

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA TİROİD  
MALİGNİTESİ GÖRÜLME SIKLIĞININ  
ARAŞTIRILMASI**

**DR.ÖZKAN GÜNGÖR**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2008**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA TİROİD  
MALİGNİTESİ GÖRÜLME SIKLIĞININ  
ARAŞTIRILMASI**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**DR.ÖZKAN GÜNGÖR**

**Danışman Öğretim Üyesi: Doç.Dr.Ali ÇELİK**

## İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	3
RESİM-GRAFİK LİSTESİ.....	4
KISALTMALAR.....	5-6
TEŞEKKÜR.....	7
ÖZET.....	8
İNGİLİZCE ÖZET.....	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	10
2. GENEL BİLGİLER.....	11
2.1 BÖBREK NAKLİ VE İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ.....	11
2.2. BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA MALİGNİTE GELİŞİMİ.....	18
2.3. BÖBREK NAKLİ ADAYINDA MEVCUT MALİGNİTENİN YÖNETİMİ.....	22
2.4. BÖBREK NAKLİ HASTASININ MALİGNİTE YÖNÜNDEN İZLENMESİ.....	22
2.5. BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA EN SIK GÖRÜLEN MALİGNİTELER.....	23
2.6.BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA DENOVA MALİGNİTENİN YÖNETİMİ.....	24
2.7.SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ VE BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA TİROİD FONKSİYONLARI.....	24
2.8. BÖBREK NAKİL HASTALARINDA TİROİD MALİGNİTESİ.....	26
3. TİROİD NODÜLLERİ VE TİROİD MALİGNİTELERİ.....	27
4. TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ VE İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ.....	30
5. HASTALAR VE YÖNTEM.....	34
6. BULGULAR.....	35
7.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	48
8.KAYNAKLAR.....	51

## TABLO LİSTESİ

<b>TABLO 1:</b> İmmüsupresif ilaçlar ve gruplandırılması.....	13
<b>TABLO 2:</b> İmmüsupresif ilaçlar etki ve yan etkileri.....	18
<b>TABLO 3:</b> Tiroid malignite gelişimi için risk faktörleri ..	29
<b>TABLO 4:</b> Nodüllerin görünümüne bağlı olarak malign-benign ayırımı.....	31
<b>TABLO 5:</b> Tiroid nodüllerine yaklaşım algoritması.....	33
<b>TABLO 6:</b> Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri.....	35
<b>TABLO 7:</b> Hastaların indüksiyon ve idame immüsupresif tedavileri.....	36
<b>TABLO 8:</b> Tiroid nodülü saptanan-saptanmayan hastaların demografik özellikleri...38	
<b>TABLO 9:</b> Çalışmaya alınan hastaların tiroid fonksiyon testleri değerleri.....	38
<b>TABLO 10:</b> Tiroid nodülü saptanan ve saptanmayan hastaların indüksiyon tedavileri, rejeksiyon öyküleri ve verilen tedavilerin karşılaştırılması.....	40
<b>TABLO 11:</b> Nodülü olan-olmayan hastaların immüsupresif tedavileri.....	41
<b>TABLO 12:</b> Nodül olan- olmayan hastaların immüsupresif tedavi protokollerindeki ilaçların bireysel karşılaştırılması.....	41

## RESİM-GRAFİK LİSTESİ

<b>RESİM 1:</b> İmmünsupresif ilaçlar ve etki yerleri.....	14
<b>RESİM 2:</b> Soliter tiroid nodülü.....	43
<b>RESİM 3:</b> Multinodüler guatr.....	44
<b>RESİM 4:</b> İçerisinde kalsifikasyon içeren nodül .....	45
<b>RESİM 5:</b> Benign sitolojik bulgular içeren tiroid sitolojisi.....	46
<b>RESİM 6:</b> Malignite yönünden kuşkulu sitolojik bulgular.....	47
<b>RESİM 7:</b> Tiroid papiller Ca .....	47
<b>GRAFİK 1:</b> Çalışmaya alınan hastaların tiroid fonksiyon durumları.....	37
<b>GRAFİK 2 :</b> Nodül olan ve olmayan tiroid fonksiyon durumlar.....	39
<b>GRAFİK 3:</b> Nodülü olan hastaların nodül boyutlarının dağılımı.....	39
<b>GRAFİK 4:</b> Nodül olan ve olmayan hastaların lipid profillerinin karşılaştırılması.....	42

## KISALTMALAR

- KBY:** Kronik böbrek yetmezliği  
**SDBY:** Son dönem böbrek yetmezliği  
**TSH:** Tiroid stimölan hormon  
**TRH:** Tiroid releasing hormon  
**BN:** Böbrek nakli  
**USG:** Ultrasonografi  
**PD:** Periton diyalizi  
**HD:** Hemodiyaliz  
**KAN:** Kronik allograft nefropatisi  
**AR:** Akut rejeksiyon  
**ALG:** Anti-lenfosit globulin  
**ATG:** Anti-timosit globulin  
**CsA:** Siklosporin-A  
**C2:** Siklosporin 2.saat kan düzeyi  
**AZA:** Azatioprin  
**MMF:** Mikofenolat mofetil  
**TGF $\beta$ :** Transforming growth faktör beta  
**İMPDH:** İnozin monofosfat dehidrogenaz  
**mTOR:** Mammalian target of rapamycin  
**FGF:** Fibroblast growth faktör  
**UNOS:** United Network Organ Sharing  
**RA:** Romatoid artrit  
**SLE:** Sistemik lupus eritematozus  
**HPV:** Human papilloma virüs  
**NK:** Natural killer  
**NHL:** Non-Hodgkin lenfoma  
**EBV:** Epstein Barr virüs  
**HHV8:** Human Herpes Virüs 8

**GİS:** Gastrointestinal sistem

**İİAB:** İnce iğne aspirasyon biyopsisi

**MEN:** Multiple endokrin neoplazi

**MNG:** Multinodüler guatr

**VKİ:** Vücut kitle indeksi

**fT3:** Free (serbest) T3

**fT4:** Free (serbest) T4

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hale Akpınar olmak üzere tüm değerli hocalarıma ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi, birikimi ve katkılarıyla bana destek olan tez danışmanım Doç. Dr. Ali Çelik' e teşekkür ederim.

Tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında yaptıkları değerli katkılardan dolayı Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Tülay Canda, Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Fırat Bayraktar, sevgili dostlarım Uzm. Dr. Oğuzhan Karaoğlu, Dr. Kemal Can Tertemiz, Uzm. Dr. Funda Sağlam, Uzm. Dr. Levent Kebapçılar, Nefroloji poliklinik sekreteri Ayla Yavaş ve tez çalışmamın istatistik analizlerinde bana yardımcı olan Doç. Dr. Hülya Ellidokuz' a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma mutluluğuna eriştiğim ve kendileri ile çalışmaktan her zaman gurur duyduğum tüm asistan ve uzman doktor arkadaşlarıma, kliniğimizde uyum içinde çalıştığımız tüm hemşire ve sağlık personeline teşekkür ederim.

Tanıştığım günden beri beni bir an olsun yalnız bırakmayan, desteğini hiç esirgemeyen canımdan çok sevdiğim eşime, tüm hayatım boyunca bana her zaman değer ve destek veren, her zaman yanımda hissettiğim anneme, babama, kardeşlerime ve ağabeylerime sonsuz kez teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Özkan Güngör



## ÖZET

Böbrek nakli (BN), son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tedavisinde en seçkin yöntemdir. Böbrek nakli sonrası, erken dönemde akut rejeksiyon (AR) ve enfeksiyonlar sık görülürken, geç dönemde malignite gelişimi ve kardiyovasküler komplikasyonlar daha sıktır. SDBY hastalarında tiroid hormon metabolizmasına ait pek çok değişiklik görülür, ancak böbrek nakli sonrası ilk 6 ay içerisinde hormon değişikliklerinde denge sağlanır. Bu hastalar böbrek nakli sonrası guatr, tiroid nodülü ve tiroid malignitesi gelişimi açısından risk altındadırlar. Biz bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi erişkin Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen böbrek nakli hastalarının tiroid fonksiyonlarını değerlendirmeyi ve malignite gelişimi riskini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 122 böbrek nakli hastası alındı. Hastaların 76'sı erkek, 46'sı kadın, yaş ortalamaları  $39.8 \pm 12.1$  yıl, nakil sonrası takip süresi ise;  $59.9 \pm 49.5$  (6-372) ay idi. Laboratuvar incelemelerinde; 108 hasta ötiroid (%88.5), 2 hasta subklinik hipotiroidi, 10 hasta subklinik hipertiroidi, 2 hasta da ise sadece FT3 düşüklüğü saptandı. Bütün hastalarda tiroid otoantikörleri negatif olarak bulundu.

Tiroid ultrasonografisinde; tiroid hacimleri ortalama  $14.2 \pm 7.2$  mL olup, 112 (% 91.8) hastada guatr, 49 (% 40.2) hastada tiroid nodülü saptandı. Tiroid nodülü saptanan hastaların; yaş ortalaması  $42.1 \pm 10.8$  yıl olup, böbrek nakli sonrası dönemde takip süreleri;  $54.7 \pm 38.7$  ay olarak belirlendi. Tiroid nodülü saptanan hastaların incelemesinde; 43 (% 87.8) hasta ötiroid, 1 hasta subklinik hipotiroidi, 4 hasta subklinik hipertiroidi, 1 hastada ise sadece T3 düşüklüğü saptandı. 24 (% 48.9) hastaya tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldı. Diğer hastalar ise ultrasonografik olarak takibe alındı. 2 hasta malignite şüphesiyle operasyona verildi. Hastaların sadece 1 (% 0.8) 'inde tiroid papiller Ca saptandı ve total tiroidektomi yapıldı.

Sonuç; tiroid kanserleri genellikle asemptomatik seyrettiği için, böbrek nakli hastalarının izlemde yıllık tiroid ultrasonografisi ile değerlendirilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

## SUMMARY

Kidney transplantation is the most privileged choice of the treatment of end stage renal failure (ESRD). While the most common early complications after transplantation are acute rejection (AR) and infections, late complications include malignancies and cardiovascular complications. Thyroid metabolism shows alterations in the course of end stage renal failure, however it reverses during the 6 month period of posttransplantation. Kidney recipients are at risk of goiter, thyroid nodules and thyroid cancers. This study was conducted to assess thyroid functions as well as to investigate the risk of development of thyroid malignancies among the kidney recipients of our center.

122 kidney recipients were enrolled in this study. 76 of them were men while 46 were women. The mean age of the study group was  $39.8 \pm 12.1$  and the mean follow-up period posttransplantation was  $59.9 \pm 49.5$  (6-372) months. The laboratory findings revealed euthyroid function in 108 (88.5%), subclinical hypothyroidism in 2, subclinical hyperthyroidism 10 and solely low  $T_3$  in 2 patients. Thyroid antibodies were negative in all patients.

The mean thyroid volumes were  $14.2 \pm 7.2$  ml. Goiter was detected in 112 (91.8%) patients while 49 (40.2%) had at least one thyroid nodule. The mean age of patients with any thyroid nodule was  $42.1 \pm 10.8$  years and the mean posttransplantation follow up period was  $54.7 \pm 38.7$  months. Among the patients with any thyroid nodule, 43 (87.8%) were euthyroid, 1 had subclinical hypothyroidism, 4 had subclinical hyperthyroidism and 1 had a low  $T_3$  syndrome. 24 (48.9%) patients underwent a thyroid fine needle aspiration. The remaining patients were followed up by ultrasonography. 2 patients underwent thyroid surgery for the suspicion of thyroid cancer. Only 1 patient (0.8%) was diagnosed for thyroid papillary cancer and underwent total thyroidectomy.

In conclusion; because thyroid malignancies go along asymptomatic, kidney recipients should be yearly screened by thyroid ultrasonography.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında tiroid hormon metabolizmasına ait bazı değişiklikler görülebilir. Bu hastalarda hipotalamus-hipofiz-tiroid aksında ve periferik tiroid hormon metabolizmasında bazı değişiklikler olduğu bilinmektedir. Bu değişiklikler; tiroid stimulan hormon (TSH)' un periyodik salınım süresinde kısalma, TSH salınımındaki diurnal değişimde bozulma ve özellikle TSH' ın akşam salınımında azalma olarak sıralanabilir (1). Ayrıca TSH klirensinin bozulmasına bağlı olarak serum TSH düzeyi yüksek veya normal, çinko eksikliğine bağlı T4 ve T3 düzeylerinde düşüş ve TSH' nın tiroid releasing hormon (TRH)' a yanıtında azalma görülebilir.

SDBY hastalarında, plazma tiroid hormonu düzeyindeki değişikliklere bağlı olarak tiroid bezi genellikle büyümüştür (2). Bu değişiklikler sonrasında guatr, hipotiroidizm, tiroid nodülü ve tiroid malignitesi gelişme riski normal popülasyona oranla artmıştır (3). SDBY hastalarında diyaliz tedavisi, çinko, eritropoetin ve tiroid hormonu verilmesi ile hormonal dengenin sağlanması amaçlanır.

Başarılı bir böbrek nakli sonrasında genellikle altı ay içerisinde tiroid hormon metabolizmasındaki değişikliklerin normale döndüğü bildirilmiştir (4) . Ancak böbrek nakli hastalarında kullanılan immünsupresif tedaviden dolayı tiroid malignitesi ve diğer malignitelerin gelişme riskinin artmış olduğu bilinmektedir (5). Bağışıklık sistemi baskılanmış bu hastalarda bunu etkileyen faktörlerin başlıcaları şunlardır;

(1)-Somatik mutasyon ve onkojenik virüslerin tetiklediği neoplastik hücre proliferasyonu artmıştır.

(2)- Onkojenik virüslere olan duyarlılık artmıştır.

(3)- Kronik antijenik uyarıya bağlı olarak lenforetiküler sistem aktivasyonu artmıştır.

Bütün bunların sonucunda böbrek nakli hastalarında lenfoproliferatif hastalıklar yanında cilt, böbrek, serviks ve tiroid malignitesi riski de artmıştır.

Normal bireylerde tiroid malignitesi görülme sıklığı % 0.05 olup, tiroid kanserlerinin tüm maligniteler içinde görülme sıklığı %1 olarak bildirilmektedir (5). Retrospektif ve prospektif olarak yapılmış az sayıda çalışmada böbrek nakil hastalarında tiroid malignite gelişme riskinin normal popülasyona göre 3-4 kat artmış olduğu gösterilmiştir. Balazs ve arkadaşları 1973-1999 yılları arasında 1709 böbrek nakli

hastasını retrospektif olarak incelemiş ve 59 (%3.5) hastada malignite olduğunu, bunların 4 (%0.2)' nün tiroid malignitesi olduğunu bildirmiştir (6). Chapman ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında ise; 1963-2002 yılları arasında takip edilen 10689 böbrek nakli hastasının 23 (%0.22) 'ünde tiroid kanseri olduğu bildirilmiştir (7). Literatürde böbrek nakli hastalarında tiroid malignite sıklığını araştıran tek prospektif çalışma Lebskowska ve arkadaşlarının çalışması olup, bu çalışmada böbrek nakli hastalarında tiroid malignite gelişme sıklığının daha yüksek olduğu ve riskin normal bireylere göre 200 kat arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, çoğunluğu kadavradan böbrek nakli yapılmış 44 hastayı incelemiş, bu hastaların hepsine tiroid ultrasonografisi yapılmış, 19 hastada toplam 51 nodül saptanmıştır. Bu hastaların 6 (%11.4) 'sındaki nodüllerin malign karakterde olduğu tespit edilmiştir (8).

Tiroid kanserleri genellikle klinik bulgu vermediği için belki de birçok tiroid kanseri gözden kaçmaktadır. Tiroid ultrasonografisinin (USG) kullanımı kolaydır ve palpe edilemeyen nodüllerin saptanmasında oldukça yararlıdır. USG ile saptanan bu nodüllerden USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılabilir ve nodüllerin benign ve malign ayırımı gerçekleştirilebilir.

Biz bu çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nefroloji polikliniğinde takip edilen böbrek nakli hastalarındaki guatr, tiroid nodül ve malignite görülme sıklığının araştırılmasını amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 BÖBREK NAKLİ VE İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ**

#### **2.1.1 BÖBREK NAKLİ**

Kronik böbrek yetmezliği (KBY); glomeruler filtrasyon oranının 70 ml/dk' nın altına inmesi ile başlayan bir süreçtir. Kreatinin klirensi 50-60 ml/dk düzeyine indiğinde başta anemi, renal osteodistrofi olmak üzere birçok sorun ortaya çıkmaktadır. Kreatinin klirensi 10-15 ml/dk değerine indiğinde ise hastalarda diyaliz başlanması gerekebilir (9). Üremiye bağlı ağır anemi, halsizlik, egzersiz intoleransı, kaşıntı, aşırı iştahsızlık, ağır asidoz, volüm fazlalığına bağlı hipertansiyon, üremik perikardit, semptomatik hiponatremi gibi mutlak diyaliz endikasyonları tedaviye başlama

zamanını tayin eder (10). Bu aşamada tedavide üç ana seçenek bulunmaktadır; bunlar; 1. Hemodiyaliz (HD), 2. Periton diyalizi (PD) ve 3. Böbrek nakli (BN) dir.

Diyaliz, böbreğin tüm işlevlerini yerine getiremez, buna karşın böbrek nakli ile böbreğin tüm işlevleri yeniden kazanılmış olur. Ayrıca böbrek nakli, diğer tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında hem daha ucuz, hem de hasta mortalite ve morbiditesi daha düşüktür. Ülkemizde böbrek naklinin ilk yıl içerisindeki maliyeti ortalama 24.000 Amerikan doları, sonraki yıllarda ise 10.028 Amerikan doları iken, hemodiyaliz ve periton diyalizinin yıllık maliyeti ortalama 24.000 Amerikan doları olup, bu maliyetin sonraki yıllarda da azalmadan devam ettiği bildirilmiştir (11). Ayrıca böbrek nakli ile bir yıllık hasta sağ kalım oranı % 90-98, beş yıllık hasta sağ kalım oranı ise % 80-90 iken, HD hastalarında birinci ve beşinci yıl sonunda hasta sağ kalım oranları %84 ve %55 bulunmuştur. PD hastalarında ise, birinci ve beşinci yıl sonunda sağ kalım oranları %93 ve %81 olarak bulunmuştur (12).

