



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUK NEFROLOJİ B.D POLİKLİNİĞİMİZDE İZLEDİĞİMİZ BÖBREK
NAKLİ HASTALARINDA EVEROLİMUS DENEYİMİMİZİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burcu MENEKŞE

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2019



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK NEFROLOJİ B.D POLİKLİNİĞİMİZDE İZLEDİĞİMİZ BÖBREK
NAKLİ HASTALARINDA EVEROLİMUS DENEYİMİMİZİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burcu MENEKŞE

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Osman DÖNMEZ

BURSA – 2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	29
BULGULAR	31
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	67
KAYNAKLAR	75
TEŞEKKÜR	85
ÖZGEÇMİŞ	86

ÖZET

Böbrek yerine koyma tedavilerinden biri olan böbrek nakli son dönem böbrek hastalarında en önemli tedavi seçeneğidir. Pediyatrik böbrek naklinde optimal idame immunsupresif tedavi belirlenmemiştir. Çocuklarda kalsinörin kullanımı, ilk yıl greft sağkalımını iyileştirmesine rağmen, uzun süreli greft kaybında belirgin bir iyileşme sağlamamıştır. Mammalian target of rapamycin inhibitörleri (mTORi) (sirolimus ve everolimus) kalsinörin inhibitörlerine benzer davranması ve daha az nefrotoksik profillerinden dolayı immunsupresif tedavi rejimlerinde kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda pediyatrik böbrek nakilli hastalarda everolimus kullanım deneyimimizin paylaşılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde böbrek nakli tanısıyla 2006 Ocak-2018 Mayıs ayları arasında takip edilmiş olan 18 yaşından önce böbrek nakli olmuş 73 olgu geriye dönük olarak taranmış everolimus tedavisine geçilmiş 28 olgu dahil edilmiştir. Bu olgular geriye dönük olarak taranarak; everolimus tedavi süresi boyunca veya 21 yaşına gelene kadar veya rejekt olana kadar; tedaviye geçtiği ay, 3. ay, 6.ay ve 6 aylık periyotlar şeklinde en uzun 42. aya kadar ki takipleri incelendi.

28 olgunun 7'si (%25) kız, 21'i (%75) erkek idi. 14 olguya kadavradan (%50), 14 olguya (%50) canlı vericiden böbrek nakli yapılmıştı. 28 olgunun 1 olgusu böbrek nakli sonrası idame immunsupresif olarak kalsinörin inhibitörü yerine everolimus (everolimus/mikofenolat mofetil/prednizolon) başlanmıştır. Diğer olguların everolimus öncesi tedavi rejimleri 16 olguda (%59,3) takrolimus / mikofenolat mofetil / prednizolon, 9 olguda (%33,3) siklosporin A / mikofenolat mofetil / prednizolon, 1 olguda (%3,7) siklosporin A / azatiyoprin / prednizolon, 1 olguda (%3,7) takrolimus / azatiyoprin / prednizolon du. Böbrek nakli sonrası everolimus tedavisine geçiş süresi ortanca 5,88 ay (en düşük 0,36 ay, en yüksek 62,28 ay) idi. 28 olgunun everolimus tedavi takip

süresinde 3 olgu kronik rejeksiyon kabul edildi. 2 olguya hemodiyaliz, 1 olguya periton diyalizi başlandı.

Olguların graft sağ kalım oranı Kaplan-Meier yöntemini kullanarak 1 yıl %96, 5 yıl %86 olarak bulundu. Everolimus tedavisine geçildikten sonra takip aylarda başlangıca göre ortalama ve ortanca tüm üre değerlerinde anlamlı düşüş saptandı. Başlangıca göre ortalama ve ortanca tüm kreatinin değerlerinde ise sayısal olarak düşüş saptanırken istatistiksel olarak 12, 24, 36. aylardaki düşüş anlamlı değildi. HDL, trigliserid değerlerinde, lökosit sayılarında anlamlı fark saptanmamıştır. Hemogloblin değerlerinde ise düşme gözükmezken tüm takip aylarında anlamlı olarak yükseklik saptandı. 42.aya kadar toplam 70 hastaneye yatış gerçekleşmiştir. Yatışların nedenleri incelendiğinde; 43'ünde (%61,42) enfeksiyon olduğu, 17'sinde (%24,28) üre, kreatinin değerlerinde yükselme olduğu, 4'ünde (%5,71) hipertansiyon olduğu, 2'sinde (%2,85) ciddi aftöz stomatit olduğu, 2'sinde (%2,85) elektrolit bozukluğu olduğu, 2'sinde (%2,85) lenfosit olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak everolimus dönüşümü pediyatrik böbrek nakli alıcılarında güvenlik ve etkinlik olarak önemli bir seçenek haline gelmiştir. Bizim çalışmamızda everolimusa dönüşüm önceki çalışmalara uyumlu olarak böbrek fonksiyonlarında belirgin iyileşme sağlamıştır. Çocuklarda bu sonuçları doğrulamak, yan etkileri gözlemek için uzun süreli ve daha fazla olgu sayılı takip gereklidir.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, mTORi, everolimus.

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF EVEROLIMUS EXPERIENCE IN RENAL TRANSPLANTATION PATIENTS AT DEPARTMENT OF PEDIATRIC NEPHROLOGY OUTPATIENTS

Renal transplantation, one of the kidney replacement therapies, is the most important treatment option for end-stage renal disease. Optimal maintenance immunosuppressive therapy has not been established in pediatric kidney transplantation. The use of calcineurin inhibitors in children improved graft survival in the first year but did not provide a significant improvement in long-term graft loss. Mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORi) (sirolimus and everolimus) have been used in immunosuppressive regimens due to their behavior similar to calcineurin inhibitors and less nephrotoxic profiles. The aim of our study was to share our experience of everolimus use in pediatric renal transplant patients.

This study included 28 patients who were scanned everolimus of 73 patients who was followed between 2006 January- 2018 March, had renal transplanted before age of 18 by Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology outpatients. These cases were retrospectively screened until everolimus for the duration of the treatment or until the age of 21 years or until transplanted kidney was rejected; the treatment period of the patients was followed up with six-month periods up to 42 months, especially at the month of conversation, 3rd month, 6th month.

Of 28 cases, 7 (25%) were female and 21 (75%) were male. 14 patients (50%) received kidney transplant from deceased donor and 14 patients (50%) received kidney transplant from live donor. One case of 28 patients underwent everolimus (everolimus / mycophenolate mofetil / prednisolone) instead of calcineurin inhibitor after renal transplantation. The other cases had everolimus pre-treatment regimens in 16 cases (59,3%) cyclosporine A / mycophenolate mofetil / prednisolone, 9 cases (33,3%) cyclosporine A / mycophenolate mofetil / prednisolone, 1 case (3,7%) cyclosporine A / azathioprine / prednisolone, 1 case (3,7%) tacrolimus /

azathioprine / prednisolone. The median time to transition to everolimus treatment after kidney transplantation was 5,88 months (lowest 0,36 months, highest 62,28 months). Three cases of chronic rejection were accepted in 28 cases. 2 patients underwent hemodialysis and 1 patient underwent peritoneal dialysis.

The graft survival rate was 96% for 1 year and 86% for 5 years using Kaplan-Meier method. After the transition to everolimus treatment, mean and median whole urea values decreased significantly in the follow-up months. While mean and median all creatinine values decreased numerically, the decrease in 12, 24 and 36 months was not statistically significant. No significant difference was found in HDL, triglyceride values, leukocyte counts. Hemoglobin levels did not appear to decrease, but significantly increased in all follow-up months. There were a total of 70 hospitalizations until 42 months. The reason of hospitalizations were; 43 (61,42%) for infections, 17 (24,28%) for urea and creatinine levels, 4 (5,71%) for hypertension and 2 (2,85%) for serious aphthous stomatitis, 2 (2,85%) for electrolyte abnormalities and 2 (2.85%) for lymphocytes.

As a result, everolimus transformation has become an important option in pediatric renal transplant recipients as safety and efficacy. In our study, conversion to everolimus resulted in significant improvement in renal function in accordance with previous studies. To confirm these results in children, it is necessary to follow long-term and more cases numbered to observe side effects.

Key words: Kidney transplantation, mTORi, everolimus.

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Böbrek naklinde, akut rejeksiyonu önlemeye yardım etmek ve renal allogreft kaybını önlemek için idame immunsupresif tedavi kullanılır. Başlangıçta yüksek doz immunsupresyon gerekliyken, zamanla enfeksiyon ve malignite gelişim riski nedeniyle idame immunsupresif tedavi yeterli en düşük doza indirilmelidir. Pediyatrik böbrek naklinde optimal idame immunsupresif tedavi belirlenmemiştir. Güncel olarak en çok kullanılan idame immunsupresif tedavi kortikosteroid (genellikle oral prednizolon), Antimetabolitler (Mikofenalat mofetil) veya azatiyopirin, kalsinörin inhibitörleri (CNI) (takrolimus, siklosporin A), mammalian target of rapamycin inhibitörleri (mTORi) (everolimus, sirolimus) ve betaceptin değişik kombinasyonlarından oluşmaktadır.

Mevcut immunsupresif rejimlere sahip pediyatrik hastalarda böbrek nakli sonrası kısa dönem sonuçları mükemmel olmakla birlikte, uzun süreli greft sağkalımı aynı oranda gelişmemiştir. Kalsinörin inhibitörü toksisitesi, kronik allogreft nefropatiye bağlı olarak doğrudan veya dolaylı olarak greft kaybına yol açabilir. mTORi rejimleri nefropati oranını güvenli ve etkili bir şekilde azaltığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Everolimus antiproliferatif aktiviteleri olan güçlü bir İmmünsupresif ajandır. T hücre büyüme faktörlerinin sinyal yolundaki mTOR kompleksini hedefler, böylece antijen ile aktive olan T hücrelerinin proliferasyonunu engeller.

Bu çalışmada pediyatrik böbrek nakilli olan hastalarda everolimus kullanımının kısa ve uzun dönem etkilerinin paylaşılması amaçlanmıştır.

2- GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek hastalığı (KBH), glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'nda geri dönüşümsüz azalmadır, bu azalma sonucu böbreğin sıvı-elektrolit dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma ortaya çıkar. Altta yatan neden ne olursa olsun KBH zaman içinde ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybının bir sonucu olarak son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerler (1).

Kronik Böbrek Hastalığı tanımı için gerekli olan kriterlerde 2002 yılından sonra değişikliğe gidilmiştir. 2002 yılından önce nefron sayısında azalma ve glomerüler filtrasyon hızında (GFH) düşüklük KBH sınıflamasında yeterli iken 2002 yılında, bu alanda referans merkezi olarak kabul edilen ABD'nin Ulusal Böbrek Vakfının alt grubu NKF-KDİGO (National Kidney Foundaiton -Kidney Disease İmproving Global Outcomes) yeni bir tanımlama ve evreleme yayınlamış ve 2004 yılında da modifiye edilmiştir (1) (Tablo 1).

Tablo-1: Kronik Böbrek Hastalığında Evreleme (1)

Evre	GFH (ml/dk/1,73 m ²)	Fonksiyon gören rezidü böbrek kitlesi	Tanım
1	≥ 90		Böbrekte Zedelenme
2	60-89	%25-50	Erken dönem
3	30-59	%15-25	Orta derece
4	15-29	%5-15	İleri derece
5	<15 (veya diyaliz)	<%5	Üremi

Bu tanımlamaya göre aşağıdaki iki kriterden birinin olması Kronik Böbrek Hastalığı tanısı koydurur (2).

1. Böbrek hasarına dayalı tanımlama: Görüntüleme yöntemleriyle, böbrek biyopsisiyle ve/veya kan ve idrar tetkikiyle gösterilmiş, GFH'de azalma

varlığında veya yokluğunda, 3 aydan uzun süren böbreğin yapısal veya işlevsel bozuklukları kronik böbrek hastalığını gösterir. (2)

2. GFH'ye dayalı tanımlama: GFH'nin 3 ay ve daha uzun süre ile 60 ml/dk/1,73 m²'den az olması (2)

2.1. Glomerüler Filtrasyon Hızı'nın Ölçülmesi

1) 24 saat idrar toplanarak

İdrar kreatinin (mg/dl) X Günlük idrar hacmi (ml) X1,73

Kreatinin klirensi (ml/dk/1,73m²) = -----

Serum kreatinin (mg/dl) X 1440 X Vücut yüzey alanı(m²)

2) Schwartz formülü

Boy (cm) x K sabit

GFH= -----

Serum kreatinin

K sabitinin yaşlara göre olan değerleri; Düşük doğum ağırlıklı bebekler (<2500 g) 0,33, Bebekler (0- 1 ay) 0,45, Çocuklar (1ay-13 yaş) 0,55, Adolesan kızlar (13-16 yaş) 0,55, Adolesan erkekler (13-16 yaş) 0,70

3) Bedside (Modifiye) Schwartz formülü

Boy (cm) x 0,413 (tüm yaş grupları için)

GFH= -----

Serum kreatinin.

Evrelemenin GFH ile belirlenmesi ve bu değerlerin yaş, cinsiyet ve vücut kitlesine göre değişmesi nedeniyle normal GFH değerlerinin bilinmesi gerekmektedir. Genç erişkinlerde GFH 120-130 ml/dk/1,73 m² iken erken çocuklukta bu değerler daha düşüktür. Yaşlara göre değişen normal GFH değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir (3).

Tablo-2: Çocuk ve Ergenler İçin Yaşa Göre Normal GFH Değerleri

Yaş (Cinsiyet)	GFH ort±SS* (ml/dk/1.73m ²)
1 hafta (kız, erkek)	41±15
2-8 hafta (kız, erkek)	66±25
>8 hafta (kız, erkek)	96±22
2-12 yaş (kız, erkek)	133±27
13-21 yaş (erkek)	140±30
13-21 yaş (kız)	126±22

SS: Standart Sapma

2.2. Kronik Böbrek Hastalığının İnsidansı

Kronik böbrek hastalığının insidansı yapılan çalışmalarda gelişmiş ülkelerde bile erken evrelerin bulgu vermemesi nedeniyle tam yansıtmadığı düşünülmektedir. Harambat ve Ark. tarafından yapılan bir çalışmada Avrupa'da evre III-V KBH insidansı, yaşa bağlı popülasyonda milyonda 11-12, evre IV-V için milyonda 8 olarak bildirilirken Latin Amerika'da milyonda 2.8-15.8, Ortadoğu ve Güney Doğu Asya'da milyonda 38 olarak bildirilmiştir (4). Türkiye'de, Bek ve ark. tarafından yapılan çalışmada, KBH tanısı alan GFH <75ml/dk/1.73 m²'nin altında saptanıp 19 yaş altı çocuklarda insidans yaş ilişkili popülasyonda milyonda 10,9 olarak bulunmuştur (5).

2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Etyolojisi

Çocuklarda KBH konjenital, edinsel veya metabolik böbrek hastalıklarına bağlı olabilir. Altta yatan neden hastanın KBH ilk tespit edildiğindeki yaşıyla yakından ilişkilidir. Beş yaşından küçük çocuklarda KBH en sık, renal hipoplazi, displazi ve/veya obstrüktif üropati gibi konjenital bozukluklara bağlıdır. Beş yaşından sonra, edinsel hastalıklar (çeşitli glomerülonefrit tipleri) ve kalıtsal hastalıklar (juvenil nefronofitizis, Alport sendromu) daha sık görülür. Metabolik hastalıklarla ilişkili KBH (sistinozis, hiperoksalüri) ve bazı kalıtsal hastalıklar (Polikistik böbrek hastalığı) tüm

çocukluk çağı boyunca görülebilir (6). Kronik böbrek hastalığı nedenlerini başlıklar altında incelersek;

1)Ürolojik problemler/Tubulointerisitisyel Hastalıklar (Vezikoüreteral reflü, Obstrüktif Üropati, Nörojen mesane, Kronik pyelonefrit, Tübülointesitisyel nefrit)

2)Primer glomerülonefritler (Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), Membranoproliferatif Glomerulonefrit (MPGN) ve diğerleri)

3)Kıstik böbrek hastalıkları (Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, Juvenil nefronofitizis, Multikistik displastik böbrek ve diğerleri)

4)Sekonder glomerülopatiler (Amiloidoz, Sistemik lupus eritamatozus (SLE), Hemolitik üremik sendrom (HÜS), Henoch Schönlein nefriti (HSN) ve diğerleri) olarak ayrılabilir.

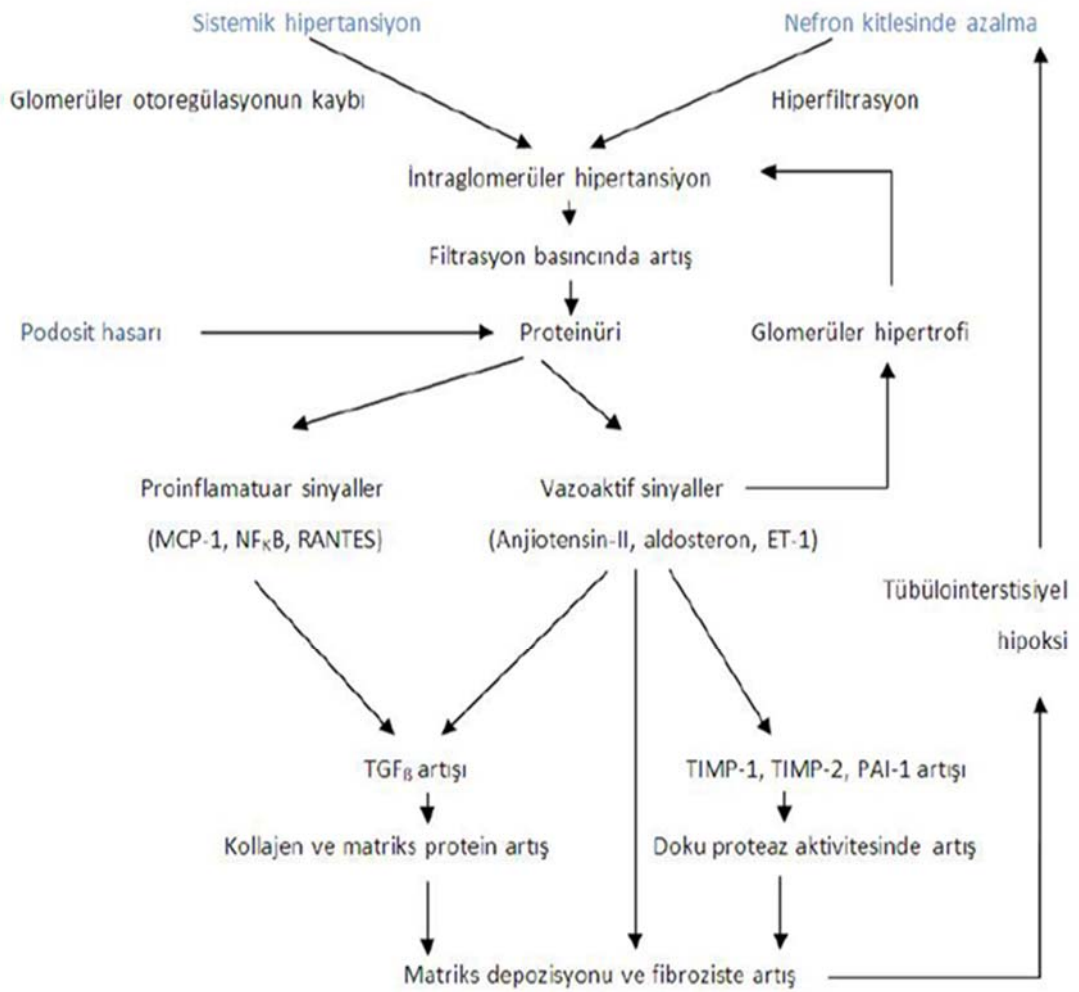
2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Patogenezi

Altta yatan neden ne olursa olsun kronik böbrek hastalığı son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerler. Bu durum altta yatan hastalık, başlangıçta var olan böbrek hasarının şiddeti ve ek risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak farklı sürelerde gelişmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda hipertansiyon (HT) ve proteinürinin KBH'nın ilerlemesinde önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (7,8). Kronik inflamasyon, oksidatif stres, genetik yapı, anemi, kemik ve mineral metabolizması bozuklukları, dislipidemi, diyabet ve obezite diğer risk faktörleridir (8).

Hipertansiyonun hastalığın ilerlemesinin patofizyolojisine etkisi oldukça karmaşıktır. Asıl olarak renin-anjiyotensin sistemi üzerine etki ederek renal arteriolar otoregülasyonda yetersizliğe yol açtığı buna bağlı böbreklerde hasarlanmaya neden olduğu düşünülmektedir. Hasarlanma artıkça glomerül basıncının otoregülasyonunda bozulma ve buna bağlı olarak glomerül içine sistemik HT'nun yansması meydana gelmektedir. Glomerül içi basınç artışı glomerüller ve tübüler hipertrofiye yol açarak proteinürinin ortaya çıkmasını sağlamaktadır (9,10).

Proteinürinin glomerüler kapiller duvarına doğrudan toksik etkisi olduğu, hipertansiyonun hiperfiltrasyon hasarını arttırdığı, hiperlipideminin oksidan etki ile doku harabiyeti yaptığı ve bu süreçlerin nefron fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu kabul edilmektedir (9-11). Böbrekte başlayan hasarla böhrek yetmezliğinin ortak sonucu interstisiyel fibrozis ile sonuçlanmaktadır (Şekil-1).

Tek nefronun hasarı ile sağlam kalan nefronlarda hipertrofi meydana gelir. Artmış glomerüler hiperfiltrasyonun intraglomerüler hipertansiyona yol açarak filtrasyon basıncında artmaya o da proteinüriye sebep olmakta sonuç olarak glomeruler skleroza neden olmaktadır (9).



Şekil-1: Kronik böbrek hastalığında hipertansiyon, nefron kitlesinde azalma ve proteinürinin SDBY'ne ilerleyişe etkisi (12)

2.5. Kronik Böbrek Hastalığı Tedavi

Erken evre böbrek yetmezliği olan hastalara koruyucu yaklaşım, son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeyi geciktirecek ve komplikasyonları azaltacaktır.

Kronik böbrek hastalığı, hastaların hayatını her yönüyle etkiler. Kronik böbrek hastalığının erken ve yeterli tedavisi hastalığın ilerlemesini yavaşlatsa da KBH olan çocukların çoğunda SDBY (son dönem böbrek yetmezliği) gelişmektedir. KDIGO evre 4 olan çocukların SDBY ve tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilmesini önermektedir. Glomerüler filtrasyon hızı 15 ml/dk/1.73m² altına inince böbrek yerine koyma tedavisine (BYKT) başlanır (13). Gelişmiş ülkelerde 20 yaşın altındaki her 1 milyon çocuğun yaklaşık dokuzu, son dönem böbrek yetmezliğine yönelik böbrek yerine koyma tedavisi gerektirir (4). Böbrek yerine koyma tedavisi böbrek fonksiyonlarını destekleme sürecidir, aralıklı ya da sürekli hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklini içerir (14). Çocuk hastalarda başlangıç BYKT seçimini hastanın yaşı, ailenin tercihi, hastanın merkeze uzaklığı, sosyal durumu, rezidüel böbrek fonksiyonu varlığı etkilemektedir (14).

Günümüzde SDBY gelişen çocuklarda başlangıç böbrek yerine koyma tedavisi olarak öncelikle periton diyaliz (PD) tercih edilmekte ve teknik nedenlerden dolayı özellikle 2 yaş altı çocukların hepsinde, 5 yaş altı çocukların %80'de ilk olarak PD seçilmektedir (15). Hemodiyaliz (HD) etkili ve kalıcı damar ulaşım yolundaki problemlerden dolayı daha büyük çocuklarda tercih edilen ve genellikle PD sonrası başlanan böbrek yerine koyma tedavisi seçeneğidir. Böbrek nakli ise günümüzde SDBY tedavisinde en çok tercih edilmesi gereken tedavi seçeneğidir (15).

2.6. Böbrek Yerine Koyma Tedavisi

2.6.1. Periton Diyalizi

Periton diyalizi çocuklarda en çok seçilen böbrek yerine koyma tedavisidir (16,17). Periton diyalizi başlanan hastalarda diyet kısıtlamasının daha az olması, uygulama için kalıcı bir damar yoluna ihtiyaç duyulmaması, PD kateteri takılmasının basit bir işlem olması ve çocuğun sosyal hayatını ve okula gitmesini engellememesi nedeni ile HD'e göre daha çok tercih edilmektedir (18).

Çocuklarda ilk kez 1978 yılında Toronto'da uygulanmış ve kısa sürede Avrupa ülkeleri ve Amerika'da yaygınlaşmıştır. Aletli periton diyalizi (APD) ise 1981 yılında Prince ve Suki tarafından bir çocuğa uygulanmıştır (19). Ülkemizde ilk kez 1989 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalında Tümer ve Ark. tarafından kullanılmaya başlanmıştır (20).

Periton kapillerindeki kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonic solüsyonların periton boşluğuna doğru ultrafiltrasyona yol açmaları, periton diyalizinin temel mekanizmasını oluşturmaktadır (21). Periton yarı geçirgen bir zar özelliğindedir. PD; hastanın periton zarının diyalizör olarak kullanıldığı bir yöntemdir. Vücutta fazla su, diyalizatta yüksek dekstroz konsantrasyonu ile sağlanan osmotik gradyanla uzaklaştırılır; artık maddeler periton kılcal damarlarından diyalizata difüzyonla geçerek atılması sağlanır (18).

Periton diyalizi çeşitleri; sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) (günlük 3-5 kez sıvı değişimi uygulanan periton diyalizi) ve sürekli siklik periton diyalizi (SSPD) (makine yardımı ile yapılan, gece sıvı değişimlerinin olduğu periton diyalizi) dir (22,23).

2.6.2. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz çocuk hastalarda periton diyalizine göre daha az tercih edilen günümüzde sıklıkla acil diyaliz ihtiyacı olduğunda kullanılan bir BYKT seçeneğidir. Hemodiyaliz, yarı geçirgen bir membran kullanılarak ekstrakorporeal olarak kandan difüzyon ve konveksiyon yoluyla su ve solüt uzaklaştırılması işlemidir (24).

Diyaliz membranının bir tarafında antikoagülan verilmiş hasta kanı, diğer tarafında ise makine tarafından hazırlanmış diyaliz sıvısı (diyalizat) bulunur. Diyaliz etkinliğini arttırmak açısından hasta kanı ve diyaliz sıvısının akımları ters yönlüdür (25).

Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için gereken yüksek debili kan akımı geçici veya kalıcı bir vasküler giriş yolu ile sağlanır. Geçici vasküler giriş yolu çift lümenli bir kateterin santral vene yerleştirilmesi ile sağlanır (25,26). Kalıcı giriş yolları ise arteriyovenöz greft, arteriyovenöz fistül ve kalıcı kateterdir. Büyük çocuklarda arteriyovenöz fistüller, küçük çocuklarda arteriyovenöz greftler seçilir. Arteriyovenöz fistül arterle ven arasında anastomoz yapılmasıdır. Distal radial arter–sefalik ven, brakial arter-sefalik ven uç yan, yan-yan anastomozları çocuklarda sık olarak kullanılmaktadır (26).

2.6.3. Böbrek Nakli

Böbrek yerine koyma tedavilerinden biri olan böbrek nakli son dönem böbrek hastalarında en önemli tedavi seçeneğidir (27). Transplantasyonun hayatta kalma, yaşam kalitesi ve maliyet açısından uzun vadeli avantajlara sahip olduğu gösterilmiştir (28-30). Üstelik, önleyici olarak veya bir hastanın kronik diyalize başlamak zorunda kalmasından hemen önce yapılabilirse buna preemtif böbrek nakli denir ve en başarılı olanıdır (27,31). Bir çalışmada 3606 hastanın nakil öncesi renal replasman tedavisi alma durumları ile nakil başarısı arasında ilişki araştırılmış, bir yıllık akut rejeksiyon oranlarının en düşük olduğu grup preemtif grup olarak bulunmuştur (32).

Hastaların yaşam süresini uzatması, boy uzamasını sağlaması, hastaneye yatış sayılarını azaltması ve yaşam kalitesinin artmasını sağlaması nedeniyle HD veya PD'ne göre daha etkili bir yöntemdir. Evre V KBH (GFH <15 ml/dk/1.73m²) olan tüm çocuklar böbrek nakli için adaydır. Ancak bu tedavinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları tanımlanmıştır. Mutlak kontraendikasyonlar; HIV enfeksiyonu, tedavi edilmemiş kanser, oksalozis çoklu organ yetmezliği, ilerleyici nörolojik hastalık, aktif enfeksiyon varlığı, Kronik hepatit B enfeksiyonu iken göreceli kontraendikasyonlar ise; multiple doğumsal anomali, tedavi edilmemiş hepatit C enfeksiyonu, ağır mental retardasyon, ilaç kullanımına uyumsuzluktur (17).

