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

BÖBREK TRANSPLANTASYONU SONRASI MALİGNİTELER;

SIKLIK, ETYOLOJİ VE PROGNOZ

(İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)

Dr. Fatih ATALAH

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Halil Yazıcı

İSTANBUL
2020

TEŞEKKÜR

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ihtisasım süresince bana emeği geçen başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Meliha Nalçacı ve nezdinde tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim döneminde hem hastalarına hem de çalışma arkadaşlarına yaklaşımı ile her zaman örnek olarak aldığım, tez konusunu belirleme, uygulama ve yazım aşamalarında her zaman desteği, anlayışı ve sabrı nedeniyle sayın Doç. Dr. Halil YAZICI'ya,

Uzmanlık eğitimimin başından sonuna kadar bana her zaman destek veren, tez çalışması yürütme dönemimde fikirlerinden faydalandığım Uzm. Dr. Ramazan ÇAKMAK, Uzm. Dr. Nevzat KOCA ve Uzm. Dr. Burak İNCE ve Dr. Naci ŞENKAL'a,

Tez çalışmamdaki eksik verilere ulaşmamda desteklerini esirgemeyen Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Fatma SAVRAN OĞUZ ve Doç. Dr. Çiğdem KEKİK ÇINAR'a,

İhtisasım döneminde birlikte çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarıma, tezin yürütülmesinde büyük emek harcayan Transplantasyon Ünitesi hemşire ve personeline,

Beni hayatımın hiçbir döneminde yalnız bırakmayan, sıcak ve mutlu bir yuvanın ne demek olduğunu her zaman hissettiren sevgili aileme,

Bu zorlu sürecim dahil her zaman yanımda olan, anlayış ve hoşgörü göstermekten çekinmeyen sevgili eşim, hayat arkadaşım Yaprak Ece YOLA ATALAH'a,

Teşekkür ederim.

Dr. Fatih ATALAH

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**

KISALTMALAR ..... **vii**

ÖZET ..... **x**

ABSTRACT ..... **xi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Kronik böbrek hastalığı 3

2.2. Renal replasman tedavileri 4

2.2.1. Renal replasman tedavisi endikasyonları 5

2.2.2. Renal replasman tedavisi seçimi 5

2.2.3. Hemodiyaliz hazırlığı 6

2.2.4. Periton diyalizi hazırlığı 6

2.2.5. Böbrek transplantasyonu hazırlığı 7

2.3. Böbrek transplantasyonu 7

2.3.1. Böbrek transplantasyonunun komplikasyonları 9

2.3.2. Böbrek transplantasyonu sonrası graft disfonksiyonu 9

3. BÖBREK TRANSPLANTASYONU SONRASI MALİGNİTELER **15**

3.1. Risk faktörleri ve patogenez 17

3.1.2. Cilt tipi ve ultraviyoleye maruz kalma 19

3.1.3. Human papillomavirüs 20

3.1.4. Genetik faktörler 20

3.1.5. Vorikonazol 20
3.1.6. Donörden malignite geçişi 20
3.2. Cilt Maligniteleri 21
3.2.1. Keratoakantom 23
3.2.2. Skuamöz hücreli karsinom 23
3.2.3. Bazal hücreli karsinom 24
3.2.4. Malign melanom 24
3.2.5. Merkel hücreli karsinom 24
3.2.6. Hastaların yönetimi 24
3.2.7. Topikal tedaviler 25
3.2.8. Fotodinamik terapi 25
3.2.9. Kapesitabin 25
3.2.10. Sistemik retinoidler 26
3.2.11. İmmünsüpresif tedavinin değiştirilmesi 26
3.2.12. Cerrahi 27
3.3. Solid organ maligniteleri 28
3.3.1. Posttransplant lenfoproliferatif maligniteler 28
3.3.2. Kaposi sarkomu 29
4. MATERYAL ve METOD 30
4.1. Olgular 30
4.2. İstatistiksel Analiz 30
5. BULGULAR 31
6. TARTIŞMA 46
7. KAYNAKLAR 51
8. ÖZGEÇMİŞ 62

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Böbrek transplantasyonunda kilometre taşları 9

Tablo 2. İlk böbrek transplantasyonu sonrası malignite riski (ANZDATA Registry Report 2009. 32nd annual report. Adelaide, South Australia: Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (http://www.anzdata.org.au), 2010) 16

Tablo 3. Solid organ transplantlı hastalarda cilt malignitesi gelişimi için risk faktörleri 17

Tablo 4. Organ transplantlı hastalarda SCC için yüksek risk taşıyan özellikler 23

Tablo 5. WHO (2016) PTLD sınıflaması 28

Tablo 6. Hastaların demografik verileri 32

Tablo 7. Hastaların tanı sırasındaki eGFR ve tanı öncesi hastalık durumu 33

Tablo 8. Hastaların transplant dönemi ve sonrasındaki tedavisi 34

Tablo 9. Hastaların akut rejeksiyon sıklığı, tedavisi ve pretransplant malignite durumu 35

Tablo 10. Posttransplant maligniteler, immünsüpresif (IS) tedavi değişikliği ve malignite yönelik tedavi 37

Tablo 11. Posttransplant maligniteler ve hasta sayıları 39

Tablo 12. Her bir malignite için yaş, cinsiyet, indüksiyon rejimi ve akut rejeksiyon öyküsü 40

Tablo 13. Hastaların demografik özelliklerinin mortalite üzerine etkisi 40

Tablo 14. Hasta HLA uyumunun mortalite ile ilişkisi 41

Tablo 15. Hastaların laboratuvar bulgularının mortalite üzerine etkisi 41

Tablo 16. Hastaların viral serolojisi ve viral hastalık öykülerinin mortalite ile ilişkisi 42

Tablo 17. Hastaların indüksiyon ve idame tedavileri ile mortalite ilişkisi 43

Tablo 18. Akut rejeksiyon öyküsü, sayısı ve tedavisi ile mortalite ilişkisi 44

Tablo 19. Pretransplant malignite varlığı ve mortalite ilişkisi 44

Tablo 20. Graft prognozu ile mortalite ilişkisi 45

Tablo 21. Hastaların maligniteye yönelik aldığı tedavi ve mortalite grupları arasındaki fark 45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kronik böbrek hastalığı modeli 4

Şekil 2. Hastaların HLA uyumu..... 32

Şekil 3. Pretransplant malignite tanılı hastaların dağılımı 36

Şekil 4. Posttransplant malignite tanılı hastaların dağılımı..... 38

Şekil 5. Maligniteye yönelik uygulanan tedavi modaliteleri 38

Şekil 6. Mortalite olan ve olmayan gruptaki tanı sırasındaki eGFR..... 42

KISALTMALAR

5-FU	5-Florourasil
6-MP	6-Merkaptopürin
ABH	Akut böbrek hasarı
ACE	Anjiyotensin dönüştürü enzim
AFX	Atipik fibroksantom
AK	Aktinik keratoz
AMR	Antikor aracılı rejeksiyon
ANZDATA	Australia and New Zealand Dialysis and Transplant
ARB	Anjiyotensin reseptör blokeri
ATG/ALG	Antitimosit globulin / Antilenfosit globulin
ATN	Akut tübüler nekroz
AV	Arteriyovenöz
AZA	Azatiyoprin
BCC	Bazal hücreli karsinom
BKV	Polyoma virüs (BK virüsü)
C4d	Kompleman 4d
CIN	Servikal intraepitelyal neoplazi
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	Sitomegalovirüs
CNI	Kalsinörin inhibitörleri
CsA	Siklosporin
CUP	Cancer of unknown primary (primeri bilinmeyen metastatik karsinom)
DBBHL	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DSA	Donör spesifik antikorlar
EBV	Ebstein Barr virüs
eGFR	Hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EVO	Everolimus

FSGS	Fokal segmental glomerüloskleroz
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GODT	Global Observatory on Donation and Transplantation
GVHD	Gravt versus host hastalığı
HBV	Hepatit B virüsü
HCC	Hepatosellüler karsinom
HCV	Hepatit C virüsü
HHV-8	Human herpesvirus-8
HLA	İnsan lökosit anjitenleri
HR	Hazard ratio
HPV	Human papillomavirus
HUS	Hemolitik üremik sendrom
IL-2	İnterlökin-2
IL-6	İnterlökin-6
IL-10	İnterlökin-10
ITSCC	International Transplant Skin Cancer Collaborative
KAN	Kronik allograft nefropatisi
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KS	Kaposi sarkomu
KVH	Kardiyovasküler hastalık
MMF	Mikofenolat mofetil
MMS	Moh’s Micrographic Surgery
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NKF	National Kidney Foundation
NMSC	Nonmelanoma skin cancer
PTLD	Posttransplant lymphoproliferative disorder
PTD	Fotodinamik terapi
RAİ	Radyoaktif iyot

RAPA	Rapamisin
RRT	Renal replasman tedavileri
SCC	Skuamöz hücreli karsinom
SDBY	Son dönem böbrek yetersizliği
SIR	Standardised incidence ratio
SRTR	Scientific Registry of Transplant Patients
SVS	Society for Vascular Surgery
TGF-beta	Transforming growth factor-beta
TMA	Trombotik mikroanjiyopati
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
TX	Transplant
UV	Ultraviyole
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vascular endotelial growth factor

ÖZET

Giriş ve Amaç: Posttransplant maligniteler transplant sonrası uzun dönemde graft ve hasta kaybının önemli bir sebebidir. Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Transplantasyon Polikliniğinden takip edilen börek transplantasyonlu hastalarda posttransplant malignitenin tipi, sıklığı, mortalite üzerine etki eden risk faktörleri ve prognozunun incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Ocak 1976-Haziran 2019 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi'nde, yurtiçinde ve yurtdışında transplant olmuş toplam 6 aydan uzun süre takip edilen 2052 hasta alındı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak demografik özellikleri, malignite tipleri, malignite tedavileri ve mortalite sıklığı, doku uyumu, viral serolojileri, indüksiyon ve idame immünsüpresif rejimleri, akut rejeksiyon öyküsü, pretransplant malignite varlığı ve bunların mortaliteyle olan ilişkisi incelendi.

Bulgular: Dosyası tarana 2052 hastanın 158'inde (%7,69), 167 (%8,1) malignite saptandı. Hastaların 102'si (%64,5) erkek, 56'sı (%35,5) kadın idi. Transplant yaşı ortalama 40,9 ± 11,9 yıl idi. Takip süresi ortalama 172,9 ± 92,4 ay ve malignite sırasındaki ortalama yaş 58,6 ± 11,6 yıl olarak saptandı. En sık saptanan malignite 48 (%30,0) hastada cilt maligniteleri idi. Bunu 18 (%11,3) hasta ile Kaposi sarkomu, 17 (%10,6) hasta ile posttransplant lenfoproliferatif hastalık izlemekte idi. Cilt dışı solid organ maligniteleri toplam 52 (%32,5) hastada saptandı. Bunlar arasında 11 tiroid papiller karsinomu, 8 kolon adenokarsinomu, 8 meme ca görüldü. Hastaların 49'u (%31,0) hayatını kaybetti. Malignite tanısı sırasındaki eGFR'nin düşük olması, ileri transplant yaşı, malignite tanısı sırasında ileri yaş ve erkek cinsiyet mortalite grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Posttransplant maligniteler graft ve hasta kaybının önemli bir nedenidir. Transplant hasta grubunda yüksek insidans ve daha agresif seyir nedeniyle hastaların uygun tarama programlarına alınması, tüm vücut cilt muayenesi hakkında bilgi verilmesi ve şüpheli her lezyondan biyopsi alınarak erken tanı ve tedavi planlanması gereklidir.

Anahtar kelimeler: Böbrek transplantasyonu, malignite, posttransplant malignite, prognoz, mortalite.

ABSTRACT

Introduction and Aim: Post-transplant malignancies are a significant cause of graft and patient loss in the long term post transplantation. The aim of this study was to establish post-transplant malignacy's type, incidence, risk factors affecting mortality and analyzing the prognosis of kidney transplantation patients followed by the Transplantation Clinic of Istanbul Faculty of Medicine.

Material and Method: Between January 1976 and June 2019, a total of 2052 patients underwent renal transplantation at the centers of Istanbul Faculty of Medicine, other transplantation centers in country, or transplantation centers abroad, and were followed for more than 6 months by the Istanbul Faculty of Medicine Transplantation Clinic were included in this study. The patients files were retrospectively screened for demographic features, types of the malignancy, treatments of malignancy, incidence of mortality, tissue compatibility, viral serology, induction and maintenance immunosuppression regimens, history of acute rejection and pretransplant malignancies were determined and the relationship between these variables and mortality was analyzed.

Results: Malignancy was found in 158 patients (7.69%) as 167 (8.1%) malignancy events in 2052 patients. In this study, 102 (64.5%) patients were male and 56 (35.5%) were female. The mean age at the time of transplantation was 40.9 ± 11.9 years. The mean follow-up period was 172.9 ± 92.4 months and the mean age at the time of malignancy was 58.6 ± 11.6 years. The most common malignancy was skin malignancy in 48 (30.0%) patients. This was followed by Kaposi's sarcoma in 18 (11.3%) patients and post-transplant lymphoproliferative disease in 17 (10.6%) patients. Non-skin solid organ malignancies were detected in 52 (32.5%) patients. Among these, 11 thyroid papillary carcinomas, 8 colon adenocarcinomas and 8 breast carcinomas were detected and 49 patients (31.0%) died. Low eGFR at the time of diagnosis of malignancy, advanced age at transplantation, advanced age at the time of diagnosis of malignancy and male sex were significantly higher in the mortality group ($p < 0.05$).

Conclusion: Post-transplant malignancies are a significant cause of graft and patient loss. Because of the higher incidence and more aggressive course in the transplant patient group, patients should be included in appropriate screening programs, should be informed on whole body skin examination and every suspicious lesion must be biopsied and early diagnosis and treatment should be planned.

Keywords: Renal transplantation, malignancy, posttransplant malignancy, prognosis, mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek transplantasyonu, son dönem böbrek yetersizliği (evre V kronik böbrek hastalığı) hastalarında hem yaşam kalitesini artıran hem de yaşam süresini uzatan en seçkin tedavi şeklidir.

Global Observatory on Donations and Transplantation (GODT) verilerine göre 2016 yılında dünya genelinde toplam 135.860 solid organ transplantasyonu yapılmıştır. Bunların 89.823'ü böbrek transplantasyonudur. Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ve daha etkin immünsüpresif ilaçların kullanımı ile transplant sonrası graft sağkalımında belirgin artış görülmüştür ve 1 yıllık graft sağkalımı %90'lara ulaşmıştır. Bununla birlikte böbrek transplantasyonu sonrası birçok medikal ve cerrahi komplikasyon görülebilir. Bunlar arasında kardiyovasküler hastalıklar, infeksiyonlar ve malignite gelişimi sayılabilir. Bu komplikasyonlar graft ve hasta sağkalımını olumsuz etkilemektedir.

Malignite sıklığı transplantasyon sonrası yıllar geçtikçe artar ve posttransplant 10. yılda %20 düzeyine çıkar. Beklenen yaşam süresindeki artış, hasta popülasyonundaki yaşlanmanın etkisi ve immünsüpresif ilaçlara daha uzun süreli maruz kalma nedeniyle yakın gelecekte malignite en önemli mortalite nedeni olarak karşımıza çıkacaktır.

Pek çok çalışmada posttransplant dönemde malignite gelişme riski, normal popülasyona göre 2-4 kat daha yüksek olarak bulunmuştur. Toplumda en sık görülen maligniteler (akciğer, meme, prostat ve kolon adenokarsinomu) transplant hasta grubunda göreceli olarak daha nadir görülmektedir. Buna karşın, genel popülasyonda nadir görülen ve onkojenik virüsler ile ilişkisi bilinen non-Hodgkin lenfoma ve Kaposi sarkomu gibi malignitelerdeki risk artışı 100 kata yakındır. Posttransplant maligniteler ayrıca çoğunlukla ileri evrede saptanabilmekte ve daha agresif davranış göstermektedir.

Posttransplant malignite için risk faktörleri genel risk faktörlerinin (sigara kullanımı, güneşe maruz kalma, malignite öyküsü vs.) yanı sıra transplant hasta grubuna özgü risk faktörlerini de içerir. Bunlar immünsüpresyon düzeyi, immünsüpresif ajan tipi, onkojenik virüslerle infeksiyon ve altta yatan böbrek hastalığına bağlı risk faktörleridir. Bazı durumlarda posttransplant malignite donör kaynaklı da olabilir. Ayrıca pretransplant diyaliz süresi de ilave bir risk faktörüdür.

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Transplantasyon Polikliniği'nden 1976-2019 yılları arasında takip edilen böbrek transplantlı hastalar arasında malignite gelişenler veya pretransplant malignitesi olanlar araştırılmıştır. Bu hastaların demografik özellikleri, biyokimyasal tetkikleri, graft fonksiyonları, malignite tipleri, aldıkları tedaviler ile graft ve hasta sağkalımına etki eden faktörler araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

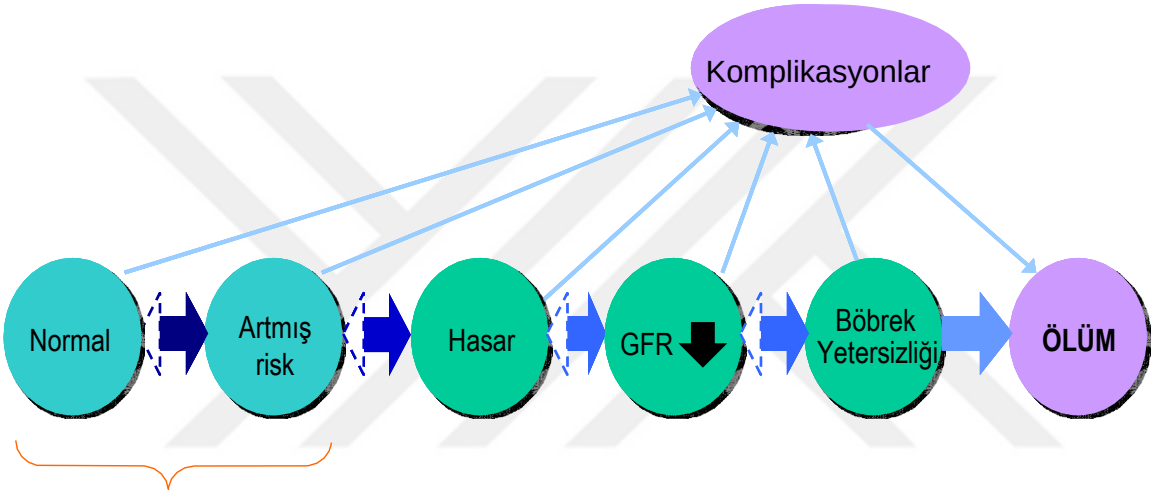
2.1. Kronik böbrek hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreğin yapı veya fonksiyonunda bozukluğun olduğu ve altta yatan neden ve evresine göre çeşitli belirti ve bulgularla seyreden bir hastalık tablosudur (Şekil 1) [1, 2]. KBH altta yatan primer hastalık ve eşlik eden genetik ve demografik risk faktörlerine göre değişmekle birlikte ilerleyici bir hastalıktır. Son dönem böbrek yetersizliği (SDBY), KBH'nın son evresidir ve ileri derecede azalmış böbrek fonksiyonu ile karakterizedir. Bu evreye ulaşmış hastaların hayatta kalabilmeleri için renal replasman tedavilerine (RRT) ihtiyaç vardır. Bu tedaviler böbrek transplantasyonu, hemodiyaliz ve periton diyalizinden oluşur [3, 4].

