



BÖBREK NAKLİNDE AFEREZ UYGULAMALARI

DR.SÜHEYLA GÜVEN APAYDIN
BAKIRKÖY DR. SADI KONUK EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
NEFROLOJİ KLİNİĞİ

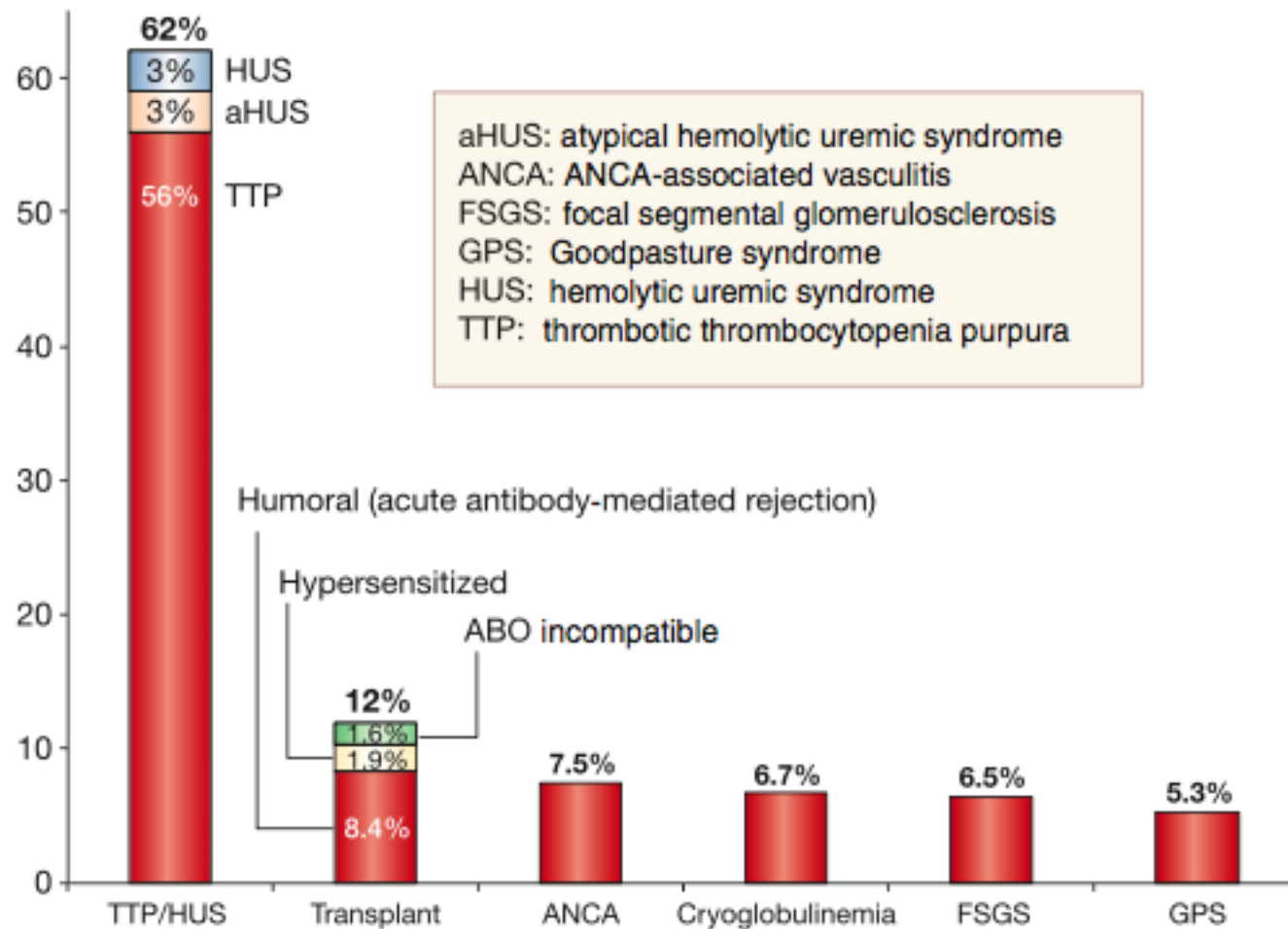
TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ

Aferez: Kanın bir komponentinin alınıp geri kalanının hastaya veya vericiye geri verilmesi.

Sitaferez: Kanın hücresel elemanlarının ayrılıp geri kalanının hastaya veya vericiye geri verilmesi.

Plazmaferez: Plazmanın ayrıştırılması

NEFROLOJİ PRATIĞİNDE PLAZMAFEREZ



Patriquin C, Clark WF.

35th Annual General Meeting of the Canadian Apheresis Group.

September 18–20, 2015;

NEFROLOJIDE PF ENDİKASYONLARI

HASTALIK	KATEGORİ
Good-Pasture Sendromu	I
TTP	I
Kriyoglobulinemi	I
Böbrek allogreft rejeksiyonu	II
Böbrek Tx. desensitizasyon	II
HUS	III
Transplantasyon sonrası FSGS	III
Hızlı ilerleyen GN	III
MM-Cast Nefropatisi	III
SLE	III

BÖBREK NAKLİNDE PLAZMAFEREZ

I.Böbrek Naklinden Önce

Desensitizasyon amacıyla

ABO uyumsuz böbrek nakli

Yüksek immünolojik risk

Primer GN (FSGS) nüksünü önlemek için

II.Böbrek Naklinden Sonra

Desensitizasyon

Akut antikor aracılı rejeksiyon

Nüks primer GN (FSGS, MPGN, MN,...)

İlaca (sekonder) TTP

TTP/Atipik HÜS (Nakil öncesi bilinmiyorsa)

PLAZMAFEREZ YÖNTEMLERİ

- ◆ **Sentrifüstasyon**
- ◆ **Membran filtrasyonu**
- ◆ **Selektif yöntemler**
 - “Double” filtrasyon
 - İmmunadsorbsiyon

PLAZMAFEREZ (PF)

Plazmaferez : Plazmanın ayrıştırılarak uzaklaştırılması

1. Büyük moleküllü
2. Uzun yarı ömürlü
3. Toksik/Zararlı olmalıdır.

Plazmaferez böbrek transplantasyonunda (TTP hariç olmak üzere) **Allogrefte karşı yönelmiş Ig leri** uzaklaştırmak için kullanılır.

PLAZMAFEREZ (PF)

