gün	CsA/prednizon
TAC → SRL	CsA (100-150 ng/mL)	TAC/prednizon
MMF → SRL		SRL/prednizon
MMF → leflunomid		MMF/prednizon

Ülkemizde ve dünyada hem böbrek nakli sayısı hem de nakil olmak için bekleyen hasta sayısı hızla artmaktadır. Yeterli organ bulunamaması nedeniyle de graft sağ kalımının uzatılması çok önemlidir. BKVN bu süreçte karşılaşılan önemli sorunlardan birisidir. Merkezimizde BKV tespit edilen bazı hastalarda MMF tedavisi kesilip AZA tedavisine geçilmiştir. Bu retrospektif çalışma BKV'li hastalarda immünsüpresif tedavi değişikliğinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Ayrıca AZA tedavisine geçişin güvenilirliği için ilaç ilişkili yan etkiler incelenmiştir. Böbrek naklinde ilk kullanılan immünsüpresif ajan olan ve günümüzde yerini daha güçlü ilaçlara bırakan "eski dost" AZA'nın, BKV enfeksiyonu üzerine olumlu etkilerinin olup olmadığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 10.04.2018 tarih ve 2018-7/9 no'lu karar ile onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildiğinden mali destek alınmamıştır.

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde 01.01.2010 – 30.04.2018 tarihleri arasında canlı veya kadaverik vericiden böbrek nakli yapılan 30 hasta dahil edilmiştir. Ancak kayıtlarına tam olarak ulaşılamayan 5 hasta çalışma dışında bırakılarak çalışma 25 hasta ile tamamlanmıştır.

Verilerin Toplanması

Alıcı ve vericinin cinsiyeti, alıcı ve vericinin yaşı, verici tipi (kadavra ya da canlı), alıcıların nakil öncesi renal replasman tedavisi, nakil tarihleri, nakil öncesi albümin değerleri, alıcının ek hastalıkları (hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı), renal replasman tedavisi aldığı süre, alıcıda hepatit B veya C enfeksiyonu varlığı, kronik böbrek hastalığı etiyolojisi, alıcının boyu, kilosu, alıcının beden kitle indeksi (BMI) gibi demografik bilgilerin yanında, alıcı ve vericinin immünolojik profili (HLA mismatch, panel reaktif antikor-PRA oranı, donör spesifik antikor-DSA varlığı), soğuk iskemi süresi, marjinal donör varlığı, gecikmiş graft fonksiyonu, akut red, AZA'ya geçilmeden önceki idame immünsüpresif tedaviler, plazmaferez öyküsü, BKV tespit tarihleri, nakilden sonra kaçınıcı ayda BKV saptandığı, kandaki BKV kopya sayısı, idrardaki BKV kopya sayısı, CMV enfeksiyonu öyküsü, BKV tespiti sırasındaki CMV kopya sayısı ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu öyküsü verisi kaydedilmiştir. Tüm hastalarda nakil sonrası 1. ay, 6. ay, 12. ay, ilaç değişimi sırasında, ilaç değişiminden sonra 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay ve 24. ay (kreatinin, hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, proteinüri, ürik asit, sodyum, potasyum, AST, ALT, albümin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, GFH), ilaç değişimi sonrasında 1.ay, 2.ay, 3. ay, 4. ay, 6.ay, 12. ay BKV kopya değerleri ve yapılmış olan böbrek biyopsileri, ölüm, ölüm nedeni

ve hemodiyalize dönen hasta sayısı incelendi. Bu veriler; Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Elektronik Kayıt Sistemi üzerinden Nefroloji epikrizleri, yeniden değerlendirme notları, poliklinik izlem notları ve operasyon bilgileri incelenerek elde edildi.

Hastaların gruplandırılması ve incelenen parametreler

Hastaların demografik verileri ve karakteristikleri yaş, cinsiyet, BMI, primer hastalık, diyaliz tipi, diyaliz süresi, eşlik eden hastalıklar (hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hepatit B ve hepatit C), nakil tipi, HLA doku uyumu, verici yaşı, soğuk iskemi süresi, gecikmiş graft fonksiyonu, akut red ve immünsüpresif tedavi belirlendi. Etkinlik ve ilaç yan etki profili değerlendirilmesi amacıyla, nakil sonrası idame tedavide kullanılan CNI verilen dönemdeki nakil sonrası 1. aydaki kreatinin, lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, ürik asit, AST, ALT, sodyum, potasyum, albümin, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, proteinüri, GFH değerleri ile ilaç değişimi sırasındaki değerleri karşılaştırıldı. Aynı zamanda ilaç değişimi ile sırasıyla değişim sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay değerleri karşılaştırıldı. Hastaların çoğunun 2 senelik takibi tamamlanmadığı fakat 18. ay takipleri olması sebebiyle kreatinin değeri için en son olarak 18. ay değerleri eklendi.

İmmünsüpresif tedavi rejimi

Hastaların tamamı operasyon sırasında 500 mg iv metil-prednizolon aldı. Daha sonra doz aşamalı olarak azaltılarak idame prednizolon (1-2 mg/kg/gün, oral) tedavisi başlandı. 1. ayda 20 mg/gün, 2. ayda 10-15 mg/gün, sonraki aylarda 10 mg/gün ve 6. aydan sonra 5 mg/gün olarak verildi. Ayrıca indüksiyon tedavisi olarak 3 hastanın dışındaki hastalara IL-2 reseptör antagonisti olan basiliximab (0. ve 4. günlerde 20 mg intravenöz) uygulandı. 3 hastaya ise; indüksiyon olarak yüksek riskleri nedeniyle ATG uygulandı. CNI seçilirken, diyabet öyküsü olan düşük riskli hastalarda CsA, yüksek immünolojik riskli hastalarda TAC immünsüpresif olarak tercih edildi. CsA (6 mg/kg/gün, günde 2 kez) ve TAC (0.1 mg/kg/gün, günde 2 kez) dozlarında gerektiğinde titre edilerek kullanıldı. CsA için hedef ilk 3 ay 200-300 ng/mL, 3-12 ay 100-200 ng/mL, 12. aydan sonra 20-100 ng/mL; TAC için hedef ilk 3 ay 8-12 ng/mL, 3-12 ay 5-8 ng/mL, 12. aydan sonra 3-5 ng/mL olarak belirlendi.

TAC ve mTOR ilaç düzeyleri, mikroskobik enzim immünoassay (MEIA) yöntemi ile; CsA ilaç düzeyleri floresan polarizasyon immünoassay (FPIA) yöntemi ile belirlendi. Akut red şüphesinde 3 gün 1 gr metil-prednizolon tedavisi verildi. Yanıtsız hastalara biyopsi yapıldı. Red tipine ve hastanın özelliklerine göre, ATG ve/veya plazma değişimi ve/veya IVIG tedavileri uygulandı.

İmmünsüpresif tedavi olarak hastaların biri hariç tamamı, CNI ile birlikte prednizolon ve MMF kullandılar. Bir hasta ilaç değişiminden önce TAC ile beraber EVL kullanıyordu. CsA kullanan 10 hastanın 5'i mikofenolat sodyum (myfortic, enterik kaplı form) kullanırken, diğer 5'i mikofenolat mofetil (cellcept) kullanıyordu. TAC kullanan 14 hastanın 9'u mikofenolat sodyum kullanırken, geri kalan 5'i mikofenolat mofetil kullanıyordu.

BK virüs tayini

BKV, Qiagen EZ1 advanced cihazı ile ekstrakte edilen örneklerin, Qiagen Rotor-Gene Q cihazında real time PCR yöntemi ile çalışılmasıyla belirlendi. Kullanılan Qiagen BKV RG kiti, %95 olasılık ile 0.195 kopya/ μ L tespit edilebilmektedir. Tüm hastalarda BKV tespit edildikten sonra MMF tedavileri kesildi ve AZA (50-100 mg/gün) tedavisi başlandı.

Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Test sonucuna göre normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler ortalama \pm standart sapma (minimum:maksimum), normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler ise belirtici istatistik olarak medyan (minimum:maksimum) değerleriyle raporlandı. Kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleriyle ifade edildi. Ölçümlerin nakil sonrası 1. ay değerleri ile ilaç değişimi sırasında ölçülen değerleri ve ilaç değişimi sırasında ölçülen değerlerinin AZA sonrası 1, 3, 6, ve 12. ayda ölçülen değerlerinin karşılaştırılması ölçümlerin normal dağılıma uygun olması durumunda bağımlı örneklem için t testi, normal dağılıma uygun olmaması durumunda ise Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS

Statistics for Windows. Version 21.0. Armonk. NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Ocak 2010- Nisan 2018 tarihleri arasında böbrek nakli yapılmış ve BKV viremisi saptanmış 30 hastanın verileri incelendi. 5 hasta verilerinin yetersiz olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kalan 25 hastanın (11 kadın, 15 erkek; ortanca yaş 45 yıl) verileri incelendi. Tüm hastalarda BKV viremisi saptandıktan sonra MMF kesilerek AZA tedavisi başlandı.

1. Demografik ve klinik bulgular

Alıcı ve verici demografik bilgileri, alıcının yaşı, BMI, cinsiyeti, ek hastalıkları (diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı), hepatit B ve hepatit C taşıyıcılığına ait veriler Tablo 5'te gösterildi. Hastaların primer böbrek hastalığı en sık glomerüler hastalık, sonra hipertansiyon ve polikistik böbrek hastalığı olarak tanımlanmıştır.

Tablo-5: Böbrek nakli alıcılarının demografik özellikleri ve diyaliz bilgileri

Alıcı özellikleri	n=25
Yaş (yıl)	45.92±10.40 (31:63)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25.08±4.81 (16.50:37.70)
Cinsiyet	
Kadın	11(%44)
Erkek	14(%56)
Böbrek yetmezliği nedeni	
Glomerüler hastalık	13(%52)
Hipertansiyon	5 (%20)
Polikistik böbrek	5 (%20)
Diabetes mellitus	2(%8)
Diyaliz tipi	
Hemodiyaliz	13(%52)
Periton diyalizi	4 (%16)
Preemptif	7 (%28)
Periton diyalizi+hemodiyaliz	1(%4)
Diyaliz süresi (ay)	72 (1:180)
Diabetes mellitus öyküsü	5 (%20)
Hipertansiyon öyküsü	19(%76)
Koroner arter hastalığı öyküsü	8 (%32)
Hepatit B virüsü öyküsü	0
Hepatit C virüsü öyküsü	0

Veriler ortalama±standart sapma (minimum:maksimum) ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

2. Hastaların nakil bilgileri ve immünolojik profilleri

Böbrek nakli uygulandıktan sonra BKV viremişi gelişmiş olan 25 hastanın, 7'si herhangi bir renal replasman tedavisi almadan böbrek nakli olmuş iken; 13 hasta nakil öncesi dönemde hemodiyaliz tedavisi aldı. 4 hastaya periton diyalizi uygulandı, 1 hastaya ise hem hemodiyaliz hem periton diyalizi uygulandı. 14 hasta canlı vericiden nakil olurken; 11 hastaya kadaverik vericiden böbrek nakli yapıldı. Vericilerin 12'si kadın 13'ü erkek olup, ortalama yaş 48 olarak belirlendi. 25 böbrek naklinin 5'i marjinal donörden yapıldı. 3 hasta tam uyum ile nakil olmuş iken; HLA mismatch sayısı 3'ten fazla olan 8 hasta, PRA oranı >%50 olan 1 hasta, <%50 olup pozitif olan 5 hasta, DSA pozitifliği olan 7 hasta vardı. 25 hastanın 8'inde gecikmiş graft fonksiyonu gelişti (Tablo-6).