2.6.3.1. Böbrek Nakli Öncesi Yapılan Hazırlıklar

Alıcı adayının değerlendirilmesi ayrıntılı bir öykü alınması ve fizik muayene ile başlar. Böbrek nakli sonrasında nakil böbrekte tekrarlaması riski nedeniyle altta yatan hastalığın mutlaka bilinmesi gerekmektedir. Nakil sonrası tekrarlaması riski en fazla fokal segmental glomerüloskleroz olmakla birlikte membranoproliferatif glomerülo nefrit, atipik hemolitik üremik sendrom ve primer okzalüri de yüksek oranda nakil böbrekte tekrarlamaktadır (27).

Böbrek nakli öncesinde son dönem böbrek yetmezliği nedeni ürolojik bir anormallik ise düzeltici cerrahi yapılmalı ve alt üriner sistemi ilgilendiren bozukluklar nakil öncesi düzeltilmelidir. Nakil öncesinde özellikle küçük yaş grubunda SDBY evresine ulaşmadan hastaların yeterli beslenmesinin sağlanması ve komplikasyonların önlenmesi hastanın final boyuna etkinliğinin böbrek nakli sonrasındaki kazanımlardan çok daha etkili olduğu gösterilmiştir (33-35).

Yaşam boyu İmmünsupresif tedavi kullanacakları için böbrek nakli hastalarına nakil öncesi yaşlarına uygun aşılama programlarının tamamlanması gerekmektedir (27).

2010 NAPRTCS (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies) yıllık raporunda, pediatrik böbrek transplant

alıcılarının yaklaşık %25'inde alt üriner sistem anomalileri saptanmıştır (36). Bu nedenle nakil öncesinde ürolojik değerlendirmeler yapıp gerekli olan cerrahi işlemler tamamlanmalıdır. Böbrek nakli yapılan hastalara nativ böbreklere nefrektomi yapılmaz. Eğer hastanın nativ böbrekleri nakil böbrek ömrünü ya da fonksiyonunu etkileyebilecek komplikasyonlara (HT, proteinüri vb) neden oluyorsa nakil öncesinde nefrektomi açısından değerlendirilmelidir (37).

Fizik muayenede hastanın genel tıbbi durumu değerlendirilir. Büyük bir cerrahi operasyona engel teşkil edebilecek bir kardiyak ya da solunum sorunu, halen aktif bir enfeksiyonu olup olmadığı değerlendirilir. Özellikle böbrek nakli öncesinde tüm hastaların viral enfeksiyonlar (CMV, EBV, HIV, HBV, HCV) ve tüberküloz açısından taranması gerekmektedir (38).

Böbrek naklinde alıcı ile verici arasında ABO kan grubu uyumu çoğu merkez tarafından aranmaktadır. Ancak erişkinlerde kan grubu uyumsuz böbrek nakli konusunda başarılı sonuçlar bildirilmiştir (27). Bireyler arasındaki genetik farklılıkları insan lökosit antijenleri (HLA) olarak da bilinen major histokompabilite kompleksi (MHC) antijenleri belirlemektedir. Panel reaktif antikolar (PRA) verici HLA antijenlerine karşı alıcıdaki Anti HLA antikolarını saptamayı sağlayan sonucu % olarak ifade edilen bir yöntemdir. PRA > %50 alıcılar yüksek riskli olarak kabul edilmektedirler. Son dönem böbrek yetmezlikli nakil için bekleyen çocukların %20'sinde PRA veya cPRA % 80'nin üzerinde pozitif bulunur. Beklenildiği üzere ileri derecede duyarlı olan bu grupta nakil oranları düşüktür (39). "Crossmatch" alıcı ve verici arasındaki uyumu yansıtan en önemli testtir. Alıcı serumunda verici T ve B hücrelerine karşı olan antikoları tesbit etmekteyi sağlar ve antikor varlığı nakil için kontrendikasyondur (39).

2.6.3.2. Böbrek Naklinde İmmüsupresif Tedavi

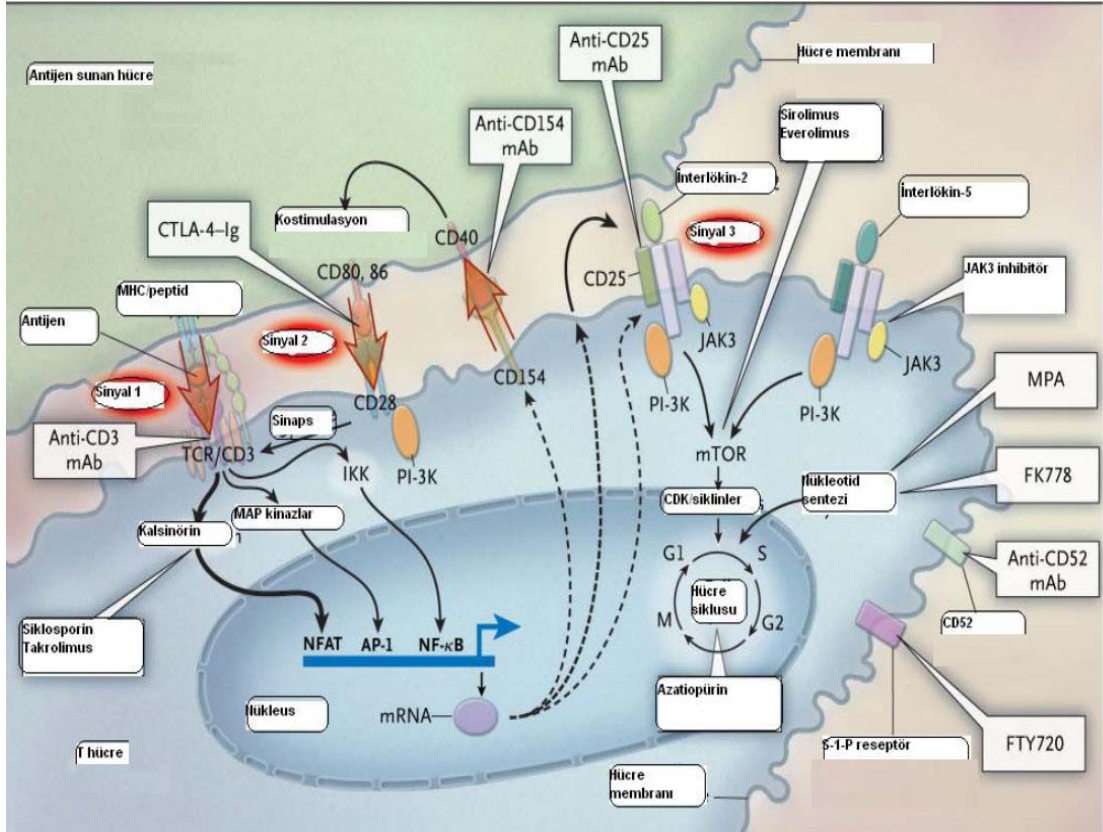
Böbrek naklinde kullanılan immüsupresif ilaçlar şunlardır;

1. Antikolar; Poliklonal antikolar (Anti-timosit globülin (ATG), Anti-lenfosit globulin), monoklonal antikor (Basiliximab, Muromonab-CD3 (OTK3))

2. Kortikosteroidler; Prednizolon, Metilprednizolon
3. Kalsinörin inhibitörleri; Siklosporin A(CsA), Takrolimus (FK506, TAC)
4. Antiproliferatif ajanlar; Azatiyoprin (AZA), Mikofenolat Mofetil (MMF), Mikofenalat Sodyum
5. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri; Sirolimus, Everolimus (40,41).

Başarılı immünsupresif protokollerin ortak hedefleri; T hücre aktivasyonunu önlemek. Sitokinlerin yapımına ya da sitokin-reseptör ilişkisiyle aktivasyon ve klonizasyona engel olmak. Endotel hücre aktivasyonunu, antijen ekspresyonunu önlemektir. T hücre aktivasyonu ve sonrasındaki hücresel proliferasyon için gerekli üç sinyal: Sinyal 1; Antijene özgü sinyaldir. Antijen sunan hücreler tarafından T hücre reseptörlerinin uyarılmasıyla oluşur ve CD3 kompleksi aracılığıyla iletilir. Sinyal 2; Antijene özgü olmayan sinyaldir. Antijen sunan hücre üzerindeki B7 molekülü ile T hücresi üzerindeki CD28'in birleşmesi ile oluşur. Sinyal 3; Tüm T hücre aktivasyon kaskadının hücre bölünmesine doğru ilerlemesine olanak sağlar. Eğer T hücre reseptör ikinci uyarı olmaksızın tetiklenirse, hücre anerjik duruma geçmektedir ki bu koşulda hücre sadece inaktif değil fakat aynı zamanda daha sonraki tüm aktive edici sinyallere de yanıtız kalır. Klinikte kullanılan immünsupresif ilaçların etkili oldukları sinyal yolları şekil-2'de gösterilmiştir (42).

İmmünosupresif ilaçlar kullanım amaçlarına göre üç gruba ayrılır; indüksiyon tedavisi, idame tedavisi ve akut rejeksiyon tedavisi (40,41).



Şekil-2: İmmünespresif ilaçların T hücre aktivasyon yolağı üzerine etkileri (ATG, OKT3 ve CsA, FK506 sinyal 1'i hedefleyen ilaçlardır. CTLA-4 Ig ve anti-CD154 sinyal 2 üzerine etkili olabilecek umut verici iki ilaç olup, klinik kullanımlarile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Sinyal 3'ü hedefleyen ilaçlar baziliximab, daklizumab, sirolimus, MPA ve AZA'dır.) (42).

2.6.3.2.1. İndüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar:

Nakil sonrası ilk bir iki haftalık süreçte kullanılan güçlü immünespresif etkileri olan ajanlardır. İndüksiyon tedavisinin asıl amacı allogreftin ömrünü uzatmak amacıyla nakil sonrası akut reddin sıklığını ve ciddiyetini azaltmaktır. Bununla birlikte indüksiyon tedavisinin güvenli olması son derece önemlidir. İki farklı stratejide ilaç kullanılabilir: İlk stratejide yüksek doz konvansiyonel immünespresifler kullanılırken, ikinci stratejide direkt T hücre antijenlerine karşı geliştirilmiş olan antikörlerin düşük doz konvansiyonel immünespresiflerle kombinasyonları kullanılır (41,42). Ek olarak, plazmaferez ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) de indüksiyon stratejisi olarak kullanılabilir (43). Kadavradan nakil yapılan hastalarda, soğuk iskemide süresinde bir artış olduğunda kalsinörin inhibitörü başlanmasını geciktirmek

amacıyla da indüksiyon tedavisi kullanılabilir. (44,45) T hücrelerine karşı geliştirilmiş anitkorlar monoklonal ve poliklonal antikolar olarak sınıflandırılabilir.

1. Poliklonal antikolar:

Laboratuvar hayvanlarının hücre kültürlerinden, timus veya dalaktan veya periferik lenfositlerden insan lenfoid hücreleri ile immunize edilmesiyle edilir. Bu antikoların kesin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bu poliklonal antikoların uygulanması, kompleman bağımlı lizis ve retikuloendotelial sistem tarafından opsonizasyon yoluyla hızlı bir T lenfosit tükenmesi üretir (43).

Anti-timosit globulin (ATG): At veya tavşandan elde edilirler. rATG tavşandan elde edilen formu olup ülkemizde kullanılmaktadır. T lenfositlerin yüzey antijenleri bu antikolar tarafından maskelenebilmekte, hücreler ya eritilerek yok edilmekte veya retikuloendotelial sistem aracılığıyla dolaşımdan temizlenmektedir. T lenfosit sayısını baskırlar (40). Düşük immünolojik riskli hastalarda, düşük dozda Thymoglobulin (3-5 mg / kg) basiliksimab kadar etkili görünmektedir (46).

Bu antikoların uygulanması, kompleman bağımlı lizis ve retikuloendotelial sistem tarafından opsonizasyon yoluyla hızlı bir T lenfosit tükenmesi üretir. rATG, lenfositlerin yüzeyinde birçok hedefe karşı antikolara sahiptir (47) . rATG kullanımıyla uzun süreli lenfopeni oluşabilir ve CD4 alt grupları birkaç yıl boyunca bastırılabilir. Hayvan deneyleri, rATG'nin iskemi ve soğuk depo kaynaklı apoptozu azalttığını göstermiştir (48). Şiddetli ilk doz allerjik reaksiyonu sık görülmemekle birlikte nadirde olsa anafilaksi riski taşıdığı için hasta monitörize edilerek tedavi verilmelidir (40).

2. Monoklonal antikolar:

Basiliksimab: Anti-CD25 antikoları olup T lenfositlerdeki interlökin-2 reseptörlerinin alfa zincirini hedef alır. Aktif T lenfositleri üzerindeki CD25 reseptörüne spesifik olarak yüksek afinite ile bağlanır. T hücre proliferasyonu için sinyal görevi gören, interlökin-2' nin bağlanmasını engeller. Rekombinant olarak geliştirilmiş monoklonal bir antikodur. Yarı ömrü uzundur. Anti-CD25 antikoru, kalsinörin inhibitörleri ile kullanıldığında

redüksiyonu yaklaşık üçte bir oranında düşürdüğü ve minimal toksik etkilere sahip olduğu için orta derecede etkilidir (49,50). Genel olarak, iyi tolere edilir, T hücresi tükenmez ve kemik iliği toksisitesi göstermez. Güvenlik profillerinden dolayı, anti-IL-2R antikoru, rATG ile indüksiyonun daha faydalı olabileceği en yüksek risk grupları dışındaki pediatrik böbrek nakli alıcılarında indüksiyon için yaygın olarak kullanılmaktadır (51).

Muromonab-CD3 (OKT3): CD3'e karşı bir fare monoklonal antikoru olan Muromonab-CD3, graft reddini ve indüksiyonu tedavi etmek için 20 yıl kullanıldı. Muromonab-CD3, T hücresi reseptörü ile ilişkili CD3 kompleksine bağlanır ve T hücreleri tükenmeden ve işlevsel olarak değiştirmeden önce büyük bir sitokin salımı sendromunu tetikler (52,53).

Alemtuzumab: CD52'ye karşı insanlaştırılmış bir monoklonal antikor olan alemtuzumab, 1998'den beri kullanıldı. Lenfosit popülasyonlarını kitlesel olarak tüketir ve şu anda mevcut olan en etkin lenfosit tüketen ajanlardır (54)

İndüksiyon için çocuklarda da iyi sonuçlar veren yeni ilginç bir seçenektir (55,56). Alemtuzumab, T ve B lenfositleri, monositleri ve doğal öldürücü hücreler üzerinde eksprese edilen bir glikoprotein olan CD52'yi tanıır (57,58).

Yetişkinlerde yapılan böbrek nakillerinde, yüksek immünolojik riski olmayan hastalarda baziliksımab ile karşılaştırıldığında daha düşük akut rejeksiyon sıklığı göstermiştir (59,60).

Çocuklarda ilk çalışma Kaabak ve arkadaşları tarafından Moskova'da Böbrek Nakli Merkezinde yapılmış olup, periferik lenfomonositleri yok etmek ve donöre spesifik toleransı indüklemek amacıyla transplantasyondan 12-29 gün önceki süreçte bir doz, diğeri ameliyatta olmak üzere iki doz 30 mg alemtuzumab infüzyonu verildiği bildirilmiştir (61). 101 yaşayan donör böbrek nakilli hasta incelenmiş idame immünosüpresyonu, düşük dozda CNI ve MMF içermiştir. Ortalama takip süresi 3 yıl olup greft sağkalımı bir yılda %96 ve üç yılda %89 idi (61).

Ritüksımab: Anti-CD20 monoklonal antikordur. Rituximab, transplant alıcılarında zararlı alloantikor yanıtlarını baskılamak için idame

immünoşpresif ilaçlar, plazmaferez ve intravenöz immün globülin (IVIG) birlikte kullanılır (42).

2.6.3.2.2. İdame tedavisinde kullanılan ilaçlar

Böbrek naklinde, akut rejeksiyonu önlemeye yardım etmek ve renal allogreft kaybını önlemek için idame immünoşpresif tedavi kullanılır. İkili ya da üçlü immünoşpresif ilacın birlikte kullanımı ile sağlanmakta ve seçilen ilaçlar merkezden merkeze farklılık gösterir.

İdame tedavisinde amaç etkinliği yüksek, morbidite ve mortalitesi düşük ilaç kombinasyonu kullanmaktır. Bu amaçla kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri (sikloşporin, tacrolimus), antiproliferatif ajanlar; Azatiyoprin, Mikofenolat Mofetil, Mikofenalat Sodyum ve mTOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus) kullanılmaktadır.

1. Kortikosteroidler (KS):

Kortikosteroidler ilk olarak 1960'lı yıllarda rejeksiyon tedavisi için kullanılmışlardır. Yeni immünoşpresiflere rağmen halen steroidler indüksiyon, idame ve rejeksiyon tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Kortikosteroidlerin immünoşpresif etkileri makrofajlar, T hücre, B hücre ve endotel hücrelerini etkileyerek immünoşpresif ve antiinflamuar etki oluştururlar (62). Kortikosteroidler IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF ve IFN-gama ekspresyonunu inhibe eder. Sonuçta, T hücre aktivasyon sürecinin tüm evreleri inhibe olur (63,64).

Kortikosteroidlerin oral emilimi iyi olup, %70-90'ı plazma proteinlerine bağlanır. Kortikosteroidlerin tedavisinin hipertansiyon, hiperglisemi, osteoporoz, hiperlipidemi, büyüme geriliği gibi pek çok yan etkisi olduğundan mümkün olan en kısa sürede doz azaltılması gerekmektedir (64,65). Konu ile ilgili Cochrane metaanalizinde steroid verilmeyen / kesilen protokoller ile standart protokoller karşılaştırılmıştır. Steroid verilmeyen / kesilen hastalarda akut rejeksiyonun daha sık görüldüğü ancak mortalitenin veya greft kaybının artmadığı belirlenmiştir. Steroidsiz protokol uygulanan hastalarda kan basıncı kontrolü ve büyüme oranları daha iyi bulunmuştur. Bu hastaların kan şekeri

ve serum lipid düzeyleri streoid temelli protokollere göre fizyolojik sınırlarda seyrettiği belirtilmiştir (27). Nakilden sonra ilk üç-beş gün intravenöz veya oral yüksek dozlarda, günler veya haftalar içinde giderek azalan dozlarda devam edilir. İdame tedavisinde günlük sabit, düşük dozlarda veya gün aşırı olmak üzere farklı şekilde kullanılmaktadır.

2. Kalsinörin inhibitörleri (CIN):

Kalsinörin inhibitörleri solid organ (böbrek, karaciğer, kalp, akciğer) naklinde kullanılan immünsupresif ilaçlardır. 1980'lerin başında siklosporinin piyasaya sürülmesiyle, karaciğer, kalp ve akciğer nakli için makul başarı oranlarına ulaşmak ve böbrek nakli başarısını %80'in üzerine çıkarmak mümkün oldu (66). Bunların kullanıma girmesi ile akut hücresel rejeksiyon sıklığında azalma ve greft sağkalımın da iyileşmeler görülmüştür. İmmün yanıtı seçici olarak baskılamaktadır. Steroidlerden farklı olarak nötrofillerin fagositik fonksiyonlarını baskılamazlar (67-69). Bu grup için de siklosporin A ve takrolimus yer alır (70). Kalsinörin inhibitörünün neden olduğu nefrotoksisite, kronik allogreft fonksiyon bozukluğunun gelişiminde büyük rol oynar (71). Kalsinörin inhibitörleri birbirine bağlı iki toksisite formuna neden olur. İlacın başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkan akut nefrotoksisite doza bağımlıdır ve renal arteriyol ve arterlerin akut vazokonstriksiyonu ile ortaya çıkar. Diğer nakilden birkaç ay sonra gelişen ve yapısal değişiklikler ile karakterize olan ve bu nedenle geri dönüşü olmayan olabilen kronik nefrotoksisitedir. Geç nefrotoksisitenin yüksek prevalansı, progresif glomerulosklerozun geri dönüşümsüzlüğü ve nefrotoksisitenin kronik allogreft disfonksiyonuna katkısı, kalsinörin inhibitörlerinin, böbrek transplantasyonunda uzun süreli immün baskılayıcı ilaçlar olarak uygunsuz olabileceğini göstermektedir (72).

Siklosporin A (CsA): CsA "Tolypocladium inflatum" (gams) isimli mantardan elde edilen, 1200 kilodalton (kDa) ağırlığında ve bir tanesi özgün olmayan 11 aminoasitten oluşan lipofilik siklik bir polipeptiddir (73). İmmünofilin ailesinin hücre içi bir proteini olan siklofilini birleştiren ve daha sonra da kalsinörini tutan bir kompleks oluşturan bir ön ilaçtır (74).

Spesifik T hücre yüzey reseptörlerine bağlanır ve hücre içinde girerek aktive olurlar. Hücre içi kalsiyum kullanımını, dolayısıyla kalsinörin denilen enzimi bloke ederler. Sonuçta T hücrelerinin olgunlaşmasını ve aktivasyonunu durdurur (40).

İlacın konsantrasyonu ile ilişkili olan siklosporinin yan etkileri, nefrotoksisite, hipertansiyon, hiperlipidemi, dişeti hiperplazisi, hirsutizm ve tremoru içerir. Siklosporin ayrıca hemolitik üremik sendromu ve nakil sonrası diabetes mellitusu da indükleyebilir. Son gelişmeler, ilaca maruz kalmayı daha iyi yansıtmak için uygulamadan iki saat sonra pik siklosporin seviyelerinin izlenmesini içerir (75,76).

CsA oral alımını takiben gastrointestinal sistemden özellikle de ince bağırsaktan yavaş, kısmen ve değişkenlikler göstererek emilir. Yarı ömrü sekiz saat olan CsA'nın kandaki pik konsantrasyonuna 2-4 saatte ulaşmaktadır ve biyoyararlılık %30 civarındadır. Emilim sonrasında kanda primer olarak eritrosit, lökosit, plazma ve lipoproteinlere bağlanmaktadır. Metabolizması karaciğerde CYP (CYP3A4, CYP3A5) enzimleri tarafından olmaktadır. CsA'nın başlangıç dozu 5-10 mg/kg/gün'dür. Bu doz azaltılarak 6 ay içinde 3-5 mg/kg/gün civarına indirilir. CsA doz ayarlamalarında ve uygun dozun belirlenmesinde temel CsA kan düzeyinin saptanmasıdır. Nakil sonrası ilk üç ay için CsA kan düzeyleri 175-350 ng/ml idame tedavisinde ise 50-150 ng/ml arasında tutulmaya çalışılmalıdır (77).

Takrolimus (FK506, TAC): Takrolimus, başka bir immünofilin, FK506 bağlayıcı protein 12'ye (FKBP12) bağlanır, kalsinörünü siklosporinden daha fazla molar potansiyeli ile inhibe eden bir kompleks oluşturur (78,79). Bu proteinin peptidil-prolil izomeraz aktivitesi vardır ve kalsinörün ilişki T hücre reseptörü blokajı ve sonuçta IL-2 transkripsiyonunun blokajıyla immünsupresif etkisini gösterir (80). Takrolimus, nefrotoksisite ve hemolitik üremik sendromla sonuçlanabileceği için siklosporine benzer, ancak hiperlipidemi, hipertansiyon ve kozmetik sorunlara neden olma olasılığı daha düşüktür ve transplantasyon sonrası diyabeti tetikleme olasılığı daha yüksektir. Takrolimus'un, böbrek nakli geçirmiş hastalarda, özellikle mikofenolat mofetil ile birlikte kullanıldığında, böbrek nakli geçiren hastalarda

siklosporin olduğundan daha fazla BK ile ilişkili polyomavirüs nefropatisini indüklediğinden şüphelenilmektedir, ancak böbrek fonksiyonu, takrolimus ile daha iyi olabilir (81).

FK506 oral alımdan sonra üst sindirim sisteminden ve hızlı bir şekilde olmaktadır ve safraya bağlı değildir. Yarı ömrü sekiz saattir. Metabolizması karaciğerde CYP (CYP3A4 ve CYP3A5) enzim grubu tarafından olmaktadır. FK506'nın başlangıç dozu 0,1-0,2 mg/kg/gün'dür. Bu doz 12 saat ara ile ikiye bölünmektedir. Nakilden sonra ilk aylarda kan düzeyi 10-15 ng/ml daha sonraki aylarda da 5-10 ng/ml olarak tutulması hedeflenmelidir (41,42,67).

3. Antiproliferatif ajanlar:

Standart immünsupresifler olarak kabul edilen bir diğer grup ilaç anti proliferatifler olup, tamamlayıcı ilaçlar olarak da adlandırılırlar. Bu grupta temel olarak mikofenolik asit ve azatiyoprin yer alır.

Mikofenolat mofetil (MMF)

KDIGO klinik uygulama kılavuzuna göre ilk tercih antiproliferatif ajan MMF'dir. Yüksek maliyetine rağmen çeşitli çalışmalar ile daha düşük akut rejeksiyon oranları ile ilişkili olduğundan ilk tercih olarak önerilmektedir (82).

MMF, birkaç penisilyum türlerinin fermantasyon ürünü olup immünsupresif özellikte mikofenolik asidin (MPA) ön ilacı morfolinoetil esteridir. İlacın molekül ağırlığı 433 kDa'dur. Mikofenoloik asit inozin monofosfat dehidrogenaz (İMPDH) enziminin selektif ve geri dönüşümlü inhibitörüdür. İMPDH de novo pürin sentezinde hız kısıtlayıcı enzimdir. Bu ilaçlar T ve B hücre proliferasyonunu, antikör yapımını bloke ederler ve sitotoksik T hücre oluşumunu engellerler. Sitokin üretimini ya da antijenin tanınmasını takiben meydana gelen olayları engellemez. Oral alımı takiben hızlı ve tam olarak emilir ve tamamına yakını aktif formu olan MPA'de hidrolize olur. MPA, %97-99 serum albüminine bağlı bulunur (83).

Mikofenolat mofetil, mikofenolik asidi serbest bırakan bir ön ilaçtır ve siklosporin ile yapılan geniş çaplı denemelerde, böbrek nakli reddinin önlenmesinde azatiyoprinden daha üstündür (84,85).

İlaç azatiyoprinin yerini almıştır ve yaygın olarak kullanılmaktadır, çünkü birçok başka ajanla kombinasyon halinde etkilidir, izlemesiz kullanımı

kolaydır ve organ toksisitesi ve kardiyovasküler risk içermez (42). Başlıca immün olmayan toksik etkileri gastrointestinal (özellikle ishal) ve hematolojiktir (anemi, lökopeni). Mikofenolat mofetil sitomegalovirüs hastalığını artırabilir, ancak in vitro antipneumocystis aktivitesi gösterir (86).

Azatiyoprin (AZA)

Azatiyopürin, 6-merkaptopürin analogu olan nitroimidazol türevi bir antimetabolittir. Mikofenoloik asit inozin monofosfat dehidrogenaz (İMPDH) enzimini baskılayarak adenozin monofosfat sentezini bozar (87). Azatiyoprinin en büyük yan etkileri myelosit baskılanması, lökopeni, dermatitis'dir (42). Doz bağımlı olarak kemik iliği supresyonu yapar. Kan düzeyi takibi yapılmaz ve yan etkilerine göre doz ayarlaması yapılır.

