

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

**BÖBREK NAKİL HASTALARINDA
PROTEİNÜRİ PREVALANSI
VE NEDENLERİ**

Dr.Senem Ertlav

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Ali Çelik

İZMİR 2010 YILI

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

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

**BÖBREK NAKİL HASTALARINDA
PROTEİNÜRİ PREVALANSI
VE NEDENLERİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr.Senem Ertlav

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Ali Çelik

İZMİR-2010 YILI

Bu araştırmanın kırtasiye masrafları tarafımızca karşılanmıştır.

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. İlkay Şimşek olmak üzere tüm değerli hocalarıma ve tez çalışmamın her aşamasındaki yardım ve katkılarından dolayı tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ali Çelik ve Uzm.Dr.Sibel Ersan'a çok teşekkür ederim.

Sevgili dostlarım, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan ve en yoğun çalıştıkları dönemde bile bana zaman ayırabilen, tezimin istatistik analizlerinde yardımlarını esirgemeyen Dr.Ömür Gökmen Sevindik ve Dr.Oktay Olmuşçelik'e, ne zaman canım sıkılsa derdimi dinleyen, evini bana açan canım arkadaşım Dr.Bilge Müge Gündiken'e, ayrıca arkadaşlarım Ayşe Sevindik, Simge Yılmaz ve Neşe Bucalılar'a yanımda oldukları için teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana her zaman destek olan, uzakta olsalar da her an yanımda olduklarını hissettiren anneme, babama ve canım kardeşim Pınar'a sonsuz kez teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Senem Ertlav

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	7
Kronik böbrek yetmezliği	7
2.1. Tanımı	7
2.2. Kronik böbrek yetmezliğinde tedavi yaklaşımları	9
2.2.1 Hemodiyaliz	9
2.2.2 Periton diyalizi	9
2.2.3 Böbrek nakli	10
2.3. Böbrek naklinde immunoloji	10
2.4. Böbrek naklinde immunosupresif tedavi	12
2.4.1 İndüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar	13
2.4.2 İdame tedavi ve akut rejeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar	15
2.5. Proteinüri	16
2.5.1 Proteinüri tanımı	16
2.5.2 Böbrek nakil hastalarında proteinüri prevalansı ve önemi	17
2.5.3 Böbrek nakil hastalarında proteinüri yapan nedenler	18
2.5.4 Böbrek nakil hastalarında proteinüriye yaklaşım	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	
3.1. Hastalar ve çalışma izlem protokolü	23
3.2. İstatistiksel analizler	23
4. BULGULAR	
4.1. Hastaların Demografik özellikleri	24
4.2. Proteinüri prevalansı	25

4.3. Proteinüri düzeyine göre hastaların demografik özellikleri	25
4.4. Proteinüri düzeyi 300 mg /gün'den fazla olan hastaların KBY nedenleri	26
4.5. Proteinüri düzeyi 300 mg /gün'den az olan hastaların KBY nedenleri	27
4.6. Proteinüri düzeyine göre hastaların biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması	28
4.7. Proteinürisi 300 mg/gün'den fazla olan hastaların kreatinin klirens düzeyleri	31
4.8. Hastaların kullandığı immunosupresif ilaçlar	31
4.9. Proteinüri düzeyine göre ilaç ilişkisi	32
4.10. Hastalarda yeni diabetes mellitus ve hipertansiyon gelişimi	32
4.11. Proteinüriye neden olabilecek enfeksiyonlar açısından sonuçlar	33
5. TARTIŞMA	34
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	36
7. KAYNAKLAR	37

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1: Kronik böbrek yetmezliği evrelemesi	7
Tablo 2: Hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	25
Tablo 3: Proteinüri düzeyine göre gruplarda immunosupresif ilaç dağılımı	31
Tablo 4: Proteinüri gruplarına göre mTOR ve CNİ alan hasta oranları	32
Tablo 5: Proteinüri gruplarına göre HT ve DM gelişimi oranları	32
Şekil 1: Böbrek nakli yapılan hastaların kronik böbrek yetmezliği nedenleri	24
Şekil 2: 24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla proteinürisi olan grupta KBY nedenleri	26
Şekil 3: 24 saatlik idrarda 300 mg'dan az proteinürisi olan grupta KBY nedenleri	27
Şekil 4: 24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla proteinürisi olan grupta proteinüri saptandığında yapılan biyopsi sonuçları	28
Şekil 5: Proteinürisi 1000 mg/gün'den fazla olan grupta proteinüri saptandığında yapılan biyopsi sonuçları	29
Şekil 6: Biyopsi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması	30

KISALTMALAR

ACE: Angiotensin converting enzyme (Anjiyotensin dönüştürücü enzim)

ARB: Angiotensin receptor blocker (Anjiyotensin reseptör blokeri)

BK: Polyoma virüs

C₀: İlaç almadan önceki düzey (çukur düzeyi)

C₂: İlaç alındıktan iki saat sonraki düzey (tepe düzeyi)

CAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi

CCPD: Sürekli cihaz destekli periton diyalizi

CDC: Kompleman bağımlı sitotoksisite

CMV: Sitomegalo virüs

CsA: Siklosporin A

DM: Diyabetes Mellitus

eGFR: Tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı

ELİSA: Enzim bağımlı immunoabsorban değerlendirme

FGF: Fibroblast growth factor (FGF)

FK506: Takrolimus

FSGS: Fokal segmental glomeruloskleroz

GBM: Glomerüler bazal membran

HD: Hemodiyaliz

IFN-alfa: İnterferon-alfa

IL-1: İnterlökin -1

IL-2: İnterlökin -2

IL-3: İnterlökin-3

IL-6: İnterlökin-6

İLA: İnsan lökosit antijen

IgA: İmmünglobulin A

IgG: İmmünglobulin G

IgM: İmmünglobulin M

İMPDH: İnozin monofosfat dehidrogenaz

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

MHC: Major histokompatibilite kompleksleri

mTOR: Mammalian target of rapamycin
MPGN: Membranoproliferatif glomerülo nefrit
MMF: Mikofenolat mofetil
MFA: Mikofenolik asit
OKT3: Muromonab-CD3
PRA: Panel reaktif antikor
PD: Periton diyalizi
BYKT: Böbrek yerine koyma tedavisi
SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
T_c: Sitotoksik T lenfositler
T_h: Yardımcı T lenfositler
TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α

ÖZET

BÖBREK NAKİL HASTALARINDA PROTEİNÜRİ PREVALANSI VE NEDENLERİNİ SAPTAMAK

Dr. Senem Ertlav

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Inciraltı/İZMİR 35340

senem.ertilav@deu.edu.tr

Amaç: Bu çalışmada böbrek nakil hastalarında proteinüri prevalansını ve nedenlerini saptamayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'nda izlenen tüm böbrek nakil hastaları dahil edildi. Retrospektif olarak, poliklinik izlem dosyalarından, hastaların nakil öncesi böbrek hastalığı, donörün özellikleri (yaş, cinsiyet, kadavra-canlı nakil olması) kayıt edildi. Hastanın nakil sonrası üç, altı, dokuz, 12.ay ve izleyen her yıl 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyleri, kreatinin klirensleri tespit edildi. İzlemde gelişen hipertansiyon, diabetes mellitus, enfeksiyon (sitomegalo virüs (CMV) ve polyoma (BK) nefriti) öyküsü kaydedildi. Aldıkları immünsupresif tedaviler ve yapılan böbrek biyopsilerinin tanıları kaydedildi.

Sonuçlar: Çalışmaya 260 böbrek nakil hastası (97'si kadın, ortalama yaş $42,3 \pm 12,3$) dahil edildi. Donörlerin 133'ü kadın ve yaş ortalaması $42,7 \pm 15$ idi. Böbrek nakillerinin 137'si canlıdan, 123'ü kadavradan yapılmıştı. Hastaların izlem süresi ortalama ayı 36 (3-360)'idi. Proteinüri tanımı için eşik değer 300 mg/gün alındı. 300 mg'dan az ve çok olarak gruplar ikiye ayrıldı. 92 hastada (%35,4) 300 mg/gün'den fazla proteinüri saptandı. Hastalarda proteinürinin saptandığı dönem ortalama ayı 24'idi. 300 mg'dan az ve çok proteinürisi olarak ayrılan iki grup arasında yaş, donör özellikleri, kronik böbrek yetmezliği nedenleri arasında anlamlı fark saptanmadı. 300 mg/gün'den fazla proteinürisi olan 92 hastanın 15'ine proteinürinin saptandığı anda biyopsi yapılmıştı. Biyopsi tanıları arasında immunolojik sebepler, yani rejeksiyonlar belirgindi. 300 mg/gün'den az proteinürisi olan 168 hastanın 48'ine biyopsi yapılmıştı. Bu biyopsilerde glomerülonefrit tanısının olmadığı saptandı. Proteinürisi 300 mg'dan fazla olan grupta kreatinin klirens ortalaması $63 \pm 24,10$ mg/dl saptandı. Proteinürisi 300 mg'dan az olan grupta ise $68,70 \pm 18,53$ mg/dl saptandı. Proteinürisi 300 mg'dan

fazla olan grupta 300 mg'dan az olan gruba göre kreatinin klirensinin anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (p:0.04). mTOR inhibitörleri kullanan hasta grubunda ve kalsinörün inhibitörü alan hasta grubunda 300 mg/gün 'den fazla proteinürisi olan hasta oranları benzerdi.

Yorum: Çalışmamızda böbrek nakli hastalarında proteinüri prevalansı % 35,4 olarak bulundu. Proteinüri nedenlerine baktığımızda, biyopsi tanılı proteinüri' nin en sık immunolojik sebeplerden, yani rejeksiyonlardan kaynaklandığı görülmüştür. mTOR grubu ilaç kullanan hastalarda ise, beklenenin tersine proteinüri sıklığı artmamıştır, ancak bu sonuç hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

Anahtar sözcük: Böbrek nakli, proteinüri.

ABSTRACT

PREVALENCE AND THE CAUSES OF PROTEINURIA IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Dr. Senem Ertlav

Department of Internal Medicine, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine

Department of Internal Medicine, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine

İnciraltı/İZMİR 35340

senem.ertilav@deu.edu.tr

Objectives: In this study our purpose was to determine the proteinuria prevalence and its causes in kidney transplant recipients.

Materials and Methods: All kidney transplant recipients, followed by Nephrology Division of the Department of Internal Medicine in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine were included in this study. The etiology of chronic kidney disease and the donor characteristics (age, sex, and cadaver/live-donor) were obtained from outpatient follow-up records. Proteinuria levels, assessed by 24-hour urine collection, and creatinine clearances recorded at 3, 6, 9, 12-Months and, annually thereafter, following the transplantation. Newly onset hypertension, diabetes mellitus and the infections (cytomegalovirus (CMV) and polyoma (BK) virus nephritis) were recorded. Immunosuppressive treatments and the renal biopsies, applied during the follow up period, were also noted.

Results: A total of 260 kidney transplant recipients (97 female, mean age 42,3±12,3) were included and evaluated. Mean age of donors was 42,7±15 years. Of the donors, 133 were female. 137 of all kidney transplantations were from live-donor. Median follow-up period was 36 months (3-360). Overt proteinuria was defined as more than 300 mg daily excretion. According to the definition, overt proteinuria was detected in 92 patients (35,4%). Median time to overt proteinuria was 24 months. There was no significant difference between the groups with or without overt proteinuria in respect to age, sex, donor characteristics and the etiology of the chronic kidney disease. In patients with overt proteinuria, 15 biopsies were obtained contemporary with the proteinuria. No significant difference was found in respect to pathological diagnosis. Of patients with a proteinuria below 300 mg/day, 48 had undergone biopsy. None of

the patients with a proteinuria below 300 mg/day appeared to have glomerulonephritis. Mean creatinine clearance was significantly higher in the patients with less than 300 mg/day proteinuria compared with the patients who had overt proteinuria ($68,70 \pm 18,53$ mg/dl, $63 \pm 24,10$ mg/dl, $p=0,04$) The level of proteinuria was found to be higher among patients receiving mTOR inhibitors compared to those receiving calcineurin inhibitors; however, this was not statistically significant ($p=0.4$).