Yakın zamana kadar KBH'nı tanımlamak için birçok farklı kriter kullanılmakta idi. Bu karmaşayı gidermek ve standart bir tanım getirmek için Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) ve Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) gibi organizasyonlar kılavuz yayınlamıştır. Buna göre KBH tanımlaması için böbrek hasarının bulunması veya böbrek fonksiyonundaki azalmanın, altta yatan nedenden bağımsız olarak 3 ay veya daha uzun süreyle devam etmesi gerekir [5]. Hasarın veya böbrek fonksiyonundaki azalmanın en az 3 ay süreyle devam ediyor olması KBH'yı akut böbrek hasarından ayırt etmek için gereklidir. Böbrek hasarı; böbrek biyopsisi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanan patolojik anormallikler veya idrar sediment anormallikleri / artmış üriner albümin ekskresyonu gibi belirteçlerle tespit edilebilir. Azalmış böbrek fonksiyonu göstermek için glomerüler filtrasyon hızının (GFR) ölçülmesi veya hesaplanması (eGFR) önerilmektedir. eGFR serum kreatinin değerinin ölçülmesine dayalı formüller ile hesaplanabilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) eGFR'yi hesaplamak için Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülünün kullanılmasını önermektedir. KBH tanısı için 3 aydan daha uzun süredir eGFR değerinin 60 ml/dk'nın altında olması gerekmektedir. eGFR değerine göre KBH beş evreye ayrılmaktadır. Evre 1'de eGFR 90 ml/dk'nın üzerindedir. Böbrekte yapısal bir bozukluk mevcuttur. Evre 2'de eGFR 60-90 ml/dk arasında, evre 3'de eGFR 30-60 ml/dk, evre 4'de eGFR 15-30 ml/dk arasında ve evre 5'de eGFR 15 ml/dk altındadır

Kronik böbrek hastalığı bir halk sağlığı sorunudur. Nefrolog, iç hastalıkları uzmanları, aile hekimleri ve halk sağlığı kurumları KBH'nın erken saptanması, SDBY'ye ilerlemenin geciktirilmesi, kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskini azaltmak için birlikte çalışmalıdır [6,

7]. Mevcut tanı kriterlerleri kullanıldığında 1999-2006 yılları arasında ABD'deki KBH sıklığı %11.5 olarak saptanmıştır (%42'si evre 1-2, %58'i evre 3-4, yaklaşık 23 milyon hasta) [8]. Bu oran aynı dönem ABD'deki diabetes mellitus gibi hastalıklarla benzerdir (diabetes mellitus sıklığı %10.6, 23.4 milyon hasta) [6]. Türkiye'de 8765 erişkinde yapılan CREDIT çalışmasında idrar analizi ve eGFR hesaplaması ile KBH sıklığı %15.7 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada KBH'nın kadınlarda, erkeklere göre daha sık olduğu gösterilmiştir (%18.4'e %12.8) [9]. Dünya genelinde yaş standardize edilmiş KBH prevalansı coğrafi bölgeler arasında farklar olmakla birlikte erkeklerde %10.4, kadınlarda %11.8 olarak tahmin edilmektedir [10].



Şekil 1. Kronik böbrek hastalığı modeli [1]

2.2. Renal replasman tedavileri

Son dönem böbrek yetersizliğine ulaşmış (evre 5) hastaların renal replasman tedavilerine hazırlanması morbidite ve hatta mortalitede azalma sağlanabileceği için çok önemlidir. Bu hasta grubunu erken tanıma, diyalizin gerekli olduğu en erken dönemde ve çalışan bir vasküler erişim yolu ile diyalize girmelerini sağlama hatta uygun vericisi varsa preemptif böbrek transplantasyonu olanağı sağlar. Buna ek olarak, bu hastaların takipte olması ve renal replasman tedavileri hakkında bilgilendirilerek hastalığın farkındalığının artırılması diyaliz tedavisinin getireceği olumsuz psikolojik sonuçları azaltacaktır.

KBH'da progresyon hızı oldukça değişkendir. Bireysel faktörler, altta yatan hastalığa özgü faktörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü / anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) grubu ilaçlar ile kan basıncı kontrolü sağlanması gibi tedaviye yönelik

girişimlere bağlı olarak progresyon hızı hastadan hastaya değişebilmektedir. Bundan dolayı bir hastanın tam olarak ne zaman diyalize / böbrek transplantasyonuna ihtiyacı olacağını belirlemek güçtür. Bununla birlikte bazı hastalar mutlak endikasyonları ve ciddi komplikasyonları ortaya çıkana kadar renal replasman tedavisini reddetmekte iken, diğer bir grup hasta da malnütrisyon gibi KBH'nın ciddi komplikasyonları ortaya çıkmadan erken replasman tedavisi başlanmasını kabul edebilmektedir.

2.2.1. Renal replasman tedavisi endikasyonları

KBH'lı hastalarda diyaliz tedavisinin başlatılması için mevcut klinik endikasyonlar şunlardır [11, 12];

- ✓ Perikardit veya plörit (acil endikasyon)
- ✓ Konfüzyon, asteriksis, myoklonus, düşük el / ayak veya ciddi vakalarda nöbet ile prezente olan progresif üremik ensefalopati veya nöropati (acil endikasyon)
- ✓ Üremiye atfedilebilir klinik olarak aşikar kanama diyatezi
- ✓ Diüretiklere dirençli hipervolemi
- ✓ Antihipertansif ilaçlara yanıtsız hipertansiyon
- ✓ Hiperkalemi, hiponatremi, metabolik asidoz, hiperkalsemi, hipokalsemi ve hiperfosfatemi gibi medikal tedaviye dirençli metabolik sorunlar
- ✓ Dirençli bulantı ve kusma
- ✓ Malnütrisyon bulguları

2.2.2. Renal replasman tedavisi seçimi

Renal replasman tedavisi gerekliliği klinik olarak saptandıktan sonra, hastanın hemodiyaliz (diyaliz merkezi veya evde), periton diyalizi (ayaktan veya aletli) ve böbrek transplantasyonu (canlı veya kadaverik) tedavileri hakkında bilgilendirilerek yönlendirilmesi gereklidir [11, 13]. 2015 KDOQI kılavuzu eGFR'si <30 olan hastaların progresyon ve renal replasman tedavisi konusunda eğitilmesini önermektedir [14].

Böbrek transplantasyonu SDBY'de önerilen tedavidir. Başarılı bir böbrek transplantasyonu, diyaliz tedavisi altındaki hastalara göre yaşam kalitesini artırır, morbidite ve mortaliteyi azaltır. 2008 NKF-KDOQI kılavuzunda preemptif transplantasyona hazırlık amacıyla olası canlı vericilerin tespiti için hastaların eğitilmesi ve transplant merkezlerine yönlendirilmesi önerilmiştir [15]. Tüm bunlara rağmen, transplantasyon operasyonunun

mutlak / göreceli kontrendikasyonları ve kullanılması gereken immünsüpresif ilaçlardan dolayı bazı hastalar böbrek transplantasyonuna uygun olmayabilir.

Canlı donör kullanılan böbrek transplantasyonu hastanın kadavra bekleme listesinde uzun süre beklemesini engeller, bazen hasta hiç diyalize girmeden preemptif transplantasyon olabilir. Preemptif transplantasyon olanağı olan hastalar, diyalizde bir süre geçirenlere kıyasla daha iyi graft sağkalımına sahiptir [16].

Transplantasyon için uygun olan fakat donör için bekleme süresi olan hastalarda, hemodiyaliz ile periton diyalizi arasındaki seçim erişebilirlilik, uygunluk, hasta konforu, komorbiditeler, evin uygunluğu, yaş, cinsiyet ve periton diyaliz solüsyonlarının volümlerini tolere edebilme gibi durumlara bağlıdır.

ABD'de renal replasman tedavisinin yaygın kullanılabilirliği nedeniyle endikasyonu olan tüm hastalarda uygulanması önerilmektedir. Bununla birlikte eğer hastanın ileri yaş veya terminal hastalık durumu varsa hasta renal replasman tedavisini reddedebilir ve bu klinisyen tarafından kabul edilebilir. 2012 KDIGO kılavuzunda da bu grup hastalarda SDBY'nin konservatif takibinin bir seçenek olduğu belirtilmiştir [5].

2.2.3. Hemodiyaliz hazırlığı

Hemodiyalizde, diyalizin gerçekleştirilebilmesi için kanın diyaliz makinasına iletilmesini sağlayan kalıcı bir damar erişim yolu bulunmalıdır. Genellikle hastanın kullanmadığı (non dominant) üst ekstremitesi tercih edilir.

Hemodiyaliz için 3 majör erişim yolu seçeneği mevcuttur; arteriyovenöz (AV) fistüller, AV graftlar, kalıcı (tünelli) hemodiyaliz kateteri. Kalıcı damar yolu erişimine olanak sağlamak amacıyla Damar Cerrahisi Cemiyeti (SVS) 2008'deki kılavuzunda evre 4 KBH'sı olan hastaların damar cerrahına yönlendirilmesini önermektedir.

2.2.4. Periton diyalizi hazırlığı

Batın boşluğunun içine yerleştirilen periton diyalizi kateterleri, takıldıktan hemen sonra kullanılabilir [17]. Yine de, sıvı kaçağı riskini en aza indirmek için periton kateteri takıldıktan sonra diyalize başlamadan önce 10-14 gün beklenmesi önerilir. Eğer kateter takıldıktan sonraki ilk 10 gün içerisinde diyaliz ihtiyacı mevcut ise, hasta sırtüstü yatar pozisyonda düşük volümlü sıvılar kullanılarak sıvı kaçağı riski en aza indirgenebilir.

2.2.5. Böbrek transplantasyonu hazırlığı

Böbrek transplantasyonu, diğer tedavilere göre mortalite ve morbidite üzerine etkileri nedeniyle SDBY'de en seçkin ve ilk tercih edilecek tedavidir. Uygun canlı verici adayı olan hastalar, eğer altı ay içerisinde diyaliz programına alınmaları gerekecekse preemptif böbrek transplantasyonu açısından değerlendirmeye alınmalıdır. Bu tedavi kararında belirleyici olan hastanın mevcut sağlık durumunun majör cerrahi ve immünsüpresyona uygun olup olmadığıdır. Hasta ilk önce cerrahi riskler açısından bilgilendirilir ve riskleri anlayıp kabul ettikten sonra değerlendirmeye alınır. Özellikle malignite açısından ayrıntılı değerlendirme gereklidir çünkü eğer malignite mevcut ve kontrol altında değilse transplantasyon için mutlak kontrendikasyon oluşturmaktadır. Malignitesi olan hastada yoğun immünsüpresif tedavi durumu kötüleştirir, metastaza eğilimi artırır ve hasta ile graft sağkalımı üzerine olumsuz etkileri ortaya çıkar [18].

2.3. Böbrek transplantasyonu

Böbrek transplantasyonunda modern dönem 1950'lerin sonunda başlamış ve David Hamilton [19] tarafından tarihçesi tablo haline getirilmiştir (Tablo 1).

Modern dönemin başlangıcı immünsüpresyonda katedilen mesafe ile başlamaktadır. 1948 yılında Mayo Klinik'te, romatoid artrit sekelli hastalara Merck tarafından piyasaya sürülen Cortone (kortizon) isimli ilacın verilmesi ile tüm dünyada adrenal kortikal hormon ve etkilerine yoğun bir ilgi başlamış oldu. O döneme kadar erişkin hayvanlarda tolerans indüksiyonu letal dozda tüm vücut irradiasyonu ve kemik iliği infüzyonu ile sağlanmaktaydı. Deneysel olarak gösterilen bu bulgulardan dolayı, organ nakli öncesi insanlardaki hazırlayıcı rejimler total vücut irradiasyonu ve allograft kemik iliği kurtarma rejimi ile başladı ve Paris, Boston gibi merkezlerde 1950'lerin sonunda kadar uygulanmaya devam etti.

Bu rejimin kontrolü çok güç ve graft versus host hastalığı (GVHD) kaçınılmaz olmaktaydı. Bu yaklaşım 1962'de azatiyoprinin (Imuran) bulunmasına kadar uygulanmaya devam etti.

Schwartz ve Dameshek [20] irradiasyona alternatif arayışında antikanser ilaçlardan 6-merkaptopürin (6-MP) ve metotreksatı öne sürmüş ve kendi hastalarında kullanılabileceğini belirtmişler. Bu yayından sonra Calne [21] ile Zukoski ve arkadaşları [22] da ilacın benzer etkilerini göstermişlerdir.

1960-1961'de 6-MP insanlarda böbrek naklinde kullanıldı. Londra Royal Free Hastanesi'nde 3 hastada denendi fakat başarılı sonuç alınamadı [23]. Boston'da da uzun süreli böbrek fonksiyonu sağlanamadı fakat Küss ve çalışma arkadaşları [24] 6 hasta ile yaptıkları çalışmada, akraba dışı canlı donörden nakil yapılan 1 hastada 6-MP ve aralıklı prednizon ile ana immünsüpresyon olarak irradiasyon kullanarak uzun süreli böbrek fonksiyonu sağladıklarını bildirdiler. Bu aynı zamanda kimyasal immünsüpresyonun ilk başarısıydı.

Nisan 1962'de insanlarda böbrek transplantasyonunda azatiyoprinin başarısı gösterildi [25]. Bundan kısa süre sonra deneysel ortamda o dönem gösterilememiş olsa da prednizolonun, azatiyoprin ile birlikte verildiğinde güçlü sinerjistik etkisi olduğu gösterildi. Bu ikili immünsüpresif tedavi özellikle Starzl ve çalışma arkadaşları [26] ile Goodwin ve çalışma arkadaşlarının [27] yayınlarından sonra standart tedavi olarak yerini aldı ve siklosporinin bulunuşuna kadar da yaygın olarak kullanılmaya devam etti.

Böbrek, canlı donör sağlanabilmesi ve gereklilik durumunda diyalize geçiş imkanı olduğu için organ nakilleri arasında öncü olmuştur. 1990'ların erken döneminde Murray [28] böbrek transplantasyonunda öncü çalışmaları ve yeni immünsüpresif ilaçların gelişimindeki katkılarından ötürü Nobel ödülü almıştır.

Günümüzde monoklonal antikorlar ve yeni keşfedilen immünsüpresif ajanların [29] etkin kullanımı ile uzun dönem hasta ve graft sağkalımı elde edilmekte fakat artan hasta sayısı, immünsüpresif ajanların kronik kullanımı beraberinde genel popülasyona kıyasla daha yüksek oranda malignite gelişimiyle sonuçlanmaktadır.

Tablo 1. Böbrek transplantasyonunda kilometre taşları [30]

1902	İlk başarılı deneysel böbrek transplantı
1906	İlk ksenograft insan böbrek transplantı
1933	İlk allograft insan böbrek translantı
1950	Deneysel böbrek transplantasyonun tekrar gündeme gelişi
1950–1953	İmmünsüpresyon olmaksızın allograft böbrek nakilleri (Paris ve Boston'da)
1953	İlk canlı akraba donör transplantasyonu (Paris)
1954	Tek yumurta ikizlerinde ilk transplant (Boston)
1958	Lökosit antijenlerinin ilk tanımlanması
1959–1962	Paris ve Boston'da immünsüpresyon amaçlı radyasyonun kullanılması
1960	İrradiasyon sonrası 6-MP verilen bir hastanın uzamış graft sağkalımı
1962	Donör ve alıcı seçiminde doku tiplemesinin kullanılmaya başlanması
1966	Crossmatch pozitifliğinin hiperakut rejeksiyonla sonuçlandığının farkedilmesi
1967	Eurotransplant'ın kuruluşu
1967	Graft saklama koşullarının geliştirilmesi
1973	Transfüzyon etkisinin tanımlanması
1978	Siklosporinin ilk kullanılışı
1978	Böbrek transplatasyonunda HLA-DR uyumunun değerlendirilmeye başlanması
1987	Yeni (takrolimus vs.) immünsüpresiflerin kullanıma girmesi

2.3.1. Böbrek transplantasyonunun komplikasyonları

Böbrek transplantlı hastalar, yoğun immünsüpresif tedavi altında oldukları ve infeksiyonlar, malignite, kardiyovasküler hastalıklara (KVH) yatkın oldukları için posttransplant dönemde yakından takip edilmelidir.

Posttransplant erken ve geç dönemde çeşitli cerrahi ve medikal komplikasyonlar ortaya çıkarak graft fonksiyonunu bozabilir ve hasta kaybına neden olabilir.

2.3.2. Böbrek transplantasyonu sonrası graft disfonksiyonu

Posttransplant dönemde birçok nedenle graft fonksiyonu bozulabilir. Cerrahi komplikasyonlar özellikle erken dönemde sık iken viral infeksiyonlar gibi medikal sorunlar

geç dönemde ortaya çıkma eğilimindedir. Bununla birlikte akut rejeksiyon gibi komplikasyonlar posttransplant herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir.

İlk 1 hafta ortaya çıkan sorunlar;

- ✓ Postiskemik akut tübüler nekroz: Postiskemik akut tübüler nekroz (ATN) veya reperfüzyon hasarı gecikmiş graft fonksiyonunun en sık sebebidir. Bu komplikasyon sıklığı şu durumlarda artar;
    - 24 saati aşan soğuk iskemi süresi ve özellikle >10 mg/kg'ı aşan siklosporin indüksiyon tedavisi [31]
    - Retransplant hastalarında önceki transplantasyona bağlı sensitizasyon (gecikmiş graft fonksiyonunun immün hasar ilişkili olabileceğini düşündürür)
    - Nakilden hemen önce uygulanan diyaliz modalitesi
    - Graftın kalitesi (yaşlı ve hipertansif bir donörden alındıysa daha yüksek perfüzyon basıncı gerektiği için erken ve geç allograft disfonksiyonuna sebep olabilir)
- ✓ Hiperakut antikor aracılı rejeksiyon (AMR): ABO izoaglütininleri, antiendotelyal antikorlar ve anti insan lökosit antijeni (HLA) gibi önceden oluşmuş donör spesifik antikorlar (DSA) aracılığıyla oluşur. Genellikle ilk 24 saat içerisinde graft kaybı ile sonuçlanır. Hiperakut AMR'nin tanısı operasyon masasında cerrah tarafından alacalı ve mor renk alan graftın görülmesi ile koyulur. Doppler incelemede böbrek kan akımı olmadığı görülür. Nakil öncesi crossmatch testi yapılarak büyük oranda önlenebilir [32].
- ✓ Volüm deplesyonu: Antitimosit globülin ve alemtuzumab gibi antilenfosit ajanlar ile anesteziklerin etkileri nedeniyle vazodilatasyon oluşur ve 3. boşluğa sıvı ektravazasyonu ile intravasküler volüm deplesyonu ortaya çıkar. Hastanın operasyon sırasında 3-5 lt. intravenöz sıvı ile hidrate edilmesi santral venöz basıncının normalin biraz üstünde tutularak hipotansiyondan kaçınılması ile önlenebilir.
- ✓ Vasküler tromboz: Tromboz rejeksiyon ilişkili (sekonder) veya rejeksiyondan bağımsız olarak ortaya çıkabilir [33, 34]. Graftın primer trombozu nadir görülen bir olay olmakla birlikte çeşitli serilerde görülme sıklığı %0.5-6 arasında değişmektedir

[35]. Tromboz, arterin intimal diseksiyonu veya venin kink yapması gibi teknik sorunlardan dolayı ortaya çıkabilir [34].

Renal arter trombozu; hipotansiyon, hiperakut veya tedaviye yanıtsız rejeksiyon atağı, hiperkoagülabilite, multipl renal arter varlığı ve fark edilmeyen intimal fleplerden dolayı kaynaklanabilir.

Renal ven trombozunda ise etyolojik faktörler; hiperkoagülabilite, hematom veya lenfosel basısı, anastomoz darlığı ve derin venöz trombozun progrese olmasıdır.

- ✓ Sıvı koleksiyonları: Transplantasyon sonrası dönemde ortaya çıkıp graft disfonksiyonu yapan sıvı koleksiyonları; üriner kaçak (ürinom), perinefrik hematom ve lenfoseldir.

  Üriner kaçak (ürinom): transplantasyon sonrası ilk birkaç haftada görülür ve serum kreatininde artış, idrar miktarında azalma ve karın ağrısı ile kendini gösterir. Ateş, graft hassasiyeti ve insizyon yerinden idrar drenajı da görülebilir. Olası sebepleri distal üreterin iskemik nekrozu ve cerrahi travmadır. Tanısı aspire edilen sıvıdan kreatinin düzeyi çalışılarak konulur, serum kreatinin düzeyinden çok daha yüksek beklenir.

  Lenfosel: sıvı içeriğinde lenfosit hakimiyeti olan, transplantasyon sırasında alıcının lenfatik damarlarındaki hasarlanma veya doğrudan donör böbrekten lenf sıvısı sızması ve graft etrafında kistik bir yapı oluşturmasıyla ortaya çıkar. Küçük lenfoseller (<100 ml sıvı içeriği olan) genellikle asemptomatiktir ve kendiliğinden geriler. Büyük lenfoseller nakilden 1 hafta sonra ile 6. aya kadar görülebilir ve graft veya mesaneye bası bulguları ile prezente olur. Tanı ultrasonografi (USG) eşliğinde alınan sıvıdan kan sayımı yapılması ve lenfosit hakimiyetinin gösterilmesi ile koyulur.

  Çoklu renal arter: donör böbrekte birkaç renal arter olduğunda, uç uca anastomoz eşit büyüklükteki arterlerde uygulanmakta ve küçük arterlerin büyük arterlere anastomozu uç-yan anastomoz tekniği ile yapılmaktadır. Küçük polar arterlere de ligasyon uygulanmaktadır [36]. Bu da böbrekte infarkta ve nadiren alt polar arter ligasyonu sonucunda üreter nekrozu ve obstrüksiyon veya üriner kaçağa sebep olabilir.

Renal arter embolisi: transplantasyon sonrası graft disfonksiyonunun nadir bir sebebidir. Genellikle erken dönemde ortaya çıkmakla birlikte transplantasyon sonrası herhangi bir dönemde karşılaşılabilir. Kaynak alıcının kendi vasküler yapısı kaynaklı olabileceği gibi donör aortu kökenli de olabilir. Donör kaynaklı embolide daha büyük trombüs yükü ve daha ciddi böbrek fonksiyon kaybı beklenir [37, 38].