Tablo-6: Hastaların nakil bilgileri ve immünolojik profilleri

n=25	
Donör tipi	
Kadavra	11(%44)
Canlı	14(%56)
Donör yaşı (yıl)	48.28±11.88 (25:70)
Donör cinsiyeti	
Kadın	12(%48)
Erkek	13(%52)
Marjinal donör	
Marjinal	5 (%20)
Değil	20(%80)
Gecikmiş graft fonksiyonu	8 (%32)
HLA mismatch	
0	3 (%12)
1-3	14(%56)
>3	8 (%32)
Panel reaktif antikor oranı	
Negatif	19(%76)
<%50	5 (%20)
≥%50	1(%4)
Donör spesifik antikor	
HLA A	6 (%24)
HLA DR	1(%4)
Negatif	18(%72)

Veriler ortalama±standart sapma (minimum:maksimum), medyan (minimum:maksimum) ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

3.Hastaların nakil sonrası dönemdeki immünsüpresif tedavileri

Böbrek nakli sonrasında tüm hastalarda steroid kullanıldı. TAC'ın CsA'dan, mikofenolat sodyumun mikofenolat mofetilden daha fazla tercih edildiği saptandı. İndüksiyon rejimi için daha çok basiliximab tercih edildiği görüldü. Yüksek risk nedeniyle ATG indüksiyon tedavisi almış olan 3 hasta mevcuttu. 4 hastanın nakil sonrası plazmaferez tedavisi aldığı görüldü. Nakil sonrası BKV saptanma süresi ortalama 18 ay olarak hesaplandı. Tedavi değişiminden önce hastaların çoğunda kanda BKV saptandı. Sadece 1 hastada idrarda virüs saptandı (Tablo-7).

Tablo-7: Hastaların immünsüpresif tedavileri ve nakil sonrası BKV bilgileri

n=25	
İndüksiyon tipi	
Basiliximab	22 (%88)
ATG	3 (%12)
AZA öncesi tedavi rejimi	
TAC+myfortic	9 (%36)
TAC+celcept	5 (%20)
CsA+myfortic	5 (%20)
CsA+celcept	5 (%20)
TAC+EVL	1 (%4)
Plazmaferez	4 (%16)
İdame tedavi	
TAC+celcept/myfortic	14 (%56)
CsA+myfortic	10 (%40)
TAC+EVL	1 (%4)
Nakil sonrası BKV saptanma süresi (ay)	18 (5:88)
Kanda BKV kopya	
Pozitif	24 (%96)

Veriler ortalama±standart sapma (minimum:maksimum), medyan (minimum:maksimum) ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

Hastaların nakil sonrası dönemde ve AZA değişikliği sonrası dönemde kullandıkları immünsüpresif ilaçların kan düzeyleri Tablo 8'de verilmiştir. Ayrıca bazı hastalarda CNI (TAC ve CsA) arasında değişiklik yapılmıştır. Bu değişikliğin zamanı ve nedeni de belirtilmiştir.

Tablo-8: Hastaların kullandıkları CNI'ların ilaç düzeyleri

Hasta no	İlaç	1. ay	6. ay	12. ay	AZA değişimi	1. ay	3. ay	6. ay	12. ay
1	TAC	14.1	6.2	11.2	9.4	9.3	9.9	7.3	7.9
2	TAC	11.2	11.1	4.9	5	6.8	5	4.8	3.7
3	TAC	12.2	9.6	10.2	10.1	11.2	10	13.4	6
4	TAC	5.4	11.1	6	7.4	4.7	5.1	5.1	12.1
5	TAC	9.7	9.4	9.4	8.2	6.7	7	5.7	5.6
6	TAC	19.2	8.6	5.9	4	3.8	5	3.7	8.4
7	TAC	6.5	4.7	6.2	5.3	6	3.3	5.1	7
8	TAC	4.8	7.1	6.1	4.1	7	5.1	9.6	7.1
9	TAC	18	9.7	11.2	6.9	6.3	5.3	8.2	5.3
10	TAC	17	9.4	8.7	3.6	4.4	11.2	1.2	-
11	TAC	7.6	-	-	10.3 (5.ay)	10.8	3.8	4	3.9
12	TAC	8.4	8	-	8 (6.ay)	10.1	9.1	7.6	11
13	TAC	6.8	11.4	-	6.3 (9.ay)	7.6	6.8	10.8	8.2
14	CsA→TAC	243.6	151*	3.8	4.8	3.7	4.3	3.5	5
15	CsA	169	151	81.3	139	108	135	84.5	89.5
16	CsA	226.4	123	92	130	75	73	136	84
17	CsA	242.7	127.6	150.1	58	243	181	202	59
18	CsA	148.8	193	122	124	97.9	103	123	145
19	CsA	242.7	73.8	94.1	119	127	54.5	53.2	100
20	CsA	387	151	136	58.4	31.7	60.4	76.9	111
21	CsA	159	-	-	-	-	-	-	76.8
22	CsA	197	-	-	110.7 (5.ay)	103	54	67	108
23	TAC→CsA	16.2*	128	135.6	74.9	95.1	73.3	92.5	130
24	TAC→CsA	9	6.3	-	8.1 (7.ay)*	153	162	185	158
25	TAC→CsA	12.7*	166	-	172.5 (8.ay)	175	199	135	88.6

*CNI değişimi (CsA→TAC veya TAC→CsA). CNI değişikliği nedenleri: 14. hastada kozmetik, 23. hastada de-novo diabetes mellitus, 24. hastada BK viremi ve 25. hastada nörotoksitesi (tremor) nedeniyle tedavi değiştirildi.

4.BKV viremi değerleri izlem sonuçları

BKV viremi gelişen 25 hastanın takiplerinde 1. ayda 13 hastanın kopya sayısı negatifleşti, diğer hastalar kontrole gelmedi. 2. ayda toplam 20 hastanın kopya sayısı negatifleşti, 1 hastanın pozitif değeri mevcuttu. 3. ayda toplam kopya sayısı negatifleşen hasta sayısı 21'e ulaşırken 2 hastanın pozitif değeri mevcuttu. 6. ayda 23 hastanın kopya sayısı negatife ulaştı, viremi olan 2 hastanın kontrol değerleri gerileme eğilimindeydi. 12. ayda viremi olan iki hastanın biri negatifleşirken diğer hasta kontrole gelmemişti. Kontrole gelen hastaların o dönemde bakılmış olan kan BKV durumları tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: BKV viremi değerleri

n=25	
BK 1. Ay	
Negatif	13 (%52)
BK 2. Ay	
Pozitif	2 (%8)
Negatif	7 (%28)
BK 3. Ay	
Pozitif	2 (%8)
Negatif	7 (%28)
BK 4. Ay	
Negatif	1 (%4)
BK 6. Ay	
Pozitif	2 (%8)
Negatif	8 (%32)
BK 12. Ay	
Pozitif	1 (%4)
Negatif	11 (%44)

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir.

5.Böbrek fonksiyonlarının zamana bağlı olarak karşılaştırılması

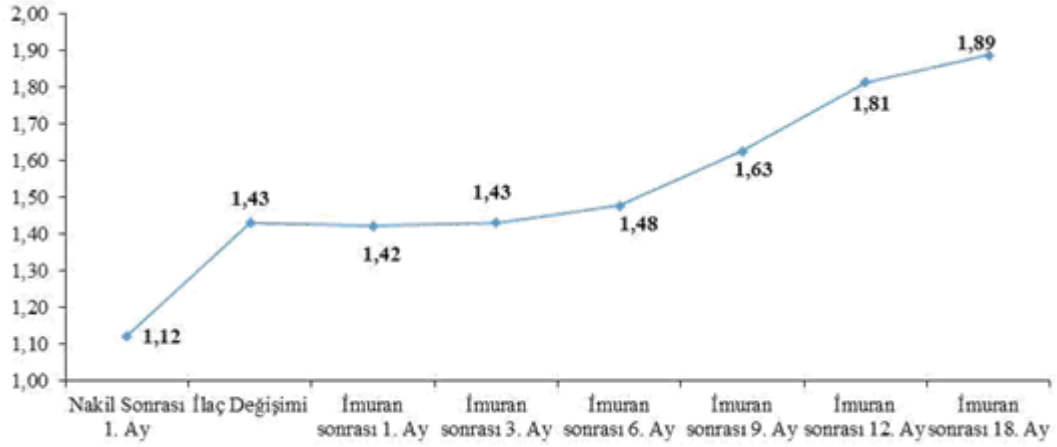
BKV viremisinin saptandığı ilaç değişimi sırasında ölçülen ortalama serum kreatinin düzeyi, nakil sonrası 1. ay düzeyine göre artmış olarak değerlendirildi. İlaç değişiminde ölçülen kreatinin düzeyi ile AZA sonrası 1, 3, 6, 9, 12 ve 18. aylarda ölçülen ortalama kreatinin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-10) (Şekil-1).

Tablo-10: Kreatinin ölçümlerinin zamana bağlı değerlerinin karşılaştırılması

Kreatinin	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p-değeri
Nakil sonrası 1. ay	1.13±0.35		
→ İlaç değişimi	(0.65:2.14)	1.43±0.56 (0:2.80)	0.022 ^a
İlaç değişimi→ 1.ay	1.43±0.56 (0:2.80)	1.42±0.58 (0:3)	0.477 ^a
İlaç değişimi→ 3.ay	1.43±0.56 (0:2.80)	1.43±0.54 (0.50:2.60)	0.996 ^a
İlaç değişimi→ 6.ay	1.43±0.56 (0:2.80)	1.48±0.74 (0.60:3.90)	0.660 ^a
İlaç değişimi→ 9.ay	1.43±0.56 (0:2.80)	1.63±1.01 (0.70:5.10)	0.279 ^a
İlaç değişimi→ 12.ay	1.43±0.56 (0:2.80)	1.81±0.35 (0.50:5.92)	0.103 ^a
İlaç değişimi→ 18.Ay	1.43±0.56 (0:2.80)	1.89±1.88 (0:8)	0.172 ^a

Veriler ortalama±standart sapma (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Bağımlı örneklem için t- testi



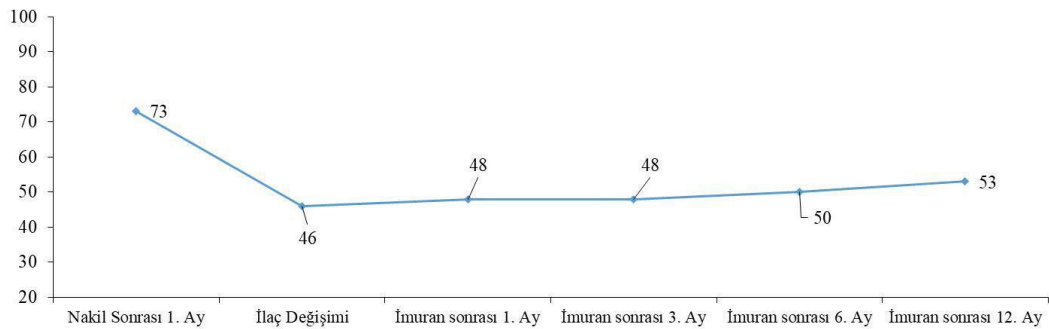
Şekil-1: Kreatinin ölçümlerinin zamana göre değişimi

İlaç değişimi sırasında ölçülen medyan GFH düzeyinde, nakil sonrası 1. ay düzeyine göre azalma gözlemlendi. Birinci ayda ölçülen medyan GFH düzeyinde ilaç değişimi sırasında ölçülen GFH düzeyine göre artış gözlemlendi. AZA sonrası 6. ayda ölçülen GFH düzeyinde ilaç değişimi sırasında ölçülen GFH düzeyine göre artış gözlemlendi. İlaç değişiminde ölçülen GFHR düzeyi ile 3 ve 12. ayda ölçülen medyan GFH düzeyleri arasında fark yoktu (Tablo-11) (Şekil-2).

