

Böbrek nakli yapılan hastalarda proteinüri sıklığı ve nedenleri

Frequency and causes of proteinuria in patients who underwent renal transplantation

Alırıza Ünsal, Mehmet Tanrısev, Cemalettin Oluç

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada böbrek nakli yapılan hastalarda proteinüri sıklığı ve nedenleri araştırıldı.

Hastalar ve yöntemler: Çalışmaya böbrek nakli yapılan ve Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde takip edilen 100 hasta (68 erkek, 32 kadın; ort. yaş 42.1±11.4 yıl; dağılım 17-68 yıl) dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, biyokimyasal verileri, immünsüpresif tedavileri ve biyopsi sonuçları poliklinik takip dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi.

Bulgular: 1000 mg/gün üzerindeki değerler proteinüri olarak tanımlandı ve 36 hastada proteinüri saptandı. Bu 36 hastanın 16'sına biyopsi yapıldı. Akut rejeksiyonlar proteinürinin önde gelen nedenlerindendi. Ayrıca, proteinüri düzeyi 1000 mg/gün'ün altında olan 64 hastanın 21'ine renal biyopsi uygulandı. Bu grupta nonspesifik biyopsi sonuçları en sık rastlanan bulgulardı. İmmünsüpresif ilaç kullanımı açısından 1000 mg/gün'den fazla proteinürisi olan hasta oranları benzerdi. Böbrek nakli yapılan hastalarda proteinüri sıklığı %36 idi. Demografik veriler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Proteinüri düzeyleri daha yüksek olan hastalarda akut rejeksiyon en yaygın biyopsi sonucuydu. Beklenenin tersine, immünsüpresif tedavinin mTOR inhibitörlerinde anlamlı proteinüri sıklığı gözlenmedi.

Anahtar sözcükler: İmmünsüpresif tedavi; böbrek nakli; proteinüri.

ABSTRACT

Objectives: This study aims to investigate the frequency and causes of proteinuria in patients who underwent renal transplantation.

Patients and methods: The study included 100 patients (68 males, 32 females; mean age 42.1±11.4 years; range 17 to 68 years) who underwent renal transplantation and were being followed-up in Nephrology Clinic of Tepecik Training and Research Hospital. Patients' demographic characteristics, biochemical data, immunosuppressive treatments, and biopsy results were recorded from their polyclinic follow-up files retrospectively.

Results: Values over 1000 mg/day was defined as proteinuria and proteinuria was detected in 36 patients. Of those 36 patients, 16 were performed biopsy. Acute rejections were among the leading causes of proteinuria. Furthermore, renal biopsy was performed in 21 of the 64 patients whose proteinuria levels were below 1000 mg/day. Non-specific biopsy results were the most common findings in this group. The ratios of patients with proteinuria over 1000 mg/day were similar in terms of immunosuppressive medication usage. The frequency of proteinuria was 36% in patients who underwent renal transplantation. There was no significant difference between groups in terms of demographic data.

Conclusion: Acute rejection was the most common biopsy outcome in patients with higher proteinuria levels. Contrary to expectations, significant proteinuria frequency was not observed in mTOR inhibitors of immunosuppressive treatments.

Keywords: Immunosuppressive therapy; kidney transplantation; proteinuria.

Proteinüri, böbrek nakli uygulanan hastalar için bağımsız bir risk faktörüdür. Sağlıklı bireylerde bile, proteinüride artış olması böbrek hasarının ilerlemesiyle birebir ilişkili ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk unsurudur.^[1] Böbrek nakli uygulanan hastalarda yapılan çalışmalar; inat-

çı ve yüksek proteinürinin nakil böbrek sağkalımı üzerine olumsuz etkileri olduğunu, hasta sağ kalımını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.^[1-7] Ayrıca nakil hastalarında yüksek proteinüri, kardiyovasküler (koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı) hastalık

Geliş tarihi: 23 Aralık 2015 **Kabul tarihi:** 22 Ocak 2016

İletişim adresi: Dr. Alırıza Ünsal, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, 35120 Tepecik, İzmir, Türkiye.

Tel: 0505 - 585 96 64 e-posta: aliriza.unsal@hotmail.com

sıklığında artış ve buna bağlı ölümler ile ilişkili bulunmuştur.^[3]

Böbrek nakli hastalarında proteinüri sıklığı farklı kaynaklarda farklı değerler olarak verilmesine rağmen, genel olarak %15 ile %45 arasında değişmektedir. Bu değişkenliğin nedeni çalışmalarda referans alınan proteinüri eşik değerinin farklılığıdır.^[8] Proteinüri için belirli bir eşik değer tanımlanmamıştır. Ancak, nakil sonrası 1500 mg/gün'ün üzerinde olan ya da 500 mg ve daha fazla artış gösteren proteinüri klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir.^[9]