IgG nin % 55 i

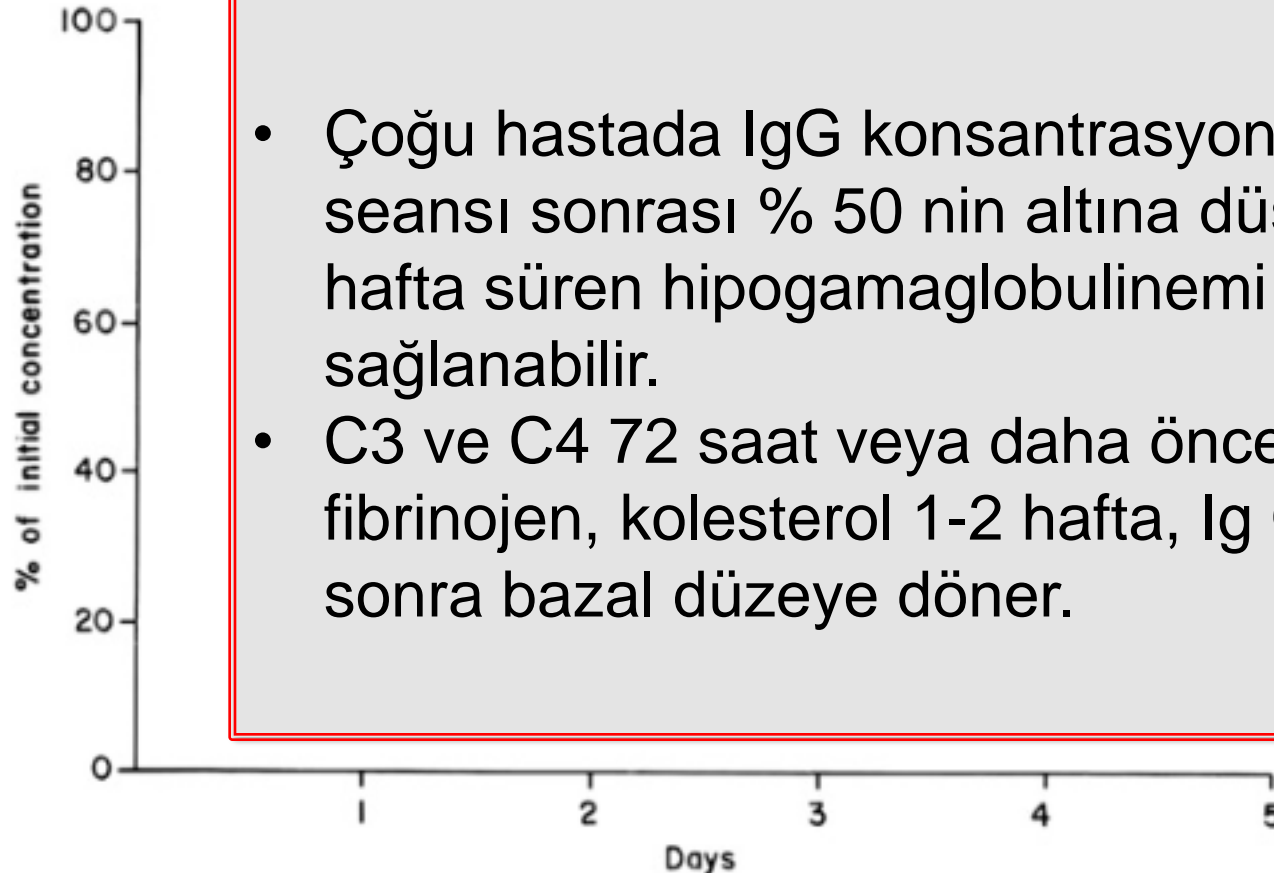
IgA nin % 58 i

IgM nin % 22 si vasküler alan dışında bulunur.

Ayrıca Ig ler PF ile uzaklaştırıldıkça katabolizma hızları düşer, yarı ömürleri artar.

PF altında IgG için Katabolik hız % 7 ve 22 gün ; FVIII için % 150 ve 0.6 gün

IgG Removal With Plasma Exchange



- Çoğu hastada IgG konsantrasyonu 3-4 PF seansı sonrası % 50 nin altına düşer. 1-2 hafta süren hipogamaglobulinemi sağlanabilir.
- C3 ve C4 72 saat veya daha önce, IgM ve fibrinojen, kolesterol 1-2 hafta, Ig G 2 hafta sonra bazal düzeye döner.

DOUBLE FİLTRASYON

Hücresel elemanlardan ayrılan plazma daha küçük çaplı porları olan ikinci bir filtreden geçiriliyor

- Replasman sıvısı gereksinimi az
- Eksiklik koagülopatisi riski düşük
- Hipogamaglobulinemi riski düşük
- İstenmeyen büyük moleküllerin uzaklaştırılmasında yararlı