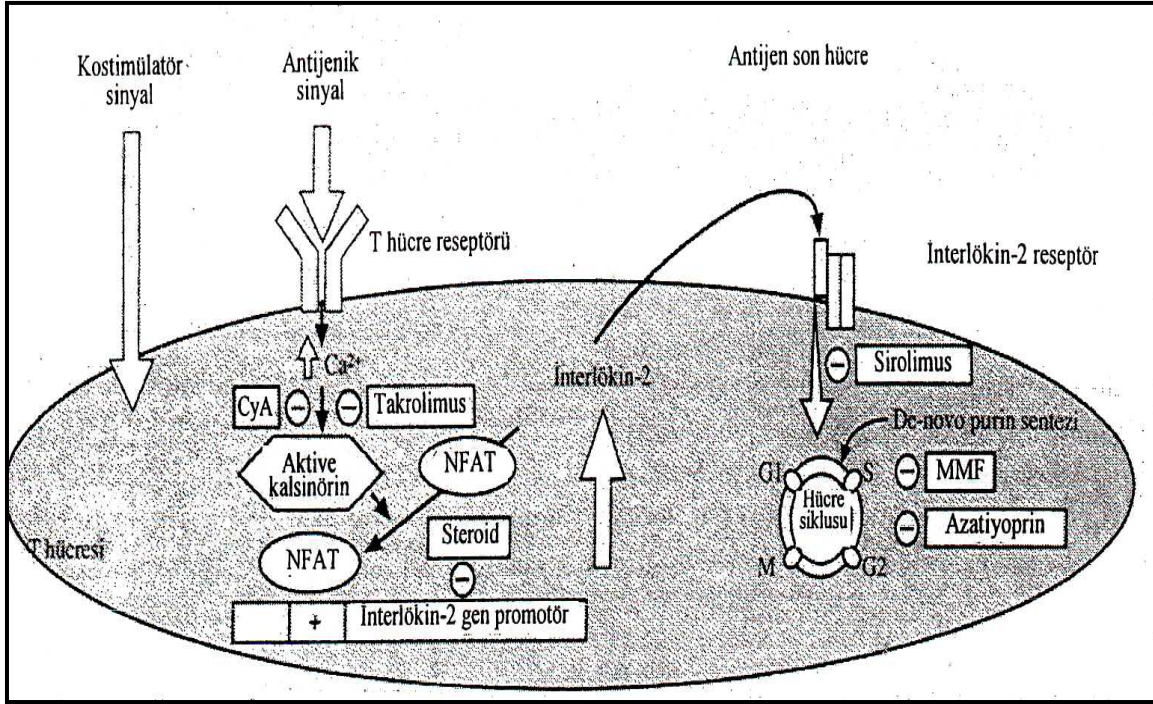
## 2.1.2 İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ

İmmünsupresif ilaçlar ve immünsupresif tedavi, günümüzde organ nakli konusunda en hızlı ve yoğun gelişmelerin yaşandığı bir alandır. Günümüzde organ naklinde kullanımda olan çok sayıda immünsupresif ilaç vardır, bunlar Tablo 1' de gösterilmiştir.

<b>Kortikosteroid</b>	Prednisolone
	Prednisone
	Metil prednisolone
<b>Anti-proliferatif ilaçlar</b>	Azatioprin
	Mikofenolat mofetil
	Mikofenolat sodyum
<b>Kalsinörin inhibitörleri</b>	Siklosporin-A
	Takrolimus
<b>mTOR inhibitörleri</b>	Sirolimus
	Everolimus
<b>Poliklonal antikolarlar</b>	Anti-lenfosit globulin (ALG)
	Anti-timosit globulin (ATG)
<b>Monoklonal antikolarlar</b>	Muromonab-CD3
	Basiliximab
	Daclizumab

**Tablo 1: İmmünsupresif ilaçlar ve gruplandırılması**

Böbrek nakli sonrası immünsupresif ilaçları kullanım amaçlarına göre dört grupta toplamak mümkündür. Bunlar; 1)- İndüksiyon tedavisi, 2)- Akut rejeksiyon korunması ve idame tedavisi, 3)- Akut rejeksiyon tedavisi, 4)- Dirençli akut rejeksiyon tedavisidir. İmmünsupresif ilaçların T-lenfositlerde değişik etki mekanizmaları olup, bunlar resim 1' de gösterilmiştir.



Resim 1: İmmünesupresif ilaçlar ve etki yerleri

### 2.1.2.A. İNDÜKSİYON TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

İndüksiyon tedavisi; canlı ve kadavradan yapılan nakillerden sonra başlangıçtan itibaren 1-2 hafta süre ile güçlü ajanlarla uygulanan tedavidir. Burada monoklonal veya poliklonal antikolar kullanılır. Bunlar anti-lenfosit globulin (ALG), anti-timositglobulin (ATG), muromonab (orthoclonal) CD3 (OKT3) ile interlökin-2 (IL-2) reseptör blokerleri (basiliksimab, daklizumab) olarak sıralanabilir (21). Bizim merkezimizde en çok ATG veya basiliksimab ile indüksiyon uygulanmaktadır.

**ANTI-TİMOSİTGLOBULİN (ATG):** Genellikle at veya tavşandan elde edilen oldukça güçlü immünesupresif ilaçlardır. ATG lenfositlerde komplemana bağlı hücre ölümünü sağlar ve lenfosit fonksiyonlarını baskılar, supresör hücrelerin sayısını artırır. İndüksiyon veya akut rejeksiyon tedavisinde kullanılırlar. Bazı alerjik reaksiyonlara yol açmaları ve güçlü miyelosupresif olmaları nedeniyle hastanede dikkatli olarak hasta monitörize edilerek verilmeleri gerekmektedir (13).

**BASİLİKSİMAB:** T-lenfositlerin yüzeyinde antijen sunumuna yanıt olarak beliren interlökin-2 reseptörlerinin  $\alpha$ -zincirine (CD25 antijeni) karşı geliştirilmiş bir antikordur. Bu antikor rekombinant olarak elde edilmiş olup, murin/insan şimerik monoklonal

(IgG1K) antikorudur. İnterlökin-2 reseptörlerini taşıyan aktif T-lenfositleri üzerindeki CD25 reseptörüne spesifik olarak yüksek affinite ile bağlanırlar. Böylece T-hücre proliferasyonu için sinyal ödevini gören, interlökin-2' nin bağlanmasını engellerler (14). Basiliksimab, sitokin salınımına veya miyelosupresyona neden olmaz. Bu ilacın en önemli dezavantajı maliyetlerinin yüksek oluşudur.

### **2.1.2.B. AKUT REJEKSİYON TEDAVİSİ VE PROFLAKSİSİNDE KULLANILAN İMMÜNSUPRESİF İLAÇLAR**

**KORTİKOSTEROİDLER:** Steroidlerin etki mekanizmaları oldukça karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılammıştır. Steroidler IL-2 üretimini baskılayarak, T hücre proliferasyonunu engellerler. Ayrıca IL-1 ve IL-6 gen indüksiyonunu ve monositlerin inflamasyon alanına göçünü engellerler (15). Steroidler, azatioprin (AZA) ile birlikte 1980'lerin başlarında immünsupresif tedavinin temelini oluşturmuştur. Yeni immünsupresif ilaçların popüler olduğu günümüzde dahi steroidler; hem indüksiyon, hem akut rejeksiyon tedavisinde, hem de idame tedavide önemli yer tutmaktadır. Her organ nakli merkezi kendi deneyimlerine göre bir steroid uygulama politikası izler. Genellikle ilk 3 gün yüksek doz verilir ve kademeli olarak doz azaltılır. İlk 3 ayın sonunda 10 mg/gün, 6.ayın sonunda 7.5– 5 mg/gün dozunda idame ettirilir. Steroidler immünsupresyonu sağlamada oldukça etkili olmasına karşın, yan etkileri oldukça çoktur. Bunlar hipertansiyon, diyabet, infeksiyonlara yatkınlık, aseptik nekroz, osteoporoz, Cushingoid görünüm olarak sıralanabilir (16).

**SİKLOSPORİN-A (CSA):** Siklosporin-A, kalsiyuma bağımlı IL-2 üretimini engelleyen siklik bir peptiddir. Hücre içinde cyclophilin ile kompleks oluşturup kalsinörin isimli enzimin aktivitesini ve bu yolla nükleer faktör (NF-ATc) aktivasyonunu engeller. Yine CD 4 hücrelerinden sitokin salınımını engeller ve böylece sitotoksik T hücre öncüllerinin oluşumu ve proliferasyonu baskılanır (17). İlk kez 1978 yılında kullanıma girmiş ve akut rejeksiyon ataklarının engellenmesi ve özellikle kadavradan yapılan nakillerde greft ömrünü uzatmada devrim yaratmıştır. CsA' nın mikroemülsiyon formu olan Neoral 1995' de kullanıma girmiştir. Böylece ilacın absorpsiyon oranı artmış ve akut rejeksiyon oranlarında azalma saptanmıştır. Siklosporin-A' nın farmakokinetik özellikleri önemli oranda kişisel farklılıklar gösterir, bu nedenle verilecek olan doz kan düzeylerine göre ayarlanır. Hastaların takibinde önceki yıllarda ilaç alınmadan hemen önce ölçülen çukur düzeyi (C<sub>0</sub>) kullanılırken, son yıllarda ilaç alındıktan 2 saat sonra



bakılan serum düzeyine (C<sub>2</sub>) göre takip edilmektedir (18). Siklosporin-A, steroidin yanında AZA veya mikofenolat mofetil (MMF) ile birlikte kullanılmaktadır. Günümüz pratiğinde merkezler genellikle CsA-AZA-steroid veya CsA-MMF-steroid' den oluşan üçlü tedaviyi uygulamaktadır. CsA' nın en sık görülen yan etkileri; nefrotoksisite, malignite gelişimi, nörotoksisite, kılınma, gingival hipertrofi ve hepatotoksisitedir (19). Son zamanlarda CsA' nın uzun süreli kullanımının transforming growth factor (TGF- $\beta$ ) üzerinden interstisyel fibrozisi arttırdığı ve bunun greft ömrünü azalttığı düşünülmektedir.

**TAKROLİMUS (FK506):** Takrolimus, temel olarak kalsinörin inhibisyonu yoluyla immünsupresif etki gösteren bir makroliddir. T lenfosit aktivasyonunu inhibe eder ve IL-2 gen transkripsiyonunu önler. Temel olarak hücrel immünite sistemini bloke eder. Etki mekanizması CsA ile benzerdir, ancak CsA' dan 10 ile 100 kat daha etkindir (20). Takrolimus' un da farmakokinetik özellikleri önemli oranda kişisel farklılıklar gösterir, bu nedenle verilecek olan doz kan düzeylerine göre ayarlanır. Ancak burada ilaç alınmadan hemen önce ölçülen çukur düzeyi kullanılır. Takrolimus' un en sık görülen yan etkileri nefrotoksisite, nörotoksisite, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyaredir.

**MİKOFENOLAT MOFETİL / MİKOFENOLİK ASİT (MMF / MFA):** 1995' den itibaren tüm dünyada yaygın olarak kullanıma girmiştir. MMF' in aktif formu olan MFA (Mikofenolik asit) inozin monofosfat dehidrogenaz (İMPDH) enziminin selektif ve geri dönüşümlü inhibitörüdür (21). İMPDH de nova pürin sentezinde hız sınırlayıcı enzimdir. Tip 1 ve 2 olmak üzere 2 formu vardır. Tip 1 esas olarak lökositlerde, Tip 2 ise özellikle aktive lenfositlerde bulunur. MMF tip 2 izoformunu daha fazla inhibe eder, bu bakımdan AZA' dan ayrılır. MMF invitro olarak T ve B hücre proliferasyonunu bloke eder, antikor oluşumunu engeller ve sitotoksik T hücre oluşumunu inhibe eder. MMF' in selektif anti-proliferatif ve anti-adezyon etkilerinden dolayı akut rejeksiyonu, antikor üretimini ve damarlardaki intimal proliferasyonu baskılar. Bunlardan dolayı da bu ilaçların böbrek nakli hastalarında kronik rejeksiyonu engelleyebileceği düşünülmektedir (22). MMF kullanırken en sık görülen yan etkiler; hematolojik ve gastrointestinal sistem üzerindedir (23). Lökopeni ve diyare oldukça sık görülüp, bu nedenle sık olarak ilaç doz değişikliğine gidilmektedir.

**AZATIOPRİN (AZA):** Azatioprin, temel olarak replikasyon durumundaki DNA' yı durdurur ve pürin sentezini bloke eder. AZA etkinliği ile ilgili kanıtlar 1960' lı yıllara dayanır. Kalsinörin inhibitörlerinin devreye girmesine rağmen, AZA halen bir çok merkezde 3' lü tedavinin bir bileşeni olarak kullanılmaktadır (24). AZA doz bağımlı olarak kemik iliği supresyonu yapar. Ayrıca AZA kullanımına bağlı kolestatik hepatit, karaciğer yetmezliği ve nadiren hipersensitivite reaksiyonları görülebilir.

**SİROLİMUS:** Sirolimus 1999' dan itibaren nakil hastalarının tedavisinde immünsupresif olarak kullanılmaya başlamıştır. Sirolimus hidrofobik, lipofilik bir makrosiklik laktondur. Yapısal olarak CsA ve takrolimusa benzemekle birlikte farklı etki mekanizması vardır. Sirolimus bir mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörüdür. TOR sitozolik bir enzimdir; T ve B lenfositlerinin çoğalması ve antikor üretiminde önemli role sahiptir. Sirolimus, FK bağlayıcı proteine ve daha sonra bu kompleks mTOR proteinine bağlanarak mTOR aktivasyonunu engeller (25). Bunun sonucunda IL-2 etkisi ile oluşacak T hücre çoğalması önlenir. Farmakokinetik özellikleri önemli oranda kişisel farklılıklar gösterir, bu nedenle verilecek olan doz kan düzeylerine göre ayarlanır. Sirolimus' un CsA ile kombine kullanıldığı çalışmalarda akut rejeksiyonu önlemede etkili olduğu ancak kombine kullanımda nefrotoksik riskinde artma olduğu gözlenmiştir. En sık görülen yan etkileri; hiperlipidemi, lökopeni, trombositopeni, diyare, yara iyileşmesinde gecikmedir.

**EVEROLİMUS:** Everolimus, mTOR inhibitörü grubundan bir immünsupresif ilaçtır. Etkinliğini T hücre siklusunda G1' den S fazına geçişin ilerlemesini önleyerek T hücre aktivitesini bloke ederek gösterir. İmmünsupresif etkisine ek olarak doku tamiri için gerekli olan fibroblast growth factör (FGF)' yi inhibe eder, böylelikle yara iyileşmesini geciktirir. Everolimus'un klinik gelişimi böbrek nakli hastalarında sirolimus ile benzerlik gösterir. Yan etki spektrumu sirolimusa benzerdir; metabolik, hematolojik, dermatolojik yan etkileri belirgindir.

Günümüzde kullanılan immüsupresif ilaçların etki ve yan etkileri Tablo 2' de özetlenmiştir.

	Siklosporin	Takrolimus	Sirolimus/ Everolimus	Azatioprin	MMF/MFA	Kortikosteroid
<b>İmmüsupresif etki</b>	+++	+++±	+++±	+	++	+
<b>Nefrotoksisite</b>	++	++	-	-	-	-
<b>Nörotoksisite</b>	+	++	-	-	-	-
<b>Kıllanma</b>	++	-	-	-	-	++
<b>Diabet gelişimi</b>	+	++	-	-	-	++
<b>Diare</b>	-	-	+	-	++	-
<b>Hepatotoksisite</b>	±	±	+	+	-	-
<b>Kemik iliği supresyonu</b>	-	-	+	+	+	-

**Tablo 2: İmmüsupresif ilaçlar; etki ve yan etkileri**

## 2.2. BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA MALİGNİTE GELİŞİMİ

Böbrek nakli hastalarında, hasta ve greft ömrünün uzaması, dolayısıyla hastaların daha uzun süreli ve daha yüksek doz immüsupresif tedaviye maruz kalması, daha yaşlı alıcılara nakil yapılması, daha yaşlı vericilerden organ alınması ve bunlardan malignite taşınma riskinin artması gibi nedenlerle nakil sonrası malignite gelişimi riski artmıştır (26). Böbrek nakli sonrası malignite sıklığı genel popülasyona oranla 3-4 kat daha fazladır. HD hastaları ile BN hastaları karşılaştırıldığında BN grubunda malignite riski 10 kat daha fazladır (27). BN sonrasında en sık izlenen maligniteler; cilt maligniteleri ve post-transplant lenfoproliferatif hastalıklardır (PTLH)(28). Malignitelerin kümülatif prevalansı izlem süresiyle artış gösterir. 10 yıllık izlem sonrası malignite riskinin diğer popülasyona oranla 13.8 kat artış gösterdiği bildirilmiştir (29). İzlem süresiyle ilişkili olan progresif risk artışı Avustralya' daki böbrek nakli hastalarında da gösterilmiş olup; açık tenli hastaların güneş ışığına maruziyeti ile beraber cilt malignitesinde kümülatif artış oranı 1. yılda %7, 11.yılda %45, 20.yılda ise %70 olarak bulunmuştur (30). Tremblay ve arkadaşlarının araştırmalarında; 1958-2000 yılları arasında 760 hastada yapılan 924 nakilde malignite insidansı %12.2 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada en sık cilt ve

genitoüriner malignitelerin geliştiği, hastalardaki maligniteye bağlı mortalitenin %54 olduğu, 45 yaşın üzerinde olan ve CsA kullanan hastalarda malignite sıklığının daha da arttığı gösterilmiştir (31). Veroux ve arkadaşlarının çalışmasında, 135 böbrek nakli hastasında 16 malignite saptandığı bildirilmiştir. Langer ve arkadaşlarının çalışmasında ise, 1973-2001 yılları arasında takip edilen 2159 hastanın 115 (%5)' inde malignite saptandığı bildirilmiştir (32). Böbrek nakli sonrasındaki dönemde malignite oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünölmektedir.