Nakil sonrası gelişen proteinürinin nedenleri nakil uygulanmamış hastalarınkilerden farklıdır. Bu nedenlerden en önemlileri; de novo glomerülonefritler, kronik allogreft nefropatisi, nakil öncesi böbrek hastalığının nüksü ve ilaç etkili proteinüriler olarak sayılabilir.^[10] En sık görülen de novo glomerülonefritler; başta membranöz glomerülonefrit olmak üzere, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), anti-glomerüler bazal membran (GBM) nefriti ve ilaç ilişkili trombotik mikroanjyopatidir.^[11] Nüks oranları ise, primer hastalığın tipine göre değişmektedir. Fokal segmental glomerüloskleroz %30, immünoglobulin A (IgA) nefropatisi %15-50, membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) tip 1 %30-50, MPGN tip 2 %80 ve membranöz glomerülonefrit %40 oranında nüks etmektedir.^[8]

Kronik allogreft nefropatisinden korunmak için, hastalarda kalsinörin inhibitör (CNI) tedavisinden sirolimusa [mTOR (mammalian target of rapamycin inhibitör) grubu immünsüpresif] geçilebilmektedir. Ancak, kronik allogreft nefropatisi olan hastalarda CNI tedavisi kesilip, sirolimusa geçilmesinden sonrada proteinüri geliştiği saptanmıştır.^[12] Daha sonra yapılan çalışmalarda, kronik allogreft nefropatisi gelişmemiş olsa da sirolimusa geçiş sonrası yüksek miktarda proteinüri olabileceği görülmüştür.^[13,14]

Bu çalışmada, böbrek ve hasta sağkalımı üzerine bağımsız etkisi olan proteinürininin tedavi edilebilmesi için, böbrek nakli hastalarındaki proteinüri sıklığını ve nedenlerini saptamayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi organ nakli servisinde böbrek nakli uygulanan ya da dış merkezce böbrek nakli

gerçekleştikten sonra Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Organ Nakli Servisi'nce takibe alınan ve Eylül 2010 - Ocak 2012 tarihleri arasındaki 16 aylık süre zarfında polikliniğimize kontrole gelen 100 böbrek nakli hastası (68 erkek, 32 kadın; ort. yaş 42.1±11.4 yıl; dağılım 17-68 yıl) alındı. Nakil süresi üç ayın altında olan hastalar, dış merkezde nakil uygulanıp nakil öncesi dosyaları hastanemizde bulunmayan hastalar, 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ölçülmemiş (spot idrar protein/kreatinin oranı ile takip edilmiş) ya da mevcut verileri yeterli kaydedilmemiş hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma protokolü hastanenin Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Hastalardan yazılı bilgilendirilmiş hasta onamı alınmış ve çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkeleri uyarınca gerçekleştirilmiştir.

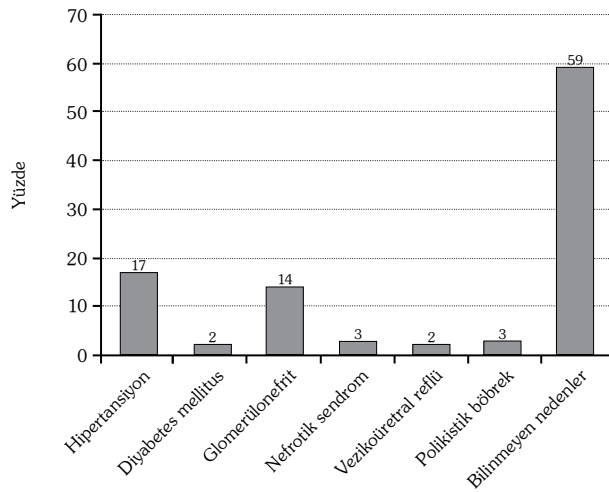
Organ nakli polikliniğine rutin kontrole gelen ve 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ölçülmüş hastaların yaş, cinsiyet, böbrek yetmezliği nedeni, nakil sayısı, nakil tarihi, nakil öncesi diyaliz tipi ve süresi ile donörün yaş ve cinsiyeti, doku uyumu, donörün kadavra veya canlı olması durumu, nakil öncesi proteinüri olup olmadığı, nakil sonrası proteinüri miktarı, kreatinin klirens değeri, aldıkları immünsüpresif tedaviler, akut rejeksiyon sayıları, varsa yapılan biyopsi sonuçları, nakil sonrası hipertansiyon, diyabet ve diğer hastalıkların gelişimi, izlemde sitomegalo virüs (CMV) ve polyomavirüs (BK) nefrit atak sayısı verileri retrospektif olarak hasta dosyalarından elde edildi ve kayıtları tam olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları geriye dönük olarak, son 16 aylık dönemde incelendi ve başvuru anındaki 24 saatlik idrarda ölçülen proteinüri miktarları, diğer değişkenler ile karşılaştırıldı. Proteinüri sıklığını belirlemek ve diğer değişken parametreleri karşılaştırmak için proteinüri eşik değeri (klinik olarak anlamlı olabileceği kabul edilerek) 1000 mg/gün olarak belirlendi. Hastaların kreatinin klirensi Cockcroft-Gault formülüne göre hesaplandı.