4. Rapamisinin memeli hedefi inhibitörleri (mTORi):

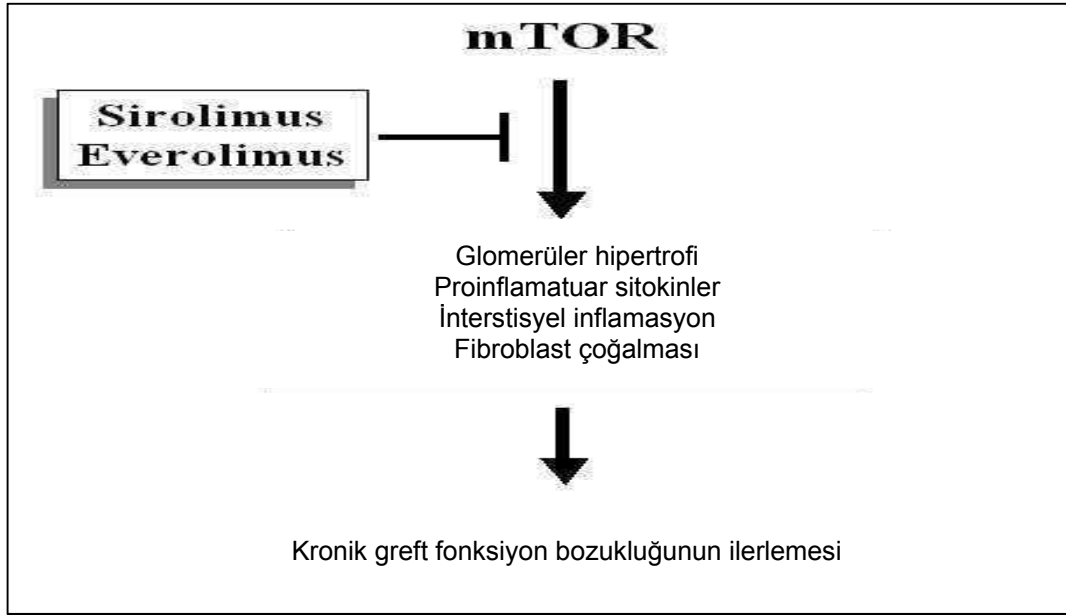
Rapamisinin memeli hedefi (mTOR), hücre boyutu ve kütesine, çoğalmasına ve hayatta kalmasına aracılık etmede önemli bir rol oynayan bir serin / treonin kinazdır. mTOR inhibitörleri etki mekanizmaları bu kinazın inhibisyonu ile yakından ilişkili olan benzer iki immünsupresif ilacı içerir; sirolimus ve everolimus (67) (şekil-2).

mTORi T Helper 2 hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını düzenleyen hücre içi sinyallemeyle bloke ederek çalışan antiproliferatif ve anti-göç kapasitesine sahip güçlü immün baskılayıcılardır (88). mTOR proteini, kronik böbrek hastalığının ilerlemesinin patojenik mekanizmalarına müdahale eder. Bu nedenle mTORi'leri; anti-proliferatif etkilerinden dolayı kronik greft disfonksiyonun önlenmesinde önemli bir rol oynayabilir (88) (Şekil-3).

mTOR proteini, anjiyogenez, hücre çoğalması ve tümör büyümesini artıran büyüme faktörlerinin (VEGF, PDGF-a, TNF-a) üretimini uyarır. Bu etkilerinden dolayı mTORi neoplastik hücrelerin gelişimini ve büyümesini potansiyel olarak yavaşlatabilir (89).

mTOR yolunun inhibisyonu, hücre çoğalmasını ve endotel hücrelerinin ve fibroblastların anjiyogenezini sınırlar ve bu nedenle, yara iyileşmesi geciktirebilirler. Hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi, böbrek naklinde sıklıkla bildirilen yan etkilerdir ve mTOR inhibitörleri kullanıldığında daha belirgin hale gelir, çünkü bu ilaçlar apolipoprotein B-100

katabolizmasını ve lipoprotein lipaz aktivitesini azaltır. Ağız ülseri, oral ve nazal mukozalarda doğrudan mTOR inhibitörlerinin toksik bir mekanizmasının sonucu olarak görünmektedir. mTOR inhibitörlerinin kullanımı CNI'lere kıyasla artan bir lökositopeni ve trombositopeni riski ile ilişkilendirilmiştir. mTOR inhibitörleri ile ilişkili potansiyel olarak en ciddi yan etki interstisyel pnömoni olduğu belirtilmektedir (90).



Şekil-3: mTORi'lerinin kronik greft fonksiyon bozukluğunu yavaşlatma mekanizmaları (88)

Sirolimus: İlk mTOR inhibitörü olan sirolimus *Streptomyces Hygroscopicus* adlı mantarlardan üretilen makrolid bir antibiyotiktir. IL-1, -2, -3, -4, -6, -7, -12 ve -15 gibi sitokinlere ek olarak alloantijenlerle de uyarılan T hücre proliferasyonunu bloke eder. Ayrıca B hücrelerinin antijen ve sitokinle sağlanan proliferasyonu ve farklılaşmasını da engeller (91).

Hücre içinde immunofilin FKBP-12 ye bağlanır daha sonra bu kompleks de mTOR proteinine bağlanır. mTOR inhibisyonu translasyon aktivitesi, DNA sentezi ve protein sentezinde azalmaya neden olarak hücre döngüsünün G1'den S fazına geçişini bloke eder .T hücre çoğalmasını

durdurur (92) .Günde tek doz olarak kullanılır. İlaç dozu kan düzeyine göre ayarlanır.

Başlıca immün olmayan toksik etkileri, hiperlipidemi, trombositopeni ve bozulmuş yara iyileşmesini içerir. Diğer bildirilen etkiler arasında azalan testosteron konsantrasyonları, ağız ülseri, cilt lezyonları ve pnömoni bulunur (42).

İdame doz olarak 2 mg/kg/gün olarak veya 5 mg/kg/gün olarak kullanılmaktadır. Sirolimus ilaç doz ayarlaması kan düzeyinin takibi ile yapılmaktadır (93).

Everolimus: Everolimus, sirolimus gibi mTOR inhibitörlerindedir. Kimyasal yapı olarak sirolimusa benzer makrolid türevidir (94, 95). Sirolimus' un majör metabolitidir (94). Everolimus sirolimustan daha hidrofildir ve bağırsaktan daha hızlı emilir (96). Everolimus büyüme faktör reseptörüne bağlanarak p70S6 kinazı baskılayarak IL-2, IL-15 aracılığı ile T ve B hücre çoğalmasını G1'den S evresine geçişte durdurur (97).

En sık yan etkileri arasında hiperlipidemi, artmış serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri, anemi, proteinüri görülebilmektedir (94).

Sirolimus ve everolimus sitomegalovirüs hastalığını azaltabilir (98). Ek olarak, bir hayvan modelinde everolimus, B lenfosit ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ederek ve böylece kronik allogreft nefropatisini önlediği gösterilmiştir (99). Everolimusun siklosporin ile kombinasyonu, in vitro ve prelinik modellerde sinerjik olarak etki eder, bu nedenle bu kombinasyon insan naklinde çekici bir terapötik seçenek sunar (100).

Pediyatrik ve erişkin hastalar arasındaki yarı ömürdeki benzerlik, yetişkinlerde kullanılan 12 saatlik doz aralığının muhtemelen çocuklarda korunabileceğini göstermiştir (101). İlaç dozu kan düzeyine göre ayarlanır. Genel olarak, çocuklarda everolimus 0,8 mg / m²'lik bir başlangıç dozunda günde iki kez hedef kan düzeyini yakalamak (nakil sonrası ilk altı ay için 4 ng / ml) için kullanılır (101,103).

2.6.3.2.3. Akut rejeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar:

NKF-KDIGO (National Kidney Foundation -Kidney Disease Improving Global Outcomes) ya göre biyopsi tedaviyi çok geciktirmeyecekse öncelikle biyopsi yapılması önerilmektedir. Subklinik ve sınırda rejeksiyonlarda ilk tedavi olarak kortikosteroid önerilir. Akut hücresel rejeksiyonda kortikosteroid, ATG önerilirken akut humoral rejeksiyonda plazma değişimi, IVIG, rituximab, ATG kullanılabileceği belirtilmektedir. Hasta antiproliferatif ilaç kullanmıyorsa mikofenolat mofetil eklenmeli, azatiyopirin kullanıyorsa mikofenolat mofetile değiştirilmesi önerilmektedir (82).

2.6.3.3. Böbrek Naklinde Komplikasyonlar

Gecikmiş greft fonksiyonu

Hastaya böbrek nakli yapıldıktan sonra ilk yedi gün içinde serum kreatinin düzeyinde beklenen düşmenin olmayıp alıcının en az bir kez diyaliz ihtiyacı duyması olarak tanımlanır (27). İskemik akut tübüler nekroz (ATN), bilinen en sık sebebidir. Türkiye’de böbrek nakilli çocuk hastalarda kadavra vericilerde %12, canlı vericilerde ise %10,9 olarak bildirilmiştir (104). Tanı birçok olguda radyonüklid çalışmayla konulabilir. Ancak eğer greft fonksiyonunda gecikme varsa rejeksiyon ile ayırım yapmak diğer tetkiklerle mümkün olmayacağından renal biyopsi yapmak gerekebilir (105,106).

Greft Trombozu

Erken greft disfonksiyonunun major bir nedeni olmakla birlikte nakil sonrası 15 güne kadar görülebilir. Pedyatrik böbrek nakillerinde greft fonksiyon bozukluğunun en sık üçüncü nedenidir. Eğer akut rejeksiyon oranlarındaki düşüş devam ederse ikinci en sık neden olacaktır (36, 107). Greft yerinde aniden başlayan ağrı ve hassasiyet, oliguri, anüri, serum kreatinin hızlı bir şekilde yükselmesi ve hematüri başlıca bulgularıdır. Renkli doppler ultrasonografi ile tanı konur (108,109).

Ürolojik-Cerrahi Komplikasyonlar

Üriner obstrüksiyon en sık görülen düzeltilebilir ürolojik komplikasyondur. Geç tanı konulduğunda erken greft disfonksiyonuna neden olur. Renal disfonksiyona sekonder hipertansiyon, serum kreatinin yüksekliği, idrar çıkışında azalma klinik tabloya eşlik edebilir. Nakil böbrek denerve olması nedeniyle kolik ağrı görülmez. Tanısal amaçlı ilk olarak ultrason önerilir (110). Diğer bir ürolojik komplikasyon idrar kaçağıdır. Şişlik, ağrı, sonda çekildikten sonra dren miktarında artış, yara yerinden drenajın fazlaca olması, idrar çıkışında azalma, renal fonksiyonlarda bozulma ve kreatinin artışı gibi bulgular ile seyreder. Periton içerisine kaçakla üriner asit gelişebilir (111).

Akut Rejeksiyon

Akut rejeksiyon, çocuklarda greft başarısızlığının %13-%21'inden sorumludur. Nakil sonrası ilk yedi günde diyaliz gereksiminin olması gecikmiş greft fonksiyonu olarak tanımlanırken, nakil sonrası böbrek fonksiyonlarında ilk altı ayda bozulma ise akut allograft disfonksiyonu olarak adlandırılır. Akut rejeksiyon ise ilk günler-haftalar (akselere akut) ve aylar içinde görülür. Nakil sonrası ilk altı ayda geçirilen akut rejeksiyonun sayısı ciddiyeti ve streoide olan yanıtları uzun dönemde greft başarısını etkileyen temel faktörlerdir (112). Yeni İmmüsupresif rejimlerin kullanılması, akut rejeksiyonu önemli ölçüde azaltmıştır (113). Nakilin birinci yılından sonra gelişen rejeksiyonların uzun dönem greft ömrüne daha kötü etki yaptığı bildirilmiştir (114). Akut rejeksiyon sıklığı, hastanın yaşı ile doğru orantılıdır, küçük çocuklarda en düşükken, ergenlerde artar (36). Hücresel, humoral ya da mikst immün yanıtı bağlı olarak üç şekilde gelişebilir.

Akut hücresel rejeksiyonda T lenfositler rol oynar (115). İnterstisyumda ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonu, tübülit klasik histopatolojik bulgularıdır. Ciddi akut hücresel akut rejeksiyon endotelit ile karakterizedir (116,117). Günümüzde kullanılan klasifikasyon Banff kalsifikasyonudur (118). Akut hücresel rejeksiyon tedavisinde ilk olarak yüksek doz intravenöz metilprednisolon uygulanır. Diğer immüsupresif

tedaviler tekrar değerlendirilmelidir. Steroid tedavisine yanıt alınamayan hastalarda poliklonal veya monoklonal antikorlar kullanılabilir (28,42).

Akut humoral rejeksiyonda donör spesifik antikorlar rol oynar (115). Günümüzde nakil öncesi cross match testlerinin duyarlılığının artmasıyla hiperakut rejeksiyon neredeyse hiç görülmemektedir. Ancak akut ve kronik antikor aracılı rejeksiyon uzun dönem sonuçlar ve allogreft ömrü açısından sorun oluşturmaktadır (119). Histolojik değişiklikler, peritübüller kapillerlerde diffüz C4d boyanması ile karakterize immunhistokimyasal bulgular ve serolojik olarak DSA pozitifliği ile tanı konur (117,120). Tedavisinde ilk olarak yüksek doz intravenöz metilprednisolon uygulanabilir. Bunun dışında plazmaferez, intravenöz immungloblin, rituksimab ve antilenfosit globulin kullanılabilir (82).

Posttransplant Hipertansiyon

Hipertansiyon, nakil sonrası sık görülür (121). Nakil sonrası hipertansiyon hem greft hem de hasta sağkalımı açısından nakilin uzun dönem başarısını sınırlandıran bir faktördür. Hipertansiyonun varlığı uzun süreli zayıf greft fonksiyonunun önemli ve bağımsız bir prediktörüdür (122). Hipertansiyon ile kronik allogreft nefropatisi arasında ve hipertansiyon ile kardiyovasküler hastalık arasında bağlantılar vardır. Bu nedenle, nakil sonrası hipertansiyon agresif olarak tedavi edilmelidir (123).

Post-Transplant Enfeksiyonlar

Böbrek nakli sonrası idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve pnömoni en sık rastlanan enfeksiyonlardır (27). Ateşli İYE önemli morbiditeye neden olabilir ve genellikle skar ve interstisyel yaralanma ile akut greft disfonksiyonu ile ilişkilidir. Ateşli İYE'de parenteral antibiyotikler genellikle endikedir, ancak kontrollü veriler mevcut değildir. Bu nedenle antibiyotik profilaksisi ve mesane eğitimi dahil olmak üzere profilaktik önlemler dikkate alınmalıdır (112).

Sitomegalovirüs (CMV), böbrek nakli alıcılarında en önemli fırsatçı enfeksiyondur ve artan bir reddetme, morbidite ve hatta ölüm riskiyle ilişkilidir (110). Enfeksiyon, nakil böbrekten bulaşabileceği gibi latent hastalığın yeniden aktifleşmesiyle oluşabilir (124). Optimal profilaktik CMV tedavisi için

fikir birliği olmasada, CMV profilaksisi daha iyi greft sağkalımı ile ilişkilendirilmiştir (112).

İnsan herpes virüsü-6 (HHV-6) enfeksiyonu, nakil sonrası erken dönemde solid organ nakli alıcılarının yaklaşık %20'sinde meydana gelir ve ateş, cilt döküntüleri, pnömoni, kemik iliği baskılanması ve rejeksiyon görülebilir (125).

Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluk dahil olmak üzere allogreft alıcılarında önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Nakil sırasında seronegatif olan alıcılar, EBV'nin neden olduğu komplikasyon geliştirme riskine daha fazla sahiptir (112).

Bir diğer önemli enfeksiyon BK virüs enfeksiyonudur. BK virüsü ilk olarak böbrek nakilli alıcının idrarından 1971'de izole edilmiştir (126). Birincil enfeksiyondan sonra, virüs üroepitel ve böbrek tübüler epitel hücrelerinde kalır. İmmünsüpresyon altında virüs, tübüler hücre erimesi ve virüri ile başlayan bir olaylar dizisini tetikleyerek tekrar aktive olur ve çoğalmaya başlar ve peritubuler kapilleri geçerek viremi oluşturur. Sonrasında tubulointerstisyel lezyonlara ve BK virüs nefropatisine yol ağar (127). BK virüs için en önemli risk faktörü, immünosüpresyonun genel derecesidir (128). BK virüsü hem kanda hem de idrarda tespit edilebilir. BK-virüs deosiribo nükleik asit polimeraz zincir reaksiyonunda (DNA PCR) idrarda $>10^7$ kopya/ml ve kanda $>10^4$ kopya/ml olmasının BK virüs nefropati riskini artırdığı öne sürülmüştür. İdrarın sitolojik incelemesinde decoy hücrelerinin varlığı anlamlı kabul edilmektedir (127).

BK virüs, pediyatrik böbrek nakli alıcılarının %5-%15'ini etkiler. BK virüs, hastaların %2-8'inde BK nefropatisine dönüşebilir. Nakil sonrası 15 ay ortanca çocuklarda (pozitif histoloji, virüri ve viremi), özellikle seronegatif alıcılarda BK virus ile ilişkili nefropatinin %3,5 oranında olduğu bildirilmiştir (129). Renal biyopsi, BK virüs nefropati tanısı için altın standart olmaya devam etmektedir (127). Akut hücresel rejeksiyon ile karıştırılabilecek bir enflamatuar lenfositik infiltrasyon ile tübüler atrofi ve fibrozis ile karakterizedir. Geniş T antijeni için pozitif boyanan intranükleer BK virüs inklüzyonlarının görülmesi BK virüs nefropatisi için patognomoniktir (127).

BK virüs nefropati tedavisinin temelini immüsupresyonun azaltılması oluşturur. Bu amaçla çoğu merkezde anti-metabolitin kesilmesi, kalsinörin inhibitörünün (CNI) dozunun %25–50 oranında azaltılması veya takrolimustan siklosporine geçilmesi uygulanmaktadır. Ayrıca mTORi bazlı tedaviye dönüşüm BK nefropatisinde ek bir yarar sağlayabilir ve seçilen hastalarda vireminin azalması ve greft sağkalımının artması için etkili bir strateji olabilir (130). Diğer tedavi alternatifleri arasında leflunomid, cidofovir, siprofloksasin, rapamisin veya intravenöz immüoglobulin kullanımı yer alabilir (127).

Varisella'ya karşı bağışıklığı olmayan hastalar, ciddi suçiçeği ile ilgili komplikasyon geliştirme riski yüksektir. Aşılama nakli öncesi önerilir ve genellikle iyi tolere edilir (131).

Posttransplant Hastalık Rekürrensi

Transplantasyon sonrası en sık nüks eden hastalıklar arasında fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), membranoproliferatif glomerülo nefrit (MPGN) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) sayılabilir. Hiperoksalüri hastalarında karaciğer nakli yapılmazsa oksalat nakil böbrekte birikmeye devam edecektir (112). NAPRTC veri tabanı analizinde primer hastalığın tekrarının primer greft kayıplarının %7'sini ve tekrarlayan nakillerde %9,6'sını oluşturduğu gösterilmiştir (36). İdiyopatik FSGS'lerde nakil böbrekte rekürrens riski %30 ve daha üzerinde olup büyük oranda greft kaybı yapar (132).

Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalık (PTLH)

PTLH, solid organ nakli için greft ve hayatı tehdit eden önemli bir komplikasyondur. Posttransplant sonrası immüsupresyon altında kontrolsüz bir şekilde lenfosit proliferasyonu olarak tanımlanır, enfeksiyon ve malignite arasındaki sınırdadır (133). Bazen, proliferasyonlar immün baskılanmanın azalması ile tersine çevrilebilir, dolayısıyla PTLH'yi gerçek maligniteden ayırabilir. Öte yandan, ciddi PTLH formları lenfomadan ayırt edilemez. EBV'nin patogeneziyle yakından ilişkili olması nedeniyle, PTLH, EBV seronegatif olma olasılığı daha yüksek olan çocuklarda ve daha güçlü immüsupresif ilaçların kullanımı ile ilişkili olarak daha fazla görülür (112).

Çocuk böbrek nakillerinde PTLH sıklığı <%1 iken son yıllarda %2-4 arası olduğu gösterilmiştir (134). Tedavide ilk adım immunsupresyonun azaltılmasıdır. Anti CD20, rituksimab veya interferon alfa izler. Kemoterapi ciddi olgulara saklanmalıdır (135, 136).

Kronik Allogreft Nefropati (KAN)

Renal allogreft içindeki kronik interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi özelliklerini göstermek için kullanılan histopatolojik bir tanıdır. Böbrek nakli sonrası çocuklarda greft fonksiyon bozukluğu ve kaybının en sık nedenidir (137). Kronik allogreft nefropatiyi tanımlayan histolojik özellikler arasında interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi ile glomerüloskleroz, fibrointimal hiperplazi ve arteriyolar hyalinozun özellikleri bulunur (137). Birçok merkezde subklinik reddeleri saptamak ve böbrek skarını önlemek için protokol biyopsisi yapılmaktadır fakat bu yöntemin KAN gelişimini engellediğine dair kanıt bulunmamaktadır (112).

KAN, immün ve immün olmayan hakaretlerin böbreklere birikmesi sonucu ortaya çıkar. İmmünolojik faktörler (akut rejeksiyon ataklar, HLA uyumsuzluğu, sensitizasyon, kronik B ve T hücre aracılıklı rejeksiyon), ilaç toksisitesi (özellikle CNI toksitesi), vericiye ait nedenler (yaş, cinsiyet, greft soğuk iskemi süresi), posttrasplant hipertansiyon, tekrarlayan hastalıklar, tedaviye uyumsuzluk ve enfeksiyonlar dahil olmak üzere çok sayıda etiyolojik faktör sayılabilir (137). Protokol biyopsi çalışmalarında greft hasarına yol açan spesifik CNI değişikliklerinin (proksimal tübülde izometrik tübüler vakuolizasyon, endotel hücrelerinde şişme, trombotik mikroangiopati, arteriyolar hyalinozis, çizgisel fibrozis ve glomerulosklerozis) birlikteliği CNI kullanma süresi ve dozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27,72,138). Çocuklarda kalsinörin kullanımı, ilk yıl greft sağkalımını iyileştirmesine rağmen, uzun süreli greft kaybında belirgin bir iyileşme sağlamamıştır (139). Biyopsi ile tanı konan hastalarda CNI'lar kesilip, mTORi'lere geçilebilir (140).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde böbrek nakli tanısıyla 2006 Ocak-2018 Mayıs ayları arasında takip edilmiş olan 18 yaşından önce böbrek nakli olmuş 73 olgu taranmıştır. Bu 73 olgudan 7 olgu dış merkezde böbrek nakli yapılmış diğer 66 olguya ise merkezimizde nakil gerçekleştirilmiştir. Bu 73 olgudan immunsupresif olarak everolimus tedavisine geçilmiş 28 olgu dahil edildi.

Olgulara 0 ve 4. günlerde basiliksimab (vücut ağırlığı 35 kg altı 10 mg olarak, 35 kg üstüne 20 mg) olarak verilmiştir. Metilprednisolon nakil öncesi 15 mg/kg, nakil sonrası 15 mg/kg maksimum doz başına 500 mg olarak uygulanmıştır. Devamında kademeli azaltılıp 20 mg/gün idameye geçilmiştir. Başlangıçta idame immunsupresif olarak CsA 5 mg/kg/gün veya TAC 0,1mg/kg/gün ve MMF 30-40 mg/kg/gün maksimum 2 gr/gün olarak başlanmıştır. 1 olguya ise başlangıçta idame immun supresif olarak kalsinörin inhibitörü yerine everolimus 0,8 mg/m²/doz 2 dozda olarak başlanmıştır. Bu olgular geriye dönük olarak taranarak; everolimus tedavi süresi boyunca veya 21 yaşına gelene kadar veya rejekt olana kadar; tedaviye geçtiği ay, 3. ay, 6. ay ve 6 aylık periyotlar şeklinde en uzun 42. aya kadar ki takipleri incelendi. Hastaların böbrek yetmezliği nedeni, böbrek nakli yaşları, donör çeşitleri, cinsiyetleri, everolimus tedavisine geçiş yaşları, everolimus tedavisine geçiş nedenleri, everolimus tedavisine geçildiği an kullandıkları immunsupresif tedavi rejimleri ve ilaç düzeyleri, rejeksiyon durumu ve transplant sonrası takip süreleri kaydedildi. Tedaviye geçiş anındaki ve izlemlerdeki serum üre, kreatinin, aspartat aminotransaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), total kolesterol, trigliserit, albümin, tam idrar tahlilinde protein, lökosit, nötrofil, hemoglobin, trombosit düzeyleri kaydedildi. Takiplerinde bakılan everolimus ilaç düzeyleri kaydedildi. Takip süresi boyunca hastane yatışları ve nedenleri, böbrek biyopsisi yapıldıysa onların sonuçları kaydedildi.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05 Haziran 2018 tarihinde alınan 2018-10/14 karar ile etik kurul onayı alındı.

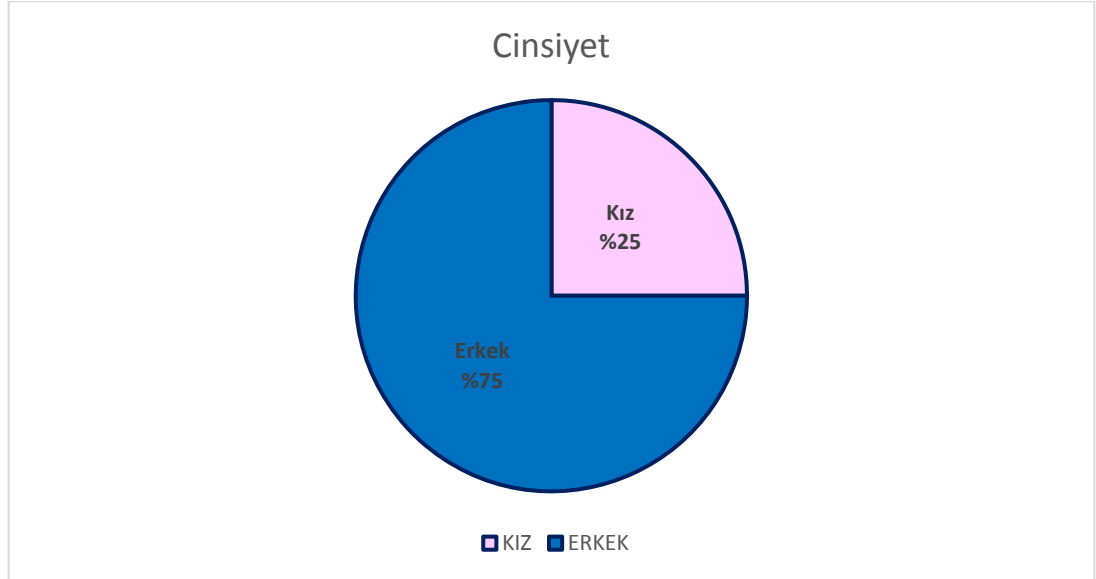
İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizinde; sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler belirtici istatistik olarak normallik dağılıma uygunluk göstermeleri durumunda ortalama ve standart sapma; göstermemeleri durumunda ise medyan, minimum, maksimum değerleri ile ifade edilmiştir. Normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında t-test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. Bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Mc Neymar Bowker testi kullanılmıştır. Değişkenler arası Spearman's rho korelasyon testi kullanılmıştır. Sağkalım testi olarak Kaplan-Meier analizi kullanılmıştır. Analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup, hipotezlerin test edilmesinde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada böbrek nakilli 73 olgu taranmıştır. Bu olguların 7'si dış merkezde nakil yapılmış olup 66 olguya üniversitemizde nakil yapılmıştır. Bu 66 olgunun 37'si (%56) kadavradan, 29'u (%44) canlı vericiden böbrek nakli yapılmıştır. 73 olgunun 30'u (%41) kız ,43'ü (%59) erkek idi.

Asıl olarak çalışmaya everolimus tedavisi kullanmış 28 olgu dahil edilmiştir. Olguların, 7'si (%25) kız, 21'i (%75) erkek idi (Şekil-4). 14 olguya kadavradan (%50),14 olguya (%50) canlı vericiden böbrek nakli yapılmıştı.

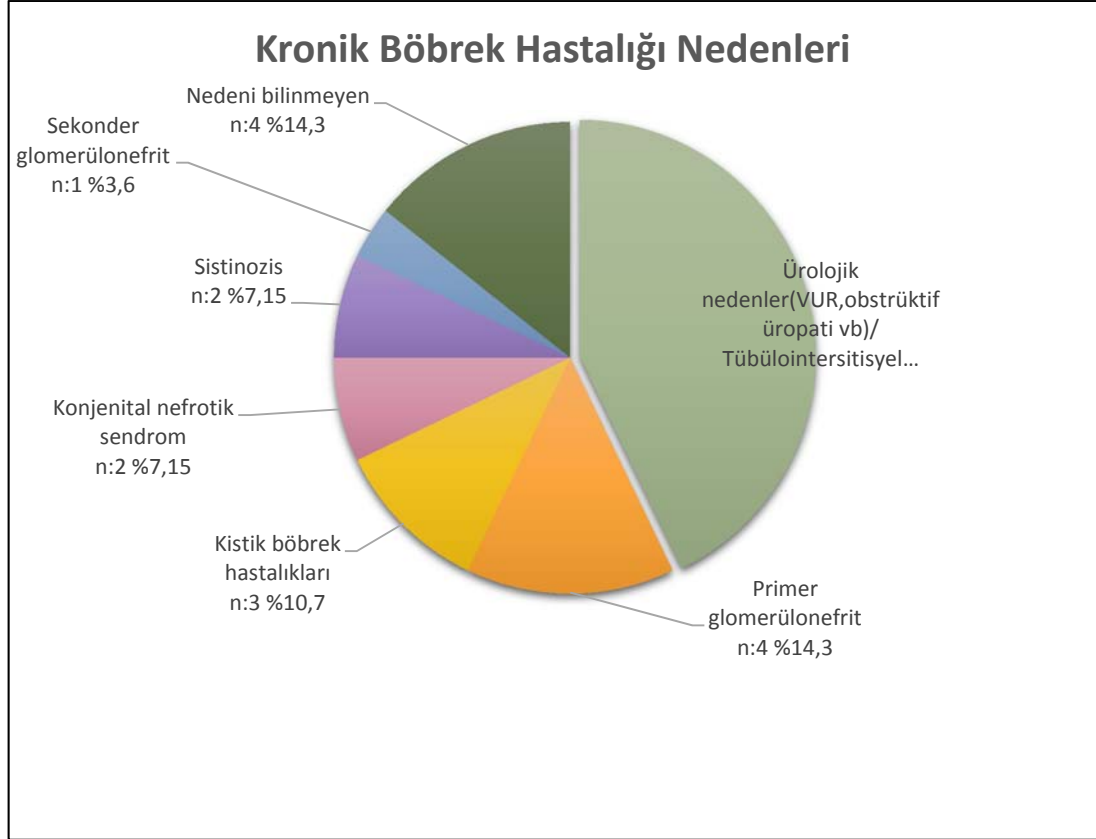


Şekil-4: Cinsiyet dağılımı

Hastaların transplant yaşı ortanca 13,67 yıl (en düşük 1,58 yıl, en yüksek 17,67 yıl), transplant kilosu ortanca 37,7 kilogram (kg) (en düşük 9,7 kg, en yüksek 52 kg), transplant boy ortalama $137 \pm 25,1$ santimetre (cm) olarak saptandı.