**GENETİK FAKTÖRLER:** Genetik faktörler böbrek nakli hastalarında malignite gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkar. Yapılan bir araştırmada BN öncesi invaziv malignite öyküsü olan hastaların, nakil sonrası ikinci bir invaziv malignite gelişimi yönünden risk altında olduğu gösterilmiştir (33). BN hastalarında malignite gelişiminde genetiğin rol oynadığını destekleyen bir diğer bulgu ise hastalarda birden fazla tümör tipinin izleniyor olmasıdır. İkinci malignite izlenen böbrek nakli hastalarında en sık izlenen ikinci malignite genellikle deri kanseridir. London ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir araştırmada malignitesi olan 70 böbrek nakli hastasının izleminde hastaların 10'unda cilt malignitesi geliştiği bildirilmiştir (34).

**COĞRAFİ FARKLILIKLAR:** Araştırmalar böbrek nakli sonrası malignite gelişiminde bölgesel farklılıkların da rol aldığını göstermiştir. Japonya' da böbrek nakli hastalarında genel popölasyonda olduğu gibi en sık gastrointestinal sistem malignitelerinin göröldüğu, buna karşın deri malignitesi ve lenfomaların daha nadir göröldüğu bildirilmektedir (35). İngiltere' de en sık lenfoma ve renal hücreli karsinomların, Suudi Arabistan' da Kaposi sarkomu, lenfoma ve deri malignitelerinin göröldüğu bildirilmiştir (36). HBV ve HCV infeksiyonunun sık olduğu Güneydoğu Asya' da ise böbrek nakli sonrası karaciğer malignitelerinin daha sık göröldüğu bildirilmiştir (37).

## PATOGENEZ

Böbrek nakli sonrası malignite 3 şekilde gelişir: Bunlar; 1)- Alıcıda de nova malignite gelişimi, 2)- Alıcıda rekküren malignite gelişimi, 3)- Donör' deki malignitenin alıcıya geçişi şeklinde olur.

**1)- ALICIDA DE NOVA MALİGNİTE GELİŞİMİ:** Böbrek nakli hastalarında sıklıkla cilt maligniteleri ve post-transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH) gözlenir. Böbrek nakli sonrası malignite gelişiminde en sık suçlanan nedenler, immünsupresif ilaçlar ve kronik viral enfeksiyonlardır (38).

**A- İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ:** Böbrek nakli sonrasında malignite gelişiminde esas etken hastaların aldığı immünsupresif tedavidir. CsA kullanımı sonrası malignite insidansının arttığını belirten çok sayıda çalışma vardır (39). Ayrıca CsA-AZA-steroid içeren üçlü rejimlerin kullanımı sonrasında malignite riskinin arttığı gösterilmiştir (40). Poliklonal yada monoklonal antikörlerin malignite riskini arttırdığına ilişkin veriler vardır (41). United Network Organ Sharing (UNOS)' in bir analizinde monoklonal antikör ile indüksiyon yapılan, sonra idame tedavide steroid, takrolimus ve MMF kombinasyonu alan hastalarda malignite riskinin arttığı rapor edilmiştir. Bu kombinasyonu alan hastalarda indüksiyon almayan hastalara göre malignite gelişim riskinin %5.1, post-transplant lenfoproliferatif hastalık gelişimi riskinin ise %27.2 arttığı bildirilmiştir (42). İmmünsupresif ilaçların böbrek nakli hastalarında malignite riskini arttırdıklarına dair hipotez, bu ilaçları kullanan romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve dermatomyozitli hastalarda da malignitenin artması ile desteklenmiştir. Bu hastalardaki artmış malignite riski CsA, AZA, methotraxate (MTX) kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (43). Böbrek nakli hastalarında skuamöz hücreli karsinom insidansındaki artışın human papilloma virüs (HPV) ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir. İmmünsupresyon nedeni ile böbrek nakli hastalarının %90' nında HPV pozitif bulunur. HPV' deki E6 ve E7 adlı proteinlerin P53 tümör suppresör genini inhibe ettiği ve malignite riskini arttırdığı bildirilmektedir (44).

İmmünsupresif tedavi ile malignite gelişimi arasındaki ilişki kesin olarak anlaşılamamıştır. Natüral killer (NK) hücreleri alıcının maligniteye karşı savunmasında önemli rol oynar. Kobaylarda NK hücrelerinin baskılanması ile B16 melanoma hücrelerinde ve CT38 kolon kanseri hücrelerinde artma olduğu

belirlenmiştir (45). İmmünsupresif ilaçların direk onkojenik etkilerinin olduğu da bilinmektedir. Azatioprin'in kromozom içciklerinin kırılmasına neden olduğu bildirilmiştir (46). CsA' nın direk sitotoksik etkisi kanıtlanmamış olsa bile, TGFβ üretimini arttırma yoluyla tümör büyümesini sağlayabileceği gösterilmiştir (46). Diğer yandan yeni immünsupresif ilaçlardan sirolimusun immünsupresif özelliğinin yanı sıra anti-tümör etkilerinin de olduğu düşünülmektedir (47). Bu klinik ve deneysel gözlemler böbrek nakli hastalarındaki malignite artışının temel olarak immünsupresyon ile ilişkili olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Ancak bu basit kavram ile böbrek nakli hastalarında neden bazı malignite türlerinin daha sık izlendiği açıklanamamaktadır. Bu nedenle ek faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

**B- KRONİK VİRAL ENFEKSİYONLAR:** Böbrek nakli hastalarında viral enfeksiyonların bazı malignitelerin gelişimi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Non-Hodgkin lenfoma (NHL)' nın genellikle agresif ve uzun süreli immünsupresyon sonrası geliştiği bildirilmiştir (48). Epstein Barr Virüs (EBV) ile lenfoma gelişimi, Human Herpes Virüs-8 (HHV 8) ile Kaposi sarkomu gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir (48). Post-transplant lenfoproliferatif hastalık gelişiminde EBV' nin rolünün olduğu, PTLH sahip olan böbrek nakli hastalarının %98' nin latent EBV enfeksiyona sahip olduğu bildirilmiştir (49). EBV, bir çok insanda T hücrelerinin viral büyümeyi baskılamaları sayesinde asemptomatik seyreder. Ancak CsA ve/veya T hücrelerine karşı olan antikor (OKT3 veya ATG) alan hastalarda EBV ile infekte olan B lenfositleri çoğalırlar. Schmitska ve arkadaşları, böbrek nakli sonrası primatlarda EBV ilişkili PTLH gelişimi olduğunu göstermişlerdir (50). Cathomas ve arkadaşları ise, böbrek nakli hastalarında HHV 8 enfeksiyonu ile Kaposi sarkomu gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermişler ve Kaposi sarkomu gelişen 18 böbrek nakil hastası bildirmişlerdir. Bu hastaların çoğunun indüksiyon veya steroid dirençli akut rejeksiyon nedeniyle monoklonal veya poliklonal antikor (OKT3 veya ATG) tedavisi aldığı bildirilmiştir (51).

Virüslerle ilişkili malignite gelişiminde bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar; 1)- virüsün hücre siklusu-bölünmesini kontrol eden mekanizmaları bozması, 2)- virüsün apoptozisi yok etmesi, 3)- virüsün konağın immün sisteminden kaçabilmesi.

Virüslerle ilişkili malignite gelişiminde bir diğer önemli nokta ise, P53 tümör baskılayıcı genin hasar görmesi sonucu, küçük DNA virüslerinin P53 genine direkt olarak bağlanarak P53' ün inaktivasyonuna neden olduğu görüşüdür (52).

**2)- ALICIDA REKKÜREN MALİGNİTE GELİŞİMİ:** Böbrek nakli alıcısında, SDBY döneminde veya BN sonrasında oluşan ve tedavi edilen malignite sonraki yıllarda yeniden tekrarlayabilir. Bu yüzden bu hastaların, rekküren malignite gelişimi açısından yakın takip edilmesi gerekmektedir (53). Nakil öncesi tanı alıp, tedavi edilen tümörlerde böbrek nakli sonrası rekkürens oranının %21, böbrek nakli sonrası malignite tanısı alan hastalarda ise rekürren malignite gelişimi oranının %33 olduğu bildirilmektedir (54).

**3)- VERİCİDEN MALİGNİTE AKTARIMI:** Böbrek nakli sonrası vericiden mikro-metastazlar yoluyla malignite geçişi nadir olmakla birlikte akılda tutulmalıdır. UNOS raporlarına göre, 108.062 böbrek nakli hastasının 21' inde vericiden malignite geçişi rapor edilmiştir (55).

### **2.3. BÖBREK NAKLİ ADAYINDA MEVCUT MALİGNİTENİN YÖNETİMİ**

Bir SDBY hastası böbrek nakli listesine alınmadan önce, mutlaka malignite öyküsü yönünden değerlendirilmelidir. Genel kabul gören görüş, malignite tedavisini takiben 2 yıllık bir izlem süresi sonrasında remisyonda olan SDBY hastalarının bekleme listelerine alınabileceği veya canlı vericiden böbrek nakli yapılabileceği yönündedir (56). Bekleme süresi, renal hücreli kanser ve bazal hücreli kanserde daha kısa olabilirken, meme kanseri, malign melanom ve kolorektal tümörler gibi rekkürensi sık olan malignitelerde ise 2 yıldan daha uzun olması gerektiği bildirilmektedir (57).

### **2.4. BÖBREK NAKLİ HASTASININ MALİGNİTE YÖNÜNDEN İZLENMESİ**

Böbrek nakli hastaları özellikle nakil sonrası uzun dönemde gelişebilecek maligniteler yönünden düzenli olarak izlenmelidir. Çünkü erken teşhis hayat kurtarıcı olabilmektedir (57). Hastalar PTLH yönünden anamnez ve fizik muayene bulguları ile takip edilmeli, gerektiğinde görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır. Hastalardan özellikle güneş ışığına yakın maruziyeti olanlar cilt maligniteleri yönünden yakın takip edilmelidir. Hastalar yıllık jinekolojik muayenelerle, vulva ve uterus maligniteleri

yönünden incelenmelidir. Nativ böbreklerde multikistik transformasyonu olan hastalar böbrek USG ile takip edilmelidir. Dışkıda gizli kan gastrointestinal sistem (GİS) malignitelerinin taranmasında faydalıdır. Prostat ve meme gibi diğer organ maligniteleri için önerilen taramalar da böbrek nakli hastalarında öncelik arz etmektedir.

Böbrek nakli hastalarında nakil sonrası belirli aralıklarla farklı tümörler ortaya çıkabilir. İlk yıl içinde PTLH gelişim riski yüksektir, ancak ilk yıl içinde renal hücreli kanser, mesane kanseri ve bazal hücreli kanser de görülebilir. İkinci yıldan sonra PTLH gelişim riski 2 kat artar. Sheil ve arkadaşlarının Avusturalya’ da yaptığı bir çalışmada, böbrek nakli sonrası dönemde; lenfoma ve Kaposi sarkomu gelişimi için 6 yıl, solunum yolu tümörleri gelişimi için 8 yıl, lösemi, genito-üriner sistem ve meme kanseri gelişimi için 8.8 yıl, gastrointestinal sistem malignitesi gelişimi için 10.4 yıl, cilt maligniteleri gelişimi için 7.6 yıl geçtiği saptanmıştır (58).

## **2.5. BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA EN SIK GÖRÜLEN MALİGNİTELER**

**A)- CİLT MALİGNİTELERİ:** Böbrek nakli hastalarında en sık görülen malignitedir. Tüm malignitelerin yaklaşık olarak %50’ sini oluşturur. Güneş maruziyeti, ileri yaş, erkek cinsiyet, immünsupresyonun süresi ve yoğunluğu önemli risk faktörleridir. Özellikle AZA cilt tümörü gelişimini indükler. Bunu, DNA sentezini inhibe ederek ve DNA onarım bozukluğuna yol açarak yaptığı düşünülmektedir. Cilt malignitesi gelişimini engellemek için güneş maruziyeti azaltılmalı ve pre-malign cilt lezyonları erkenden tedavi edilmelidir (59).

**B)- LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR:** Böbrek nakli hastalarında PTLH prevalansı %1-2 olup, böbrek nakli hastalarındaki tüm malignitelerin %21’ ini oluşturur. PTLH, özellikle ATG veya OKT3 gibi antikolar kullanıldığında artar. PTLH gelişimi çoğunlukla EBV ile ilişkilidir. Burada non-Hodgkin lenfomalar (NHL) en sık görülenidir. Çoğunluğu B hücre kökenli büyük B hücreli lenfomalardır (60).

**C) GENİTOÜRİNER SİSTEM (GÜS) MALİGNİTELERİ:** Diyaliz tedavisi alan tüm hastalar GÜS tümörleri yönünden risk altındadırlar. Özellikle nativ böbreklerinde analjezik nefropatisi ve kistik böbrek hastalığı olanlar risk altındadır. Böbrek nakli



hastaları, genel popülasyonla karşılaştırıldığında renal hücreli kanser riski 30-40 kat artmıştır. Bu nedenle bu hastalarda düzenli ürolojik ve jinekolojik muayeneler zorunludur ve özellikle de nativ böbrekler üzerinde durulmalıdır (61).

**D) KAPOSİ SARKOMU:** Kaposi sarkomu özellikle Afrikalı, Arap, İtalyan ve Yunanlı böbrek nakli alıcılarında sık görülür. Kaposi sarkomu; batı ülkelerinde greft alıcılarının yaklaşık %0.25' ni etkilerken, Suudi Arabistan'da bu oranın %5 olduğu bildirilmiştir (62).

## **2.6.BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA DENOVA MALİGNİTENİN YÖNETİMİ**

Malignitesi olan böbrek nakli hastasında mevcut immünsupresif tedavinin kesilip kesilmeyeceği tartışma konusudur. İmmünsupresif tedavinin kesilmesi ile malignitenin ilerlemesi önlenemez, ancak bu sürecin greftin rejeksiyonu ile sonlanabileceği bilinmektedir (63). NHL ve Kaposi sarkomu gelişen hastalarda immünsupresif tedavinin azaltılması veya kesilmesi sonucu malignitelerin gerilediği bildirilmiştir (64). Ayrıca böbrek nakli sonrası lenfoma gelişen hastalarda B hücrelerini hedefleyen tedavilerle (Rituximab vb), EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalıklarda ise asiklovir, valasiklovir, gansiklovir ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Bu tedaviler ile sonuç alınamayan hastalarda ise CHOP kemoterapisi de faydalı olmuştur (65).

Böbrek nakli sonrasında, cilt malignitesi gelişen hastalarda immünsupresif tedavinin değiştirilmesi veya ara verilmesi ile başarılı sonuçlar alınmıştır. BN sonrası görülen Kaposi sarkomu' nun mortalitesinin yüksek olduğu (%30), ancak immünsupresif tedavinin azaltılması veya kesilmesi ile hastaların %30' da malignitede gerileme olduğu, lokal lezyonların tedavisinde bazen cerrahi tedavi veya radyoterapi gerekebileceği bildirilmektedir. (66).

## **2.7. SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ VE BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA TİROİD FONKSİYONLARI**

Böbrekler, tiroid hormonlarının değişiminde, metabolizmasında ve atılımında önemli role sahiptir. İyot klirensi primer olarak glomeruler filtrasyonu ile gerçekleşir. İleri evre böbrek yetmezliğinde iyot atılımında azalma, plazma inorganik iyot seviyesinde yükselme ve tiroid bezinin iyot alımında artış görülür. Vücuttaki toplam inorganik iyot miktarındaki bu artış sonucu, tiroid hormon sentezi bloke olabilir.

Bu durum böbrek yetmezliği olan hastalarda guatr ve hipotiroidi gelişimini açıklayabilir (67). SDBY' de periferel tiroid hormon metabolizmasında olduğu gibi hipotalomo-hipofizo-tiroid aksında da değişiklikler görülebilir. Bazal serum TSH konsantrasyonunun diurnal varyasyonu ve glikolizasyonu değişebilir. SDBY' de guatr, tiroid nodülleri ve kanser sıklığı normal popülasyona oranla artmıştır, ancak klinik olarak bulgu vermediği için tanı gecikebilir (68). Normal serum TSH diurnal ritmi; akşam geç saatlerde ve sabah erken saatlerde pik yapar. SDBY olan 10 hastada yapılan bir çalışmada, TSH salınım periyodu daha kısa ve salınım amplitüdü daha düşük ve gece TSH artışı yok veya çok azalmış olarak bulunmuştur (68). Bir araştırmada SDBY hastalarında serbest T4 (fT4) değeri % 87-97 oranında normalken, sıklıkla total ve serbest T3 (fT3) değerlerinin düşük olduğu bildirilmiştir (69). Başlangıçta ötiroid olan 287 SDBY hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, zaman içinde hastaların %13' de total ve serbest T4 değerlerinin normalden düşük seviyelere indiği, hastaların %76' sında total T3 değerinin < 100 ng/dl, hastaların % 66' sında ise, serbest T3 değerinin < 100 ng/dl olarak bulunduğu bildirilmiştir (70).

SDBY hastalarında guatr insidansında coğrafi farklılıklar bildirilmektedir. İngiltere'de SDBY hastalarında guatr prevalansının %0, ABD' de %58 olduğu bildirilmiştir (71). ABD' de 1 yıl HD tedavisi alan SDBY hastalarında guatr oranı %50, daha az süre ile HD tedavisi alanlarda %39 olarak bildirilmiştir (68). SDBY hastalarında guatr sıklığı ile yaş, cins, ırk, diyabet varlığı, TSH ve parathormon (PTH) düzeyleri arasında ilişkili bulunmamıştır (72). Guatr formasyonu serum inorganik iyot seviyesine bağlı olarak değişebilir. Tiroid nodülleri de SDBY hastalarında daha sıktır. Japonya' da yapılan bir çalışmada 60 HD hastasının %55' inde tiroid nodülü saptanmış, normal popülasyonda ise bu oran %21 olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışmada nodül gelişimi, yaş, HD süresi, PTH ve TSH' dan bağımsız olarak bulunmuştur (73).