Conclusion: The prevalence of proteinuria was found to be 35,4%. The immunologic events, like all kinds of rejections, were the most common cause of overt proteinuria. However using mTOR inhibitors were not related with increased frequency of overt proteinuria. This can be related with the small size of the evaluated patient population.

Key Words: Kidney Transplant, Proteinuria

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliği hastaları için en iyi tedavi seçeneğidir. Başarılı bir böbrek nakli hastanın hem sağ kalım süresinde, hem de yaşam kalitesinde önemli düzelmeler sağlar.

Sağlıklı bireylerde bile, proteinüride artış olması böbrek hasarının ilerlemesiyle birebir ilişkili ve kardiovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür [1]. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda böbrek nakil hastalarında saptanan inatçı proteinürinin, böbrek fonksiyonlarının azalmasında, hasta sağ kalımında ve nakil böbrek sağ kalımında önemli bir prediktif faktör olduğu, ayrıca proteinürinin; glomerüler filtrasyon hızından (GFR) ve glomerüler patolojiden bağımsız olarak böbrek sağ kalımını azalttığı da gösterilmiştir [2].

Nakil böbrek sağ kalımını, proteinüri dışında birçok faktör etkilemektedir. Bunlar nakil öncesi vericinin özellikleri, hipertansiyon (HT) ve diabetes mellitus (DM) varlığı, alıcının yaşı, doku uyumu gibi özelliklerdir. Çalışmalar, proteinüri miktarının artışı ile sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliği, ve serum kreatinin değerlerinde yükselme arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir [2].

Böbrek nakli hastalarında proteinüri için eşik değer tanımlanmadığından, böbrek nakli sonrası proteinüri prevalansını değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Buna rağmen proteinüri prevalansı ilk bir yıl için ortalama %15-30 oranında bildirilmiştir [3].

Böbrek nakli sonrası görülen proteinüri nakilden sonra birkaç ay devam edip düzelebileceği gibi, bazı nedenlerden dolayı sürekli devam edebilir. Yapılan çalışmalarda hastada nakil öncesi olan proteinürinin genellikle nakil sonrası ilk birkaç ayda düzeldiği, ancak nakil sonrası inatçı düzeyde (1500 mg'dan fazla) devam eden veya 500 mg'dan fazla artış gösteren proteinürinin ise nakil böbrekten geldiği gösterilmiştir [4].

Nakil sonrası inatçı düzeyde devam eden proteinürinin belli başlı nedenleri vardır. Bunlardan en önemlileri, kronik allograft nefropatisi, de nova glomerulonefritler, nakil öncesi böbrek hastalığının nüksü ve kullanılan ilaçlar olarak sayılabilir [5].

Nüks gelişim sıklığında, nakil öncesi hastalığın tipi önemlidir. En sık fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)(%40-50) ve Tip 2 membranoproliferatif glomerulonefrit (MPNG)(%80-100) de görülmektedir.

Kronik allograft nefropatisinden korunmak için hastalarda kalsinörin inhibitörlerinden sirolimusa geçilebilmektedir. Ancak kronik allograft nefropatisi olan hastalarda kalsinörin inhibitörü tedavisi kesilip, sirolimus'a geçilmesinden sonrada proteinüri geliştiği saptanmıştır [6]. Daha sonra yapılan çalışmalarda kronik allograft nefropatisi gelişmemiş olsa da sirolimus'a geçiş sonrası yüksek miktarda proteinüri olabileceği görülmüştür [7, 8].

Bu çalışmada proteinürinin yönetiminin ve tedavisinin daha iyi yapılabilmesi için, böbrek nakil hastalarında proteinüri prevalansını ve nedenlerini saptamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1 Kronik böbrek yetmezliği Tanımı

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) temelde yatan böbrek hastalığının nedeninden bağımsız olarak üç aydan uzun süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dk/1,73m² nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır [9]. 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF) tarafından KBY tanımı ve evrelemesine ilişkin K/DOQ1 (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) kılavuzu yayınlanmıştır. Bu kılavuz 2004 yılında Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) tartışma konferansında yeniden düzenlenmiştir. K/DOQ1 kılavuzlarına göre KBY'nin evreleri ve bu evrelerdeki klinik yaklaşım Tablo-1 de özetlenmiştir.

Tablo 1: K/DOQI klavuzuna göre Kronik Böbrek Yetmezliği Evrelemesi

KBY EVRESİ	KBY TANIM	GFR (ml/dak)	SINIFLANDIRMA	KLİNİK YAKLAŞIM
1	Yüksek/normal GFR' li böbrek hasarı	≥90	Albuminüri / proteinüri hematüri	Tarama, KBY riskinin azaltılması
2	Hafif düzeyde azalmış GFR' li böbrek hasarı	60-89	Albuminüri / proteinüri hematüri	İlerleme hızının tahmin edilmesi
3	Orta düzeyde azalmış GFR' li böbrek hasarı	30-59	Kronik böbrek yetmezliği	Komplikasyonların tanımı ve tedavisi
4	Şiddetli düzeyde azalmış GFR	15-29	Kronik-geç böbrek yetmezliği	Böbrek yerine koyma tedavisi hazırlık
5	Böbrek yetmezliği	<15	Son dönem böbrek yetmezliği, üremi	Böbrek yerine koyma tedavisi

Kronik böbrek hastalığı ve buna bağlı gelişen son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ülkemizde ve dünyada giderek artmaktadır [10]. Türk Nefroloji Derneği (TND) 'nin Türkiye'de erişkin yaş grubunda Kronik Böbrek hastalığı prevalansını belirlemek için yaptığı CREDİT çalışmasının 2009 yılında yayınlanan ön raporunda KBY prevalansı; %17.6 olarak bildirilmiştir [11]. Yani her altı kişiden bir tanesinin Kronik Böbrek hastası olduğu bildirilmiştir. Bu hastalardan; %0.15 hasta evre 5, %0.27 hasta evre 4, %4,67 hasta evre 3, %5,15 hasta evre 2, %5,4 hasta evre 1 KBY olarak tanımlanmıştır [11]. Yine TND' nin 2009 yılı kayıt sistemi raporunda; Türkiye'de KBY etiyojisinde; birinci sırada diabetes mellitus (%27,9), ikinci sırada hipertansiyon (%26,4) ve üçüncü sırada glomerüler hastalıklar (%8,7) yer almaktadır [11].

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ise böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak böbrek yerine koyma (renal replasman) tedavilerinin uygulandığı klinik bir tablodur [12].

Akut böbrek hasarı sonrası, böbrek işlevleri tekrar kazanılabilir, ancak böbreğin kronik hastalıklarının %90'ından fazlası SDBY ile sonuçlanır. Son döneme gidişi etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar yaş, altta yatan böbrek hastalığının nedeni, aile öyküsü, etnik köken ve ırk, proteinüri, cinsiyet, alkol ve uyuşturucu bağımlılığı, analjezik kullanımı, düşük sosyo ekonomik düzey, sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon, aneminin varlığı ve şiddeti gibi faktörlerdir.

Kronik böbrek yetmezliğinin patofizyolojisinde birçok mekanizma rol oynar. Başlangıçta hasarlı nefronlara yanıt olarak sağlam nefronlarda işlev artışı ve hipertrofi gelişir. Glomeruler kapiller basıncın ve plazma kan akımının artışı sonucu glomeruler hiperfiltrasyon oluşur. Tüm bu değişiklikler skleroza zemin hazırlar ve altta yatan hastalıktan bağımsız olarak glomerüler skleroza neden olur. Glomerül sklerozunda belirli evreler tespit edilmiştir. İlk evrede endotel hasarı ve inflamasyon gelişir. İkinci evrede mezenşial proliferasyon olur. Bunu glomeruler skleroz ve fibrozis takip eder. Sağlam kalan nefronlarda gerçekleşen bu patolojik yol altta yatan hastalık düzelse de devam eder.

Hayati risk oluşturan üremiden korunmak için böbrek yerine koyma tedavilerinden (BYKT) birini uygulamak gerekmektedir. Günümüzde uygulanan BYKT' leri hemodiyaliz, periton diyalizi veya böbrek naklidir. Böbrek nakli, SDBY de

olan hastalar için en iyi tedavi yöntemidir. Çünkü yeterli diyaliz alan hastalarda bile ilerleyici kardiovasküler hastalık, periferik ve otonom nöropati, kemik hastalığı, seksüel işlev bozukluğu yaygındır. Günümüzde en etkili hemodiyaliz uygulamaları bile, iyi işlev gören normal iki böbreğin başardığı küçük molekül ağırlıklı solüt atılımının sadece %10-12 'sini sağlayabildiğinden, bunlar diyaliz hastalarında beklenen bulgulardır.

NKF-DOQI tarafından yayınlanan kılavuzlarda, KBY hastalarına ve ailelerine, evre IV KBY döneminde (glomerüler filtrasyon oranı 30ml/dk/1,73m²'nin altına inmesi) tedavi seçeneklerinin anlatılmasını, hastanın tercihine göre hazırlıkların yapılmasını önermektedir. Evre V (glomerüler filtrasyon oranı 15ml/dk/1,73m² nin altına inmesi) KBY'de ise kar zarar hesabı yaparak BYKT' ne başlama zamanının belirlenmesi önerilmektedir [13, 14].

Türk Nefroloji Derneğinin 2009 yılı kayıt raporuna göre, 52827 hasta SDBY nedeniyle BYKT almaktadır. Bunların %74,9'una (40264 hasta) hemodiyaliz, %9,6'sına (5774 hastada) periton diyalizi uygulandığı, %14,4'ünde böbrek nakli yapıldığı bildirilmektedir [11].

2.2 KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI:

2.2.1 Hemodiyaliz:

Tüm dünyada SDBY'nin tedavisi için önde gelen teknik, hemodiyaliz (HD) dir. HD uygulama süresi 2.5-5 saat arasında değişmekte olup, haftada üç kez uygulanmaktadır. HD sırasında solütler, ekstrakorporeal bir devre içinde dolaşan kandan, diyalizör veya yapay böbrek içindeki yarı geçirgen bir membran vasıtasıyla difüzyonla arıtılırlar.

2.2.2 Periton diyalizi:

Peritonun, sıvı ve solüt geçirgenlik özelliklerinin endojen bir diyaliz membranı olarak kullanıldığı diyaliz yöntemidir. Sürekli ayaktan periton diyalizi (CAPD) yada sürekli alet destekli periton diyalizi (CCPD) olarak yapılır. Silastik yapıda olan peritoneal diyaliz katateri, karın duvarından geçirilerek periton boşluğuna yerleştirilir. 1500-3000 ml arasında özel bir periton diyaliz sıvısı, yerçekimi etkisinde akım ile

belirli süre kalmak üzere karın boşluğuna verilir. Periton yarı geçirgen diyaliz membranı işlevi görür ve solüt yükün hücre dışı sıvıdan difüzyonla periton boşluğuna geçmesine izin verir. Periton diyalizi (PD), hemodiyalizle karşılaştırıldığında düşük molekül ağırlıklı solütlerin geçişinde daha az etkiliyken, yüksek molekül ağırlıklı solütler için daha etkili bir yöntemdir .

2.2.3 Böbrek nakli:

SDBY'nin en başarılı tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Böbrek nakli hastalarda hem yaşam süresini, hem de yaşam kalitesini artırmaktadır. Böbrek nakli ile bir yıllık hasta sağ kalım oranı % 90-98, beş yıllık hasta sağ kalım oranı ise % 80-90 dur. 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 [15]. Ayrıca yapılan araştırmalar gösterilmiştir ki, ülkemizde ilk 1 yıl içinde böbrek naklinin maliyeti diyaliz maliyetine yakınsa, ancak daha sonraki yıllarda bu maliyet giderek azalmaktadır ve % 50 daha ucuz olmaktadır [16].

Böbrek naklinde giderek artan başarıda en önemli etken yeni geliştirilen immunosupresif ilaçlardır. İmmunosupresif ilaçlar dışında başarıyı etkileyen faktörler arasında alıcının yaşı, vericinin yaşı, donörün kadavra veya canlı oluşu, HLA uyumu, kan grubu uyumu, soğuk iske mi zamanı, altta yatan hastalık sayılabilir.