Cockcroft-Gault formülü:

$(140 - \text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı (kg)}$

[kadınlar için $\times 0.85$] $72 \times \text{Serum kreatinin (mg/dL)}$

Hastaların biyopsi sonuçları incelenirken, kreatinin yüksekliği ya da proteinüri gelişimi sonrası yapılan biyopsi kayıtları değerlendirilmeye alındı, rutin nakil anında uygulanan protokol biyopsileri değerlendirmeye alınmadı. Hastaların



Şekil 1. Böbrek nakli yapılan hastalarda kronik böbrek yetmezliği nedenleri.

aldıkları immünsüpresif tedaviler CNİ ve mTOR inhibitörleri olarak iki ana grup olarak sınıflandırıldı ve bu iki grubun proteinüri üzerine etkinlikleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi, Mann-Whitney U testi, eşlenik gruplar arası farklar ise bağımsız örneklem T testi kullanarak karşılaştırıldı. Değişken dağılımları Kolmogorov Smirnov normalite testleri ve Q-Q plotlar kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler ise Ki kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanılarak analiz edildi. Parametrik veriler, ortalama \pm standart sapma, non-parametrik veriler medyan (minimum-maksimum) ve kategorik veriler yüzde olarak sunuldu.

İstatistiksel analizler SPSS 11.0 versiyon (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Vericilerin 47'si erkek, 53'ü kadın olup, yaş ortalamaları 44 ± 14.5 yıl idi. Böbrek nakillerinin 59'u canlıdan, 41'i kadavradan yapılmıştı. Hastaların %16'sında nakil öncesi proteinüri vardı. İzlem süresi ortanca 53 ay (3-193 ay) idi.

Böbrek nakli yapılan hastaların kronik böbrek yetmezliği nedenleri Şekil 1'de verilmiştir. İlk sırayı hipertansiyon, ikinci sırayı glomerulonefritler almaktadır.

Yirmi dört saatlik idrarda 1000 mg'in üzerinde proteinüri olan hasta sayısı 36, 1000 mg ve altında olan hasta sayısı 64 idi. Bu gruplardaki proteinüri ortanca düzeyi sırası ile 1725 mg (1095-10000) ve 377 mg (80-1000) idi.

Her iki grup arasında erkeklerde 1000 mg/gün'ün üzerinde proteinüri sıklığında anlamlı artış dışında, yaş, verici yaşı ya da vericinin canlı ya da kadavra olması açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

Proteinüri düzeyi yüksek ve düşük her iki gruptaki kronik böbrek yetmezliği nedenleri incelendiğinde 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyi 1000 mg'nin altında olan hastalarda, bilinmeyen nedenlere bağlı gelişen böbrek yetmezlikleri (%58) ilk sırayı almasına rağmen, bilinen nedenler içinde en sık hipertansiyon (%20), ikinci sıklıkta glomerulonefritler (%16) gözlemlendi (Şekil 2).

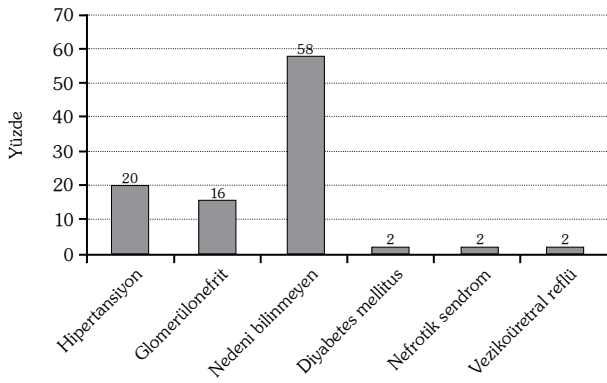
Proteinüri düzeyi yüksek olan hastalarda ise bilinmeyen nedenlere bağlı gelişen böbrek yetmezlikleri (%58) ilk sırayı alırken, hipertansiyon ve glomerulonefritler eşit sıklıkta (%11) gözlemlendi (Şekil 3).

Canlı vericiden nakil yapılan 59 hastadan 26'sında proteinüri düzeyi 1000 mg/gün'ün üzerinde iken, kadavradan nakil yapılan 41 hastanın 10'unda proteinüri düzeyi, 1000 mg/gün'ün üzerinde idi. Vericisi canlı olan hastalarda proteinüri

Tablo 1. Hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Proteinüri düzeyi >1000 mg/gün			Proteinüri düzeyi <1000 mg/gün			p
	Sayı	Yüzde	Ort. \pm SS	Sayı	Yüzde	Ort. \pm SS	
Cinsiyet							
Erkek	29			39			} 0.048
Kadın	7			25			
Yaş ortalaması			43.6 \pm 11.4			41.3 \pm 11.4	0.3
Canlı/kadavra	26/10			33/31			0.057
Verici yaş ortalaması			44.4 \pm 15.2			43.7 \pm 14.2	0.8

Ort. \pm SS: Ortalama \pm standart sapma.



Şekil 2. Proteinürisi 1000 mg/gün'den az olan hastalarda kronik böbrek yetmezliği nedenleri.

daha sık gözlenmesine rağmen, bu sıklık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.057$) (Tablo 2).