Transplantasyon sonrası erken (1-3 hafta) ve geç (>3 ay) dönem ortaya çıkan sorunlar;

- ✓ Akut rejeksiyon: Erken posttransplant dönemdeki en sık graft disfonksiyonu sebeplerindendir. Genellikle transplantasyon sonrası ilk 6 ayda görülmekle birlikte ilaç uyumu olmayan hastalarda sonrasında da görülebilir. Kreatinin değeri bazale göre yükselmiş olan ve ateş, oligüri, graftta ağrı veya hassasiyet gibi ilişkili semptomları olan hastalarda düşünülmelidir. Histolojik olarak 2 formu vardır;
    - Akut T hücre aracılı (hücresel) rejeksiyon; graftın lenfosit ve diğer inflamatuar hücreler ile infiltrasyonu
    - Aktif (akut) AMR; morfolojik olarak böbrek hasarının gösterilmesi, serumda dolaşan DSA'lar ve antikor-aracılı sürecin immünolojik kanıtı (graftta C4d birikimi gibi) gereklidir. Hücresel infiltrasyon bulunmak zorunda değildir.
- ✓ Kalsinörin inhibitör (CNI) nefrotoksisitesi: Takrolimus ve siklosporin gibi CNI'leri böbrek nakilli hastaların %90'ından fazlasında idame immünsüpresyonda kullanılmaktadır. Rejeksiyonu önlemedeki başarılarının yanında nefrotoksisite ve akut / kronik graft disfonksiyonu ile ilişkilidirler. CNI ilişkili nefrotoksisite, posttransplant ilk 3 ayda ortaya çıkan ve genellikle geri dönüşümlü olan akut azotemi şeklinde ya da transplantasyonun 3. ayı ve daha ileriki dönemde ortaya çıkan, genellikle irreversibl kronik progresif renal hastalık şeklinde olabilir. CNI böbrek üzerine diğer etkileri arasında tübüler disfonksiyon ve nadir görülen fakat graft kaybı ile sonuçlanabilen trombotik mikroanjiyopati (TMA) de vardır.
- ✓ Trombotik mikroanjiyopati: Böbrek transplantlı hastalarda trombotik mikroanjiyopati sebepleri arasında hastalık rekürrensi (önceden SDBY'ye götüren trombotik trombositopenik purpura [TTP] veya kompleman iişkili hemolitik üremik sendrom

[HUS]), CNI nefrotoksisitesi, akut AMR veya hiperkoagülabilite bozukluğu (antifosfolipid antikor sendromu vs.) sayılabilir. Graft fonksiyon bozukluğuna ek olarak mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve artmış laktat dehidrojenaz görülür.

- ✓ Primer hastalığın rekürrensi: Primer hastalığı kronik glomerülonefrit olan hastalarda graft disfonksiyonu sebepleri arasında nüks akla gelmelidir. Posttransplant dönemde nüks eden glomerüler hastalıklar; fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), membranöz nefropati, membranoproliferatif glomerülonefrit, kompleman ilişkili HUS ve C3 glomerülopatisidir. Geç rekürrense sebepleri arasında ise (özellikle 1 yıldan daha sonra) FSGS, membranoproliferatif glomerülonefrit, immünglobulin A (IgA) nefropatisi ve diyabetik nefropati gibi pek çok hastalık sayılabilir [39, 40]. Tanı için graft biyopsisi gereklidir.
- ✓ Transplant renal arter stenozu: Genellikle transplantasyon sonrası 3 ay - 2 yıl arasında kreatinin yüksekliği ile prezente olabilir. Özellikle kreatinin yüksekliğine eşlik eden hipertansiyon ve posttransplant eritrositozu olan hastalarda akla gelmelidir.
- ✓ Üriner obstrüksiyon: Mesane disfonksiyonu veya ileri yaş erkeklerde benign prostat hiperplazisi ile ilişkili olabilir. Transplantasyon sonrası dönemde iskemi ve BK virüse bağlı üreteral skar da stenoz ve üreterin kink yapmasına sebep olabilir. Lenfoselin graft ve üretere basısı da sebepler arasında göz önünde bulundurulmalıdır.
- ✓ Viral infeksiyonlar: Özellikle BK virüs ve sitomegalovirüs (CMV) interstisyel nefrit, glomerülopati veya sitokin salınımı aracılığıyla graft disfonksiyonuna sebep olabilirler. Nadiren adenovirüs infeksiyonunun da transplante böbrekte fonksiyon bozukluğu yaptığı gösterilmiştir [41, 42].
- ✓ Kronik allograft nefropatisi (KAN): Tam olarak aydınlatılamamış bir patoloji olmakla birlikte akut rejeksiyon, ilaç toksisitesi (özellikle kalsinörin inhibitörleri) ve diğer hastalıkların dışlanması sonrasında nakilden en az 3 ay sonra başlayan transplante böbrekte fonksiyon bozukluğu ile tanımlanır. Aylar içerisinde yavaşça progrese olan serum kreatinin düzeyi, bazen nefrotik düzeye de ulaşabilen proteinüri ve hipertansiyon kontrolündeki bozulma ile karakterizedir
- ✓ De novo glomerüler hastalıklar: Posttransplant glomerüler hastalıklar genelde nativ böbrekteki primer hastalığın nüksü şeklinde olmasına rağmen bazen primer hastalık ile

ilişkisiz, de novo şekilde de ortaya çıkabilir. Klinik prezentasyon ve histopatolojik bulgular nativ böbrekte ortaya çıkan primer ve sekonder glomerüler hastalıklara benzerdir [43].

3. BÖBREK TRANSPLANTASYONU SONRASI MALİGNİTELER

Böbrek transplantasyonu ve hasta takibindeki gelişmeler sayesinde sağkalımda belirgin bir iyileşme görülmektedir. Scientific Registry of Transplant Patients (SRTR) 2012 verilerine göre böbrek transplant alıcılarında 5 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir [44]. Sağkalım oranlarındaki artış neticesinde transplantlı hastalar cilt ve solid organ malignitesi gibi uzun dönem immünsüpresyonun istenmeyen sonuçları ile karşı karşıya kalırlar.

Böbrek transplantasyonu sonrası gelişen maligniteler, risk faktörleri, prognoz ve tedavi farklılıkları göz önünde bulundurulduğunda cilt maligniteleri ve solid organ maligniteleri olarak iki grupta incelenebilir.

Bu konudaki en kapsamlı uzun dönem veriler, diyaliz ve böbrek transplantlı hastalarda gelişen maligniteleri içeren Australia and New Zealand Dialysis and Transplant (ANZDATA) kayıt sisteminden gelmektedir. Böbrek transplantlı hastalardaki malignite sorununun boyutu ve önemine dair veriler Tablo 2'de görülmektedir. Risk transplantasyon zamanından itibaren kademeli olarak artar ve bu risk artışı transplantasyon sırasındaki hasta yaşı ile yakından ilişkilidir. ANZDATA uzun dönem verileri 15183 böbrek transplantlı hastanın 1642'sinde (%10.8) kanser geliştiğini göstermektedir. Malignite sıklığı, 20-30 yıl daha yaşlı normal popülasyona benzerdir. Risk artışı transplantasyon yaşı ile ters ilişkilidir. Bir çalışmada veya popülasyonda gözlenen vaka sayısının beklenen vaka sayısına oranı Standardised Incidence Ratio (SIR) değeri ile belirtilir. ANZDATA verilerine göre pediatrik transplantlılarda SIR 15-30, >65 yaş transplant hastalarında ise SIR 2 olarak saptanmıştır. Lenfoma, kolorektal kanser ve meme kanseri için yaş eğilimi normal popülasyona benzer olmakla birlikte prostat kanseri sıklığında artış görülmemiştir. Her iki cinsiyette de belli yaş gruplarında riskin farklı olduğu görülmektedir. Önceden malignite varlığı ve beyaz ırk riski artırırken, diyabetik SDBY'de risk daha düşüktür.

Tablo 2. İlk böbrek transplantasyonu sonrası malignite riski (ANZDATA Registry Report 2009. 32nd annual report. Adelaide, South Australia: Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (http://www.anzdata.org.au), 2010)

Malignite tipi	Gözlenen	SIR (95% CI)
Baş – boyun	66	4.45 (3.44–5.66)
Özofagus	28	4.29 (2.85–6.20)
Mide	16	1.24 (0.71–2.01)
İnce barsak	4	2.56 (0.70–6.56)
Kolon	127	1.72 (1.43–2.04)
Anüs	18	12.4 (7.4–19.7)
Karaciğer	19	4.43 (2.67–6.91)
Safra kesesi	8	2.35 (1.02–4.63)
Pankreas	15	1.44 (0.81–2.37)
Nazal kavite, sinüsler	7	7.09 (2.85–14.6)
Larinks	12	2.07 (1.07–3.62)
Trakea, bronş, akciğer	115	1.96 (1.62–2.35)
Diğer torasik organlar	8	15.2 (6.57–30.0)
Kemik ve eklem kıkırdağı	5	4.90 (1.59–11.4)
Cilt melanoma	180	3.11 (2.67–3.60)
Mezotelyoma	3	0.98 (0.20–2.86)
Kaposi sarkomu	23	25.5 (16.2–38.3)
Periton / diğer bağ ve yumuşak doku	9	2.91 (1.33–5.53)
Meme (kadın)	81	2.35 (1.89–2.92)
Kadın jinekolojik	231	18.0 (15.7–20.4)
Penis	9	37.4 (17.1–71.0)
Prostat	54	1.72 (1.30–2.25)
Testis	4	1.96 (0.54–5.03)
Diğer erkek genital	1	14.7 (0.37–82.1)
Böbrek	122	9,76 (8.10–11.7)
Diğer üriner traktus	46	19.6 (14.3–26.1)
Mesane	93	6.19 (5.00–7.58)
Göz	6	3.80 (1.39–8.36)
Beyin	12	1.33 (0.69–2.32)
Diğer santral sinir sistemi (MSS)	4	9.06 (2.47–23.2)
Tiroid	30	4.82 (3.25–6.89)
Diğer endokrin	4	9.38 (2.56–24.0)
Tüm lenfomalar	266	11.4 (10.1–12.9)
Multipl Myelom	15	2.48 (1.39–4.09)
Lösemiler	32	2.39 (1.63–3.37)

Malignite gelişim riski özellikle ileri yaşta transplant olan hastalarda belirgindir. Transplant sırasında 35 yaşından genç olanlarda 10 yıl sonunda non-melanoma skin cancer (NMSC) dışı malignite gelişimi için düzeltilmiş risk 4.2 iken, transplantasyon sırasında 55 yaş

ve üzerinde olanlarda bu risk 24.6'dır. Kadınlar için aynı yaştaki düzeltilmiş risk ise sırasıyla 5.8 ve 20.9'dur.

3.1. Risk faktörleri ve patogenez

Transplant hastalarında cilt kanseri gelişmesi için risk faktörleri; Fitzpatrick cilt tipi I-III, kümülatif güneşe maruz kalma, güneş yanığına yatkınlık ve immünsüpresyonun tipi, düzeyi ve süresi ile ilişkilidir (Tablo 3) [45]. Genetik faktörler, HPV ve Merkel cell polyomavirus infeksiyonu, lenfoma / lösemi öyküsü ve önceki vorikonazol kullanımı da cilt kanseri patogenezinde yer alan ek risk faktörleridir.

Solid organ malignitesi gelişimi için risk faktörleri; immünsüpresyonun tipi, düzeyi ve süresi, eşlik eden Ebstein Barr virüs (EBV) ve Human Herpesvirus-8 (HHV-8) infeksiyonu, malignitenin donörden geçişi ve önceki malignite varlığıdır.

Tablo 3. Solid organ transplantlı hastalarda cilt malignitesi gelişimi için risk faktörleri [45]

Fitzpatrick cilt tipi I-II-III
Transplant sırasında ileri yaş
İmmünsüpresyonun derecesi ve süresi
Transplante edilen organ (risk açısından kalp/akciğer > böbrek > karaciğer)
Önceden transplant geçmişi
Transplantasyon öncesi skuamöz hücreli karsinom (SCC)
Pretransplant veya posttransplant lenfoma öyküsü
Posttransplant sistemik hastalık (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus veya otoimmün hepatit gibi)
Transplant öncesi, psöriyazis nedeniyle biyolojik tedavi veya psöralen + ultraviyole A tedavisi almış karaciğer transplant alıcıları

3.1.1. İmmünsüpresif ilaçlar

Kalsinörin inhibitörleri – posttransplant malignite gelişiminde genel olarak immünsüpresyon düzeyi ilişkili olmakla birlikte [46] hayvan çalışmalarındaki sınırlı verilere göre siklosporin (CsA), transforming growth factor-beta (TGF-beta) üretimini artırarak kanser

progresyonuna katkıda bulunmaktadır [47]. Anti – TGF-beta antikoru uygulaması sonrası hem in vivo hem de in vitro değişiklikler gözlemlenmiştir.

Siklosporin ile vascular endotelial growth factor (VEGF) ekspresyonunda artışa bağlı proanjiyogenik etkiler bildirilmiştir [48-50]. Düzeyi yüksek saptanmış bir başka sitokin de IL-6'dır ve EBV ilişkili B hücre büyümesine katkıda bulunabilir [50].

Renal transplant sonrası takrolimus ile de malignite riski arasındaki ilişki gösterilmiştir [51]. Siklosporin kullanan hastalarda olduğu gibi takrolimus da TGF-beta düzeylerini artırmaktadır ve yüksek TGF-beta düzeylerinin tümör büyümesi ile ilişkisi gösterilmiştir [52].

Azatiyoprin – özellikle cilt skuamöz hücreli karsinomu ile ilişkisi gösterilmiş olmakla birlikte azatiyoprin de posttransplant neoplastik süreçlerle ilişkilendirilmiştir [46]. Bu etkinin mekanizması DNA onarımı üzerine inhibisyon ve kodon mutasyonlarının indüklenmesi yoluyla olduğu kabul edilmektedir [53].

Sirolimus – bazı veriler, bir mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörü olan sirolimusun çeşitli hayvan çalışmalarında tümör büyüme ve proliferasyonunu baskıladığını göstermektedir [50, 54]. Muhtemel mekanizmalar; p70 S6K inhibisyonu ile hücre proliferasyonunun baskılanması, IL-10 inhibisyonu ile siklinlerin inhibisyonu üzerinden olabilir. Aynı zamanda VEGF A ve C sinyalizasyonunu baskılayarak lenfanjiyogenezi de azalttığı gösterilmiştir [55].

Sirolimusun malignite açısından diğer immünsüpresiflere kıyasla daha az riskli olduğu insan çalışmalarında da gösterilmiştir [56, 57].

Kontrol grubuna kıyasla sirolimusun, genel malignite riskinde %40, NMSC riskinde ise %56 oranda daha az risk oluşturduğu gösterilmiştir. Özellikle diğer immünsüpresif ilaçlardan sirolimusa geçilen hastalarda; genel malignite riskinin ve NMSC riskinin daha az olduğu gösterilmiştir.

Kaposi sarkomu (KS) bulunan böbrek transplantlı hastalarda siklosporin yerine sirolimusa geçilmesi KS'de tam regresyon ile sonuçlanmıştır [58, 59]. 15 böbrek transplantlı hasta ile yapılan bir çalışmada siklosporinden sirolimusa geçilmesi 3. ay sonunda tüm lezyonların kaybolması ile sonuçlanmış ve akut rejeksiyon sıklığında artış veya böbrek fonksiyonlarında azalma görülmemiştir [59]. Bu hastaların lezyonlarından yapılan biyopsilerde, sirolimus tarafından inhibe edildiği bilinen; VEGF, Flk-1/KDR ve fosforillenmiş Akt ve p70S6 düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu bulgular KS'da

regresyonunun siklosporin kesilmesinden daha çok sirolimusun sarkom üzerine direk inhibisyon etkisinden dolayı ortaya çıktığını düşündürmektedir [60].

Mikofenolat mofetil (MMF) – pürin biyosentezinde görevli olan inozin monofosfat dehidrojenaz enzimini inhibe ederek lenfosit fonksiyonlarını bozar. Solid tümörler de dahil olmak üzere bazı malignitelerde bu enzim aktivitesi yüksek düzeylerde saptanmıştır, bu da MMF'in antiproliferatif aktivitesi olabileceğini düşündürmektedir [46, 61].

Bazı toplum temelli çalışmalarda MMF ile malignite riskinin artmadığı gösterilmiş, malignite sıklığında azalma ile ilişkili olabileceği saptanmıştır [46, 62]. İki büyük kayıt sisteminin verilerinin değerlendirildiği bir gözlemsel kohort çalışmasında, MMF içeren tedavilerde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte malignite riskinde azalma gösterilmiştir [62].

MMF ile malignite riskinde azalmanın asıl sebebi akut rejeksiyon riskindeki azalma olabilir. Akut rejeksiyon sıklığında azalma, yüksek doz immünsüpresif uygulama ihtiyacını ve böylece malignite için ciddi bir risk faktörünü ortadan kaldırmaktadır.

3.1.2. Cilt tipi ve ultraviyoleye maruz kalma

Genel popülasyonda olduğu gibi cilt kanserlerinin çoğu güneşe, dolayısıyla ultraviyole (UV) ışığa maruz kalan bölgelerde gelişir [63]. Cilt kanseri sıklığı yaş ile korele olarak artmaktadır ve bunun muhtemel sebebi ileri yaş popülasyonda kümülatif olarak UV ışığına daha fazla maruz kalınmasıdır [64]. Güneş ışığından korunma önlemlerinin alınması transplantlı hasta grubunda SCC sıklığını azaltmaktadır [65]. Uzun süreli güneşe maruz kalma Aktinik Keratoz (AK) ve SCC sıklığını artırırken, aralıklı yüksek doz maruz kalma ise melanom ve BCC sıklığında artış ile ilişkilidir.

UV radyasyon, özellikle de UVB (290-320 nm dalga boyu) DNA hasarı ve immün fonksiyon bozukluğu yaratarak maligniteye zemin hazırlar. UV ilişkili hasarın ana hedefi p53 tümör süpresör genidir ve dipirimidin siklobutan dimerleri ortaya çıkar. UV radyasyon, Langerhans hücrelerini sayı olarak azaltır ve antijen sunumunu bozar. Keratinosit ve makrofajlardan IL-10 salınımı da indüklenir ve DNA hasarı, reaktif oksijen radikalleri, sitokin üretimi birlikte tümörogenez ve tümör progresyonu için uygun ortam oluşturur [66].

3.1.3. Human papillomavirüs

HPV anogenital bölge maligniteleri ile ilişkisi iyi bilinen bir onkovirüstür. SCC gelişiminde de rolü olduğu gösterilmiştir [67]. HPV'nin NMSC'deki patogenezi henüz tam anlaşılamamıştır. Transplant hastalarının SCC lezyonunda düşük ve orta riskli HPV tipleri gösterilmiş olsa da benzer HPV infeksiyonu lezyon dışı vücut bölgelerinde de sık görülmektedir [45, 67, 68].

HPV'nin E6 ve E7 onkoproteinleri malign transformasyon ile ilişkilidir. Transplant hastalarındaki bir çalışmada AK ve SCC lezyonlarında HPV 8-9-15 tiplerinin E6 ve E7 onkoproteinleri saptanmıştır [69]. HPV'nin NMSC karsinogenezindeki mekanizmasını aydınlatmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

3.1.4. Genetik faktörler

Transplantlı hastalarda en sık görülen mutasyon p53 tümör süpresör genindeki mutasyondur. Transplantasyon hastalarında cilt kanseri patogenezinde genetik faktörler tek başına sorumlu tutulamaz. Çevresel faktörlerle etkileşimlerin sonucunda farklı mekanizmalar ile malignite riski artmaktadır.

3.1.5. Vorikonazol

Vorikonazol, transplant hastalarında invaziv fungal aspergilloz geliştiğinde kullanılan ikinci nesil bir antifungaldir. Ek olarak transplant hastalarında invaziv fungal infeksiyon proflaksisinde de kullanılmaktadır. Fotosensitivite bilinen bir yan etkisidir ve reversibl güneş yanığı benzeri eriteme sebep olmaktadır. Yakın dönem çalışmalarda vorikonazol alan hastalarda SCC gelişme riskinin arttığı gösterilmiş ve vorikonazol ilişkili fotosensitivitenin karsinojenik olabileceğini düşündürmüştür [70, 71].

Vorikonazol ilişkili fotosensitivitenin mekanizması net değildir. Kronik vorikonazol ilişkili fotosensitivite, UV'ye bağlı cilt hasarını artırabilir ve bu da cilt kanseri gelişimine sebep olabilir. Patogenezin ve ilişkinin aydınlatılması için ek çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte uzun dönem vorikonazol tedavisi almış organ transplantlı hastalarda güneş koruyucu önlemlerin ciddi olarak uygulanması gereklidir [45, 70, 72].