2.3 Böbrek naklinde immünoloji: Bağışıklık sisteminin görevi kendinden olmayanı fark etmek ve patojen olarak algılamak, kendine ait olan hücre ve proteinleri ise tanımadır (tolerans). Yabancı antijenler, immün cevaba neden olurlar. Böbrek naklinde en önemli immunolojik engeller şunlardır; major histokompatibilite kompleksleri (MHC), minör histokompatibilite kompleksleri, ABO kan grubu antijenleri, monosit endotelial hücre antijenleridir [17].

ABO kan grubu antijenleri tüm hücrelerde temsil edilir ve kendisinde olmayan antijene karşı hiperakut rejeksiyon geliştirirler. Böbrek naklinde ABO kan uyumu, kan

naklindeki gibidir. O genel verici, AB genel alıcıdır. Uyumsuz nakillerde hiperakut rejeksiyon gelişir.

MHC genleri insanlarda 6. kromozomun uzun kolunda yer alır ve bu genler kendinden olanı olmayanı tanımlama ile görevlidirler. T lenfositlerin antijeni tanınması için bu antijenin MHC geni ile kompleks oluşturması gereklidir. MHC genleri üç gruba ayrılır:

Sınıf I MHC: peptid yapıdaki antijenlerin sitotoksik T hücrelerine (T_c) sunumunda görev alır. İnsanda A, B, C genlerini kodlarlar.

Sınıf II MHC: antijen sunan hücrelerce (makrofajlar, dentritik hücreler, B hücreleri) ifade edilen glikoproteinlerdir. İşlenmiş antijenik yapıdaki peptidlerin yardımcı T lenfositlere (T_h) sunumunda görevlidirler. DR, DP, DQ bölgeleriyle kodlanırlar.

Sınıf III MHC: kompleman sisteminin bazı ürünleri, tümör nekrozis faktör ve ısı şok proteinlerini kodlarlar.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda anlaşılmıştır ki en önemli uyum DR ve B genleri arasındaki uyumdur. Özellikle DR uyumsuzluğu uzun dönemde organ sağ kalımında etkili olmaktadır. İnsan lökosit antijen (İLA) uyumu araştırılırken A, B, DR lokuslarında; biri anneden, diğeri babadan gelen altı antijenin fenotipi değerlendirilir. Vericinin alıcıdan farklı olan İLA sayısı uyumsuzluk oranı olarak belirtilir. Kadavra organ nakillerinde bu uyum daha da önemlidir. Çünkü canlı vericide soğuk iskemi zamanı gibi diğerk nakledilen böbrek (greft) sağ kalımını etkileyen faktörler en aza indirgenmektedir.

Nakil öncesi anti-İLA'larını belirlemek için çapraz karşılaştırma testi yapılmalıdır [18]. Yalancı pozitif karşılaştırma sonuçları alınabilir. Bu özellikle otoimmün hastalığı olan ve dolaşımda Immünglobulin M (IgM) sınıfına ait otoantijen-antikor bulunanlarda görülür. Ancak bunlar akut rejeksiyona çoğunlukla katkıda bulunmazlar.

Anti-İLA antikorları alıcı serumunun, kan vericilerinden alınan lenfositlere, kompleman bağımlı sitotoksisite (CDC) testinde verdikleri reaksiyona göre değerlendirilirler [19]. CDC dışında duyarlılığı daha fazla olan; enzim bağımlı immunoabsorban değerlendirme (ELİSA) veya akım sitometri testide kullanılmaktadır.

Böbrek naklinden sonra grefte karşı immün cevap baskılanmalıdır, eğer immünosupresyon yapılamazsa, vücut yabancı antijenlere karşı immün mekanizmayı

devreye sokar ve nakledilen böbrekte rejeksiyon olur. Rejeksiyon hiperakut, akut, kronik olarak sınıflandırılır.

Hiperakut rejeksiyon: Bu rejeksiyonun nedeni alıcıda nakil öncesi oluşmuş sitotoksik anti-İLA sınıf I veya anti-ABO kan grubu antikorlarının bulunmasıdır. Nakledilen organın damarlarındaki vasküler klemplerin alınmasından sonraki ilk birkaç dakikadan birkaç saate kadar olan sürede gelişir. Bu antikorlar nakledilen organın arteriyollerinin endotel yüzeyine yapışarak ve komplemanları aktive ederek, greft damarlarının trombozu ve tıkanmasını da içeren şiddetli damar hasarına neden olurlar. Genellikle bu reaksiyon greft kaybı ile sonuçlanır. Nakil öncesi sitotoksik antikorların nakil öncesi çapraz karşılaştırma ile belirlenmesi sonucu büyük oranda engellenebilen bir reaksiyondur.

Akut rejeksiyon: %90 hücre aracılığında, %10 humoral immün yanıt ile oluşur. Humoral oluşan reaksiyonun tedavisi daha zordur. Rejeksiyon nakil sonrası birkaç gün ile birkaç hafta içinde ortaya çıkar. İmmünoşüpresif tedavi dozu artırılarak akut reddi geri döndürmek mümkündür. Biyopside greft dokusunun interstisyumunda bol lenfosit infiltrasyonu ve ödem vardır.

Kronik rejeksiyon: Aylardan yıllara kadar uzayan süren içinde yavaş yavaş gelişmekte ve giderek artan böbrek işlev kaybına götürmektedir. Temelinde hem immün, hemde immün olmayan mekanizmalar yer alır. Glomeruler skleroz, tübüler atrofi, glomeruler bazal membran yırtılması ve interstisyel fibrozis ile karakterizedir [20].

2.4 Böbrek naklinde immünoşüpresif tedavi:

Organ naklinde kullanılan çok sayıda immünoşüpresif ajan vardır. İlaçların tek başına kullanımları toksik etkilere neden olmaktadır. Farklı grup ilaçların birlikte kullanımları hem immünoşüpresif etkilerini arttırmakta, hem de doz azaltımını kolaylaştırarak toksik etkileri azaltmaktadır. Böylece nakil böbrek sağ kalımı ve hasta yaşam kalitesinde artış olmaktadır.

İmmünoşüpresif ilaçlar kullanım amaçlarına göre üç gruba ayrılır. Bunlar; 1)-indüksiyon tedavisi, 2)-idame tedavisi, ve 3)-akut rejeksiyon tedavisidir.

Bu amaçlarla kullanılan ilaçlar şunlardır;

- 1- Kortikosteroidler; prednizolon, metilprednizolon
- 2- Kalsinörin inhibitörleri; siklosporin, tacrolimus
- 3- Antiproliferatif ajanlar; azatiyoprin, mikofenolat mofetil, mikofenalat sodyum
- 4- mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörleri; sirolimus, everolimus
- 5- Antikorlar; poliklonal antikorlar (anti timosit globulini, anti lenfosit globulin), monoklonal antikorlar (muromonab-CD3, daklizumab, basiliksimab) [21]

2.4.1 İndüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar:

Nakil sonrası ilk bir-iki haftalık süreçte kullanılan güçlü immünosupresif etkileri olan ajanlardır. Bu dönemde monoklonal ve poliklonal antikorlar kullanılır. Anti-timosit globulin, anti lenfosit globulin, muromonab-CD3, daklizumab ve basiliksimab bu grup ilaçlardır [22].

Poliklonal antikorlar:

Anti-timosit globulin: At veya tavşandan elde edilirler. Lenfositler özellikle de T lenfositlerin yüzey antijenleri bu antikorlar tarafından maskelenebilmekte, hücreler ya eritilerek yok edilmekte veya retikuloendotelyal sistem aracılığıyla dolaşımdan temizlenmektedir. Lenfosit sayısını (özellikle T lenfositleri) baskırlar. Lenfosit ve trombosit sayısını doz azaltılmasını gerektirecek kadar azaltabilirler. Şiddetli ilk doz reaksiyonu sık görülmemekle birlikte nadirde olsa anafilaksi riski taşıdığı için hasta monitörize edilerek tedaviyi verilmelidir [23].

Monoklonal antikorlar:

Muromonab-CD3 (OKT3): İmmunglobulin G yapısında bir antikordur. T hücrelerinin bir parçası olan CD3 molekülünün 20 kd.luk alt ünitesine bağlanarak T hücreleri ile etkileşime girer. Bu etkileşimle aktivasyonunu yitiren CD3, T hücre reseptörünün hücre yüzeyinden kaybolmasına neden olur. Reseptörünü kaybeden T hücre etkisiz hale gelmekte ve bir saat içinde opsonize edilerek retikuloendotelyal sistem tarafından dolaşımdan temizlenmektedir. Ayrıca OKT3 naturel killer T hücrelerinin de işlevini bozar.CD3 reseptörü dışında, T hücrelerinin diğer yüzey belirteçlerini de (CD4, CD8, CD11) azaltır. İlk uygulama sırasında ciddi allerjik reaksiyonlar görülebilir [24] .

Basiliximab ve Daklizumab: Anti-CD25 antikorları olup T lenfositlerdeki interlökin-2 reseptörlerinin alfa zincirini hedef alırlar. Aktif T lenfositleri üzerinde ki CD25 reseptörüne spesifik olarak yüksek afinite ile bağlanırlar. T hücre proliferasyonu için sinyal görevi gören, interlökin-2'nin bağlanmasını engellerler. Rekombinant olarak geliştirilmiş olup, insancillaştırılmış monoklonal antikorlardır. Yarı ömürleri uzundur. İlk doz reaksiyonu [24] ve miyelosupresyon yapmazlar [25].

2.4.2 İdame tedavisinde ve akut rejeksiyonda kullanılan ilaçlar:

Kortikosteroidler: Yeni immunsupresiflere rağmen halen steroidler indüksiyon, idame ve rejeksiyon tedavisinde önemli yer tutmaktadır. B ve T lenfositler, endotelial hücreler ve makrofajlar üzerindeki etkileriyle bağışıklığı baskırlar. Interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-3 (IL-3), interlökin-6 (IL-6) ve interferon-alfa (IFN-alfa) transkripsiyonunu engellerler. Nakilden sonra ilk üç-beş gün IV veya PO yüksek dozlarda, günler veya haftalar içinde giderek azalan dozlarda devam edilir. İdame tedavisinde günlük sabit, düşük dozlarda veya gün aşırı olmak üzere farklı şekilde kullanılmaktadır. Etkili olmalarına rağmen yan etki profilleride oldukça geniştir. Osteoporoz, hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci, aseptik nekroz ve Cushingoid görünüm bunlardan bazılarıdır [26].

Siklosporin (CsA): Siklofilin denilen spesifik T hücre yüzey reseptörlerine bağlanır ve hücre içinde girerek aktive olurlar. Hücre içi kalsiyum kullanımını, dolayısıyla kalsinörin denilen enzimi bloke ederler. Böylece IL-2 yapım ve sekresyonu inhibe olur. Sonuçta T hücrelerin olgunlaşmasını ve aktivasyonunu durdururlar [27]. Farmakokinetik özelliklerinden dolayı kişisel farklılıklar gösterir. Bu nedenle kan düzey takibi yapılır. Daha önce çukur düzeyi (C_0 -ilaç almadan önceki) ölçülürken son yıllarda ilaç alındıktan iki saat sonraki düzey (C_2) takibi yapılmaktadır. En sık görülen yan etkileri; nefrotoksite, kılınma, gingival hipertrofi, hipertansiyon, hiperlipidemi, hepatotoksite, malignite gelişimi, nörotoksite [28].

Takrolimus (FK506): T lenfosit aktivasyonunu ve IL-2 sentez inhibitörüdür. Kalsinörin'i siklosporine oranla daha güçlü inhibe ederler [29]. Dozu kan düzeyi ölçülerek belirlenir. İlaç alınmadan önceki kan düzeyine bakılır. Nefrotoksite, nörotoksite,

diyare (siklosporine oranla daha sık), diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon yapar. Polyoma nefropatisine siklosporine oranla daha sık neden olur.