Kronik böbrek hastalığı nedeni 12 olguda (%42,9) ürolojik problemler/tübülointersistisyel hastalıklar (7 olguda (%25) veziköüretal reflü, 2 olguda (%7,2) obstrüktif üropati, 3 olguda (%10,7) tübülointersistisyel nefrit), 4 olguda (%14,3) primer glomerülonefritler, 3 olguda (%10,7) kistik

böbrek hastalıkları (otozomal resesif polikistik böbrek, nefronofitizis), 2 olguda (%7,15) konjenital nefrotik sendrom, 2 olguda (%7,15) sistinozis, 1 olguda (%3,6) sekonder glomerulonefrit, 4 olgu (%14,3) nedeni bilinmeyen olarak saptandı (Şekil-5).



Şekil-5: Kronik böbrek hastalığı nedenleri

1 olguya nakil sonrası idame tedavisi olarak üre kreatinin değerlerinde azalmanın beklenen düzeyde olmaması nedeniyle nakil sonrası everolimus başlanmıştır. Diğer olguların everolimus öncesi tedavi rejimleri 16 olguda (%59,3) TAC/MMF/prednizolon, 9 olguda (%33,3) CsA/MMF/prednizolon, 1 olguda (%3,7) CsA/AZA/prednizolon, 1 olguda (%3,7) TAC/AZA/prednizolon du.

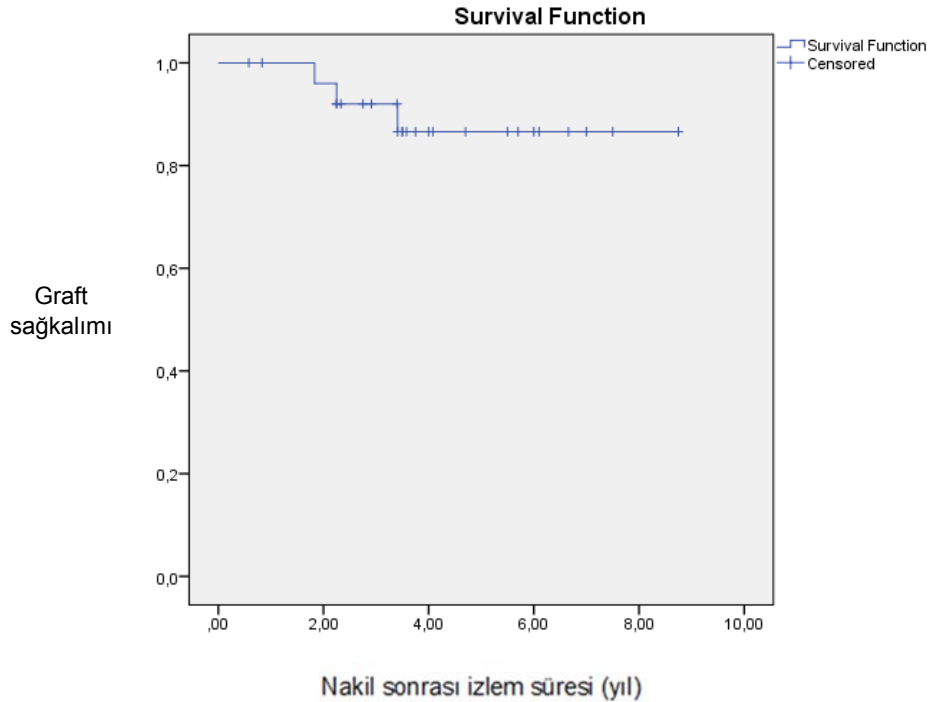
Tedaviye geçiş öncesi takrolimuslu rejim kullanan 17 olgunun ortalama C₀ takrolimus düzeyi 7,79 ±2,82 ng/ml, CsA'lı rejim kullanan 10 hastanın ortalama C₀ CsA düzeyi 81,17±34,08 ng/ml idi.

Böbrek nakli sonrası everolimus tedavisine geçiş süresi ortanca 5,88 ay (en düşük= 0,36 ay, en yüksek= 62,28 ay) idi.

Everolimus tedavisi başlandığında ortanca yaş 15,30 yıl (en düşük 2,08 yıl, en yüksek 20,2 yıl) idi.

Everolimus tedavisine geçiş nedeni 19 olguda (%70,4) üre kreatinin değerlerinde yükselme olması, 4 olguda (%14,8) takrolimusa bağlı yan etki görülmesi, 2 olguda (%7,4) MMF ye bağlı yan etki görülmesi, 1 olguda (%3,7) azatiyoprine bağlı bisitopeni görülmesi, 1 olguda (%3,7) takrolimus düzeyi oluşmaması idi.

28 olgunun everolimus tedavi takip süresinde 3 olgu kronik rejeksiyon kabul edildi. 2 olguya hemodiyaliz, 1 olguya periton diyalizi başlandı. Olguların graft sağ kalım oranı Kaplan-Meier yöntemini kullanarak sırasıyla %96, %92, %86, %86 (1,83 yıl, 2,25 yıl, 3,41 yıl, 8,75 yıl) idi (şekil-6).



Şekil-6: Graft sağkalım eğrisi

Takiplerde başlangıç ve 3. ayda 28 olgu, 6. ayda 26 olgu, 12. ayda 24 olgu, 18. ayda 21 olgu, 24.ayda 16 olgu, 30.ayda 12 olgu, 36.ayda 10 olgu, 42.ayda 5 olgu bulunmaktadır. Olguların azalma sebepleri everolimus

tedavisine geçme süresinin takip ettiğimiz aralıktan daha az olması, olguların yaşlarının 21 yaşa ulaşması nedeniyle erişkin nefrolojiye devredilmiş olması veya olguların rejeksiyon olmasıydı.

Everolimusa geçişte 28 olgunun; üre değeri ortalama 73,48±44,94 mg/dl, kreatinin değeri ortalama 1,37±0,56 mg/dl, AST değeri ortanca 15 IU/L (en düşük 9 IU/L, en yüksek 44 IU/L), ALT değeri ortanca 19,5 IU/L (en düşük 6 IU/L, en yüksek 86 IU/L), HDL değeri ortanca 42 mg/dl (en düşük 22 mg/dl, en yüksek 92 mg/dl), total kolesterol değeri ortanca 173 mg/dl (en düşük 119 mg/dl, en yüksek 430 mg/dl), trigliserid değeri ortanca 130 mg/dl (en düşük 47 mg/dl, en yüksek 1053 mg/dl), albümin değeri ortalama 4,00±0,53 g/dl, lökosit sayısı ortalama 8,40±3,99 K/µl, nötrofil sayısı ortalama 5,04±3,25 K/µl, trombosit sayısı ortalama 286,65±95,47 K/µl, hemoglobin değeri ortalama 9,81±1,92 g/dl olarak saptandı.

Üre değeri everolimusa geçişte ortanca 63 mg/dl (en düşük 13 mg/dl, en yüksek 199 mg/dl) (n:28), 3.ayda ortanca 37,5 mg/dl (en düşük 9,7 mg/dl, en yüksek 113 mg/dl) (n:28) olarak saptandı. Geçiş üre değeri ile 3.ay üre değeri karşılaştırıldığında, 3.ay üre düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı (p<0,001) (n:28) (Tablo 3).

Üre değeri everolimusa geçişte ortalama 75,46±46,07 mg/dl (n:26), 6.ayda ortalama 40,98±17,3 mg/dl (n:26) olarak saptandı. Geçiş üre değeri ile 6.ay üre değeri karşılaştırıldığında, 6.ay üre düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı (p<0,001) (n:26) (Tablo 3).

Üre değeri everolimusa geçişte ortalama 78,75±46,41 mg/dl (n:24), 12.ayda ortalama 36,07±14,91 mg/dl (n:24) olarak saptandı. Geçiş üre değeri ile 12.ay üre değeri karşılaştırıldığında, 12.ay üre düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı (p<0,001) (n:24) (Tablo 3).

Üre değeri everolimusa geçişte ortalama 79,04±47,67 mg/dl (n:21), 18.ayda ortalama 43,50±18,89 mg/dl (n:21) olarak saptandı. Geçiş üre değeri ile 18.ay üre değeri karşılaştırıldığında, 18.ay üre düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı (p<0,01) (n:21) (Tablo 3).

Üre değeri everolimusa geçişte ortalama 87,56±51,03 mg/dl (n:16), 24.ayda ortalama 38,24±14,83 mg/dl (n:16) olarak saptandı. Geçiş üre değeri

ile 24.ay üre değeri karşılaştırıldığında, 24.ay üre düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,001$) (n:16) (Tablo 3).

Üre değeri everolimusa geçişte ortanca 85 mg/dl (en düşük 13 mg/dl, en yüksek 199 mg/dl) (n:12), 30.ayda ortanca 38,4 mg/dl (en düşük 18 mg/dl, en yüksek 64 mg/dl) (n:12) olarak saptandı. Geçiş üre değeri ile 30.ay üre değeri karşılaştırıldığında, 30.ay üre düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,01$) (n:12) (Tablo 3).

Üre değeri everolimusa geçişte ortanca 85 mg/dl (en düşük 13 mg/dl, en yüksek 199 mg/dl) (n:10), 36.ayda ortanca 37,5 mg/dl (en düşük 17 mg/dl, en yüksek 77 mg/dl) (n:10) olarak saptandı. Geçiş üre değeri ile 36.ay üre değeri karşılaştırıldığında, 36.ay üre düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$) (n:10) (Tablo 3).

Üre değeri everolimusa geçişte ortanca 85 mg/dl (en düşük 50 mg/dl, en yüksek 107 mg/dl) (n:5), 42.ayda ortanca 34 mg/dl (en düşük 21 mg/dl, en yüksek 37 mg/dl) (n:5) olarak saptandı. Geçiş üre değeri ile 42.ay üre değeri karşılaştırıldığında, 42.ay üre düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$) (n:5) (Tablo 3).

Kreatinin değeri everolimusa geçişte ortalama $1,37\pm 0,56$ mg/dl (n:28), 3.ayda ortalama $1,13\pm 0,51$ mg/dl (n:28) olarak saptandı. Geçiş kreatinin değeri ile 3.ay kreatinin değeri karşılaştırıldığında, 3.ay kreatinin düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,01$) (n:28) (Tablo 4).

Kreatinin değeri everolimusa geçişte ortanca 1,38 mg/dl (en düşük 0,40 mg/dl, en yüksek 2,36 mg/dl) (n:26), 6.ayda ortanca 1,11 mg/dl (en düşük 0,40 mg/dl, en yüksek 2,25 mg/dl) (n:26) olarak saptandı. Geçiş kreatinin değeri ile 6.ay kreatinin değeri karşılaştırıldığında, 6.ay kreatinin düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$) (n:26) (Tablo 4).

Kreatinin değeri everolimusa geçişte ortanca 1,42 mg/dl (en düşük 0,40 mg/dl, en yüksek 2,36 mg/dl) (n:24), 12.ayda ortanca 1,32 mg/dl (en düşük 0,50 mg/dl, en yüksek 4,76 mg/dl) (n:24) olarak saptandı. Geçiş kreatinin değeri ile 12.ay kreatinin değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,1$) (n:24) (Tablo 4).

Kreatinin değeri everolimusa geçişte ortanca 1,40 mg/dl (en düşük

0,47 mg/dl, en yüksek 2,36 mg/dl) (n:21), 18.ayda ortanca 1,10 mg/dl (en düşük 0,53 mg/dl, en yüksek 4,42 mg/dl) (n:21) olarak saptandı. Geçiş kreatinin değeri ile 18.ay kreatinin değeri karşılaştırıldığında, 18.ay kreatinin düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$) (n:21) (Tablo 4).

Tablo-3: Everolimusa geçiş üre değerleri ile takip ayları üre değerleri karşılaştırması

		n	Ortalama±SS (mg/dl)	Ortanca(min-max) (mg/dl)	p
Üre	Geçiş	28	73,48±44,94	63 (13-199)	<0,001*
	3.ay		41,36±21,95	37,5 (9,7-113)	
	Geçiş	26	75,46±46,07	71(133-199)	<0,001#
	6.ay		40,98±17,38	44,5(9-76)	
	Geçiş	24	78,75±46,41	76,5(13-199)	<0,001#
	12.ay		36,07±14,91	34,5(14-67)	
	Geçiş	21	79,04±47,67	76(13-199)	0,002#
	18.ay		43,50±18,89	40(13,4-93)	
	Geçiş	16	87,56±51,03	85(13-199)	0,001#
	24.ay		38,24±14,83	36,9(17,3-78)	
	Geçiş	12	86,33±48,82	85(13-199)	0,009*
	30.ay		39,59±14	38,4(18-64)	
	Geçiş	10	91,40±49,53	85(13-199)	0,019*
	36.ay		39,50±17,65	37,5(17-77)	
Geçiş	5	78,60±21,59	85(50-107)	0,043*	
42.ay		30,60±7,57	34(21-37)		

SS: standart sapma, min: minimum, max: maksimum

*wilcoxon işaretli sıralı testi, # t testi

Kreatinin değeri everolimusa geçişte ortanca 1,50 mg/dl (en düşük 0,47 mg/dl, en yüksek 2,36 mg/dl) (n:16), 24.ayda ortanca 1,08 mg/dl (en düşük 0,54 mg/dl, en yüksek 2,78 mg/dl) (n:16) olarak saptandı. Geçiş kreatinin değeri ile 24.ay kreatinin değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark

saptanmadı ($p=0,134$) (n:16) (Tablo 4).

Kreatinin değeri everolimusa geçişte ortalanca 1,73 mg/dl (en düşük 0,47 mg/dl, en yüksek 2,36 mg/dl) (n:12), 30.ayda ortalanca 1,10 mg/dl (en düşük 0,58 mg/dl, en yüksek 2,68 mg/dl) (n:12) olarak saptandı. Geçiş kreatinin değeri ile 30.ay kreatinin değeri karşılaştırıldığında, 30.ay kreatinin düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$) (n:12) (Tablo 4).

Kreatinin değeri everolimusa geçişte ortalanca 1,73 mg/dl (en düşük 0,47 mg/dl, en yüksek 2,36 mg/dl) (n:10), 36.ayda ortalanca 1,45 mg/dl (en düşük 0,65 mg/dl, en yüksek 2,95 mg/dl) (n:10) olarak saptandı. Geçiş kreatinin değeri ile 36.ay kreatinin değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,333$) (n:10) (Tablo 4).

Kreatinin değeri everolimusa geçişte ortalanca 2,10 mg/dl (en düşük 1,40 mg/dl, en yüksek 2,36 mg/dl) (n:5), 42.ayda ortalanca 1,30 mg/dl (en düşük 1,04 mg/dl, en yüksek 1,61 mg/dl) (n:5) olarak saptandı. Geçiş kreatinin değeri ile 42.ay kreatinin değeri karşılaştırıldığında, 42.ay kreatinin düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$) (n:5) (Tablo 4).

AST değeri everolimusa geçişte ortalanca 15 IU/L (en düşük 9 IU/L, en yüksek 44 IU/L) (n:28), 3.ayda ortalanca 21 IU/L (en düşük 11 IU/L, en yüksek 50 IU/L) (n:28) olarak saptandı. Geçiş AST değeri ile 3.ay AST değeri karşılaştırıldığında, 3.ay AST düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (n:28) (Tablo 5).

AST değeri everolimusa geçişte ortalanca 15 IU/L (en düşük 9 IU/L, en yüksek 34 IU/L) (n:26), 6.ayda ortalanca 23 IU/L (en düşük 9 IU/L, en yüksek 37 IU/L) (n:26) olarak saptandı. Geçiş AST değeri ile 6.ay AST değeri karşılaştırıldığında, 6.ay AST düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,01$) (n:26) (Tablo 5).

AST değeri everolimusa geçişte ortalanca 15,5 IU/L (en düşük 9 IU/L, en yüksek 34 IU/L) (n:24), 12.ayda ortalanca 24 IU/L (en düşük 15 IU/L, en yüksek 53 IU/L) (n:24) olarak saptandı. Geçiş AST değeri ile 12.ay AST değeri karşılaştırıldığında, 12.ay AST düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (n:24) (Tablo 5).

AST değeri everolimusa geçişte ortalanca 18 IU/L (en düşük 9 IU/L, en

yüksek 34 IU/L) (n:21), 18.ayda ortanca 20 IU/L (en düşük 13 IU/L, en yüksek 34 IU/L) (n:21) olarak saptandı. Geçiş AST değeri ile 18.ay AST değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,172) (n:21) (Tablo 5).

Tablo-4: Everolimusa geçiş kreatinin değerleri ile takip ayları kreatinin değerleri karşılaştırması

		n	Ortalama±SD (mg/dl)	Ortanca(min-max) (mg/dl)	p
Kreatinin	Geçiş	28	1,37±0,56	1,42(0,4-2,36)	0,004[#]
	3.ay		1,13±0,51	1,14(0,4-2,09)	
	Geçiş	26	1,36±0,59	1,38(0,4-2,36)	0,012[*]
	6.ay		1,12±0,54	1,11(0,4-2,25)	
	Geçiş	24	1,42±0,57	1,42(0,4-2,36)	0,1 [*]
	12.ay		1,32±0,94	1,11(0,5-4,76)	
	Geçiş	21	1,42±0,54	1,40(0,47-2,36)	0,013[*]
	18.ay		1,28±0,83	1,11(0,53-4,42)	
	Geçiş	16	1,44±0,62	1,50(0,47-2,36)	0,134 [*]
	24.ay		1,24±0,68	1,08(0,54-2,78)	
	Geçiş	12	1,65±0,54	1,73(0,47-2,36)	0,038[*]
	30.ay		1,31±0,58	1,10(0,58-2,68)	
	Geçiş	10	1,67±0,54	1,73(0,47-2,36)	0,333 [*]
	36.ay		1,49±0,68	1,45(0,65-2,95)	
	Geçiş	5	1,92±0,38	2,10(1,40-2,36)	0,043[*]
	42.ay		1,32±0,25	1,30(1,04-1,61)	

SD: standart sapma, min: minimum, max: maksimum

*wilcoxon işaretli sıralı testi, # t testi

AST değeri everolimusa geçişte ortanca 18,5 IU/L (en düşük 9 IU/L, en yüksek 34 IU/L) (n:16), 24.ayda ortanca 20 IU/L (en düşük 12 IU/L, en yüksek 26 IU/L) (n:16) olarak saptandı. Geçiş AST değeri ile 24.ay AST değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,698) (n:16) (Tablo 5).

AST değeri everolimusa geçişte ortanca 18,5 IU/L (en düşük 9 IU/L, en yüksek 34 IU/L) (n:16), 24.ayda ortanca 20 IU/L (en düşük 12 IU/L, en

yüksek 26 IU/L) (n:16) olarak saptandı. Geçiş AST değeri ile 24.ay AST değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,698$) (n:16) (Tablo 5).

AST değeri everolimusa geçişte ortanca 15,5 IU/L (en düşük 9 IU/L, en yüksek 33 IU/L) (n:12), 30.ayda ortanca 18,5 IU/L (en düşük 12 IU/L, en yüksek 33 IU/L) (n:12) olarak saptandı. Geçiş AST değeri ile 30.ay AST değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,139$) (n:12) (Tablo 5).

AST değeri everolimusa geçişte ortanca 15,5 IU/L (en düşük 9 IU/L, en yüksek 33 IU/L) (n:10), 36.ayda ortanca 19,5 IU/L (en düşük 12 IU/L, en yüksek 64 IU/L) (n:10) olarak saptandı. Geçiş AST değeri ile 36.ay AST değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,26$) (n:10) (Tablo 5).

AST değeri everolimusa geçişte ortanca 18 IU/L (en düşük 11 IU/L, en yüksek 31 IU/L) (n:5), 42.ayda ortanca 22 IU/L (en düşük 16 IU/L, en yüksek 29 IU/L) (n:5) olarak saptandı. Geçiş AST değeri ile 42.ay AST değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,465$) (n:5) (Tablo 5).

ALT değeri everolimusa geçişte ortanca 19,5 IU/L (en düşük 6 IU/L, en yüksek 86 IU/L) (n:28), 3.ayda ortanca 18,5 IU/L (en düşük 7 IU/L, en yüksek 93 IU/L) (n:28) olarak saptandı. Geçiş ALT değeri ile 3.ay ALT değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,146$) (n:28) (Tablo 6).

ALT değeri everolimusa geçişte ortanca 19,5 IU/L (en düşük 6 IU/L, en yüksek 86 IU/L) (n:26), 6.ayda ortanca 19,5 IU/L (en düşük 8 IU/L, en yüksek 128 IU/L) (n:26) olarak saptandı. Geçiş ALT değeri ile 6.ay ALT değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,086$) (n:26) (Tablo 6).

ALT değeri everolimusa geçişte ortanca 20 IU/L (en düşük 6 IU/L, en yüksek 86 IU/L) (n:24), 12.ayda ortanca 22,5 IU/L (en düşük 11 IU/L, en yüksek 74 IU/L) (n:24) olarak saptandı. Geçiş ALT değeri ile 12.ay ALT değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,424$) (n:24) (Tablo 6).

ALT değeri everolimusa geçişte ortanca 20 IU/L (en düşük 6 IU/L, en yüksek 86 IU/L) (n:21), 18.ayda ortanca 16 IU/L (en düşük 6 IU/L, en yüksek 74 IU/L) (n:21) olarak saptandı. Geçiş ALT değeri ile 18.ay ALT değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,211$) (n:21) (Tablo 6).

ALT değeri everolimusa geçişte ortanca 21,5 IU/L (en düşük 6 IU/L, en yüksek 86 IU/L) (n:16), 24.ayda ortanca 18,5 IU/L (en düşük 10 IU/L, en

yüksek 47 IU/L) (n:16) olarak saptandı. Geçiş ALT değeri ile 24.ay ALT değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,05) (n:16) (Tablo 6).

Tablo-5: Everolimusa geçiş AST değerleri ile takip ayları AST değerleri karşılaştırması

		n	Ortalama±SS (IU/L)	Ortanca(min-max) (IU/L)	p
AST	Geçiş	28	18,33±8,38	15(9-44)	0,01*
	3.ay		23,11±9,28	21(11-51)	
	Geçiş	26	17,77±6,62	15(9-34)	0,006*
	6.ay		23,69±8,12	23(9-37)	
	Geçiş	24	18,13±6,76	15,5(9-34)	0,011*
	12.ay		24,62±9,21	24(15-53)	
	Geçiş	21	18,76±6,99	18(9-34)	0,172*
	18.ay		20,52±5,49	20(13-34)	
	Geçiş	16	19,5±7,77	18,5(9-34)	0,698*
	24.ay		19,06±4,32	20(12-26)	
	Geçiş	12	17,83±7,57	15,5(9-33)	0,139*
	30.ay		19,92±6,81	18,5(12-33)	
	Geçiş	10	18,3±7,87	15,5(9-33)	0,26*
	36.ay		24,3±15,1	19,5(12-64)	
Geçiş	5	19,2±7,39	18(11-31)	0,465*	
42.ay		21,2±5,45	22 (16-29)		

SS: standart sapma, min: minimum, max: maksimum

*wilcoxon işaretli sıralı testi

ALT değeri everolimusa geçişte ortanca 20,5 IU/L (en düşük 6 IU/L, en yüksek 86 IU/L) (n:12), 30.ayda ortanca 16 IU/L (en düşük 10 IU/L, en yüksek 49 IU/L) (n:12) olarak saptandı. Geçiş ALT değeri ile 30.ay ALT değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,139) (n:12) (Tablo 6).

ALT değeri everolimusa geçişte ortanca 24,5 IU/L (en düşük 6 IU/L, en yüksek 86 IU/L) (n:10), 36.ayda ortanca 18 IU/L (en düşük 11 IU/L, en yüksek 38 IU/L) (n:10) olarak saptandı. Geçiş ALT değeri ile 36.ay ALT

değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,333$) (n:10) (Tablo 6).

ALT değeri everolimusa geçişte ortanca 35 IU/L (en düşük 6 IU/L, en yüksek 86 IU/L) (n:5), 42.ayda ortanca 20 IU/L (en düşük 17 IU/L, en yüksek 68 IU/L) (n:5) olarak saptandı. Geçiş ALT değeri ile 42.ay ALT değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,223$) (n:5) (Tablo 6).

HDL değeri everolimusa geçişte ortanca 42 mg/dl (en düşük 22 mg/dl, en yüksek 92 mg/dl) (n:28), 3.ayda ortanca 41,5 mg/dl (en düşük 27 mg/dl, en yüksek 65 mg/dl) (n:28) olarak saptandı. Geçiş ALT değeri ile 3.ay ALT değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,764$) (n:28) (Tablo 7).

HDL değeri everolimusa geçişte ortanca 42 mg/dl (en düşük 22 mg/dl, en yüksek 92 mg/dl) (n:26), 6.ayda ortanca 46 mg/dl (en düşük 29 mg/dl, en yüksek 80 mg/dl) (n:26) olarak saptandı. Geçiş HDL değeri ile 6.ay HDL değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,79$) (n:26) (Tablo 7).

HDL değeri everolimusa geçişte ortanca 39,5 mg/dl (en düşük 22 mg/dl, en yüksek 92 mg/dl) (n:24), 12.ayda ortanca 42 mg/dl (en düşük 30 mg/dl, en yüksek 112 mg/dl) (n:24) olarak saptandı. Geçiş HDL değeri ile 12.ay HDL değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,457$) (n:24) (Tablo 7).

HDL değeri everolimusa geçişte ortanca 45 mg/dl (en düşük 22 mg/dl, en yüksek 92 mg/dl) (n:21), 18.ayda ortanca 46 mg/dl (en düşük 35 mg/dl, en yüksek 72 mg/dl) (n:21) olarak saptandı. Geçiş HDL değeri ile 18.ay HDL değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,554$) (n:21) (Tablo 7).

HDL değeri everolimusa geçişte ortanca 42 mg/dl (en düşük 22 mg/dl, en yüksek 92 mg/dl) (n:16), 24.ayda ortanca 45,5 mg/dl (en düşük 27 mg/dl, en yüksek 69 mg/dl) (n:16) olarak saptandı. Geçiş HDL değeri ile 24.ay HDL değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,394$) (n:16) (Tablo 7).

HDL değeri everolimusa geçişte ortanca 39 mg/dl (en düşük 32 mg/dl, en yüksek 56 mg/dl) (n:12), 30.ayda ortanca 45 mg/dl (en düşük 29

mg/dl, en yüksek 79 mg/dl) (n:12) olarak saptandı. Geçiş HDL değeri ile 30.ay HDL değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,224) (n:12) (Tablo 7).

Tablo-6: Everolimusa geçiş ALT değerleri ile takip ayları ALT değerleri karşılaştırması

		n	Ortalama±SS (IU/L)	Ortanca(min-max) (IU/L)	p
ALT	Geçiş	28	21,96±15,75	19,5(6-86)	0,146*
	3.ay		25,43±18,67	18,5(7-93)	
	Geçiş	26	21,82±16,11	19,5(6-86)	0,089*
	6.ay		30,69±29,02	19,5(8-128)	
	Geçiş	24	22,75±16,41	20(6-86)	0,424*
	12.ay		26,04±15,01	22,5(11-74)	
	Geçiş	21	23,81±17,25	20(6-86)	0,211*
	18.ay		21,29±16,09	16(6-74)	
	Geçiş	16	26,75±18,52	21,5(6-86)	0,05*
	24.ay		20,21±7,61	18,5(10-47)	
	Geçiş	12	27,17±20,56	20,5(6-86)	0,139*
	30.ay		21±11,35	16(10-49)	
	Geçiş	10	29,4±21,95	24,5(6-86)	0,333*
	36.ay		21,7±9,91	18(11-38)	
Geçiş	5	38±29,35	35(6-86)	0,223*	
42.ay		30,8±21,39	20(17-68)		

SS: standart sapma, min: minimum, max: maksimum

*wilcoxon işaretli sıralı testi

HDL değeri everolimusa geçişte ortanca 42 mg/dl (en düşük 32 mg/dl, en yüksek 56 mg/dl) (n:10), 36.ayda ortanca 44,5 mg/dl (en düşük 30 mg/dl, en yüksek 74 mg/dl) (n:10) olarak saptandı. Geçiş HDL değeri ile 36.ay HDL değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,646) (n:10) (Tablo 7).