3.1.6. Donörden malignite geçişi

Böbrek transplantasyonda nakledilen allograft makroskopik olarak tamamen normal görünümde olsa bile donörde malignite öyküsü varsa alıcıda transplante edilen organda veya

başka vücut bölümlerinde malignite geliştiği görülmüştür [73-75]. Malignitesi bulunan donörden alınan organda mikroskobik olarak malign hücrelerin bulunabileceği ve bu hücrelerin alıcıda bölünerek maligniteye sebep olabileceği fark edilmiştir [73, 74]. Donörden malignite geçişi büyük çoğunlukla hastanın malignite nedeniyle kaybedilmesine sebep olmaktadır. İmünsüpresyonun erken dönemde kesilmesi ise malignite açısından kür sağlayabilmekte fakat aynı zamanda rejeksiyona zemin hazırlayarak transplante böbreğin çıkarılmasıyla sonuçlanmaktadır [76].

Mevcut tecrübelerin gösterdiği ağır ve istenmeyen sonuçlar nedeniyle primer beyin tümörü veya NMSC dışı malignitesi olan vericiler ya potansiyel organ donörü listesinden çıkarılırlar ya da her bir malignite için önerilen bekleme süresini takiben donör olarak tekrar değerlendirilirler.

Bu durumla karşılaşmamak için alınan tüm önlemler ve ön değerlendirmelere rağmen bazen transplant sonrası erken dönemde donörde primer veya metastatik malignite saptanabilmektedir. Bu durumda fikir birliği graftın mümkün olan en erken dönemde çıkarılması ve tekrar diyaliz ile renal replasman tedavisine geçilmesi yönündedir.

3.2. Cilt Maligniteleri

Cilt kanserleri, posttransplant dönemde en sık karşılaşılan malignitelerdir ve tüm posttransplant malignitelerin yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır [45]. Transplant hastalarında cilt kanseri gelişme riskinin artmasının yanında, gelişen maligniteler bu hasta grubunda transplantasyon dışı popülasyona göre daha agresif davranış sergileme eğilimindedir.

Transplantasyon alıcılarındaki en sık cilt maligniteleri NMSC'dir ve bunun içinde de SCC ile BCC tüm olguların %90-95'ini oluşturmaktadır [77, 78]. Her iki malignitenin de sıklığı artmasına karşın SCC'nin oranı belirgin olarak daha yüksektir. Transplantasyon alıcıları diğer premalign ve malign cilt lezyonları açısından da artmış risk altındadır. Bunlar arasında; AK, Bowen Hastalığı, malign melanom [79], Kaposi sarkomu ve Merkel hücreli karsinom [80] sayılabilir. Nadir olmakla birlikte, nakil alıcılarındaki cilt maligniteleri arasında atipik fibroksantom (AFX) [81], lenfoma ve anjiyosarkom [82] gelişimine dair olgu bildirimleri de mevcuttur.

İmmünkompetan popülasyonda BCC, SCC'ye oranla daha sık görülmektedir. Transplant alıcılarında bu oran tersine dönmüştür ve SCC / BCC oranı 4'ün üzerindedir [83, 84]. BCC riski genel popülasyona kıyasla 10-16 kat artmasına rağmen, SCC oranı genel

popülasyona kıyasla 65 kat artmıştır [45, 85]. Transplant hastalarının büyük çoğunluğu hayatları boyunca genellikle birden çok cilt malignitesi geliştirmektedir. Transplantasyon tarihi ile cilt malignitesi gelişmesi arasındaki süre birkaç ay ile 20 yıl arasındadır ve güneşe maruz kalma düzeyi ile cilt tipine göre de değişmektedir. Avustralya'da 1098 böbrek transplantlı hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, hastaların %45'inde posttransplant 10 yıl içerisinde, %70'inde ise 20 yıl içerisinde en az 1 SCC saptanmıştır [86]. Oxford'daki transplant alıcılarının değerlendirildiği kapsamlı bir çalışmada hastaların %19.1'inde en az 1 malignite geliştiği, bunların da %64'ünde birden fazla cilt kanseri bulunduğu gösterilmiştir [87]. Bu çalışmada, kümülatif cilt kanseri gelişme insidansının 20 yıl sonunda %61'e yükseldiği saptanmıştır [87]. Malignite gelişen transplant hastalarının %25'inde transplant sonrası 13. ayda, %50'sinde ise 3.5 yıl içerisinde ikinci bir SCC ortaya çıkmaktadır [88]. Transplant alıcılarında SCC riskindeki artış o kadar belirgindir ki, ilk SCC tanısının, sonraki 5 yıl içerisinde yeni bir NMSC gelişimi için öngörücü risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Günümüzde daha genç transplantasyon yaşı ve dolayısı ile daha uzun süreli immünsüpresyon nedeniyle transplant alıcıları hayatları boyunca daha fazla sayıda malignite geliştirme riski altındadır [65].

NMSC genellikle güneşe maruz kalan cilt bölgelerinden köken alır. Bu bölgeler ön kol ve el dorsumu gibi aktinik hasarın belirgin olduğu cilt bölgeleridir. Maruz kalan bölgelerde birçok keratotik lezyon görülür. Bunlar arasında; AK, Bowen hastalığı ve keratoakantom yer alır. SCC daha çok baş, boyun ve el dorsumunda sık iken, BCC tipik olarak baş, boyun ve gövdede ortaya çıkar [89].

Transplant alıcıları malign melanom gelişimi açısından 5 kat risk artışı altındadır ve posttransplant cilt malignitelerinin erişkinde %6.2, pediatrik popülasyonda %15'ini malign melanom oluşturmaktadır [79, 90]. Transplantasyon sonrası melanom ortalama 5. yılda gelişmektedir [83]. Melanom için risk faktörleri genel popülasyondaki ile benzer olup; açık ten, açık saç ve göz rengi, çilleşmeye eğilim ve çok sayıda nevüs bulunması sayılabilir. Multipl nevüs bulunması özellikle pediatrik böbrek transplantlı hastalarda önemlidir [83]. Transplant hastalarında gelişen melanom, Breslow kalınlığı veya Clark seviyesinden bağımsız olarak genel sağkalım açısından daha kötü prognoza sahiptir. Bununla birlikte daha kalın melanomu (Breslow 1.51-3 mm ya da Clark seviye III/IV) olan transplant hastaları malign melanoma bağlı kayıp nedeniyle daha düşük sağkalım oranına sahiptir [91].

3.2.1. Keratoakantom

SCC'nin bir varyantı olan keratoakantom tipik olarak güneşe maruz kalan cilt bölgelerinde hızlıca ortaya çıkar. Tipik lezyonlar sert, ciltten kubbe şeklinde kabarık, ortası keratinize ve sıklıkla ülsere şekildedir. Merkezi ülsere bu lezyonlar sıklıkla 'krateiform' olarak tanımlanırlar. İmmünkompetan hastalarda lezyonlar sıklıkla kendiliğinden gerileme eğilimindedir. Bununla birlikte transplantlı bir hastada hızlı büyüyen cilt lezyonu biyopsi ile değerlendirilmeli ve patoloji keratoakantom lehine ise agresif olarak tedavi edilmelidir [92].

3.2.2. Skuamöz hücreli karsinom

SCC transplantasyon hastalarında en sık görülen cilt kanseridir. Değişken klinik prezentasyon şekli nedeniyle saptanan her şüpheli lezyon biyopsi ile ileri incelemeye alınmalıdır. Transplantasyon hastalarında SCC genellikle endüre ve eritemli taban üzerinde büyüyen, ciltten kabarık ve keratotik lezyonlar olarak görülür. Genellikle hassastırlar ve ülserleşebilir. SCC agresif seyirli olup, lenf nodu metastazı ve ölüme sebep olabilir. Lokal nüks riski özellikle eksizyon sonrası ilk 6 ay görülmekle birlikte %13.4 civarındadır [77]. Genel popülasyonda SCC'nin metastaz riski %0.5-%5 arasında iken transplant hastalarında bu risk %8'e kadar yükselmektedir [93].

SCC'de yüksek risk düşündüren klinik bulgular; > 2cm genişlik ve kulak – dudak yerleşimidir [94]. Yüksek riskli klinik ve histolojik özellikler ise Tablo 4'de gösterilmiştir [45]. İnvaziv SCC sıklıkla nakil alıcılarında baş – boyun bölgesinde görülür, burada da en sık dudakta yerleşir [88]. Tedavi sonrasında hastalar rekürrens açısından yakından takip edilmelidir.

Tablo 4. Organ transplantlı hastalarda SCC için yüksek risk taşıyan özellikler [95]

Büyük boyut (>2 cm)
Çok sayıda skuamöz hücreli karsinom
Yüksek riskli bölge (kulak, dudak, parotis bezi üzeri, saçlı deri ve temporal bölge)
İn-transit metastatik lezyon
Rekürrens
Histoloji
Kötü diferansiyasyon ✓ Perinöral invazyon ✓ Derin invazyon

3.2.3. Bazal hücreli karsinom

BCC transplant hasta grubunda SCC'nin aksine daha az değişken prezentasyon gösterir. Bununla birlikte BCC'nin birbirinden farklı klinik alt grupları mevcuttur. Nodüler varyant; ten rengi papül ve karakteristik yuvarlak sınırlara sahiptir, merkezi ülsere ve üzeri telenjiektaziler ile kaplıdır. Süperfisyel BCC varyantı; geniş bir eritematöz plağı kaplayan pullu yüzey ve düzensiz kenar ile karakterizedir. Morfeiform varyantta ise BCC sınırları belirsiz, endüre ve atrofik plak şeklinde görülür. Bazı vakalarda BCC hiperpigmente olabilir. Genellikle lokal agresif olan BCC nadiren metastaz yapar fakat tedavi sonrası yakın izlem gerektirir. [92].

3.2.4. Malign melanom

Melanom alt tipleri prognozdan ziyade klinik ve patolojik özelliklerine göre ayrılmıştır. Bunlar; yüzeyel yayılan melanom, nodüler melanom, lentigo maligna ve akral lentiginöz melanomdur. Amelanositik melanom hariç tüm varyantlar değişken pigmentasyon ile prezente olur. 'ABCDE' melanomun klinik özelliklerini kısaltmak için kullanılır ve; asimetri, kenar düzensizliği, renk değişikliği, >6mm çap, lezyonun değişimi ile tanımlanır [92, 96]. Lezyonun renginde kayıp da şüphe uyandırıcı olmalıdır. Melanom önceden var olan nevüsten gelişebileceği gibi de novo olarak da ortaya çıkabilir, bu nedenle tüm vücut cildi muayenesi önemlidir. Tüm şüpheli lezyonlara biyopsi yapılmalı ve patolojik bulgular ile lenf nodu tutulumuna göre uygun şekilde tedavi edilmelidir.

3.2.5. Merkel hücreli karsinom

Merkel hücreli karsinom nöroendokrin kökenli bir neoplazi olup oldukça agresif ve uzak metastaz yapma eğilimi olan bir kanserdir. Lezyonların çoğu baş – boyun bölgesinde ortaya çıkar. Lezyonlar genellikle pembe – kırmızı ile mavi – mor renkli papül veya nodül şeklindedir. Hızlı bir şekilde büyür ve sıklıkla ülserleşir. Tanı sırasında çoğunlukla <2 cm boyutunda olmasına rağmen lenf nodu metastatik yayılımını düşündüren satellite lezyonlar saptanmaktadır [45, 92].

3.2.6. Hastaların yönetimi

Bu hastaların takibi ve yönetiminde; dermatolog, transplantasyon ekibi, medikal ve cerrahi onkolog ile radyasyon onkolojisi hekiminin multidisipliner yaklaşımı gerekmektedir. Değerlendirme transplantasyon öncesi dönemde başlamalı ve tüm vücut cilt muayenesi ile

hastalara artmış cilt kanseri riski konusunda bilgi verilmelidir. Bu hastalara günlük güneş koruyucu kullanmaları (hem UVA hem de UVB'ye karşı geniş spektrumlu), geniş kenarlı şapka takılması, uzun kollu elbise giyilmesinin önerilmesi ve bronzlaşmaya karşı uyarılması önemlidir. Cilt kanseri gelişmiş hastalarda da sık cilt muayenesi önemlidir, şüpheli her lezyon biyopsi ile incelenmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.

3.2.7. Topikal tedaviler

Klinik olarak güneşe maruz kalan bölgelerde çok sayıda prekanseröz lezyon bulunur. Bu bölgelerin tamamının eksizyonel veya ablatif yöntemlerle tedavisi mümkün olmayabilir. Topikal tedaviler ile fotodinamik terapinin siklik olarak birlikte kullanımı bir tedavi seçeneği olmuştur. Buna rağmen lezyonlar sebat ederse altta yatan cilt malignitesini dışlamak için biyopsi gereklidir.

Topikal 5-florourasil 5-FU pirimidin metabolizması ve dolayısıyla DNA sentezini inhibe eden bir kemoterapötik ajandır. Transplantlı hastalarda cilde günde 2 defa uygulanması lezyon sayı ve boyutunu azaltır [97].

Topikal imiquimod nonspesifik bir immünmodülatördür ve transplant hastalarında AK tedavisinde güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. Tedaviye yanıt uygulanan bölgede inflamasyon yanıtı ile değerlendirilir, inflamasyon yok ise başka tedaviye geçilmelidir [98].

3.2.8. Fotodinamik terapi

Fotodinamik terapi (PTD) prekanseröz lezyonların bulunduğu bölgeye yönelik bir diğer tedavi seçeneğidir. Fotosensitiviteyi artıran maddelerin ışık ile birlikte uygulanması esasına dayanır ve sonuçta reaktif oksijen radikalleri ortaya çıkarak tümör hücrelerini yok eder. Transplant hastalarında AK ve yüzeyel NMSC tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir [99, 100].

3.2.9. Kapesitabin

Karaciğerde 5-FU'ya dönüşen bir ön ilaçtır. Metastatik meme ve kolon kanseri tedavisinde kullanılan 5-FU'nun transplant hastalarında prekanseröz ve kanseröz lezyonları azalttığı gösterilmiştir [95, 101]. Yakın dönem bir çalışmada cilt malignitesi gelişmiş 15 organ transplantlı hastaya verilen düşük doz kapesitabin sonrası, kapesitabin öncesi döneme kıyasla daha az oranda NMSC ve AK geliştiği ve sekonder korumada etkili olabileceği

gösterilmiştir fakat yüksek oranda grade 3-4 toksisite görüldüğü için ilaç kesilmiştir [102]. Uzun dönem güvenlik ve etkinliğin değerlendirilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

3.2.10. Sistemik retinoidler

Asitretin gibi retinoid derivelerinin; SCC gelişimini baskıladığı ve AK ile SCC sayısını azalttığı gösterilmiştir [103, 104]. Organ transplantlı hastalarda sistemik retinoid başlama endikasyonları; multipl SCC gelişmesi (5-10/yıl), yüksek riskli bölgelerde (baş-boyun gibi) multipl SCC gelişmesi, lenfoma/lösemi ve SCC öyküsünün birlikte bulunması, yüksek metastatik riskli tek SCC lezyonu ve erüptif keratoakantomlar olarak sayılabilir [105].

Gebelik kategorisi X olup 3 yıl içerisinde gebelik isteği olan hastalara başlanmamalıdır. Ciddi ve tedaviye dirençli hiperlipidemi bulunması retinoid başlanması için kontrendikasyondur. Aralıklı tam kan sayımı, gebelik testi, açlık lipit paneli, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile takip edilmelidir.

Oral retinoid ilaçlar ile kemoprevensiyon başlandıktan sonra ömür boyu devam edilmelidir. İlaç kesilmesi durumunda kontrol edilmesi güç bir rebound etki ortaya çıkar. Hastalarda çok kısa sürede agresif ve multipl SCC gelişebilir.

3.2.11. İmmünsüpresif tedavinin değiştirilmesi

İmmünsüpresyonun tipi, süresi ve dozu cilt kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu için, malignite riskinin azaltılması amacıyla graft sağkalımı için etkin en düşük doz idame tedaviye geçmek gereklidir. International Transplant Skin Cancer Collaborative (ITSCC) ve Skin Cancer in Organ Transplant Patients önerileri de çoklu sayıda veya yüksek riskli NMSC ve melanomda immünsüpresyon azaltılmasını önermektedir [106].

İmmünsüpresif tedavi modifikasyonu transplantasyon ekibi tarafından değerlendirilerek birkaç farklı şekilde yapılabilir. Kullanılan ilaçların dozlarında azaltma yapılabileceği gibi üçlü tedavi rejimindeki hastalarda ilaçlardan birinin kesilmesi şeklinde olabilir. Yakın dönem çalışmalar sirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörlerinin, klasik CNI'lara kıyasla cilt kanseri gelişiminde daha az risk taşıdığını desteklemektedir [107, 108]. 2011 yılında yayınlanmış randomize kontrollü CONVERT çalışması; nakilden 2 yıl sonra sirolimusa geçilen hastalarda, CNI tedavisine devam eden hastalara kıyasla NMSC gelişiminde anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir [109]. mTOR inhibitörlerinin antineoplastik özelliklerini değerlendiren pek çok randomize kontrollü çalışma planlanmış ve

yürütülmektedir. Sirolimus tedavisine geçilmesinin etkinlik ve güvenliğine dair bilimsel kanıtlar bulunsa da; ülser gelişmesi, ödem, akneiform erüpsiyonlar, hiperlipidemi, trombositopeni ve gecikmiş yara iyileşmesi gibi yan etkileri bu ilaçların kullanımında sınırlayıcı olabilmektedir [107].

3.2.12. Cerrahi

Premalign ve malign cilt lezyonlarının cerrahi tedavisi kriyocerrahi, standart cerrahi eksizyon ve Moh's Micrographic Surgery (MMS) yöntemleri ile yapılabilir.

Biyopsi ile lezyonun malign olduğu gösterilmiş hastalarda MMS veya cerrahi sınır negatif eksizyon tercih edilen tedavidir. Yüksek riskli SCC bulunan hastalar agresif bir şekilde tedavi edilmeli ve takip edilmelidir. Bu hastalarda doku bütünlüğünün korunmasını sağlaması nedeniyle MMS standart tedavidir. Bununla birlikte yüksek riskli SCC hastalarında, derin doku ve lenf nodu invazyonunu değerlendirmek için preoperatif bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gerekebilir. Klinik olarak palpabl lenf nodu tutulumu olmasa dahi özellikle perinöral invazyonu olan yüksek riskli SCC hastalarında adjuvan tedavi olarak lenf nodu diseksiyonu ve / veya radyoterapi düşünülmelidir. Lenf nodu metastazı bulunması kötü prognozu gösterir, bu nedenle opere olabilecek hastalarda parotidektomi ve / veya lenf nodu diseksiyonu ile lokal ve bölgesel nüksleri engellemek için adjuvan kemoterapi eklenmelidir [95, 110].

Yüksek riskli SCC'de kemoterapinin yeri tartışmalıdır [95]. Çeşitli reseptörleri hedef alan alternatif tedaviler ile pek çok çalışma yapılmış olsa da şu anda epidermal growth factor receptor (EGFR)'yi hedef alan setuksimab dışında onay almış tedavi yoktur [111].

3.3. Solid organ maligniteleri

3.3.1. Posttransplant lenfoproliferatif maligniteler

Posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) transplantasyon sonrası dönemde, hayatı tehdit eden hastalıkları içeren spektrumu çok geniş bir gruptur. PTLD'nin çoğu B hücre kökenli olup EBV infeksiyonu gibi çeşitli risk faktörleri ile ilişkilidir. EBV-ilişkili PTLD kavramı, posttransplant infeksiyöz mononükleozdan klonal kromozomal anomaliler içeren gerçek malignitelere kadar EBV ilişkili tüm bozuklukları kapsamaktadır [112, 113]. Sınıflaması zamanla değişiklik göstermekle birlikte en son WHO tarafından önerilen sınıflama kullanılmaktadır (Tablo 5). EBV ilişkili maligniteler tüm transplant hastalarının %1-2'sini etkiler [114]. Ortaya çıkma zamanı bimodal dağılım gösterir ve ilk piki transplantasyon sonrası ilk 2 yıl, ikinci piki transplantasyon sonrası 5-10 yıllar arasıdır. Transplant hasta grubunda, EBV negatif PTLD sıklığı da genel popülasyona göre daha yüksektir.