Azatiyoprin: İnozin monofosfat dehidrogenaz enzimini baskılayarak adenozin monofosfat sentezini bozar. Klonal genişlemede mitozun farklı dönemlerinde DNA sentezini bozar. Doz bağımlı olarak kemik iliği supresyonu yapar. Diğer yan etkileri arasında kolestatik hepatit, karaciğer yetmezliği, skuamöz ve bazal hücreli cilt kanseri gelişimi, hipersensitivite (nadiren) sayılabilir. Kan düzeyi takibi yapılmaz ve yan etkilerine göre doz ayarlaması yapılır [21].

Mikofenolat mofetil/mikofenolik asit (MMF/MFA): MMF'in aktif formu olan MFA inozin monofosfat dehidrogenaz (İMPDH) enziminin selektif ve geri dönüşümlü inhibitörüdür. İMPDH de nova pürin sentezinde hız kısıtlayıcı enzimdir. T ve B hücre proliferasyonunu, antikor yapımını bloker ederler ve sitotoksik T hücre oluşumunu engellerler. En sık görülen yan etkileri lökopeni, diyare, enfeksiyonlardır [30]. Yüksek dozda kullanımı CMV enfeksiyonu riskini artırır. Yapılan araştırmalarda azotiprine göre MMF, akut hücresel rejeksiyondaki azalmadan bağımsız olarak kronik allogreft rejeksiyon oranını %27 azalttığı gösterilmiştir [31]. Bunun MMF' in selektif anti-proliferatif ve anti-adezyon etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir [32].

mTOR inhibitörleri:

a. Sirolimus (rapamune): Takrolimus ile yapısal benzerliği olan bir makrolid antibiyotiktir olarak bilinir. mTOR; T ve B lenfositlerin çoğalması ve antikor üretiminde önemli rol oynar. FK bağlayıcı proteine ve daha sonra bu kompleks de mTOR proteinine bağlanır. Sirolimus, mTOR aktivasyonu engelleyip T hücre çoğalmasını durdururlar [33] . İlaç dozu kan düzeyine göre ayarlanır. En sık yan etkiler hiperlipidemi, lökopeni, trombositopeni, diyare, yara iyileşmesinde gecikmedir.

b. Everolimus: T lenfositlerin aktivitesini bloker ederler. Ayrıca fibroblast growth factor (FGF) 'yi inhibe ederler. Yan etkileri sirolimus ile benzerdir. 12 saatlik aralarla izlenerek dozu ayarlanır.

2.5 Proteinüri:

2.5.1 Proteinürinin tanımı:

İdrardaki protein miktarının belirlenmesi böbrek hastalıklarının tanısında, tedavi etkinliğini belirlemede ve prognozu değerlendirmede önemlidir. Sağlıklı insanda idrarda 150 mg/gün'ü geçmeyen proteinüri görülebilir. Böbrek fonksiyonları normal olan bir kişide glomerüllerden düşük molekül ağırlıklı proteinler az miktarda filtre olurlar. Bunların önemli bölümü proksimal tübüllerden geri emilir. Tübüllerin kapasitesini aşarsa idrarda proteinüri görülecektir. Normalde idrarda saptanan proteinleri; albumin (<30mg/gün), henle kulpunun çıkan kalın kolunda üretilen Tamm-Horsfall proteini, beta 2 mikroglobulin, alfa 1 mikroglobulin ve retinol bağlayan globulin gibi düşük molekül ağırlıklı proteinler oluşturur. Glomerüler bazal membran (GBM)'nin ultrafiltrasyon kapasitesi yüksektir. Büyük molekül ağırlıklı solutler bu membrandan geçemez. Solütlerin geçişi molekül ağırlıklarına, yüklerine, konfigürasyonlarına göre değişir. Endotel hücrelerinin arasında bulunan 375-400 angstrom büyüklüğündeki pencerelerden moleküllerin geçişi sağlanır. Bu geçiş molekülün büyüklüğü ile ters orantılı olarak gerçekleşir. Glomeruler bazal membrandaki heparan sülfat, proteoglikanlar nedeniyle negatif yük taşır ve negatif yüklü moleküllerin geçişi sınırlanmış olur [34].

Proteinüri; selektif ve selektif olmayan proteinüri olarak da gruplandırılabilir. Selektivite; immünglobulin G (IgG) klirensinin albumin klirensine oranından veya IgG klirensinin transferin klirensine oranından hesaplanır. Bu oran 0.15'den küçükse selektif proteinüriden söz edilir. Selektivite <%15 ise yüksek selektif, %15-30 ise orta selektif, >%30 ise selektif olmayan proteinüri denir [34]. Örneğin minimal değişiklik hastalığında selektif proteinüri, proliferatif glomerulonefritlerde ise selektif olmayan proteinüri görülür. Proteinüri oluşma mekanizmalarına göre üçe ayrılır. Bunlar; 1)- Glomerüler proteinüri, 2)-Tubuler proteinüri, 3)-Taşma proteinüri' si olarak tanımlanırlar.

1. *Glomerüler proteinüri:* Makromoleküllerin glomerüler duvardan fazla miktarda filtre olması nedeniyle görülür. Proteinüri genelde 1000 mg/gün'den daha fazla düzeydedir. Ortostatik proteinüri gibi bir nedene bağlı olabileceği gibi, glomerüler bir hastalığa bağlıda olabilir. İdrarda saptanabilecek eritrosit silendirleri, hematüri ve lipidüri glomeruler hastalıkları ön planda düşündürür.

2. *Tubuler proteinüri*: Düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (beta 2 mikroglobulin, aminoasitler, retinol bağlayıcı protein, immunglobulin ve hafif zincir proteinleri) atılmasıyla oluşur. Normalde bu moleküller filtre edildikten sonra tamama yakın geri emilirler. Ancak tubuler bir hasar var ise bu geri emilim bozulacaktır ve idrar da bu moleküller saptanacaktır. Genelde 24 saatlik idrarda 1000 mg'dan az proteinüriye neden olurlar.

3. *Taşma proteinürisi*: Nefronun geri emme kapasitesini aşacak dereceden daha çok miktarda düşük molekül ağırlıklı protein üretilmesine ve filtre edilmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Multipl myelom, benign monoklonal gammapati, myoglobulinüri gibi nedenlerle oluşur.

İdrarda proteinüriyi saptamak için 24 saatlik idrarda protein, spot idrarda protein kreatinin oranı veya spot idrarda albumin kreatinin oranı bakılabilir.

2.5.2 Böbrek nakil hastalarında proteinüri prevalansı ve önemi:

Böbrek nakli yapılan hastalarda proteinüri için eşik değer tanımlanmadığı için yapılan çalışmalarda bildirilen proteinüri prevalanslar çok farklıdır. Eşik değer 2000 mg/gün alındığında proteinüri prevalansı %12.1-13.7 [5, 35, 36], 1000 mg/gün alındığında %7.5-40 [1, 37-42], 500 mg/gün alındığında %13.2-36.4 [35, 37, 43], 300 mg/gün alındığında ise %34,3 [44] bildirilmiştir. Tüm bu çalışmaların sonunda ilk bir yıl için proteinüri prevalansı ortalama %15-30 oranında olduğu saptanmıştır. Eşik değer ne olursa olsun böbrek nakli hastalarında proteinüri prevalansının yüksek olduğu görülmektedir.

Böbrek nakil hastalarında proteinürinin böbrek fonksiyonlarının bozulmasında önemli bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır [2]. Amer ve arkadaşlarının yaptığı, böbrek nakli sonrası proteinürisi olan 276 hastanın alındığı çalışmada proteinürinin glomeruler patolojiden ve glomeruler filtrasyon hızından bağımsız olarak böbrek sağ kalımını azalttığı görülmüştür [43].

Fernandez ve arkadaşlarının yaptığı ve 3365 böbrek nakil hastasının alındığı retrospektif çalışmada proteinürisi olan hastalarda nakil böbrek kaybı için rölatif riskin 2.5-3.5 kat, hasta kaybı için rölatif riskin iki kat arttığı saptanmıştır [1].

Sancho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 337 böbrek nakil hastası, proteinürisi 500 mg/gün'den fazla olanlar ve 500 mg/gün'den az olanlar olarak iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Beş yıllık izlem sonunda proteinürisi 500 mg/gün'den fazla olan grupta nakil böbrek sağ kalımı %69, 500 mg/gün'den az olan grupta ise %93 saptanmıştır [2] .

Fernandez ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada altı aydan uzun süreli 500 mg/gün'den fazla proteinürisi olan ve olmayan 532 hasta incelenmiştir. Bu çalışmada proteinürisi olan grupta kardiovasküler hastalık riski dört kat, nakil böbrek kaybı riski dört kat, hasta kaybı riski iki kat artmış olarak bulunmuştur [35].

Park ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada beş yıllık nakil böbrek sağ kalımı 1000 mg/gün'den fazla proteinürisi olan grupta %69, proteinürisi olmayan grupta %84 bulunmuştur [41].

Nakil böbrek sağ kalımını proteinüri dışında birçok faktör etkilemektedir. Bunlar hipertansiyon ve diyabetin varlığı, nakil öncesi böbrek fonksiyonları, alıcının yaşı, donör doku uyumu gibi faktörlerdir. Amer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada proteinüri miktarının artışı ile sistolik, diastolik kan basıncı yüksekliği ve serum kreatinin değerlerinde yükselme arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [43, 44].

2.5.3 Böbrek nakil hastalarında proteinüri yapan nedenler:

Böbrek nakli sonrası erken dönemde düşük miktarda proteinüri yapan birçok neden vardır. Vericinin yaşı, soğuk iskemi süresi, beyin ölümü nedeni, nakil öncesi böbrek hastalığının tipi, iskemik reperfüzyon hasarının derecesi gibi nedenler nakil sonrası erken dönemde görülen proteinüri ile ilişkilidir [38]. Böbrek nakli sonrası görülen inatçı proteinüri başlıca dört nedene bağlıdır [5]. Bunlar;

- 1-Kronik allograft nefropatisi (%60)
- 2-De nova glomerulonefritler (%10)
- 3-Nakil öncesi hastalığın nüksü (%15)
- 4-İlaçlar

1. *Kronik allograft nefropatisi:* Nakil sonrası geç dönemin (en az altı ay) komplikasyonudur. Yavaş ve sinsi seyirlidir. Yapılan böbrek biyopsilerinde kronik

böbrek parankim hasarı saptanmaktadır. Sıklıkla proteinüri ve hipertansiyon ile birlikte. İmmünolojik nedenler (Kronik rejeksiyon) ve immünolojik olmayan nedenler (kalsinörin inhibitör toksitesi, iskemik zararlanma, HT) olarak sınıflanmaktadır.

2. *De nova glomerulonefritler:* Günümüzde immünosupresif ilaçlar rejeksiyon gelişimini azaltsa da halen de nova glomerulonefritler nakil böbrek kaybında önemli bir sorundur [45]. En sık görülen de nova glomerulonefritler başta membranöz glomerulonefrit olmak üzere, fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS), anti-glomerüler bazal membran nefriti, ilaç ilişkili trombotik mikroangiopatidir [46]. Erkek cinsiyet, genç yaşta olmak ve beyaz ırk dışında olmanın de nova glomerulonefritler için risk faktörü olduğu saptanmıştır [45]. Nakil sonrası uzun dönemde yavaş gelişen böbrek fonksiyon bozukluklarında, ne zaman biyopsi yapılacağı tartışmalı olduğu için, bu hastalar pek çoğu biyopsi yapılmadan kronik allograft nefropatisi olarak değerlendiriliyor olabilirler. Bu yüzden de nova glomerulonefritlerin prevalansı net olarak bilinmemektedir .

3. *Nakil öncesi hastalığın nüksü:* Nüks oranları primer hastalığın tipine göre değişmektedir. Fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) %40-50, immünglobulin A (IgA) nefropatisi; %25, membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) tip 1 %25, MPGN tip2 %80-100, membranöz glomerulonefrit %30, hemolitik üremik sendrom klasik %10, atipik %40, ailesel %60 oranında nüks etmektedir.