SDBY' de tiroid malignite görülme sıklığı da artmıştır ve bu artış PTH düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur. 28049 SDBY hastasının incelendiği bir araştırmada tiroid malignite riskinin kadınlarda 2.9, erkeklerde 1.2 kat arttığı gözlenmiştir (74). Japonya' da 123 SDBY hastası sekonder hiperparatiroidi için operasyona gönderilmiş ve bu hastalarda %2.4 oranında tiroid malignitesi saptanmıştır (75).

Başarılı böbrek nakli sonrasında sıklıkla tiroid fonksiyonlarının normale döndüğü bildirilmektedir. Böbrek nakli yapılan 11 hastada, BN' den 6 ay sonra düşük olan T4

ve T3 serum düzeylerinin normale döndüğü bildirilmiştir (76). Serum tiroid hormon düzeyleri steroid ve diğer ilaçlardan etkilenir. BN sonrasında kısa dönem yüksek doz steroid alanlarda hipotalamo-hipofizo-tiroid aksı baskılanır ve T3 düzeyleri düşer ve T4 den T3' e dönüşüm artar. Günde 10 mg ve daha düşük dozlarda steroid tedavisi alan böbrek nakli hastalarında T4' ün T3' e dönüşümünün etkilenmesi minimaldir.

Böbrek nakli, HD ve PD hastalarının karşılaştırıldığı çalışmalarda TSH düzeyleri benzer, tiroid hacmi böbrek nakli hastalarında daha büyük bulunmuştur. TSH ile; diyaliz süresi ve tiroid hacmi arasında korelasyon bulunmamıştır. Guatr prevalansı böbrek nakli hastalarında %100, HD hastalarında %50, PD hastalarında ise %25 olarak bulunmuştur (76).

CsA-AZA-steroid tedavisi alan 44 böbrek nakli hastasının alındığı bir çalışmada, hastaların %100' ünde guatr saptanmıştır. Bu hastaların ortalama serum kreatinin değerleri  $1.4 \pm 0.5$  mg/dl olup, serum TSH, T4 ve kreatinin değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Buna karşın FT3 değeri ile serum kreatinin değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (77).

Böbrek nakli sonrası tiroid fonksiyonlarını etkileyen en önemli etkenler; greftin fonksiyonu, alıcının genel sağlık durumu ve aldığı immünsupresif tedavidir. 50 böbrek nakli hastasının incelendiği bir çalışmada; hastaların serum kreatinin değerleri 1.5 mg/dl' nin altında olup, en az 6 aylık takip süreleri vardır. Hastaların FT3 ve TSH düzeyleri kontrol grubundan düşük, FT4 düzeyleri benzer oranda bulunmuştur. Bu hastaların 26 (%52)' sında T3 düzeyleri düşük, 3 (%6)' ünde ise subklinik hipotiroidi, 21 hastada (% 42) saptanmış ve tüm hastalarda tiroid oto-antikörlerinin negatif olduğu bildirilmiştir (78). Böbrek nakli hastalarında aldıkları immünsupresif tedaviden dolayı Graves gibi otoimmün kökenli tiroid hastalıklarının görülmesinin oldukça nadir olduğu bildirilmektedir (79).

## **2.8. BÖBREK NAKİL HASTALARINDA TİROİD MALİGNİTESİ**

Böbrek nakli hastalarında kullanılan immünsupresif tedaviden dolayı tiroid nodül ve malignite sıklığı normal popülasyona oranla atmıştır. Avustralya' da 1963-2002 yılları arasında takip edilen 10689 böbrek nakli hastasının 23 (%0.22) 'ünde tiroid malignitesi görülmüştür. Bu araştırmada tiroid malignitesi saptanan 23 hastanın 21' ine kadavradan, 2'sine canlıdan nakil yapılmıştır. Hastaların yaş ortalaması 48.2 yıl ve büyük çoğunluğunun kadın hasta olduğu , malignite gelişimi için geçen ortalama süre 68 ay olarak bildirilmiştir. Bu hastaların 14' ünde papiller Ca tesbit edilmiştir. Bu

çalışmada 3 yıllık hasta sürveyi %95, 5 yıllık ve 20 yıllık hasta sürveyleri ise %89 olarak bildirilmiştir (80).

Konuyla ilgili retrospektif araştırmalardan birinde; 1964-1991 yılları arasında takip edilen 2090 böbrek nakli hastasının 7' sinde, bir başka çalışmada ise 1973-1999 yılları arasında takip edilen 1709 böbrek nakli hastasının 4' ünde tiroid malignitesi saptanmıştır (81,6).

Lebkowska ve arkadaşlarının böbrek nakli hastalarında yaptığı ilk ve tek prospektif çalışmasında 44 böbrek nakli hastası çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların nakil öncesinde diyaliz süresi ortalama 36 ay iken, nakil sonrasında takip sürelerinin ise 6-108 ay arasında değiştiği bildirilmiştir. Hastaların serum kreatinin ortalaması  $1.9 \pm 0.6$  mg/dl olarak saptanmıştır. Bu hastaların hepsine CsA-AZA-steroid tedavisi verilmiştir. Bütün hastalarda guatr saptanmış ve serum TSH seviyeleri normal olarak bulunmuştur. 19 (%43) hastada toplam 51 nodül saptanmış ; 6 hastada tek nodül, 13 hastada ise multinoduler guatr (MNG) saptanmıştır. 31 nodülün büyüklüğü 1 cm'nin altındadır. Hastalara yapılan İİAB neticesinde 5 hasta papiller Ca, 1 hasta folliküler Ca tanısı alırken, 45 hastada nodül benign olarak değerlendirilmiştir. Nodül olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cins, vücut kitle indeksi (VKİ), TSH, diyaliz süresi ve nakil süresi arasında fark bulunmazken, tiroid hacmi nodül olanlarda daha büyük bulunmuştur (82).

### **3. TİROİD NODÜLLERİ VE TİROİD MALİGNİTELERİ**

**3.1. NODÜLER GUATR:** Guatr klinik olarak tiroid bezinin büyüyüp, genişlemesi olarak tanımlanır. Fonksiyonel ve yapısal büyüme bir veya birden fazla bölgede olabilir. Tiroid bezindeki büyüme tiroidit, otoimmün tiroid hastalığı ve tiroid malignitesi gibi nedenler olmadığı takdirde genellikle basit nodüler guatr olarak tanımlanır. Etiyolojide; genel olarak iyot eksikliği en büyük etkidir. Diğer risk faktörleri ise; sigara kullanımı, doğal guatrojenler, emosyonel stres, ilaç ve enfeksiyonlar olarak sıralanabilir (83). Tiroid nodüllerinin doğal gelişimi tam olarak anlaşılamamıştır. Framingham' in araştırmasında tiroid nodül insidansı yılda %0,1 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada atfedilen risk ise yaşam boyunca %5-10 arasında değerlendirilmiştir. Tiroid nodülleri genel olarak 5 tipe ayrılır: Bunlar; 1)- Hiperplastik, 2)- Neoplastik, 3)- Kolloid, 4)- Kistik, 5)- Tiroiditik olarak sınıflandırılır.

Tiroid nodülleri genel popülasyonda sıktır. Tiroid nodüllerinin prevalansı %5-20 arasında değişir, yaşla birlikte artar ve kadınlarda daha sıktır. İnsidans yılda 100/100.000 dir (84). En yüksek prevalans endemik guatrı olan bölgelerde bulunmuştur (84). Tek veya multiple nodüller tiroid hiperplazisinden köken alır, ayrıca normal tiroid dokusundan da gelişebilir. Nodüllerin %15-40' ı tamamen veya kısmen kistik özelliindedir. Bu lezyonların büyük çoğunluğu benignedir. Hiperplastik nodüller çoğunlukla TSH kontrolü altındadır. Tiroid bezi uyarıma bağılı olarak hızlıca proliferasyon yanıtı gösterebilir. İyot eksikliği direk veya indirek yolla potansiyel olarak tiroidi büyütür. Tiroid hücreleri, vasküler endotelyal growth faktör ve vasküler permeabilite faktörünü üretirler ve TSH stimülasyonuna hassastırlar. Bu iki faktör endotel hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanıp revaskülarizasyonu indüklerler (85). Hipoteze göre her follikül farklı hücre klonlarından gelişir, fakat nodül formasyonu sırasında simültane ve koordine olarak replike olurlar, böylece nodüldeki her follikül ana follikülden oluşur ve benzer heterojeniteye sahiptir.

**3.2. TİROİD MALİGNİTELERİ:** Tiroid maligniteleri iyi differansiye benign tümörlerden, anaplastik malign kanserlere kadar uzanan geniş bir yelpaze oluşturur. Tiroid maligniteleri tüm malignitelerin %1' ini oluşturur. Genellikle medüller ve non-medüller tümörler olarak iki gruba ayrılırlar. Non-medüller olanlar papiller, folliküler, insülar, anaplastik kanserlerdir (84). Papiller kanserler en sık olandır. Ailesel predispozisyon papiller Ca' da %5' dir. Tiroid kanser gelişimi, genç veya yaşlı hastalarda daha sıktır, bu nedenle tanısal girişim daha agresif olmalıdır. Nodüler guatr kadınlarda 5-10 kat daha sıktır, ancak tiroid kanser riski genellikle her iki cinste de eşittir. Bu nedenle nodüler guatrı olan erkek hastalarda malignite oluşma ihtimali daha yüksektir. Baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü malignite gelişimi riski açısından önemlidir. Tiroid malignitesi genellikle yavaş gelişir, haftalar veya aylar içerisinde büyür. Boyun, çene veya kulak rahatsızlığı, disfaji, dispne, ses kısıklığı benign tiroid nodüllerinde olduğu gibi tiroid malignitelerinde de görülebilir (85).

Tiroid maligniteleri kadınlarda daha iyi prognozludur. Çocuklardaki tiroid maligniteleri erişkinlere göre genellikle daha agresiftir, ektranodal yayılım, lenf nodu tutulumu veya metastazı daha sıktır ancak prognoz daha iyidir. Tiroid malignitesi genellikle tek soliter nodül şeklinde kendini gösterir. İnce iğne aspirasyon biyosisi (İİAB) ile papiller,

medüller, anaplastik kanserler kolaylıkla tanınabildiği gibi, folliküler adenom ve kanserler de ayırım oldukça zordur ve histolojik inceleme gereklidir. Nükleer atipi varlığı malignite ile eş anlamlıdır. Radioizotop incelemeler genellikle malign lezyonların hipofonksiyone veya soğuk olduğunu gösterir ancak bu bulgu genellikle non-spesifiktir (86). Tiroid malignite gelişiminde risk faktörleri tablo 3' de gösterilmiştir.

---

**Malignite için yüksek risk**

Hızlı büyüyen tiroid nodülü

Sert ve fiske nodül

Vokal kord paralizisi

Bölgesel lenfadenopati

Tiroid medüller Ca aile öyküsü

Uzak organ metastazı

**Malignite için ılımlı risk**

Erkek cinsiyet

< 20 yaş veya > 70 yaş

Boyuna radyasyon öyküsü

Tekrarlayan kistik nodül

---

**Tablo 3: Tiroid malignite gelişimi için risk belirlemesi**

**3.2.A.)- PAPILLER CA:** Tiroid maligniteleri içerisinde en sık olanıdır. Tüm tiroid malignitelerinin %50-90' ını oluşturur. Genellikle 30-50 yaş arasında görülür. Genellikle 1-4 cm arasındadır, ancak multifokal dominant kitle olmadan da görülebilir. Bunların %95' den fazlası histolojik olarak erken evrededir. Yaşlılarda daha malign ve invaziv bir seyir gösterirler (87). Tiroid fonksiyonlarını genellikle etkilemez. Olguların %90' ı kapsülsüz olup, çevre dokulara invazyon gösterir. İmmünohistokimyasal markerler tanısal açıdan spesifik değildir. Histolojik olarak santral kısmı dens, kollojen içerikli, kalsifikasyon içerebilir. Çoğunlukla kolumnar, bazofilik tümör hücreleri içerir ve damar invazyonu yoktur. Papiller Ca olan hastalarda mortalite %5-10 arasında değişir. Tanı anında 50 yaşın üzerinde olan hastalarda, erkeklerde, tümör çapı > 4 cm olanlarda, tiroid içinde veya dışında invaziv karakter gösteren hastalarda ve biyopsilerinde tümör kötü differansiye olan hastalarda prognoz daha kötüdür.

**3.2.B.)- FOLLİKÜLER CA:** Tiroid malignitelerinin %20' sini oluşturur ve hematojen yayılım daha sıktır. En sık 40- 50 yaşlarında görülür. Papiller kanserden daha agresiftir, başvuru esnasında hastaların %5-20' sinde uzak metastaz saptanmaktadır.

**3.3.C.)-ANAPLASTİK KANSERLER:** Troid malignitelerinin %1-5' ini oluşturur. Genellikle kötü differansiye olup, tipik olarak yaşlı kadınlarda görülür. Hızlı büyümesi lokal veya uzak metastaz yapması bu kanserler açısından tipiktir ve bu hastalarda sıklıkla daha öncesinden guatr mevcuttur (88). Hastalığa bağlı mortalite %100' e yakındır. Lokal invazyon gösterir ve yüksek sıklıkla akciğer, kemik, beyin metastazı yaparlar.

**3.4. D.)- MEDÜLLER CA:** Medüller Ca, diğer tiroid malignitelerinden parafoliküler-C hücrelerinden köken alması ile ayrılır. Bulky, yumuşak ve gri renkli tümörlerdir. Bazen bilateral olur ve yavaş büyürler. Yayılım ve metastaz paterni folliküler tümörlere benzer, kan damarlarını invaze edip, KC, AC, kemik ve üst mediastene yayılabilir (89). Medüller tümörler feokromasitoma ve paratiroid hiperplazisiyle birlikte multiple endokrin neoplazi (MEN) 2A' nın bir komponenti olabilirler ve çoğunlukla kalsitonin sekrete ederler.

## **4. TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ VE İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ (İİAB):**

**4.1. TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ (USG):** Palpe edilemeyen tiroid nodüllerinin genel popülasyonda sıklığının artmasının nedeni ile, boyun ve tiroid USG' si daha sık kullanılmaya başlamıştır. USG ile tiroid bezinin hacmi ölçülebilir, solid veya kistik lezyonların ayrımı yapılabilir, insidentilomalar saptanabilir. Saptanan nodüllerin malignite gelişimi riski nedeniyle USG ile takibi yapılabilir. USG, saptanan nodüllerin malign veya benign ayrımının yapılmasında yardımcı olabilir (90).

USG ile gösterilebilen tiroid nodül sıklığı %30-50 arasında olup, malignite sıklığı %5-6.5 arasındadır. Nodülün soliter, multiple olması veya boyutu malignite riskini tanımlamada yeterli değildir. Soliter nodüller daha yüksek malignite riskine sahiptirler. Malignite riskinin, boyutu 10 mm' den daha büyük olan nodüllerde küçüklere göre anlamlı olarak daha yüksek olmadığı gösterilmiştir. Hipoekoik, kalsifikasyon içeren ve kan akımının arttığı nodüllerde malignite riski artmıştır (91).

Benign ve malign nodüllerin USG' de görünümüne göre ayırımı tablo 4' de gösterilmiştir.