Tablo 5. WHO (2016) PTLD sınıflaması

1. Erken Lezyonlar
a. Reaktif plazmasitik hiperplazi
b. İnfeksiyöz mononükleoz benzeri lezyonlar
2. Polimorfik PTLD
a. Poliklonal
b. Monoklonal
3. Monomorfik PTLD
a. B hücre neoplazileri
Difffüz büyük B hücreli lenfoma
Burkitt lenfoma
Plazma hücreli myelom
Plazmasitom benzeri
Diğer
b. T hücre neoplazileri
Periferal T hücreli lenfoma (başka şekilde tanımlanmamış)
Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Diğer
4. Klasik Hodgkin lenfoma ve Hodgkin lenfoma benzeri PTLD

Siklosporin [115] ve takrolimusun [116] kullanıma girmesi ile böbrek transplant alıcılarında PTLD sıklığında belirgin artış görülmeye başlamıştır. Bu da ilaçların lenfoma patogenezinde doğrudan rolü olabileceğini düşündürmüştür fakat sonrasında pek çok farklı ülkeden kayıt verileri değerlendirilmiş ve ilişki bulunmamıştır [117]. Günümüzde PTLD ve malign lenfomaların, kullanılan immünsüpresif ilaçtan çok genel olarak yoğun

immünsüpresyonun bir sonucu olduğu düşünülmektedir. İmmünsüpresyon nedeniyle baskılanmış olan T hücre ilişkili immün yanıt nedeniyle EBV ile primer infeksiyon veya reaktivasyon sonucunda B lenfosit proliferasyonu stimüle olur [118]. T hücrelerini baskılayan ve B hücre stimülanı olan IL-10'un da patogenezde rolü olduğu düşünülmektedir [119].

EBV'nin Burkitt lenfoma ve nazofarenks karsinomu ile ilişkisi 40 yılı aşkın süredir bilinmektedir. Erişkin popülasyonun %95'i EBV açısından seropozitiftir. Ciddi immünsüpresyon durumunda reaktivasyon riski yüksektir. Transplantasyon öncesi seronegatif hastalarda, kan transfüzyonu veya graft yoluyla geçiş primer infeksiyona neden olabilir.

Transplant alıcılarında ortaya çıkan lenfomaların merkezi sinir sistemi (MSS) tulumu sıklığı belirgin olarak yüksektir. Transplant hastalarındaki lenfomaların %40'ının MSS tutulumu (beyin veya spinal kord) görülürken bu oran genel popülasyonda %2 oranındadır. MSS tulumu olan bu lenfomalar sıklıkla multisentriktir.

3.3.2. Kaposi sarkomu

Kaposi sarkomu (KS), Kaposi sarkomu ilişkili herpesvirus olarak da bilinen HHV-8 (human herpesvirus-8) ile infeksiyon zemininde gelişen anjiyoproliferatif bir bozukluktur. Genetik yatkınlık da önemli bir predispozan faktördür. İtalyan, Yunan, Yahudi, Arap ve Afrikalı toplumlarda, transplant döneminde yaşadıkları bölgeden bağımsız olarak daha sık görüldüğü bilinmektedir [120]. Transplant popülasyonlarındaki KS sıklığı, o popülasyondaki Akdeniz coğrafyası kökenli hasta sayısı ile yakından ilişkilidir. Erkeklerde, kadınlara oranla 3 kat daha sık görülür ve vakaların yaklaşık yarısı ilk 1 yıl içerisinde saptanır [120]. Bazı hastalarda immünsüpresif ilaçların azaltılması / kesilmesinin tam remisyon ile sonuçlanması KS patogenezinde immünsüpresyonun önemli rolünü göstermektedir [120].

Transplant alıcılarında gelişen KS multisentrik olma eğilimindedir ve hastaların %60'ında cilt / orofarengeal tutulumdan biri veya ikisi birden mevcuttur [121]. Bu bölgelerdeki lezyonlar mor renkli makül veya iyileşmeyen granülom şeklindedir. Hastaların kalan kısmında özellikle gastrointestinal veya solunum yolu başta olmak üzere viseral tutulum bulunur. Viseral lezyonu olmayan hastaların %40'ında immünsüpresyonun azaltılması veya kesilmesi ile parsiyel veya tam remisyona sağlanabilir fakat yaklaşık yarısında rejeksiyon sonucu graft kaybı görülmektedir. Viseral lezyonu olan hastalar genellikle herhangi bir tedaviye yanıtsızdır. Bu hasta grubunda mTOR inhibitörlerinin etkin olduğuna dair veriler mevcuttur [122, 123].

4. MATERYAL ve METOD

4.1. Olgular

Bu çalışmaya 1976 - 2019 yılları arasında canlı veya kadaverik vericiden İstanbul Tıp Fakültesi (İTF), yurtiçi başka merkezde ve yurtdışında böbrek transplantasyonu olmuş 2052 hasta alındı. Bu hastalar arasından pretransplant veya posttransplant malignitesi olan veya posttransplant premalign lezyonu bulunan 158 böbrek transplantlı hasta çalışma grubunu oluşturdu. Takip süresi 6 aydan kısa süreli olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Malignite tanısı sonrası graft kaybı veya ölüm dışı herhangi bir sebeple takibe gelmeyen hastalar takip dışı olarak kaydedildi.

Çalışmada SDBY etyolojisi, pretransplant diyaliz varlığı ve süresi, diabetes mellitus varlığı, donör tipi, HLA uyumu, EBV / CMV / HBV / HCV serolojisi, nakil sonrası dönemde BKV / CMV infeksiyonu, indüksiyon rejimi alıp almaması, idame tedavi rejimi, akut rejeksiyon öyküsü, pretransplant malignite varlığı, posttransplant malignite ve tanı tarihi, malignite tanısı sonrası tedavi rejimi incelendi. Bu faktörlerin graft ve hasta prognozuna etkisi araştırıldı.

4.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 22.0 programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri ile gösterildi. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare testi koşulları sağlanmadığında Fischer testi kullanıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında $p<0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Transplantasyon Polikliniği'nden takipli böbrek transplantasyonu yapılmış 2052 hasta alındı. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak biyopsi ile malignite saptanmış olanların verilerine ulaşıldı. Transplant sonrası takip süresi en az 6 ay olan 158 hastada 167 malignite saptandı. Bu hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, primer böbrek hastalıkları, viral seroloji, sigara öyküsü gibi) malignite tipleri, malignite sonrası tedavi seçenekleri ve hasta/graft sağkalımları kaydedildi.

Taranan 2052 hastada 167 (%8,1) malignite saptandı.

Hastaların transplant sırasında ortalama yaşı 40,9 ± 11,9 yıl idi.

Hastaların cinsiyet dağılımı 102'si (%64,5) erkek, 56'sı (%36,5) kadındı.

Malignite sırasındaki ortalama yaşları 58,6 ±11,6 yıldı.

Posttransplant takip süresi ortalaması 172,9 ± 92,4 ay ve pretransplant bekleme süresi ortalaması 82,7 ± 51,8 ay idi.

SDBY etyolojisine bakıldığında hastaların 71'inde (%44,9) etyoloji bilinmiyordu. 29 (%18,3) hastada primer hastalık kronik glomerülonefrit olarak saptandı.

Hastaların 108'inde (%68,4) donör tipi canlı, diğerlerinde kadaverik idi.

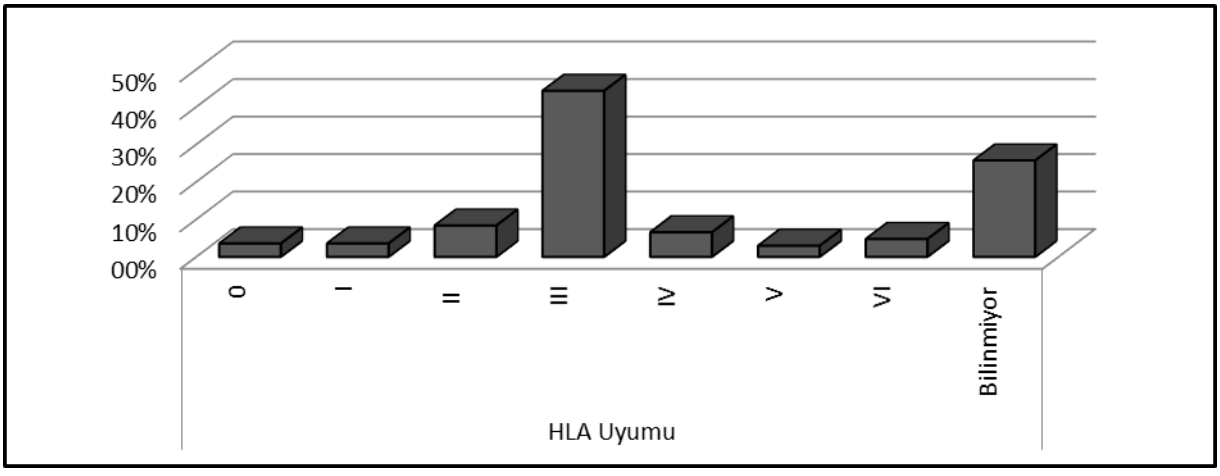
Hastaların 61'inin (%38,7) sigara içicisi olduğu görülmektedir.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 6'da göstermiştir.

Alıcı ve verici arasındaki HLA uyumuna bakıldığında; 6 (%3,8) hastada 0/6, 4 (%2,5) hastada 1/6, 13 (%8,2) hastada 2/6, 72 (%45,6) hastada 3/6, 10 (%6,3) hastada 4/6, 5 (%3,2) hastada 5/6, 6 (%3,8) hastada 6/6 tam uyum olduğu ve 42 (%26,6) hastada HLA uyumunun bilinmediği görülmektedir. HLA durumu bilinmeyen hastalar genellikle yurtdışı / dış merkez transplantlı hastalar olarak görülmektedir (Şekil 2).

Tablo 6. Hastaların demografik verileri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%	
Cinsiyet	Erkek			102	64,5%
	Kadın			56	35,5%
Takip Süresi		7,5 - 531,0	158,4	172,9 ±	92,4
Transplant Yaşı		13,0 - 72,0	40,0	40,9 ±	11,9
Malignite Tanı Yaşı		26,0 - 81,0	60,0	58,6 ±	11,6
Sigara Kullanımı	(-)			104	62,3%
	(+)			63	37,7%
SDBY Etyolojisi	DM			5	3,1%
	HT			10	6,3%
	Kr. GN			29	18,3%
	PKBH			10	6,3%
	CAKUT			13	8,2%
	Amiloidoz			8	5,0%
	VUR nefropatisi			7	4,4%
	Diğer			5	3,2%
	Bilinmiyor			71	44,9%
Donör Tipi	Canlı			108	68,4%
	Kadavra			50	31,6%
HLA Uyumu	0			6	3,8%
	I			4	2,5%
	II			13	8,2%
	III			72	45,6%
	IV			10	6,3%
	V			5	3,2%
	VI			6	3,8%
	Bilinmiyor			42	26,6%



Şekil 2. Hastaların HLA uyumu

Hastaların tanı sırasındaki CKD – EPI ile hesaplanan eGFR değeri ortalama 58,9 ± 23,2 olarak saptandı. Hastaların 143'ü (%90,5) pretransplant diyaliz tedavisi altında iken, 10 (%6,3) hastada peemptif transplantasyon uygulandığı görüldü. Hastaların 5'inin (%3,2) transplant öncesi diyaliz durumu bilinmemekteydi. Diyaliz tedavi seçenekleri arasında hemodiyaliz (HD) %76.6 (n=121) ile en sık tedavi şekliydi. Pretransplant diyaliz süresi ortalama 41,7 ± 44,8 ay idi.

Hastaların 12'sinin (%7,6) pretransplant tip 2 DM'si mevcut iken, posttransplant dönemde 42 (%26,6) hastada tip 2 DM mevcut idi. EBV serolojisi sadece 39 hastada (%24,7) taranmış ve 35'inde (tüm hastaların %22,2'si) pozitif olarak saptanmıştır. Benzer şekilde CMV serolojisi de 77 (%48,7) hastada pozitif iken 5 (%3,2) hastada negatif olarak saptandı (Tablo 7)

Tablo 7. Hastaların tanı sırasındaki eGFR ve tanı öncesi hastalık durumu

		Min-Mak	Medyan	n	%
Tanı Sırasında eGFR (ml/dk)		8,0 - 117,0	59,0	58,9 ±	23,2
Pre-TX Diyaliz Varlığı	(-)			10	6,3%
	(+)			143	90,5%
	HD			121	76,5%
	PD			12	7,6%
	PD + HD			6	3,8%
	RE TX			4	2,5%
	Bilinmiyor			5	3,2%
Pre-TX Diyaliz Süresi		1,0 - 185,0	22,0	41,7 ±	44,8
DM - Pre-TX	(-)			146	92,4%
	(+)			12	7,6%
DM - Post tx	(-)			116	73,4%
	(+)			42	26,6%
EBV Serolojisi	(-)			4	2,5%
	(+)			35	22,2%
	Bilinmiyor			119	75,3%
CMV Serolojisi	(-)			5	3,2%
	(+)			77	48,7%
	Bilinmiyor			76	48,1%
HBV Serolojisi	(-)			143	90,5%
	(+)			11	7,0%
	Bilinmiyor			4	2,5%
HCV Serolojisi	(-)			116	73,2%
	(+)			35	22,2%
	Bilinmiyor			7	4,4%

Hastaların 11 (%7,0)'inde Hepatit B Virüsü (HBV) serolojisi pozitif ve 143'ünde (%91,0) negatif saptanmıştır. Hepatit C Virüsü (HCV) serolojisi 35 (%22,2) hastada pozitif ve 116 (%73,4) hastada negatif saptanmıştır. Posttransplant dönemde 13 (%91,0) hastada BK Virüsü (BKV) ilişkili hastalık saptandı. 4 (%2,6) hastada posttransplant dönemde klinik önemi olan CMV pozitifliği saptandı (Tablo 7).

Hastaların transplant sırasında ve sonrasında aldığı tedavilere bakıldığında, 80 (%50,6) hastanın indüksiyon rejimi aldığı, 46 (%29,1) hastanın indüksiyon rejimi almadığı ve 32 (%20,3) hastanın indüksiyon rejimi protokolünün bilinmediği saptandı. İndüksiyon rejimi alan hastalar içerisinde 4'ünün (%3) anti IL-2 tedavisi almış olduğu görüldü (Tablo 8).

Posttransplant dönemde idame tedavi protokolünde CNI bulunan hastaların sayısı 152 (%96,2), antimetabolit bulunan hasta sayısı 154 (%97,5), mTOR bulunan hasta sayısı 4 (%2,5) ve steroid bulunan hasta sayısı 156 (%98,7) olarak saptandı. CNI tedavisi alanların 44'ü (%27,8) takrolimus ve 108'i (%68,4) CsA almaktaydı. Antimetabolit tedavisi alanların 77'si (%48,8) AZA ve 77'si (%48,7) mikofenolik asit almaktaydı. İdamede mTOR tedavisi başlanmış olan hastaların 2'si (%1,2) EVO, 2'si (%1.2) RAPA almaktaydı. İlaç kullanım oranları tüm hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların transplant dönemi ve sonrasındaki tedavisi

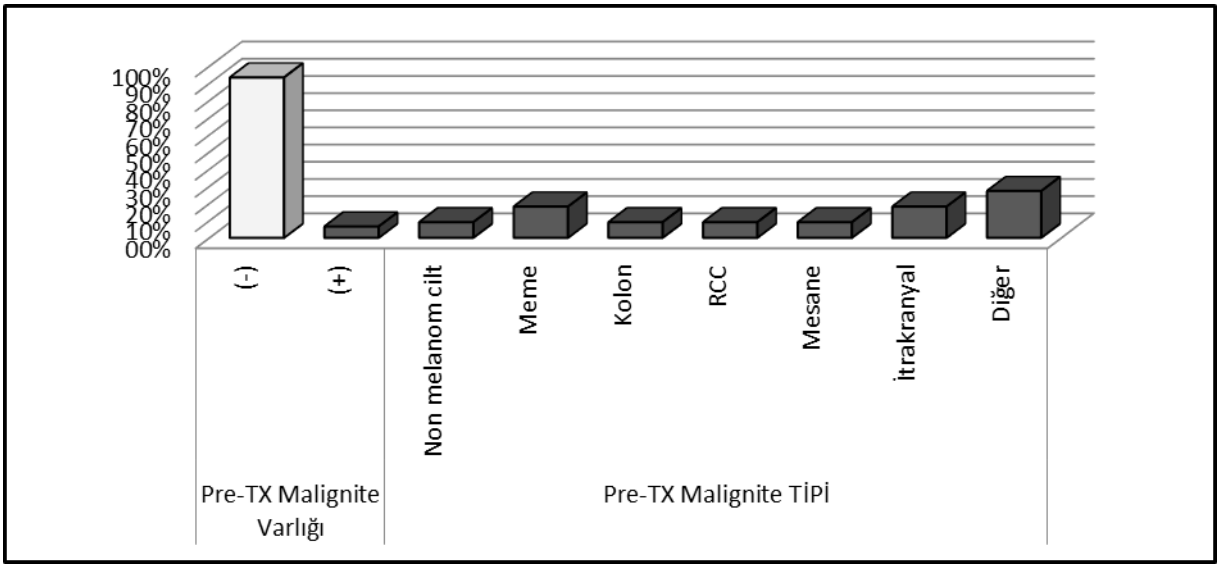
		n	%
İndüksiyon Rejimi - ATG / ALG	(-)	80	50,6%
	(+)	46	29,1%
	Bilinmiyor	32	20,3%
İndüksiyon Rejimi - Anti IL 2	(-)	130	97,0%
	(+)	4	3,0%
İdame Tedavi (CNI)	(-)	6	3,8%
	(+)	152	96,2%
	FK	44	27,8%
	CsA	108	68,4%
İdame tedavi (Antimetabolit)	(-)	4	2,5%
	(+)	154	97,5%
	MMF-MYF	77	48,7%
	AZA	77	48,8%
mTOR	(-)	154	97,5%
	(+)	4	2,5%
	EVO	2	1,2%
	RAPA	2	1,2%
Steroid	(-)	2	1,3%
	(+)	156	98,7%

Hastaların 14'ünün (%8,9) akut rejeksiyon öyküsü vardı. Bu 14 hastanın 13'ünde (%92,9) akut rejeksiyon posttransplant ilk 1. yılda görüldü. Akut rejeksiyon geçiren hastaların 12'sinde (%85,7) sadece bir akut rejeksiyon epizodu, 2'sinde (%14,3) iki defa akut rejeksiyon epizodu saptandı. Hastaların 9'u (%64,3) pulse steroid ile tedavi edilirken 4'ü (%28,6) pulse steroid + ATG ve 1'i (%7,1) IVIG ile tedavi edildi (Tablo 9).

Mevcut 158 hastanın 11'inde (%7,0) pretransplant dönemde malignite öyküsü mevcuttu. Pretransplant maligniteler arasında; 1 (%9,1) NMSC, 2 (%18,2) meme ca, 1 (%9,1) kolon ca, 1 (%9,1) böbrek kanseri (RCC), 1 (%9,1) mesane ca, 2 (%18,2) intrakranyal tm ve 3 (%2,3) hastada diğer malignitelerin bulunduğu görülmektedir (Tablo 9 ve Şekil 3).

Tablo 9. Hastaların akut rejeksiyon sıklığı, tedavisi ve pretransplant malignite durumu

		n	%
Akut Rejeksiyon Öyküsü	(-)	144	91,1%
	(+)	14	8,9%
Akut Rejeksiyon Dönemi	1 Yıl Sonrası	1	7,1%
	1 Yıl Öncesi	13	92,9%
Rejeksiyon Sayısı	I	12	85,7%
	II	2	14,3%
Rejeksiyon tedavisi	Pulse steroid	9	64,3%
	Pulse steroid+ATG	4	28,6%
	IVIG	1	7,1%
Pre-TX Malignite Varlığı	(-)	147	93,0%
	(+)	11	7,0%
Pre-TX Malignite TİPİ	Non melanom cilt	1	9,1%
	Meme	2	18,2%
	Kolon	1	9,1%
	RCC	1	9,1%
	Mesane	1	9,1%
	İtrakranyal	2	18,2%
	Diğer	3	27,3%



Şekil 3. Pretransplant malignite tanılı hastaların dağılımı

Posttransplant dönemde 160 (%95,8) malignite olgusu saptanmıştır. Pretransplant dönemde malignite tanısı alan 7 (%4,2) hastada posttransplant dönemde nüks veya de novo malignite gelişmemiştir.

Posttransplant dönemde malignite gelişen hastaların 48'nde (%30,0) cilt tümörü, 18 (%11,3) hastada Kaposi, 17 (%10,6) hastada PTLD, 13 (%8,1) hastada üriner sistem malignitesi (RCC, mesane, ürotelyal karsinom), 6 (%3,8) hastada PTLD dışı hematolojik maligniteler, 52 (%32,5) hastada diğer solid organ maligniteleri saptandı (Tablo 9 ve Şekil 4).

Solid organ maligniteleri;11 tiroid papiller ca, 8 kolon adenokarsinomu, 8 meme ca, 4 primeri bilinmeyen metastatik adenokarsinom, 2 akciğer ca, 2 mide ca, 2 larinks ca, 1 serviks ca, 1 vulva ca, 1 endometrium ca, 1 batın içi sarkom, 1 hepatoselüler karsinom (HCC), 1 pankreas ca, 1 kondrosarkom, 1 dev hücreli kemik tm, 1 kemik Brown tm, 1 serebellar hemanjiyoblasyom, 1 glioblastoma multiforme (GBM), 1 kranyal glial tm, 1 kranyal epidermoid ca, 1 ependimom, 1 ameloblastom şeklinde dağılım göstermekteydi.