4. *İlaç etkisi:* Kronik allograft nefropatisinden korunmak için bazı hastalarda kalsinörin inhibitörlerinden sirolimusa geçilebilmektedir. Sirolimus'un, kalsinörin inhibitörlerinin neden olduğu arteriyoler hiyalinozisi, glomeruler sklerozu ve tubulointersitisyel hasarı önlediğini bildiren çalışmalar vardır [47]. Ancak kronik allograft nefropatisi olan hastalarda kalsinörin inhibitörü tedavisi kesilip, sirolimus'a geçilmesinden sonrada proteinüri geliştiği saptanmıştır [6]. Daha sonra yapılan çalışmalarda kronik allograft nefropatisi gelişmemiş olsa da sirolimus'a geçiş sonrası yüksek miktarda proteinüri olabileceği görülmüştür [7, 8].

Letevernier ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada kalsinörin inhibitörü tedavisi alırken sirolimusa geçilen 68 böbrek nakil hastası incelenmiştir.

Geçiş öncesi ve sonrasında üç, altı, 12 ve 24.ayda 24 saatlik idrarda proteinüri' ye bakılmıştır. Başlangıç proteinüri düzeyleri; $0,39 \pm 0,69$ gr/gün, üçüncü ayda ve takip eden aylarda proteinüri düzeyi $1,44 \pm 1,90$ gr/gün ($p < 0.0001$, $n:56$)saptanmıştır. 19 hastada tekrar kalsinörin inhibitörüne geçildiğinde proteinüride anlamlı düzeyde azalma görülmüştür (1.95 ± 2.06 'dan 0.9 ± 1.41 gr/gün'e düşmüştür)($p:0.001$) [48].

Sirolimusa bağlı proteinürinin nedeni bilinmemekle beraber başlıca üç mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlar; 1)-Tubuler hipotez, 2)-Glomeruler hipotez, 3)-Kalsinörin inhibitörü kesilmesine bağlı hemodinamik değişiklikler olarak düşünülmektedir [49].

1 Tubuler hipotez: Sirolimus'un albümin geri emilimini bozduğu belirtilmiştir [50], ancak günümüzde bununla ilgili kanıtlar azdır. Ayrıca tubuler hipotez tek başına yeterli değildir. Çünkü tubuler bozuklukta proteinüri düzeyi ılımlı olması beklenirken, sirolimus sonrası nefrotik düzeyde proteinürininde geliştiği görülmüştür [51].

2. Glomerüler hipotez: : Sirolimus sonrası nefrotik düzeyde proteinüri görülmesi bu hipotezi destekleyen bir bulgudur [51]. Yapılan bir çalışmada sirolimusun; albumin ile tubuler reabsorbsiyonuna sekonder tubuler toksite oluşturduğuna dair kanıtların az olduğu belirtilmiştir [52]. Ayrıca anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı sonrası proteinürinin düzelmesi bu tezi desteklemektedir [48] .

3. Hemodinamik etki: Biliyoruz ki; kalsinörin inhibitörleri böbrek kan akımını azaltıyorlar ve bu nedenle kalsinörin inhibitörü tedavisinden sirolimusa geçişte glomeruler basınç artıyor. Bunun da proteinüride artışa yol açabileceği düşünülmekte. Ancak kalsinörin inhibitörü tedavisi hiç almayan deri kanseri olan hastalarda sirolimus tedavisi sonrası proteinüride artış saptandığı için bu tezde tek başına yeterli görünmemektedir [53]. Kalsinörin inhibitörlerinin kesilmesine bağlı olan hemodinamik etkiden çok sirolimusun direkt etkisinin daha önemli olabileceği düşünülmektedir [50].

Saurina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik allograft disfonksiyonu olan 14 hastada; sirolimus tedavisine geçildikten sonra izlemde glomerul içi basınç da

anlamli düzeyde artiş saptanmıştır ve böbrek rezervinde anlamli düzeyde azalma görölmüştür [54].

Sirolimusun böbrek üzerindeki etkisini araştıran çalışmalarda tüm hastalarda görölmemekle beraber bazı hastalarda FSGS gelişimi gözlenmiştir. Tüm hastalarda görölmediği için bu etkinin doz ve süre bağımlı olabileceği düşünölmektedir [55].

Hastanın nakil öncesi böbrek hastalığı nedeniyle proteinürisi varsa; rezidü idrarda proteinüriye neden olabilmektedir. Proteinürinin nakil böbrekten mi yoksa nativ böbrekten mi kaynaklandığı da önemli bir sorundur.

Myslak ve arkadaşlarının yaptığı 115 hastanın katıldığı çalışmada nakil öncesi ve nakilden üç hafta sonraki proteinüri düzeylerine bakılmıştır. Bu hastalarda nakil öncesi proteinüri düzeyi 3.650 ± 3.702 mg/gün iken nakil sonrası proteinüri düzeyi 550 ± 918 mg/gün ölçölmüştür. Hastaların %94'ünde proteinüri düzeyinde azalma veya minimal artiş saptanmıştır. Nakil öncesi proteinürisi 1500 mg/gün'den fazla olan 61 hastanın sekizinde üç hafta sonra proteinüri düzeyi aynı seviyede kalmıştır. Beş hastada nakil sonrası proteinüri düzeyi 500 mg'dan fazla artiş göstermiştir. Bu çalışmada bir yıl içinde hastaların %93'üne biyopsi yapıldığında proteinürisi 1500 mg/gün'den fazla olan ve üçüncü haftanın sonunda 500 mg/gün'den fazla artiş olanların hepsinde nakil böbrekte patoloji saptanmıştır. Bu çalışmanın sonunda; hastanın kendi böbreğinden kaynaklanan proteinürinin nakil sonrası birkaç hafta içinde azaldığı, 1500 mg/gün'den fazla proteinürisi olan ve proteinüride 500 mg'dan fazla artişlarda ise sorumlunun nakil böbrek olduğu düşünölmüştür [4].

Amer ve arkadaşlarının yaptığı 613 hastanın katıldığı çalışmada glomerüler hastalıklarda diğer proteinüri yapan patolojilere göre anlamli düzeyde daha fazla miktarda proteinüri olduğu saptanmıştır. Proteinürisi 1500 mg'dan fazla olanların %80'inde biyopside glomerüler patoloji görölmüştür. Nakil sonrası düşük proteinüri düzeyleri olan hastaların yapılan biyopsilerinde tanılar arasında anlamli farklılık bulunmamıştır. Her 1000 mg/gün'lük proteinürideki artişın nakil böbrek kaybını %27 arttırdığı gözlenmiştir [43].

2.5.4 Böbrek nakil hastalarında proteinüriye yaklaşım:

Nakil böbrek de proteinüri saptandığında tuz kısıtlaması, hipertansiyon ve kan şekeri kontrolü, anjiyotensin II enzim inhibitörü, kalsiyum kanal blokeri ve/veya anjiyotensin reseptör blokeri kullanımı önerilmektedir [56]. Ancak yukarıda sayılan ilaçlar ile ilgili yapılan çalışmalarda bu etkinin tedavi başlama zamanı ve histolojik hasar derecesi ile değişebileceği belirtilmektedir [56]. Sklerozun geliştiği vakalarda Anjiyotensin II enzim inhibitörü verilmesinin faydasız olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [56].

Heinze ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada anjiyotensin II enzim inhibitörü ve/veya anjiyotensin reseptör blokeri alan ve bunlardan hiçbirini almayan 2031 böbrek nakil hastası incelenmiş. On yıllık hasta sağ kalımı; tedavi alanlarda %74, tedavi almayanlarda %53 saptanmıştır ($p<0.01$). 10 yıllık nakil böbrek sağ kalımı tedavi alanlarda %59, tedavi almayanlarda %41 bulunmuştur ($p:0.02$) [57].

3.GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1 Hastalar

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi erişkin Nefroloji Bilim Dalında poliklinik kontrollerine gelen böbrek nakli hastalarının tamamı alındı.

3.2 Yöntem

Hastaların yaş, cinsiyet, donörün yaş ve cinsiyet, doku uyumu, donörün kadavracanlı nakil durumu, böbrek naklinin nerede yapıldığı, nakil sonrası izlem süresi, böbrek yetmezliğinin nedeni, böbrek nakli öncesi hastanın proteinüri düzeyi ve diürez miktarı, nakil sonrası hastanın üç, altı, dokuz ve 12.ay ve izleyen her yıl 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyleri ve kreatinin klirensi değeri, izlemde birincil böbrek hastalığında nüks gelişimi, aldıkları immunsupresif tedaviler, nakil sonrası yeni diabetes mellitus ve hipertansiyon gelişimi, akut rejeksiyon sayıları ve varsa rejeksiyon anındaki biyopsi sonuçları, akut rejeksiyonda verilen tedaviler, izlemde geçirilen CMV hastalığı ve CMV nefrit atağı sayısı, BK nefrit atağı sayısı, aldıkları immünsupresif tedaviler ve izlemde proteinüriye yönelik verilen tedaviler hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. Proteinüri prevalansını belirlemek için proteinüri eşik değeri 300 mg/gün olarak alındı.

3.3 İstatistiksel analiz Değişken dağılımları Kolmogorov Smirnov normalite testleri ve Q-Q plotlar kullanılarak değerlendirildi. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi, ANOVA testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı, eşlenik gruplar arası farklar ise Paired Samples T test ve Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. Post Hoc test olarak Bonferroni testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ise Ki Kare testi ve Fisher's exact test kullanılarak analiz edildi. Parametrik veriler, ortalama ± standart sapma, non- parametrik veriler medyan (minimum-maksimum) ve kategorik veriler yüzde olarak sunuldu.

İstatistiksel analizler SPSS programının 11.0 versiyonu ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi

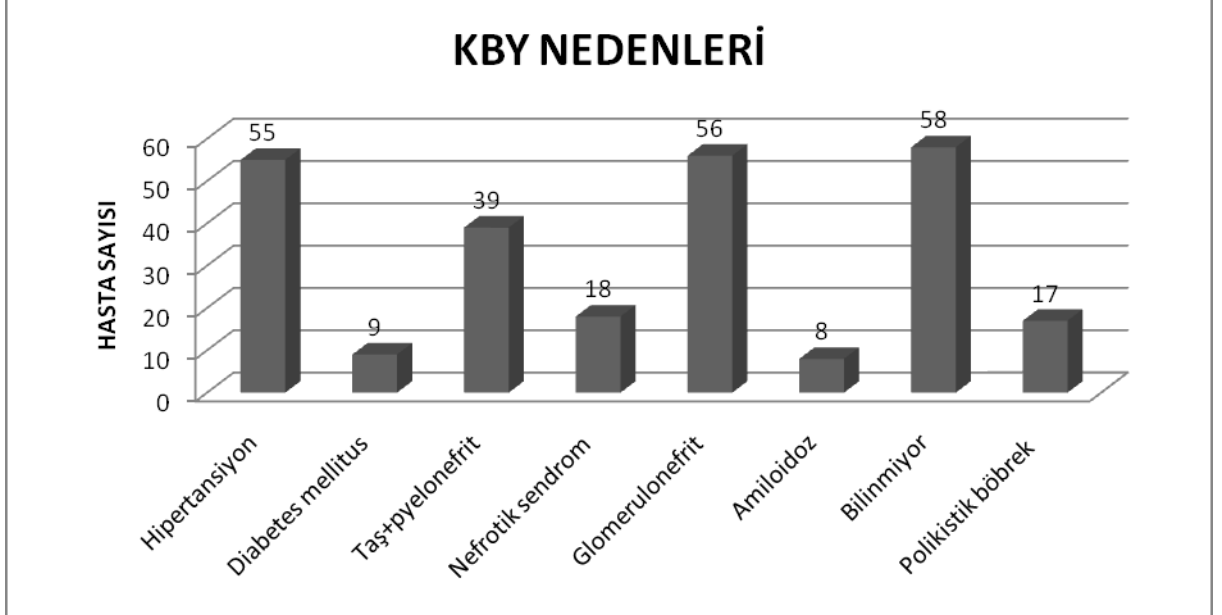
4.BULGULAR:

4.1 Hastaların demografik özellikleri:

Çalışmaya canlı veya kadavradan böbrek nakil yapılan Dokuz Eylül Üniversitesi erişkin Nefroloji Bilim Dalında poliklinikte takip edilen 260 hasta dahil edildi. Hastaların 163 (%62,7)'ü erkek, 97 (%37,3)'si kadın, yaş ortalamaları $42,3 \pm 12,3$ yıl idi. Donörlerin 133 (%51,2)'ü kadın, 127 (%48,8)'si erkek olup, donör yaş ortalaması $42,7 \pm 15$ yıl idi. Böbrek nakillerinin 137'si canlıdan, 123'ü kadavradan yapılmıştı. Hastaların izlem süresi ortalama ayı; 36 (3-360) saptandı.