İMMUNADSORBSİYON TEKNİKLERİ

**Nonselektif
immunglobulin
adsorbsiyonu**

**Selektif
uygulamalar**

Protein A kolonları

Selektif LDL-K
uzaklaştırılması

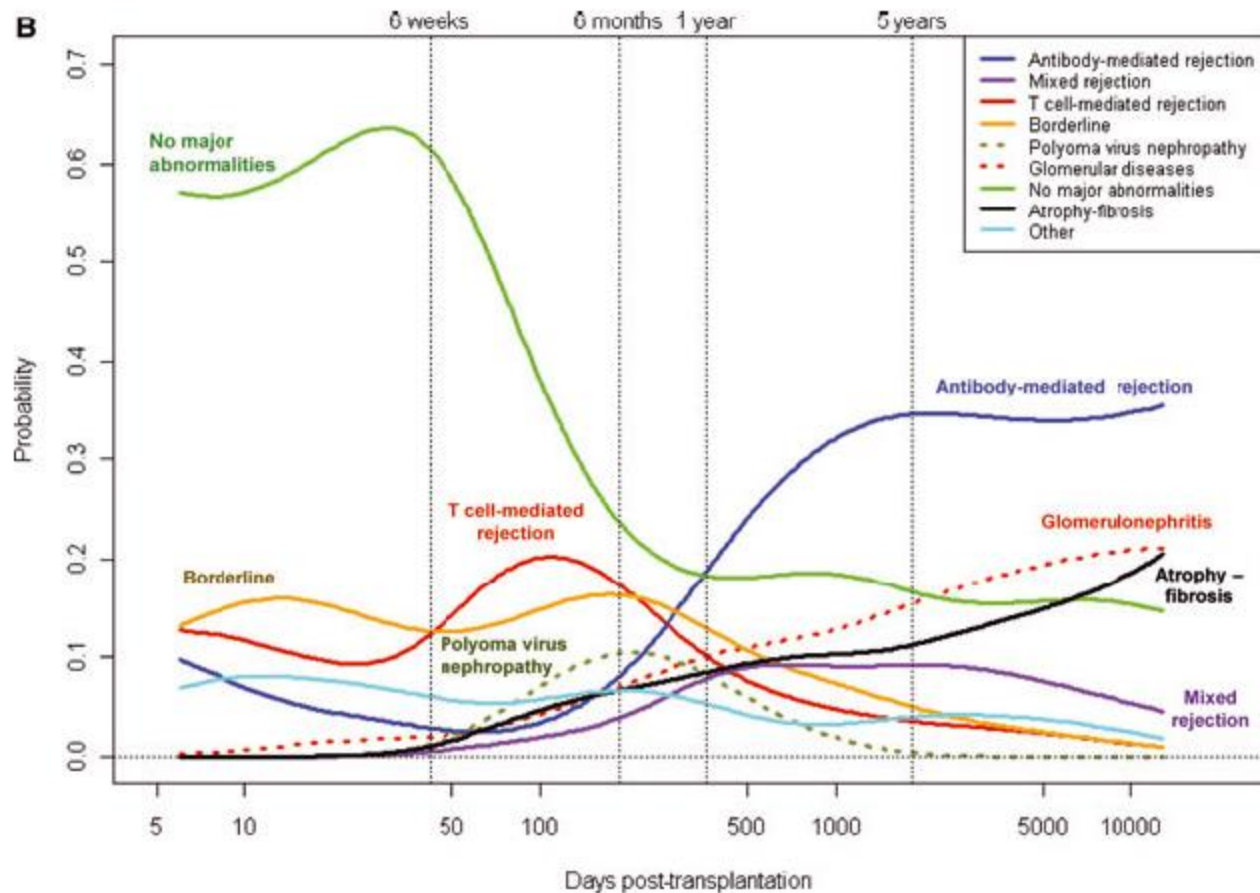
Endotoksin
adsorbsiyonu

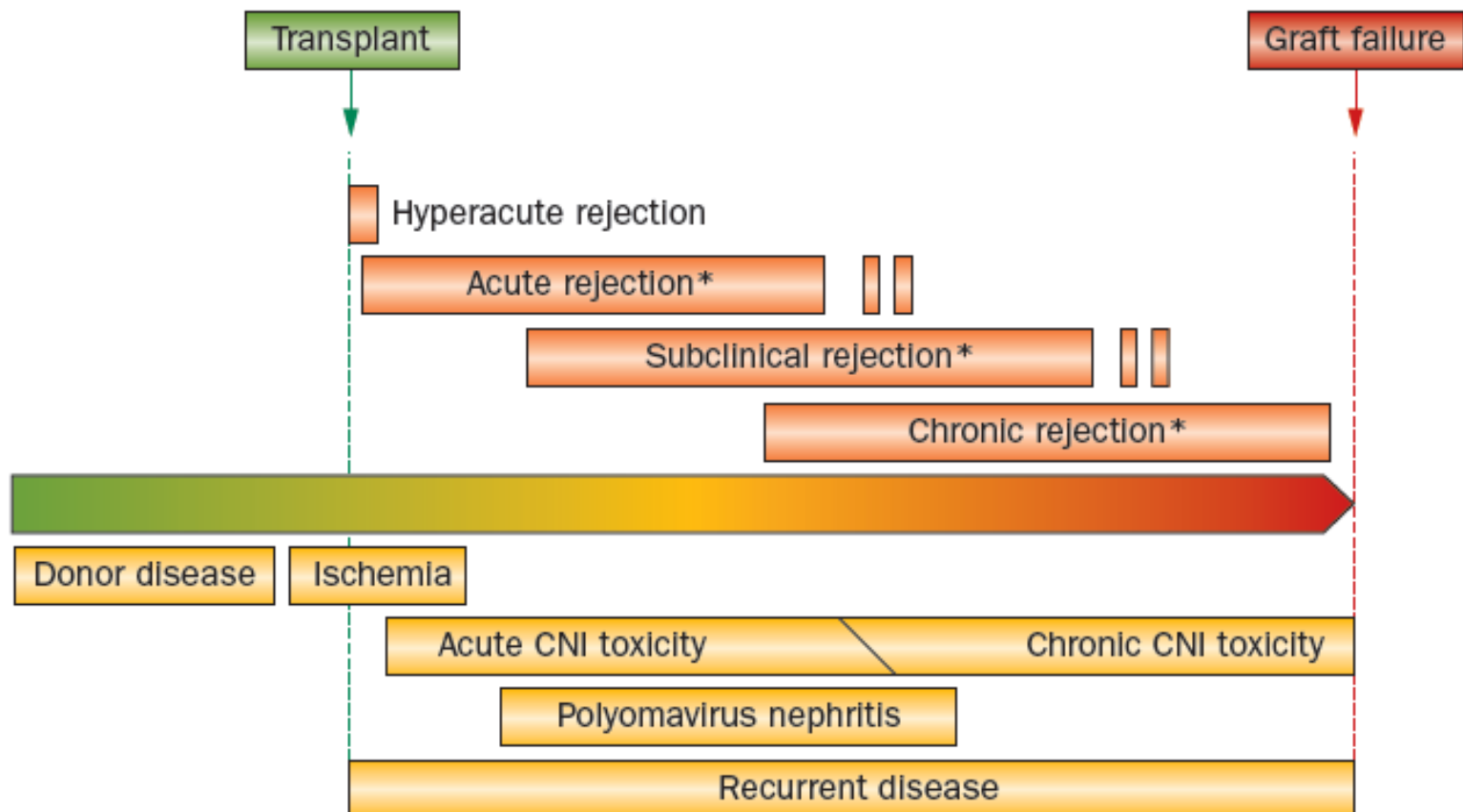
TRANSPLANTASYON IMMUNOLOJISI

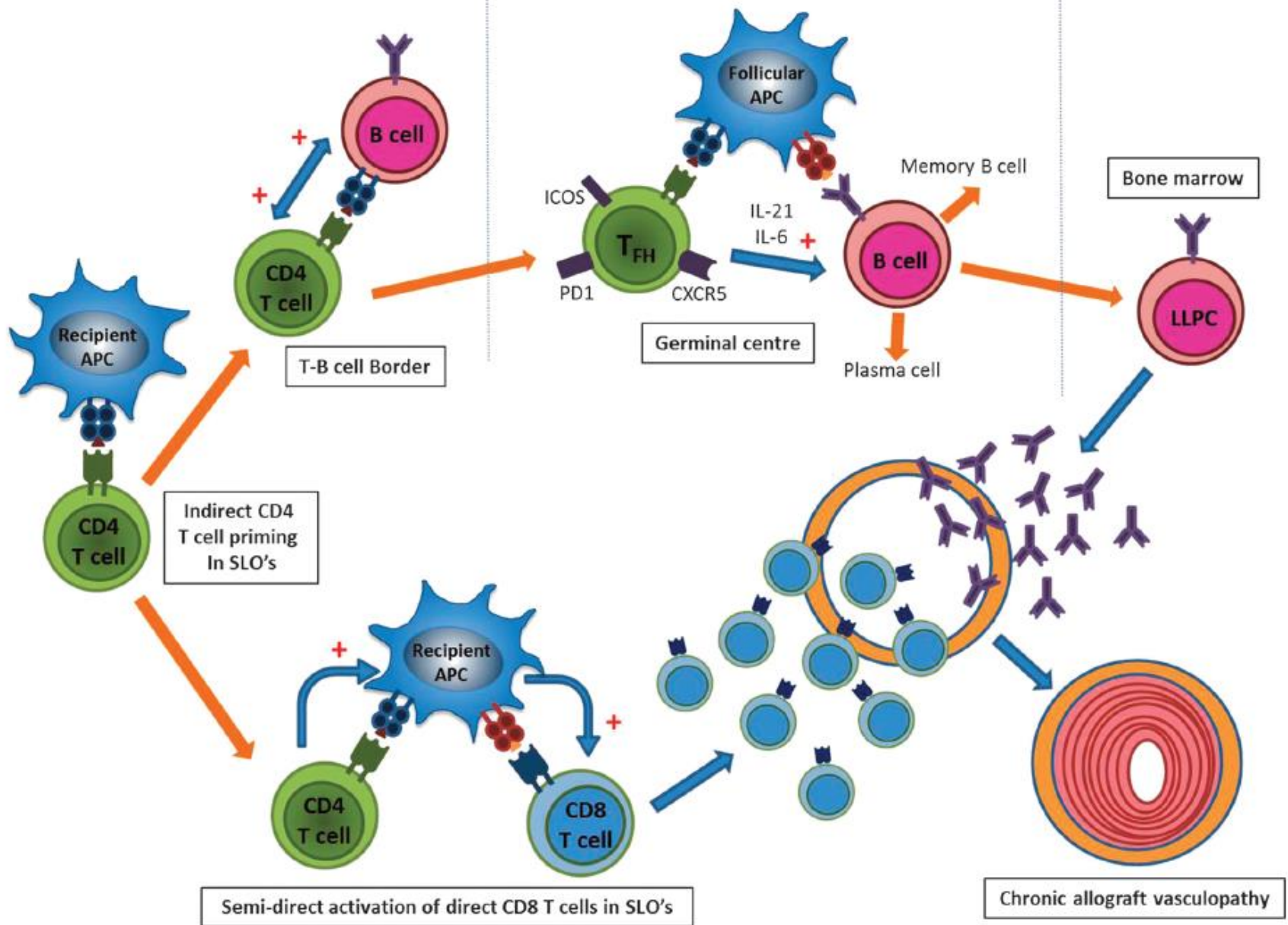
Son zamanlara kadar allogreftte karşı yürütölen immünolojik cevabın pivot oyuncusu T hücre aracılı rejeksiyonu azaltmak immünosüpresyonun temelini oluşturunuyordu.

Bu amaca hizmet eden tedavi şemalarına rağmen uzun dönemde hem greft kaybını hem morbidite ve mortaliteyi arttırmakta hem de maliyeti yükselmektedir

Greftini kaybeden hastaların, ortaya çıkan anti HLA antikorlar nedeniyle, ikinci kez böbrek nakli olması hem güçleşmekte hem de antikor uzaklaştırma tedavileri nedeniyle maliyetleri yükselmektedir.