PTLD tanısı almış 17 hastanın 9'unda (%52,9) tanı sırasında organ tutulumu ve 4 (%23,5) hastada MSS tutulumu olduğu görüldü (Tablo 9).

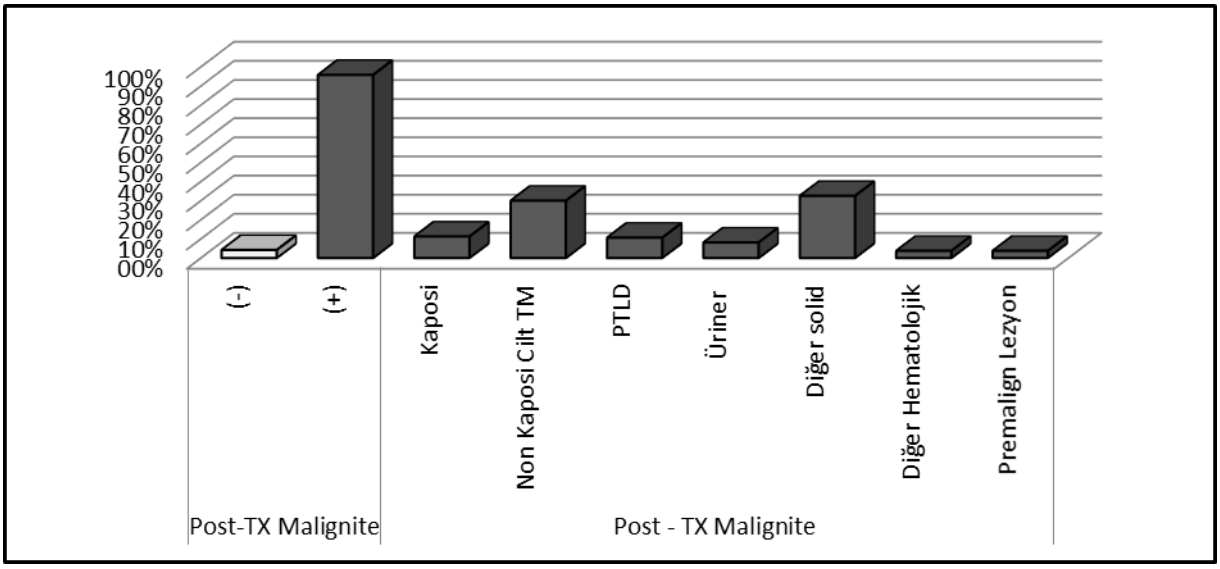
Hastaların 19'u (%11,4) malignite tanısı sonrası süreçte graftını kaybetmiştir.

Hastaların maligniteye yönelik aldığı tedaviye bakılacak olursa 82 (%49,1) hastada cerrahi, 23 (%13,8) hastada cerrahi + KT/RT, 14 (%8,4) hastada sadece immünsüpresyon azaltımı, 12 (%7,2) hastada KT, 9 (%5,4) hastada tedavisiz izlem, 5 (%3,0) hastada KT+RT, 4

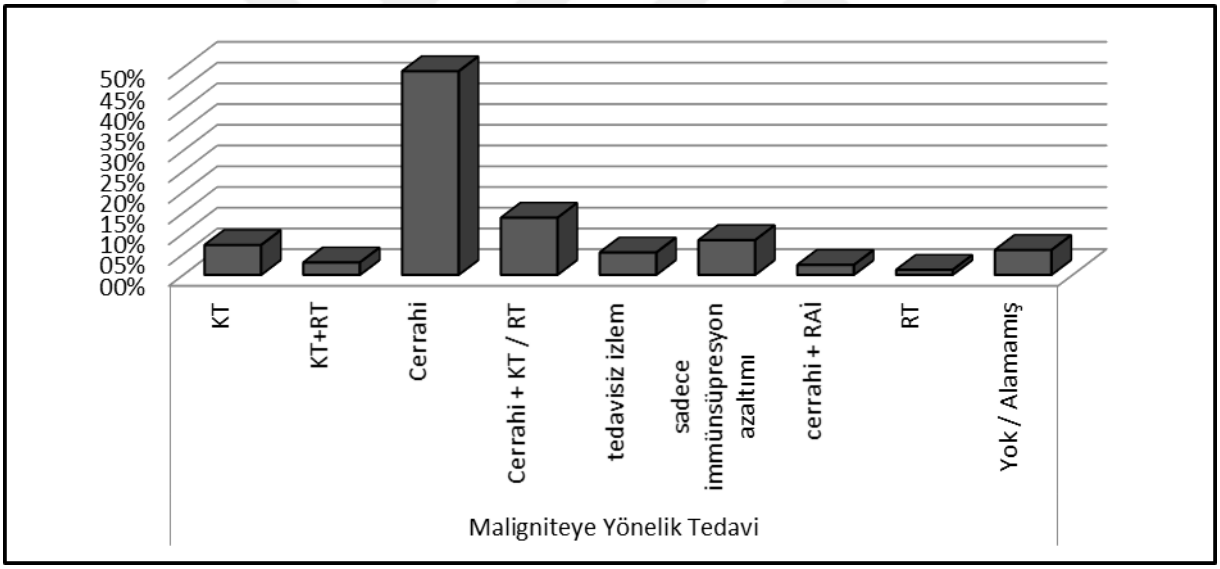
(%2,4) cerrahi + RAİ (radyoaktif iyot), 2 (%1,2) hastada sadece RT uygulandığı, hastaların 9'unun (%6,0) ise herhangi bir tedavi almadığı görülmektedir (Şekil 5).

Tablo 10. Posttransplant maligniteler, immünsüpresif (IS) tedavi değişikliği ve malignite yönelik tedavi

		n	%
Post-TX Malignite	(-)	7	4,2%
	(+)	160	95,8%
Post-TX Malignite	Kaposi	18	11,3%
	Non Kaposi Cilt TM	48	30,0%
	PTLD	17	10,6%
	Üriner	13	8,1%
	Diğer solid	52	32,5%
	Diğer Hematolojik	6	3,8%
	Premalign Lezyon	6	3,8%
Tanı Sonrası IS Rejimi	Aynı Şekilde Devam	29	18,1%
	mTOR İçeren Kombinasyon	97	60,6%
	mTOR İçermeyen Kombinasyon	34	21,3%
PTLD ise Tanıda Organ Disfonksiyonu	(-)	8	47,1%
	(+)	9	52,9%
PTLD ise MSS tutulumu	(-)	13	76,5%
	(+)	4	23,5%
Maligniteye Yönelik Tedavi	KT	12	7,2%
	KT+RT	5	3,0%
	Cerrahi	82	49,1%
	Cerrahi + KT / RT	23	13,8%
	tedavisiz izlem	9	5,4%
	sadece immünsüpresyon azaltımı	14	8,4%
	cerrahi + RAİ	4	2,4%
	RT	2	1,2%
	Yok / Alamamış	9	6,0%
Graft Prognozu	Fonksiyonel	139	88,0%
	Kayıp	19	12,0%



Şekil 4. Posttransplant malignite tanılı hastaların dağılımı



Şekil 5. Maligniteye yönelik uygulanan tedavi modaliteleri

Posttransplant maligniteler, malignite ismi ve hasta sayıları ile birlikte ayrıntılı olarak Tablo 11'de gösterilmiştir.

Her malignite grubu için ortalama yaş, cinsiyet, indüksiyon tedavisi (ATG/ALG veya anti IL-2) ve akut rejeksiyon öyküsünü içeren veriler ayrıntılı olarak Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Posttransplant maligniteler ve hasta sayıları

Malignite grubu	Malignite ismi	Hasta sayısı (n)
Kaposi	Kaposi sarkomu	18
Non-kaposi cilt tm	SCC	23
Non-kaposi cilt tm	BCC	19
Non-kaposi cilt tm	Malign melanom	4
Non-kaposi cilt tm	Merkel hücreli karsinom	2
PTLD	Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)	10
PTLD	Plazmablastik lenfoma	2
PTLD	MSS lenfoması	2
PTLD	Multipl Myelom	1
PTLD	Plasmasitom	1
PTLD	Smoldering Myelom	1
Üriner	RCC	6
Üriner	Prostat ca	4
Üriner	Ürotelyal karsinom	2
Üriner	Mesane ca	1
Diğer hematolojik	Miyelodisplastik sendrom	4
Diğer hematolojik	Kronik myeloid lösemi	1
Diğer hematolojik	Kronik myeloproliferatif hastalık	1
Premalign lezyon	Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)	6
Premalign lezyon	Prostatik intraepitelyal neoplazi	1
Diğer solid	Tiroid papiller ca	11
Diğer solid	Kolon ca	8
Diğer solid	Meme ca	8
Diğer solid	CUP (cancer of unknown primary)	4
Diğer solid	Akciğer ca	2
Diğer solid	Mide ca	2
Diğer solid	Larinks ca	2
Diğer solid	Pankreas ca	1
Diğer solid	Batın içi sarkom	1
Diğer solid	HCC (Hepatosellüler karsinom)	1
Diğer solid	Endometrium ca	1
Diğer solid	Servix ca	1
Diğer solid	Vulva ca	1
Diğer solid	Kranyal glial tm	1
Diğer solid	Glioblastoma multiforme	1
Diğer solid	Kranyal epidermoid ca	1
Diğer solid	Ependimom	1
Diğer solid	Serebellar hemanyiyoblastom	1
Diğer solid	Dev hücreli kemik tm	1
Diğer solid	Kondrosarkom	1
Diğer solid	Kemik Brown tm	1
Diğer solid	Ameloblastom	1

Tablo 12. Her bir malignite için yaş, cinsiyet, indüksiyon rejimi ve akut rejeksiyon öyküsü

			Kaposi		Non Kaposi Cilt TM		PTLD		Üriner		Diğer solid		Diğer Hematolojik		Premalign Lezyon	
Yaş	Ort.±ss		59.3 ± 12.8		62.0 ± 8.8		55.6 ± 10.2		66.2 ± 12.5		56.2 ± 12.0		54.2 ± 13.7		47.3 ± 7.7	
Cinsiyet	Erkek	n-%	15	83.3%	39	81.3%	11	64.7%	11	84.6%	27	51.9%	4	66.7%	1	16.7%
	Kadın	n-%	3	16.7%	9	18.8%	6	35.3%	2	15.4%	25	48.1%	2	33.3%	5	83.3%
İndüksiyon Rejimi - ATG / ALG	(-)	n-%	12	66.7%	28	58.3%	6	35.3%	5	38.5%	25	48.1%	4	66.7%	4	66.7%
	(+)	n-%	3	16.7%	8	16.7%	9	52.9%	3	23.1%	18	34.6%	2	33.3%	1	16.7%
	Bilinmiyor	n-%	3	16.7%	12	25.0%	2	11.8%	5	38.5%	9	17.3%	0	0.0%	1	16.7%
İndüksiyon Rejimi - anti IL 2	(-)	n-%	15	83.3%	36	75.0%	15	88.2%	8	61.5%	42	80.8%	6	100%	4	66.7%
	(+)	n-%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	1.9%	0	0.0%	1	16.7%
	Bilinmiyor	n-%	3	16.7%	12	25.0%	2	11.8%	5	38.5%	9	17.3%	0	0.0%	1	16.7%
Akut Rejeksiyon Öyküsü	(-)	n-%	15	83.3%	44	91.7%	16	94.1%	13	100%	47	90.4%	6	100%	5	83.3%
	(+)	n-%	3	16.7%	4	8.3%	1	5.9%	0	0.0%	5	9.6%	0	0.0%	1	16.7%

Hastaların 53'ü (%33,5) takipte hayatını kaybetti. Hastaların demografik özelliklerinin mortalite üzerine etkisi değerlendirildi. Mortalite olan grupta, mortalite olmayan gruba kıyasla malignite tanısı sırasındaki ortalama hasta yaşı daha ileri (63,1 vs 55,4, p<0,001), erkek cinsiyet oranı daha yüksek (%77,4 vs %58,8, p=0,022) ve transplant sırasındaki hasta yaşının daha ileri olduğu saptandı (43,5 vs 39,6, p= 0,043) ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Posttransplant takip süresi, transplant öncesi bekleme süresi, sigara kullanımı ve donör tipinin mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı (p>0.05) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların demografik özelliklerinin mortalite üzerine etkisi

		Mortalite (-)			Mortalite (+)			p	
		Ort.±s.s./n-%		Med	Ort.±s.s./n-%		Med		
Malignite Tanı Yaşı		55,4	± 10,8	56,0	63,1	± 11,0	63,0	***0,000***	t
Cinsiyet	Erkek	60	58,8%		41	77,4%		***0,022***	X^2
	Kadın	42	41,2%		12	22,6%			
Takip Süresi		182,2	± 98,7	166,3	149,7	± 89,1	130,1	0,052	t
Transplant Yaşı		39,6	± 11,7	38,5	43,5	± 11,9	45,0	***0,043***	m
Bekleme Süresi		97,3	± 47,0	102,0	24,5	± 16,3	24,5	0,064	m
Sigara Kullanımı	(-)	66	64,7%		30	56,6%		0,417	X^2
	(+)	36	35,3%		23	43,4%			
Donör Tipi	Canlı	66	64,7%		41	77,4%		0,151	X^2
	Kadavra	36	35,3%		12	22,6%			

[t] t test / [m] Mann-whitney u test /
[X^2] Ki-kare test

HLA uyumu ≤3/6 olan hastalar ile HLA uyumu ≥4/6 olan hastalar ayrı ayrı gruplandırılarak mortalite açısından karşılaştırıldığında düşük HLA uyumunun mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı (p=0,407) (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta HLA uyumunun mortalite ile ilişkisi

		Mortalite (-)		Mortalite (+)		p	
		n	%	n	%		
HLA Uyumu	0	6	7,3%	0	0,0%	0,407	X^2
	I	4	4,9%	2	5,4%		
	II	5	6,1%	7	18,9%		
	III	49	59,8%	23	62,2%		
	IV	11	13,4%	0	0,0%		
	V	3	3,7%	1	2,7%		
	VI	4	4,9%	4	10,8%		
	Bilinmiyor	20		16			

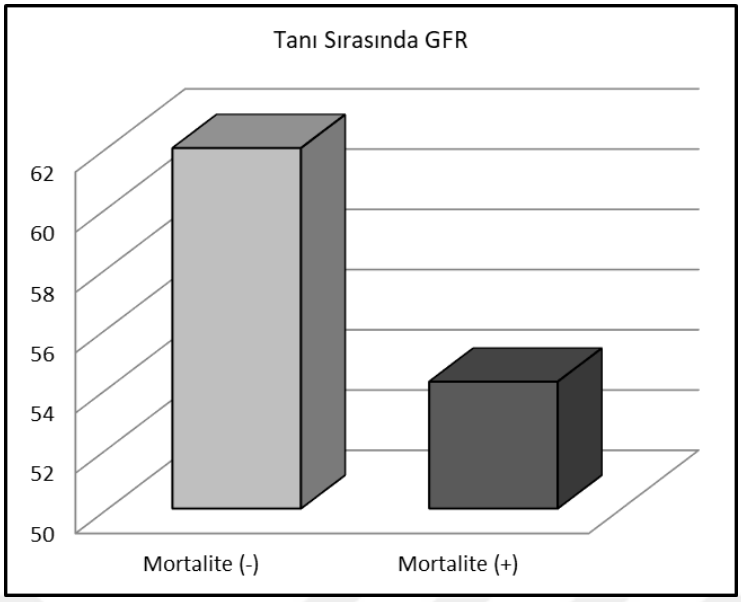
X^2 Ki-kare test

Hastaların tanı sırasındaki eGFR düzeyi mortalite grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı. (54.2 ml/dk vs 62.0 ml/dk ve p=0.037). Pretransplant diyaliz varlığı, diyaliz süresi, transplant öncesi veya sonrası DM varlığı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların laboratuvar bulgularının mortalite üzerine etkisi

		Mortalite (-)			Mortalite (+)			p	
		Ort.±s.s./n-%		Med	Ort.±s.s./n-%		Med		
Malignite Tanısı Sırasındaki eGFR (ml/dk)		62,0	± 22,9	63,0	54,2	± 21,9	52,5	***0,037***	m
Pre-TX Diyaliz Varlığı	(-)	9	9,2%		1	1,9%		0,168	X^2
	(+)	89	90,8%		52	98,1%			
	HD	70	71,4%		46	86,8%			
	PD	11	11,2%		4	7,5%			
	PD + HD	4	4,1%		2	3,8%			
	RE TX	4	4,1%		0	0,0%			
	Bilinmiyor	4			0				
Pre-TX Diyaliz Süresi		48,0	± 47,2	30,0	35,2	± 42,4	18,0	0,178	m
DM - Pre-TX	(-)	93	91,2%		48	90,6%		0,900	X^2
	(+)	9	8,8%		5	9,4%			
DM - Post tx	(-)	80	78,4%		35	66,0%		0,139	X^2
	(+)	22	18,6%		18	34,0%			

m Mann-whitney u test / X^2 Ki-kare test



Şekil 6. Mortalite olan ve olmayan gruptaki tanı sırasındaki eGFR

Hastaların transplantasyon öncesi değerlendirilen EBV, CMV, HBV ve HCV serolojisi ile posttransplant dönemde CMV veya BKV ilişkili hastalık geçirme durumlarının mortalite üzerine ilişkisi incelendiğinde mortalite olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların viral serolojisi ve viral hastalık öykülerinin mortalite ile ilişkisi

		Mortalite (-)		Mortalite (+)		p	
		n	%	n	%		
EBV Serolojisi	(-)	2	5,7%	2	33,3%	0,173	X^2
	(+)	33	94,3%	4	66,7%		
	Bilinmiyor	67		47			
CMV Serolojisi	(-)	3	4,5%	1	6,3%	0,724	X^2
	(+)	64	95,5%	15	93,8%		
	Bilinmiyor	35		37			
HBV Serolojisi	(-)	97	96,0%	44	88,0%	0,128	X^2
	(+)	4	4,0%	6	12,0%		
	Bilinmiyor	1		3			
HCV Serolojisi	(-)	80	80,0%	35	76,1%	0,749	X^2
	(+)	20	20,0%	11	23,9%		
	Bilinmiyor	2		7			
BKV	(-)	92	91,1%	50	94,3%	0,690	X^2
	(+)	9	8,9%	3	5,7%		
	BKVirüri	8	88,9%	2	66,7%		
	Virüri + Viremi	1	11,1%	1	33,3%		
	Bilinmiyor	1		0			
CMV	(-)	95	100%	48	96,0%	0,225	X^2
	(+)	0	0,0%	2	4,0%		
	Bilinmiyor	7		3			

X^2 Ki-kare test

Hastaların transplantasyon döneminde indüksiyon rejimi alıp almaması, aldığı indüksiyon tedavi seçeneği, idame dönemdeki tedavi modaliteleri içerisinde CNI, antimetabolit, mTOR veya steroid olup olmaması açısından karşılaştırıldı ve mortalite olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların indüksiyon ve idame tedavileri ile mortalite ilişkisi

		Mortalite (-)		Mortalite (+)		p	
		n	%	n	%		
İndüksiyon Rejimi - ATG / ALG	(-)	54	62,1%	27	71,1%	0,445	X^2
	(+)	33	37,9%	11	28,9%		
	Bilinmiyor	*15*		*15*			
İndüksiyon Rejimi - Anti IL 2	(-)	84	96,6%	37	97,4%	0,753	X^2
	(+)	3	3,4%	1	2,6%		
İdame Tedavi (CNI)	(-)	2	2,0%	2	3,8%	0,887	X^2
	(+)	100	95,1%	51	86,8%		
	FK	33	32,4%	11	20,8%		
	CsA	67	65,7%	40	75,5%		
İdame tedavi (Antimetabolit)	(-)	3	2,9%	1	1,9%	0,887	X^2
	(+)	99	55,9%	52	41,5%		
	MMF-MYF	57	55,9%	22	41,5%		
	AZA	42	41,2%	30	56,6%		
mTOR	(-)	100	98,0%	52	98,1%	0,560	X^2
	(+)	2	95,1%	1	86,8%		
	EVO	1	1,0%	1	1,9%		
	RAPA	1	1,0%	0	0,0%		
Steroid	(-)	1	1,0%	1	1,9%	1,000	X^2
	(+)	101	99,0%	52	98,1%		

X^2 Ki-kare test

Akut rejeksiyon öyküsü bulunmasının mortalite üzerine etkisi değerlendirildiğinde mortalite olmayan grupta 8 (%7,8) hastada akut rejeksiyon öyküsü bulunduğu, mortalite olan grupta ise 4 hastada (%7,5) akut rejeksiyon görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.801) (Tablo 18).