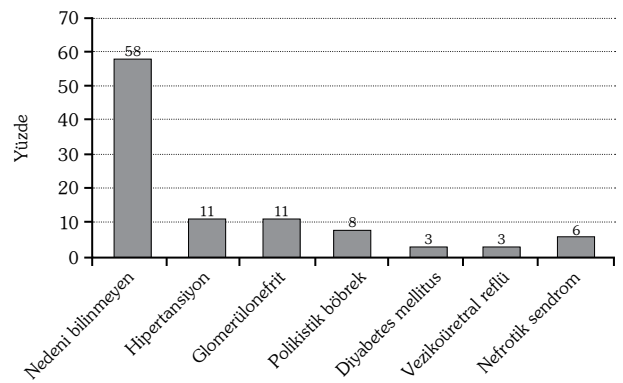
Yirmi dört saatlik idrarda proteinüri düzeyi 1000 mg'ın üzerinde olan 36 hastadan 16'sına biyopsi yapılmıştı. Bu biyopsilerin büyük çoğunluğu hastalarda gelişen kreatinin yükseklikleri nedeniyle yapılmıştı ve biyopsi sonuçları içinde akut rejeksiyonlar %37 ile ilk sırayı almaktaydı. Yirmi dört saatlik idrarda proteinüri düzeyi 1000 mg'ın altında olan 64 hastanın ise, 21'ine biyopsi uygulanmıştı ve bunlar içinde nonspesifik biyopsi sonuçları %33 ile ilk sırayı almaktaydı. Proteinüri düzeyi 1000 mg/gün'ün altında ve üzerinde olan hastalarda yapılan biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması Şekil 4'de verilmiştir.

Kreatinin klirensi ile proteinüri arasındaki ilişki incelendiğinde ise, proteinüri düzeyi 1000 mg/gün'ün üzerinde olan hastalarda kreatinin klirensinin ortalaması 49.8 ± 20.9 mL/dk iken, diğer grupta 57.5 ± 21.9 mL/dk olarak bulundu. Yüksek proteinüri değerine sahip hastalarda kreatinin klirensi daha düşük gözlenmesine rağmen, bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.8$).

Hastaların kullandığı immünsüpresif ilaçlar geriye dönük olarak incelendiğinde proteinüri düzeyi

Tablo 2. Canlı ve kadavra vericiden nakil yapılan hastalarda proteinüri sıklığı

Verici tipi	Proteinüri düzeyi			
	>1000 mg		<1000 mg	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Canlı (n=59)	26	44.1	33	55.9
Kadavra (n=41)	10	24.4	31	75.6

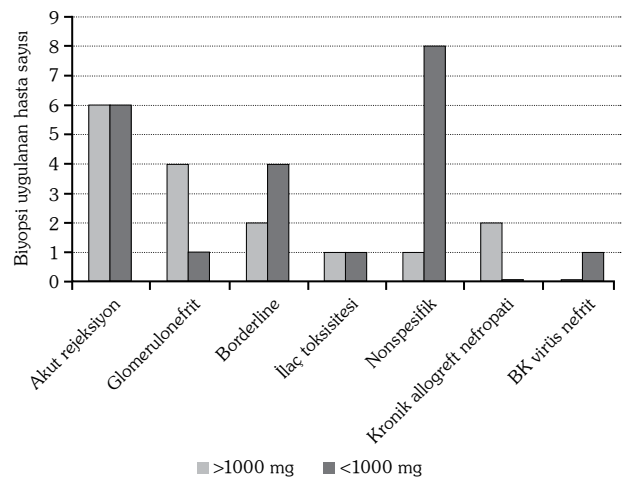


Şekil 3. Proteinürisi 1000 mg/gün'den fazla olan hastalarda kronik böbrek yetmezliği nedenleri.

1000 mg/gün'ün üzerinde ve altında olan gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 3).

mTOR inhibitörleri ile kombine ilaç (CNI dışında) kullanan hasta sayısı toplam 30 idi. Bu hastaların %50'sinin proteinüri düzeyi 1000 mg/gün'ün üzerinde idi. CNI ile kombine ilaç (mTOR inhibitörleri dışında) kullanan hasta sayısı toplam 64 idi. Bu hastaların %29.7'sinin proteinüri düzeyi 1000 mg/gün'ün üzerinde idi. mTOR inhibitörleri kullanan hasta grubunda, CNI kullanan hasta grubuna göre daha yüksek oranda 1000 mg/gün'ün üzerinde proteinüri saptanmasına rağmen, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.068$) (Tablo 4).

Hastaların kullandığı immünsüpresif ilaç grupları incelendiğinde, özellikle mTOR inhibitör + MMF + steroid kombinasyonu ile CNI + MMF + steroid kombinasyonu



Şekil 4. Biyopsi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması.