<b>Benign</b>	<b>Malign</b>
Normal ekojenite-hiperekojenite	Hipoekojenite
Kaba kalsifikasyon	Mikrokalsifikasyon
Düzenli kontur	Düzensiz kenar
Bölgesel lenfadenopati	Bölgesel lenfadenopati
Dopplerde kan akımının az olması	Artmış kan akımı

**Tablo 4: Nodüllerin görünümüne bağlı olarak benign-malign ayırımı**

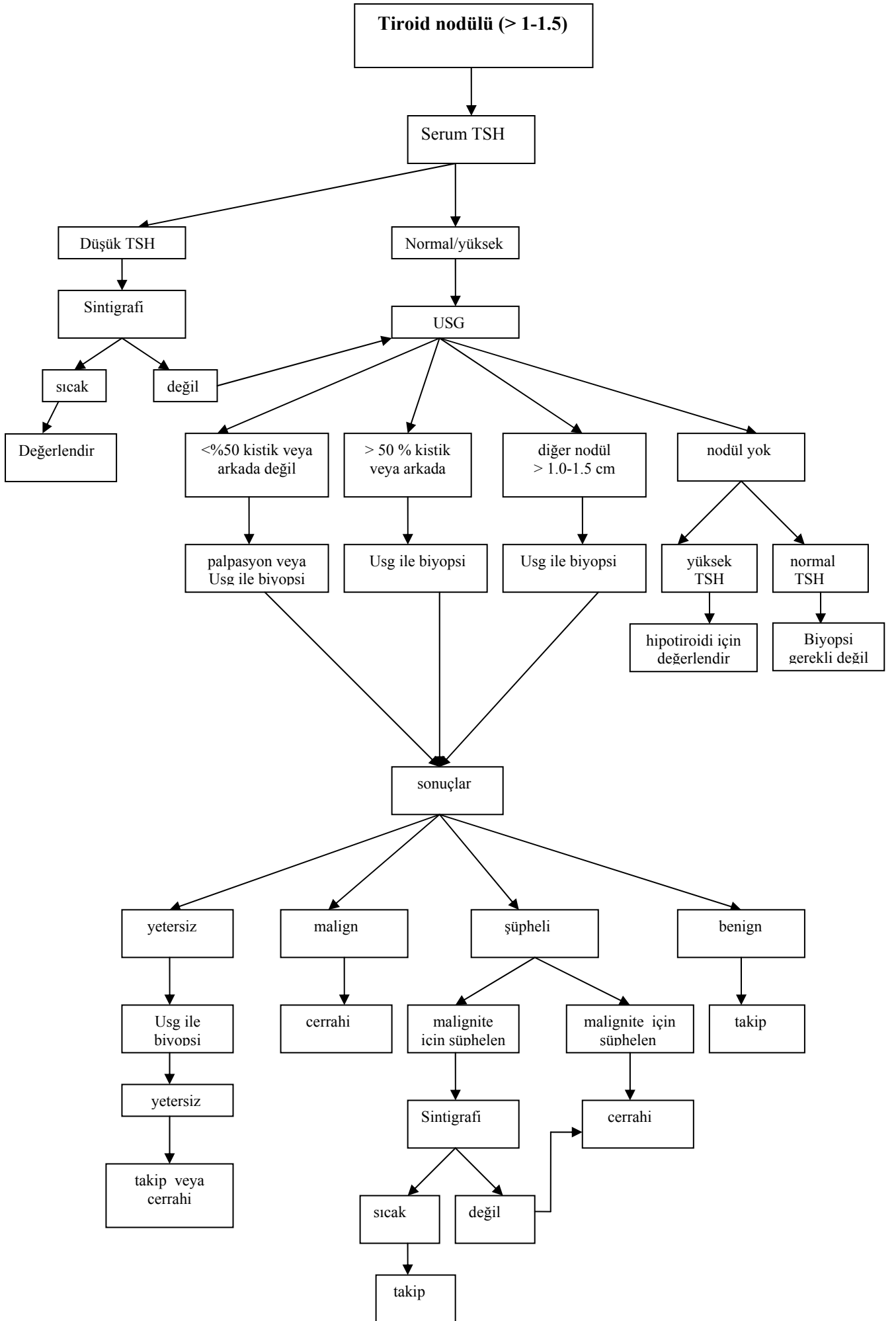
**4.2. İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ (İİAB):** İnce iğne aspirasyon biyopsisi direk ve özgün olarak tiroid nodülü hakkında bilgi verir. Genel popülasyonda tiroid nodülü prevalansının %4-25 olduğu ve bunların %5-10' nun malign olabileceği bildirilmiştir. Troid nodüllerin benign-malign ayırımı önemlidir. Böylece gereksiz cerrahi girişimlerden kaçınılır. İİAB sitolojisi bu hastalarda tanısal test olarak önerilir (92). İİAB' leri, soliter nodül veya multinodüler guatrda dominat nodülden yapılır. Troid İİAB yapılırken, 5-20 mm' lik plastik enjektörler ve 21-27 gouch' luk iğneler kullanılır. Deri alkolle silinir, %1' lik lidokainden 1-2 ml verilerek lokal anestezi uygulanır, iğne dik olarak boynun ön tarafına uygulanır. Negatif basınç yapılır ve kanlı sıvı alındığında basınç azaltılır ve iğne çekilir. Nodül eğer kistik veya bir bölümü kistik ise aspirasyon geri nodülün solid bölümünden yapılmalıdır (93). İİAB örneği aspirasyon yapılmış materyallerde 2 lamda 6 hücre kümesinden daha az ise yetersizdir. Tanısal kullanılabilirlik %80' dir. İİAB kolay, güvenli, uygulanabilir, cost efektif bir yöntemdir. Burada başarı için, iyi aspirasyon tekniği ve deneyimli sitolojist önemlidir. İİAB sayesinde gereksiz tiroidektomi oranı %50 azalmıştır. İİAB sonucu şüpheli veya tanısal olmayan hastalar operasyona verilebilir. Özellikle folliküler neoplazmlarda İİAB ile benign veya malign ayırımı yapmak oldukça zordur (94). Klinik olarak saptanmayan tiroid nodülleri USG ve İİAB ile değerlendirilebilir.

Fizik muayenede palpe edilemeyen, ancak sadece USG ile saptanabilen tiroid nodülü bulunan 494 kişinin alındığı bir çalışmada; USG ile saptanan nodüllerin



boyutları 8 ile 15 mm arasında olup, bu hastaların hepsine İİAB yapılmıştır. 92 hasta yetersiz sitoloji nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Soliter tiroid nodülü olan 195 olgunun 18 (%9,2)' inde, MNG' si olan 207 olgunun 13 (%6,3)' ünde malignite saptanmıştır. Bu çalışmada nodül boyutu 1 cm' den küçük ve 1 cm' den büyük olan hastalar malignite riski bakımından karşılaştırıldığında aralarında fark bulunmamıştır (95).

Mayo klinikte yapılan başka bir çalışmada ise; nodüler guatr saptanıp biyopsi yapılan 2000 hastalık bir seride, 380 (%19) hastada sitolojik bulgular malignite açısından şüpheli bulunmuş ve bu hastalara tiroidektomi yapılmıştır. Ameliyat edilen bu hastaların %24' ünde malignite saptanmıştır (96). Bir başka çalışmada 179 hasta incelenmiş, İİAB' si yetersiz olan 32 (%18) hastada İİAB tekrarlanmış, tekrarlananlarda ise %4 malignite saptanmıştır. Hastaların 41 (%23)' nde İİAB örneğine göre karar verilememiş, bunların 12 (%28)' sinde cerrahi sonrası malignite teşhisi konulmuştur (97). İİAB' de genel olarak yetersizlik oranı %18.5-18.8 olarak bildirilmektedir (97). Tiroid nodüllerine yaklaşım algoritması tablo 5' de gösterilmiştir (98).



**Tablo 5: Tiroid nodüllerine yaklaşım algoritması**

## **5. HASTALAR VE YÖNTEM**

### **5.1. OLGU SEÇİMİ**

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 1989 - Aralık 2006 yılları arasında böbrek nakli yapılan ve halen erişkin Nefroloji Bilim Dalında poliklinik kontrollerine gelen böbrek nakli hastalarının tamamının alınması planlandı.

### **5.2. YÖNTEM**

Çalışmaya katılan tüm hastalara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve yazılı aydınlatılmış onam formu alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, böbrek yetmezliği nedeni, diyaliz türü, diyaliz süreleri, nakil türü, aldıkları indüksiyon tedavileri, kullandığı idame immünsupresif tedaviler, akut rejeksiyon sayıları, akut rejeksiyonda verilen tedaviler, nakil sonrası izlem süreleri, lipid, serum kreatinin ve C2 düzeyleri, vücut kitle indeksleri, tiroid veya paratiroid operasyon öyküleri, eşlik eden maligniteler hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi.

Hastaların hepsinden en az 8 saatlik açlık sonrasında sabah saat 08.00' de fT3 (serbest T3), fT4 (serbest T4), TSH, anti-tiroglobülin (anti-T), anti-mikrozomal (anti-M) antikör düzeylerinin ölçümü için kan örneği alındı. Tiroid bezi muayenesi yapılarak palpabl nodüller belirlendi. Bütün hastalara aynı kişi tarafından tiroid ultrasonografisi yapıldı (B-mode, color doppler (CD)). Tiroid ultarsonografisi ile hastaların tiroid bezi hacimleri, nodül varlığı, nodül büyüklüğü, nodül görünümü, nodülün kalsifikasyon içerip içermediği ve boyunda lenfadenopati varlığı araştırıldı.

Ultrasonografide nodül saptanan ve yeterli büyüklükte (1 cm ve daha büyük olanlar) olan nodüllerden İİAB yöntemi ile sitoloji örneği alındı ve patoloji laboratuvarında aynı patolog tarafından incelendi. Örneklerin yetersiz olduğu durumlarda tekrar İİAB örneği alındı. İkinci biyopsi sonrasında da yeterli örnek alınamayan veya alınan örnekte malignite kuşkusu olan hastalar operasyona verildi.

### **5.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER**

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi yapılırken nicel değişkenlerin ikili karşılaştırılmasında Independent Samples t Test, nitel değişkenlerimizin karşılaştırılmasında ise Chi-Square istatistiksel analizleri kullanıldı. Tüm analizler

SPSS 11.0 for Windows istatistik paket programında %95 güvenle yapıldı.  $p \geq 0,05$  istatistiksel olarak anlamsız,  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 6. BULGULAR

### 6.1. TEMEL VERİLER

Çalışmaya 122 böbrek nakli hastası alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri tablo-6' da verilmiştir. Hastaların 76'sı erkek, 46'sı kadın olup, yaş ortalamaları  $39.8 \pm 12.1$  yıl idi. En sık böbrek yetmezliği nedenleri; 46 (%37.7) hastada kronik glomerulonefrit ve 17 (%13.9) hastada hipertansif nefroskleroz' dur. Böbrek nakli öncesi hastaların 100 (%81)' ü HD tedavisi, 15 (%12.2)' i PD tedavisi almış, 7 (%5.73) hastaya ise pre-emptive böbrek nakli yapılmıştır. Böbrek nakli; 66 (%54.1) hastaya canlıdan, 56 (%45.9) hastaya ise kadavradan yapılmıştı. Hastaların nakil sonrası takip süresi;  $59.9 \pm 49.5$  (6-372) ay olup, ortalama serum kreatinin değerleri;  $1.5 \pm 0.6$  mg/dl olarak bulundu.

<b>Cinsiyet (E/K)</b>	76 / 46
<b>Canlı / kadavra</b>	66 / 56
<b>Yaş ortalaması (yıl)</b>	$39.81 \pm 12.16$ (19-69)
<b>SDBY nedenleri:</b>	
<i><b>Kronik Glomerulonefrit</b></i>	46 (%37.7)
<i><b>Hipertansiyon</b></i>	17 (%13.9)
<i><b>Diğer nedenler</b></i>	59 (%48.4)
<b>Diyaliz süresi (ay)</b>	$22.6 \pm 25.1$ (0-114)
<b>Nakil sonrası izlem süresi (ay)</b>	$59.9 \pm 49.5$ (6-372)
<b>Serum kreatinin (mg/dl)</b>	$1.5 \pm 0.6$

**Tablo 6: Hastaların demografik verileri**

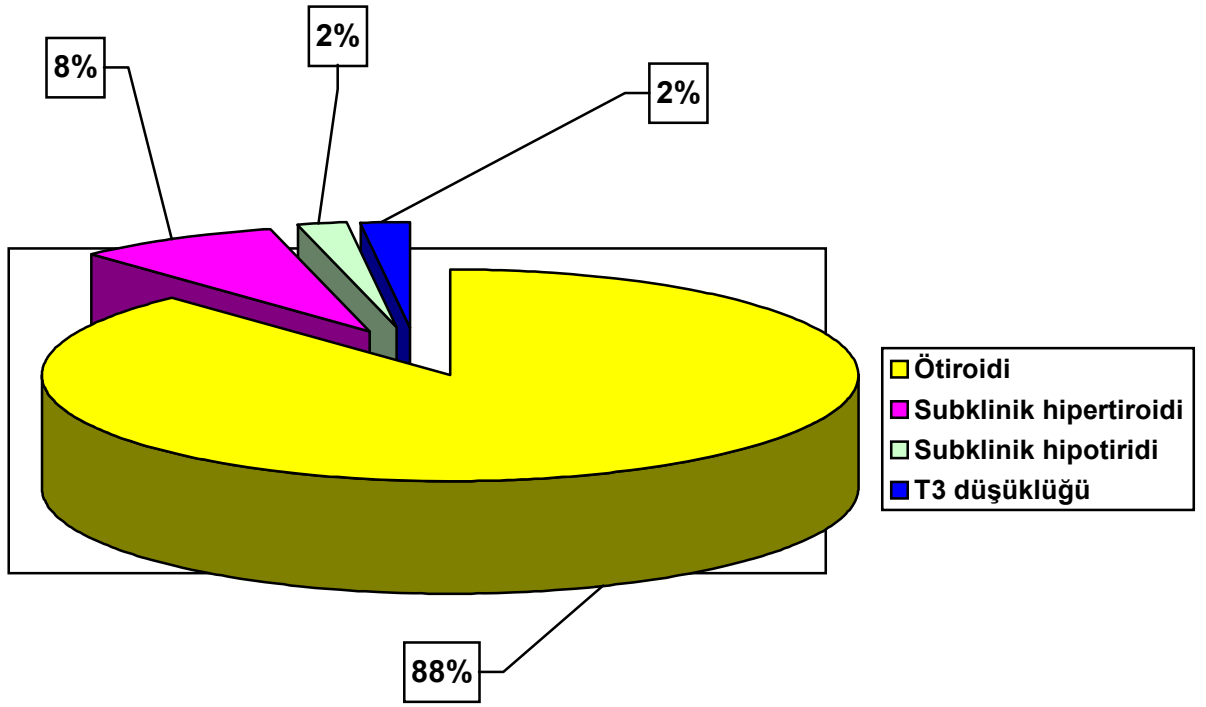
İndüksiyon amaçlı olarak; 27 hasta ATG, 40 hasta ise basiliksimab tedavisi almıştı, buna karşın 55 hasta ise indüksiyon tedavisi almamıştı. Hastaların aldıkları indüksiyon ve idame immünsupresif tedaviler tablo-7' de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan 122 hastanın 66 (%54.1)' sı rejeksiyon atağı geçirmiş olup, rejeksiyon tedavisi için 50 hasta kortikosteroid, 7 hasta ise ATG tedavisi almıştı.

Hastaların dosyalarından, böbrek nakli olmadan önceki dönemde 9 hastanın subtotal tiroidektomi, 7 hastanın ise paratiroidektomi (4 hastada subtotal tiroidektomi de dahil) olduğu öğrenildi.

<b>İmmünsupresif tedavi</b>	<b>Hasta sayısı</b>
ATG / Basiliksimab	27 / 40
CsA - MMF - steroid	58 (%47.5)
CsA - AZA - steroid	15 (%12.3)
Takrolimus - MMF - steroid	23 (%18.8)
Sirolimus - MMF - steroid	15 (%12.3)
Diğer immünsupresifler	11 ( %9.1)

**Tablo 7: Hastaların indüksiyon ve idame immünsupresif tedavi rejimleri**

Hastalardan alınan kan örneklerinin incelenmesinde; 108 (%88.5) hastada ötiroidi, 2 (%1.6) hastada subklinik hipotiroidi, 10 (%8) hastada subklinik hipertiroidi, 2 (%1.6) hastada ise sadece fT3 düşüklüğü saptandı. Otoantikolar bütün hastalarda negatif olarak bulundu. Bu sonuçlar grafik-1' de gösterilmiştir. Tiroid bezi ortalama hacmi  $14.2 \pm 7.2$  mL olup, 112 hastada (%91.8) guatr olduğu saptandı..



**Grafik-1:Çalışmaya alınan hastaların tiroid fonksiyon durumları**

## 6.2. USG' DE TİROİD NODULÜ SAPTANAN HASTALAR

Çalışmaya alınan hastaların 49 (%40.2)' unda tiroid ultrasonografisi ile tiroid nodülü saptandı. Tiroid nodülü saptanan hastaların 25' i erkek, 24' ü kadın, yaş ortalaması  $42.1 \pm 10.8$  yıl olup, 21' ine canlıdan, 28' ne ise kadavradan böbrek nakli yapılmıştı. Hastalar böbrek nakli öncesinde ortalama  $21.8 \pm 25.2$  ay diyaliz tedavisi almıştı. Böbrek nakli sonrası ortalama izlem süreleri  $54.7 \pm 38.7$  ay idi. Tiroid nodülü saptanan ve saptanmayan hastaların demografik özellikleri tablo 8' de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Ultrasonografi ile 49 hastada toplam 72 nodül saptandı. 12 hastada (%16) nodüller klinik olarak palpable idi. Nodül saptanan hastaların; 30 (%61.2)' unda tek nodül, 19 (%38.2)' unda multinodüler guatr saptandı. Nodül boyutlarına bakıldığında ise, 27 (%55.2) hastada nodül boyutu 1 cm' den küçük, 20 (%40.8) hastada 1-2 cm arasında, 2 (% 4) hastada ise 2 cm' den büyük olarak saptandı. Tiroid hacmi ölçümlerinde ortalama hacim  $16.3 \pm 8.3$  mL olup, hastaların 44 (% 89.8)' ünde guatr saptandı. Tiroid nodülü saptanan hastalardan alınan kan örneklerinin incelenmesinde; 43 (%88) hasta ötiroid, 1 (%2) hasta subklinik hipotiroidi, 4 (%8) hasta subklinik hipertiroidi, 1 (%2) hastada ise sadece FT3 düşüklüğü olduğu görüldü.

Otoantikörler bütün hastalarda negatif olarak saptandı. Sonuçlar grafik-2' de verilmiştir.