Böbrek nakli yapılan hastaların kronik böbrek yetmezliği nedenleri Şekil 1'de gösterilmiştir. İlk sırada glomerülonefritler, ikinci sırada hipertansiyon yer almaktadır.

Şekil 1: Böbrek nakli yapılan hastalarda kronik böbrek yetmezliği nedenleri



4.2 Proteinüri prevalansı:

24 saatlik idrarda 300 mg'dan daha fazla proteinürisi olan hasta sayısı 92 (%35,4)'idi. 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyinin 300 mg'ı geçtiği dönem ortanca ayı; 24 (3-204)'di. 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyi 300 mg'dan fazla olan grupta proteinüri ortanca düzeyi 425 mg (300-19000) saptandı. 24 saatlik idrarda proteinürisi 300 mg/gün'den az olan grupta proteinüri ortanca düzeyi 150 mg (85-213) 'idi.

4.3 Proteinüri düzeyine göre hastaların demografik özellikleri:

24 saatlik idrarda proteinüri' si 300 mg' dan fazla ve az olan hasta gruplarının demografik verileri Tablo 2' de gösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş ortalaması, cinsiyet, donör yaşı ve canlı/kadavra böbrek nakli olması arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

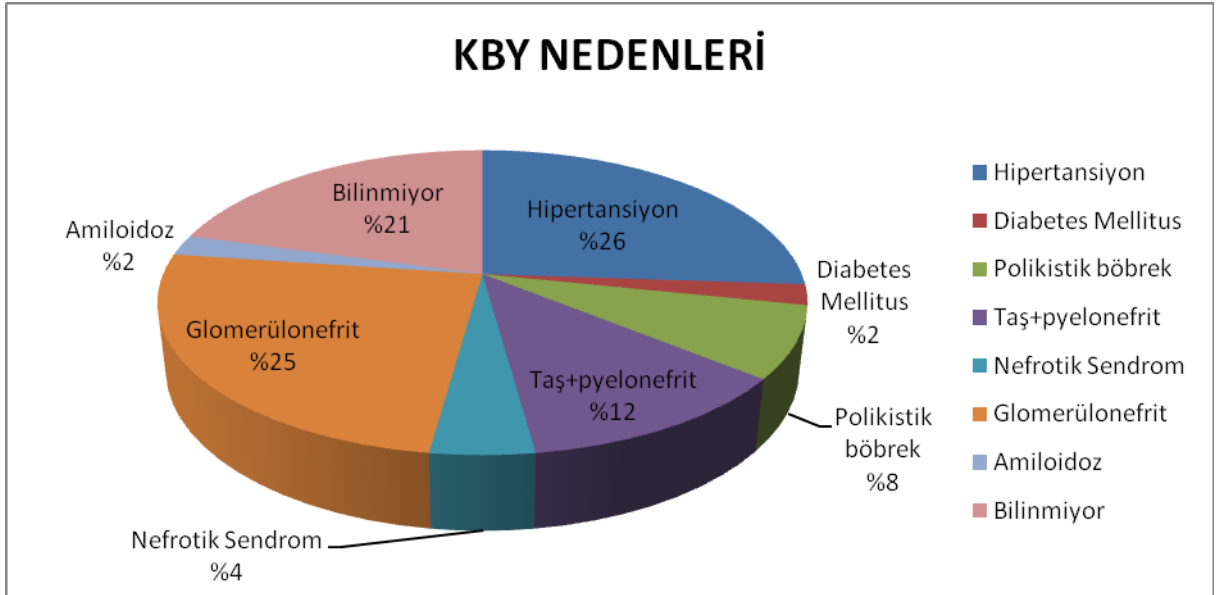
Tablo 2: Hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	> 300mg/gün	< 300mg/gün	p
Kadın/Erkek	42/50	91/77	0,1
Yaş ortalaması	43,5 ± 12,1	41,6 ± 12,4	0,2
Canlı/Kadavra	50/42	87/81	0,6
Donör yaş ortalaması	43,8 ± 15,1	42,2 ± 15,0	0,4

4.4 Proteinüri düzeyi 300mg /gün'den fazla olan hastaların KBY nedenleri:

24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla proteinürisi olan hastalarda kronik böbrek yetmezliği nedenler Şekil 2 de gösterilmiştir. Bu grupta kronik böbrek yetmezliği nedenleri arasında ilk üç sırayı; hipertansiyon (%26), glomerulonefrit (%25), bilinmeyen nedenler (%21) almıştır.

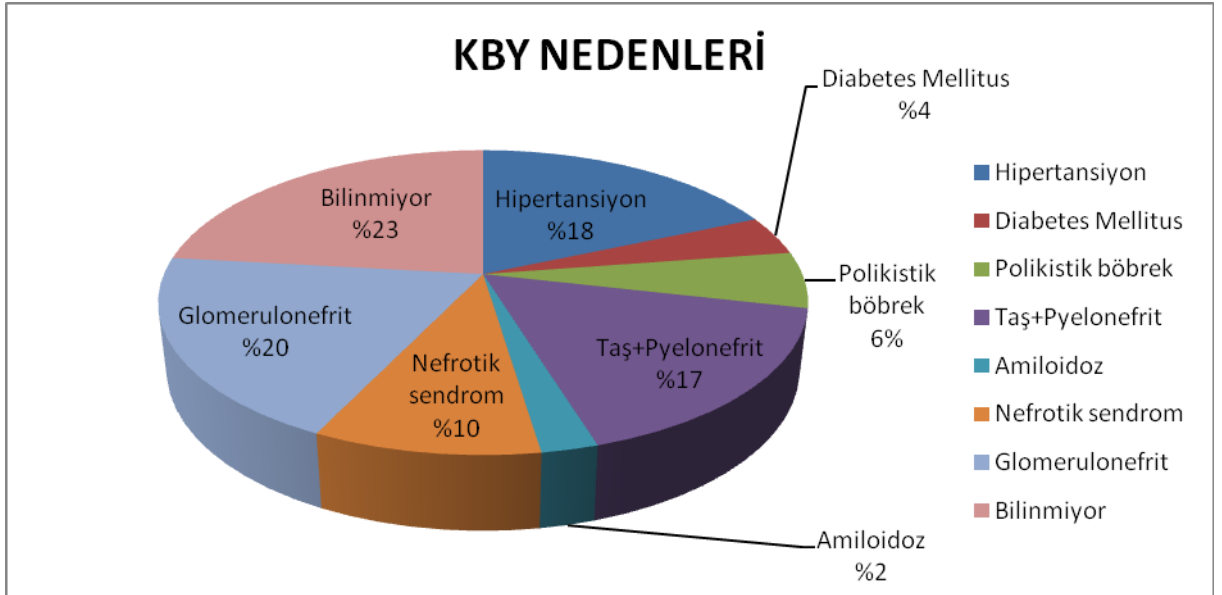
Şekil 2: Proteinürisi 300 mg/gün den fazla olan grupta KBY nedenleri



4.5 Proteinüri düzeyi 300mg /gün'den az olan hastaların KBY nedenleri:

24 saatlik idrarda proteinüri düzeyi 300 mg'dan az olan hastaların kronik böbrek yetmezliği nedenleri Şekil 3' de gösterilmiştir. İlk üç sırada; bilinmeyen nedenler (%23), glomerulonefrit (%20), hipertansiyon (%18) oluşturmaktadır.

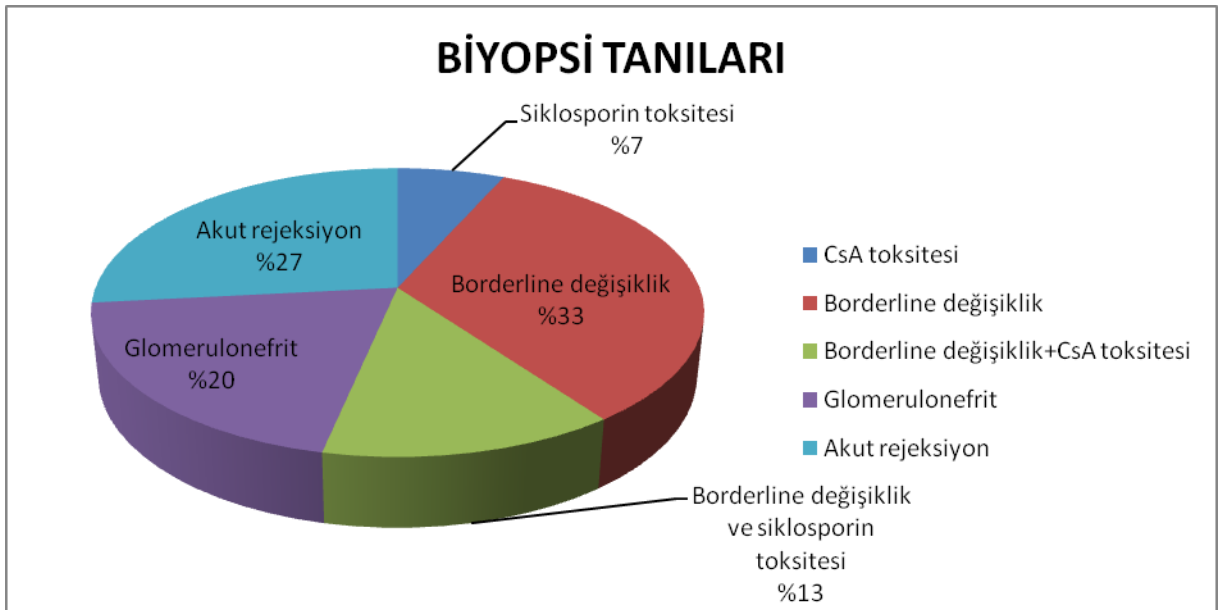
Şekil 3: 24 saatlik idrarda 300mg'dan az proteinürisi olan grupta KBY nedenleri



4.6 Proteinüri düzeyine göre hastaların biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması:

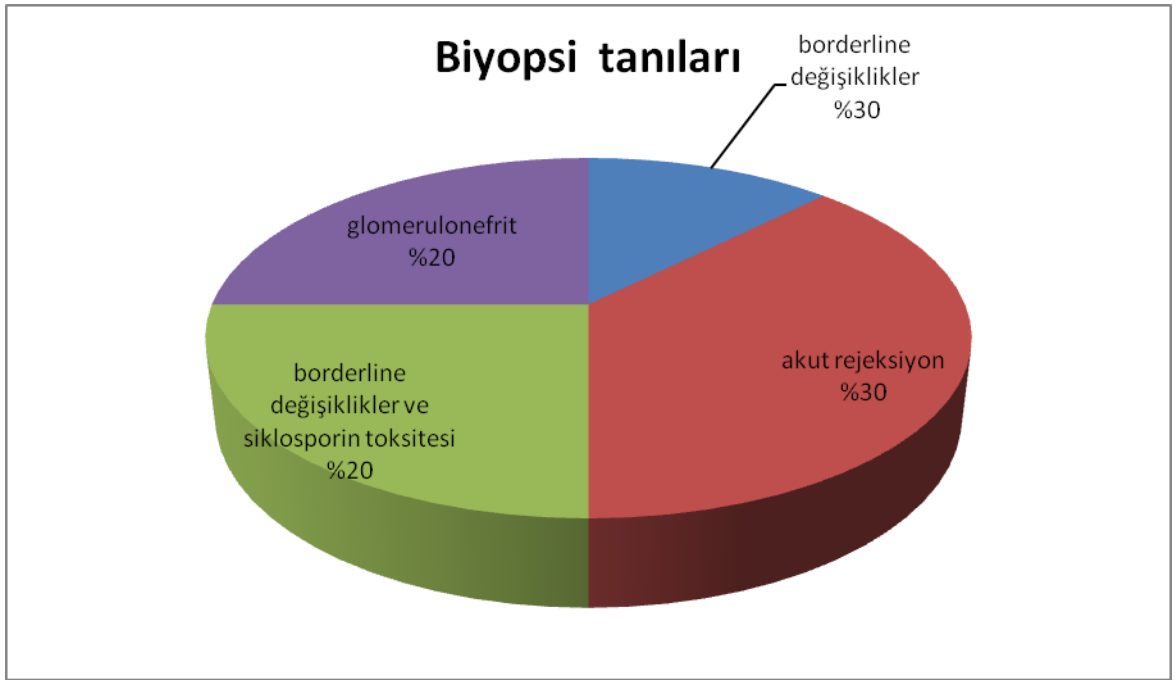
24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla proteinürisi olan grupta yer alan 92 kişiden 38'ine böbrek biyopsisi yapılmıştır. Bu biyopsilerden 15 (%39,4)'i proteinürinin saptandığı anda yapılmıştır. Diğer 23 biyopsinin ise serum kreatinin yüksekliği nedeniyle yapıldığı saptanmıştır. Hastaların biyopsi sonuçları Şekil 4 de gösterilmiştir. Proteinüri' nin nedenleri; borderline değişiklikler (%33); akut rejeksiyon (%27), glomerulonefritler (%20) ve siklosporin toksisitesi ve borderline değişiklikler olarak bulunmuştur.