HDL değeri everolimusa geçişte ortanca 39 mg/dl (en düşük 32

mg/dl, en yüksek 53 mg/dl) (n:5), 42.ayda ortalanca 35 mg/dl (en düşük 28 mg/dl, en yüksek 57 mg/dl) (n:5) olarak saptandı. Geçiş HDL değeri ile 42.ay HDL değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,783) (n:5) (Tablo 7).

Tablo-7: Everolimus'a geçiş HDL değerleri ile takip ayları HDL değerleri karşılaştırması

		n	Ortalama±SS (mg/dl)	Ortanca(min-max) (mg/dl)	p
HDL	Geçiş	28	44,25±12,8	42(22-92)	0,764*
	3.ay		42,68±8,81	41,5(27-65)	
	Geçiş	26	44,42±13,29	42(22-92)	0,79*
	6.ay		46,35±13,35	46(29-80)	
	Geçiş	24	44,29±13,83	39,5(22-92)	0,457*
	12.ay		46,38±16,15	42(30-112)	
	Geçiş	21	45,29±14,54	45(22-92)	0,554*
	18.ay		47,67±10,38	46(35-72)	
	Geçiş	16	44,5±15,62	42(22-92)	0,394*
	24.ay		47,81±11,98	45,5(27-69)	
	Geçiş	12	42,08±8,62	39(32-56)	0,224*
	30.ay		47,25±14,33	45(29-79)	
	Geçiş	10	43,3±9	42(32-56)	0,646*
	36.ay		46,2±14,23	44,5(30-74)	
	Geçiş	5	40±7,81	39(32-53)	0,783*
	42.ay		39,2±10,96	35(28-57)	

SS: standart sapma, min: minimum, max: maksimum

*wilcoxon işaretli sıralı testi

Total kolesterol değeri everolimus'a geçişte ortalanca 173 mg/dl (en düşük 119 mg/dl, en yüksek 430 mg/dl) (n:28), 3.ayda ortalanca 202,5 mg/dl (en düşük 135 mg/dl, en yüksek 306 mg/dl) (n:28) olarak saptandı. Geçiş

total kolesterol değeri ile 3.ay total kolesterol değeri karşılaştırıldığında, 3.ay total kolesterol düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,01$) (n:28) (Tablo 8).

Total kolesterol değeri everolimusa geçişte ortanca 174 mg/dl (en düşük 119 mg/dl, en yüksek 430 mg/dl) (n:26), 6.ayda ortanca 210,5 mg/dl (en düşük 177 mg/dl, en yüksek 495 mg/dl) (n:26) olarak saptandı. Geçiş total kolesterol değeri ile 6.ay total kolesterol değeri karşılaştırıldığında,6.ay total kolesterol düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,01$) (n:26) (Tablo 8).

Total kolesterol değeri everolimusa geçişte ortanca 174 mg/dl (en düşük 119 mg/dl, en yüksek 430 mg/dl) (n:24), 12.ayda ortanca 201 mg/dl (en düşük 137 mg/dl, en yüksek 418 mg/dl) (n:24) olarak saptandı. Geçiş total kolesterol değeri ile 12.ay total kolesterol değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,123$) (n:24) (Tablo 8).

Total kolesterol değeri everolimusa geçişte ortanca 174 mg/dl (en düşük 119 mg/dl, en yüksek 430 mg/dl) (n:21), 18.ayda ortanca 205 mg/dl (en düşük 122 mg/dl, en yüksek 356 mg/dl) (n:21) olarak saptandı. Geçiş total kolesterol değeri ile 18.ay total kolesterol değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,192$) (n:21) (Tablo 8).

Total kolesterol değeri everolimusa geçişte ortanca 176,5 mg/dl (en düşük 119 mg/dl, en yüksek 430 mg/dl) (n:16), 24.ayda ortanca 216,5 mg/dl (en düşük 129 mg/dl, en yüksek 324 mg/dl) (n:16) olarak saptandı. Geçiş total kolesterol değeri ile 24.ay total kolesterol değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,641$) (n:16) (Tablo 8).

Total kolesterol değeri everolimusa geçişte ortanca 171,5 mg/dl (en düşük 119 mg/dl, en yüksek 203 mg/dl) (n:12), 30.ayda ortanca 216,5 mg/dl (en düşük 142 mg/dl, en yüksek 292 mg/dl) (n:12) olarak saptandı. Geçiş total kolesterol değeri ile 30.ay total kolesterol değeri karşılaştırıldığında,30.ay total kolesterol düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (n:12) (Tablo 8).

Total kolesterol değeri everolimusa geçişte ortanca 171,5 mg/dl (en düşük 119 mg/dl, en yüksek 203 mg/dl) (n:10), 36.ayda ortanca 180,5 mg/dl

(en düşük 143 mg/dl, en yüksek 221 mg/dl) (n:10) olarak saptandı. Geçiş total kolesterol değeri ile 36.ay total kolesterol değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,173) (n:10) (Tablo 8).

Tablo-8: Everolimusa geçiş total kolesterol değerleri ile takip ayları total kolesterol değerleri karşılaştırması

		n	Ortalama±SS (mg/dl)	Ortanca(min-max) (mg/dl)	p
Total Kolesterol	Geçiş	28	185,75±73,94	173(119-430)	0,009*
	3.ay		212,71±48,61	202,5(135-306)	
	Geçiş	26	188,54±76,1	174(119-430)	0,004*
	6.ay		236±65,92	210(177-495)	
	Geçiş	24	192,71±77,84	174(119-430)	0,123*
	12.ay		210,92±61,06	201(137-418)	
	Geçiş	21	196,57±82,09	174(119-430)	0,192*
	18.ay		212,19±62,162	205(122-356)	
	Geçiş	16	202,63±90,6	176,5(119-430)	0,641*
	24.ay		208±58,4	216,5(129-324)	
	Geçiş	12	164,92±27,61	171,5(119-203)	0,028*
	30.ay		214,08±56,49	207,5(142-292)	
	Geçiş	10	167,9±27,29	171,5(119-203)	0,173*
	36.ay		181,2±24,78	180,5(143-221)	
	Geçiş	5	172,8±25,55	179(137-198)	0,225*
	42.ay		227±67,81	238(129-307)	

SS: standart sapma, min: minumum, max: maksimum

*wilcoxon işaretli sıralı testi

Total kolesterol değeri everolimusa geçişte ortanca 179 mg/dl (en düşük 137 mg/dl, en yüksek 198 mg/dl) (n:5), 42.ayda ortanca 238 mg/dl (en düşük 129 mg/dl, en yüksek 307 mg/dl) (n:5) olarak saptandı. Geçiş total kolesterol değeri ile 42.ay total kolesterol değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,225) (n:5) (Tablo 8).

Trigliserid değeri everolimusa geçişte ortanca 130 mg/dl (en düşük

47 mg/dl, en yüksek 1053 mg/dl) (n:27), 3.ayda ortanca 150 mg/dl (en düşük 61 mg/dl, en yüksek 416 mg/dl) (n:27) olarak saptandı. Geçiş trigliserid değeri ile 3.ay trigliserid değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,207) (n:27) (Tablo 9).

Trigliserid değeri everolimusa geçişte ortanca 129,5 mg/dl (en düşük 47 mg/dl, en yüksek 1053 mg/dl) (n:26), 6.ayda ortanca 165,5 mg/dl (en düşük 35 mg/dl, en yüksek 652 mg/dl) (n:26) olarak saptandı. Geçiş trigliserid değeri ile 6.ay trigliserid değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,062) (n:26) (Tablo 9).

Trigliserid değeri everolimusa geçişte ortanca 132 mg/dl (en düşük 74 mg/dl, en yüksek 1053 mg/dl) (n:24), 12.ayda ortanca 180 mg/dl (en düşük 52 mg/dl, en yüksek 510 mg/dl) (n:24) olarak saptandı. Geçiş trigliserid değeri ile 12.ay trigliserid değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,391) (n:24) (Tablo 9).

Trigliserid değeri everolimusa geçişte ortanca 130 mg/dl (en düşük 74 mg/dl, en yüksek 1053 mg/dl) (n:21), 18.ayda ortanca 118 mg/dl (en düşük 63 mg/dl, en yüksek 668 mg/dl) (n:21) olarak saptandı. Geçiş trigliserid değeri ile 18.ay trigliserid değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,689) (n:21) (Tablo 9).

Trigliserid değeri everolimusa geçişte ortanca 142,5 mg/dl (en düşük 74 mg/dl, en yüksek 1053 mg/dl) (n:16), 24.ayda ortanca 146,5 mg/dl (en düşük 62 mg/dl, en yüksek 573 mg/dl) (n:16) olarak saptandı. Geçiş trigliserid değeri ile 24.ay trigliserid değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,698) (n:16) (Tablo 9).

Trigliserid değeri everolimusa geçişte ortanca 142,5 mg/dl (en düşük 74 mg/dl, en yüksek 1053 mg/dl) (n:12), 30.ayda ortanca 146,5 mg/dl (en düşük 62 mg/dl, en yüksek 573 mg/dl) (n:12) olarak saptandı. Geçiş trigliserid değeri ile 30.ay trigliserid değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,698) (n:12) (Tablo 9).

Trigliserid değeri everolimusa geçişte ortanca 131,5 mg/dl (en düşük 74 mg/dl, en yüksek 256 mg/dl) (n:10), 36.ayda ortanca 148,5 mg/dl (en düşük 65 mg/dl, en yüksek 455 mg/dl) (n:10) olarak saptandı. Geçiş trigliserid

değeri ile 36.ay trigliserid değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,646) (n:10) (Tablo 9).

Trigliserid değeri everolimusa geçişte ortalama 134 mg/dl (en düşük 89 mg/dl, en yüksek 256 mg/dl) (n:5), 42.ayda ortalama 157 mg/dl (en düşük 75 mg/dl, en yüksek 208 mg/dl) (n:5) olarak saptandı. Geçiş trigliserid değeri ile 42.ay trigliserid değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,893) (n:5) (Tablo 9).

Tablo-9: Everolimusa geçiş trigliserid değerleri ile takip ayları trigliserid değerleri karşılaştırması

		n	Ortalama±SD	Ortanca(min-max)	p
			(mg/dl)	(mg/dl)	
Trigliserid	Geçiş	27	189,41±201,57	130(47-1053)	0,207*
	3.ay		172,19±93,7	150(61-416)	
	Geçiş	26	190,31±205,7	129,5(47-1053)	0,062*
	6.ay		211,42±147,88	165,5(35-652)	
	Geçiş	24	201,75±210,27	132(74-1053)	0,391*
	12.ay		190,25±98,45	180(52-510)	
	Geçiş	21	207,9±224,61	130(74-1053)	0,689*
	18.ay		169,48±133,38	118 (63-668)	
	Geçiş	16	230,13±250,58	142,5(74-1053)	0,698*
	24.ay		185,19±126,81	146,5(62-573)	
	Geçiş	12	148,5±54,61	142,5(74-256)	0,48*
	30.ay		209,83±200,93	172,5(70-882)	
	Geçiş	10	141±56,55	131,5(74-256)	0,646*
	36.ay		164,2±109,33	148,5(65-455)	
	Geçiş	5	148,4±68,64	134(89-256)	0,893*
	42.ay		152±50,91	157(75-208)	

SD: standart sapma, min: minimum, max: maksimum

*wilcoxon işaretli sıralı testi

Albumin değeri everolimusa geçişte ortalama 4±0,53 g/dl (n:28), 3.ayda ortalama 4,25±0,37 g/dl (n:28) olarak saptandı. Geçiş albumin değeri

ile 3.ay albumin değeri karşılaştırıldığında, 3.ay albumin değeri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (n:28) (Tablo 10).

Albumin değeri everolimusa geçişte ortalama $3,96\pm0,53$ g/dl (n:26), 6.ayda ortalama $4,34\pm0,34$ g/dl (n:26) olarak saptandı. Geçiş albumin değeri ile 6.ay albumin değeri karşılaştırıldığında, 6.ay albumin değeri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,001$) (n:26) (Tablo 10).

Albumin deęeri everolimusa geçiřte ortanca 3,95 g/dl (en dūřük 2,8 g/dl, en yūksek 4,8 g/dl) (n:24), 12.ayda ortanca 4,3 g/dl (en dūřük 2,8 g/dl, en yūksek 4,7 g/dl) (n:24) olarak saptandı. Geçiř albumin deęeri ile 12.ay albumin deęeri karřılařtırıldıęında, 12.ay albumin deęeri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (n:24) (Tablo 10).

Albumin deęeri everolimusa geçiřte ortanca 4 g/dl (en dūřük 2,8 g/dl, en yūksek 4,8 g/dl) (n:21), 18.ayda ortanca 4,2 g/dl (en dūřük 2,8 g/dl, en yūksek 4,8 g/dl) (n:21) olarak saptandı. Geçiř albumin deęeri ile 18.ay albumin deęeri karřılařtırıldıęında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,184$) (n:21) (Tablo 10).

Albumin değeri everolimusa geçişte ortalama $3,95\pm0,54$ g/dl (n:16), 24.ayda ortalama $4,26\pm0,23$ g/dl (n:16) olarak saptandı. Geçiş albumin değeri ile 24.ay albumin değeri karşılaştırıldığında, 24.ay albumin değeri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (n:16) (Tablo 10).

Albumin deęeri everolimusa geçiřte ortanca 3,95 g/dl (en dūřük 2,8 g/dl, en yūksek 4,6 g/dl) (n:12), 30.ayda ortanca 4,3 g/dl (en dūřük 3,6 g/dl, en yūksek 4,6 g/dl) (n:12) olarak saptandı. Geçiř albumin deęeri ile 30.ay albumin deęeri karřılařtırıldıęında, 30.ay albumin deęeri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,01$) (n:12) (Tablo 10).

Albumin deęeri everolimusa geçiřte ortanca 3,95 g/dl (en dūřük 2,8 g/dl, en yūksek 4,64 g/dl) (n:10), 36.ayda ortanca 4,35 g/dl (en dūřük 4 g/dl, en yūksek 4,7 g/dl) (n:10) olarak saptandı. Geçiř albumin deęeri ile 36.ay albumin deęeri karřılařtırıldıęında, 36.ay albumin deęeri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,01$) (n:10) (Tablo 10).

Albumin deęeri everolimusa geçiřte ortanca 4 g/dl (en dūřük 3,9 g/dl, en yūksek 4,4 g/dl) (n:5), 42.ayda ortanca 4,2 g/dl (en dūřük 4,1 g/dl, en

yüksek 4,4 g/dl) (n:5) olarak saptandı. Geçiş albumin değeri ile 42.ay albumin değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,144) (n:5) (Tablo 10).

Tablo-10: Everolimusa geçiş albumin değerleri ile takip ayları albumin değerleri karşılaştırması

		n	Ortalama±SD (g/dl)	Ortanca(min-max) (g/dl)	p
Albumin	Geçiş	28	4±0,53	4(2,8-4,8)	0,014[#]
	3.ay		4,25±0,37	4,3(3,2-4,8)	
	Geçiş	26	3,96±0,53	3,95(2,8-4,8)	0,001[#]
	6.ay		4,34±0,34	4,3(3,8-5,1)	
	Geçiş	24	3,94±0,52	3,95(2,8-4,8)	0,04[*]
	12.ay		4,21±0,44	4,3(2,8-4,7)	
	Geçiş	21	4±0,52	4(2,8-4,8)	0,184 [*]
	18.ay		4,17±0,39	4,2(2,8-4,8)	
	Geçiş	16	3,95±0,54	4(2,8-4,8)	0,031[#]
	24.ay		4,26±0,23	4,2(3,9-4,6)	
	Geçiş	12	3,85±0,52	3,95(2,8-4,6)	0,008[*]
	30.ay		4,3±0,28	4,3(3,6-4,6)	
	Geçiş	10	3,86±0,46	3,95(2,8-4,4)	0,008[*]
	36.ay		4,37±0,26	4,35(4-4,7)	
	Geçiş	5	4,08±0,21	4(3,9-4,4)	0,144 [*]
	42.ay		4,24±0,11	4,35(4,1-4,4)	

SD: standart sapma, min: minimum, max: maksimum

*wilcoxon işaretli sıralı testi, # t testi

Lökosit sayısı everolimusa geçişte ortanca 8,29 K/μl (en düşük 0,51 K/μl, en yüksek 17,2 K/μl) (n:28), 3.ayda ortanca 7,39 K/μl (en düşük 4,27 K/μl, en yüksek 15,8 K/μl) (n:28) olarak saptandı. Geçiş lökosit sayısı ile 3.ay lökosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,554) (n:28) (Tablo 11).

Lökosit sayısı everolimusa geçişte ortanca 8,29 K/μl (en düşük 0,51 K/μl, en yüksek 17,2 K/μl) (n:26), 6.ayda ortanca 7,92 K/μl (en düşük 3,74

K/ μ l, en yüksek 16,7 K/ μ l) (n:26) olarak saptandı. Geçiş lökosit sayısı ile 6.ay lökosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,568) (n:26) (Tablo 11).

Lökosit sayısı everolimusa geçişte ortalama 8,28 \pm 4,05 K/ μ l (n:24), 12.ayda ortalama 8,16 \pm 2,2 K/ μ l (n:24) olarak saptandı. Geçiş lökosit sayısı ile 12.ay lökosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,886) (n:24) (Tablo 11).

Lökosit sayısı everolimusa geçişte ortalama 7,84 \pm 4,03 K/ μ l (n:21), 18.ayda ortalama 8,51 \pm 2,08 K/ μ l (n:21) olarak saptandı. Geçiş lökosit sayısı ile 18.ay lökosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,542) (n:21) (Tablo 11).

Lökosit sayısı everolimusa geçişte ortalama 8,41 \pm 3,76 K/ μ l (n:16), 24.ayda ortalama 9,01 \pm 2,99 K/ μ l (n:16) olarak saptandı. Geçiş lökosit sayısı ile 24.ay lökosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,596) (n:16) (Tablo 11).

Lökosit sayısı everolimusa geçişte ortanca 8,46 K/ μ l (en düşük 2,72 K/ μ l, en yüksek 17,2 K/ μ l) (n:12), 30.ayda ortanca 9,35 K/ μ l (en düşük 6,27 K/ μ l, en yüksek 24,5 K/ μ l) (n:12) olarak saptandı. Geçiş lökosit sayısı ile 30.ay lökosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,695) (n:12) (Tablo 11).

Lökosit sayısı everolimusa geçişte ortanca 7,66 K/ μ l (en düşük 2,72 K/ μ l, en yüksek 17,2 K/ μ l) (n:10), 36.ayda ortanca 7,36 K/ μ l (en düşük 4,49 K/ μ l, en yüksek 20,4 K/ μ l) (n:10) olarak saptandı. Geçiş lökosit sayısı ile 36.ay lökosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,721) (n:10) (Tablo 11).

Lökosit sayısı everolimusa geçişte ortanca 7,31 K/ μ l (en düşük 2,72 K/ μ l, en yüksek 14,2 K/ μ l) (n:5), 42.ayda ortanca 8,45 K/ μ l (en düşük 7,01 K/ μ l, en yüksek 8,8 K/ μ l) (n:5) olarak saptandı. Geçiş lökosit sayısı ile 42.ay lökosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,893) (n:5) (Tablo 11).

Nötrofil sayısı everolimusa geçişte ortalama 5,04 \pm 3,25 K/ μ l (n:28), 3.ayda ortalama 4,55 \pm 1,75 K/ μ l (n:28) olarak saptandı. Geçiş nötrofil sayısı

ile 3.ay nötrofil sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,414) (n:28) (Tablo 12).

Tablo-11: Everolimusa geçiş lökosit sayıları ile takip ayları lökosit sayıları karşılaştırması

		n	Ortalama±SS (K/µl)	Ortanca(min-max) (K/µl)	p
Lökosit	Geçiş	28	8,4±3,99	8,29(0,51-17,2)	0,554*
	3.ay		8,23±3,06	7,39(4,27-15,8)	
	Geçiş	26	8,27±3,97	8,29(0,51-17,2)	0,568*
	6.ay		8,62±3,42	7,39(3,74-16,7)	
	Geçiş	24	8,28±4,05	8,29(0,51-17,2)	0,886#
	12.ay		8,16±2,2	8,18(3,73-11,38)	
	Geçiş	21	7,84±4,03	8,01(0,51-17,2)	0,542#
	18.ay		8,51±2,08	8,15(4,95-12,6)	
	Geçiş	16	8,41±3,76	7,83(2,72-17,2)	0,596#
	24.ay		9,01±2,99	9,01(4,26-14,8)	
	Geçiş	12	8,97±4,05	8,46(2,72-17,2)	0,695*
	30.ay		10,35±4,79	9,35(6,27-24,5)	
	Geçiş	10	8,71±4,42	7,66(2,72-17,2)	0,721*
	36.ay		8,38±4,53	7,36(4,49-20,4)	
	Geçiş	5	8,01±4,14	7,31(2,72-14,2)	0,893*
	42.ay		8,07±0,79	8,45(7,01-8,8)	

SS: standart sapma, min: minimum, max: maksimum

*wilcoxon işaretli sıralı testi, # t testi

Nötrofil sayısı everolimusa geçişte ortanca 4,76 K/µl (en düşük 0,08 K/µl, en yüksek 13 K/µl) (n:26), 6.ayda ortanca 4,2 K/µl (en düşük 1,37 K/µl, en yüksek 15,6 K/µl) (n:26) olarak saptandı. Geçiş nötrofil sayısı ile 6.ay

nötrofil sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,949$) ($n:26$) (Tablo 12).

Nötrofil sayısı everolimusa geçişte ortalama $5,04\pm 3,33$ K/ μ l ($n:24$), 12.ayda ortalama $4,32\pm 1,71$ K/ μ l ($n:24$) olarak saptandı. Geçiş nötrofil sayısı ile 12.ay nötrofil sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,262$) ($n:24$) (Tablo 12).

Nötrofil sayısı everolimusa geçişte ortanca 4,68 K/ μ l (en düşük 0,08 K/ μ l, en yüksek 11,2 K/ μ l) ($n:21$), 18.ayda ortanca 3,72 K/ μ l (en düşük 2,29 K/ μ l, en yüksek 8,46 K/ μ l) ($n:21$) olarak saptandı. Geçiş nötrofil sayısı ile 18.ay nötrofil sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,566$) ($n:21$) (Tablo 12).

Nötrofil sayısı everolimusa geçişte ortanca 5,05 K/ μ l (en düşük 0,7 K/ μ l, en yüksek 11,2 K/ μ l) ($n:16$), 24.ayda ortanca 4,46 K/ μ l (en düşük 2,26 K/ μ l, en yüksek 11,2 K/ μ l) ($n:16$) olarak saptandı. Geçiş nötrofil sayısı ile 24.ay nötrofil sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,918$) ($n:16$) (Tablo 12).

Nötrofil sayısı everolimusa geçişte ortanca 5,42 K/ μ l (en düşük 1,38 K/ μ l, en yüksek 11,2 K/ μ l) ($n:12$), 30.ayda ortanca 5,77 K/ μ l (en düşük 3,03 K/ μ l, en yüksek 16,9 K/ μ l) ($n:12$) olarak saptandı. Geçiş nötrofil sayısı ile 30.ay nötrofil sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,638$) ($n:12$) (Tablo 12).

Nötrofil sayısı everolimusa geçişte ortanca 5,36 K/ μ l (en düşük 1,38 K/ μ l, en yüksek 11,2 K/ μ l) ($n:10$), 36.ayda ortanca 4,9 K/ μ l (en düşük 1,59 K/ μ l, en yüksek 8,06 K/ μ l) ($n:10$) olarak saptandı. Geçiş nötrofil sayısı ile 36.ay nötrofil sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,445$) ($n:10$) (Tablo 12).

Nötrofil sayısı everolimusa geçişte ortanca 5,28 K/ μ l (en düşük 1,38 K/ μ l, en yüksek 11,2 K/ μ l) ($n:5$), 42.ayda ortanca 4,22 K/ μ l (en düşük 3,8 K/ μ l, en yüksek 5,34 K/ μ l) ($n:5$) olarak saptandı. Geçiş nötrofil sayısı ile 42.ay nötrofil sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,5$) ($n:5$) (Tablo 12).

Hemoglobin değeri everolimusa geçişte ortalama $9,81\pm 1,92$ g/dl

(n:28), 3.ayda ortalama $10,69 \pm 1,76$ g/dl (n:28) olarak saptandı. Geçiş hemoglobin değeri ile 3.ay hemoglobin değeri karşılaştırıldığında, 3.ay hemoglobin düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,05$) (n:28) (Tablo 13).

Tablo-12: Everolimusa geçiş nötrofil sayıları ile takip ayları nötrofil sayıları karşılaştırması

		n	Ortalama \pm SS (K/ μ l)	Ortanca(min-max) (K/ μ l)	p
Nötrofil	Geçiş	28	5,04 \pm 3,25	4,76(0,08-13)	0,414 [#]
	3.ay		4,55 \pm 1,75	4,3(1,74-9,3)	
	Geçiş	26	4,94 \pm 3,24	4,76(0,08-13)	0,949 [*]
	6.ay		4,92 \pm 3,03	4,2(1,37-15,6)	
	Geçiş	24	5,04 \pm 3,33	4,76(0,08-13)	0,262 [#]
	12.ay		4,32 \pm 1,71	4,02(1,58-8,1)	
	Geçiş	21	4,56 \pm 3,05	4,68(0,08-11,2)	0,566 [*]
	18.ay		4,36 \pm 1,96	3,72(2,29-8,46)	
	Geçiş	16	5,22 \pm 3,01	5,05(0,7-11,2)	0,918 [*]
	24.ay		5,15 \pm 2,49	4,46(2,26-11,2)	
	Geçiş	12	6,07 \pm 2,97	5,42(1,38-11,2)	0,638 [*]
	30.ay		6,58 \pm 3,52	5,77(3,03-16,9)	
	Geçiş	10	5,94 \pm 3,2	5,36(1,38-11,2)	0,445 [*]
	36.ay		5,14 \pm 2,29	4,9(1,59-8,06)	
	Geçiş	5	5,62 \pm 3,53	5,28(1,38-11,2)	0,5 [*]
	42.ay		4,41 \pm 0,64	4,22(3,8-5,34)	

SS: standart sapma, min: minimum, max: maksimum

*wilcoxon işaretli sıralı testi, # t testi

Hemoglobin değeri everolimusa geçişte ortalama $9,72 \pm 1,97$ g/dl (n:26), 6.ayda ortalama $11,15 \pm 1,76$ g/dl (n:26) olarak saptandı. Geçiş hemoglobin değeri ile 6.ay hemoglobin değeri karşılaştırıldığında, 6.ay hemoglobin düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,01$) (n:26) (Tablo 13).

Hemoglobin değeri everolimusa geçişte ortalama $9,69 \pm 1,96$ g/dl

(n:24), 12.ayda ortalama $11,09 \pm 1,95$ g/dl (n:24) olarak saptandı. Geçiş hemoglobini değeri ile 12.ay hemoglobini değeri karşılaştırıldığında, 12.ay hemoglobini düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,01$) (n:24) (Tablo 13).

Hemoglobini değeri everolimusa geçişte ortalama $9,9 \pm 1,95$ g/dl (n:21), 18.ayda ortalama $11,84 \pm 1,94$ g/dl (n:21) olarak saptandı. Geçiş hemoglobini değeri ile 18.ay hemoglobini değeri karşılaştırıldığında, 18.ay hemoglobini düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p = 0,001$) (n:21) (Tablo 13).

Hemoglobini değeri everolimusa geçişte ortalama $9,9 \pm 1,97$ g/dl (n:16), 24.ayda ortalama $11,44 \pm 2,04$ g/dl (n:16) olarak saptandı. Geçiş hemoglobini değeri ile 24.ay hemoglobini değeri karşılaştırıldığında, 24.ay hemoglobini düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,01$) (n:16) (Tablo 13).

Hemoglobini değeri everolimusa geçişte ortanca $9,69$ g/dl (en düşük $7,15$ g/dl, en yüksek 12 g/dl) (n:12), 30.ayda ortanca $12,05$ g/dl (en düşük $7,26$ g/dl, en yüksek 16 g/dl) (n:12) olarak saptandı. Geçiş hemoglobini değeri ile 30.ay hemoglobini değeri karşılaştırıldığında, 30.ay hemoglobini düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,05$) (n:12) (Tablo 13).

Hemoglobini değeri everolimusa geçişte ortanca $9,69$ g/dl (en düşük $7,75$ g/dl, en yüksek 12 g/dl) (n:10), 36.ayda ortanca $11,55$ g/dl (en düşük $9,42$ g/dl, en yüksek $16,2$ g/dl) (n:10) olarak saptandı. Geçiş hemoglobini değeri ile 36.ay hemoglobini değeri karşılaştırıldığında, 36.ay hemoglobini düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,01$) (n:10) (Tablo 13).