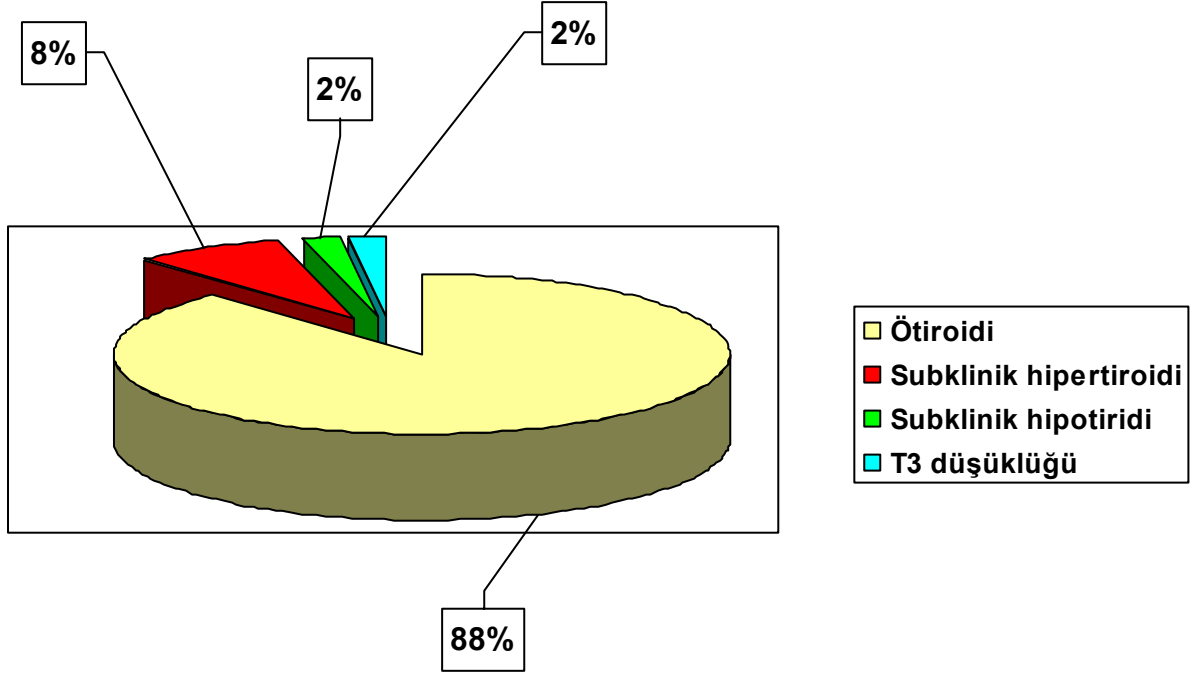
	<b>Nodül saptanan hastalar (n: 49)</b>	<b>Nodül saptanmayan hastalar (n: 73)</b>	<b>P</b>
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	25 / 24	51 / 22	<0.05
<b>Canlı / kadavra</b>	21 / 28	45 / 28	<0.05
<b>Yaş ortalaması (yıl)</b>	42.1 ± 10.8 (22-69)	38.27 ± 12.3 (19-66)	>0.05
<b>SDBY nedeni:</b>			
<i><b>Kronik Glomerulonefrit</b></i>	20 (%40.8)	26 (%35.6)	
<i><b>Hipertansiyon</b></i>	7 (%14.3)	10 (%13.7)	
<i><b>Diğer nedenler</b></i>	22 (% 44.9)	37 (%51.7)	
<b>Diyaliz süresi (ay)</b>	21.8 ± 25.2 (0-108)	22.6 ± 25.8 (6-372)	>0.05
<b>Nakil süresi (ay)</b>	54.7 ± 38.7 (12-178)	63.5 ± 55.6 (6-372)	>0.05
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1.5 ± 0.6	1.5 ± 0.6	>0.05
<b>C2 düzeyi</b>	981	1023	>0.05
<b>VKİ</b>	25.1 ± 4.3	24.0 ± 4.3	>0.05
<b>Tiroid hacmi</b>	16.3 ± 8.4	12.9 ± 5.9	<0.05

**Tablo 8: Tiroid nodülü saptanan ve saptanmayan hastaların demografik özellikleri**

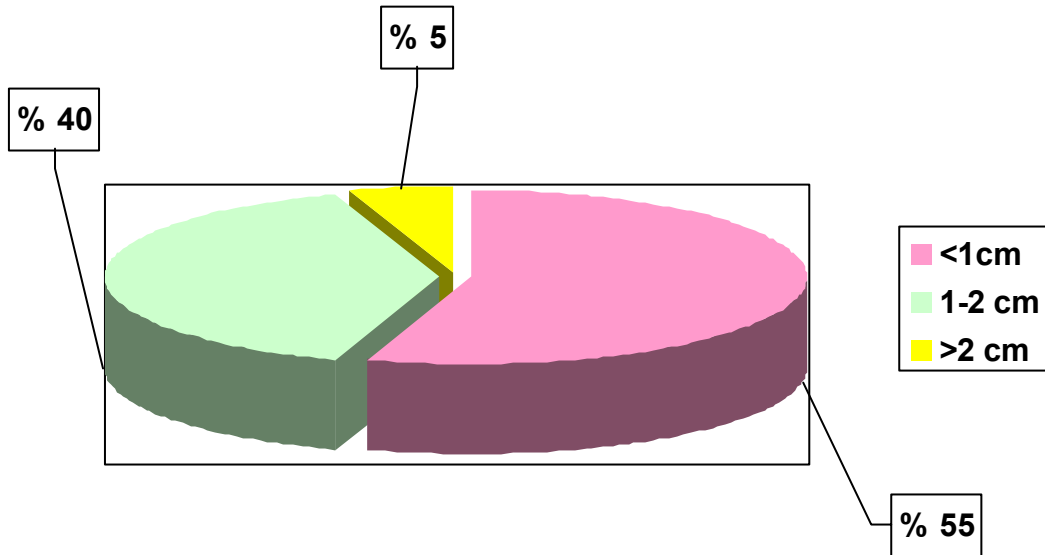
Çalışmaya alınan hastaların tiroid fonksiyon testleri değerleri tablo 9' da gösterilmiştir.

	<b>fT3</b>	<b>fT4</b>	<b>TSH</b>
<b>Bütün hastalar</b>	2.65 ± 0.61	1.35 ± 0.21	1.44 ± 1.17
<b>Nodülü olanlar</b>	2.70 ± 0.69	1.36 ± 0.21	1.26 ± 0.92
<b>Nodülü olmayanlar</b>	2.60 ± 0.56	1.34 ± 0.22	1.21 ± 0.65

**Tablo 9: Çalışmaya alınan hastaların tiroid fonksiyon testleri değerleri**



**Grafik-2: Nodülü olan hastaların tiroid fonksiyon durumları**



**Grafik-3: Nodülü olan hastaların nodül boyutlarının dağılımı**



Her iki grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında nodül olmayan grupta erkekler kadınlara oranla daha fazlaydı ( $p<0.05$ ). Yine her iki grup kendi aralarında karşılaştırıldığında yaş, VKİ, kan basınçları, diyaliz süreleri, kreatinin düzeyi, lipid profilleri, nakil sonrası takip süreleri, tiroid hormonları benzerdi ( $p> 0.05$ ). Nodül olan grupta ortalama tiroid hacmi daha büyük bulundu ( $p<0.05$ ). Kadavradan yapılan nakillerde nodül oranı daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Her iki grupta da hastaların büyük çoğunluğu ötiroid idi.

İndüksiyon amaçlı olarak 11 (%22.4) hasta ATG, 20 (%40.8) hasta basiliksimab almıştı. Tiroid nodülü saptanan; 28 (%57.2) hasta rejeksiyon atağı geçirmiş olup, bunların 23 (%46.9)'ü steroid tedavisi, 2 (% 4.1)'si ise ATG tedavisi almıştı. Nodülü olmayan hastaların ise 16 (% 21.9)' sı ATG, 20 (%40.8)' si basiliksimab almıştı. Hastaların 38 (%52.1)'nde rejeksiyon atağı olup, rejeksiyon ataklarının tedavisinde 27 (%37) hasta pulse steroid, 5 (%6.8) hasta ise ATG almıştı.

Tiroid nodülü saptanan ve saptanmayan hastaların indüksiyon tedavileri-rejeksiyon öyküleri ve verilen tedavileri tablo 10'da gösterilmiştir.

		<b>Nodül saptanan hastalar (n: 49)</b>	<b>Nodül saptanmayan hastalar (n: 73)</b>	<b>P</b>
<b>İndüksiyon</b>	ATG	11 (%22.4)	16 (%21.9)	>0.05
	Basiliksimab	20 (%40.8)	20 (%27.4)	>0.05
<b>Rejeksiyon</b>		28 (%57.2)	38 (%52.1)	>0.05
<b>Rejeksiyon tedavisi</b>	ATG	2 (%4.1)	5 (%6.8)	>0.05
	Steroid	23 (%46.9)	27 ( %37)	>0.05

**Tablo 10: Tiroid nodülü saptanan ve saptanmayan hastaların indükdiyion tedavileri-rejeksiyon öyküleri ve verilen tedavilerin karşılaştırılması**

Tiroid nodülü saptanan hastaların 32 (%65.3)' si, nodülü olmayan hastaların 41 (%57.5)' i CsA içeren immüsupresif rejim alıyordu. Hastaların aldığı immüsupresif tedavi rejimleri tablo-11' da gösterilmiştir.

	<b>Nodül olanlar (n: 49)</b>	<b>Nodül olmayanlar (n: 73)</b>	<b>P</b>
<b>CsA - MMF - steroid</b>	23 (%44.9)	35 (%48.3)	>0.05
<b>CsA - AZA - steroid</b>	8 (%18.4)	7 (%8.2)	>0.05
<b>Takrolimus - MMF - steroid</b>	7 (%14.3)	13 (%19.2)	>0.05
<b>Sirolimus - MMF - steroid</b>	4 (%8.2)	11 (%15.1)	>0.05
<b>Diğer immüsupresifler</b>	7 (%14.2)	7 (%9.2)	>0.05

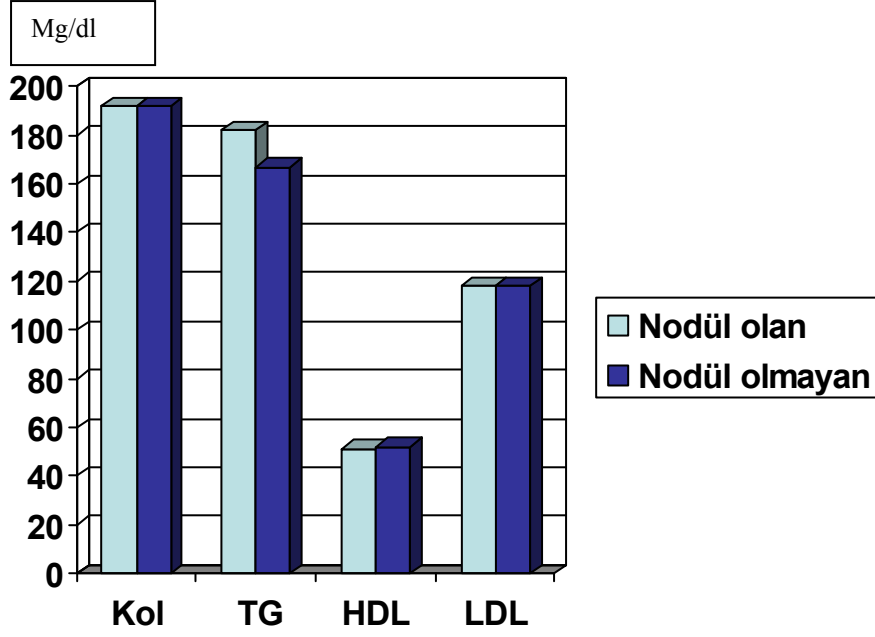
**Tablo 11: Nodülü olan-olmayan hastaların immüsupresif tedavileri**

Nodülü olan ve olmayan grup indüksiyon tedavileri, rejeksiyon oranları, rejeksiyonda uygulanan tedaviler, kullanılan immüsupresif ilaçlar açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Nodül olan ve olmayan hastaların aldığı immüsupresif tedaviler bireysel karşılaştırıldığında aralarında fark saptanmadı. Oranları tablo 12' de gösterilmiştir.

	<b>Nodül olanlar (n:49)</b>	<b>Nodül olmayanlar (n: 73)</b>	<b>P</b>
<b>CsA</b>	32 (%65.3)	41 (%57.5)	>0.05
<b>AZA</b>	10 (%20.4)	18 (%25.7)	>0.05
<b>MMF</b>	37 (%76.4)	62 (%86.3)	>0.05
<b>Sirolimus</b>	6 (%12.2)	11 (%15.1)	>0.05
<b>Takrolimus</b>	8 (%16.3)	15 (%20.6)	>0.05

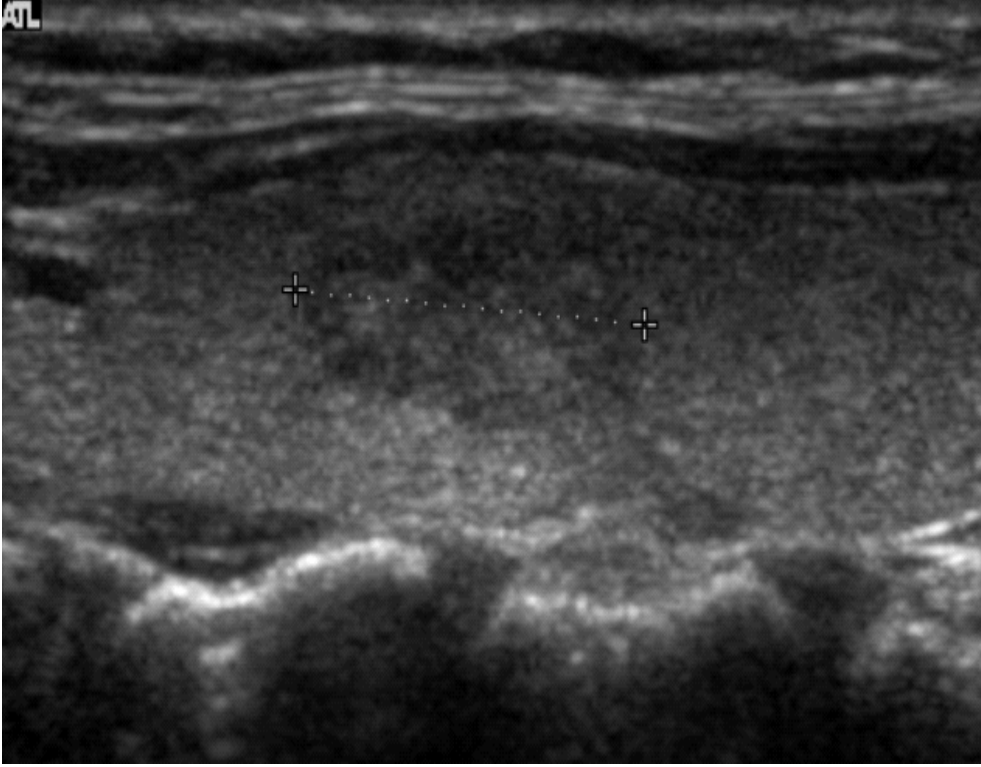
**Tablo 12: Nodül olan ve olmayan hastaların immüsupresif tedavi protokollerindeki ilaçların bireysel karşılaştırılması**

Nodül olan ve olmayan hastalar lipid profilleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi, grafik 4 ' de gösterilmiştir.( $p>0.05$ ).

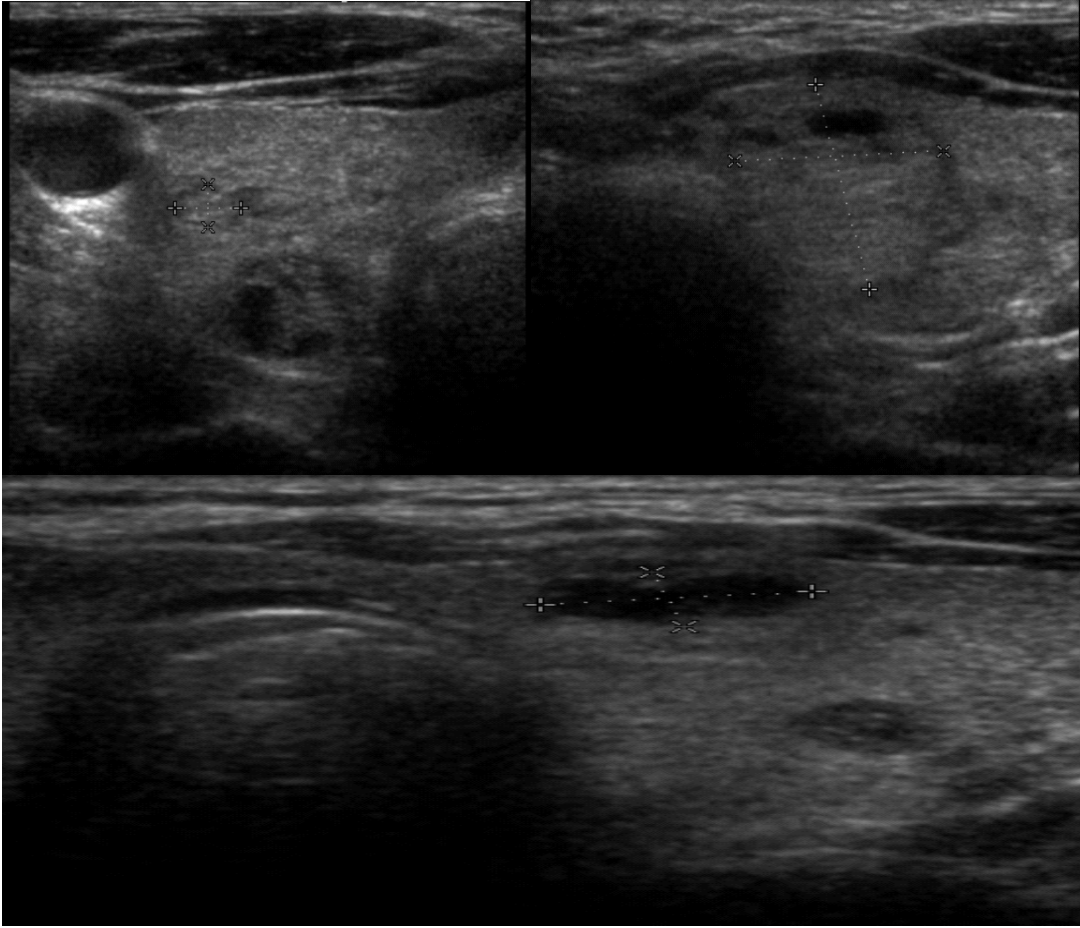


**Grafik 4: Nodül olan ve olmayan hastaların lipid profilleri**

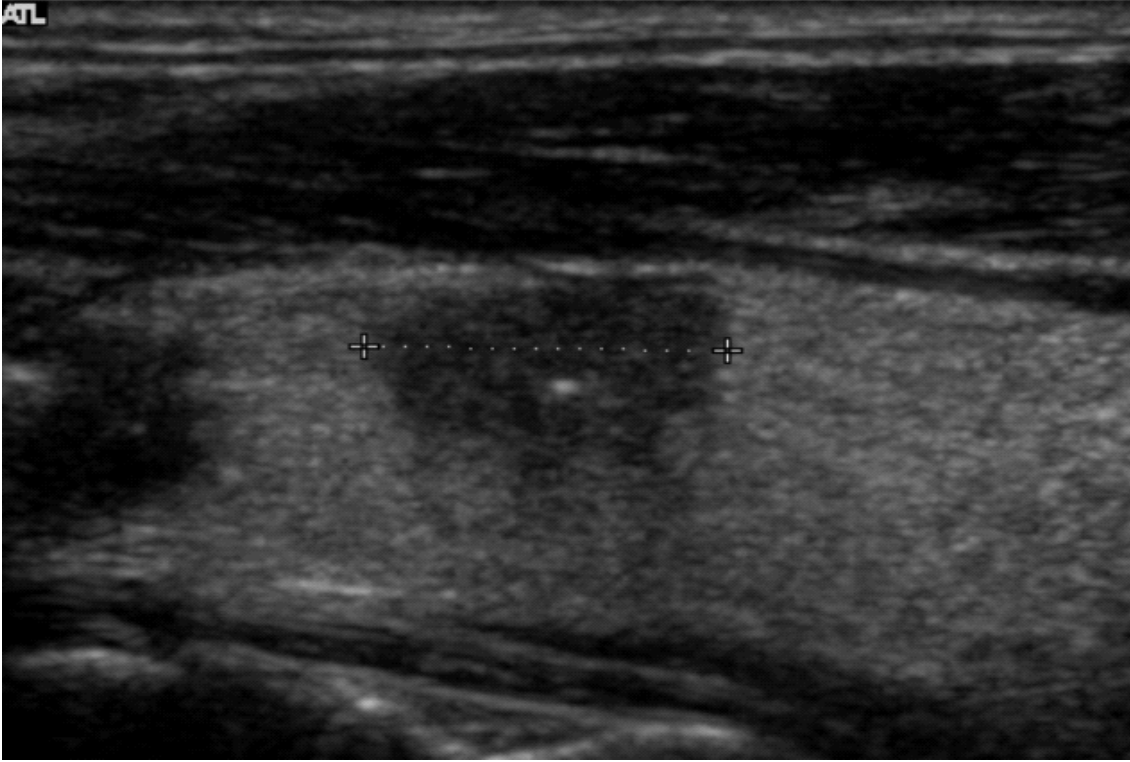
### 6.3. HASTALARIN TİROİD USG ÖRNEKLEMELERİ