Tablo-11: GFH ölçümlerinin zamana bağlı değerlerinin karşılaştırılması

GFH	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p-değeri
Nakil sonrası 1. ay			
→ İlaç değişimi	73 (33:108)	46 (25:111)	<0.001 ^b
İlaç değişimi→ 1.ay	46 (25:111)	48 (18:113)	0.027 ^b
İlaç değişimi→ 3.ay	46 (25:111)	48 (19:113)	0.072 ^b
İlaç değişimi→ 6.ay	46 (25:111)	50 (13:113)	0.014 ^b
İlaç değişimi→ 12.ay	46 (25:111)	53 (9:135)	0.211 ^b

b: Wilcoxon işaretli sıra testi



Şekil-2: GFH ölçümlerinin zamana göre değişimi

6.Tedavi protokolü değişiminden sonra zamana bağlı karşılaştırma (yan etki profili)

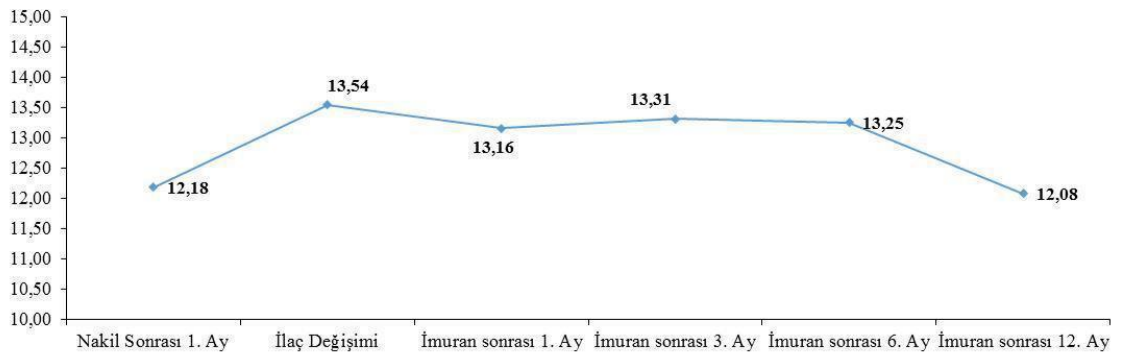
İlaç değişimi sırasında ölçülen ortalama hemoglobin düzeyi, nakil sonrası 1.ay düzeyine göre yükseldi. AZA sonrası 1. ayda ölçülen ortalama hemoglobin düzeyinde ilaç değişimi sırasında ölçülen ortalama hemoglobin düzeyine göre azalma gözlemlendi. AZA sonrası 12. ayda ölçülen ortalama hemoglobin düzeyinde ilaç değişimi sırasında ölçülen ortalama hemoglobin düzeyine göre azalma oldu. İlaç değişiminde ölçülen hemoglobin düzeyi ile AZA sonrası 3 ve 6. ayda ölçülen ortalama hemoglobin düzeyleri arasında fark yoktu (Tablo-12) (Şekil-3).

Tablo-12: Hemoglobin ölçümlerinin zamana bağlı değerlerinin karşılaştırılması

Hemoglobin	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p-değeri
Nakil sonrası 1. ay			
→ İlaç değişimi	12.18±1.53 (9.39:14.50)	13.54±1.64 (10.50:18.20)	0.005 ^a
İlaç değişimi→ 1.ay	13.54±1.64 (10.50:18.20)	13.16±1.45 (10.40:16.10)	0.041 ^a
İlaç değişimi→ 3.ay	13.54±1.64 (10.50:18.20)	13.31±1.98 (7.95:16.70)	0.535 ^a
İlaç değişimi→ 6.ay	13.54±1.64 (10.50:18.20)	13.25±1.74 (10.60:16.50)	0.373 ^a
İlaç değişimi→ 12.ay	13.54±1.64 (10.50:18.20)	12.08±3.25 (0:15.90)	0.025 ^a

Veriler ortalama±standart sapma (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Bağımlı örneklem için t testi



Şekil-3: Hemoglobin ölçümlerinin zamana göre değişimi

AZA sonrası 3. ayda ölçülen medyan lökosit düzeyinde ilaç değişimi sırasında ölçülen lökosit düzeyine göre azalma gözlenmiştir. İlaç değişiminde ölçülen lökosit düzeyi ile AZA sonrası 1, 6 ve 12. ayda ölçülen medyan lökosit

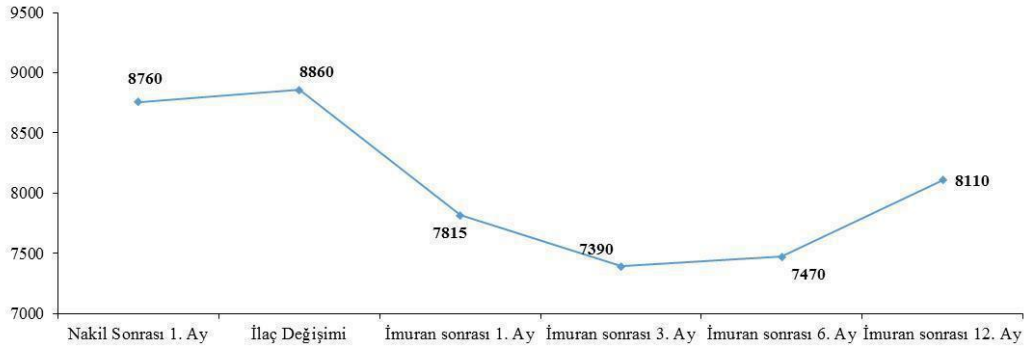
düzeyleri arasında fark yoktu (Tablo-13) (Şekil-4). İlaç değişimi sırasında ölçülen ortalama nötrofil düzeyinde, nakil sonrası 1. ay düzeyine göre azalma gözlemlendi. İlaç değişiminde ölçülen nötrofil düzeyi ile AZA sonrası 1, 3, 6 ve 12. ayda ölçülen ortalama nötrofil düzeyleri arasında fark yoktu (Tablo-14) (Şekil-5).

Tablo-13: Lökosit ölçümlerinin zamana bağlı değerlerinin karşılaştırılması

Lökosit	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p-değeri
Nakil sonrası 1. ay			
→ İlaç değişimi	8760 (4540:16200)	8860 (5940:13200)	0.581 ^b
İlaç değişimi→ 1.ay	8860 (5940:13200)	7815 (5440:14000)	0.061 ^b
İlaç değişimi→ 3.ay	8860 (5940:13200)	7390 (5190:12600)	0.011^b
İlaç değişimi→ 6.ay	8860 (5940:13200)	7470 (4060:16000)	0.122 ^b
İlaç değişimi→ 12.ay	8860 (5940:13200)	8110 (1980:21500)	0.319 ^b

Veriler medyan (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

b: Wilcoxon işaretli sıra testi



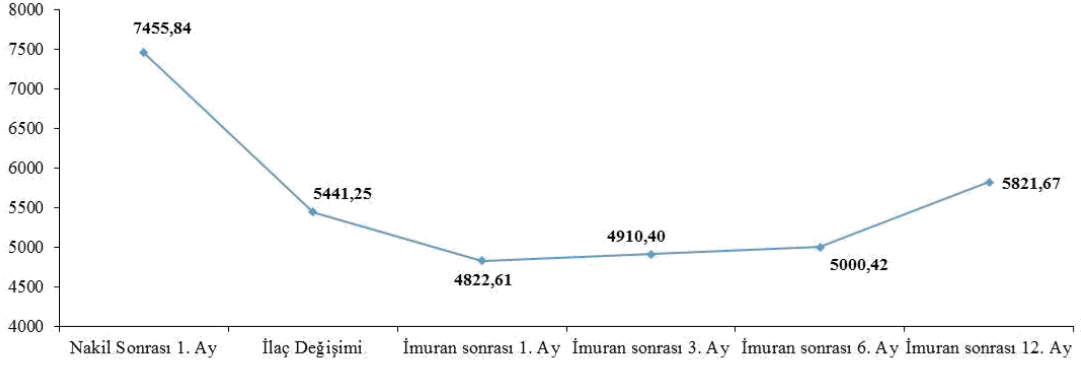
Şekil-4: Lökosit ölçümlerinin zamana göre değişimi

Tablo-14: Nötrofil ölçümlerinin zamana bağlı değerlerinin karşılaştırılması

Nötrofil	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p-değeri
Nakil sonrası 1. ay	7455.83±2777.81	5441.25±1885.79	0.009^a
→ İlaç değişimi	(3300:14820)	(2550:9030)	
İlaç değişimi→ 1.ay	5441.25±1885.79	4822.61±1545.15	0.130 ^a
	(2550:9030)	(2640:8970)	
İlaç değişimi→ 3.ay	5441.25±1885.79	4910.40±1818.96	0.147 ^a
	(2550:9030)	(2160:8440)	
İlaç değişimi→ 6.ay	5441.25±1885.79	5000.41±2423.63	0.371 ^a
	(2550:9030)	(1930:11800)	
İlaç değişimi→ 12.ay	5441.25±1885.79	5821.67±3872.17	0.684 ^a
	(2550:9030)	(1170:20500)	

Veriler ortalama±standart sapma (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Bağımlı örneklem için t testi



Şekil-5: Nötrofil ölçümlerinin zamana göre değişimi

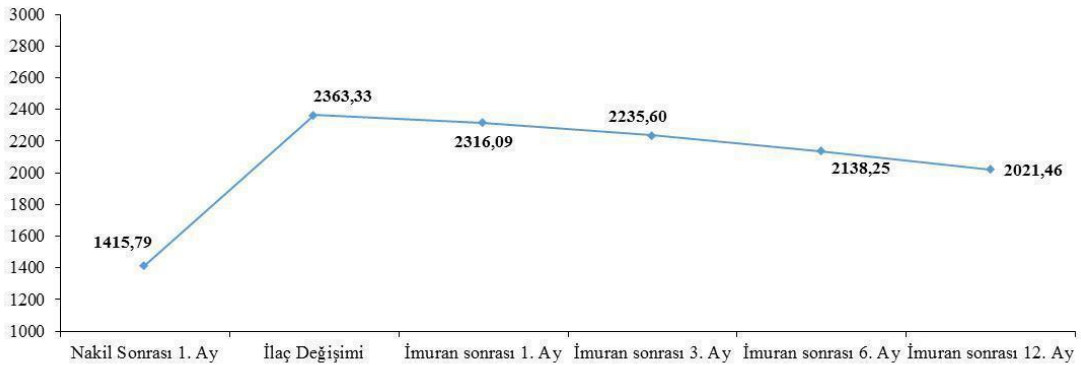
İlaç değişimi sırasında ölçülen ortalama lenfosit düzeyinde, nakil sonrası 1. ay düzeyine göre artış gözlemlendi. İlaç değişiminde ölçülen lenfosit düzeyi ile AZA sonrası 1, 3, 6 ve 12. ayda ölçülen ortalama lenfosit düzeyleri arasında fark yoktu (Tablo-15) (Şekil-6).

Tablo-15: Lenfosit ölçümlerinin zamana bağlı değerlerinin karşılaştırılması

Lenfosit	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p-değeri
Nakil sonrası 1. ay → İlaç değişimi	1415.79±692.08 (227:2850)	2363.33±825.66 (1140:4050)	<0.001 ^a
İlaç değişimi→ 1.ay	2363.33±825.66 (1140:4050)	2316.09±809.85 (1140:4020)	0.606 ^a
İlaç değişimi→ 3.ay	2363.33±825.66 (1140:4050)	2235.60±815.70 (960:3660)	0.310 ^a
İlaç değişimi→ 6.ay	2363.33±825.66 (1140:4050)	2138.25±754.15 (918:3660)	0.062 ^a
İlaç değişimi→ 12.ay	2363.33±825.66 (1140:4050)	2021.46±1007.56 (616:4630)	0.054 ^a

Veriler ortalama±standart sapma (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Bağımlı örneklem için t testi



Şekil-6: Lenfosit ölçümlerinin zamana göre değişimi

Naklin 1. ayında ölçülen medyan idrar albümin atılım düzeyi ile ilaç değişimi sırasında ölçülen idrar albümin atılım düzeyi arasında fark yoktu. İlaç değişiminde ölçülen idrar albümin atılım düzeyi ile AZA sonrası 1, 3, 6 ve 12. ayda ölçülen idrar albümin atılım düzeyleri arasında fark yoktu (Tablo-16).

Tablo-16: İdrar albümin atılım ölçümlerinin zamana bağlı değerlerinin karşılaştırılması

İdrar albümin atılımı	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p-değeri
Nakil sonrası 1. ay			
→ İlaç değişimi	0 (0:200)	0 (0:500)	1.00 ^b
İlaç değişimi→ 1.ay	0 (0:500)	0 (0:500)	0.317 ^b
İlaç değişimi→ 3.ay	0 (0:500)	0 (0:500)	0.317 ^b
İlaç değişimi→ 6.ay	0 (0:500)	0 (0:200)	0.180 ^b
İlaç değişimi→ 12.ay	0 (0:500)	0 (0:500)	0.180 ^b

b: Wilcoxon işaretli sıra testi

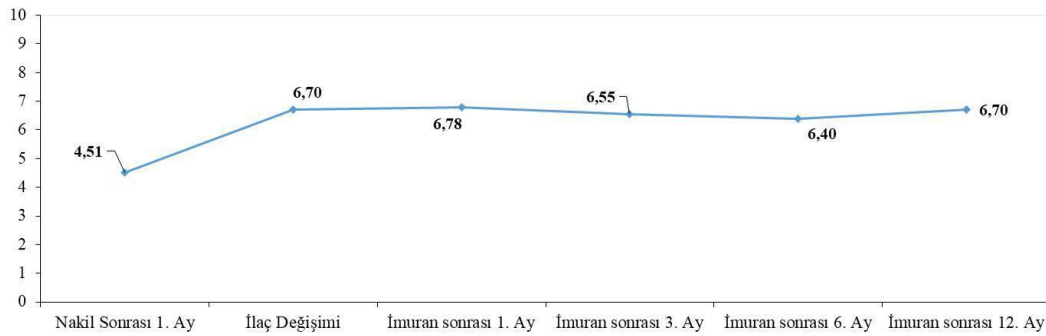
İlaç değişimi sırasında ölçülen ortalama ürik asit düzeyinde, nakil sonrası 1. ay düzeyine göre artış gözlemlendi. İlaç değişiminde ölçülen ürik asit düzeyi ile AZA sonrası 1, 3, 6 ve 12. ayda ölçülen ortalama ürik asit düzeyleri arasında fark yoktu (Tablo-17) (Şekil-7).