Hemoglobini değeri everolimusa geçişte ortanca $11,8$ g/dl (en düşük $8,02$ g/dl, en yüksek 12 g/dl) (n:5), 42.ayda ortanca $13,5$ g/dl (en düşük $10,1$ g/dl, en yüksek $15,8$ g/dl) (n:5) olarak saptandı. Geçiş hemoglobini değeri ile 42.ay hemoglobini değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,08$) (n:5) (Tablo 13).

Trombosit sayısı everolimusa geçişte ortanca 295 K/ μ l (en düşük $68,2$ K/ μ l, en yüksek 444 K/ μ l) (n:28), 3.ayda ortanca $339,5$ K/ μ l (en düşük $134,5$ K/ μ l, en yüksek 789 K/ μ l) (n:28) olarak saptandı. Geçiş trombosit

sayısı ile 3.ay trombosit sayısı karşılaştırıldığında, 3.ay trombosit sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (n:28) (Tablo 14).

Tablo-13: Everolimusa geçiş hemoglobin değerleri ile takip ayları hemoglobin değerleri karşılaştırması

		n	Ortalama±SS (g/dl)	Ortanca(min-max) (g/dl)	p
Hemoglobin	Geçiş	28	9,81±1,92	10,14(6,6-13,2)	0,045[#]
	3.ay		10,69±1,76	10,7(7,04-16)	
	Geçiş	26	9,72±1,97	9,8(6,6-13,2)	0,009[#]
	6.ay		11,15±1,76	11(7,1-14,7)	
	Geçiş	24	9,69±1,96	9,8(6,6-13,2)	0,009[#]
	12.ay		11,09±1,95	10,8(7,8-14,2)	
	Geçiş	21	9,9±1,95	10,4(6,6-13,2)	0,001[#]
	18.ay		11,84±1,94	11,8(8,13-15,2)	
	Geçiş	16	9,9±1,97	10,06(6,6-13,2)	0,008[#]
	24.ay		11,44±2,04	11,55(7,5-15,9)	
	Geçiş	12	9,74±1,77	9,69(7,15-12)	0,034[*]
	30.ay		11,65±2,3	12,05(7,26-16)	
	Geçiş	10	9,82±1,64	9,69(7,75-12)	0,005[*]
	36.ay		12,04±1,86	11,55(9,42-16,2)	
	Geçiş	5	10,68±1,76	11,8(8,02-12)	0,08 [*]
	42.ay		12,82±2,31	13,5(10,1-15,8)	

SS: standart sapma, min: minimum, max: maksimum

**wilcoxon işaretli sıralı testi, [#]t testi

Trombosit sayısı everolimusa geçişte ortanca 295 K/ μ l (en düşük 68,2 K/ μ l, en yüksek 444 K/ μ l) (n:26), 6.ayda ortanca 338,5 K/ μ l (en düşük 148 K/ μ l, en yüksek 753 K/ μ l) (n:26) olarak saptandı. Geçiş trombosit sayısı ile 6.ay trombosit sayısı karşılaştırıldığında, 6.ay trombosit sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (n:26) (Tablo 14).

Trombosit sayısı everolimusa geçişte ortanca 295 K/ μ l (en düşük 68,2 K/ μ l, en yüksek 444 K/ μ l) (n:24), 12.ayda ortanca 309,5 K/ μ l (en düşük

201 K/ μ l, en yüksek 763 K/ μ l) (n:24) olarak saptandı. Geçiş trombosit sayısı ile 12.ay trombosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,092) (n:24) (Tablo 14).

Trombosit sayısı everolimusa geçişte ortalama 287,39 \pm 97,92 K/ μ l (n:21), 18.ayda ortalama 314,95 \pm 56,7 K/ μ l (n:21) olarak saptandı. Geçiş trombosit sayısı ile 18.ay trombosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,25) (n:21) (Tablo 14).

Tablo-14: Everolimusa geçiş trombosit sayıları ile takip ayları trombosit sayıları karşılaştırması

		n	Ortalama \pm SS (K/ μ l)	Ortanca(min-max) (K/ μ l)	p
Trombosit	Geçiş	28	286,65 \pm 95,47	295(68,2-444)	0,02*
	3.ay		343,82 \pm 127,52	339,5(134,5-789)	
	Geçiş	26	286,46 \pm 93,63	295(68,2-444)	0,035*
	6.ay		347,15 \pm 127,42	338,5(148-753)	
	Geçiş	24	287,75 \pm 92,65	295(68,2-444)	0,092*
	12.ay		341,5 \pm 127,03	309,5(201-763)	
	Geçiş	21	287,39 \pm 97,92	301(68,2-444)	0,25 [#]
	18.ay		314,95 \pm 56,7	293(241-443)	
	Geçiş	16	296,68 \pm 83,23	304(151-431)	0,063 [#]
	24.ay		349 \pm 83,77	336(237-517)	
	Geçiş	12	299 \pm 85,68	304(151-431)	0,433*
	30.ay		352 \pm 86,24	345(254-574)	
	Geçiş	10	280 \pm 79,35	295(151-429)	0,508*
	36.ay		363 \pm 198,17	302(227-890)	
	Geçiş	5	274,8 \pm 62,25	301(176-335)	0,5*
	42.ay		323,2 \pm 57,49	309(275-417)	

SS: standart sapma, min: minimum, max: maksimum

**wilcoxon işaretli sıralı testi, [#]t testi

Trombosit sayısı everolimusa geçişte ortalama $296,68 \pm 83,23$ K/ μ l (n:16), 24.ayda ortalama $349 \pm 83,77$ K/ μ l (n:16) olarak saptandı. Geçiş trombosit sayısı ile 24.ay trombosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,063$) (n:16) (Tablo 14).

Trombosit sayısı everolimusa geçişte ortanca 304 K/ μ l (en düşük 151 K/ μ l, en yüksek 431 K/ μ l) (n:12), 30.ayda ortanca 345 K/ μ l (en düşük 254 K/ μ l, en yüksek 474 K/ μ l) (n:12) olarak saptandı. Geçiş trombosit sayısı ile 30.ay trombosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,433$) (n:12) (Tablo 14).

Trombosit sayısı everolimusa geçişte ortanca 295 K/ μ l (en düşük 151 K/ μ l, en yüksek 429 K/ μ l) (n:10), 36.ayda ortanca 302 K/ μ l (en düşük 227 K/ μ l, en yüksek 890 K/ μ l) (n:10) olarak saptandı. Geçiş trombosit sayısı ile 36.ay trombosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,508$) (n:10) (Tablo 14).

Trombosit sayısı everolimusa geçişte ortanca 301 K/ μ l (en düşük 176 K/ μ l, en yüksek 335 K/ μ l) (n:5), 42.ayda ortanca 309 K/ μ l (en düşük 275 K/ μ l, en yüksek 417 K/ μ l) (n:5) olarak saptandı. Geçiş trombosit sayısı ile 42.ay trombosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,5$) (n:5) (Tablo 14).

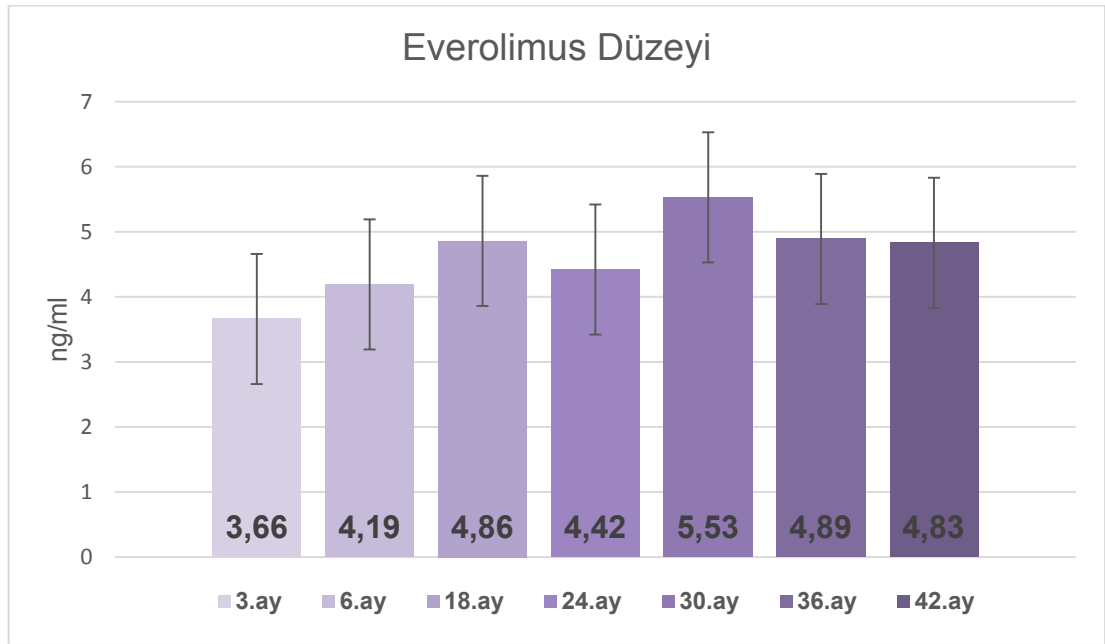
Tam idrar tahlilinde protein değerlerinde değişimler incelendiğinde başlangıç ve 3. ay karşılaştırmasında başlangıçta 23 olguda protein negatif, 1 olguda 1 pozitif, 3 olguda 2 pozitif, 1 olguda 3 pozitif olarak saptanmış olup 3.ay verilerinde 22 olguda protein negatif, 1 olguda 1 pozitif, 2 olguda 2 pozitif, 3 olguda 3 pozitif olarak saptanmıştır. Başlangıçta negatif olup 3. ay verilerinde 3 pozitif olan 1 olgu, başlangıçta 2 pozitif olup 3.ay verilerinde 3 pozitif olan 1 olgu mevcuttur. Başlangıç ve 6. ay karşılaştırmasında başlangıçta 21 olguda protein negatif, 1 olguda 1 pozitif, 3 olguda 2 pozitif, 1 olguda 3 pozitif olarak saptanmış olup 6.ay verilerinde 18 olguda protein negatif, 2 olguda 1 pozitif, 2 olguda 2 pozitif, 3 olguda 3 pozitif, 1 olguda 4 pozitif olarak saptanmıştır. Başlangıçta negatif olup 6. ay verilerinde 1 pozitif olan 2 olgu ,3 pozitif olan 1 olgu mevcuttur. Başlangıçta 3 pozitif olup 6.ay verilerinde 4 pozitif olan 1 olgu mevcuttur. Başlangıç ve 12. ay

karşılaştırmasında başlangıçta 19 olguda protein negatif, 1 olguda 1 pozitif, 3 olguda 2 pozitif, 1 olguda 3 pozitif olarak saptanmış olup 12.ay verilerinde 18 olguda protein negatif, 2 olguda 1 pozitif, 1 olguda 2 pozitif, 2 olguda 3 pozitif, 1 olguda 4 pozitif olarak saptanmıştır. Başlangıçta negatif olup 12. ay verilerinde 1 pozitif olan 1 olgu ,2 pozitif olan 1 olgu, 4 pozitif olan 1 olgu mevcuttur. Başlangıçta 2 pozitif olup 12.ay verilerinde 3 pozitif olan 1 olgu mevcuttur. Başlangıç ve 18. ay karşılaştırmasında başlangıçta 16 olguda protein negatif, 1 olguda 1 pozitif, 2 olguda 2 pozitif, 1 olguda 3 pozitif olarak saptanmış olup 18.ay verilerinde 16 olguda protein negatif, 1 olguda 1 pozitif, 2 olguda 2 pozitif, 1 olguda 3 pozitif olarak saptanmıştır. Başlangıç ve 18.ay olgularında değişim görülmemiştir. Başlangıç ve 24. ay karşılaştırmasında başlangıçta 13 olguda protein negatif, 1 olguda 1 pozitif, 1 olguda 2 pozitif, 1 olguda 3 pozitif olarak saptanmış olup 24.ay verilerinde 13 olguda protein negatif, 1 olguda 1 pozitif, 1 olguda 2 pozitif, 1 olguda 3 pozitif olarak saptanmıştır. Başlangıç ve 24.ay olgularında değişim görülmemiştir. Başlangıç ve 30. ay karşılaştırmasında başlangıçta 10 olguda protein negatif, 1 olguda 1 pozitif, 1 olguda 2 pozitif olarak saptanmış olup 30.ay verilerinde 9 olguda protein negatif, 2 olguda 1 pozitif, 1 olguda 2 pozitif olarak saptanmıştır. Başlangıçta negatif olup 30. ay verilerinde 1 pozitif olan 1 olgu mevcuttur. Başlangıç ve 36. ay karşılaştırmasında başlangıçta 8 olguda protein negatif, 1 olguda 1 pozitif, 1 olguda 2 pozitif olarak saptanmış olup 36.ay verilerinde 8 olguda protein negatif, 1 olguda 1 pozitif, 1 olguda 2 pozitif olarak saptanmıştır. Başlangıç ve 36.ay olgularında değişim görülmemiştir. Başlangıç ve 42. ay karşılaştırmasında başlangıçta 4 olguda protein negatif, 1 olguda 1 pozitif olarak saptanmış olup 42.ay verilerinde 4 olguda protein negatif, 1 olguda 1 pozitif olarak saptanmıştır. Başlangıç ve 42.ay olgularında değişim görülmemiştir. Tüm aylarda tam idrar tahlilinde proteinüri değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değerleri aylara göre; 3.ay n:28 p=0,368, 6.ay n:26 p=0,564, 12.ay n:24 p=0,617, 18.ay n:20 p=0,432, 24.ay n:16 p=1, 30.ay n:12 p=0,317, 36.ay n:10 p=1, 42.ay n:5 p=1).

Olguların aylara göre (3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42) ilaç düzeyi ile aynı

aylardaki üre, kreatinin, AST, ALT, HDL, total kolesterol, trigliserid, lökosit, nötrofil, trombosit, hemoglobin değerleri arasında ilişki incelendiğinde; sadece 3.ayda ilaç düzeyi ile AST arasında pozitif yönde korelasyon ($p=0,035$ $r=0,408$) ve 3.ayda ilaç düzeyi ile ALT arasında pozitif yönde korelasyon saptandı ($p=0,07$ $r=0,5$).

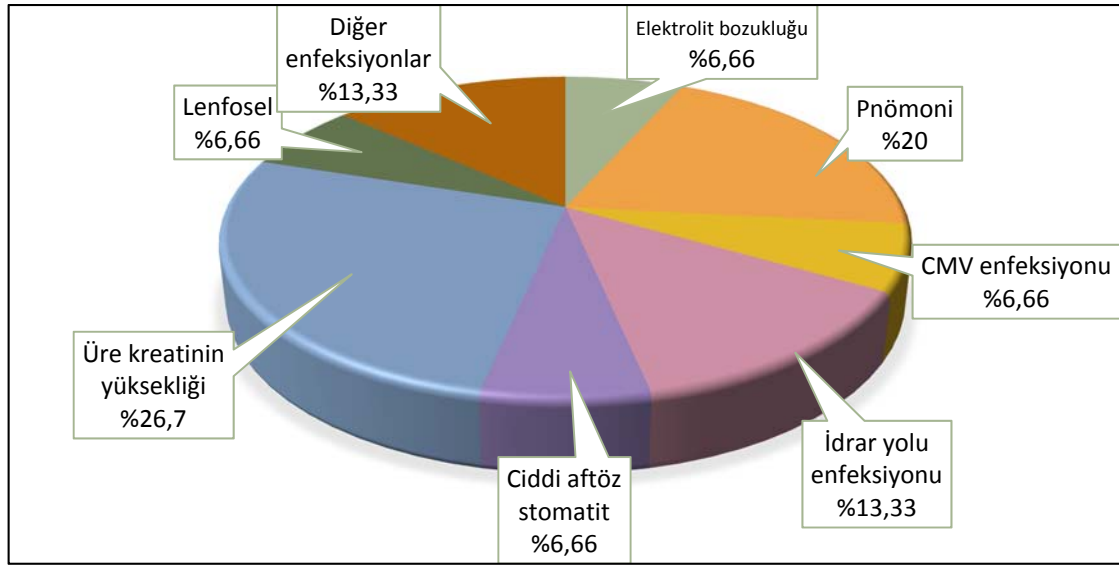
Olguların everolimus ilaç düzeyi takip aylarına göre; 3. ayda ortalama $3,66 \pm 1,2$ ng/ml (n:28), 6.ayda ortalama $4,19 \pm 1,13$ ng/ml (n:26), 12.ayda ortalama $4,37$ ng/ml (en düşük $1,7$ ng/ml, en yüksek $13,62$) (n:24), 18.ayda ortalama $4,86 \pm 1,62$ ng/ml (n:21), 24.ayda ortalama $4,42 \pm 1,18$ ng/ml (n:16), 30.ayda ortalama $5,53 \pm 1,33$ ng/ml (n:12), 36.ayda ortalama $4,89 \pm 1,6$ ng/ml (n:10), 42.ayda ortalama $4,83 \pm 1,75$ ng/ml (n:5) olarak saptandı (Şekil 5).



Şekil-5: Everolimus düzeyi aylara göre ortalama ve standart sapmaları (normal dağılım gösteren aylar alınmıştır.)

Olguların yatışları değerlendirildiğinde everolimus tedavisine geçildikten sonra ilk 3 ayda toplam 28 olgudan 9 olgunun 15 yatışı mevcuttu. Yatış nedenleri 1 olguda (%6,66) elektrolit bozukluğu, 3 olguda (%20) pnömoni, 1 olguda (%6,66) cmv enfeksiyonu, 2(%13,33) olguda idrar yolu enfeksiyonu ,1 olguda (%6,66) ciddi aftöz stomatit, 4 olguda (%26,7) üre

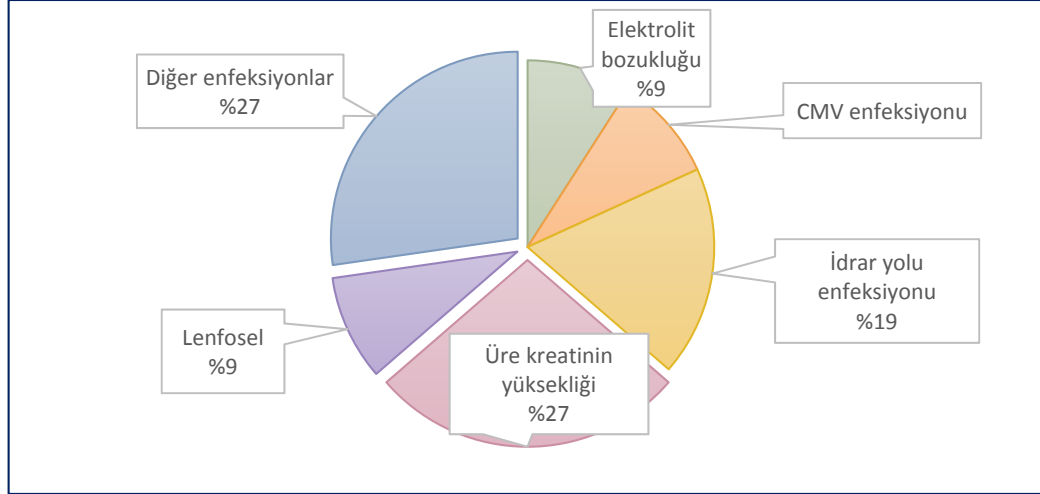
kreatinin yüksekliği, 1 olguda (%6,66) lenfösel, 2 olguda (%13,33) diğer enfeksiyonlardı (Şekil 6). Lenfösel nedeniyle yatışı yapılan 1 olgu transplantın birinci ayında saptanmıştır. Üre kreatinin yüksekliği nedeniyle yatışı yapılan 4 olgudan birine böbrek biyopsisi yapılmış olup; patoloğ tarafından glomerüllerdeki hafif bazal membran kalınlaşmaları ve intesitisyel bulgular kronik rejeksiyonu destekleyebilir. Ayrıca damar bulguları ve intesitisyel kalsifikasyonlar kalsinörin kullanımı ile ilişkili olabilir. Ancak biyopsi örneği değerlendirmek için suboptimaldir şeklinde raporlanmıştır. Bu olguya pulse steroid tedavisi verilmiştir.



Şekil-6: Everolimus tedavisi sonrası ilk 3 ayda ki yatış nedenleri

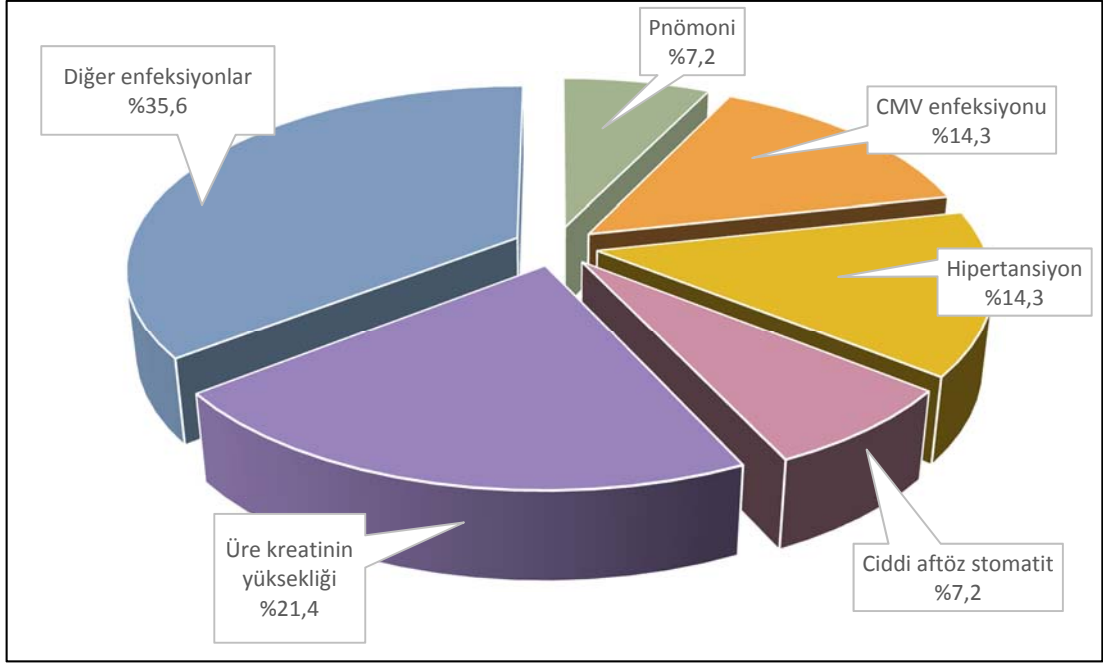
3-6 ay arası yatışlar değerlendirildiğinde toplam 26 olgudan 8 olgunun 11 yatışı mevcuttu. Yatış nedenleri 1 olguda (%9) elektrolit bozukluğu, 1 olguda (%9) cmv enfeksiyonu, 2 olguda (%19) idrar yolu enfeksiyonu, 3 olguda (%27) üre kreatinin yüksekliği, 1 olguda (%9) lenfösel, 3 olguda (%27) diğer enfeksiyonlardı (Şekil 7). Lenfösel nedeniyle yatışı yapılan olgu 0-3 aylarda lenfösel nedeniyle yatışı yapılan aynı olgudur tekrar etmesi ve nefrostomi kateteri takılması amacıyla yatırılmıştır. Üre kreatinin yüksekliği nedeniyle yatışı yapılan 3 olgudan birine böbrek biyopsisi yapılmış olup; patoloğ tarafından kronik rejeksiyon düşünülmedi, glomerüllerde

gözlenen fibrin trombüsler ve damar bulguları kalsinörün inhibitörü kullanımı ile ilişkili olabilir şeklinde raporlanmıştır. Bu olguya pulse steroid tedavisi verilmiştir.



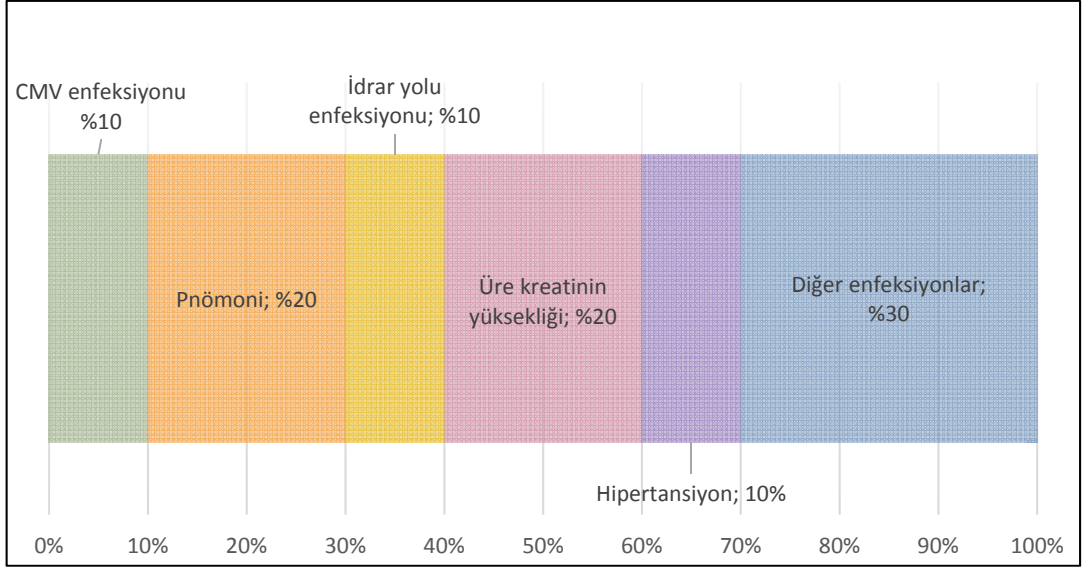
Şekil-7: Everolimus tedavisi 3-6 ay arası yatış nedenleri

6-12 ay arası yatışlar değerlendirildiğinde toplam 24 olgudan 9 olgunun 14 yatışı mevcuttu. Yatış nedenleri; 2 olguda (%14,3) cmv enfeksiyonu, 1 olguda (%7,2) pnömoni, 1 olguda (%7,2) ciddi aftöz stomatit, 3 olguda (%21,4) üre kreatinin yüksekliği, 2 olguda (%14,3) hipertansiyon, 5 olguda (%35,6) diğer enfeksiyonlardı (Şekil 8). Üre kreatinin yüksekliği nedeniyle yatışı yapılan 3 olgudan ikisine böbrek biyopsisi yapılmış olup; Bir olgunun böbrek biyopsisi patolog tarafından olguda rejeksiyon düşünülmemiştir, interstisyum mikrokalsifikasyonlar görülmesi ve tübül epitel hücreleri değişiklikler tedaviye bağlı olabilir şeklinde raporlanmış ve bu olguya pulse steroid tedavisi verilmiş. Diğer olgunun böbrek biyopsisi kronik rejeksiyon ile uyumlu, interstisyel fibrozis, tübüler atrofi yoğun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ve tübülit bulguları olarak raporlanmıştır ve bu olgu (3-6.ay arası biyopsi yapılan pulse steroid tedavisi alan olgu) rejekt kabul edilmiştir ve hemodiyaliz başlanmıştır.



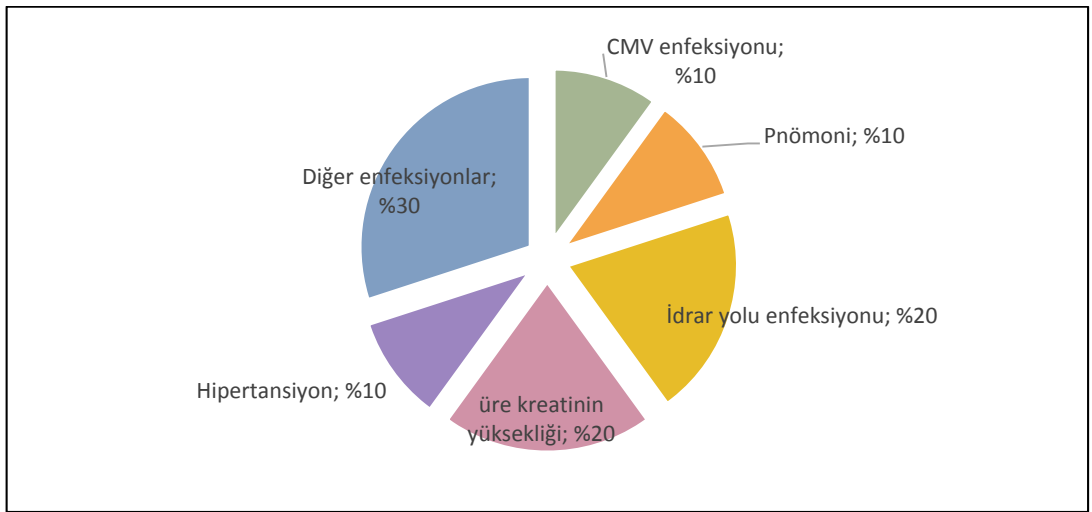
Şekil-8: Everolimus tedavisi 6-12 ay arası yatış nedenleri

12-18 ay arası yatışlar değerlendirildiğinde toplam 21 olgudan 7 olgunun 10 yatışı mevcuttu. Yatış nedenleri; 1 olguda (%10) cmv enfeksiyonu, 2 olguda (%20) pnömoni, 1 olguda (%10) idrar yolu enfeksiyonu, 2 olguda (%20) üre kreatinin yüksekliği, 1 olguda (%10) hipertansiyon, 3 olguda (%30) diğer enfeksiyonlardı (Şekil 9). Üre kreatinin yüksekliği nedeniyle yatışı yapılan iki olguya da böbrek biyopsisi yapılmıştır. Bir olgunun böbrek biyopsisi patolog tarafından belirgin tubuler hasarın eşlik ettiği fokal fibrozis ve tubulitin görüldüğü böbrek iğne biyopsisi olarak raporlanmıştır. Diğer olgunun böbrek biyopsisi glomerüler bulgular ve intersitisyel yoğun inflamasyon içeren böbrek iğne biyopsisi kronik değişiklikler, C4d pozitifliği kronik rejeksiyonu destekleyebilir şeklinde raporlanmıştır. Bu olgu (0-3.ay arası biyopsi yapılan, pulse steroid tedavisi alan olgu) rejekt olarak kabul edildi, periton diyalizi başlandı.