Tablo 3. Proteinüri düzeyine göre immünsüpresif ilaç dağılımı

İlaç grupları	Proteinüri		Toplam
	>1000 mg	<1000 mg	
mTOR inhibitör + steroid	0	1	1
Mikofenolat mofetil + steroid	1	0	1
Mikofenolat mofetil + mTOR inhibitör	1	3	4
Mikofenolat mofetil + kalsinörin inhibitörleri	7	9	16
Kalsinörin inhibitörleri + azatiyoprin	1	1	2
Kalsinörin inhibitörleri + mikofenolat mofetil + steroid	10	32	42
mTOR inhibitör + mikofenolat mofetil + steroid	13	11	24
Kalsinörin inhibitörleri + azatiyoprin + steroid	1	3	4
mTOR inhibitör + kalsinörin inhibitörleri + steroid	1	1	2
Mikofenolat mofetil + azatiyoprin + steroid	0	1	1
mTOR inhibitör + azatiyoprin + steroid	1	0	1
mTOR inhibitör + mikofenolat mofetil + kalsinörin inhibitörleri	0	1	1
mTOR inhibitör + kalsinörin inhibitörleri + azatiyoprin + steroid	0	1	1
Toplam	36	64	100

mTOR: Mammalian target of rapamycin.

kullanımının yoğunlukta olduğu gözlemlendi. Ancak bu gruplar arasında da 1000 mg/gün üzerinde proteinüri varlığı açısından anlamlı farklılık gözlemlenmedi ($p=0.53$).

TARTIŞMA

Proteinüri, böbrek nakli uygulanan hastalarda sık karşılaşılan bir sorundur ve yapılan çalışmalar ışığında proteinürinin nakledilen böbrekten kaynaklandığı düşünülmektedir.^[15-18] Biyopsi sonuçları, böbrek nakli uygulanan hastalardaki proteinüri nedenlerinin nakil uygulanmayan hastalara göre çok farklı olduğunu göstermektedir. Proteinürisi olan hastaların yarısından fazlasının biyopsilerinde böbrek nakli alıcılarına özgü allogreft nefropatisi, de novo glomerülonefrit veya akut rejeksiyon gibi bulgular saptanmış ve tanı konulmuştur.^[19] Böbrek nakli uygulanan hastalarda proteinüri gelişimi; hasta ve allogreft sağkalımında azalma ve kardiyovasküler olay sıklığında artma ile ilişkilidir. Sancho ve ark.nın^[7] 337 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, beş yıllık greft sağkalımı proteinüri (500 mg/gün) olan hastalarda, proteinüri olmayan gruba göre anlamlı düşük (%69'a karşın %93) saptanmıştır. Benzer şekilde Park ve ark.nın^[5] yaptıkları bir

çalışmada, proteinüri düzeyi 1 gr/gün'ün üzerinde olan hastalarda beş yıllık greft sağkalımı anlamlı olarak düşük saptanmıştır (%69.4'e karşın %86.5; $p<0.01$). Greft sağkalımı verici ve alıcı yaşı, verici tipi, hipertansiyon, diyabet, doku uyumu ve immünsüpresif tedavi gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle diğer değişkenler tespit edildikten sonra proteinürinin tespiti önemlidir. Amer ve ark.^[2] yaptıkları bir çalışmada, 24 saatlik idrarda her 1 gr/gün'lük proteinüri artışının greft kaybını %27 artırdığını göstermiştir. Yine Roodnat ve ark.nın^[6] yaptıkları bir çalışmada, devamlı veya aralıklı proteinürinin böbrek nakli hastalarında ölüm riskini artırdığını göstermiştir. Bu hastalarda idrardaki her 1 gr/gün'lük protein artışının %16'lık ölüm riskinde artış ile sonuçlandığı tespit edilmiştir.^[6] Proteinüri, ayrıca kardiyovasküler olaylar (iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı) sıklığı ile de ilişkilidir ve kardiyovasküler-nonkardiyovasküler ölüm sıklığında artışa neden olur.^[3] Proteinüri miktarındaki artış, yeni kardiyovasküler olay sıklığında önemli derecede artış ile sonuçlanır.^[3] Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve protein kısıtlı diyet ile proteinüri miktarında azalma sağlanabilmektedir. Heinze ve ark.^[20] 2031 böbrek nakli uygulanmış

Tablo 4. Proteinüri düzeylerine göre mTOR inhibitör ve CNI kullanım oranları

	Proteinüri düzeyi			
	<1000 mg/gün		>1000 mg/gün	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
mTOR inhibitör (n=30)	15	50	15	50
CNI (n=64)	45	70.3	19	29.7

mTOR: Mammalian target of rapamycin inhibitor; CNI: Kalsinörin inhibitörleri.

hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin hasta ve böbrek sağkalımı üzerine iyileştirici etkisini göstermişlerdir.