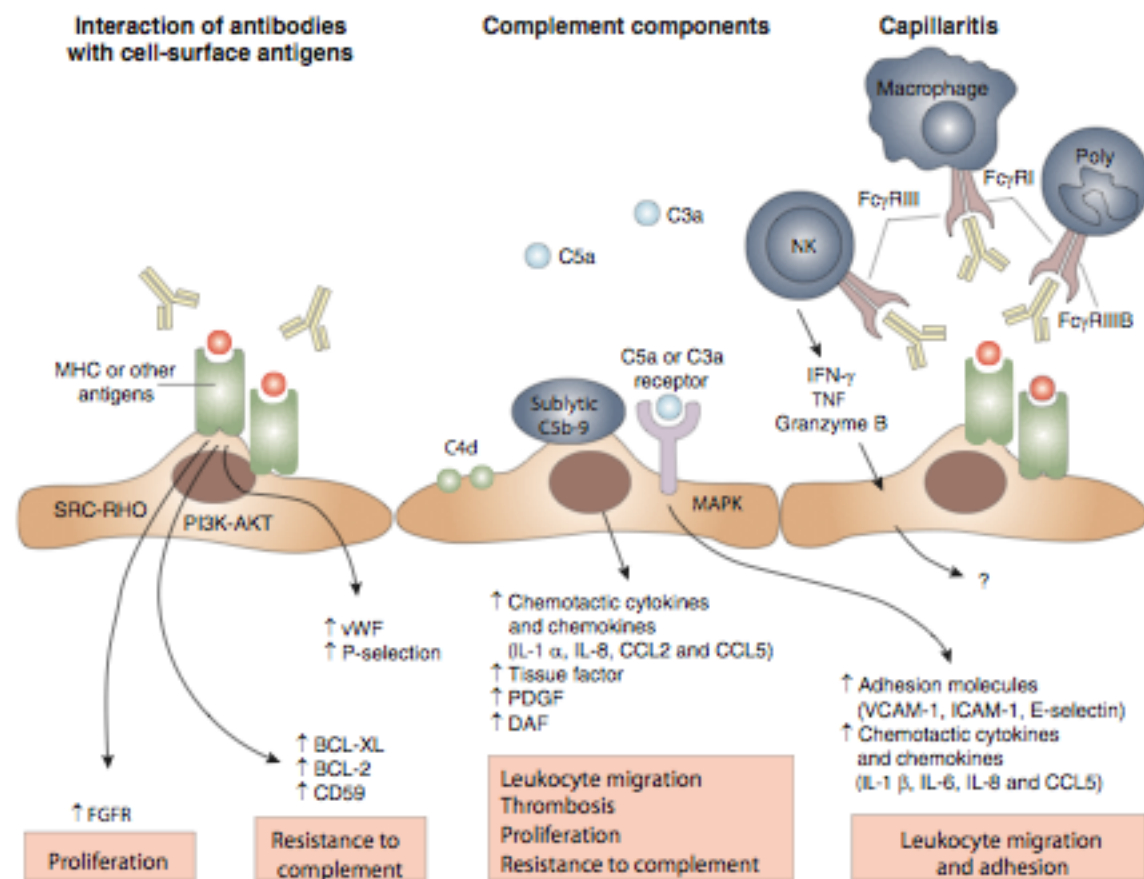


Figure 1: Mechanisms of donor-specific antibody-mediated endothelial injury in renal allografts. Anti-MHC antibodies may either result in direct injury to the capillary endothelium or in indirect injury via complement fixation or recruitment of inflammatory cells with Fc receptors. In cases with donor-specific antibodies that lack C4d deposition, endothelial injury and cellular recruitment could be important mediators. Poly, polymorphonuclear cell. Reproduced with permission from Farkash and Colvin (15).

CROSSMATCH TEKNIKLERI

Complement-Dependent Lymphocytotoxic Crossmatch (CDC)

- DTT ile
- Anti-human kappa Ig

B-Cell Crossmatch

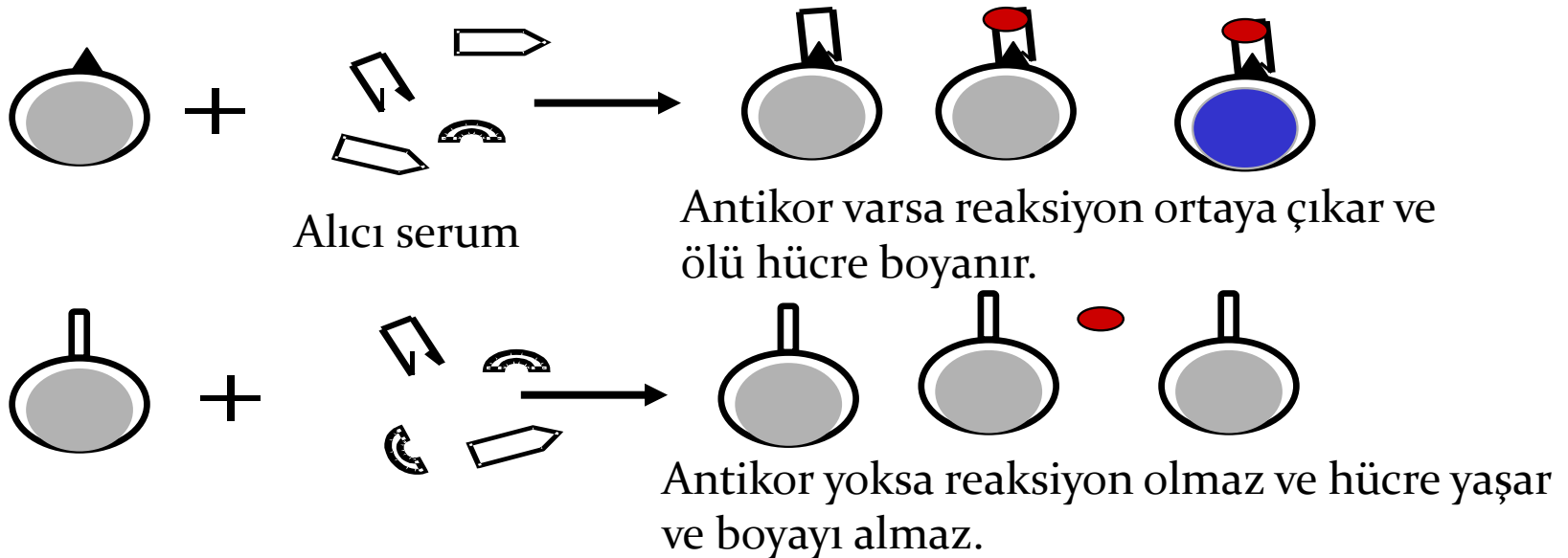
Flow Cytometric Crossmatch Test

Luminex

ANTI HLA ANTİKORLAR SEROLOJİK TIPLEME (CDC)