Tablo-17: Ürik Asit ölçümlerinin zamana bağlı değerlerinin karşılaştırılması

Ürik asit	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p-değeri
Nakil sonrası 1. ay			
→ İlaç değişimi	4.51±0.89 (2.70:6)	6.70±1.78 (4.30:11.40)	0.001 ^a
İlaç değişimi→ 1.ay	6.70±1.78 (4.30:11.40)	6.78±1.47 (4.10:9.50)	0.338 ^a
İlaç değişimi→ 3.ay	6.70±1.78 (4.30:11.40)	6.55±1.92 (4:9.10)	0.769 ^a
İlaç değişimi→ 6.ay	6.70±1.78 (4.30:11.40)	6.39±1.80 (3.90:9.90)	0.456 ^a
İlaç değişimi→ 12.ay	6.70±1.78 (4.30:11.40)	6.77±1.68 (4.10:10.60)	0.828 ^a

Veriler ortalama±standart sapma (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Bağımlı örneklem için t testi



Şekil-7: Ürik asit ölçümlerinin zamana göre değişimi

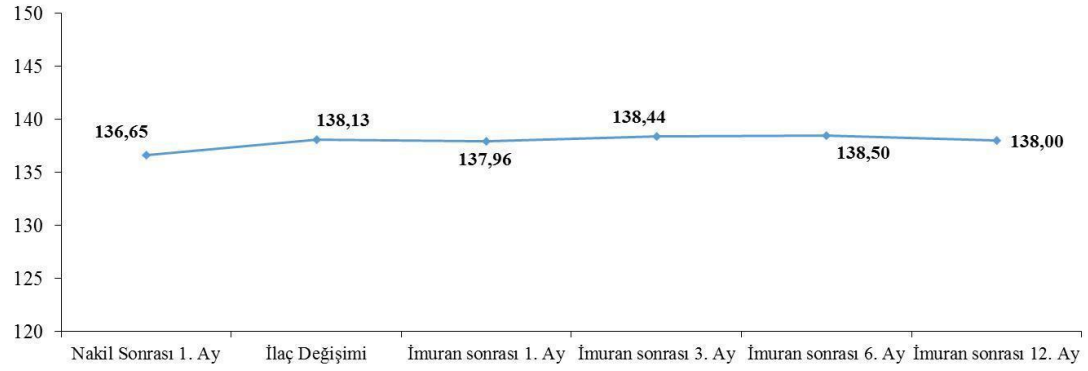
İlaç değişimi sırasında ölçülen ortalama sodyum düzeyinde, nakil sonrası 1. ay düzeyine göre artış gözlemlendi. İlaç değişiminde ölçülen sodyum düzeyi ile AZA sonrası 1, 3, 6 ve 12. ayda ölçülen ortalama sodyum düzeyleri arasında fark yoktu (Tablo-18) (Şekil-8).

Tablo-18: Sodyum ölçümlerinin zamana bağlı değerlerinin karşılaştırılması

Sodyum	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p-değeri
Nakil sonrası 1. ay			
→ İlaç değişimi	136.65±3.39 (126:141)	138.13±3.13 (129:143)	0.044^a
İlaç değişimi→ 1.ay	138.13±3.13 (129:143)	137.96±2.23 (133:142)	0.939 ^a
İlaç değişimi→ 3.ay	138.13±3.13 (129:143)	138.44±2.86 (127:142)	0.736 ^a
İlaç değişimi→ 6.ay	138.13±3.13 (129:143)	138.50±2.49 (134:143)	0.547 ^a
İlaç değişimi→ 12.ay	138.13±3.13 (129:143)	138±3.59 (125:143)	0.896 ^a

Veriler ortalama±standart sapma (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Bağımlı örneklem için t testi



Şekil-8: Sodyum ölçümlerinin zamana göre değişimi

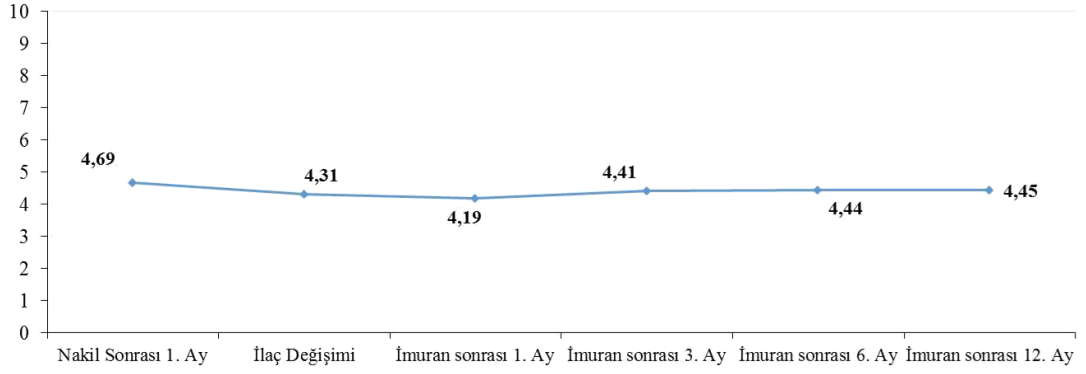
Nakil sonrası 1. ayda ölçülen ortalama potasyum düzeyi ile ilaç değişimi sırasında ölçülen potasyum düzeyi arasında fark yoktu. İlaç değişiminde ölçülen potasyum düzeyi ile AZA sonrası 1, 3, 6 ve 12. ayda ölçülen potasyum düzeyleri arasında fark yoktu (Tablo-19) (Şekil-9).

Tablo-19: Potasyum ölçümlerinin zamana bağlı değerlerinin karşılaştırılması

Potasyum	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p-değeri
Nakil sonrası 1. ay			
→ İlaç değişimi	4.69±0.54 (3.90:5.70)	4.31±1.02 (0:5.65)	0.084 ^a
İlaç değişimi→ 1.ay	4.31±1.02 (0:5.65)	4.19±1.01 (0:5.20)	0.223 ^a
İlaç değişimi→ 3.ay	4.31±1.02 (0:5.65)	4.41±0.37 (3.70:4.96)	0.622 ^a
İlaç değişimi→ 6.ay	4.31±1.02 (0:5.65)	4.44±0.47 (3.31:5.16)	0.654 ^a
İlaç değişimi→ 12.ay	4.31±1.02 (0:5.65)	4.45±0.58 (3.49:5.50)	0.741 ^a

Veriler ortalama±standart sapma (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Bağımlı örneklem için t testi



Şekil-9: Potasyum ölçümlerinin zamana göre değişimi

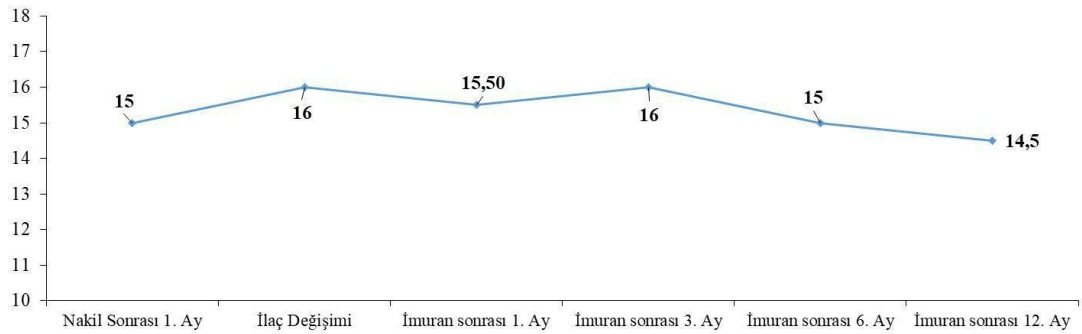
Nakil sonrası 1. ayda ölçülen AST düzeyi ile ilaç değişimi sırasında ölçülen AST düzeyi arasında fark yoktu. AZA sonrası 6. ayda ölçülen medyan AST düzeyinde, ilaç değişimi sırasında ölçülen AST düzeyine göre azalma gözlemlendi. İlaç değişiminde ölçülen AST düzeyi ile AZA sonrası 1, 3 ve 12. ayda ölçülen AST düzeyleri arasında fark yoktu (Tablo-20) (Şekil-10).

Tablo-20: AST ölçümlerinin zamana bağlı değerlerinin karşılaştırılması

AST	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p-değeri
Nakil sonrası 1. ay			
→ İlaç değişimi	15 (11:33)	16 (10:29)	0.638 ^b
İlaç değişimi → 1.ay	16 (10:29)	15.50 (9:44)	0.357 ^b
İlaç değişimi → 3.ay	16 (10:29)	16 (9:23)	0.117 ^b
İlaç değişimi → 6.ay	16 (10:29)	15 (10:25)	0.006^b
İlaç değişimi → 12.ay	16 (10:29)	14.50 (11:93)	0.122 ^b

Veriler medyan (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

b: Wilcoxon işaretli sıra testi



Şekil-10: AST ölçümlerinin zamana göre değişimi

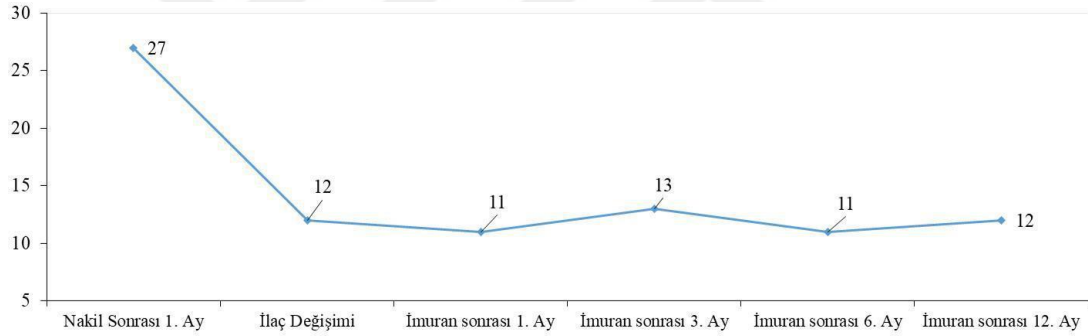
İlaç değişimi sırasında ölçülen medyan ALT düzeyinde, nakil sonrası 1. ay düzeyine göre azalma gözlemlendi. AZA başladıktan sonra 6. ayda ölçülen medyan ALT düzeyinde, ilaç değişiminde ölçülen ALT düzeyine göre azalma gözlemlendi. İlaç değişiminde ölçülen ALT düzeyi ile AZA sonrası 1, 3 ve 12. ayda ölçülen ALT düzeyleri arasında fark yoktu (Tablo-21) (Şekil-11).