Şekil 4: Proteinüri düzeyi 300 mg/gün'den fazla olan grupta proteinüri saptandığında yapılan biyopsi sonuçları (Hasta sayısı: 15)



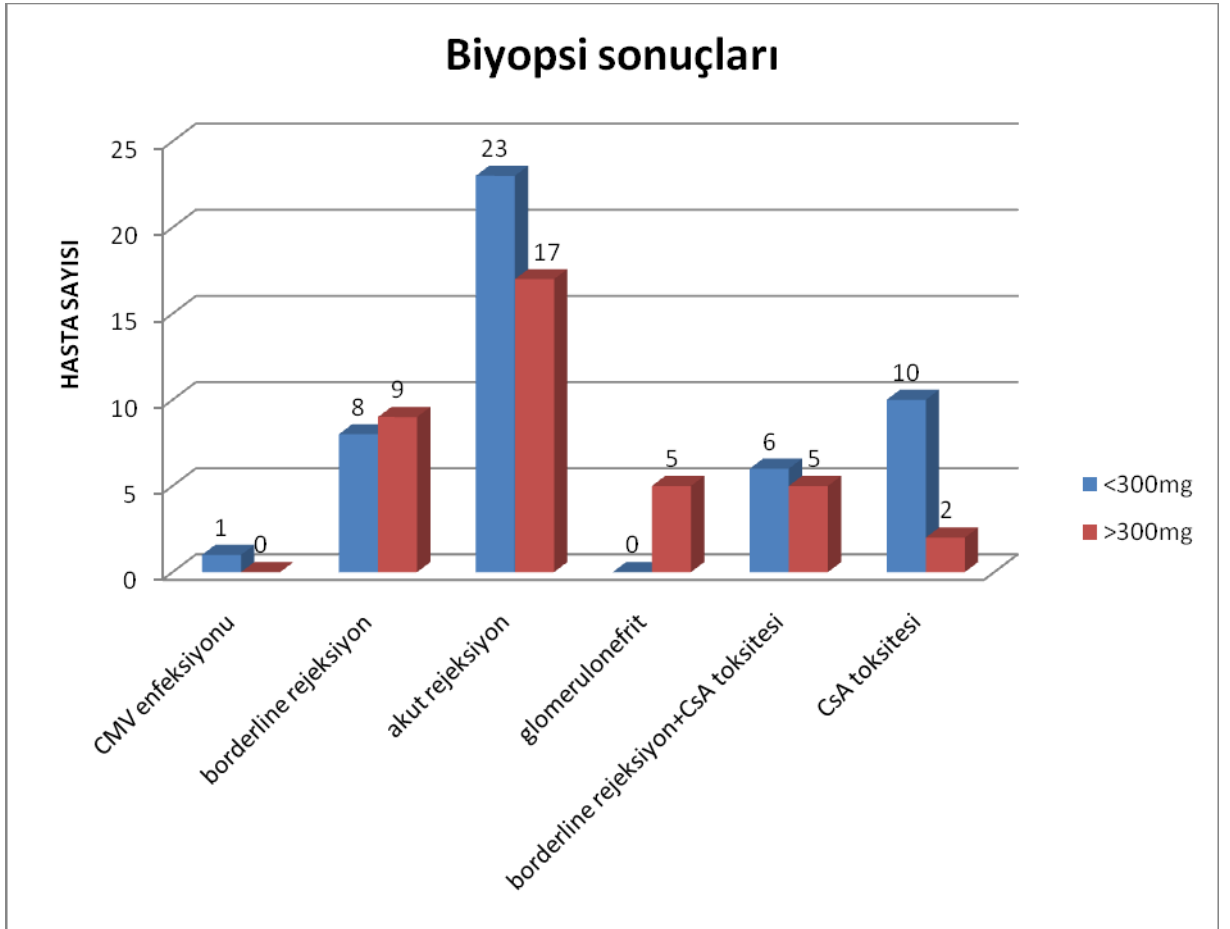
24 saatlik idrarda proteinüri için eşik değer 1000 mg/gün alındığında, 23 hastada 1000 mg/gün' den daha fazla proteinüri tespit edildi. Bu hastaların 10 tanesine proteinüri saptandığı anda böbrek biyopsi yapılmış olup, bunların biyopsi tanıları Şekil 5'de gösterilmiştir. Proteinüri' nin nedenleri; akut rejeksiyon (%30), borderline değişiklikler (%20), glomerulonefritler (%20), borderline değişiklikler ve siklosporin toksitesi (%30) olarak bulundu.

Şekil 5: Proteinüri düzeyi 1000 mg/gün'den fazla olan grupta proteinüri saptandığında yapılan biyopsi sonuçları (Hasta sayısı: 10)



24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla proteinürisi olan grup ile 300 mg'dan az proteinürisi olan grubun biyopsi zamanına bakmaksızın tüm biyopsi tanıları incelendiğinde, glomerulonefrit tanılı hastaların hepsinde 300 mg/gün' den fazla proteinüri olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar Şekil 6' da gösterilmiştir.

Şekil 6: Biyopsi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması



4.7 Proteinüri düzeyi 300 mg/gün'den fazla olan hastaların izlemdeki kreatinin klirens düzeyleri:

Proteinüri düzeyi 300 mg' dan fazla olan grupta, tanı anında proteinüri ortanca düzeyi 425 mg (300-19000) iken, izlem sonundaki proteinüri ortanca düzeyleri 150 mg (50-15000) ölçüldü. Proteinüri' si 300 mg/gün'den fazla olan grupta; proteinüri saptanma anındaki kreatinin klirens ortalaması; $63 \pm 24,10$ ml/dk bulundu. Proteinüri' si 300 mg/gün'den az olan grupta ise kreatinin klirens ortalaması; $68,70 \pm 18,53$ ml/dk bulundu. İki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık vardı (p:0.04). Proteinüri' si 300 mg/gün'den fazla olan grupta izlemde kreatinin klirens; ortalamalarının $69 \pm 28,4$ ml/dk yükseldiği belirlendi.

4.8 Hastaların kullandığı immunsupresif ilaçlar:

Proteinüri nedenini araştırmak için hastaların kullandığı immunsupresif ajanlar geriye dönük olarak incelendi. Proteinüri düzeyi 300 mg'dan az ve fazla olan her iki grupta kullanılan ilaçlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 3: Proteinüri düzeyine göre gruplarda immunsupresif ilaç dağılımı

İlaç grupları	>300mg/gün	<300mg/gün	P değeri
CNİ+steroid	1	4	0,65
MMF+steroid	2	10	0,22
AZO+steroid	4	3	0,24
mTOR+steroid	0	3	0,50
CNİ+MMF+steroid	58	116	0,33
CNİ+AZO+steroid	9	13	0,64
CNİ+mTOR+steroid	3	4	0,70
MMF+AZO+steroid	1	0	0,35
mTOR+AZO+steroid	2	1	0,28
MMF+mTOR+steroid	11	16	0,53
Toplam	92	168	260

4.9 Proteinüri düzeyine göre ilaç ilişkisi:

mTOR ile kombine tedavi alan hasta sayısı (CNİ dışındaki ilaçlar ile kombine) toplam 33 idi (%12,6). Bu hastaların %39,4'ü; 300mg/gün'den fazla proteinürisi olan gruptaydı. CNİ ile kombine tedavi alan hasta sayısı (mTOR dışındaki ilaçlar ile kombine) toplam 201 (%77,3)'idi. Bu hastaların %33,8' inde; 300 mg/gün'den fazla proteinüri vardı. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Bu sonuçlar Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Proteinüri gruplarına göre mTOR ve CNİ alan hasta oranları

	< 300 mg/gün	> 300 mg/gün
mTOR alan hastalar (n:33)	%60,7 (n:20)	%39,4 (n:13)
CNİ alan hastalar (n:201)	%66,2 (n:133)	%33,8 (n:68)

4.10 Hastalarda yeni Diabetes mellitus ve Hipertansiyon gelişimi:

Proteinüri nedeni olabileceği için çalışmaya alınan hastaların izlemde yeni gelişen hipertansiyon ve diabetes mellitus gelişimine bakıldığında her iki grupta anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.3).

Tablo 5: Proteinüri gruplarına göre HT ve DM gelişimi oranları

	< 300 mg/gün	> 300 mg/gün
Hipertansiyon (n: 43)	%55,8 (n:24).	%44,2 (n:19)
Diabetes mellitus (n:26)	%57,7 (n:15)	%42,3 (n:11)

4.11 Proteinüriye neden olabilecek enfeksiyonlar açısından sonuçlar

Proteinüriye neden olabilecek CMV ve BK nefriti açısından hastalar incelendiğinde sadece 3 hastada CMV nefriti geliştiği ve bu üç hastanın da 300 mg/gün'den az proteinürisi olduğu görüldü. BK nefriti incelendiğinde de 6 hastada BK nefriti geliştiği; bunlardan 5 hastanın 300 mg/gün'den az proteinürisi olan grupta olduğu saptandı. CMV ve BK nefriti açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (p:0.5)

5. TARTIŞMA:

Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliği için en iyi tedavi seçeneğidir. Proteinüri miktarının altta yatan hastalıktan bağımsız olarak nakil böbrek ve hasta sağ kalımında öngörücü olduğu bilinmektedir [2] .

Böbrek nakli hastalarında proteinüri tanımı için belirlenmiş eşik değer yoktur. Literatürde yer alan çalışmalara bakıldığında eşik değer genellikle 1000 mg/gün olarak alındığı, ancak pek çok araştırmacının 300-500-2000-3000 mg/gün gibi değerleri patolojik kabul edip, çalışmaları buna göre yaptığı görülmüştür. Bu nedenle de, literatürde proteinüri prevalansını belirleyen çalışmalarda verilen oranlar birbirinden çok farklı olup, %15-30 arasında bildirilmektedir [3]. Ülkemizde bu konuda yayınlanan çalışma sayısı çok azdır. İbis ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı ve 130 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada eşik değer 300 mg/gün alınmış olup, proteinüri prevalans %34,3 saptanmıştır [44]. Bizim çalışmamızda izlenen hasta sayısının kısıtlı olmasından dolayı eşik değer 300 mg/gün alındı, proteinüri prevalans % 35,4 olarak bulundu.

24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla proteinürisi olan hastaların proteinüri nedenini belirlemek için 15 hastaya böbrek biyopsisi yapıldığı saptandı. Biyopsi sonuçlarında proteinüri' nin nedenleri; borderline değişiklikler (%33, n:5); akut rejeksiyon (%27, n:4), glomerülonefritler (%20, n:3) ve siklosporin toksisitesi ve borderline (%13, n:2), siklosporin toksisitesi (%7, n:1) olarak belirlendi. Bu sonuçlara baktığımızda, bizim hasta grubumuzda biyopsi tanımlı proteinüri' nin nedeni olarak immunolojik sebepler, yani rejeksiyonlar belirgindir. Bu sonuç proteinüri eşik değerini 1000 mg/gün' den düşük kabul eden bazı çalışmalara benzerdir [42, 43].