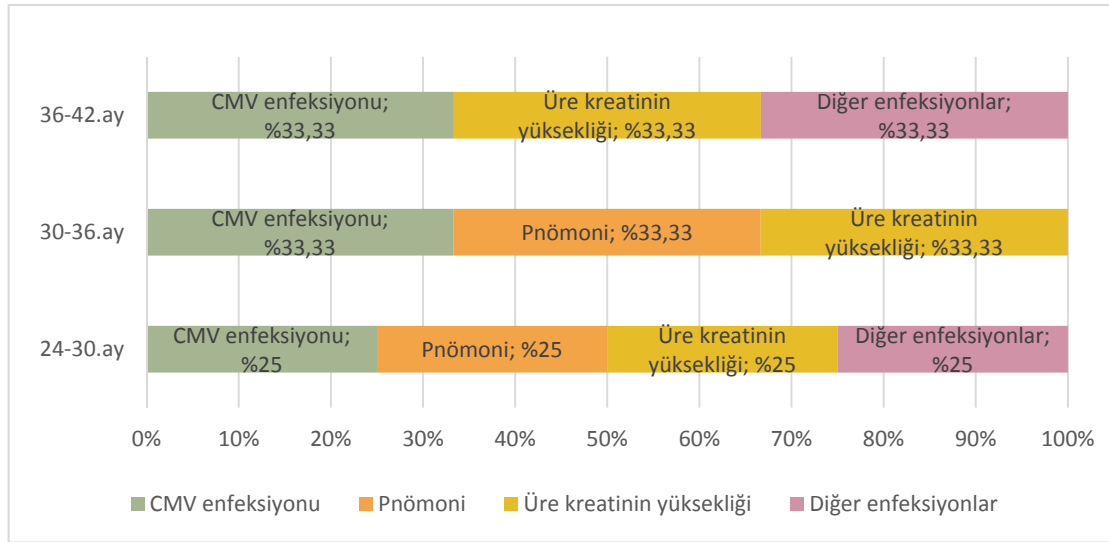
Şekil-9: Everolimus tedavisi 12-18 ay arası yatış nedenleri

18-24 ay arası yatışlar değerlendirildiğinde toplam 16 olgudan 6 olgunun 10 yatışı mevcuttu. Yatış nedenleri; 1 olguda (%10) cmv enfeksiyonu, 1 olguda (%10) pnömoni, 2 olguda (%20) idrar yolu enfeksiyonu, 2 olguda (%20) üre kreatinin yüksekliği, 1 olguda (%10) hipertansiyon, 3 olguda (%30) diğer enfeksiyonlardı (Şekil 10). Üre kreatinin yüksekliği nedeniyle yatışı yapılan bir olguya böbrek biyopsisi yapılmış olup; patolojik tarafından nonspesifik bulgulara sahip böbrek biyopsisi olarak raporlanmıştır.



Şekil-10: Everolimus tedavisi 18-24 ay arası yatış nedenleri

24-30 ay arası yatışlar değerlendirildiğinde toplam 12 olgudan 2 olgunun 4 yatışı mevcuttu. Yatış nedenleri; 1 olguda (%25) cmv enfeksiyonu, 1 olguda (%25) pnömoni, 1 olguda (%25) üre kreatinin yüksekliği, 1 olguda (%25) diğer enfeksiyonlardı (Şekil 11). Üre kreatinin yüksekliği nedeniyle yatışı yapılan olguya böbrek biyopsisi yapılmış olup; patoloğ tarafından belirgin intersitisyel inflamasyon ve tübülit bulguları yanısıra peritübüller kapillerlerde diffüz ancak hafif C4d pozitifliği öncelikli hümoral rejeksiyonu düşündürmektedir şeklinde raporlanmıştır. Bu olguya pulse steroid tedavisi ve ATG tedavisi verilmiştir.



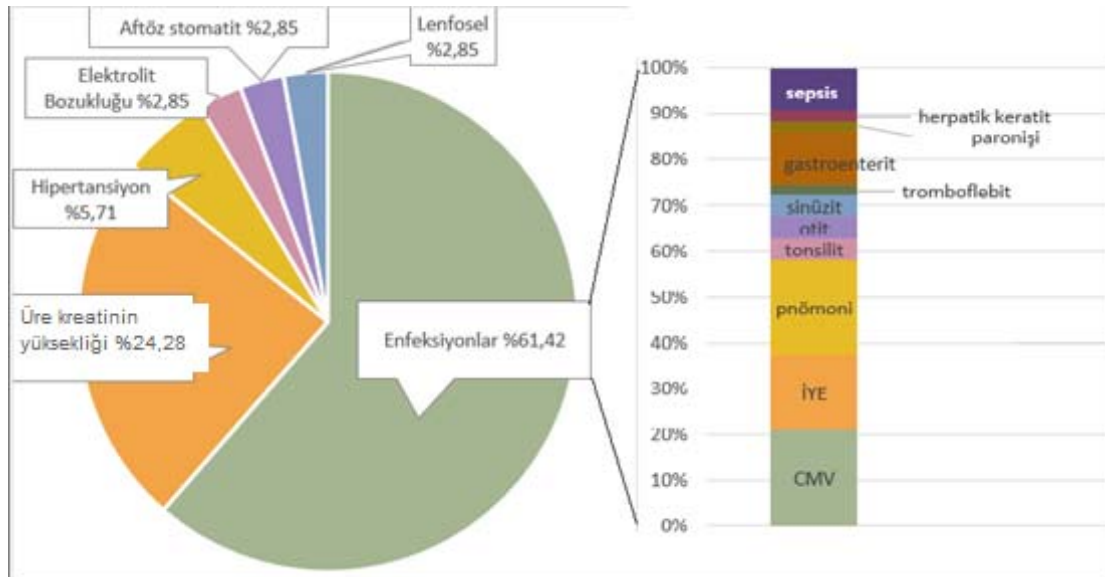
Şekil-11: Everolimus tedavisi 24-30. ay, 30-36. ay, 36-42.ay arası yatış nedenleri

30-36 ay arası yatışlar değerlendirildiğinde toplam 10 olgudan 3 olgunun 3 yatışı mevcuttu. Yatış nedenleri; 1 olguda (%33,3) cmv enfeksiyonu, 1 olguda (%33,3) pnömoni, 1 olguda (%33,3) üre kreatinin yüksekliğiydi (Şekil 11). Üre kreatinin yüksekliği nedeniyle yatışı yapılan olguya böbrek biyopsisi yapılmış olup; patoloğ tarafından glomerüllerde gözlenen bulgular ve intersitisyumda fokal fibrozis ve inflamasyon hastanın kliniği göze alındığında kronik rejeksiyonu destekleyebilir, aynı zamanda bazı glomerüllerdeki fibrin trombuslar intersitisyel kalsifikasyonlar ve damar bulguları kalsinörün inhibitörü kullanımı ile ilişkili olabilir şeklinde

raporlanmıştır. Biyopsisi kronik rejeksiyon olarak ile uyumlu olarak gelen olgu (6-12.ay arası biyopsi yapılan olguyla aynı olgu) rejekt olarak kabul edildi, hemodiyaliz başlandı.

36-42 ay arası yatışlar değerlendirildiğinde toplam 5 olgudan 2 olgunun 3 yatışı mevcuttu. Yatış nedenleri; 1 olguda (%33,3) cmv enfeksiyonu, 1 olguda (%33,3) üre kreatinin yüksekliği, 1 olguda (%33,3) diğer enfeksiyonlardı (Şekil 11).

Tüm yatışlar incelendiğinde 42.aya kadar toplam 70 hastaneye yatış gerçekleşmiş olup yatışların nedeni incelendiğinde; 43'ünde (%61,42) enfeksiyon olduğu (pnömoni 9 olgu (%12,85), CMV enfeksiyonu 9 olgu (%12,85), İYE 7 olgu (%10), diğer enfeksiyonlar 18 olgu (%25,72)), 17'sinde (%24,28) üre, kreatinin değerlerinde yükselme olduğu, 4'ünde (%5,71) hipertansiyon olduğu, 2'sinde (%2,85) ciddi aftöz stomatit olduğu, 2'sinde (%2,85) elektrolit bozukluğu olduğu, 2'sinde (%2,85) lenfösel olduğu saptanmıştır. Diğer enfeksiyonlar 18 (%25,72) olgu ; 3 olgu (%4,29) tonsilit, 2 olgu (%2,85) otit, 1 olgu (%1,43) sinüzit, 1 olgu (%1,43) tromboflebit, 5 olgu (%7,14) gastroenterit, 1 olgu paronisi (%1,43), 1 olgu (%1,43) herpetik keratit, 4 olgu (%5,72) sepsis yatış nedeni olarak saptanmıştır (şekil-12).



Şekil-12: Everolimus tedavisi tüm aylar yatış nedenleri

TARTIŞMA VE SONUÇ

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığı olan çocuklar için en iyi tedavi seçeneğidir (27). Çocuklarda böbrek nakli başarısı ilk naklin yapıldığı yıllardan günümüze kadar ciddi oranda artırmış, hasta ve greft ömründe belirgin iyileşmeler sağlanmış ve akut rejeksiyon oranları azalmıştır (28, 36). Zamanla, İmmünespresif tedavilerdeki ilerlemeler böbrek nakli hastaları için gerçek bir başarı sağlamıştır. Çocuklarda kalsinörin kullanımı, ilk yıl greft sağkalımını iyileştirmesine rağmen, uzun süreli greft kaybında belirgin bir iyileşme sağlamamıştır (139). Kalsinörin inhibitörünün neden olduğu nefrotoksisite, kronik allogreft fonksiyon bozukluğunun gelişiminde büyük rol oynar (71). mTOR inhibitörlerinin (sirolimus ve everolimus) CNI'lere benzer davranması ve daha az nefrotoksik profillerinden dolayı immünespresif tedavi rejimlerinde kullanılmaya başlanmıştır (141). Çalışmamızda pediatrik böbrek nakilli olan hastalarda everolimus kullanım deneyimimizin paylaşılması amaçlanmıştır.

Ülkemizde 2017 yılı sonu itibariyle fonksiyonel graft ile izlenen toplam 558 çocuk hastanın %56,99'u erkek, %43,01'i kız olduğu bildirilmiştir (104). 2017 yılı içinde böbrek nakli yapılan pediatrik hastaların %54,93'ü erkek %45,07'si kız olduğu bildirilmiştir (104). Uluslararası yapılan KBH epidemiyolojisi çalışmalarının hemen tümünde erkek çocukların daha fazla olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda everolimus tedavisine geçilmiş olguların %75'i erkek %25 i kız olarak saptanmıştır.

Tüm yaş grupları içinUSRDS (The United States Renal Data System) yıllık veri raporu 2017'ye göre 2015 yılında yapılan böbrek nakillerinin donör tiplerine göre dağılımı verileri ; Yunanistan %100 kadavra, İtalya %93 kadavra %7 canlı donör, İspanya %87 kadavra %13 canlı donör, Avusturalya %85 kadavra %15 canlı donör, Brezilya %79 kadavra %21 canlı donör, ABD %77 kadavra %30 canlı donör, Kanada %64 kadavra %36 canlı donör, Danimarka %57 kadavra %43 canlı donör, Hollanda %47 kadavra %53 canlı donör, Sırbistan %43 kadavra %55 canlı donör, Türkiye %21

kadavra %79 canlı donör, Japonya %10 kadavra %90 canlı donör, Mısır %100 canlı donör olarak bildirilmiştir (104). Türkiye’de 2017 yılı içinde yapılan böbrek nakillerinin donör tiplerine göre dağılımı tüm yaş gruplarında %20,54 kadavra %79,46 canlı donör olduğu bildirilmiştir. Pediyatrik böbrek nakilli olgularda ise %35,2’si kadavra donör %64,8’i canlı donör olduğu bildirilmiştir. (104). Bizim merkezimizde pediyatrik böbrek nakili yapılan tüm hastalarda bu oran %56 kadavra donör, %44 canlı donör olarak saptanmıştır. Everolimus tedavisine geçilen olgularımızda ise bu oran canlı donörlerde %50, kadavra donörlerde %50 olarak saptanmıştır. Merkezimizin donör tiplerine göre dağılımı kadavra donörlerde Türkiye’deki tüm yaş grupları ve pediyatrik nakiller ortalamasından daha iyi de olsa, kadavra verici grubu ülkemizde organ bağışının düşük olduğunu göstermektedir. Organ bağışının artırılabilmesi, basın yayın yoluyla halkın bilgilendirilmesi, hekim, sağlık kurumları aracılığıyla bu konuda özendirilmesi ve sürekli gündemde tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çocukluk çağında kronik böbrek hastalığı nedenleri ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte en sık görülen nedenin böbreklerin ve üriner yolun doğumsal anomalileri olduğu bildirilmektedir. Bek ve Ark. yaptığı 2009 yılında yayınlanan çalışmada KBH nedeni en sık %50,7 ile ürolojik problemler/ tübülointersistisyel hastalıklar olarak bulunmuştur (5). Bizim çalışmamızda KBH etyolojisinde ise en sık görülen neden %42,9 ile ürolojik problemler/ tübülointersistisyel hastalıklardır. Glomerüler hastalıklar ile birlikte nedeni bilinmeyenler ikinci sırada yer almaktadır. Bu üç grup hastalık tüm olguların %71,5’ini oluşturur. NAPRTCS 2014’deki raporunda 11.186 böbrek naklini içeren seride en sık görülen primer hastalık %16’şar oranla hipoplazik/displazik/aplazik böbrek ve obstrüktif üropatidir (142). Yamada ve Ark. yaptığı 2014 yılında yayınlanan çalışmada da en sık neden doğumsal böbrek ve alt üriner sistem anomalileri ve reflü nefropatisi olmuştur (143). Bizim çalışmamızda da KBH’na neden olan hastalıklar incelendiğinde literatür ile uyumlu olarak %25 vezikoüreteral reflü nefropatisi bulunmuştur.

Greft sağ kalımları ilk yıl kişi başına %90’ı aşmaktadır (144). NAPRTCS 2014’de verilerinde yıllara göre graft sağkalımlarında iyileşme

olduğu gösterilmiştir. Canlı donörde graft sağkalım oranları 1987-1995 yılları arasında bir yıl %91,2, üç yılda %84,6, beş yılda %78,9 iken 2005-2013 yılları arasında bir yıl %96,9, üç yılda %93,4, beş yılda %83,8 olarak belirtilmiş olup kadavra donörlerde ise graft sağkalım oranları 1987-1995 yılları arasında bir yıl %80,7, üç yılda %70,5, beş yılda %62,4 iken 2005-2013 yılları arasında bir yıl %95, üç yılda %87,3, beş yılda %83 olarak belirtilmiştir. Yamada ve Ark. yaptığı 2014 yılında yayınlanan çalışmada bir ve beşinci yıl greft survileri sırasıyla %92 ve %77,3 olarak saptanmıştır (143). Bizim alışmamızda nakil sonrası izlem süresi bir yılı ve beş yılı geçen hastaların greft sağkalımları sırasıyla literatür ile uyumlu olarak %96 ve %86'dır.

Lutz ve Ark. tarafından yapılan 2003'te yayınlanan çalışmada kronik allogreft nefropatili hayvan modellerinde everolimus uygulamasının histolojik lezyonları, antiproliferatif mekanizmalar yoluyla veya doku yeniden yapılanmasında yer alan hücrelerin apoptozisini uyararak en aza indirdiği gösterilmiştir (145). Koch ve Ark. tarafından yapılan 2007 yayınlanan çalışmada böbrek grefti hasarlanmış sıçanlarda, everolimus uygulanması interstisyel fibroz / tübüler atrofiyi önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (146).

Watson ve Ark. yetişkin böbrek nakilli olgularda yaptığı 2005'te yayınlanan tek merkezli, prospektif, randomize, kontrollü, 38 olguluk çalışmada 6 ay -8 yıl arasında kalsinörin inhibitörü yerine sirolimuslu tedavi rejimine geçildikten sonra 12.ay verilerinde böbrek fonksiyonunda iyileşme saptanmıştır (147). Hamdy ve Ark. erişkin böbrek nakilli olgularda yaptığı 2005'te yayınlanan 122 olguluk çalışmada ortalama 63 aylık takip süresinde kalsinörin inhibitörsüz sirolimus grubunda kalsinörin inhibitörlü sirolimus grubuna göre böbrek fonksiyonu anlamlı olarak iyi saptandı (148). Morales ve Ark. yetişkin böbrek nakilli olgularda yaptığı 2007 de yayınlanan 8 olguluk çalışmada olguların ortalama kreatinin değerlerinde %19 luk bir azalma tespit edilmiştir (149). Holdaas ve Ark. yetişkin böbrek nakilli olgularda yaptığı 2008 yılında yayınlanan çalışmada böbrek nakli sonrası 7. haftada siklosporinden everolimus tedavisine geçilen olgularda transplantasyondan altı ay sonra böbrek fonksiyonlarında önemli bir artış vardır (150). Bemelman ve Ark.

yaptığı 2009 yılında yayınlanan çalışmada 6 ay boyunca konvansiyonel immünosupresyon alan immünolojik riski olmayan hastalarda siklosporinden everolimusa dönüştürülen hastaların daha düşük reddetme oranlarına ve iyileştirilmiş böbrek fonksiyonuna sahip olduğunu gösterdi (151). Guba ve Ark. yetişkin böbrek nakilli olgularda yaptığı 2010 yılında yayınlanan çalışmada böbrek nakli sonrası ikinci ve üçüncü haftalar arasında siklosporinin sirolimusa randomize dönüşümü böbrek fonksiyonlarında belirgin bir iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (152). Budde ve Ark. yetişkin böbrek nakilli olgularda yaptığı 2011’de yayımlanan 300 olguluk randomize kontrollü çalışmada transplant sonrası 4-5. aylarda everolimus tedavisine geçilen grupta, siklosporin grubuna göre 12. ay ortalama hesaplanan GFH’lerde anlamlı olarak yükseklik saptanmıştır (153). Mjörnstedt ve Ark. yetişkin böbrek nakilli olgularda yaptığı 2012 de yayınlanan çok merkezli randomize 204 olguluk çalışmada böbrek nakli sonrası 7. haftada CsA’dan everolimusa dönüşme, uzun süreli CNI terapisinde kalan kontrollere karşı, 12. ayda böbrek fonksiyonunda anlamlı bir iyileşme görülmüştür (154). Dincel ve Ark. pediyatrik böbrek nakilli olgularda yaptığı 2018 yılında yayınlanan 18 olguluk çalışmada everolimus tedavisine geçildikten sonra 6.ay verileri değerlendirildiğinde ortalama kreatinin değerinde düşüş saptanmıştır (155). Bizim çalışmamızda böbrek nakli sonrası everolimus tedavisine geçiş süresi ortanca 5,88 ay (en düşük 0,36 ay, en yüksek 62,28 ay) idi. Everolimus tedavisine geçildikten sonra takip aylarda başlangıca göre tüm üre değerlerinde anlamlı düşüş saptandı, başlangıca göre ortalama ve ortanca tüm kreatinin değerlerinde ise sayısal olarak düşüş saptanırken istatistiksel olarak 12, 24, 36. aylarda düşüş anlamlı değildi. Bu aylar incelendiğinde olguların kreatinin değerlerinde dalgalanmalar olduğu, 12. ve 36. ayda birer olgunun rejekt kabul edildiği istatistiki olarak anlamsızlığın bu durumdan kayaklanabileceği düşünülmüştür.

Giron ve Ark. erişkin böbrek nakilli olgularda yaptığı 2008 yılında yayınlanan 21 olguluk çalışmada everolimus tedavisine geçilmesinden 1 yıl sonra bakılan lökosit, trombosit sayılarında ve hemoglobün değerlerinde başlangıca göre anlamlı fark saptanmamıştır (156). Bizim çalışmamızda 12.

ay verilerine göre (n:24) lökosit, nötrofil, trombosit sayılarında anlamlı fark saptanmazken, hemoglobinde anlamlı olarak yükselme saptanmıştır. Dincel ve Ark. pediyatrik böbrek nakilli olgularda yaptığı 2018 yılında yayınlanan 18 olguluk çalışmada everolimus tedavisine geçildikten sonra 6.ay verileri değerlendirildiğinde lökosit, trombosit sayılarında ve hemoglobin değerinde anlamlı değişim saptanmamıştır (155). Bizim çalışmamızda 6.ay verilerine göre (n:26) olguda lökosit, nötrofil, sayılarında anlamlı fark saptanmazken, hemoglobin değerinde ve trombosit sayısında anlamlı olarak yükselme saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tüm takip aylarında lökosit ve nötrofil sayılarında anlamlı değişim saptanmazken hemoglobin değeri 42.ay hariç başlangıca göre tüm takip aylarında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Olgularımızda everolimusa bağlı anemi yan etkisi saptanmamış olup, olgularımızdaki hemoglobin yüksekliği kontrollerde olguların beslenme durumlarının yakından takip edilmesine ve vitamin B12, folik asit, demir takviyesi almalarına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Giron ve Ark. erişkin böbrek nakilli olgularda yaptığı 2008 yılında yayınlanan 21 olguluk çalışmada everolimus tedavisine geçilmesinden sonra 6.ayda bakılan AST ve ALT değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (156). Dincel ve Ark. pediyatrik böbrek nakilli olgularda yaptığı 2018 yılında yayınlanan 18 olguluk çalışmada everolimus tedavisinin 6.ay verileri değerlendirildiğinde AST ve ALT de anlamlı farklılık saptanmamıştır (155). Bizim çalışmamızda 3.ay, 6.ay ve 12.ay verilerinde AST değerinde anlamlı olarak yükseklik saptanmışken ALT de anlamlı fark saptanmamıştır, diğer takip aylarında ise AST ve ALT de anlamlı farklılık saptanmamıştır. İlk aylarda saptanan AST yüksekliği everolimusa bağlı yan etki olabileceği gibi, diğer aylarda devam etmemesi ve ALT yüksekliğinin eşlik etmemesi nedeniyle anlamlı olmayabileceği düşünülmüştür.

Webster ve Ark. tarafından yapılan 2006 yılında yayınlanan metaanalizde mTORi'lerinin, kalsinörin inhibitörleri veya anitmetabolitler yerine kullanıldığında daha fazla hiperlipidemi görüldüğü belirtilmektedir (157). Inza ve Ark. tarafından yetişkin böbrek nakilli hastalarda yapılan 22 olguluk çalışmada everolimus tedavisine geçildikten sonra 3. Ay verilerinde

total kolesterol seviyesi ve HDL anlamlı olarak artış gösterirken, düşük dansiteli lipoproteinde (LDL) ve trigliseritlerde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (158). Giron ve Ark. erişkin böbrek nakilli olgularda yaptığı 2008 yılında yayınlanan 21 olguluk çalışmada everolimus tedavisine geçilmesinden sonra 12.ayda bakılan HDL, total kolesterol, trigliserid değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (156). Brunkhorst ve Ark. tarafından 105 pediyatrik böbrek nakilli olguda yapılan çalışmada everolimus tedavisi kullanan 35 olgu 12, 24, 36, 48.ay değerlendirmelerinde total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (159). Dincel ve Ark. pediyatrik böbrek nakilli olgularda yaptığı çalışmada everolimus tedavisine geçildikten sonra 6.ay verileri değerlendirildiğinde total kolesterol seviyesi, HDL ve trigliseritlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır (155). Çalışmamızda ise tüm takip aylarında trigliserid ve HDL de anlamlı değişiklik görülmezken; 3., 6. ve 30.ay total kolesterol değerlerinde başlangıca göre anlamlı yükseklik saptanmış diğer aylarda ise belirgin farklılık saptanmamıştır. Kolesteroldeki 3. ve 6. aydaki anlamlı yükseklik everolimus tedavisinin kısa dönem yan etkisi nedeniyle olabileği düşünölmüştür.

Giron ve Ark. erişkin böbrek nakilli olgularda yaptığı 21 olguluk çalışmada everolimus tedavisine geçilmesinden önce bakılan 24 saatlik idrarda protein ortalama $241,5 \pm 193,3$ mg/24sa bir yıl sonra bakılan 24 saatlik idrarda protein ortalama $295,1 \pm 284$ mg/24sa olarak bulunmuş olup anlamlı farklılık saptanmamıştır (156). Mjörnstedt ve Ark. yetişkin böbrek nakilli olgularda yaptığı çok merkezli randomize 204 olguluk çalışmada 12.ay verilerinde everolimus tedavisi alanlar ve kontrol gurupları karşılaştırıldığında idrar albümin kreatinin oranında anlamlı farklılık saptanmamıştır (154). Aynı çalışmada everolimus teavisine geçildikten sonra 7. hafta ve 12. ay idrar albümin kreatinin oranında anlamlı farklılık saptanmamıştır (154). Budde ve Ark. yetişkin böbrek nakilli olgularda yaptığı 300 olguluk randomize kontrollü çalışmada 12 aylık verilerde everolimus grubunda 24 saatlik idrarda bakılan protein anlamlı olarak artmış saptanmıştır (153). Dincel ve Ark. pediyatrik böbrek nakilli olgularda yaptığı 18 olguluk çalışmada everolimus tedavisine

geçildikten sonra 0-6 aylık verilerinde 1 hastada proteinürinin artığı saptanmıştır (155). Bizim çalışmamızda spot idrarda protein değişimi istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte 2 olguda başlangıçta protein negatif iken daha sonra artığı görülmüştür. Bu olgulardan birisi 12.ayda reject kabul edilen olgudur diğerinde ise bu yükselmenin geçici olduğu görülmüştür.

Morales ve Ark. yetişkin böbrek nakilli olgularda yaptığı 2007 de yayınlanan 8 olguluk çalışmada everolimus tedavisi altında ortalama 9,3 ay (en düşük 1 ay-en yüksek 16 ay) izlem yapılmış üç olguda enfeksiyon (pnömoni, oküler viral enfeksiyon ve herpes zoster) saptanmıştır (149). Hoyer Ark. tarafından pediyatrik böbrek nakilli 19 olguda yapılan everolimus tedavisi sonrası ilk 6 ay verilerinde en sık karşılaşılan olumsuz olaylar ;19 olgunun altısında (%32) idrar yolu enfeksiyonu, beşinde (%26) üst solunum yolu enfeksiyonu olarak saptanmıştır (160). Aynı çalışmada ilk 3 ayda 3 olguda (%16) lenfösel saptanmıştır (160). Budde ve Ark. yetişkin böbrek nakilli olgularda yaptığı 2011 de yayımlanan 300 olguluk randomize kontrollü çalışmada 12 aylık verilerde everolimus grubunda üriner sistem enfeksiyonları %57 oranında görülürken kontrol grubunda %53 oranında, ishal everolimus grubunda %36 oranında görülürken kontrol grubunda %27 oranında saptanmıştır (153). Mjörnstedt ve Ark. yetişkin böbrek nakilli olgularda yaptığı 2012 de yayınlanan çok merkezli randomize 204 olguluk çalışmada böbrek nakli sonrası 7. haftada CsA'dan everolimusa dönüşen grupta 12 aylık veriler incelendiğinde; %8,8 CMV enfeksiyonu (kontrol grubunda %13), ağız içinde ülser %12,7 (kontrol grubunda %2), enfeksiyon %53,9 (kontrol grubunda %38) olarak saptanmıştır (154). Bizim çalışmamızda takip ayları tümüyle incelendiğinde 42.aya kadar toplam 70 hastaneye yatış gerçekleşmiş olup yatışların nedeni incelendiğinde; 43'ünde (%61,42) enfeksiyon olduğu, 17'sinde (%24,28) üre, kreatinin değerlerinde yükselme olduğu, 4'ünde (%5,71) hipertansiyon olduğu, 2'sinde (%2,85) ciddi aftöz stomatit olduğu, 2'sinde (%2,85) elektrolit bozukluğu olduğu, 2'sinde (%2,85) lenfösel olduğu saptanmıştır. Yatış nedenleri incelendiğinde literatürde böbrek nakli sonrası çocuk hastalarda en sık hastaneye yatış nedeni olarak enfeksiyonların (%39,6) olduğu gösterilmiştir (161). Bizim

çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak en sık yatış nedeni enfeksiyonlardır. Höcker ve Ark. yaptığı çalışmada everolimuslu tedavi rejimlerinin azalmış CMV hastalığı ve replikasyon oranı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (162). Bizim olgularımızda CMV enfeksiyonuna bağlı yatış oranı pnömoni ile en sık yatışa neden olan enfeksiyon nedeni olarak saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlı yanları; kontrol grubumuz olmaması ve retrospektif bir çalışma olmasıdır.