Tablo 18. Akut rejeksiyon öyküsü, sayısı ve tedavisi ile mortalite ilişkisi

		Mortalite (-)		Mortalite (+)		p	
		n	%	n	%		
Akut Rejeksiyon Öyküsü	(-)	94	92.2%	49	92.5%	0.801	X^2
	(+)	8	7.8%	4	7.5%		
Akut Rejeksiyon Dönemi	*1 Yıl Sonrası*	*0*	*0.0%*	*1*	*25.0%*		
	1 Yıl Öncesi	*8*	*100%*	*3*	*75.0%*		
Rejeksiyon Sayısı	*I*	*6*	*75.0%*	*4*	*100%*		
	II	*2*	*25.0%*	*0*	*0.0%*		
Rejeksiyon tedavisi	*Pulse steroid*	*5*	*62.5%*	*3*	*75.0%*		
	Pulse steroid+ATG	*2*	*25.0%*	*1*	*25.0%*		
	IVIG	*1*	*12.5%*	*0*	*0.0%*		

X^2 Ki-kare test

Hastalar pretransplant malignite varlığı açısından değerlendirildiğinde, mortalite olmayan grupta 9 (%8,8) hastada, mortalite olan grupta 2 (%3,8) hastada pretransplant malignite mevcut idi. Mortalite olan gruptaki 2 hastada da meme ca olduğu görüldü. Pretransplant malignite varlığının mortalite üzerine etkisi incelendiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 19).

Graft sağkalımı açısından her iki grup değerlendirildiğinde, mortalite olmayan grupta 90 (%88,2) hastada mortalite olan grupta 48 (%90.6) hastada graftın fonksiyonel olduğu ve mortalite olmayan grupta 12 (%11,8) hastada, mortalite olan grupta ise 5 (%9,4) hastada graft kaybı olduğu görüldü. Her iki grup arasında graft kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 20).

Tablo 19. Pretransplant malignite varlığı ve mortalite ilişkisi

		Mortalite (-)		Mortalite (+)		p	
		n	%	n	%		
Pre-TX Malignite Varlığı	(-)	93	91,2%	51	96,2%	0,405	X^2
	(+)	9	8,8%	2	3,8%		
Pre-TX Malignite TİPİ	*Non melanom cilt*	*1*	*11,1%*	*0*	*0,0%*		
	Meme	*0*	*0,0%*	*2*	*100,0%*		
	Kolon	*1*	*11,1%*	*0*	*0,0%*		
	RCC	*1*	*11,1%*	*0*	*0,0%*		
	Mesane	*1*	*11,1%*	*0*	*0,0%*		
	İtrakranyal	*2*	*22,2%*	*0*	*0,0%*		
	Diğer	*3*	*33,3%*	*0*	*0,0%*		

X^2 Ki-kare test

Tablo 20. Graft prognozu ile mortalite ilişkisi

		Mortalite (-)		Mortalite (+)		p
		n	%	n	%	
Greft Prognozu	Fonksiyonel	90	88.2%	48	90.6%	0.865 $^{x^2}$
	Kayıp	12	11.8%	5	9.4%	

$^{x^2}$ Ki-kare test

Mortalite olan ve olmayan gruplarda maligniteye yönelik uygulanan tedavi ayrıntılı olarak Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Hastaların maligniteye yönelik aldığı tedavi ve mortalite grupları arasındaki fark

	Post - TX Malignite													
	Kaposi		Non Kaposi Cilt TM		PTLD		Üriner		Diğer solid		Diğer Hematolojik		Premalign Lezyon	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Maligniteye Yönelik Tedavi														
Mortalite (-)														
KT	0	0,0%	0	0,0%	5	71,4%	0	0,0%	0	0,0%	1	20,0%	0	0,0%
KT+RT	0	0,0%	0	0,0%	2	28,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Cerrahi	2	18,2%	28	93,3%	0	0,0%	5	100%	17	56,7%	0	0,0%	4	66,7%
Cerrahi + KT / RT	2	18,2%	1	3,3%	0	0,0%	0	0,0%	7	23,3%	0	0,0%	0	0,0%
Tedavisiz izlem	0	0,0%	1	3,3%	0	0,0%	0	0,0%	1	3,3%	4	80,0%	1	16,7%
İmmünsüpresyon ↓	7	63,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	16,7%
Cerrahi + RAİ	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	3,3%	0	0,0%	0	0,0%
RT	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	10,0%	0	0,0%	0	0,0%
Yok / Alamamış	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	3,3%	0	0,0%	0	0,0%
Mortalite (+)				0,0%										
KT	1	25,0%	0	0,0%	2	33,3%	1	20,0%	0	0,0%	0	0,0%		
KT+RT	0	0,0%	0	0,0%	3	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		
Cerrahi	0	0,0%	11	73,3%	0	0,0%	2	40,0%	7	36,8%	0	0,0%		
Cerrahi + KT / RT	0	0,0%	3	20,0%	1	16,7%	1	20,0%	6	31,6%	0	0,0%		
İmmünsüpresyon ↓	3	75,0%	1	6,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100%		
Cerrahi + RAİ	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	6	31,6%	0	0,0%		
Yok / Alamamış	0	0,0%	0	0,0%	2	33,3%	1	20,0%	0	0,0%	0	0,0%		
Takip Dışı				0,0%										
KT	1	33,3%	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%				
Cerrahi	0	0,0%	3	100%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%				
Cerrahi + KT / RT	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%				
Tedavisiz izlem	1	33,3%	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%				
İmmünsüpresyon ↓	1	33,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%				
Cerrahi + RAİ	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%				

6. TARTIŞMA

Böbrek transplantasyonu uzun dönem sonuçları nedeniyle son dönem böbrek yetersizliği tedavisinde en seçkin tedavi yöntemidir. Erken dönem hasta ve graft sağkalımı, yeni immünsüpresif ilaçlar ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler sayesinde iyileşmekte iken uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklar, infeksiyonlar ve malignite gibi komplikasyonlar giderek artmaktadır.

Böbrek transplantlı hastalarda malignite insidansı çeşitli coğrafi bölgeler ve hasta gruplarına göre %3 ile % 18 arasında olup, kanser riskinin 3-8 kat arasında arttığı gösterilmiştir [124-126].

İmmünsüpresif hastalarda malignite için risk faktörleri arasında; immünsüpresif rejim içeriği, immünsüpresyonun düzeyi, viral infeksiyonlar, güneşe maruz kalma, ileri transplant yaşı ve bazen de nakledilen graftta donör kökenli malignite olarak sayılabilir [45, 46, 51, 60].

Bu çalışmada 1976-2019 yılları arasında nakil olmuş 2052 hastada gelişen maligniteler tarandı. 158 hastada (tüm hastaların %8,1'i) 167 posttransplant malignite saptandı. Bu malignitelerin %30'unu cilt tümörleri, %11,3'ünü Kaposi sarkomu, %10,6'sını PTLD, %8,1'i üriner tümörler ve %32,5'i cilt dışı solid tümörler idi.

Cilt dışı solid tümörler arasında 11 tiroid papiller karsinomu, 8 kolon adenokarsinomu, 8 meme ca, 4 primeri bilinmeyen metastatik adenokarsinom, 2 akciğer ca, 2 mide ca, 2 larinks ca ve 1'er pankreas ca, batın içi sarkom, HCC, endometrium ca, serviks ca, vulva ca, kranyal glial tm, GBM, kranyal epidermoid ca, ependimom, serebellar hemanjiyoblasyom, dev hücreli kemik tb, kondrosarkom, kemik Brown tm ve ameloblastom saptandı.

Posttransplant maligniteler genellikle ileri yaşta ortaya çıkma eğilimindedir. Bizim çalışmamızda malignite geliştiği sırada ortalama hasta yaşı 58,6 ± 11,6 yıl olarak saptanmıştır. Kuzey İtalya'daki 10 transplant merkezinin verilerini içeren ve 3521 hastada 172 malignite saptanan çalışmada malignite tanısı sırasındaki ortalama hasta yaşı 49,8 ± 9,5 yıl olarak saptanmıştır [130]. ANZDATA kayıt sistemi 2009 verilerinde 15183 hastada 1642 (%10,8) malignite saptanmış ve malignite sıklığının normal popülasyondan 20-30 yaş ileri bireylerle benzer olduğu belirtilmiştir. Arican A ve ark. ülkemizde yaptıkları çalışmada hasta grubunda medyan hasta yaşı 38 (12-59) yıl olarak saptamışlardır [129]. Bizim çalışmamızda medyan hasta yaşı 60 (21-81) olup malignite tanısı sırasındaki hasta yaşı ülkemiz ve Akdeniz

ülkelerinin yayınlarına göre daha yüksektir. Bunun sebebi çalışmamızın 1976 – 2019 yılları gibi çok daha uzun bir süreyi kapsaması ve yaşlanan transplant hasta popülasyonu olabilir.

Çalışmamızda posttransplant malignitelerin 111'i (%64,5) erkeklerde görülmüştür. Adami J ve ark. böbrek, karaciğer ve diğer organ transplantlı hastaları değerlendirdikleri İsveç'teki hastaların alındığı kohort çalışmasında transplantlı hastaların %61'inin ve malignite gelişen olguların %63,9'unun erkek olduğu görülmektedir [131]. Benzer şekilde Pedotti P ve ark. da Kuzey İtalya'daki çalışmalarında 3521 böbrek transplantlı hastanın %66'inin erkek, malignite gelişen olguların ise %75,6'sının erkek olduğunu göstermişlerdir [130]. Arican A ve ark. çalışmasındaki 36 posttransplant malignite olgusunun 24'ünün (%66,6) erkek olduğu görülmektedir [129]. Çalışma grubumuzdaki erkek hasta oranı literatürdeki diğer verilerle benzerlik göstermekte olup bu muhtemelen ülkemizde erkek hasta popülasyonunun transplantasyona erişim olanağının daha yüksek olmasıyla ilişkili olabilir.

Böbrek transplantı sonrası en sık görülen maligniteler cilt maligniteleri olup, bunun içerisinde de SCC ve BCC en sık görülen maligintelerdir. Çeşitli yayınlarda sıklığının %4.5 ile %77 arasında değiştiği görülmektedir. Sheil A ve ark. 4241 hastada 794 malignite saptadıkları çalışmalarında cilt maligniteleri, toplam malignitelerin %77'sini oluşturmaktaydı [127]. Buna karşın Bakr MA ve ark. Mısır'da yaptıkları çalışmada 950 hastada 22 malignite bildirmişlerdir, bunların sadece 1 (%4.5) 'i cilt malignitesiydi [128]. Ülkemizde Arican A ve ark. 2001 yılında yaptıkları çalışmada 954 hastada 36 malignite saptamışlar ve cilt malignitesi oranını %25 olarak bulmuşlardır [129]. Bizim çalışmamızda 48 (%30,0) hastada cilt malignitesi saptandı ve bunların 23'ü SCC, 19'u BCC, 4'ü malign melanom ve 2'si Merkel hücreli karsinom idi. Saptadığımız cilt malignitesi sıklığı ve SCC / BCC oranının 1'in üzerinde olması literatürdeki veriler ile benzer bulunmuştur.

Hasta grubumuzda grup olarak değerlendirilen solid organ tümörleri bir kenara bırakıldığında, cilt malignitelerinden sonra en sık görülen malignite 18 (%11,3) hasta ile Kaposi sarkomudur. Kaposi sarkomunun sıklığı coğrafi bölgeler ve etnik kökene göre değişmektedir. En sık sub-Sahara bölgesi Afrika ülkeleri ile Akdeniz coğrafyasında görülmekte iken, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da sıklığı daha az, Japonya ve Avustralya'da çok nadirdir [127, 128, 132]. Siyah ırkta, beyaz ırka oranla çok daha sık görülür. Ülkemizde Arican A ve ark. 954 hastada 40 malignite sunduğu çalışmada 10 (%25) hastada saptanmış ve kadın / erkek oranı eşit olarak gösterilmiştir [129]. Pedotti P ve çalışma arkadaşlarının hasta popülasyonunda 39 (%22,7) hastada geliştiği görülmektedir. Ülkemiz ve

İtalya'daki bu çalışmalarda Kaposi sarkomu sıklığının değerlendirilen hasta sayısına oranı sırasıyla %1,04 ve %1,1'dir. Bizim çalışmamızda taranan 2052 hastada %0,87 olarak görülmektedir. Kaposi sarkomu sıklığı tek başına coğrafi bölgeye değil, genetik farklılıklar ve HHV – 8 sıklığı ile de ilişkili olabilir ve bu çalışmalarda bu değişkenlere ait veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda üçüncü sıklıkta saptanan PTLD çok heterojen bir hastalık grubudur. Bizim çalışmamızda saptanan 17 (%10,6) hastanın 10'u DBBHL, 2'si MSS lenfoması, 2'si plazmablastik lenfoma, 1'i multipl myelom, 1'i smoldering myelom ve 1'i plazmasitom idi. PTLD özellikle yoğun immünsüpresif tedavi alması gereken kalp, kalp – akciğer transplantasyonlarında karaciğer ve böbrek transplantasyonuna göre daha sık saptanır (kalp > karaciğer > böbrek). Kuzey İtalya Transplantasyon programının 2001 yılında yayınlanan verilerine göre kalp transplantasyonlu hastalarda PTLD %32,4 ile en sık görülen malignitedir [133]. Aynı bölgede böbrek transplatasyonlu hastaları değerlendiren çalışmada PTLD oranı %22,1 olarak saptanmıştır ve değerlendirilen tüm transplant hasta sayısına oranı %1,1'dir [130]. PTLD için bilinen risk faktörleri arasında; EBV seropozitifliği ve immünsüpresif ilaçların kümülatif etkisi sayılabilir [118]. Çalışmamızda EBV seropozitiflik sıklığı %22,2 olarak saptanmıştır fakat %75,3 hastanın serolojik durumu bilinmemekteydi. Arican A ve ark. çalışmasında 9 (%22,5) hastada PTLD saptanmış ve medyan hasta yaşı 37 olarak bulunmuştur [129]. Ortalama tanı yaşı literatüre göre daha yüksek olmakla birlikte bizim çalışmamızda 55,6 ±12,0 olarak saptandı. Bunun sebebi çalışma grubumuzdaki hasta popülasyonunun ortalama yaşının daha yüksek, takip süresinin daha uzun ve dolayısı ile daha yüksek kümülatif immünsüpresif ilaca maruz kalması olabilir. Bizim çalışmamızdaki PTLD sıklığı literatürdeki çalışmalara benzer oranda olarak görüldü.

Çalışma grubumuzdaki hastaların 52'sinde (%32,5) solid organ tümörü saptandı. Bunların 11'i tiroid papiller ca, 8'i kolon ca, 8'ü meme ca, 4'ü primeri bilinmeyen metastatik karsinom, 2'si akciğer ca, 2'si mide ca, 2'si larinks ca idi. Pankreas ca, batın içi sarkom, HCC, endometrium ca, serviks ca, vulva ca, kranyal glial tm, GBM, kranyal epidermoid ca, ependimom, serebellar hemanjiyoblastom, dev hücreli kemik tm, kemik Brown tm ve ameloblastom birer hastada görüldü.

Toplumda sık görülen kolon, meme ve prostat karsinomu böbrek transplant grubunda çok sık görülmemektedir [124]. Kauffman HM ve ark. yaptığı derlemede dünya genelinde lenfoma dışı solid organ malignitelerin oranlarının %32 ile % 80 arasında değiştiği

görülmekte olup en sık genitoüriner bölge maligniteleri ve en az sıklıkta endokrin maligniteler olduğu belirtilmiştir [126]. Apel H ve ark. tek merkezli, 1882 hastayı içeren 39 yıl süreyle takip edilen hasta grubunda cilt dışı en sık görülen solid organ malignitelerini genitoüriner maligniteler olarak saptamıştır [134]. Frankfurt Transplant Merkezi'ndeki 30 yıllık verileri içeren Tsaur I ve arkadaşlarının çalışmasında değerlendirilen 1990 böbrek transplant hastasında 66 (%15,6) de novo genitoüriner malignite olduğu saptanmış ve bunların 29'unun renal hücreli karsinom olduğu, 5'inin transplante böbrekten kaynaklandığı gösterilmiştir [135]. Arican A ve ark. çalışmasında solid organ malignite sıklığı %25 olarak saptamıştır [129].

Bizim çalışmamızda en sık görülen cilt dışı solid organ malignitesi 11 hastada tiroid papiller karsinomu olarak saptandı. 1963-2002 arasında 10689 böbrek transplantlı hastayı içeren ANZDATA kayıt verilerinde 23 (%0.22) tiroid karsinomu saptanmıştır [136]. Bizim çalışmamızda tiroid karsinomunun taranan tüm hasta sayısına oranı %0.54 olarak görülmektedir. Çalışmamızda en sık görülen solid organ malignitesinin tiroid papiller ca olması tiroid malignitesine yönelik merkezimizin tarama ve takip yaklaşımı ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda üriner sistem maligniteleri solid tümörlerden ayrı olarak değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. 160 malignite olgusu içerisinde 13 (%8,1) üriner sistem malignitesi saptandı. Bunların 6'sı RCC, 4'ü prostat ca, 2'si ürotelyal karsinom ve 1'i mesane ca idi. Çalışmamızda RCC olgularının hepsi nativ böbrekte idi.

Literatürde en sık genitoüriner malignite ve bunlar içerisinde de RCC saptanmıştır. Bizim çalışmamızda RCC'nin daha az sıklıkta bulunmuş olması tarama yöntemleri ve erken tanı yetersizliği ile ilişkili olabilir.

Posttransplant malignite gelişen hastalar uzun dönem malignite rekürrensi ve de novo yeni malignite gelişimi için risk altındadır [65]. Hasta grubumuzda 5 hastada iki farklı malignite, 2 hastada üç farklı malignite saptandı. İki farklı malignite saptanan olgular; Kaposi sarkomu ve sonrasında SCC, Kaposi sarkomu ve sonrasında BCC, BCC ve sonrasında SCC, SCC ve sonrasında pankreas ca, SCC ve sonrasında malign melanom şeklinde idi. Üç farklı malignite gelişen hastalardan birinde ilk gelişen malignite BCC, bundan sonra malign melanom ve baş boyun bölgesi cilt SCC'si iken diğer hastada cilt SCC, sonrasında BCC ve en son akciğer ca geliştiği görülmektedir.

Çalışmamızdaki 158 hastanın 49'u (%31,0) takipte hayatını kaybetti. Hastaların 17'si (%10,1) malignite tanısı sonrası süreçte graftını kaybetti. Mortalite grubundaki 49 hastanın 44'ü fonksiyonel graft ile yaşamını yitirdi.

Hastaların demografik özelliklerinin mortalite ile ilişkisi incelendiğinde; malignite sırasındaki tanı yaşının ileri olması, erkek cinsiyet ve transplant yaşının ileri olması mortalite grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Takip süresi, pretransplant bekleme süresi, sigara kullanımı ve donör tipinin mortalite üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı.

Hastaların laboratuvar bulgularının mortalite üzerine etkisine bakıldığında malignite tanısı sırasında düşük eGFR değerinin mortalite grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Pretransplant diyaliz varlığı, diyaliz süresi, transplant öncesi ve sonrası dönemde DM varlığının mortalite üzerine anlamlı etkisi gösterilemedi.

Hastaların indüksiyon rejimi ve aldığı idame tedavilerinin mortalite üzerine etkisi değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilemedi.

Hastaların graft prognozu, pretransplant malignite varlığı ve akut rejeksiyon öyküsünün mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı.

Hastaların aldığı tedaviye bakılacak olursa literatür verilerine benzer şekilde Kaposi sarkomu dışı cilt malignitelerinde hastaların büyük çoğunluğunda cerrahi eksizyon veya cerrahi + KT/RT uygulanmıştır. Kaposi sarkomu hastalarında baskın olan tedavi yaklaşımı immünsüpresyon azaltımı idi. PTLD hastaları KT veya KT + RT ile tedavi edilirken üriner sistem malignitesi olan hastaların cerrahi ve cerrahi + KT tedavisi aldığı görüldü. Solid organ maligniteleri ağırlıklı olarak cerrahi ile tedavi edilirken, mortalite grubunda tek başına cerrahi tedavinin daha az olduğu ve KT + RT tedavisi de aldığı görülmektedir.

Sonuç olarak posttransplant maligniteler graft ve hasta kaybının önemli bir sebebi olup, uzun dönemde böbrek transplantasyonunun korkulan bir komplikasyonudur. İmmünsüpresif hasta grubundaki agresif seyir ve tedaviye yanıt düşüklüğü nedeniyle bu hasta grubunun uygun bir şekilde tarama programlarına alınması, yıllık rutin dermatolojik cilt muayenesi yapılması ve şüpheli her lezyondan biyopsi alınarak erken dönemde uygun bir şekilde tedavi edilmeye çalışılması gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Levey, A.S., L.A. Stevens, and J. Coresh, *Conceptual model of CKD: applications and implications.* Am J Kidney Dis, 2009. **53**(3 Suppl 3): p. S4-16.
2. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.* Am J Kidney Dis, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.
3. Hsu, C.Y., et al., *The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease.* Kidney Int, 2008. **74**(1): p. 101-7.
4. James, M.T., et al., *Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study.* Lancet, 2010. **376**(9758): p. 2096-103.
5. *Chapter 1: Definition and classification of CKD.* Kidney Int Suppl (2011), 2013. **3**(1): p. 19-62.
6. Levey, A.S., et al., *Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention.* Am J Kidney Dis, 2009. **53**(3): p. 522-35.
7. Levey, A.S., et al., *Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes.* Kidney Int, 2007. **72**(3): p. 247-59.
8. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate.* Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
9. Suleymanlar, G., et al., *A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study.* Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(6): p. 1862-71.
10. Mills, K.T., et al., *A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010.* Kidney Int, 2015. **88**(5): p. 950-7.
11. *Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006.* Am J Kidney Dis, 2006. **48 Suppl 1**: p. S2-90.
12. Daugirdas, J.T., et al., *Handbook of Dialysis, Fourth Edition.* Dialysis & Transplantation, 2007. **36**(6): p. 322-322.