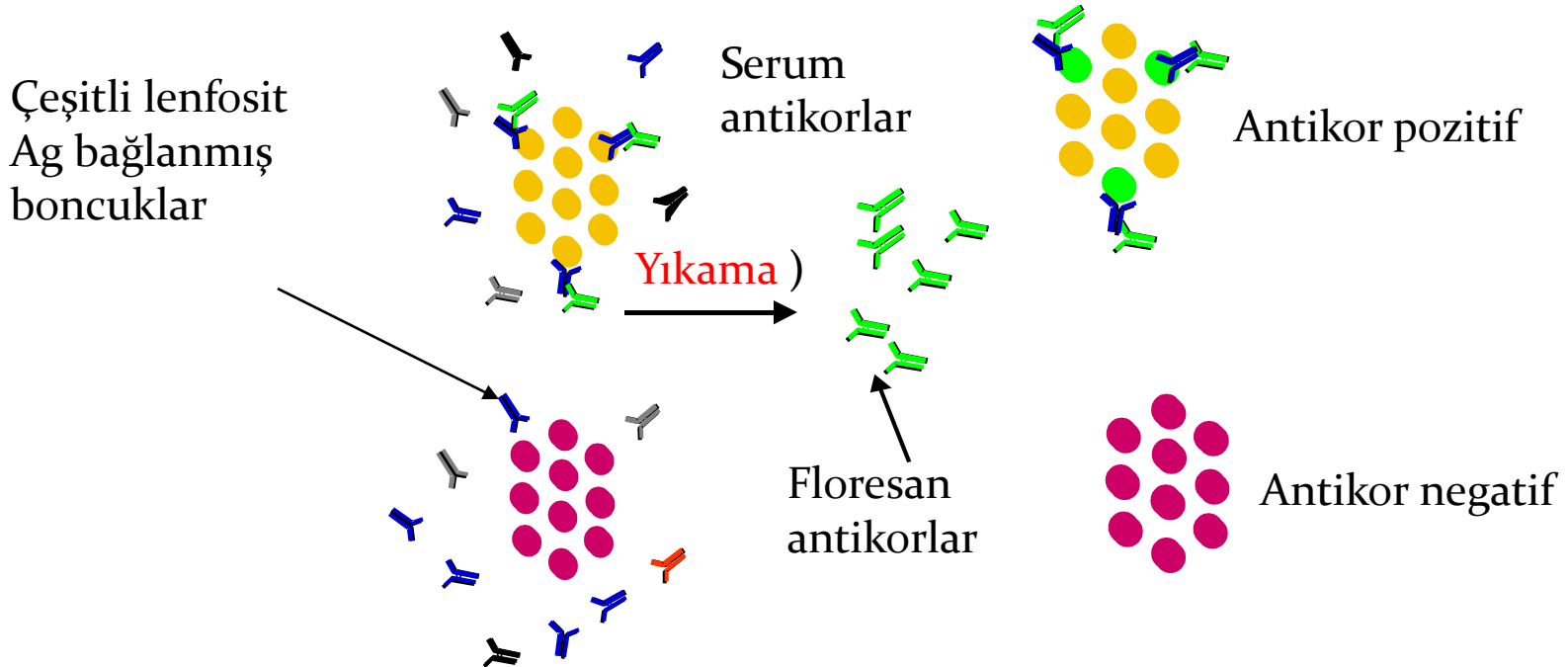
Alıcı serumunda bulunabilecek **anti HLA antikorlara** verici lenfositleriyle alıcı serumu karşılaştırılarak bakılır.

Donör lenfositleri-HLA
biliniyor

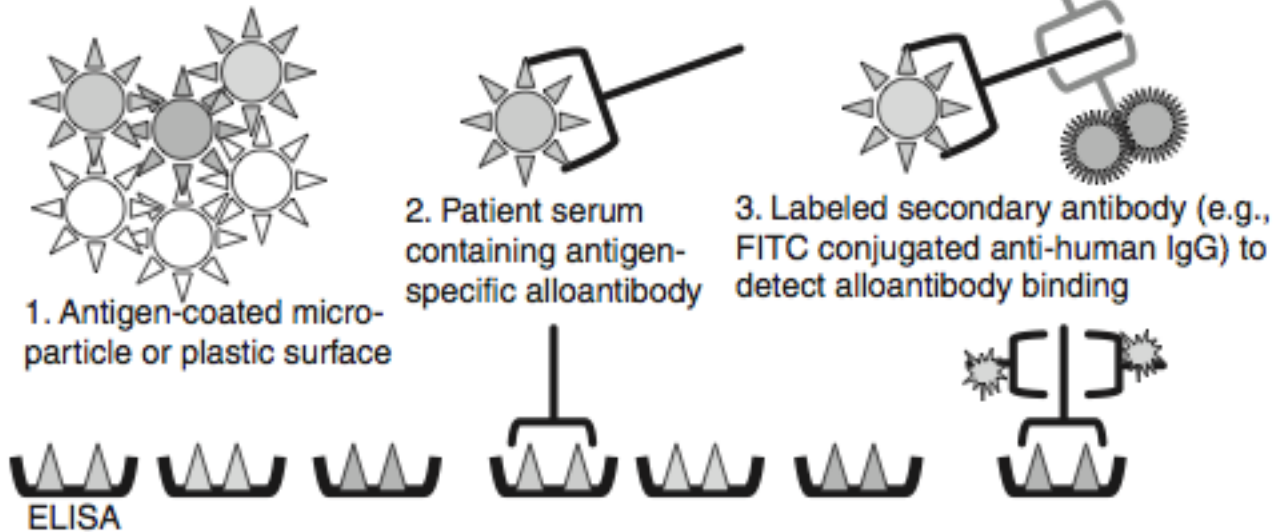


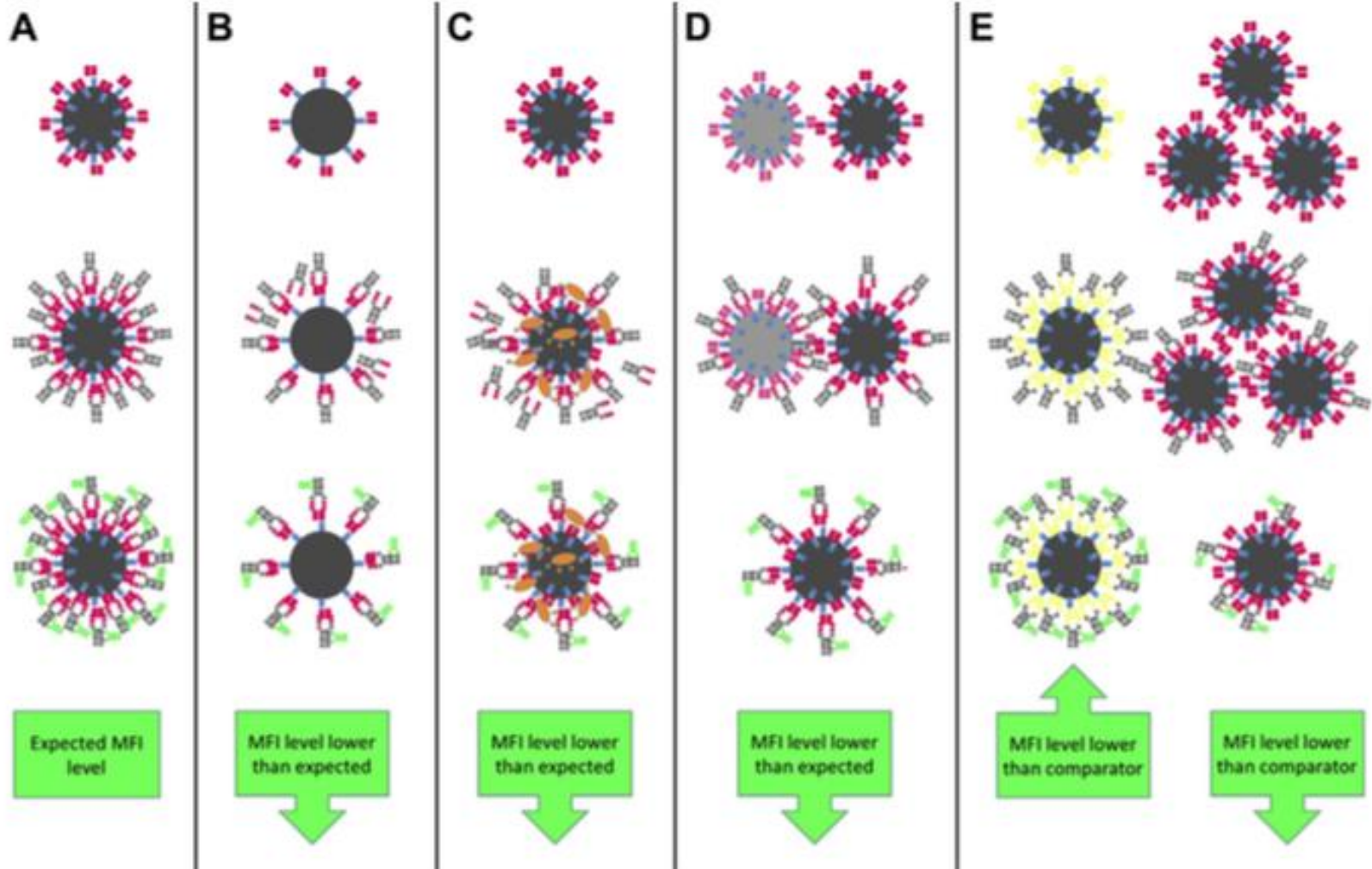
BONCUK DIZILER KULLANILARAK SEROLOJİK TIPLEME

Alıcıdaki anti HLA antikorlar lenfosit antijenleri bağlanmış mikropartiküller kullanılarak ölçülür. Sonuçlar flow-sitometri ile değerlendirilir.