**Resim 2:** Sol lob süperior' da 7,3 x 6,6 x 13,6 mm boyutlarında heterojen görünümde nodül



**Resim 3:** Sağ tiroid lobu orta kesim posteriorda 6.6 x 4.7 mm boyutlarında hipoeoik heterojen ,düzgün sınırlı nodül, inferior kesim posterior yerlesimli 10.3 x 9 mm ve bunun anteriorunda 4.9 x 3.5 mm boyutlarında hipoeoik ,düzgün sınırlı nodül formasyonları izlenmistir.

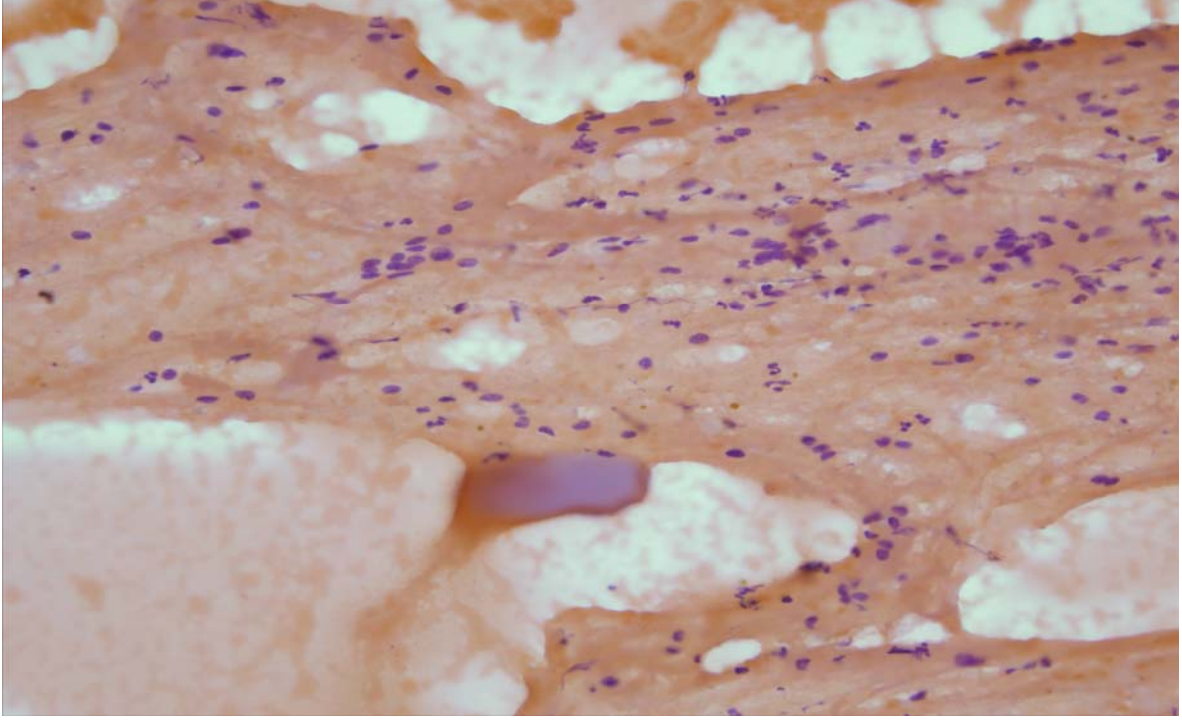


**Resim 4:** İsthmus sol lateral kesim yerleşimli 8.4 x 5 mm boyutlarında hipoekoik, yerleştiği düzeyde kontur lobülasyonuna neden olan içinde kalsifikasyon içeren nodül.

#### 6.4. HASTALARIN SİTOLOJİ ÖRNEKLEMELERİ

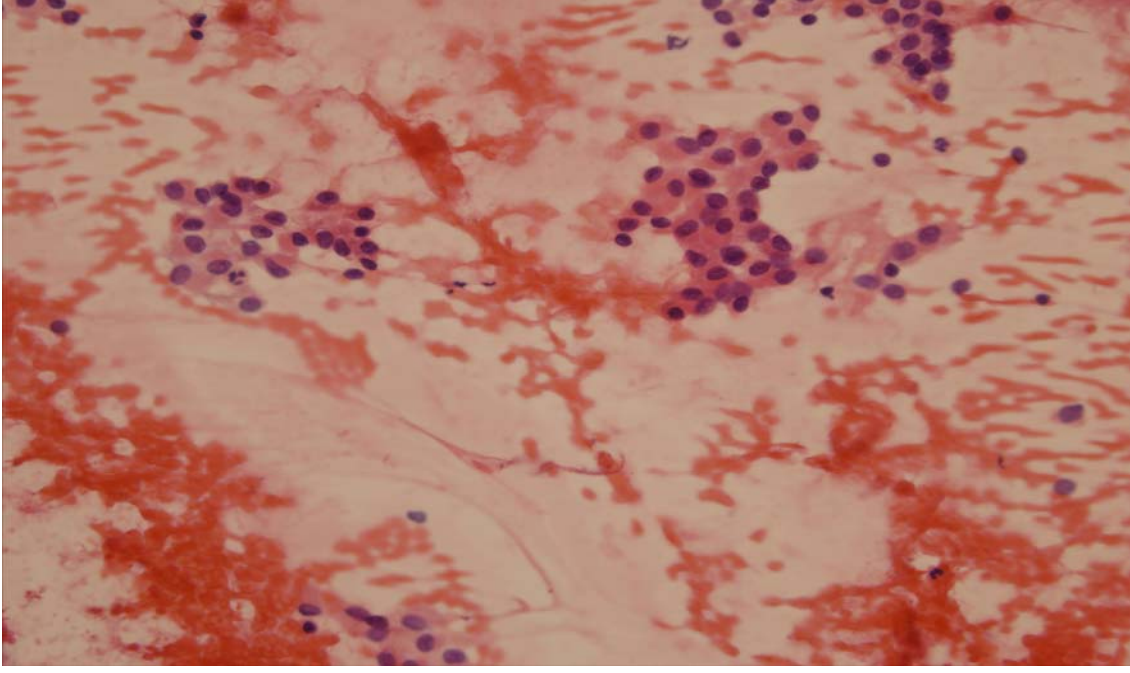
Nodül saptanan hastalardan 24 (%48.9)' üne İİAB yapıldı. Biyopsi alınan nodüllerin sadece 2 'si 1 cm'nin altında(8 mm) olmasına rağmen kalsifikasyon içermesi üzerine biyopsi alındı. Diğer 25 hasta ise ultrasonografik olarak takibe alındı. 3 (%12.5) hastada alınan örnek yetersizdi. Bu hastaların iki tanesinde 2. kez İİAB yapıldı ve yeterli örnek alındı. Üçüncü hastada ise yine yetersiz örnek alındı ancak koagülopatisi nedeniyle operasyona verilmedi ve nodül boyutu ultrasonografik takibe alındı. Alınan örneklerin sitolojik incelemesinde 21 (%87.5)' i benign karakterde idi (resim 5). 2 hasta ise alınan sitoloji örneklerinin papiller Ca şüphesi taşıması nedeniyle operasyona verildi (resim 6). Hastalardan birinde frozen sonucunun papiller Ca ile uyumlu olması üzerine total tiroidektomi ve lenf nodu disseksiyonu yapıldı. Patoloji sonucu multisentrik papiller ca ile uyumlu olarak geldi(resim 7). Papiller Ca tanısı alan hasta 42 yaşında erkek hasta olup, böbrek nakli öncesi 30 ay HD tedavisi görmüştü. Kadavradan nakil yapılmış ve nakil sonrası dönemde basiliksimab ile indüksiyon yapılmış ve akut rejeksiyon nedeniyle 4.5 mg/kg, 7 gün

süreyle ATG tedavisi almıştı. İzleminde CsA-MMF-steroid tedavisi alıyordu ve greft işlevleri normaldi. Hasta nakil sonrası 18. ayda multisentrik papiller Ca teşhisi aldı total tiroidektomi yapıldı, uzak organ metastazı saptanmadı ve sonrasında radyoaktif iyot tedavisi verildi. Diğer hastanın frozen incelemesinde maligniteye rastlanmadı ve sağ lobektomi yapıldı. Patoloji sonucu nodüler guatr olarak raporlandı.

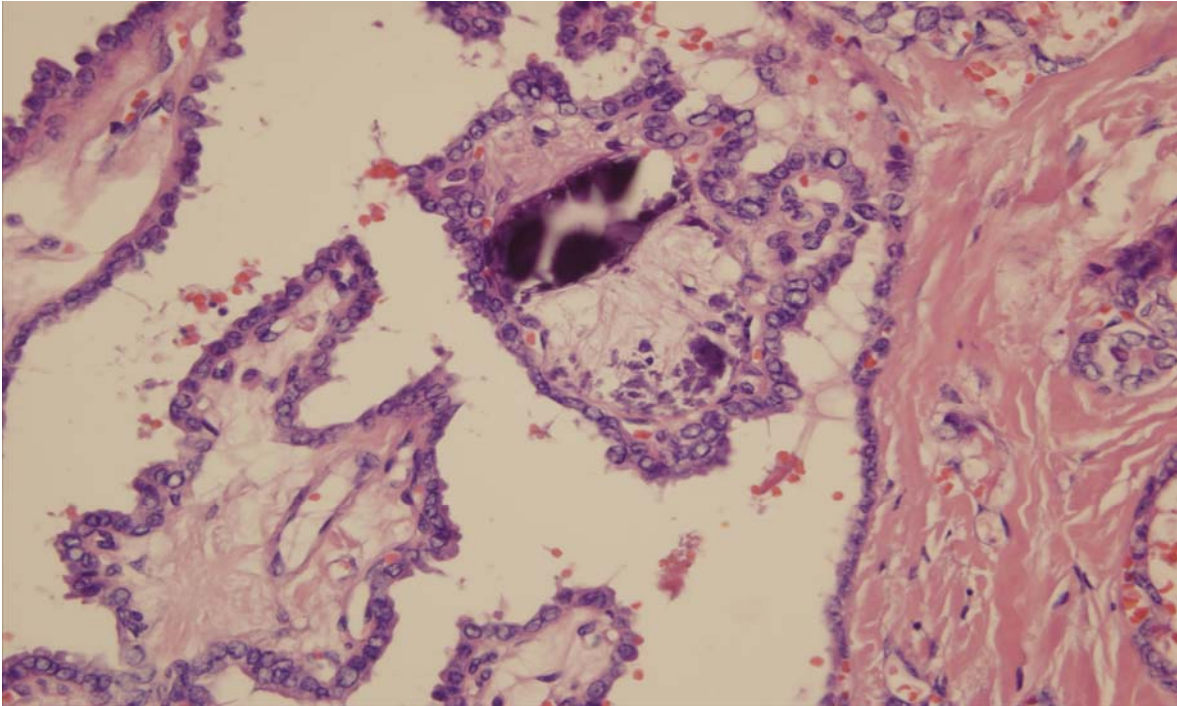


**Resim 5:** Dağınık şekilde ya da kümeler yapmış, üniform, çıplak nükleuslu follikül epitelleri, zeminde kolloid. H&Ex400. Tanı: Benign sitolojik bulgular





**Resim 6:** Sitoplazması belirgin, nükleusları yer yer pleomorfik, düzgün sınırlı kümeler yapmış folikül epitelyumleri. H&Ex400. Tanı: Malignite yönünden kuşkulu sitolojik bulgular, sağ lob. Frozen eşliğinde operasyon materyalinin incelenmesi önerilir.



**Resim 7:** Papiller yapıları buzlu cam görümlü atipik epiteller çevrelemektedir. Papiller yapının stromasında psammom cismi özelliğinde kalsifikasyon görülmektedir. H&Ex400. Tanı:Tiroid papiller Ca



## 7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Böbrek nakli son yıllarda son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde en başarılı ve en fazla tercih edilen tedavi yöntemi haline gelmiştir. Böbrek nakli sonrası erken dönemde en sık görülen komplikasyon akut rejeksiyon olmasına karşın, geç dönemde infeksiyonlar ve malignite gelişimi daha sık görülür. Bu yüzden hastalar gelişebilecek maligniteler yönünden takip edilmelidir (4).

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında tiroid metabolizmasına ait bir çok değişiklik görülebilir. TSH salınım periyodu daha kısa ve salınım amplitüdü daha düşük, total ve serbest T3 değerleri düşüktür (70). Başarılı böbrek nakli sonrasında sıklıkla tiroid fonksiyonlarının normale döndüğü bildirilmektedir.

Böbrek nakli yapılan 11 hastada, böbrek naklinden 6 ay sonra düşük olan T4 ve T3 serum düzeylerinin normale döndüğü bildirilmiştir (76). Böbrek nakli sonrası tiroid fonksiyonlarını etkileyen en önemli etkenler; nakledilen böbreğin fonksiyonu, hastanın genel sağlık durumu ve aldığı immünsupresif tedavilerdir. Tauchmanova ve arkadaşlarının 50 böbrek nakli hastasını incelediği bir çalışmada; serum kreatinin değerlerinin 1.5 mg/dl' nin altında olduğu, böbrek nakli sonrası en az 6 ay takip edildiği, hastaların fT3 ve TSH düzeyleri kontrol grubundan düşük, fT4 düzeylerinin kontrol grubuna benzer olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların 26 (%52)' sında T3 düzeyleri düşük, 3 (%6)' ünde subklinik hipotiroidi, 21 (%42)' inde ötroidi saptanmış ve tüm hastalarda tiroid oto-antikörlerinin negatif olduğu bildirilmiştir (78). Bizim hastalarımızda ise; 108 (%88.5) hastada ötiroidi, 2 (%1.6) hastada subklinik hipotiroidi, 10 (%8) hastada subklinik hipertiroidi, 2 (%1.6) hastada ise sadece T3 düşüklüğü saptandı. Oto-antikörler ise bütün hastalarda negatif olarak bulundu.

Böbrek nakli hastalarında guatr sıklığı da artmıştır. Bu değişikliklerin potansiyel nedenleri olarak iyot tutulumunun artması, bilinmeyen guatrojen ürünler ve üremik plazma ürünlerinin olduğu bildirilmiştir. Lebkowska ve arkadaşlarının 44 böbrek nakli hastasında yaptıkları prospektif çalışmada ve Thomas ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada bütün hastalarda guatr tesbit edilmiştir (76,82). Bizim çalışmamızda ise hastaların tiroid volümü ortalama  $14.27 \pm 7.21$  mL olup, 112 (%91.8) hastada guatr olduğu saptanmıştır. Bu sonuç da literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Böbrek nakli hastalarında tiroid nodülü sıklığının arttığını bildiren çalışmalar vardır. Bunlardan 44 hastanın alındığı prospektif çalışmada; 19 (%43.1) hastada toplam 51

nodül saptanmıştır. Tiroid nodülü saptananlardan 6 (%31.5) hastada tek nodül, 13 (%68.5) hastada ise multinoduler guatr saptanmıştır (70). Bizim çalışmamızda da 122 hastanın 49 (%40.1)' unda nodül saptandı. 30 (% 61.2) hastada tek nodül, 19 (%38.8) hastada ise multinodüler guatr saptandı.