Tablo-21: ALT ölçümlerinin zamana bağlı değerlerinin karşılaştırılması

ALT	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p-değeri
Nakil sonrası 1. ay			
→ İlaç değişimi	27 (11:153)	12 (6:61)	<0.001 ^b
İlaç değişimi → 1.ay	12 (6:61)	11 (6:108)	0.547 ^D
İlaç değişimi → 3.ay	12 (6:61)	13 (6:36)	0.628 ^D
İlaç değişimi → 6.ay	12 (6:61)	11 (0:39)	0.006 ^D
İlaç değişimi → 12.ay	12 (6:61)	12 (6:74)	0.126 ^D

Veriler medyan (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

b: Wilcoxon işaretli sıra testi



Şekil-11: ALT ölçümlerinin zamana göre değişimi

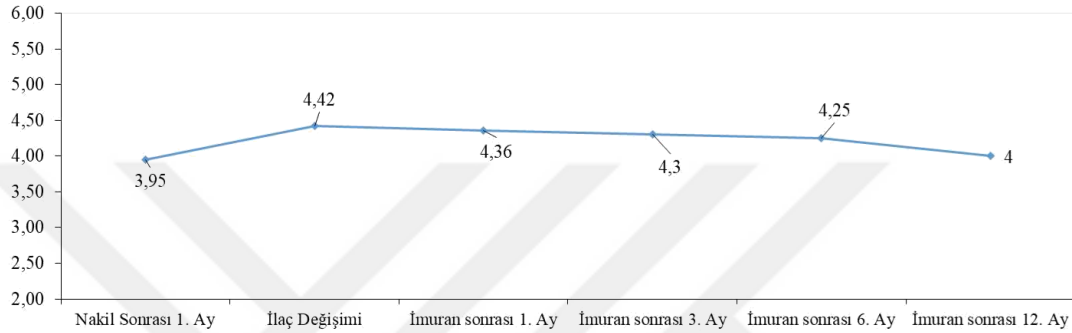
İlaç değişimi sırasında ölçülen ortalama albümin düzeyinde, nakil sonrası 1. ay düzeyine göre artış gözlemlendi. AZA sonrası 3. ayda ölçülen ortalama albümin düzeyinde, ilaç değişimi sırasında ölçülen albümin düzeyine göre azalma gözlemlendi. AZA sonrası 12. ayda ölçülen ortalama albümin düzeyinde, ilaç değişimi sırasında ölçülen albümin düzeyine göre azalma gözlemlendi. İlaç değişiminde ölçülen albümin düzeyi ile AZA sonrası 1 ve 6. ayda ölçülen albümin düzeyleri arasında fark yoktu (Tablo-22) (Şekil-12).

Tablo-22: Albümin ölçümlerinin zamana bağlı değerlerinin karşılaştırılması

Albümin	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p-değeri
Nakil sonrası 1. ay			
→ İlaç değişimi	3.95±0.47 (2.60:4.60)	4.42±0.30 (3.90:5.10)	0.003^a
İlaç değişimi→ 1.ay	4.42±0.30 (3.90:5.10)	4.36±0.29 (4:4.90)	0.201 ^a
İlaç değişimi→ 3.ay	4.42±0.30 (3.90:5.10)	4.30±0.23 (3.80:4.70)	0.001^a
İlaç değişimi→ 6.ay	4.42±0.30 (3.90:5.10)	4.25±0.34 (3.40:4.90)	0.091 ^a
İlaç değişimi→ 12.ay	4.42±0.30 (3.90:5.10)	4±0.52 (2.30:4.70)	0.011^a

Veriler ortalama±standart sapma (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Bağımlı örneklem için t testi



Şekil-12: Albümin ölçümlerinin zamana göre değişimi

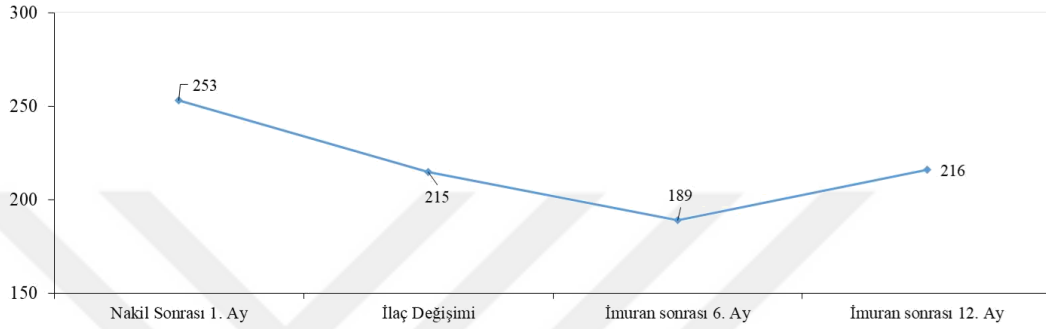
İlaç değişimi sırasında ölçülen medyan total kolesterol düzeyi ile nakil sonrası 1. ay düzeyi arasında fark yoktu. İlaç değişiminde ölçülen total kolesterol düzeyi ile AZA sonrası 6. ve 12. ayda ölçülen total kolesterol düzeyleri arasında fark yoktu. Total kolesterol ölçümlerinin diğer zaman dilimlerindeki ölçümleri için veri sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel karşılaştırmalar yapılamadı (Tablo-23) (Şekil-13). AZA sonrası 12. ayda ölçülen medyan trigliserid düzeyi, ilaç değişimi sırasında ölçülen trigliserid düzeyine göre artış gösterdi. İlaç değişiminde ölçülen trigliserid düzeyi ile AZA sonrası 6. ayda ölçülen trigliserid düzeyi arasında fark yoktu. Trigliserid ölçümlerinin diğer zaman dilimlerindeki ölçümleri için veri sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel karşılaştırmalar yapılamadı (Tablo-24) (Şekil-14).

Tablo-23: Total kolesterol ölçümlerinin zamana bağlı değerlerinin karşılaştırılması

Total Kolesterol	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p-değeri
Nakil sonrası 1. ay			
→ İlaç değişimi	253 (156:296)	215 (145:235)	0.180 ^b
İlaç değişimi→ 6. ay	215 (145:235)	189 (134:314)	0.180 ^D
İlaç değişimi→ 12. ay	215 (145:235)	216 (146:269)	0.078 ^D

Veriler medyan (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

b: Wilcoxon işaretli sıra testi



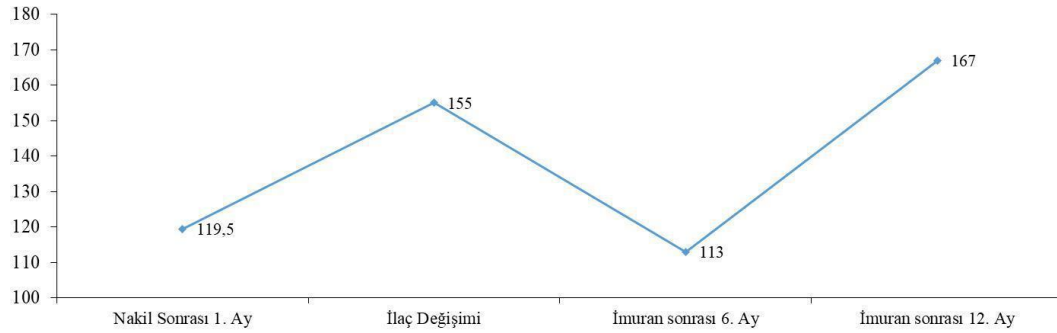
Şekil-13: Total kolesterol ölçümlerinin zamana göre değişimi

Tablo-24: Trigliserid ölçümlerinin zamana bağlı değerlerinin karşılaştırılması

Trigliserid	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p-değeri
Nakil sonrası 1. ay			
→ İlaç değişimi	119.50 (84:174)	155 (84:356)	0.109 ^b
İlaç değişimi→ 6. ay	155 (84:356)	113 (44:235)	0.109 ^D
İlaç değişimi→ 12. ay	155 (84:356)	167 (68:319)	0.043 ^D

Veriler medyan (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

b: Wilcoxon işaretli sıra testi



Şekil-14: Trigliserid ölçümlerinin zamana göre değişimi

İlaç değişimi sırasında ölçülen medyan HDL kolesterol düzeyi ile, nakil sonrası 1. ay düzeyi arasında fark yoktu. İlaç değişiminde ölçülen HDL kolesterol düzeyi ile AZA sonrası 6. ve 12. ayda ölçülen HDL kolesterol

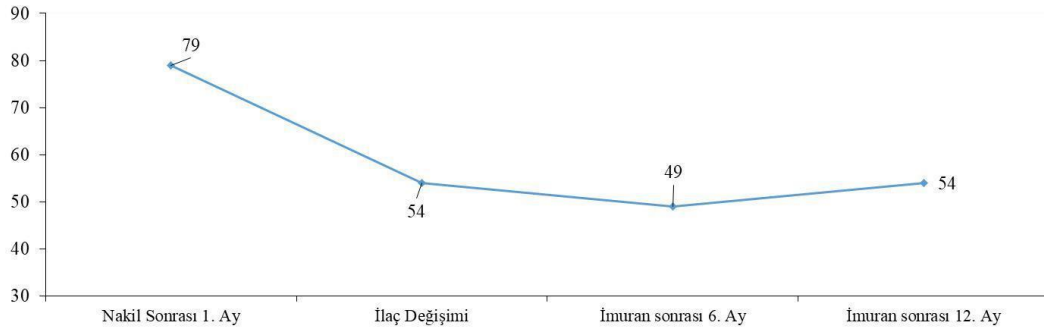
düzeyleri arasında fark yoktu. HDL kolesterol ölçümlerinin diğer zaman dilimlerindeki ölçümleri için veri sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel karşılaştırmalar yapılamadı (Tablo-25) (Şekil-15). İlaç değişimi sırasında ölçülen medyan LDL kolesterol düzeyi ile, naklin 1. ayındaki düzeyi arasında fark yoktu. İlaç değişiminde ölçülen LDL kolesterol düzeyi ile AZA sonrası 6. ve 12. ayda ölçülen LDL düzeyleri arasında fark yoktu. LDL kolesterol ölçümlerinin diğer zaman dilimlerindeki ölçümlerinde veri sayısının yetersizliğinden dolayı istatistiksel karşılaştırmalar yapılamadı (Tablo-26) (Şekil-16).

Tablo-25: HDL kolesterol ölçümlerinin zamana bağlı değerlerinin karşılaştırılması

HDL kolesterol	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p-değeri
Nakil sonrası 1.ay → İlaç değişimi	79 (57:112)	54 (26:73)	0.180 ^b
İlaç değişimi→ 6.ay	54 (26:73)	49 (31:65)	0.109 ^b
İlaç değişimi→ 12.ay	54 (26:73)	54 (28:67)	0.686 ^b

Veriler medyan (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

b: Wilcoxon işaretli sıra testi



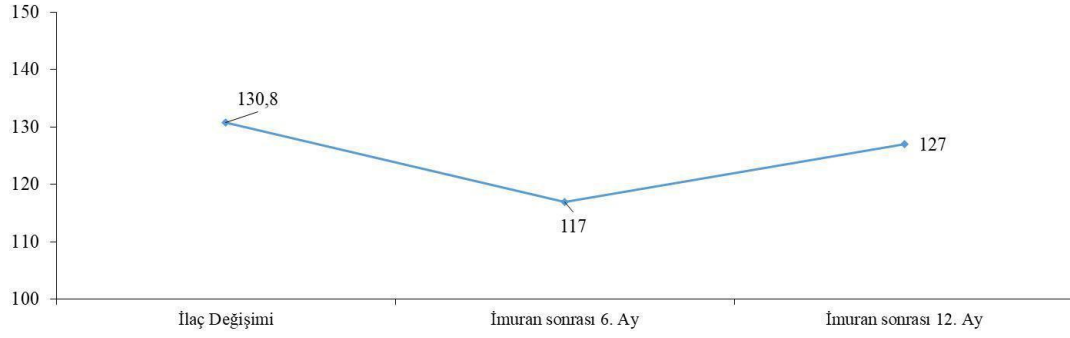
Şekil-15: HDL kolesterol ölçümlerinin zamana göre değişimi

Tablo-26: LDL kolesterol ölçümlerinin zamana bağlı değerlerinin karşılaştırılması

LDL kolesterol	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p-değeri
İlaç değişimi→ 6.ay	130.80 (63.80:152)	117 (60.20:224)	1.00 ^b
İlaç değişimi→ 12.ay	117 (60.20:224)	124 (86:153)	0.715 ^b

Veriler medyan (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

b: Wilcoxon işaretli sıra testi



Şekil-16: LDL kolesterol ölçümlerinin zamana göre değişimi

Hastaların izlem süresi boyunca olan kan basıncı ölçüm değerleri tablo 27’de verilmiştir.