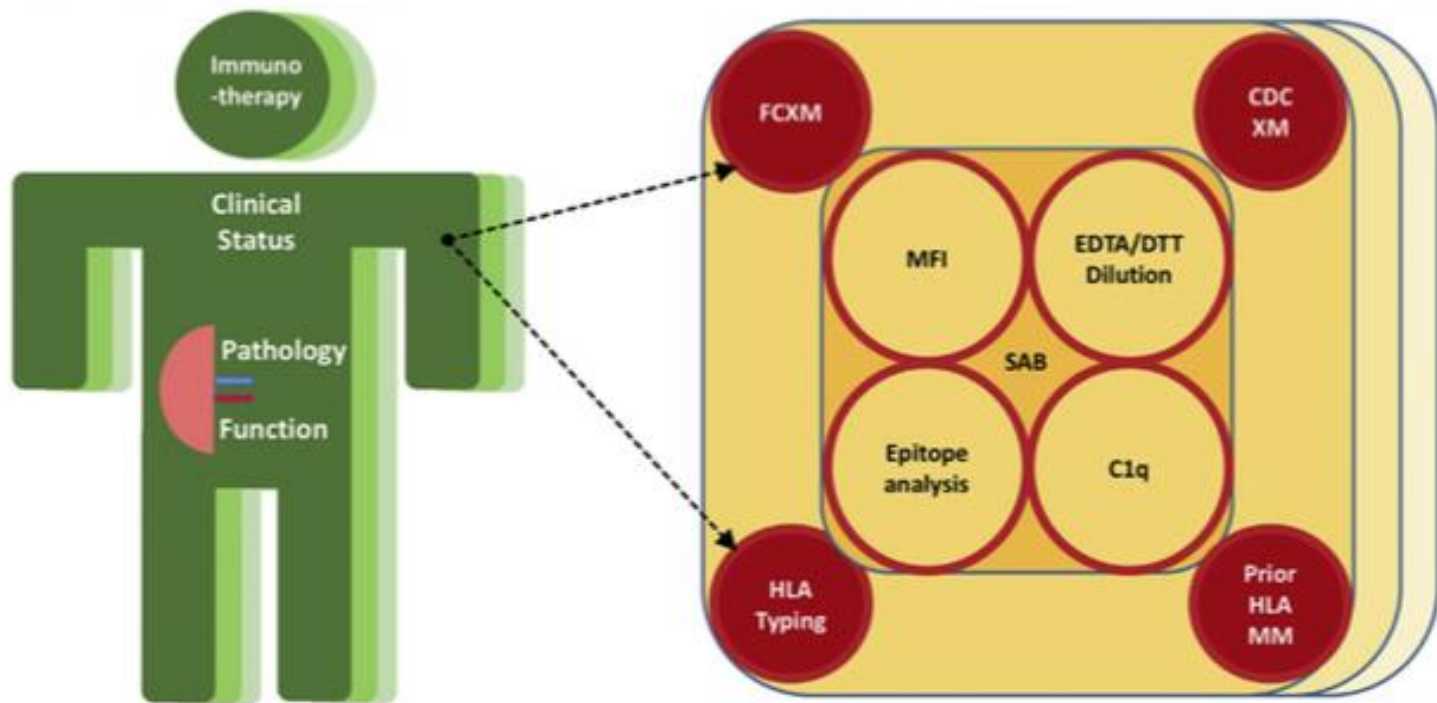


Flow cytometry/Luminex





Method	Pretransplantation screening	Pretransplantation XM	Comment	Basic information pretransplantation	Posttransplantation	Comment
CDC/CDC modified	+++	+++	Prevention of HAR or early AMR	+	-/+	Donor cells required
FC/FC modified	+++	+++	Prevention of HAR or early AMR	+	+	Donor cells required
ELISA generic	+++	-	Detection of HLA antibodies	+	-/+	Useful only if patient nonsensitized
ELISA specific	+++	-	Specification of HLA antibodies	(Only if patient sensitized)	++	Low level of sensitivity
LUM generic	+++	-	Detection of HLA antibodies	+	-/+	Detection of antibody breadth and level
LUM phenotype	+++	-	Specification of HLA antibodies	+	++	Low level of sensitivity
LUM SAB	+++		Comprehensive specification HLA antibodies	+	+++	Comprehensive locus/allele specification



PANEL REAKTİF ANTİKORLAR

Anti HLA antikorların (belirli bir donör olmaksızın) tayin edilmesidir.

Alıcı aday serumu bir çok farklı donörden alınmış hücreler veya antijenler kullanılarak CDC, flow sitometri, luminex ile test edilerek değerlendirilir.

% ile sonuçlar verilir.

- % 10 in altı **Negatif**
- >% 80 üstü **Yüksek Riskli**

SENSİTİZE HASTA

(İMMÜNOLOJİK OLARAK RİSKLİ)

Vericinin HLA lokuslarına karşı anti HLA antikor olan ve bu antikor veya antikorları böbrek naklinden önce saptanmış olan alıcı adayı.

Vericinin HLA lokuslarına veya epitop benzerliği olan lokuslara karşı olmasa da yüksek titrede anti HLA antikor/antikorları mevcut olan alıcı.

- Komplemanı bağlayan (C1q binding)
- Sınıf II karşı olanlar daha önemli

TRANSPLANTASYON ÖNCESİ HLA ANTİKORLARI

Transplantasyon öncesinde saptanan HLA sınıf I ve sınıf II karşı antikorlar hem tek başlarına hem de birlikte böbrek nakli sonrasında greft sağkalımını azalması için önemli bir risk faktörü olduğu kabul edilir.

Hem anti-sınıf I hem de anti-sınıf II antikorları olan hastalarda daha çok akut rejeksiyon atağı görülür.

HLA A, B ve DR uyumsuzluğu olup aynı zamanda anti HLA antikorlar varlığında greft kaybı riski artmaktadır .

Nat. Rev. Nephrol. 8, 348–357 (2012);

Transplantation 2014;97: 1247Y1252)

Transplantation 2010;90: 645–653)

ALICININ TRANSPLANTASYON ÖNCESİ DUYARLANMASI

Transplantasyondan önce donör spesifik antikor gelişimi gebelik, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, bazı infeksiyonlar ve önceki transplantasyonlara bağlıdır.

ABD inde bekleme listesindeki hastaların % 30-40 ında anti HLA antikorlar mevcuttur.

Anti HLA antikor pozitifliği olan alıcı adaylarında transplantasyon gerçekleşme oranlarının düşüklüğü yanısıra antikor aracılı rejeksiyon sıklığı artmış ve greft sağkalımı azalmıştır.

DONÖRE ÖZGÜ ANTİ HLA ANTİKORLAR (DSA)

Bu tip antikorların gelişimi hastadan hastaya değişir.