13. Gomez, C.G., et al., *Validity of a standard information protocol provided to end-stage renal disease patients and its effect on treatment selection.* Perit Dial Int, 1999. **19**(5): p. 471-7.

14. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update.* Am J Kidney Dis, 2015. **66**(5): p. 884-930.

15. Abecassis, M., et al., *Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference.* Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**(2): p. 471-80.

16. Mange, K.C., M.M. Joffe, and H.I. Feldman, *Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors.* N Engl J Med, 2001. **344**(10): p. 726-31.

17. Ghaffari, A., *Urgent-start peritoneal dialysis: a quality improvement report.* Am J Kidney Dis, 2012. **59**(3): p. 400-8.

18. *European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1).* Nephrol Dial Transplant, 2000. **15 Suppl 7**: p. 1-85.

19. Hamilton, D., C.F. Barker, and T.E. Starzl, *A History of Organ Transplantation Ancient Legends to Modern Practice*. 2012: University of Pittsburgh Press.

20. Schwartz, R. and W. Dameshek, *Drug-induced immunological tolerance.* Nature, 1959. **183**(4676): p. 1682-3.

21. Calne, R.Y., *The rejection of renal homografts. Inhibition in dogs by 6-mercaptopurine.* Lancet, 1960. **1**(7121): p. 417-8.

22. Zukoski, C.F., H.M. Lee, and D.M. Hume, *The effect of 6-mercaptopurine on renal homograft survival in the dog.* Surg Gynecol Obstet, 1961. **112**: p. 707-14.

23. Hopewell, J., R.Y. Calne, and I. Beswick, *THREE CLINICAL CASES OF RENAL TRANSPLANTATION.* Br Med J, 1964. **1**(5380): p. 411-3.

24. Kuss, R., et al., *Homologous human kidney transplantation. Experience with six patients.* Postgrad Med J, 1962. **38**: p. 528-31.

25. Murray, J.E., et al., *Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy.* N Engl J Med, 1963. **268**: p. 1315-23.

26. Starzl, T.E., T.L. Marchioro, and W.R. Waddell, *THE REVERSAL OF REJECTION IN HUMAN RENAL HOMOGRAFTS WITH SUBSEQUENT DEVELOPMENT OF HOMOGRAFT TOLERANCE.* Surg Gynecol Obstet, 1963. **117**: p. 385-95.

27. Goodwin, W.E., M.M. Mims, and J.J. Kaufman, *Human renal transplantation. III. Technical problems encountered in six cases of kidney homotransplantation.* J Urol, 1963. **89**: p. 349-56.

28. Murray, J.E., *Human organ transplantation: background and consequences.* Science, 1992. **256**(5062): p. 1411-6.

29. Shapiro, R. and M.M. Sarwal, *Pediatric kidney transplantation.* Pediatr Clin North Am, 2010. **57**(2): p. 393-400, table of contents.

30. Hamilton, D., *Kidney transplantation: A history*, in *Kidney transplantation*. 2008, Elsevier. p. 1-8.

31. Cravedi, P., et al., *Cyclosporine prolongs delayed graft function in kidney transplantation: are rabbit anti-human thymocyte globulins the answer?* Nephron Clin Pract, 2005. **101**(2): p. c65-71.

32. Montgomery, R.A., et al., *Consensus opinion from the antibody working group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols.* Transplantation, 2004. **78**(2): p. 181-5.

33. Kujovich, J.L., *Thrombophilia and thrombotic problems in renal transplant patients.* Transplantation, 2004. **77**(7): p. 959-64.

34. Humar, A. and A.J. Matas, *Surgical complications after kidney transplantation.* Semin Dial, 2005. **18**(6): p. 505-10.

35. Bakir, N., et al., *Primary renal graft thrombosis.* Nephrol Dial Transplant, 1996. **11**(1): p. 140-7.

36. Makiyama, K., et al., *Successful renovascular reconstruction for renal allografts with multiple renal arteries.* Transplantation, 2003. **75**(6): p. 828-32.

37. Bolander, J.E., 2nd and C.B. Carter, *Cholesterol embolization in renal allografts.* J Am Soc Nephrol, 1996. **7**(1): p. 18-22.

38. Ripple, M.G., D. Charney, and T. Nadasdy, *Cholesterol embolization in renal allografts.* Transplantation, 2000. **69**(10): p. 2221-5.

39. Ramos, E.L., *Recurrent diseases in the renal allograft.* J Am Soc Nephrol, 1991. **2**(2): p. 109-21.

40. Chadban, S., *Glomerulonephritis recurrence in the renal graft.* J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(2): p. 394-402.

41. Barros Silva, G.E., et al., *Adenovirus pyelonephritis in the late posttransplant period.* Kidney Int, 2017. **92**(2): p. 520.

42. Storsley, L. and I.W. Gibson, *Adenovirus interstitial nephritis and rejection in an allograft.* J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(8): p. 1423-7.

43. Ponticelli, C., G. Moroni, and R.J. Glassock, *De novo glomerular diseases after renal transplantation.* Clin J Am Soc Nephrol, 2014. **9**(8): p. 1479-87.

44. Hart, A., et al., *OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Kidney.* 2019. **19**(S2): p. 19-123.

45. O'Reilly Zwald, F. and M. Brown, *Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients.* J Am Acad Dermatol, 2011. **65**(2): p. 253-261.

46. Buell, J.F., T.G. Gross, and E.S. Woodle, *Malignancy after transplantation.* Transplantation, 2005. **80**(2 Suppl): p. S254-64.

47. Hojo, M., et al., *Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism.* Nature, 1999. **397**(6719): p. 530-4.

48. Guba, M., et al., *Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor.* Nat Med, 2002. **8**(2): p. 128-35.

49. Shihab, F.S., et al., *Nitric oxide modulates vascular endothelial growth factor and receptors in chronic cyclosporine nephrotoxicity.* Kidney Int, 2003. **63**(2): p. 522-33.

50. Guba, M., et al., *Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation.* Transplantation, 2004. **77**(12): p. 1777-82.

51. Imao, T., et al., *Risk factors for malignancy in Japanese renal transplant recipients.* Cancer, 2007. **109**(10): p. 2109-15.

52. Maluccio, M., et al., *Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression.* Transplantation, 2003. **76**(3): p. 597-602.

53. Swann, P.F., et al., *Role of postreplicative DNA mismatch repair in the cytotoxic action of thioguanine.* Science, 1996. **273**(5278): p. 1109-11.

54. Luan, F.L., et al., *Rapamycin is an effective inhibitor of human renal cancer metastasis.* Kidney Int, 2003. **63**(3): p. 917-26.

55. Huber, S., et al., *Inhibition of the mammalian target of rapamycin impedes lymphangiogenesis.* Kidney Int, 2007. **71**(8): p. 771-7.

56. Kahan, B.D., et al., *Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine-treated renal transplant recipients.* Transplantation, 2005. **80**(6): p. 749-58.

57. Knoll, G.A., et al., *Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data.* Bmj, 2014. **349**: p. g6679.

58. Lebbe, C., et al., *Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma.* Am J Transplant, 2006. **6**(9): p. 2164-8.

59. Stallone, G., et al., *Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients.* N Engl J Med, 2005. **352**(13): p. 1317-23.

60. Dantal, J. and J.P. Soulillou, *Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation.* N Engl J Med, 2005. **352**(13): p. 1371-3.

61. Engl, T., et al., *Mycophenolate mofetil modulates adhesion receptors of the beta1 integrin family on tumor cells: impact on tumor recurrence and malignancy.* BMC Cancer, 2005. **5**: p. 4.

62. Robson, R., et al., *Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil.* Am J Transplant, 2005. **5**(12): p. 2954-60.

63. Bavinck, J.N., et al., *Sunlight, keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients.* Br J Dermatol, 1993. **129**(3): p. 242-9.

64. Hogewoning, A.A., et al., *Skin infections in renal transplant recipients.* Clin Transplant, 2001. **15**(1): p. 32-8.

65. Euvrard, S., et al., *Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma.* Transplantation, 2006. **81**(8): p. 1093-100.

66. Rangwala, S. and K.Y. Tsai, *Roles of the immune system in skin cancer.* Br J Dermatol, 2011. **165**(5): p. 953-65.

67. Stockfleth, E., et al., *Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers.* Dermatol Surg, 2004. **30**(4 Pt 2): p. 604-9.

68. Harwood, C.A., et al., *Increased risk of skin cancer associated with the presence of epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus types in normal skin.* Br J Dermatol, 2004. **150**(5): p. 949-57.

69. Dang, C., et al., *E6/E7 expression of human papillomavirus types in cutaneous squamous cell dysplasia and carcinoma in immunosuppressed organ transplant recipients.* Br J Dermatol, 2006. **155**(1): p. 129-36.

70. Clancy, C.J. and M.H. Nguyen, *Long-term voriconazole and skin cancer: is there cause for concern?* Curr Infect Dis Rep, 2011. **13**(6): p. 536-43.

71. McCarthy, K.L., et al., *Severe photosensitivity causing multifocal squamous cell carcinomas secondary to prolonged voriconazole therapy.* Clin Infect Dis, 2007. **44**(5): p. e55-6.

72. Epaulard, O., et al., *Phototoxicity and photocarcinogenesis associated with voriconazole.* Med Mal Infect, 2011. **41**(12): p. 639-45.

73. Martin, D.C., M. Rubini, and V.J. Rosen, *CADAVERIC RENAL HOMOTRANSPLANTATION WITH INADVERTENT TRANSPLANTATION OF CARCINOMA.* Jama, 1965. **192**: p. 752-4.

74. *Tissue Transplantation Still Vexes.* 1965. **272**(2): p. 105-105.

75. Penn, I., *Development of cancer as a complication of clinical transplantation.* Transplant Proc, 1977. **9**(1): p. 1121-7.

76. Wilson, R.E., et al., *Immunologic rejection of human cancer transplanted with a renal allograft.* N Engl J Med, 1968. **278**(9): p. 479-83.

77. Winkelhorst, J.T., et al., *Incidence and clinical course of de-novo malignancies in renal allograft recipients.* Eur J Surg Oncol, 2001. **27**(4): p. 409-13.

78. Jensen, P., et al., *Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens.* J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(2 Pt 1): p. 177-86.

79. Penn, I., *Malignant melanoma in organ allograft recipients.* Transplantation, 1996. **61**(2): p. 274-8.

80. Koljonen, V., et al., *Incidence of Merkel cell carcinoma in renal transplant recipients.* Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(10): p. 3231-5.

81. McCoppin, H.H., et al., *Clinical spectrum of atypical fibroxanthoma and undifferentiated pleomorphic sarcoma in solid organ transplant recipients: a collective experience.* Dermatol Surg, 2012. **38**(2): p. 230-9.

82. Ahmed, I. and K.L. Hamacher, *Angiosarcoma in a chronically immunosuppressed renal transplant recipient: report of a case and review of the literature.* Am J Dermatopathol, 2002. **24**(4): p. 330-5.

83. Euvrard, S., J. Kanitakis, and A. Claudy, *Skin cancers after organ transplantation.* N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1681-91.

84. Ulrich, C., et al., *Comparative epidemiology and pathogenic factors for nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients.* Dermatol Surg, 2004. **30**(4 Pt 2): p. 622-7.

85. Lindelof, B., et al., *Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation.* Br J Dermatol, 2000. **143**(3): p. 513-9.

86. Bouwes Bavinck, J.N., et al., *The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study.* Transplantation, 1996. **61**(5): p. 715-21.

87. Bordea, C., et al., *Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate.* Transplantation, 2004. **77**(4): p. 574-9.

88. Otley, C.C., et al., *Skin disease in organ transplantation*. 2008: Cambridge University Press New York.

89. Hartevelt, M.M., et al., *Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands.* Transplantation, 1990. **49**(3): p. 506-9.

90. Hollenbeak, C.S., et al., *Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients.* Cancer, 2005. **104**(9): p. 1962-7.

91. Brewer, J.D., et al., *Malignant melanoma in solid transplant recipients: collection of database cases and comparison with surveillance, epidemiology, and end results data for outcome analysis.* Arch Dermatol, 2011. **147**(7): p. 790-6.

92. Stoff, B., et al., *Dermatopathology of skin cancer in solid organ transplant recipients.* Transplant Rev (Orlando), 2010. **24**(4): p. 172-89.

93. Sheil, A.G., et al., *De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation.* Transplant Proc, 1993. **25**(1 Pt 2): p. 1383-4.

94. Farasat, S., et al., *A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics.* J Am Acad Dermatol, 2011. **64**(6): p. 1051-9.

95. O'Reilly Zwald, F. and M. Brown, *Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients.* J Am Acad Dermatol, 2011. **65**(2): p. 263-279.

96. Markovic, S.N., et al., *Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis.* Mayo Clin Proc, 2007. **82**(3): p. 364-80.

97. Perrett, C.M., et al., *Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized intrapatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy.* Br J Dermatol, 2007. **156**(2): p. 320-8.

98. Ulrich, C., et al., *Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients.* Br J Dermatol, 2007. **157 Suppl 2**: p. 25-31.

99. Piaserico, S., et al., *Topical photodynamic therapy of actinic keratosis in renal transplant recipients.* Transplant Proc, 2007. **39**(6): p. 1847-50.

100. Wennberg, A.M., et al., *Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for prevention of new skin lesions in transplant recipients: a randomized study.* Transplantation, 2008. **86**(3): p. 423-9.

101. Endrizzi, B.T. and P.K. Lee, *Management of carcinoma of the skin in solid organ transplant recipients with oral capecitabine.* Dermatol Surg, 2009. **35**(10): p. 1567-72.

102. Jirakulaporn, T., et al., *Capecitabine for skin cancer prevention in solid organ transplant recipients.* Clin Transplant, 2011. **25**(4): p. 541-8.

103. George, R., et al., *Acitretin for chemoprevention of non-melanoma skin cancers in renal transplant recipients.* Australas J Dermatol, 2002. **43**(4): p. 269-73.

104. Bavinck, J.N., et al., *Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo-controlled study.* J Clin Oncol, 1995. **13**(8): p. 1933-8.

105. Kovach, B.T., H.H. Sams, and T. Stasko, *Systemic strategies for chemoprevention of skin cancers in transplant recipients.* Clin Transplant, 2005. **19**(6): p. 726-34.

106. Otley, C.C., et al., *Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: expert consensus survey.* Br J Dermatol, 2006. **154**(3): p. 395-400.

107. Leblanc, K.G., Jr., M.P. Hughes, and D.J. Sheehan, *The role of sirolimus in the prevention of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients.* Dermatol Surg, 2011. **37**(6): p. 744-9.

108. Martinez, J.C., et al., *Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a multicenter collaborative study.* Arch Dermatol, 2003. **139**(3): p. 301-6.

109. Alberu, J., et al., *Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial.* Transplantation, 2011. **92**(3): p. 303-10.

110. Stasko, T., et al., *Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients.* Dermatol Surg, 2004. **30**(4 Pt 2): p. 642-50.

111. Taberna, M., M. Oliva, and R. Mesía, *Cetuximab-Containing Combinations in Locally Advanced and Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.* Frontiers in oncology, 2019. **9**: p. 383-383.

112. Nourse, J.P., K. Jones, and M.K. Gandhi, *Epstein-Barr Virus-related post-transplant lymphoproliferative disorders: pathogenetic insights for targeted therapy.* Am J Transplant, 2011. **11**(5): p. 888-95.

113. Preiksaitis, J.K. and S. Keay, *Diagnosis and management of posttransplant lymphoproliferative disorder in solid-organ transplant recipients.* Clin Infect Dis, 2001. **33 Suppl 1**: p. S38-46.

114. Sheil, A.J.D.A.F.r.o.t.A., N.Z. dialysis, and S.A. transplant registry. Queen Elizabeth Hospital: Woodville, *Cancer report.* 1991.

115. Penn, I. and M.E. Brunson, *Cancers after cyclosporine therapy.* Transplant Proc, 1988. **20**(3 Suppl 3): p. 885-92.

116. Newell, K.A., et al., *Posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplantation. Interplay between primary Epstein-Barr virus infection and immunosuppression.* Transplantation, 1996. **62**(3): p. 370-5.

117. Opelz, G. and R. Henderson, *Incidence of non-hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients.* The Lancet, 1993. **342**(8886): p. 1514-1516.

118. Hanto, D.W., et al., *The Epstein-Barr virus (EBV) in the pathogenesis of posttransplant lymphoma.* Transplant Proc, 1981. **13**(1 Pt 2): p. 756-60.

119. Birkeland, S.A., et al., *Interleukin-10 and posttransplant lymphoproliferative disorder after kidney transplantation.* Transplantation, 1999. **67**(6): p. 876-81.

120. Penn, I., *Sarcomas in organ allograft recipients.* Transplantation, 1995. **60**(12): p. 1485-91.

121. Penn, I., *Some contributions of transplantation to our knowledge of cancer.* Transplant Proc, 1980. **12**(4): p. 676-80.

122. Boratynska, M., et al., *Anticancer effect of sirolimus in renal allograft recipients with de novo malignancies.* Transplant Proc, 2007. **39**(9): p. 2736-9.

123. Gheith, O., et al., *Sirolimus for visceral and cutaneous Kaposi's sarcoma in a renal-transplant recipient.* Clin Exp Nephrol, 2007. **11**(3): p. 251-254.

124. Penn, I., *Posttransplant malignancies.* Transplant Proc, 1999. **31**(1-2): p. 1260-2.

125. Penn, I., *Cancers in renal transplant recipients.* Adv Ren Replace Ther, 2000. **7**(2): p. 147-56.

126. Kauffman, H.M., et al., *Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present.* Transpl Int, 2006. **19**(8): p. 607-20.

127. Sheil, A.G., et al., *Cancer incidence in renal transplant patients treated with azathioprine or cyclosporine.* Transplant Proc, 1987. **19**(1 Pt 3): p. 2214-6.

128. Bakr, M.A., et al., *Study of malignancy among Egyptian kidney transplant recipients.* Transplant Proc, 1997. **29**(7): p. 3067-70.

129. Arican, A., et al., *Incidence and clinical characteristics of malignancies after renal transplantation: one center's experience.* Transplant Proc, 2001. **33**(5): p. 2809-11.

130. Pedotti, P., et al., *Incidence of cancer after kidney transplant: results from the North Italy transplant program.* Transplantation, 2003. **76**(10): p. 1448-51.

131. Adami, J., et al., *Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden.* Br J Cancer, 2003. **89**(7): p. 1221-7.

132. Moosa, M.R., *Racial and ethnic variations in incidence and pattern of malignancies after kidney transplantation.* Medicine (Baltimore), 2005. **84**(1): p. 12-22.

133. Cardillo, M., et al., *Tumor incidence in heart transplant patients: report of the North Italy Transplant Program Registry.* Transplant Proc, 2001. **33**(1-2): p. 1840-3.

134. Apel, H., et al., *De novo malignancies in renal transplant recipients: experience at a single center with 1882 transplant patients over 39 yr.* Clin Transplant, 2013. **27**(1): p. E30-6.

135. Tsaur, I., et al., *Development of urological cancers in renal transplant recipients: 30-year experience at the Frankfurt Transplant Center.* Cancer Sci, 2010. **101**(11): p. 2430-5.

136. Pond, F., J.W. Serpell, and A. Webster, *Thyroid cancer in the renal transplant population: epidemiological study.* ANZ J Surg, 2005. **75**(3): p. 106-9.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı	**:** Fatih ATALAH
Doğum yeri ve tarihi	**:** Mitroviça / Yugoslavya - 08.02.1990
Uyruğu	**:** T.C.
Medeni durumu	**:** Evli
İletişim adresi	**:** Bağlarbaşı mahallesi, Sülün sokak, No: 28 /11, Maltepe-İstanbul
	: fatihatalah@gmail.com / 0 538 457 95 88
Yabancı dili	**:** İngilizce, Arnavutça

II- Eğitimi:

İstanbul Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniği, İç Hastalıkları İhtisası

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Kabataş Erkek Lisesi

Çapa Atatürk İlköğretim Okulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV- Mesleki Deneyimi:

İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları

Gaziosmanpaşa Toplum Sağlığı Merkezi – Verem Savaş Dispanseri Hekimi