Tablo-27: Hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçüm değerlerinin (mmHg) zamana göre değişimi

Hasta no	1. ay	6. ay	12. ay	AZA değişimi	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay
1	150/90	140/80	130/80	yok	120/80	140/80	130/80	150/90
2	130/80	130/80	130/80	130/80-5.ay	100/60	100/60	120/80	120/80
3	130/80	120/80	120/80	110/70	100/60	100/60	120/70	110/80
4	130/80	120/80	100/60	110/70	100/60	120/70	120/80	140/90
5	120/80	140/80	130/90	120/60	120/80	110/70	120/80	130/80
6	120/80	120/80	120/80	110/70-9.ay	110/70	120/80	110/75	120/80
7	115/75	120/80	110/70	120/80	115/75	120/60	110/70	120/80
8	120/75	120/80	130/80	130/70	140/80	140/90	130/70	110/70
9	110/70	120/80	140/80	140/80	120/80	120/70	130/80	110/70
10	120/80	120/80	110/70	110/70	130/80	140/80	120/80	110/70
11	130/85	130/80	150/90	130/80	120/70	120/70	120/70	110/80
12	110/60	120/70	110/70	120/80	110/70	135/85	120/70	120/80
13	130/80	160/70	160/80	160/100-7.ay	190/110	170/100	120/80	140/75
14	120/70	120/70	120/70	120/80-8.ay	100/60	125/75	100/60	130/80
15	110/70	120/80	135/85	120/80	110/70	120/80	120/80	170/90
16	110/70	160/90	140/80	155/94	100/60	120/80	140/85	130/90
17	130/70	130/70	130/70	120/80-5.ay	90/70	110/70	120/80	110/70
18	130/80	120/80	130/80	120/70	120/80	145/80	130/80	120/80
19	120/90	130/80	120/70	170/120	150/100	140/100	160/90	150/80
20	140/80	120/80	130/70	150/80	130/80	120/70	110/70	120/80
21	120/80	110/70	140/80	120/80	100/70	130/70	120/70	130/70
22	160/90	120/60	120/80	120/80	130/70	120/80	120/80	120/70
23	110/70	120/80	130/80	120/70	120/80	130/80	120/80	102/60
24	120/80	120/80	120/80	120/80-6.ay	110/70	125/90	120/80	110/70
25	120/80	110/70	120/80	115/75	100/70	110/80	120/80	115/70

7.Tedavi değişikliği sonrası yan etki durumu

ALT üst sınırı kadınlar için 22 U/L, erkekler için 29 U/L olarak; ürik asit üst sınırı kadınlar için 6 mg/dL erkekler için 7 mg/dL olarak alınmıştır. Hiperlipidemi için total kolesterol >200 mg/dL, trigliserid >150 mg/dL, LDL kolesterol >130 mg/dL olması sınır olarak belirlendi.

Nakilin 1. ayında 12 hastada karaciğer enzim yüksekliği var iken; naklin 6. ayında 6, 12. ayında 1, ilaç değişiminde 3, ilaç değişiminin 1. ayında 3, 3. ayında 3, 6. ayında 1, 12. ayında ise 2 hastada yükseklik saptandı. Lökopeniye ilaç değişiminin 12. ayındaki 1 hasta dışında rastlanmadı. Hiperlipidemi için veri sayısı az olmakla birlikte naklin 1. ayında 4, 6. ayında 3, 12. ayında 1, ilaç değişiminde 6, değişimin 1. ayında 1, 3. ayında 5, 6. ayında 3, 12. ayında 4 hastada saptandı. Hiperpotasemi nakilin 1. ayında 2, 6. ayında 2, ilaç değişimi sırasında 1, değişimin 12. ayında 1 adet hastada mevcuttu, diğer aylarda yoktu. Hiperürisemi naklin 1. ayında görülmez iken; 6. ayında 5, 12. ayında 8, ilaç değişiminde 12, değişimin 1. ayında 12, 3. ayında 11, 6. ayında 9, 12. ayında 12 hastada saptandı.

Sık tekrarlayan enfeksiyon 5 hastada saptandı. Hastalardan biri 6 kez idrar yolu enfeksiyonu ve 3 kez gastroenterit; biri 3 kez idrar yolu enfeksiyonu ve 1 kez gastroenterit; biri 7 kez idrar yolu enfeksiyonu; biri 4 kez idrar yolu enfeksiyonu, 2 kez gastroenterit ve 1 kez CMV enfeksiyonu ve diğeri de 6 kez idrar yolu enfeksiyonu ve 1 kez kriptik tonsillit nedeniyle hastaneye yatırılmıştır. CMV enfeksiyon öyküsü toplam 6 hastada mevcuttu. Takipleri süresince ilaç ilişkili olarak değerlendirilebilecek yan etki gelişen hastaların sayıları tarihlerine göre Tablo 28'de belirtildi.

Tablo-28: İlaç yan etki profili (aylara göre yan etki görülen kişi sayısı)

	1. ay	6. ay	12.ay	AZA değişimi	1. ay	3. ay	6. ay	12. ay
Hepatotoksisite	12	6	1	3	3	3	1	2
Lökopeni	-	-	-	-	-	-	-	1
Hiperlipidemi	4	3	1	6	1	5	3	4
Hiperpotasemi	2	2	-	1	-	-	-	1
Hiperürisemi	-	5	8	12	12	11	9	12
Hipoalbüminemi	1	-	-	-	-	-	-	3

8. Graft biyopsileri

7 hastaya red şüphesi ile böbrek biyopsisi yapılmış olup, birisi BK viremisinden 6 ay önce, ikisi viremi saptandığı sırada, ikisi viremi sonrası 6. ayda ve ikisi ise viremiden sonraki 12. ayda yapılmıştır.

Biyopsilerden biri BKVN olarak yorumlanmıştır. Bu hastanın böbrek biyopsisinde 9 adet glomerülün kapiller lümenleri açık, bazal membranları normal görünümde, odaklar halinde yoğunlaşan hafif mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu olup, iltihabi infiltrat az sayıda tübül epitel hücresi infiltre etmiştir. Bazı tübül epitel hücrelerinde irileşme, nükleol belirginliği ve intranükleer inklüzyon tarzında değişiklikler saptanmıştır, az sayıda peritübüler kapillerlerde genişleme ve lümenlerinde lenfosit varlığı dikkati çekmiştir ayrıca immünohistokimyasında SV40 (+) pozitif. Birinin böbrek biyopsisi renal medulla olarak sonuçlanmış, bir diğerinin böbrek biyopsisinde red düşünülmemiştir. Kalan 4 hastanın ikisinde bazı glomerüllerde kapiller lümenlerde fibrin trombüsleri izlenmiş, odaklar halinde ödem ve mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu mevcut iltihabi infiltrat yer yer tübül epitel hücrelerini infiltre etmiş, peritübüler kapillerlerde genişleme ve lümenlerinde lenfosit varlığı dikkati çekmiş olup grade 1 hücrel red olarak raporlanmış diğer ikisinde glomerüllerin bir kısmı global sklerotik kalan glomerüllerin kapiller lümenleri açık bazal membranları kalınlaşmış görünümde, bazı glomerül kapiller lümenlerinde fibrin trombüsleri mevcut, peritübüler kapillerlerde genişleme ve lümenlerinde lenfosit varlığı izlenmiş, ayrıca arteriollerde hyalinizasyon saptanmış ve kronik hücrel red olarak raporlanmıştır.

9. Graft kaybı ve ölüm nedenleri

Hastaların 4'ünde graft kaybı gerçekleşti. Hastalardan biri takip sırasında taşlı yüzük hücreli mide karsinomu gelişmesi sonrasında hayatını kaybetti. 3 hasta ise, kronik red nedeniyle tekrar renal replasman tedavisi almaya başladı.



TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde böbrek naklinde kullanılan güçlü immünsüpresif ajanlar, red sıklığını azaltmış ve fonksiyone graft sağkalımını uzatmıştır. Fakat bu yeni ajanlar beraberinde yeni yan etkileri de gündeme getirmiştir. BKVN, potent immünsüpresyon ile ilişkilendirilmiş olup graft kaybının önemli nedenlerinden biridir. Spesifik tedavisi olmayıp, en önemli tedavi yaklaşımı immünsüpresyonun azaltılmasıdır. TAC'tan CSA'ya geçmek, MMF'ten AZA'ya geçmek, TAK veya MMF'ten SRL'a geçmek, MMF'ten leflunamide geçmek veya TAC, CsA ve MMF dozlarını azaltmak veya TAC/MMF, CsA/prednizon, TAC/prednizon, SRL/prednizon, MMF/prednizon tedavilerini kesmek genelde uygulanan yaklaşımlardır. Güncel yaklaşım ile graft sağkalımının arttığı belirtilse de; 2018 yılına ait 258 hastalık Kore'de yapılmış retrospektif bir çalışmada TAC azaltılan veya kesilen, MMF azaltılan veya kesilen, SRL veya EVL'a geçiş yapılan hasta grubunda uzun dönem graft kaybı %66.7 olarak saptanmıştır (26). 2005 yılına ait 41 hastalık CNI dozunun azaltıldığı bir çalışmada uzun dönem graft kaybı %46 olarak belirtilmiştir (27). Biz de 25 hastalık retrospektif çalışmamızda MMF kesilip AZA'ya geçilen hastalarda 18 aylık süreli takiplerinde tedavinin etkinliğini değerlendirdik.

25 hastalık çalışma grubumuzun demografik verileri (yaş, cinsiyet, nakil öncesi renal replasman tipleri) ülkemizde nakil yapılan hastaların verileri (2017 Türk Nefroloji Derneği Registry raporu) ile uyumluydu (2). Fakat kadaverik nakil oranı çalışmamızda daha yüksekti (%44'e karşılık %20.7). Primer etiolojide, glomerülonefritler ve hipertansiyon, diyabete göre daha sık olarak saptandı. Çoğu hastada hipertansiyonun tanı anında mevcut olması ve primer etioloji olarak kabul edilmesi nedeniyle yüksek hipertansiyon oranı yanıltıcı olabilir. Gecikmiş graft fonksiyonu oranı da yüksekti (%32). Oranın yüksek olması, yüksek kadaverik nakil sayısı ve daha küçük bir BKV enfeksiyonlu hasta grubunun seçilmiş olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızdaki en sık kullanılan başlangıç immünsüpresif tedavi kombinasyonu steroid (%100), TAC (%56) ve MMF sodyum (%56) olmuştur. En sık tercih edilen indüksiyon rejimi ise basiliximabtır (%88). 2018 yılında

Çin'de yapılan retrospektif bir çalışmada TAC'ın CsA'ya göre daha düşük akut red riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (28). 2017 yılında ülkemizde yapılan 118 hastayı içeren retrospektif ortalama 7 yıllık izlem süresi olan bir çalışmaya göre de; TAC ile karşılaştırıldığında, CsA ile de-novo anti-HLA antikollarının gelişmesi daha sık saptanmış, sonuç olarak da kötü graft sağkalımı için yüksek risk oluşturduğu belirtilmiştir (29). Güncel kılavuzlarda indüksiyon rejimi için, düşük immünolojik riskli kişilere IL-2 reseptör antagonisti verilmesi, yüksek immünolojik riskli kişilere ise ATG verilmesi önerilmektedir. ATG'nin düşük immünolojik riskli kişilerde eğer steroid ve CNI'den kaçınılıyorsa tercih edilebileceği belirtilmektedir (30). 2018 yılına Kore'ye ait 26 düşük immünolojik riskli böbrek naklinde yapılan retrospektif bir çalışmada timoglobulin indüksiyon tedavisi, basiliximab indüksiyon tedavisine kıyasla biyopsi ile kanıtlanmış akut red ve sınırda değişiklik insidansını önemli ölçüde azaltmıştır (31). 2018 yılında Çin'de yapılan 1153 hastayı kapsayan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada ise; basiliximab indüksiyon tedavisinin, ATG ile karşılaştırıldığında böbrek nakli alıcıları üzerinde benzer kısa süreli etkilere sahip olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, neoplazi gelişme riski açısından basiliximab tedavisi belirgin olarak avantajlı olarak kabul edilmiştir (32). Çalışmamızdaki akut red oranı düşük olup, indüksiyon rejimi olarak basiliximab seçilmesi veya idame tedavide kullanılan TAC'ın bu orana ek katkı sağladığı düşünülebilir.