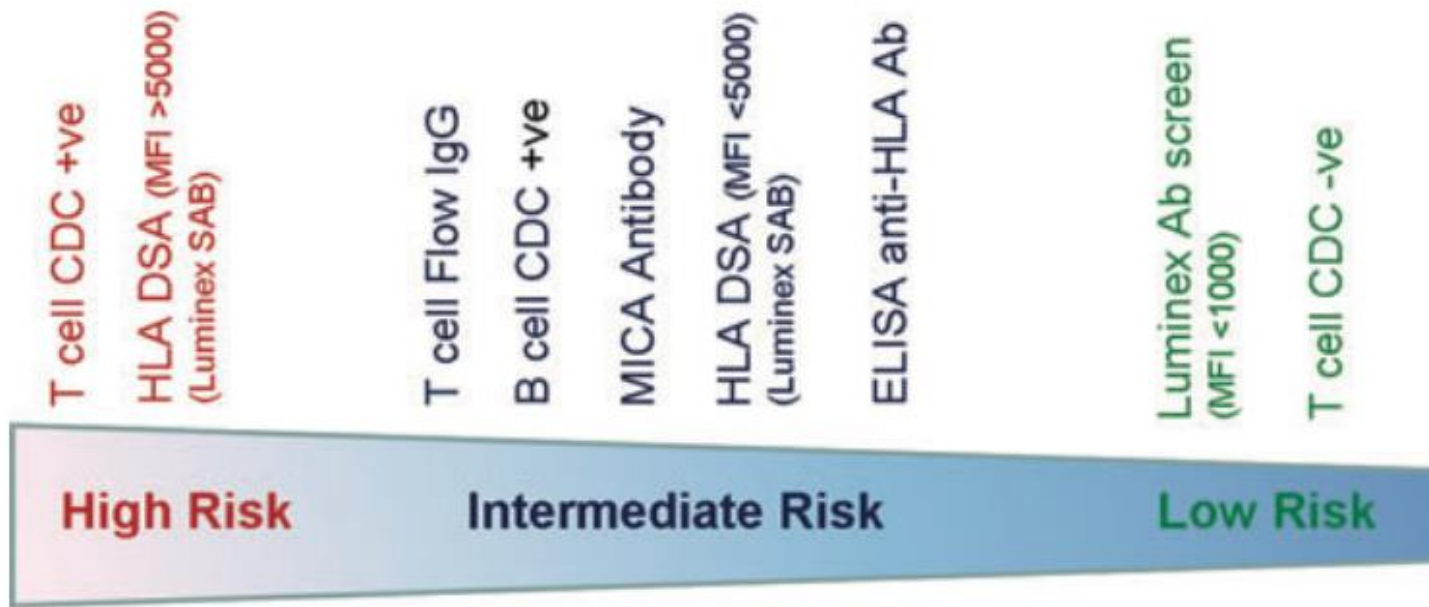
Bu antikorların başlangıcı, şiddeti, süresi ve ilişkili greft disfonksiyonu zamanı konusunda arasında fikir birliği yoktur.

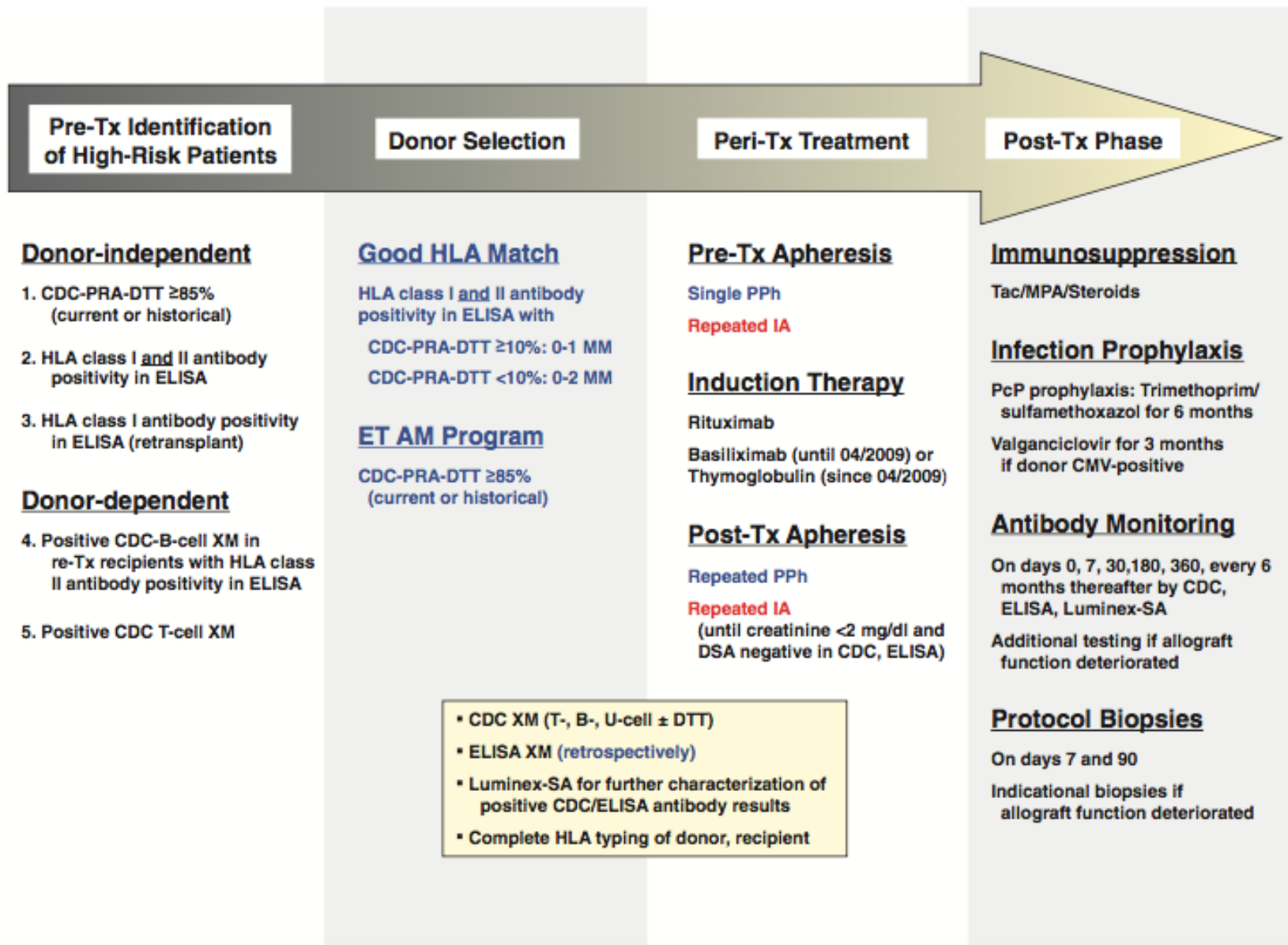
Sınıf I ve Sınıf II ya karşı olabilir.