24 saatlik idrar proteinüri düzeyine göre 1000 mg/gün eşik değer alındığında, on hastada eş zamanlı biyopsi yapılmıştı. Biyopsi sonucuna göre proteinüri' nin nedenleri; akut rejeksiyon (%30, n:3), borderline değişiklikler (%20, n:2), glomerulonefritler (%20, n:2), borderline değişiklikler ve siklosporin toksisitesi (%30, n:3) olarak bulundu. Bu sonuçlara da baktığımızda proteinüri nedenleri arasında yine immunolojik sebepler büyük çoğunluğu oluşturmaktadır. Bu sonuç proteinüri eşik değerini 1000mg/gün'den fazla kabul eden çalışmalara uymamaktadır. Bu çalışmalarda glomerüler patolojiler daha fazla yer almaktadır [36].

Çalışmaya aldığımız 260 hastaya izlemde toplam 86 biyopsi yapılmıştı. 38 biyopsi, 300 mg/gün'den fazla proteinürisi olan hastalara aitti. Bu hastalarda da yine ilk sırayı akut rejeksiyon almıştır (%44, n:17) olup, glomerulonefritler (%13, n:5) daha düşük oranda saptanmıştır. Bu sonuç literatürde bildirilen çalışmalarla uyumlu değildir [36].

Proteinüri ve GFR arasındaki ilişki için literatüre bakıldığında, proteinürinin GFR azalmasında bağımsız risk faktörü olduğu görülmektedir [2]. Bizim çalışmamızda da, proteinürisi 300 mg/gün'den daha fazla olan grup ile 300 mg/gün'den az olan grupla karşılaştırıldığında, kreatinin klirens ortalamasının proteinürisi 300 mg/gün'den daha fazla olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p:0.04). Bu sonuç daha önceki çalışmalarla benzerdir [2].

Proteinüri'ye neden olabilecek faktörlerden olan mTOR grubu ilaç kullanımı incelendiğinde; 260 hastanın 33'ünün mTOR ile kombine tedaviler (mTOR ve CNİ alan yedi kişi dışında) aldığı görüldü. Bu hastaların %39,3'ü 300mg'dan fazla proteinürisi olan gruptaydı. CNİ ile kombine tedavi alan hasta sayısı (mTOR ve CNİ alan yedi kişi dışında) toplam 201 idi. Bu hastaların %33.8'i 300 mg'dan fazla proteinürisi olan gruptaydı. mTOR ve CNİ alan gruplar arasında mTOR grubunda daha fazla sayıda hastada proteinüri görülmekle beraber, anlamlı farklılık saptanmadı (p:04). Literatürde mTOR inhibitörlerinin daha fazla proteinüri' ye neden olduğu bildirilmesine karşın [7], bizim çalışmamızda farklılık olmamasının nedeni, mTOR grubundaki hasta sayısının az olmasına bağlanabilir .

Proteinüri nedeni olarak enfeksiyonlar incelendiğinde, CMV ve BK nefriti tanısı alan hastaların çoğunluğunun 300 mg/gün' den daha az proteinüri' si olan grupta idi. Bu konu proteinüri indenlerini inceleyen çalışmalarda çok vurgulanmamış olmakla birlikte, buradan böbrek nakli hastalarında proteinüri nedenleri arasında CMV ve BK nefritinin önemli yer tutmadığını söyleyebiliriz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER:

Çalışmamızda böbrek nakli hastalarında proteinüri prevalans % 35,4 olarak bulundu. Proteinüri nedenlerine baktığımızda, biyopsi tanılı proteinüri' nin en sık immunolojik sebeplerden, yani rejeksiyonlardan kaynaklandığı görülmüştür. mTOR grubu ilaç kullanan hastalarda ise, beklenenin tersine proteinüri sıklığı artmamıştır, ancak bu sonuç hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Fernandez-Fresnedo, G., et al., Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. 19 Suppl 3: p. iii47-51.
2. Sancho, A., et al., Risk factors and prognosis for proteinuria in renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 2007. 39(7): p. 2145-7.
3. Roodnat, J.I., et al., Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation*, 2001. 72(3): p. 438-44.
4. Myslak, M., et al., Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. *Am J Transplant*, 2006. 6(7): p. 1660-5.
5. First, M.R., et al., Proteinuria following transplantation. Correlation with histopathology and outcome. *Transplantation*, 1984. 38(6): p. 607-12.
6. Morelon, E. and H. Kreis, Sirolimus therapy without calcineurin inhibitors: Necker Hospital 8-year experience. *Transplant Proc*, 2003. 35(3 Suppl): p. 52S-57S.
7. Diekmann, F., et al., Sirolimus dosage during and after conversion from calcineurin inhibitor therapy to sirolimus in chronic kidney transplant patients. *Kidney Blood Press Res*, 2004. 27(3): p. 186-90.
8. Dittrich, E., et al., Rapamycin-associated post-transplantation glomerulonephritis and its remission after reintroduction of calcineurin-inhibitor therapy. *Transpl Int*, 2004. 17(4): p. 215-20.
9. Lameire, N., et al., A new initiative in nephrology: 'Kidney disease: improving global outcomes'. *Contrib Nephrol*, 2005. 149: p. 90-9.
10. Erek, E., Transplantation and Nephrology Registry Report of Turkey, 2005. National Hemodialysis, 2005.
11. Serdengeçti, K., et al., Transplantation and Nephrology Registry Report of Turkey, 2008. National Hemodialysis, 2009.
12. Culleton, B.F., et al., Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*, 1999. 56(6): p. 2214-9.
13. Work Group Membership. Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy Update 2006, 2006.
14. Clinical practice guidelines for peritoneal adequacy, update 2006. 2006.

15. Meral, M., Güngör,Ö.,Çelik.A,et al., Hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakil hastalarının ölüm nedenleri, hastanede yatış süreleri ve hasta sağkalımı bakımından karşılaştırılması. 7.Ulusal İç Hastalıkları Kongresi 2005.
16. Lysaght, M.J., Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. J Am Soc Nephrol, 2002. 13 Suppl 1: p. S37-40.
17. Chandreker, A., Transplantation immunobiology. brenner 2004, 2004.
18. Kasiske, B.L., et al., The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. J Am Soc Nephrol, 1995. 6(1): p. 1-34.
19. Susal, C. and G. Opelz, Options for immunologic support of renal transplantation through the HLA and immunology laboratories. Am J Transplant, 2007. 7(6): p. 1450-6.
20. Delves, P.J. and I.M. Roitt, The immune system. First of two parts. N Engl J Med, 2000. 343(1): p. 37-49.
21. Gaston, R.S., Current and evolving immunosuppressive regimens in kidney transplantation. Am J Kidney Dis, 2006. 47(4 Suppl 2): p. S3-21.
22. Land, W. and F. Vincenti, Toxicity-sparing protocols using mycophenolate mofetil in renal transplantation. Transplantation, 2005. 80(2 Suppl): p. S221-34.
23. Hardinger, K.L., Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation. Pharmacotherapy, 2006. 26(12): p. 1771-83.
24. Danovitch, G.M., Immunosuppressive medications for renal transplantation: a multiple choice question. Kidney Int, 2001. 59(1): p. 388-402.
25. Kopic, E., F. Becic, and J. Kusturica, Basiliximab, mechanism of action and pharmacological properties. Med Arh, 2004. 58(6): p. 373-6.
26. Morales, J.M., Immunosuppressive treatment and progression of histologic lesions in kidney allografts. Kidney Int Suppl, 2005(99): p. S124-30.
27. Bestard, O., J.M. Cruzado, and J.M. Grinyo, Calcineurin-inhibitor-sparing immunosuppressive protocols. Transplant Proc, 2005. 37(9): p. 3729-32.
28. Seron, D. and F. Moreso, Preservation of renal function during maintenance therapy with cyclosporine. Transplant Proc, 2004. 36(2 Suppl): p. 257S-260S.

29. Webster, A., et al., Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(4): p. CD003961.
30. Davies, N.M., et al., Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant*, 2007. 22(9): p. 2440-8.
31. Ojo, A.O., et al., Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation*, 2000. 69(11): p. 2405-9.
32. Srinivas, T.R., et al., The impact of mycophenolate mofetil on long-term outcomes in kidney transplantation. *Transplantation*, 2005. 80(2 Suppl): p. S211-20.
33. Chueh, S.C. and B.D. Kahan, Clinical application of sirolimus in renal transplantation: an update. *Transpl Int*, 2005. 18(3): p. 261-77.
34. Tisher, C., Structure and functions of the kidneys. *cecil textbook of medicine*, 2007.
35. Fernandez-Fresnedo, G., et al., The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation*, 2002. 73(8): p. 1345-8.
36. Yakupoglu, U., et al., Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int*, 2004. 65(6): p. 2360-70.
37. Chung, J., et al., Glomerulonephritis is the major cause of proteinuria in renal transplant recipients: histopathologic findings of renal allografts with proteinuria. *Clin Transplant*, 2000. 14(5): p. 499-504.
38. Halimi, J.M., et al., Early low-grade proteinuria: causes, short-term evolution and long-term consequences in renal transplantation. *Am J Transplant*, 2005. 5(9): p. 2281-8.
39. Karthikeyan, V., et al., The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant*, 2004. 4(2): p. 262-9.
40. Kim, H.C., et al., Proteinuria in renal transplant recipients: incidence, cause, and prognostic importance. *Transplant Proc*, 1994. 26(4): p. 2134-5.

41. Park, J.H., et al., Persistent proteinuria as a prognostic factor for determining long-term graft survival in renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 2000. 32(7): p. 1924.
42. Vathsala, A., et al., Proteinuria in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation*, 1990. 49(1): p. 35-41.
43. Amer, H., et al., Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. *Am J Transplant*, 2007. 7(12): p. 2748-56.
44. Ibis, A., et al., Early onset proteinuria after renal transplantation: a marker for allograft dysfunction. *Transplant Proc*, 2007. 39(4): p. 938-40.
45. Chailimpamontree, W., et al., Probability, predictors, and prognosis of posttransplantation glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2009. 20(4): p. 843-51.
46. Ivanyi, B., A primer on recurrent and de novo glomerulonephritis in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2008. 4(8): p. 446-57.
47. Hariharan, S., et al., Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int*, 2002. 62(1): p. 311-8.
48. Letavernier, E., et al., Proteinuria following a switch from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Transplantation*, 2005. 80(9): p. 1198-203.
49. Letavernier, E. and C. Legendre, mTOR inhibitors-induced proteinuria: mechanisms, significance, and management. *Transplant Rev (Orlando)*, 2008. 22(2): p. 125-30.
50. Straathof-Galema, L., et al., Sirolimus-associated heavy proteinuria in a renal transplant recipient: evidence for a tubular mechanism. *Am J Transplant*, 2006. 6(2): p. 429-33.
51. Letavernier, E., et al., High sirolimus levels may induce focal segmental glomerulosclerosis de novo. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. 2(2): p. 326-33.
52. Mreich, E., J.D. Coombes, and G.K. Rangan, Sirolimus does not reduce receptor-mediated endocytosis of albumin in proximal tubule cells. *Transplantation*, 2007. 83(1): p. 105-7.
53. Van den akker, J.M., J.F. Wetzels, and A.J. Hoitsma, Proteinuria following conversion from azathioprine to sirolimus in renal transplant recipients. *Kidney Int*, 2006. 70(7): p. 1355-7.

54. Saurina, A., et al., Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft dysfunction: changes in glomerular haemodynamics and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*, 2006. 21(2): p. 488-93.
55. Daniel, C., et al., Proinflammatory effects in experimental mesangial proliferative glomerulonephritis of the immunosuppressive agent SDZ RAD, a rapamycin derivative. *Exp Nephrol*, 2000. 8(1): p. 52-62.
56. Verseput, G.H., et al., Angiotensin-converting enzyme inhibition in the prevention and treatment of chronic renal damage in the hypertensive fawn-hooded rat. *J Am Soc Nephrol*, 1997. 8(2): p. 249-59.
57. Heinze, G., et al., Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2006. 17(3): p. 889-99.