Nakil sonrası dönemde BKV açısından tarama yapmak, asemptomatik viremi veya virüri döneminde BKV enfeksiyonunun saptanmasını, preemtif olarak immünsüpresyonun azaltılmasını ve nefropati gelişiminin önlenmesini sağlar. 200 hastalık bir çalışmada BK viremisi saptanması sonrasında immünsüpresif doz azaltılması ile %95 hastada viremi gerilemiş, BKVN ise saptanmamıştır. Graft sağkalımı %91 ve 5 yıllık periyotta %84 iken akut red riskinde doz azaltımı ile artış saptanmamıştır (33). Bizim çalışmamızda da 18 aylık süre ile hastalar takip edilmiş bu süre zarfında %84 graft sağkalımı sağlanmış, hastaların tamamında viremi gerilemiştir. İlaç değişiminin 1. ve 6. ayında anlamlı GFH artışı saptanmıştır.

İmmünsüpresyonun azaltılması için farklı yaklaşımlar söz konusudur. SRL'un, in vitro olarak doza bağımlı bir şekilde BKV T antijen ekspresyonunu azalttığını belirten ve bu nedenle önerildiği yayınlar mevcuttur (34). 15 böbrek alıcısı olan bir vaka serisinde 7 hastada CNI kesilip mTOR inhibitörüne geçilmiş, 8 hastada ise CNI kesilerek 7'sine ek olarak cidofovir, 6'sına ek olarak İV immünglobulin tedavisi verilmiştir. mTOR inhibitörüne geçilen grupta BK viremisinde daha hızlı düşüş ve renal allograft fonksiyonlarında iyileşme saptanırken, akut red atağı saptanmamıştır (35). İmmünsüpresyon dozunun azaltılmasındaki ana hedef viral replikasyonun önlenmesidir. İmmünsüpresyonun azaltıldığı farklı stratejiler arasında anlamlı fark gösteren bir çalışma yoktur ve değişik merkezler farklı stratejiler uygulamaktadır.

Cidofovirin potansiyel nefrotoksisite riski nedeniyle düşük dozda kullanılması önerilmektedir. 2004 yılında tamamlanmış retrospektif 21 hastalık bir çalışmada, 8 hastada immünsüpresyon azaltılıp düşük doz cidofovir başlanmıştır. Bu hastalarda graft kaybı olmaz iken diğer 13 hastanın 9'unda graft kaybı gelişmiştir. Fakat cidofovire ait bir prospektif çalışma olmaması, pahalı bir ilaç olması ve eş zamanlı immünsüpresyonun da azaltılması nedeniyle etkinliği hakkında kesin bir kanıt yoktur. Sadece dirençli olgularda kullanılan bir ajan olarak kalmıştır (36). In vitro olarak CMV ve BKV'ye etkili olan leflunamidin, BKVN durumunda 20-40 mg/gün dozunda ve 50-100 µg/mL hedef ilaç düzeyinde kullanılması önerilir. 2006 yılında yapılan bir 26 hastalık bir çalışmada, MMF kesilmiş ve leflunamid başlanmış 9 hastada ek olarak düşük doz cidofovir de verilmiştir ve 23 hastada stabil graft fonksiyonu sağlanmıştır (37). İV immünglobulin de özellikle hipogamaglobineminin de eşlik ettiği dirençli hastalarda denenebilecek bir diğer tedavidir. 2006 yılına ait bir çalışmada; immünsüpresyonun azaltıldığı 8 hastada İV immünglobulin 2gr/kg dozunda 2-5 gün olarak verilmiş ve 7 hastada graft fonksiyonu korunmuştur (38). Başka bir kaynakta da BKVN ve akut red ayrımı yapılamayan olgularda faydalı olabileceği belirtilmiştir. Kinolonların, kök hücre nakli yapılmış hastalarda üriner BKV yükünü önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (39). Fakat 2014 yılına ait levofloksasin ile plasebonun karşılaştırıldığı çok merkezli çift kör randomize 45 hastalık bir çalışmada, viral

yükü azaltmadığı ve graft fonksiyonuna ek katkısı olmadığı gösterilmiştir. BK reaktivasyonuna karşı profilaktik olarak yararlı olsa da tedavide kullanımının faydası gösterilememiştir (40).

2017 yılında yayınlanan bir kılavuza göre; virüs yükünün 1000 kopya/mL'den az olması durumunda 2 haftalık aralar ile kontrol çalışılması, virüs yükünün 1000-5000 kopya/mL olması durumunda ve artış trendi olması halinde MMF dozunun %50 azaltılması önerilmiştir. 5000 kopya/mL üzerinde olması durumunda öncelikle MMF dozunun %50 azaltılması önerilmiş; artış trendi olması veya yüksek riskli hasta olması durumunda öncelikle MMF'in kesilmesi, yanıt alınamaması durumunda CNI'in kesilmesi ve leflunamid veya SRL eklenmesi önerilmiştir. İki kez negatif viral yük görülmeden de MMF başlanması önerilmemiştir (41). İngiliz Nakil Derneğinin 2016 yılında yayınlanmış olan kılavuzunda da virüs yükünün 1000 kopya/mL'nin üzerinde olması durumunda immünsüpresyonun azaltılması gerektiği belirtilmiştir (42). KDIGO kılavuzuna göre de; 10.000 kopya/mL üzerindeki viremi değerlerinde immünsüpresyonun azaltılması önerilmektedir.

Günümüzde preemptif yaklaşımla eskiden %30-60'ler civarında olan graft sağkalımı, artık 1 yıllık %94.8, 3 yıllık % 68.4 ve 5 yıllık %57.6 'ye kadar ulaşmıştır (43). BKVN nedenli red gelişmiş hastada tekrar böbrek nakli yapılabilir, fakat vireminin olmaması önerilmektedir. 2004 yılında yayınlanan immünsüpresyon ile tekrar böbrek nakli uygulanan 10 hastayı içeren bir çalışmada, nüks gelişme oranı %10 olarak bildirilmiştir (44).

İmmünsüpresif ilaçların yan etkilerinden birisi de mielosüpresyondur. Çalışmamızda, AZA sonrası 3. ayda ölçülen medyan lökosit düzeyinde ilaç değişimi sırasında ölçülen lökosit düzeyine göre azalma gözlemlendi. İlaç değişimi sırasında ölçülen ortalama nötrofil düzeyinde de, nakil sonrası 1. ay düzeyine göre azalma oldu. Fakat lökopeni takip süresince sadece 1 hastada 12. ayda gözlemlendi. AZA ve 6-merkaptopürinin çeşitli enzimatik reaksiyonlar ile dönüştüğü 6-thioguanin aktif metaboliti ilacın immünsüpresif etkisinden ve mielosüpresyondan sorumludur. Thiopürin metiltransferaz(TPMT) bu enzimatik yolda üretilen 6-thioguanin miktarını azaltır. Çok az sayıda bireyde (%0.03), enzim yokluğu ile sonuçlanan homozigot veya birleşik heterozigot

mutasyon mevcuttur (45). Fakat yapılan çalışmalarda TPMT varyantlarının saptanmasının miyelotoksisite riskini öngörmeye beyaz ırk dışında başarılı olmadığı gösterilmiş, özellikle Asyalılarda nükleotid trifosfat difosfatazı kodlayan NUDT15 (C415T pozitif) varyantının saptanmasının preemtif olarak fatal toksisite riski taşıyanların belirlenmesinde daha yararlı olduğu öngörülmüştür (46). Hasta çalışma grubumuzun sayısının kısıtlı olması nedeni belirgin lökopeni saptanmamış olabilir. İlaç değişimi sırasında ölçülen ortalama hemoglobin düzeyi, nakil sonrası 1. ay düzeyine göre yükselmiş, AZA sonrası 1. ve 12. ayda ölçülen ortalama hemoglobin düzeyinde ilaç değişimi sırasında ölçülen ortalama hemoglobin düzeyine göre azalma gözlenmiştir. CNI'ların trombotik mikroangiopati ve AZA'nın miyelosüpresyon etkisi olup, nadiren vaka bildirişi şeklinde aplastik anemi ve saf eritroid hücre aplazisi de bildirilmiştir. Çalışmamızdaki hastalarda anemi sık olup özellikle ilaç ile ilişkilendirilmiş anemi olgusu yoktur. Hastalardaki aneminin nedeni; demir, vitamin B12 veya folik asit eksikliği de olabilir. Ancak ilaç ile net bir ilişki kurulamamıştır. Farklı immünsüpresif ajanların hemotokrit ve eritropoetin düzeyi üzerinde değişiklik oluşturmadığı bilinmektedir (47). Nakil sonrası 1. ay ile ilaç değişimi arasında oluşan ortalama hemoglobin artışı eritropoetin düzeyinde artış ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda ilaç değişimi sırasında ölçülen ortalama lenfosit düzeyinde, nakil sonrası 1. ay düzeyine göre artış gözlemlendi. Viral enfeksiyonlar sırasında lenfositoz olduğu bilinmekte ve mevcut artışı açıklamaktadır.

Proteinüri genellikle mTOR inhibitörlerinde sık görülen bir yan etkidir. AZA ve CNI'ların bilinen proteinüri yapıcı etkisi olmayıp çalışmadaki hastalarımızda da anlamlı proteinüri gelişimi olmamıştır. CNI'ların ürik asidin renal atılımında azalma ile ilişkili olduğu ve hiperürisemiye neden olduğu bilinmektedir. 1989 yılına ait 297 hastalık CsA ile AZA'nın karşılaştırıldığı çalışmada CsA kullananlarda %7 gut gelişmiş iken, AZA grubunda gut gelişmemiştir. Aynı zamanda diüretik kullanan bu hastalarda CsA kullananlarda %90 hiperürisemi saptanmış iken, AZA grubunda bu oran %60 olarak bulunmuştur (48). Çalışmamızda da ilaç değişimi sırasında ölçülen ortalama ürik asit düzeyinde, nakil sonrası 1. ay düzeyine göre artış gözlemlendi.

CNI'ların tiazid sensitif sodyum klorür kotransporterı (NCC) ve Na-K-2Cl kotransporterı (NKCC2) aktivitesini arttırarak sodyum reabsorbsiyonunu arttırdığı dolaylı olarak bu mekanizma üzerinden hipertansiyonu tetiklediği gösterilmiştir (49). Hasta grubumuzda ilaç değişimi sırasında ölçülen ortalama sodyum düzeyinde, nakil sonrası 1. ay düzeyine göre artış gözlenmiştir. Fakat hiçbir hastada izlem süresince aşikar hipernatremi gelişmemiştir. İlaç değişimine kadar izlenen ortama sodyum değerinde artış bu sebepten ileri gelebilir. CNI'ların distal tübülde Na/K/ATPaz ve Na/K/2Cl kotransporter aktivitesi üzerine etkisi ile hiperpotasemi gelişmektedir, tedavisinde fludrokortizonun etkin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (50,51). Çalışma grubumuzda, nakil sonrası 1. ayda ölçülen ortalama potasyum düzeyi ile ilaç değişimi sırasında ölçülen potasyum düzeyi arasında fark saptanmasa da; ilaç değişimine kadar olan sürede 5 kez hiperpotasemi saptanmış iken sonrasındaki dönemde sadece 1 kez rastlanmıştır. CNI tedavisi altındaki dönemde olan hiperpotasemi sıklığının fazlalığı bu mekanizmaya bağlı olabilir.

Hem CNI'ların hem de AZA'nın ilaç ilişkili karaciğer hasarı yapabildiği bilinmektedir. 2015 yılında Kore'de yapılan bir çalışmada TAC alan hastalar ile CsA kullananlar karşılaştırılmış ve TAC hepatotoksisite açısından daha riskli bulunmuştur (52). Her iki ilaç kolestatik tipte karaciğer hasarı yapabilir. 2013 yılına ait başka 41 hasta içeren bir çalışmada ise iki ilaç arasında hepatotoksisite açısından anlamlı fark bulunamamıştır (15). AZA ile hepatoselüler hasar ve kolestatik tipte karaciğer hasarı gelişebilir. 2017 yılında yapılmış 293 hasta içeren retrospektif bir çalışmada AZA ile %2.7 hepatotoksisite saptanmış, bunların %50'sinde mikst patern gözlenirken, %37.5'unda kolestatik patern, %12.5'unda hepatoselüler patern gözlenmiştir. İlacın kesilmesi ile de hastaların tamamı ortalama 41 günde düzelmiştir (53). Çalışmamızda ilaç değişimi sırasında ölçülen medyan ALT düzeyinde, nakil sonrası 1. ay düzeyine göre azalma gözlemlendi. AZA sonrası 6. ayda ölçülen medyan ALT düzeyinde, ilaç değişimi sırasında ölçülen ALT düzeyine göre azalma gözlemlendi. CNI tedavisi altındaki dönemde 22 kez karaciğer enzim yüksekliği saptanmış iken; AZA tedavisi altında 9 kez karaciğer enzim

yüksekliğine rastlandı. Saptanan yükseklikler hafif düzeyde olup ilaç kesilmesi gerekmedi. İlaç ilişkili olduğu kesinleşen bir karaciğer enzim yüksekliği yoktu.