Nodül boyutlarına bakıldığında değerlendirildiğinde ise; bizim hastalarımızın 27 (% 55.2)' sinde nodül boyutu 1 cm' den küçük, 20 (%40.8) hastada 1-2 cm arasında, 2 (% 4) hastada ise 2 cm' den büyük olarak saptandı. Lebkowska ve arkadaşlarının çalışmasında ise 31(%60.8) nodülün büyüklüğünün 1 cm' den küçük, 20 (%39.2) nodülün 1-2 cm arasında olduğu, 2 cm' den daha büyük nodül saptanmadığı bildirilmiştir (82). Bu sonuçlarda göstermektedir ki, bizim hastalarımızdaki nodül sıklığı ve nodül büyüklüğü literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Böbrek nakli hastalarında tiroid malignitelerinin sıklığı konusunda literatürde görüş birliği yoktur. Bunun nedenlerinden birisi böbrek nakli hastalarında tiroid malignite sıklığını araştıran az sayıda çalışma bulunması, diğeri ise bazı çalışmaların prospektif, bazılarının ise retrospektif çalışmalar olmasıdır. Böbrek nakli hastalarında yapılan retrospektif araştırmalarda tiroid malignite riskinin normal popülasyona göre 3-4 kat arttığı gösterilmiştir (80). Bu çalışmalardan birisinde Pond ve arkadaşları 10689 böbrek nakli hastasını inceleyerek 23 hastada tiroid malignitesi (14' ünde papiller Ca ) saptamış ve malignite sıklığını %0.22 olarak bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar malignite saptanan hastaların 21' ine kadavradan, 2'sine canlıdan böbrek nakli yapıldığını, hastaların yaş ortalamasınının 48 yıl, malignite gelişimi için geçen ortalama sürenin 68 ay olduğunu bildirmiştir (80). Diğer retrospektif araştırmalardan birisinde Kyllönen ve arkadaşları, 2090 böbrek nakli hastasını incelemiş, bunların 7 (%0.33)' sinde tiroid malignitesi olduğunu bildirmiştir (81). Yine Nemes ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında, 1709 böbrek nakli incelenmiş, bunların 4 (%0.23)' ünde tiroid malignitesi bildirilmiştir (6). Bunlara karşın bu konuda şimdiye kadar yapılan tek prospektif çalışmada Lebkowska ve arkadaşları; böbrek nakli hastalarında tiroid malignite riskinin normal popülasyona göre yaklaşık 200 kat arttığını bildirmiştir (82). Bu araştırmacılar 44 böbrek nakli hastasının 6 (%11.4)' sinda tiroid malignitesi (5 papiller Ca, 1 folliküler Ca) olduğunu ve hastaların tamamının CsA-AZA-steroid içeren immunsupresif tedavi aldıklarını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise ortalama 59.9 ay takip edilen, serum kreatinin düzeyi ortalama 1.5 mg/dl olan, 122 böbrek nakli hastanın sadece 1 (%0.8)' inde tiroid malignitesi (papiller Ca) bulundu. Çalışmamız prospektif olmasına karşın, daha önce

literatürde bildirilen tek prospektif çalışmaya göre daha düşük oranda tiroid malignitesi saptadık. Bizim bulduğumuz %0.8' lik tiroid malignite oranı daha önceki retrospektif çalışmalarda bildirildiği gibi düşüktü.

Bizim çalışmamız sadece polikliniğimizde takip edilen böbrek nakli hastalarının tiroid malignitesi yönünden taranmasını amaçlamış ve bu nedenle de kontrol grubu seçilmemiştir, bu yönüyle de kesitsel araştırma özelliği taşımaktadır. Yine çalışmaya alınan hastaların büyük çoğunluğunda nodül boyutunun 1 cm' nin altında olması nedeniyle bütün hastalara biyopsi yapılamamıştır, nodül boyutu 1 cm'nin altında olan hastalar ultrasonografik olarak takibe alınmıştır.

**Sonuç olarak;** böbrek nakli hastalarında guatr, tiroid nodülü ve tiroid malignitesi sıklığı artmıştır. Tiroid malignitesi genellikle asemptomatik olup, nakil sonrası dönemde hastaların tiroid malignitesi yönünden ultrasonografisi ile takip edilmesi, nodül boyutu 1 cm' den büyük ise ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması, eğer 1 cm' den küçük ise ultrasonografisi ile takibinin gerekli olduğu düşüncesindeyiz.

## 8. KAYNAKLAR:

1. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev.* 1996 Feb;17(1):45-63.
2. Spector DA, Davis PJ, Helderman JH, Bell B, et al. Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure. *Ann Intern Med.* 1976. Dec;85(6):724-30
3. Lebkowska U, Malyszko J, Myśliwiec M. Thyroid function and morphology in kidney transplant recipients, hemodialyzed, and peritoneally dialyzed patients. *Transplant Proc.* 2003 Dec;35(8):2945-8.
4. Junik R, Włodarczyk Z, Masztalerz M, Odrowaz-Sypniewska G, et al. Function, structure, and volume of thyroid gland following allogenic kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2003 Sep;35(6):2224-6.
5. Vegso G, Jaray J. Malignant tumors following renal transplantation. *Orv Hetil.* 2007 Nov 11;148(45):2115-23.
6. Nemes B, Zalatnai A, Podder H, Jaray J, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland in renal transplant patients. *Pathol Oncol Res.* 2000;6(1):72-5.
7. Chapman J, Webster A. *Cancer Report ANZDATA Registry, 2002.* Ch.10:84-90.
8. Lebkowska U, Malyszko J, Brzosko S, Lebkowski W, et al. Renal artery resistance index, thyroid hormones, and thyroid volume in the early kidney transplants recipients. *Transplant Proc.* 2006 Jan-Feb;38(1):62-5.
9. Kopyt N. Management and treatment of chronic kidney disease. *Nurse Pract.* 2007 Nov;32(11):14-23.
10. Varela Lema L, Ruano Ravina A. Effectiveness and safety of different hemodialysis modalities: *J Nephrol.* 2007 Sep-Oct;20(5):525-42.
11. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Dec;17(12):2087-93.
12. Meral M, Güngör Ö, Çelik A, Tekiş D, et al. Renal Replasman tedavisi alan hastaların ölüm ve sağkalım açısından karşılaştırılması. 7. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi , 2005. S:151,P:003

13. Hardinger KL. Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation. *Pharmacotherapy*. 2006 Dec;26(12):1771-83.
14. Kapic E, Becic F, Kusturica J. Basiliximab, mechanism of action and pharmacological properties. *Med Arh*. 2004;58(6):373-6.
15. Tang IY, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Immunosuppressive strategies to improve outcomes of kidney transplantation. *Semin Nephrol*. 2007 Jul;27(4):377-92.
16. Morales JM. Immunosuppressive treatment and progression of histologic lesions in kidney allografts. *Kidney Int Suppl*. 2005 Dec;(99):S124-30.
17. Bestard O, Cruzado JM, Grinyo JM. Calcineurin-inhibitor-sparing immunosuppressive protocols. *Transplant Proc*. 2005 Nov;37(9):3729-32.
18. Ponticelli C, Tarantino A, Campise M, Montagnino G, et al. From cyclosporine to the future. *Transplant Proc*. 2004 Mar;36(2 Suppl):557-560.
19. Seron D, Moreso F. Preservation of renal function during maintenance therapy with cyclosporine. *Transplant Proc*. 2004 Mar;36(2 Suppl):257-260.
20. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ*. 2005 Oct 8;331(7520):810-12.
21. Land W, Vincenti F. Toxicity-sparing protocols using mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation*. 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S221-34.
22. Srinivas TR, Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HU. The impact of mycophenolate mofetil on long-term outcomes in kidney transplantation. *Transplantation*. 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S211-20..
23. Davies NM, Grinyo J, Heading R, Maes B, et al. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Sep;22(9):2440-8.
24. Wang K, Zhang H, Li Y, Wei Q, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil versus azathioprine after renal transplantation: a systematic review. *Transplant Proc*. 2004 Sep;36(7):2071-2.
25. Chueh SC, Kahan BD. Clinical application of sirolimus in renal transplantation: an update. *Transpl Int*. 2005 Mar;18(3):261-77.
26. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation*. 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S254-64.

27. Dantal J, Pohanka E. Malignancies in renal transplantation: an unmet medical need. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 May;22 Suppl 1:i4-10.
28. Dreno B. Skin cancers after transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jun;18(6):1052-8.
29. Veroux P, Veroux M, Puliatti C, Amodeo C, et al. Early de novo neoplasia after renal transplantation. *Tumori*. 2003 Jul-Aug;89(4 Suppl):301-4.
30. Veroux M, Puliatti C, Fiamingo P, Cappello D, et al. Early de novo malignancies after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2004 Apr;36(3):718-20
31. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, et al. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jun;15(6):1582-8.
32. Langer RM, Jaray J, Toth A, Hidvegi M, et al. De novo tumors after kidney transplantation: the Budapest experience. *Transplant Proc*. 2003 Jun;35(4):1396-8
33. Danpanich E, Kasiske BL. Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999 Dec 27;68(12):1859-64.
34. London NJ, Farmery SM, Will EJ, Davison AM, et al. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet*. 1995 Aug 12;346(8972):403-6.
35. Popov Z, Ivanovski O, Kolevski P, Stankov O, et al. De novo malignancies after renal transplantation-a single-center experience in the Balkans. *Transplant Proc*. 2007 Oct;39(8):2589-91
36. al-Sulaiman MH, al-Khader AA. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *Transplant Sci*. 1994 Sep;4(1):46-60.
37. Luengrojanakul P, Vareesangthip K, Chainuvati T, Murata K, et al. Hepatitis C virus infection in patients with chronic liver disease or chronic renal failure and blood donors in Thailand. *J Med Virol*. 1994 Nov; 44(3):287-92.
38. Tremblay F, Fernandes M, Habbab F, deB Edwardes MD, et al. Malignancy after renal transplantation: incidence and role of type of immunosuppression. *Ann Surg Oncol*. 2002 Oct;9(8):785-8
39. Kessler M, Jay N, Molle R, Guillemin F. Excess risk of cancer in renal transplant patients. *Transpl Int*. 2006 Nov;19(11):908-14.
40. Ondrus D, Pribylincova V, Breza J, Bujdak P, et al. The incidence of tumours in renal transplant recipients with long-term immunosuppressive therapy. *Int Urol Nephrol*. 1999;31(4):417-22.

41. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*. 1998 Feb 28;351(9103):623-8.
42. Andres A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Oct;56(1):71-85
43. Arellano F, Krupp P. Malignancies in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporin A. *Br J Rheumatol*. 1993 Mar;32 Suppl 1:72-5.
44. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jul;47(1):1-17; 18-20.
45. Seaman WE, Sleisenger M, Eriksson E, Koo GC. Depletion of natural killer cells in mice by monoclonal antibody to NK-1.1. Reduction in host defense against malignancy without loss of cellular or humoral immunity. *J Immunol*. 1987 Jun 15;138(12):4539-44.
46. Barrett WL, First MR, Aron BS, Penn I. Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer*. 1993 Oct 1;72(7):2186-9
47. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med*. 2002 Feb;8(2):128-35.
48. Lye WC. Successful treatment of Epstein-Barr virus-associated T-cell cutaneous lymphoma in a renal allograft recipient: case report and review of the literature. *Transplant Proc*. 2000 Nov;32(7):1988-9.
49. Sivaraman P, Lye WC. Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoma in solid organ transplant recipients. *Biomed Pharmacother*. 2001 Sep;55(7):366-8
50. Schmidtke J, Wang R, Wu CL, Mauiyyedi S, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder associated with an Epstein-Barr-related virus in cynomolgus monkeys. *Transplantation*. 2002 May 15;73(9):1431-9
51. Lebe C. HHV-8 infection in renal transplantation. *Nephrologie*. 2001;22(6):313-5.
52. Lutz J, Heemann U. Tumours after kidney transplantation. *Curr Opin Urol*. 2003 Mar;13(2):105-9
53. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation*. 1993 Apr;55(4):742-7

54. Hoshida Y, Aozasa K. Malignancies in organ transplant recipients. *Pathol Int.* 2004 Sep;54(9):649-58.
55. Myron Kauffman H, McBride MA, Cherikh WS, et al. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation.* 2002 Aug 15;74(3):358-62.
56. Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann Transplant.* 1997;2(4):14-7.
57. Penn I. Incidence and treatment of neoplasia after transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1993 Nov-Dec;12(6 Pt 2):S328-36.
58. Sheil AG. Patterns of malignancies following renal transplantation. *Transplant Proc.* 1999 Feb-Mar;31(1-2):1263-5.
59. Dreno B, Mansat E, Legoux B, Litoux P. Skin cancers in transplant patients. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1997;27:377-89.
60. Rowe DT, Webber S, Schauer EM, Reyes J, et al. Epstein-Barr virus load monitoring: its role in the prevention and management of post-transplant lymphoproliferative disease. *Transpl Infect Dis.* 2001 Jun;3(2):79-87.
61. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transpl.* 1998;147-58.
62. Cattani P, Capuano M, Graffeo R, Ricci R, et al. Kaposi's sarcoma associated with previous human herpesvirus 8 infection in kidney transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2001 Feb;39(2):506-8.
63. Cathomas G, Tamm M, McGandy CE, Itin PH, et al. Transplantation-associated malignancies: restriction of human herpes virus 8 to Kaposi's sarcoma. *Transplantation.* 1997 Jul 15;64(1):175-8.
64. Zeier M, Hartschuh W, Wiesel M, Lehnert T, et al. Malignancy after renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2002 Jan;39(1):S:5
65. Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol.* 2003 Apr;14(4):520-35
66. Campistol JM, Schena FP. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients--the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 May;22 Suppl 1:i17-22
67. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, et al. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2006 Aug;70(3):523-8



68. Langston CE, Reine NJ. Hyperthyroidism and the kidney. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2006 Feb;21(1):17-21.
69. Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ, Tang WW, et al. The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine(Baltimore).* 1988 May;67(3):187-97.
70. Lin CC, Chen TW, Ng YY, Chou YH, et al. Thyroid dysfunction and nodular goiter in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 1998 Sep-Oct;18(5):516-21.
71. Martin Hernandez T, Torres Cuadro A, Gijon Trigueros A, Lorenzo Carrero J. Hyperthyroidism and hemodialysis. *An Med Interna.* 1995 Aug;12(8):391-2.
72. Miki H, Oshimo K, Inoue H, Kawano M, et al. Thyroid carcinoma in patients with secondary hyperparathyroidism. *J Surg Oncol.* 1992 Mar;49(3):168-71.
73. Miki H, Oshimo K, Inoue H, Kawano M, et al. Thyroid nodules in female uremic patients on maintenance hemodialysis. *J Surg Oncol.* 1993 Dec;54(4):216-8.
74. Kantor AF, Hoover RN, Kinlen LJ, McMullan MR, et al. Cancer in patients receiving long-term dialysis treatment. *Am J Epidemiol.* 1987 Sep;126(3):370-6.
75. O'Leary DP, White HJ. Parathyroidectomy for hyperparathyroidism associated with renal disease. *Ann R Coll Surg Engl.* 1995 Mar;77(2):97-101.
76. Thomas MC, Mathew TH, Russ GR. Changes in thyroxine requirements in patients with hypothyroidism undergoing renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2):354-7.
77. Peces R, Navascues RA, Baltar J, Laures AS, et al. Hyperthyroidism in a renal transplant recipient. *Am J Nephrol.* 1998;18(6):560-1.
78. Tauchmanova L, Carrano R, Musella T, Orio F, et al. Thyroid function and morphology after a successful kidney transplantation. *J Endocrinol Invest.* 2006 Jul-Aug;29(7):625-32
79. Suher M, Koc E, Ensari C, Oztugut SU. Graves' disease in a renal transplant. *J Nephrol.* 2004 Sep-Oct;17(5):736-8
80. Pond F, Serpell JW, Webster A. Thyroid cancer in the renal transplant population: epidemiological study. *ANZ J Surg.* 2005 Mar;75(3):106-9.
81. Kyllönen L, Pukkala E, Eklund B. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transpl Int.* 1994;7 Suppl 1:S350-2.

82. Lebkowska U, Malyszko JS, Malyszko J, Dzieciol J, et al. Thyroid function and incidentalomas in kidney transplant recipients. *Med Sci Monit.* 2003 Feb;9(2):8-11.
83. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Ladenson PW, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goiter: a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jan;87(1):112-7.
84. Datta RV, Petrelli NJ, Ramzy J. Evaluation and management of incidentally discovered thyroid nodules. *Surg Oncol.* 2006 Jul;15(1):33-42.
85. Lansford CD, Teknos TN. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control.* 2006 Apr;13(2):89-98.
86. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med.* 1995 Dec;99(6):642-50.
87. Liska J, Altanerova V, Galbavy S, Stvrtina S, et al. Thyroid tumors: histological classification and genetic factors involved in the development of thyroid cancer. *Endocr Regul.* 2005 Sep;39(3):73-83.
88. DeLellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2006 Dec 15;94(8):662-9.
89. Scheuba C, Kaserer K, Bieglmayer C, Asari R, et al. Medullary thyroid microcarcinoma recommendations for treatment - a single-center experience. *Surgery.* 2007 Dec;142(6):1003-10.
90. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May;87(5):1941-6.
91. Fukunari N. Ultrasonography of thyroid cancer. *Nippon Rinsho.* 2007 Nov;65(11):1997-2002.
92. Cheung YS, Poon CM, Mak SM, Suen MW, et al. Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules--how well are we doing? *Hong Kong Med J.* 2007 Feb;13(1):12-5.
93. Marrazzo A, Casa L, David M, Lo Gerfo D, et al. The role of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules. *Chir Ital.* 2005 Jan-Feb;57(1):65-70.
94. Brooks AD, Shaha AR, DuMornay W, Huvos AG, et al. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section analysis in the surgical management of thyroid tumors. *Ann Surg Oncol.* 2001 Mar;8(2):92-100.

95. Mandell DL, Genden EM, Mechanick JI, Bergman DA, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration and frozen section in nodular thyroid disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 May;124(5):531-6.
96. Duek SD, Goldenberg D, Linn S, Krausz MM, et al. The role of fine-needle aspiration and intraoperative frozen section in the surgical management of solitary thyroid nodules. *Surg Today.* 2002;32(10):857-61.
97. Basolo F, Ugolini C, Proietti A, Iacconi P, et al. Role of frozen section associated with intraoperative cytology in comparison to FNA and FS alone in the management of thyroid nodules. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Aug;33(6):769-75.
98. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006 Feb;16(2):109-42.