Böbrek nakli uygulanan hastalardaki proteinüri sıklığı %15 ile %45 arasında değişmektedir.^[10,11] Bu değişkenlik, literatürde yer alan çalışmalarda, proteinüri için alınan eşik değerinin farklılığından kaynaklanmaktadır. Suárez Fernández ve ark.nın^[8] yaptıkları bir çalışmada, canlı ve kadavra vericilerden nakil yapılan hastalarda, proteinüri sıklığı ve miktarı değerlendirilmiş ve her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmezken, 1500 mg/gün'ün üzerinde proteinüri %6.5 oranında, 150-500 mg/gün arasında proteinüri %30 oranında tespit edilmiştir. Myslak ve ark.nın^[9] 115 hastanın katılımı ile yaptıkları bir çalışmada, böbrek nakli uygulanan hastaların %93'üne, bir yıl sonunda biyopsi uygulanmış ve proteinüri değeri 1500 mg/gün'den fazla olan ve üçüncü haftanın sonunda 500 mg/gün'den fazla artış gözlenenlerin hepsinde nakil böbrekte patoloji gözlenmiştir. Bu nedenle klinik olarak anlamlı proteinüri tanımı için, 1500 mg/gün'ün üzerinde proteinüri ya da proteinüri miktarında 500 mg/gün ve üzerinde artış tanımlanmasına rağmen, yapılan çalışmalar farklı protein eşik değerleri kullanmıştır. Biz çalışmamızda, klinik olarak anlamlı kabul edebileceğimiz ve yeterli örneklem genişliğine sahip olduğumuzu düşündüğümüz 1000 mg/gün proteinüri değerini eşik değer olarak aldık ve proteinüri sıklığını %36 olarak saptadık.

Yirmi dört saatlik idrarda proteinüri düzeyi 1000 mg/gün ve üzeri olan 36 hastamızın 16'sına böbrek biyopsisi yapılmıştı. Biyopsi sonuçları; akut rejeksiyon (%37), glomerulonefrit (%25), borderline değişiklikler (%13), kronik allogreft nefropatisi (%13) ve ilaç toksisitesi (%6) olarak belirlendi. Sonuçlara baktığımızda, akut rejeksiyonların biyopsi sonuçlarında ilk sırayı aldığını görmekteyiz. Bu durum proteinüri düzeyi 1000 mg/gün'ün üzerinde olan hastalarda yapılan diğer çalışmalara uymamaktadır. Bu çalışmalarda glomerüler patolojiler ilk sırayı almaktadır.^[5,21,22] Nakil sonrası gözlenen glomerüler hastalıklar, de novo glomerulonefritler veya tekrarlayan glomerüler hastalıklar olarak karşımıza çıkabilir. En sık görülen de novo glomerulonefritler; başta membranöz glomerulonefrit olmak üzere, FSGS, anti-GBM nefriti ve ilaç ilişkili trombotik mikroanjiyopatidir.^[11] Nakil sonrası nüks eden glomerüler hastalıklardan ise,

FSGS %30, immünoglobulin A (IgA) nefropatisi %15-50, MPGN tip 1 %30-50, MPGN tip 2 %80 ve membranöz glomerulonefrit %40 oranında gözlenmektedir.^[8]

Çalışmaya dahil edilen hastalar, erkek/kadın oranı, canlı/kadavra verici, verici ve alıcı yaş ortalamaları gibi demografik özellikler açısından değerlendirildiğinde erkeklerde anlamlı olarak proteinüri sıklığında artış ($p=0.048$) dışında farklılık gözlenmedi.

Proteinüri ile GFR arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, yapılan çalışmalar proteinüriyi GFR azalmasında bağımsız risk faktörü olarak göstermektedir.^[1,2,12] Bizim çalışmamızda ise, proteinüri düzeyi 1000 mg/gün ve üzerinde olan hastalarda GFR değeri daha düşük saptanmasına rağmen, bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.8$).

Immünsüpresif tedavinin proteinüri üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, birçok çalışmada mTOR inhibitörü kullanan hastalarda proteinüri miktarı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.^[10,23-26] Letavernier ve ark.nın^[27] 68 böbrek nakli hastasında yaptıkları bir çalışmada, CNI ile tedavi edilen olgularda sirolimusa geçildikten sonra proteinüri sıklığında ve miktarında artış gözlenmiştir. Başlangıçta 0.39 ± 0.69 gr/gün olan proteinüri miktarı üç ay sonunda 1.44 ± 1.90 gr/gün'e yükselmiştir ($p<0.001$). Bu artış takip eden 6, 12. ve 24. aylarda da devam etmiştir. Başlangıçta proteinüri düzeyi 1 gr/gün'ün üzerinde olan hasta oranı %10.3 iken bir yıl sonra %46.3'e yükselmiştir. Yan etki nedeniyle sirolimustan, CNI'ya geri dönen 19 hastada, şaşırtıcı şekilde proteinüri değeri 1.95 ± 2.06 gr/gün'den 0.9 ± 1.41 gr/gün'e gerilemiştir ($p=0.001$). Başlangıçta, CNI'dan sirolimusa geçiş sonrası gelişen proteinüri artışının, CNI'nın böbrek kan akımını azaltıcı etkisinin ortadan kalkmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.^[19] Ancak, hiç takrolimus ve siklosporin kullanmayan hastalarda da önemli derecede proteinüri saptanması ile sirolimusun direkt etkisinin proteinüri üzerindeki rolü gündeme gelmiştir. van den Akker ve ark.nın^[31] yaptıkları bir çalışmada, CNI kullanmayan hastalarda AZA tedavisinden sirolimusa geçiş sonrası proteinüride anlamlı artış gösterilmiştir (0.29 ± 0.35 gr/gün'den 1.81 ± 1.73 gr/gün'e; $p<0.005$). Yine Diekmann ve ark.nın^[15] 33 böbrek nakli hastasında yaptığı bir çalışmada,