Nakil sonrası dönemde immünsüpresyon kullanımıyla (özellikle CNI'lar) hiperlipidemi sıklığı artar. CsA ile TAC'a göre daha sık görülür (54,55). AZA'nın ise bilinen dislipidemik etkisi yoktur. Çalışmamızda AZA sonrası 12. ayda ölçülen medyan trigliserid düzeyi, ilaç değişimi sırasında ölçülen trigliserid düzeyine göre artış gösterdi. Mevcut bulgular uzun dönem glukokortikoid maruziyeti ilişkili veya yaş ortalamasının artması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda CNI'lar ile belirgin dislipidemi saptanmamasının nedeni, hasta ve veri sayısının kısıtlı olması olabilir.

Hipoalbüminemi, nakil sonrası dönemde sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Erken nakil sonrası dönemde azalmış intravasküler volüm, gecikmiş idrar çıkışı, azalmış idrar volümü, gecikmiş graft fonksiyonu ile ilişkilidir (56). Genellikle hepatik sentezin azalması, katabolizmanın artması, intravasküler boşluktan protein kaybı ve plazma dilüsyonu nedeniyle oluşur. Yüksek doz CsA tedavisi ile karaciğerden albümin sentezinin azaldığı gösterilmiştir (57). Fakat CNI'lar immün kökenli glomerüloonefritlerde, IL-6 üzerinden gelişen albümin sentezinin baskılanmasını önleyerek hipoalbüminemi engellenebilir (58). Çalışmamız da ise; ilaç değişimi sırasında ölçülen ortalama albümin düzeyinde, nakil sonrası 1. ay düzeyine göre artış gözlemlendi. AZA sonrası 3. ve 12. ayda ölçülen ortalama albümin düzeyinde, ilaç değişimi sırasında ölçülen albümin düzeyine göre azalma gözlemlendi. Naklin 1. ayında 1 hastada ve ilaç değişiminden sonra 12. ayda 3 hastada hipoalbüminemi mevcuttu.

Sonuç olarak, çalışmamızda BKV viremisi saptanan böbrek nakilli hastalarda MMF'in kesilerek AZA başlanması ile günümüzdeki ortalama sağkalım oranlarına benzer sağkalım elde edilmiştir ve bu tedavi değişikliğine bağlı kısa dönemde majör yan bir etki görülmemiştir. İlk kullanılan immünsüpresif ilaçlardan olan AZA uygun şartlar altında seçilmiş hastalarda hala etkin bir tedavi seçeneği olabilir.

KAYNAKLAR

1. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, et al. KDIGO clinical practise guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:5-14.
2. Ateş K, Süleymanlar G, Seyahi N, et al. Türkiye’de nefroloji ve transplantasyon registry 2017. Ankara: Miki matbaacılık; 2018. 1-131.
3. Edgar V, Jeffrey S, Allen R, et al. ‘Current Diagnosis and Treatment’ Serisi Nefroloji ve Hipertansiyon Tanı ve Tedavi. İn: Taal MW, Sindel Ş. (eds) Kronik Böbrek Hastalığının Yavaşlatılması. Ankara: Güneş Kitapevi; 2009. 201-210.
4. Neipp M, Karavul B, Jackobs S, et al. Quality of life in adult transplant recipients more than 15 years after kidney transplantation. *Transplantation* 2006;81(12):1640-4.
5. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341(23):1725-30.
6. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(1):201-4.
7. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, et al. Prolonged survival of human kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Engl J Med* 1963;268:1315-23.
8. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000;342:605-12.
9. Türkmen A. Transplantasyon Nefrolojisi. İn: Çakır Ü, Posttransplant Erken Dönemde İmmünesupresif İlaç Yönetimi. Ankara: Buluş tasarım; 2016. 51-58.
10. Le Meur Y, Buchler M, Thierry A, et al. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant* 2007;7(11):2496–2503.
11. Van Gelder T, Silva HT, De Fijter JW, et al. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation* 2008;86(8):1043–51.
12. Wiederrecht G, Lam E, Hung S, et al. The mechanism of action of FK-506 and cyclosporin A. *Ann N Y Acad Sci* 1993;696:9-19.
13. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today* 1992;13(4):136-42.
14. Henrik E, Helio Tedesco-S, Alper D, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75.
15. Ozan E, Sadi T, Sener Y, et al. Comparison of tacrolimus with a cyclosporin microemulsion for immunosuppressive therapy in kidney transplantation. *Turk J Urol* 2013;39(1):16-21.
16. Frisque RJ, Bream GL, Cannella MT. Human polyomavirus JC virus genome. *J Virol* 1984;51(2):458-69.

17. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* 2003;71(1):115-23.
18. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009;199(6):837-46.
19. Ramos E, Drachemberg CB, Wali R, et al. The decade of polyomavirus BK-Associated Nephropathy: state of affairs. *Transplant* 2009;87(5):621-30.
20. Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. *Am J Transplant* 2006;6(9):2000-5.
21. Mischitelli M, Bellizzi A, Anzivino E, et al. Complications post renal transplantation: literature focus on BK virus nephropathy and diagnostic tools actually available. *Virol J* 2008;5:38.
22. Schmitt C, Raggub L, Linnenweber-Held S, et al. Donor origin of BKV replication after kidney transplantation. *J Clin Virol* 2014;59(2):120-5.
23. Yavuz A, Alparslan E, Aybuke M. Böbrek Nakilli Hastalarda BK Nefropatisi. *Türkiye Klinikleri J Nephrol* 2014;9(2):38-48.
24. Hirsch HH. BK virus: opportunity makes a pathogen. *Clin Infect Dis* 2005;41(3):354-60.
25. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005;79:1277–86.
26. Park WY, Kang SS, Jin K, et al. Long-term prognosis of BK virus-associated nephropathy in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract* 2018;37:167-173.
27. Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, et al. BK virüs nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2005;68(4):1834-97.
28. Fu Q, Zhang H, Nie W, et al. Risk Factors for Acute Rejection After Deceased Donor Kidney Transplantation in China. *Transplant Proc* 2018;50(8):2465-68.
29. Sahutoglu T, Akgul SU, Caliskan Y, et al. Tac-MMF Versus CsA-MMF/CsA-AZA-Based Regimens in Development of De Novo Complement-Binding Anti-HLA Antibodies After Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 2017;49(3):454-459.
30. Richard J B, Patrick B M, Rajan K P, et al. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrol* 2017;18:174.
31. Lee H, Lee S, Jeon JS, et al. Thymoglobulin Versus Basiliximab Induction Therapy in Low-Risk Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc* 2018;50(5):1285-88.
32. Wang K, Xu X, Fan M. Induction therapy of basiliximab versus antithymocyte globulin in renal allograft: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol* 2018;22(3):684-93.
33. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005;5(3):582-94.

34. Liacini A, Seamone ME, Muruve DA, et al. Anti-BK virus mechanisms of sirolimus and leflunomide alone and in combination: toward a new therapy for BK virus infection. *Transplantation* 2010;90(12):1450-7.
35. Sanchez Fructuoso AI, Calvo N, Perez-Flores I, et al. Mammalian target of rapamycin signal inhibitors could play a role in the treatment of BK polyomavirus nephritis in renal allograft recipients. *Transpl Infect Dis* 2011;13(6):584-91.
36. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E, et al. Adjuvan low dose-cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephrit in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5(8):1997-2004.
37. Josephson MA, Gillen D, Javaid B, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation* 2006;81(5):704-10.
38. Sener A, House AA, Jevnikar AM, et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation* 2006;81(1):117-20.
39. Leung AY, Chan MT, Yuen KY, et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005;40(4):528-37.
40. Belinda T L, Steven G, Monica G, et al. Efficacy of levofloxacin in the treatment of BK viremia: a multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(3):583–9.
41. BC transplant group. BK Virus (BKV) Management Guideline;2017
42. British Transplantation Society Group. Post-operative Care of the Kidney Transplant Recipient Clinical Practise Guideline. Draft Version 5th edition; 2010.
43. Medipalli R, Vasudev B, Zhu Y, et al. Improved outcomes of BKVN: Impact on BK virus surveillance protocol. *Am J Transplant* 2007;7(2):150.
44. Emilio R, Flavio V, Wei X L, et al. Retransplantation in patients with graft loss caused by polyoma virus nephropathy. *Transplantation* 2004;77(1):131-3.
45. Hessels AC, Rutgers A, Sanders JSF, et al. Thiopurine methyltransferase genotype and activity cannot predict outcomes of azathioprine maintenance therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: A retrospective cohort study. *PLoS One* 2018;13(4).
46. Shah SAV, Paradkar MU, Desai DC, et al. Preemptive NUDT15 genotyping: redefining the management of patients with thiopurine-induced toxicity. *Drug Metab Pers Ther* 2018;33(1):57-60.
47. Koziak K, Rell K, Lao M, et al. Does erythropoietin production after renal transplantation depend on the type of immunosuppression. *Nephron* 1995; 71(2):236-7.
48. Lin HY, Rocher LL, McQuillan MA, et al. Cyclosporine - induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 1989;321(5):287-92.
49. Luft FC. How calcineurin inhibitors cause hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(2):473-5.
50. Dick TB, Raines AA, Stinson JB, et al. Fludrocortisone is effective in the management of tacrolimus-induced hyperkalemia in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2011;43(7):2664-8.

51. Sivakumar V, Sriramnaveen P, Krishna C, et al. Role of fludrocortisone in the management of tacrolimus-induced hyperkalemia in a renal transplant recipient. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25(1):149-51.
52. Ko MS, Choi YH, Jung SH, et al. Tacrolimus therapy causes hepatotoxicity in patients with a history of liver disease. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015;53(5):363-71.
53. Siramolpivat S, Sakonlaya D. Clinical and histologic features of Azathioprine-induced hepatotoxicity. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(8):876- 80.
54. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002;359(9308):741-6.
55. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, et al. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: Evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002;73(5):775-82.
56. Dawidson IJ, Ar'Rajab A. Perioperative fluid and drug therapy during cadaver kidney transplantation. *Clin Transpl* 1992:267- 284.
57. Jeon JY, Kim YS. Cyclosporin a inhibits albumin synthesis in Huh7 cells. *Korean J Intern Med* 2011;26(3):314-9.
58. Li Y, Liu ZH, Huang YF, et al. Effects of tacrolimus and cyclosporine on albumin secretion in cultured human hepatocyte. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006;31(3):387-91.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime katkıda bulunan, tecrübe ve bilgilerini aktaran Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş başta olmak üzere tüm öğretim üyelerine, tezimin konusunun belirlenmesinden, basılmasına kadar her aşamada, bilgi ve deneyimi ile yol gösteren, ilgisini ve desteğini esirgemeyen, danıştığım tüm konularda yardımcı olan değerli hocam, Prof. Dr. Alparslan Ersoy'a, hasta verilerinin istatistiksel olarak yorumlanmasında bana yol gösteren ve yön veren, destek olan değerli öğretim üyesi Doç. Dr. Gökhan Ocakođlu'na, tüm hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen sevgili annem Zühal Yavuz ve babam Ahmet Yavuz ve canım kardeşim Beril Yavuz'a, hayatıma bambaşka bir anlam katan biricik oğlum Can'a ve hayat arkadaşım, sevgili eřim Bergen'e, tezimi hazırladığım tüm aşamalarda yanımda olduğu ve destek verdiği için teşekkür ederim.

Dr. Arda Yavuz

Bursa-2018

ÖZGEÇMİŞ

6 Temmuz 1990 yılında Samsun'da doğdum. İlköğrenimimi Samsun'un Bafra ilçesinde Özel Ahmet Kurumahmutođlu İlköğretim Okulu'nda tamamladım. 2008 yılında Samsun Fen Lisesi'nden mezun olduktan sonra 2008-2014 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi'nde eğitimime devam ettim. Ocak 2015'ten itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi hekim olarak ihtisasıma devam etmekteyim.