Çalışmamızın güçlü yönleri; Türkiye’de yapılan everolimus deneyimi ile ilgili az sayıda çalışma olması, bu çalışmanın en fazla olgu içeren çalışma olması ve takip süresinin literatürdeki diğer çalışmadan daha uzun olmasıdır.

Sonuç olarak; everolimus dönüşümü pediyatrik böbrek nakli alıcılarında güvenlik ve etkinlik olarak önemli bir seçenek haline gelmiştir. Bizim çalışmamızda everolimusa dönüşüm önceki çalışmalara uyumlu olarak böbrek fonksiyonlarında belirgin iyileşme sağlamıştır. Takip süresince kolaylıkla tedavi ile kontrol altına alınabilen yan etkiler görülmüştür. Çocuklarda bu sonuçları doğrulamak, yan etkileri gözlemlemek için uzun süreli ve daha fazla olgu sayılı takip gereklidir.

KAYNAKLAR

- 1.Kaskel FJ, Belay B. Chronic kidney disease. In: Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA (eds). Current Pediatric Therapy.18th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. 638-42.
- 2.Wong SC, Mak RH. Chronic kidney disease. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, (eds). Clinical Pediatric Nephrology. 2nd edition. London: Informa;2007. 339-52.
- 3.Hogg R. J, Lemley K, Furth S. et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification. Pediatrics. 2003; 111:1416-21.
- 4.Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatric Nephrology 2012; 27:363-73.
- 5.Bek K, Akman S, Bilge I et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. Pediatric Nephrology. 2009; 24:797-806.
- 6.Vogt BA, Avner ED. Renal Failure, In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition. Philadelphia: Saunders; 2004.1771-3.
- 7.Locatelli F, Marcelli D, Comelli M et al. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. Nephrology Dialysis Transplant 1996; 11:461-7.
- 8.Eddy A. Pathophysiology of Progressive Renal Disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). Pediatric Nephrology. 6th edition. Heidelberg: Springer; 2009: 1631-59.
- 9.Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. Pediatric Nephrology 2007; 22:2011-22.
- 10.Nath KA, Kren SM, Hostetter TH. Dietary protein restriction in established renal injury in the rat. Selective role of glomerular capillary pressure in progressive glomerular dysfunction. The Journal of Clinical Investigation. 1986; 78: 1199-205.
- 11.Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. Kidney International 1987; 31:752-9.
- 12.Wühl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. Pediatric Nephrology 2008; 23:705-16.
- 13.National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. American Journal of Kidney Diseases 2002; 39:1-266.
- 14.Fleming G.M, Renal replacement therapy review: past, present and future. Organogenesis 2011; 7:2-12.
- 15.Schröder CH, Geary DF. Dialysis Modality Choice and Initiation in Children. In: Geary DF, Schaefer F (eds). Comprehensive Pediatric Nephrology .1th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. 817-22.
- 16.Weiss RA, Spitzer A. Renal failure in childhood. Comprehensive Therapy 1983; 12:31-40.

17. Harmon WE. Pediatric Kidney Transplantation. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). Pediatric Nephrology. 6th edition. Heidelberg: Springer; 2009: 1867-901.
18. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Chronic Renal Failure. In: Thorp D (ed). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th edition. Philadelphia: The Curtis Center; 2004. 1771-5.
19. Warady BA, Alexander SR, Balfe JW, Harvey E. Peritoneal dialysis in children. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph KD (eds), Textbook of Peritoneal Dialysis. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2000. 667-708.
20. Yalçınkaya F, Turner N, Günlemez A ve ark. Kronik Böbrek Yetmezlikli Çocuklarda Sürekli Ayaktan Periton Diyaliz Uygulaması. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1997;3-4:154-8.
21. Gokal R, Mallick NP: Peritoneal dialysis. Lancet 1999; 353: 823-8.
22. Kathuria P, Twardowski ZI. Automated peritoneal dialysis. In Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K (eds), Textbook of Peritoneal Dialysis. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2000. 435-63.
23. Burkat JM, Daeihagh P, Rocco MV. Peritoneal Dialysis. In: Brenner BM (eds). Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia: Saunders; 2004. 625-95.
24. Gülleroğlu K, Baskın E. Kronik Diyaliz In: Yurdakök M. (ed). Yurdakök Pediatri. 1st edition. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri 2017. 3: 3802-6.
25. Goldstein SL, Jabs K. Hemodialysis In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). Pediatric Nephrology. 5th edition. Philadelphia: Lipincott Williams Wilkins; 2004. 1395-406.
26. S Mir, M Bak, F Sönmez, C Kabasakal. Çocukluk Yaş Grubunda Hemodiyaliz. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1992; 2: 71-5.
27. Topaloğlu R, Gülhan B. Böbrek Nakli. In: Yurdakök M. (ed). Yurdakök Pediatri. 1st edition. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2017. 3:3807-13.
28. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. New England Journal Medicine 2014; 371:549-58.
29. Goebel J, De Foor W, Sheldon C. Pediatric renal transplantation: medical and surgical aspects. In: Gearhart J, Rink R, Mouriquand P(eds). Pediatric Urology. 2nd edition. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2010. 606-30.
30. Laskin BL, Mitsnefes MM, Dahhou M, et al. The mortality risk with graft function has decrease among children receiving a first kidney transplant in the United States. Kidney International 2015; 87:575-83.
31. Amaral S, Sayed B.A, Kutner N, et al. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. Kidney International 2016; 90:1100-8.
32. L Butani, RV Perez. Effect of pretransplant dialysis modality and duration on long-term outcomes of children receiving renal transplants. Transplantation 2011; 91:447-51.
33. Fine RN, Martz K, Stablein D. What have 20 years of data from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study taught us about growth following renal transplantation in infants, children, and

- adolescents with end-stage renal disease? *Pediatric Nephrology* 2010; 25(4):739-46.
34. Fine R. Renal transplantation for children the only realistic choice. *Kidney international Supplement* 1985; 17:15-7.
 35. Fine RN. Etiology and treatment of growth retardation in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a historical perspective. *Pediatric Nephrology* 2010; 25(4):725-32.
 36. Smith JM, Martz K, Blydt-Hansen TD. Pediatric kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks, 1987–2010: a report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatric Transplantation* 2013; 17(2):149-57.
 37. Broyer M. What are the indications for nephrectomy, either bilateral or unilateral, prior to transplantation in children? *Pediatric Nephrology* 1991; 5(1):11-6.
 38. Töz H. Transplantasyona hazırlık alıcı. In: Türkmen A. (ed) *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri Türk Nefroloji Derneği*, Ankara: BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic; 2016.1-7.
 39. Matas A, Smith J, Skeans M et al. OPTN/SRTR 2012 annual data report: kidney. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(1):11-44.
 40. Çakır Ü. Posttransplant erken dönemde immünsupresif ilaç yönetimi. In: In: Türkmen A. (ed) *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri Türk Nefroloji Derneği*, Ankara: BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic; 2016. 52-7.
 41. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353:1083-91.
 42. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *New England Journal of Medicine* 2004; 351:2715-29.
 43. Moudgil A, Puliya D. Induction Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients An Overview. *Pediatric Drugs* 2007; 9(5):323-41.
 44. Sandrini S. Use of IL-2 receptor antagonists to reduce delayed graft function following renal transplantation: a review. *Clinical Transplantation* 2005; 19:705-10.
 45. Shaffer D, Langone A, Nylander WA. A pilot protocol of a calcineurin-inhibitor free regimen for kidney transplant recipients of marginal donor kidneys or with delayed graft function. *Clinical Transplant* 2003; 17(9): 31-4.
 46. Laftavi MR, Alnimri M, Weber-Shrikant E, et al. Low-dose rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab induction therapy in low-risk renal transplant recipients: 8 year follow-up. *Transplant Proceeding* 2011; 43(2):458-61.
 47. Bourdage JS, Hamlin DM. Comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte/antilymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry. *Transplantation* 1995; 59:1194-200.
 48. Woodside KJ, Hu M, Gugliuzza KK, et al. T-lymphocyte apoptosis is increased non-interleukin-2-dependent induction in human mixed lymphocyte cultures. *Transplant Proceeding* 2005; 37:1949-52.

49. Vincenti F, Kirkman R, Light S, et al. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *New England Journal of Medicine* 1998; 338:161-5.
50. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric antiinterleukin- 2-receptor monoclonal antibody. *Transplantation* 1999; 67:276-84.
51. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al. Thymoglobulin Induction Study Group Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *New England Journal of Medicine* 2006; 355: 1967-77.
52. Ortho Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *New England Journal of Medicine* 1985; 313:337-42.
53. Norman DJ, Kahana L, Stuart FP Jr, et al. A randomized clinical trial of induction therapy with OKT3 in kidney transplantation. *Transplantation* 1993; 55:44-50.
54. Calne R, Friend P, Moffatt S, et al. Prope tolerance, perioperative campath 1H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. *Lancet* 1998; 352:408-10.
55. Li L, Chaudhuri A, Chen A, Zhao X, Bezchinsky M, Concepcion W, Salvatierra O, Sarwal MM. Efficacy and safety of thymoglobulin induction as an alternative approach for steroid-free maintenance immunosuppression in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 1516-20.
56. De Serres SA, M Farrej BG, Magee CN, et al. Immune profile of pediatric renal transplant recipients following alemtuzumab induction. *Journals of the American Society of Nephrology* 2012; 23:174-82.
57. Ratzinger G, Reagan JL, Heller G, Busam KJ, Young JW. Differential CD52 expression by distinct myeloid dendritic cell subsets: implications for alemtuzumab activity at the level of antigen presentation in allogeneic graft-host interactions in transplantation. *Blood* 2003; 101:1422-9.
58. Kirk AD, Hale DA, Mannon RB, et al. Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating the humanized CD52-specific monoclonal antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Transplantation* 2003; 76:120-9.
59. Hayres R, Harden P, et al. Alemtuzumab-based induction treatment versus basiliximab-based induction treatment in kidney transplantation (the 3C Study): a randomised trial. *Lancet* 2014; 6736: 1-7.
60. Kuypers DR. Alemtuzumab induction therapy in kidney transplantation. *Lancet* 2014; 6736:10-1.
61. Kaabak MM, Babenko NN, Samsonov DV, Sandrikov VA, Maschan AA, Zokoev AK. Alemtuzumab induction in pediatric kidney transplantation. *Pediatric Transplantation* 2013; 17:168-78.
62. Auphan N, Didonato JA, Helmsberg A, Rosette C, Karin M. Immunoregulatory genes and immunosuppression by glucocorticoids. *Archives of Toxicology* 1997; 19:87-95.

63. Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS, Jr. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 1995; 270:5234:283-6.
64. Tom SB, Melk A. Immunosuppression in pediatric kidney transplantation. In: Geary DF., Schaefer F. (eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1st edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. 905-26.
65. Billing H, Rieger S, Ovens J et al. Successful treatment of chronic antibody-mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 2008; 86:1214-21.
66. Canadian Multicentre Transplant Study Group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *New England Journal of Medicine* 1983; 309: 809-15.
67. Danovitch GM (ed). Karpuzoglu T. (çeviri editörü). *Böbrek Nakli El Kitabı*. Üçüncü baskı. Ankara: Ankara Günes Kitapevi; 2003. 62-110.
68. Zhao Y, Song M, Guan D, et al. Genetic polymorphisms of CYP3A5 genes and concentration of the cyclosporine and tacrolimus. *Transplantation Proceedings* 2005; 37:178-81.
69. Halloran PF, Kung L, Noujaim J. Calcineurin and the biological effect of cyclosporine and tacrolimus. *Transplantation Proceeding* 1998; 30:2167-70.
70. Halloran PF. Mechanism of action of the calcineurin inhibitors. *Transplant Proceeding* 2001; 33:3067-9.
71. Höcker B, Tonshoff B. Treatment strategies to minimize or prevent chronic allograft dysfunction in pediatric renal transplant recipients: an overview. *Paediatric Drugs* 2009; 11:381-96.
72. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2003; 349:2326-33.
73. Calne RY, Rolles K, White DJG et al. Cyclosporin a initially as the only immunosuppressant in 36 recipients of cadaveric organs: 32 kidney, 2 pancreas and 2 livers. *Lancet* 1979; 2:1033-6.
74. Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature* 1992; 357:695-7.
75. Clase CM, Mahalati K, Kiberd BA, et al. Adequate early cyclosporin exposure is critical to prevent renal allograft rejection: patients monitored by absorption profiling. *American Journal of Transplantation* 2002; 2:789-95.
76. Cole E, Maham N, Cardella C, et al. Clinical benefits of neoral C2 monitoring in the long-term management of renal transplant recipients. *Transplantation* 2003; 75:2086- 90.
77. Sevki Sert (ed). *Böbrek Transplantasyonu El Kitabı*. 1st edition. Ankara: Bilimsel Tıp; 2001.147-61.
78. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *New England Journal of Medicine* 1994; 331:1110-5.
79. European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994; 344:423-8.

80. Anglicheau D, Verstuyft C, Laurent-Puig P, et al. Association of the multidrug resistance 1 gene single-nucleotide polymorphisms with the tacrolimus dose requirements in renal transplant recipients. *Journals of the American Society of Nephrology* 2003; 14:1889-96.
81. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Cyclosporine microemulsion and tacrolimus are associated with decreased chronic allograft failure and improved long-term graft survival as compared with Sandimmune. *American Journal of Transplantation* 2002; 2:100-4.
82. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9:1-155.
83. Srinivas TR, Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Mycophenolate mofetil in solid-organ transplantation. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2003; 4:2325-45.
84. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995;60:225-32.
85. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345:1321-5.
86. Oz HS, Hughes WT. Novel anti-Pneumocystis carinii effects of the immunosuppressant mycophenolate mofetil in contrast to provocative effects of tacrolimus, sirolimus, and dexamethasone. *The Journal of Infectious Diseases* 1997; 175:901-4.
87. Ellion GB, Callahan S, Bieber S, Hitchings GH, Rundles RW: A summary of investigations with 6-(1-methy-4-nitro-5-imidazolyl) thio purine (BW 57-322) *Cancer Chemotherapy Reports*, 1961;14:93-8.
88. Hernandez D, Martinez D, Gutierrez E, et al. Clinical evidence on the use of anti-mTOR drugs in renal transplantation. *Nefrología (English Edition)* 2011; 31:27-34.
89. Lieberthal W, Levine JS. The role of the mammalian target of rapamycin (mTOR) in renal disease. *Journals of the American Society of Nephrology* 2009; 20:2493-502.
90. Pascual J, Diekmann F, Fernandez-Rivera C, et al. Recommendations for the use of everolimus in de novo kidney transplantation: False beliefs, myths and realities. *Nefrología (English Edition)* 2017; 37:253-66.
91. Podder H, Stepkowski SM, Napoli K, Kahan BD. Pharmacokinetic interactions between sirolimus and cyclosporine exacerbate renal dysfunction. *Transplantation Proceedings* 2001; 33:1086-7.
92. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001; 72:777-86.
93. Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *American Journal of Transplantation* 2003; 3:665-73.

94. Pascual J, Boletis IN, Campistol JM. Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage and future directions. *Transplant Reviews* 2006; 20:1–18.
95. Pascual J. Everolimus in clinical practice-renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 21:18-23.
96. Crowe A, Bruelisauer A, Duerr L, Guntz P, Lemaire M. Absorption and intestinal metabolism of SDZ-RAD and rapamycin in rats. *Drug Metabolism and Disposition* 1999; 27:627–32.
97. Nashan B. The role of Certican (everolimus, rad) in the many pathways of chronic rejection. *Transplantation Proceedings* 2001; 33:3215-20.
98. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *New England Journal of Medicine* 2003; 349:847-58.
99. Cole OJ, Shehata M, and Rigg KM. Effect of SDZ RAD on transplant arteriosclerosis in the rat aortic model. *Transplantation Proceedings* 1998; 30:2200-3.
100. Vester U, Kranz B, Wehr S et al. Everolimus (Certican) in Combination With Neoral in Pediatric Renal Transplant Recipients: Interim Analysis After 3 Months. *Transplantation Proceedings* 2002; 34:2209-10.
101. Van Damme-Lombaerts R, Webb NJM, Hoyer PF, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of everolimus in stable pediatric renal transplant patients. *Pediatric Transplantation* 2002; 6:147-52.
102. Ganschow R, Pape L, Sturm E, et al. Growing experience with mTOR inhibitors in pediatric solid organ transplantation. *Pediatric Transplantation* 2013; 17:694–706.
103. Pape L, Offner G, Kreuzer M, et al. De novo therapy with everolimus, low-dose ciclosporine A, basiliximab and steroid elimination in pediatric kidney transplantation. *American Journal of Transplantation* 2010; 10: 2349–54.
104. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N, (eds). *Türk Nefroloji Derneği Ulusal Kayıt ve İstatistik Raporu 2017*. Ankara: Türk Nefroloji Derneği Yayınları; 2018. 94-7.
105. Benfield MR, Herrin J, Feld L, Rose S, Stablein D, Tejani A. Safety of kidney biopsy in pediatric transplantation: a report of the controlled clinical trials in pediatric transplantation trial of induction therapy study Group1, 2. *Transplantation* 1999; 67:544-7.
106. Briscoe D, Hoffer F, Tu N, Harmon W. Duplex doppler examination of renal allografts in children: correlation between renal blood flow and clinical findings. *Pediatric radiology* 1993; 23:365-8.
107. Smith JM, Stablein DM, Munoz R, Hebert D, McDonald RA. Contributions of the transplant registry: the 2006 annual report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatric transplantation*. 2007;11(4):366-73.
108. Ponticelli C, Moia M, Montagnino G. Renal allograft thrombosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009; 24:1388-93.
109. El Zorkany K, Bridson JM, Sharma A, Halawa A. Transplant Renal Vein Thrombosis. *Experimental and Clinical Transplantation* 2017; 15:123-9.

110. Gottlieb RH, Voci SL, Cholewinski SP, et al. Sonography: a useful tool to detect the mechanical causes of renal transplant dysfunction. *Journal of Clinical Ultrasound* 1999; 27:325-33.
111. Erbas B. Peri- and Post-surgical Evaluations of Renal Transplant. *Seminars in Nuclear Medicine* 2017; 47:647-59.
112. Saeed B. Pediatric Renal Transplantation. *International Journal of Organ Transplantation Medicine* 2012; 3:62-73.
113. Seikaly M, Ho PL, Emmett L, Tejani A, The 12th annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study: Renal transplantation from 1987 through 1998. *Pediatric Transplantation* 2001; 5:215-31.
114. Opelz G, Döhler B. Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation*. 2008; 85:661-6.
115. Fehr T, Gaspert A. Antibody-mediated kidney allograft rejection: therapeutic options and their experimental rationale. *Transplant International* 2012; 25:623–32.
116. Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Acute T Cell-Mediated Rejection*. *American Journal of Kidney Diseases* 2016; 67:29-30.
117. Halloran PF, Reeve JP, Pereira AB, Hidalgo LG, Famulski KS. Antibody-mediated rejection, T cell-mediated rejection, and the injury-repair response: new insights from the Genome Canada studies of kidney transplant biopsies. *Kidney International* 2014; 85:258-64.
118. Mueller A, Schnuelle P, Waldherr R, van der Woude FJ. Impact of the Banff'97 classification for histological diagnosis of rejection on clinical outcome and renal function parameters after kidney transplantation. *Transplantation* 2000; 69:1123-7.
119. Sellares J, De Freitas D, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: The dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *American Journal of Transplantation*. 2012; 12:388-99.
120. Haas M. C4d-negative antibody-mediated rejection in renal allografts: evidence for its existence and effect on graft survival. *Clinical Nephrology* 2011; 75:271-8.
121. Englund M, Berg U, Tyden G. A longitudinal study of children who received renal transplants 10-20 years ago. *Transplantation* 2001; 76: 311-8.
122. Mitsnefes MM, Khoury PR, McEnrey PT. Early post-transplantation hypertension and poor long-term renal allograft survival in pediatric patients. *The Journal of Pediatrics* 2003; 143:98-103.
123. Curtis JJ. Transplantation for the nephrologist: hypertension following kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases* 1994; 23:471-5.
124. Robinson LG, Hilinski J, Hymes GF, et al. Predictors of cytomegalovirus disease among pediatric transplant recipients within one year of renal transplantation. *Pediatric Transplantation* 2002; 6:111-8.
125. Yoshikawa T. Human herpesvirus-6 and -7 infections in transplantation. *Pediatric Transplantation* 2003; 7:11-17.

126. Gardner SD, Field AM, Coleman DV et al. New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 1:1253-7.
127. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015; 30:209-17.
128. Wiseman AC. Polyomavirus Nephropathy: a current perspective and clinical considerations. *American Journal of Kidney Diseases* 2009; 54: 131-42.
129. Smith JM, McDonald RA, Finn LS, et al. Polyomavirus nephropathy in pediatric kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2004; 4:2109-17.
130. Polanco N, González Monte E. Everolimus-based immunosuppression therapy for BK virus nephropathy. *Transplantation Proceedings* 2015; 47:57-61.
131. Furth SL, Hogg RJ, Tarver J, et al. Varicella vaccination in children with chronic renal failure: A report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatric Nephrology* 2003; 18:33-8.
132. Artero M, Biava C, Amend W, Tomlanovich S, Vincenti F. Recurrent focal glomerulosclerosis: natural history and response to therapy. *The American Journal of Medicine*. 1992; 92:375-83.
133. Green M, Webber S. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Pediatric Clinics of North America* 2003; 50:1471-91.
134. Dharnidharka VR, Ho PL, Stablein DM, et al. Mycophenolate, tacrolimus and post-transplant lymphoproliferative disorder: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatric Transplantation* 2002; 6:396-9.
135. Gross TG, Orjuela MA, Perkins SL, et al. Low-Dose Chemotherapy and Rituximab for Posttransplant Lymphoproliferative Disease (PTLD): A Children's Oncology Group Report. *American Journal of Transplantation*. 2012; 12:3069-75.
136. Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *The lancet oncology*. 2012; 13:196-206.
137. Jeffery T, Fletcher, Brian J, Nankivell, Stephen I, Alexander. Chronic allograft nephropathy. *Pediatric Nephrology* 2009; 24:1465-71.
138. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004; 78:557-65.
139. Tejani A, Cortes L, Stablein D. Clinical correlates of chronic rejection in pediatric renal transplantation. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1996; 61:1054-8.
140. Höcker B, Tonshoff B. Calcineurin Inhibitor-Free Immunosuppression in Pediatric Renal Transplantation. A Viable Option? *Pediatric Drugs* 2011; 13:49-69.
141. Kumar J, Reccia I, Kusano T. Is Early Conversion to mTOR Inhibitors Represent a Suitable Choice in Renal Transplant Recipients? A Systemic

- Review of Medium-term Outcomes. *International journal of organ transplantation medicine* 2017; 8: 68-76.
142. NAPRTCS 2014 annual report. <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2014.pdf>
 143. Yamada A, Tashiro A, Hiraiwa T, Komatsu T, Kinukawa T, Ueda N. Long-term outcome of pediatric renal transplantation: a single center study in Japan. *Pediatric Transplantation*. 2014; 18:453-62.
 144. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al: Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1998 to 96. *New England Journal of Medicine* 2000; 342:1837-8.
 145. Koch M, Mengel M, Poehnert D, Nashan B. Effects of everolimus on cellular and humoral immune processes leading to chronic allograft nephropathy in a rat model with sensitized recipients. *Transplantation* 2007; 83:498-505.
 146. Lutz J, Zou H, Liu S, Antus B, Heemann U. Apoptosis and treatment of chronic allograft nephropathy with everolimus. *Transplantation* 2003; 76: 508-15.
 147. Watson CJ, Firth J, Williams PF, et al. A randomized controlled trial of late conversion from CNI-based to sirolimus-based immunosuppression following renal transplantation. *American Journal of Transplantation* 2005; 5:2496-503.
 148. Hamdy AF, El-Agroudy AE, Bakr MA, et al. Comparison of sirolimus with low-dose tacrolimus versus sirolimus-based calcineurin inhibitor-free regimen in live donor renal transplantation. *American Journal of Transplantation* 2005; 5:2531-8.
 149. Morales J, Fierro A, Benavente D, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor-based immunosuppressive regimen to everolimus in renal transplant recipients: effect on renal function and proteinuria. In: *Transplantation proceedings*. Elsevier 2007; 39:591-3.
 150. Holdaas H, Bentdal O, Pfeffer P, et al. Early, abrupt conversion of de novo renal transplant patients from cyclosporine to everolimus: results of a pilot study. *Clinical Transplantation* 2008; 22:366-71.
 151. Bemelman FJ, De Maar EF, Press RR, et al. Minimization of maintenance immunosuppression early after renal transplantation: an interim analysis. *Transplantation* 2009; 88:421-8.
 152. Guba M, Pratschke J, Hugo C, et al. Renal function, efficacy, and safety of sirolimus and mycophenolate mofetil after short-term calcineurin inhibitor-based quadruple therapy in de novo renal transplant patients: one-year analysis of a randomized multicenter trial. *Transplantation* 2010; 90:175-83.
 153. Budde K, Becker T, Arns W, et al. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2011; 377:837-47.
 154. Mjörnstedt L, Sorensen S, Von Zur Mühlen, et al. Improved renal function after early conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus: a randomized trial in kidney transplantation." *American Journal of Transplantation* 2012; 10:2744-53.

155. Dincel N, Bulut IK, Sezer TÖ, Mir S, Hoşçoşkun C. Clinical everolimus experience in pediatric renal transplant patients. *Transplantation proceedings* 2013; 45:913-6.
156. Giron F, Baez Y, Nino-Murcia A, et al. Conversion therapy to everolimus in renal transplant recipients: results after one year. In: *Transplantation proceedings* 2008; 40:711-3.
157. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, et al. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006; 81:1234-48.
158. Inza A, Balda S, Alvarez E, Zarraga S, Gaínza FJ, Lampreabe I. Conversion to everolimus in kidney transplant recipients with decreased renal function. *Transplantation Proceedings* 2009; 41:2134-6.
159. Brunkhorst LC, Fichtner A, Höcker B, et al. Efficacy and safety of an everolimus-vs. a mycophenolate mofetil-based regimen in pediatric renal transplant recipients. *The Public Library of Science* 2015; 10:201-16.
160. Hoyer P.F, Ettenger R, Kovarik J.M, et al. Everolimus in pediatric de nova renal transplant patients. *Transplantation* 2003; 75:2082-5.
161. Dharnidharka VR, Stablein DM, Harmon WE. Post-Transplant Infections Now Exceed Acute Rejection as Cause for Hospitalization: A Report of the NAPRTCS. *American Journal of Transplantation* 2004; 4:384-9.
162. Höcker B, Zencke S, Pape L. et al. Impact of everolimus and low-dose cyclosporin on cytomegalovirus replication and disease in pediatric renal transplantation. *American Journal of Transplantation* 2016; 16: 921-9.

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Osman Dönmez'e teşekkürlerimi sunarım.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca, hekimlik ahlakı, tıp etiği konusunda çok şey öğrendiğim ve pediatri eğitimimde üzerimde çok emeği bulunan değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nilgün Köksal'a hastaya yaklaşım, çalışma disiplini ve ahlakı ile bana çok katkıları olan sevgili hocam Doç. Dr. Hilal Özkan'a ve diğer tüm hocalarıma, beraber çalışma imkanı bulduğum yandal uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma ve çalışmam boyunca desteklerini eksik etmeyen Çocuk Nefroloji ve Diyaliz poliklinik hemşirelerine teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, beni bugünlere getiren hayatımdaki zorlu süreçlerde karşılıksız desteklerini esirgemeyen anneme ve babama, her zaman desteğini hissettiğim abime hayatımda oldukları için teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında İstanbul'da doğdum. İlköğretimimi Mustafa Aykın İlköğretim okulunda tamamladıktan sonra ortaöğretimimi Burak Bora Anadolu Lisesi'nde 2007 yılında tamamladım. 2013 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Devlet hizmet yükümlüsü olarak bir ay Kırklareli Vize Devlet Hastanesi'nde çalıştım. Nisan 2014 Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım. 30 Haziran 2014 tarihinden beri Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevlisi olarak çalışmaktayım.