sirolimus ve MMF alan iki grup karşılaştırılmış ve bir yılın sonunda sirolimus alan grupta önemli derecede proteinüri tespit edilmiştir (461 mg/dL'ye karşılık 270 mg/dL; $p=0.017$). Yapılan bu çalışmalar sonrası sirolimusun direkt etkisi üzerinde durulmuş ve sirolimusun tübül protein reabsorpsiyonunu engellediğinden söz edilmiştir.^[16] Ancak sonraki dönemde, sirolimus kullanan hastaların proksimal tübüllerinde, ne reseptör aracılı endositoz sürecinde ne de endositoz sonrası süreçte bozukluk tespit edilmemesi üzerine bu hipotez yetersiz kalmıştır.^[28] Tübül defekt olaya katkıda bulunsa da sirolimusa bağlı proteinüride glomerüler hasardan söz edilmeye başlanmıştır. Sirolimus tedavisi alan proteinüri hastaların yapılan böbrek biyopsilerinde, fokal segmental glomerüloskleroz, minimal değişim hastalığı, IgA nefropatisi, membranöz ve membranoproliferatif glomerülofriti içeren glomerüller hastalıklar gözlenmiştir.^[27,29] Üriner elektroforez sonuçları da, proteinürinin çoğunun glomerül kaynaklı albumin olduğunu doğrulamıştır.^[30,31] Ayrıca birçok çalışmada sirolimus tedavisine başladıktan sonra, nefrotik düzeyde proteinüri tespit edilmesi^[19,21,23,25,32,33] ve ACE inhibitörlerinin kullanımı sonrası proteinüride gerileme gözlenmesi, bu tezi desteklemiştir.^[27] Çalışmamıza dahil edilen 100 hasta incelendiğinde, 34'ünün mTOR inhibitörleri ile kombine tedaviler aldığı, bu hastalardan 30'unun ise CNI dışındaki immünsüpresifler ile kombine ilaç kullandığı gözlemlendi. CNI dışındaki ilaçlar ile kombine mTOR inhibitörü tedavisi alan 30 hastadan %50'si, proteinüri düzeyi 1000 mg/gün ve üzerinde olan gruptaydı. CNI ile kombine tedavi kullanan hasta sayısı 68 gözlenirken, yine bu gruptan 64'ü mTOR inhibitörü dışındaki ilaçlar ile kombine tedavi almaktaydı. İki hasta ise ne mTOR inhibitörü ne de CNI tedavi almaktaydı. mTOR inhibitörü dışındaki ilaçlar ile kombine CNI tedavisi alan 64 hastanın %29.7'sinin, proteinüri düzeyi 1000 mg/gün ve üzerinde olan hasta grubunda yer aldığı gözlemlendi. mTOR inhibitörü veya CNI kullanan hasta grupları arasında mTOR inhibitörü grubunda daha fazla oranda belirgin proteinüri gözlenmesine rağmen, bu oran istatistiksel olarak anlamlı yorumlanmadı ($p=0.068$). Literatür verilerinde mTOR inhibitörlerinin daha fazla proteinüriye neden olduğu gözlenmesine karşın,^[10,29,34-36] bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlılığın gözlenmemesinin nedeni, hasta sayısındaki yetersizliğe bağlı olabilir.

Sonuç olarak, proteinürinin böbrek ve hasta sağkalımı açısından bağımsız risk faktörü olması nedeniyle, proteinüri ile ilişkili durumların tespiti klinik öneme sahiptir. Çalışmamızda, böbrek nakli hastalarında proteinüri sıklığı %36 olarak saptandı. Proteinürisi olan hastalardaki biyopsi sonuçlarına baktığımızda, akut rejeksiyonların yani immünolojik nedenlerin ilk sırayı aldığını görmekteyiz. İmmünsüpresif ilaç etkisi açısından ise, mTOR inhibitörü grubu ilaçlarda beklenenin aksine proteinüri sıklığı artmamıştır. Ancak bu durum hasta sayısındaki azlıktan kaynaklanabilir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:47-51.
2. Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS, et al. Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. *Am J Transplant* 2007;7:2748-56.
3. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, De Francisco AL, Cotruello JG, Sanz De Castro S, et al. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation* 2002;73:1345-8.
4. Ibis A, Altunoglu A, Akgül A, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, et al. Early onset proteinuria after renal transplantation: a marker for allograft dysfunction. *Transplant Proc* 2007;39:938-40.
5. Park JH, Park JH, Bok HJ, Kim BS, Yang CW, Kim YS, et al. Persistent proteinuria as a prognostic factor for determining long-term graft survival in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2000;32:1924.
6. Roodnat JJ, Mulder PG, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 2001;72:438-44.
7. Sancho A, Gavela E, Avila A, Morales A, Fernández-Nájera JE, Crespo JF, et al. Risk factors and prognosis for proteinuria in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39:2145-7.
8. Suárez Fernández ML, G-Cosío F. Causes and consequences of proteinuria following kidney

- transplantation. *Nefrologia* 2011;31:404-14.
9. Myslak M, Amer H, Morales P, Fidler ME, Gloor JM, Larson TS, et al. Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. *Am J Transplant* 2006;6:1660-5.
 10. First MR, Vaidya PN, Maryniak RK, Weiss MA, Munda R, Fidler JP, et al. Proteinuria following transplantation. Correlation with histopathology and outcome. *Transplantation* 1984;38:607-12.
 11. Ivanyi B. A primer on recurrent and de novo glomerulonephritis in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:446-57.
 12. Morelon E, Kreis H. Sirolimus therapy without calcineurin inhibitors: Necker Hospital 8-year experience. *Transplant Proc* 2003;35:52-7.
 13. Diekmann F, Fritsche L, Neumayer HH, Budde K. Sirolimus dosage during and after conversion from calcineurin inhibitor therapy to sirolimus in chronic kidney transplant patients. *Kidney Blood Press Res* 2004;27:186-90.
 14. Dittrich E, Schmaldienst S, Soleiman A, Hörl WH, Pohanka E. Rapamycin-associated post-transplantation glomerulonephritis and its remission after reintroduction of calcineurin-inhibitor therapy. *Transpl Int* 2004;17:215-20.
 15. Diekmann F, Gutiérrez-Dalmáu A, López S, Cofán F, Esforzado N, Ricart MJ, et al. Influence of sirolimus on proteinuria in de novo kidney transplantation with expanded criteria donors: comparison of two CNi-free protocols. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2316-21.
 16. Straathof-Galema L, Wetzels JF, Dijkman HB, Steenberg EJ, Hilbrands LB. Sirolimus-associated heavy proteinuria in a renal transplant recipient: evidence for a tubular mechanism. *Am J Transplant* 2006;6:429-33.
 17. Letavernier E, Bruneval P, Mandet C, Duong Van Huyen JP, Péraldi MN, Helal I, et al. High sirolimus levels may induce focal segmental glomerulosclerosis de novo. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:326-33.
 18. Mainra R, Mulay A, Bell R, Karpinski J, Hoar S, Knoll G, et al. Sirolimus use and de novo minimal change nephropathy following renal transplantation. *Transplantation* 2005;80:1816.
 19. Knoll GA. Proteinuria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis, and evidence-based management. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1131-44.
 20. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayer WC, Curhan GC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:889-99.
 21. Peddi VR, Dean DE, Hariharan S, Cavallo T, Schroeder TJ, First MR. Proteinuria following renal transplantation: correlation with histopathology and outcome. *Transplant Proc* 1997;29:101-3.
 22. Kim HC, Park SB, Lee SH, Park KK, Park CH, Cho WH. Proteinuria in renal transplant recipients: incidence, cause, and prognostic importance. *Transplant Proc* 1994;26:2134-5.
 23. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1-266.
 24. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.
 25. Torng S, Rigatto C, Rush DN, Nickerson P, Jeffery JR. The urine protein to creatinine ratio (P/C) as a predictor of 24-hour urine protein excretion in renal transplant patients. *Transplantation* 2001;72:1453-6.
 26. Rodrigo E, Piñera C, Ruiz JC, Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Herráez I, et al. Quantitation of 24-hour urine protein excretion in kidney transplant patients by the use of protein to creatinine ratio. *Transplant Proc* 2003;35:702.
 27. Letavernier E, Pe'raldi MN, Pariente A, Morelon E, Legendre C. Proteinuria following a switch from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Transplantation* 2005;80:1198-203.
 28. Mreich E, Coombes JD, Rangan GK. Sirolimus does not reduce receptor-mediated endocytosis of albumin in proximal tubule cells. *Transplantation* 2007;83:105-7.
 29. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002;62:311-8.
 30. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhammas E, Mendez R, Rajagopalan PR, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation* 2005;80:244-52.
 31. van den Akker JM, Wetzels JF, Hoitsma AJ. Proteinuria following conversion from azathioprine to sirolimus in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2006;70:1355-7.
 32. Halimi JM, Laouad I, Buchler M, Al-Najjar A, Chatelet V, Houssaini TS, et al. Early low-grade proteinuria: causes, short-term evolution and long-term consequences in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:2281-8.
 33. Chailimpamontree W, Dmitrienko S, Li G, Balshaw R, Magil A, Shapiro RJ, et al. Probability, predictors, and prognosis of posttransplantation glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:843-51.
 34. Rose BD, Post TW. Measurement of urinary protein excretion. Up to date 17.1. Available at: <http://www.utdol.com>. [Accessed: January 13, 2009].
 35. Palmer BF. Proteinuria as a therapeutic target in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007;27:287-93.
 36. Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A, García Falcón T, Valdés F. Early proteinuria in renal transplant recipients treated with cyclosporin. *Transplantation* 1999;67:561-8.