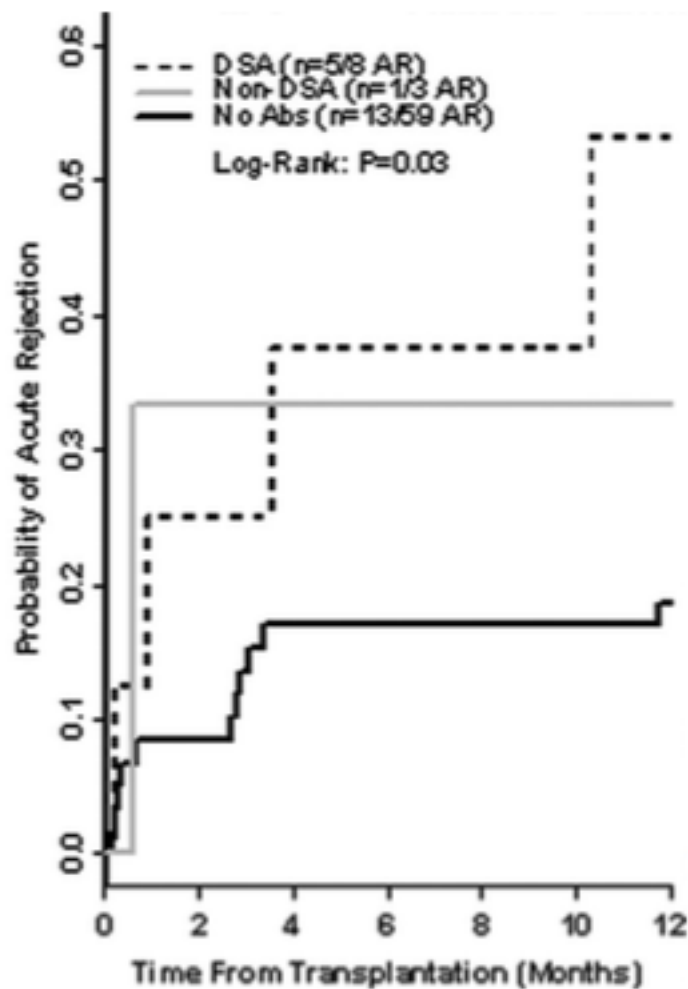
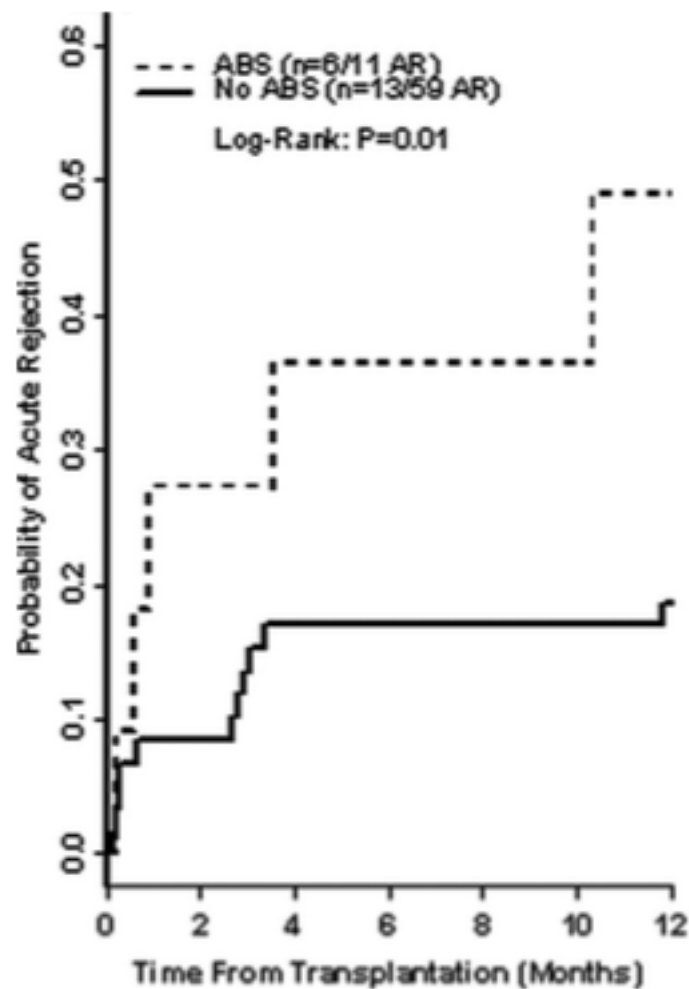
Sınıf II> Sınıf I

Böbrek transplantasyonundan sonra ilk yılda oluşan antikorlar, birinci yıl tamamlandıktan sonra gelişenlerden greft için daha fazla zedeleyicidir.

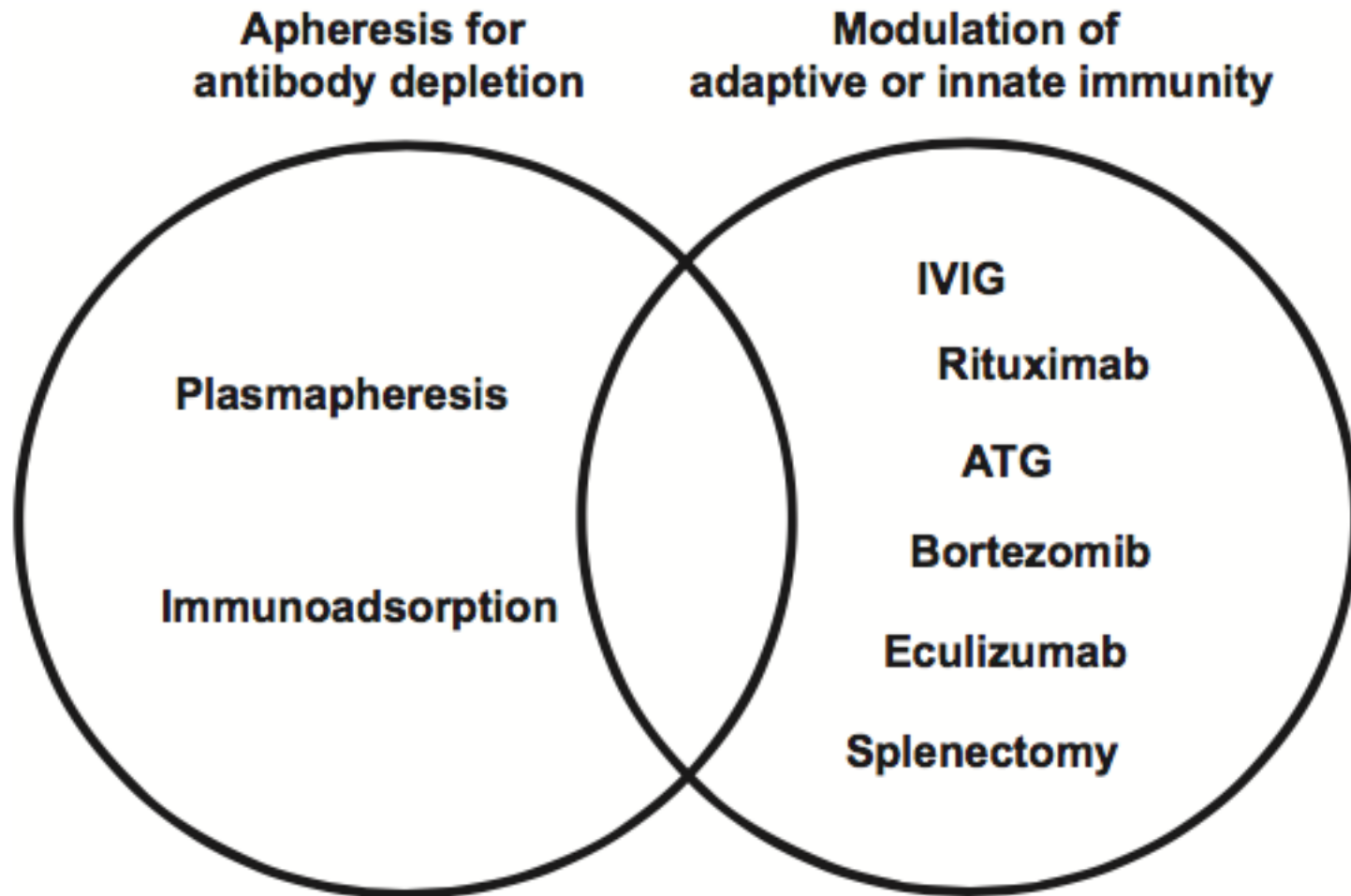
İkinci Tx.lerde HLA DQ lokuslarına karşı gelişen Ab larda önemli olabilir.



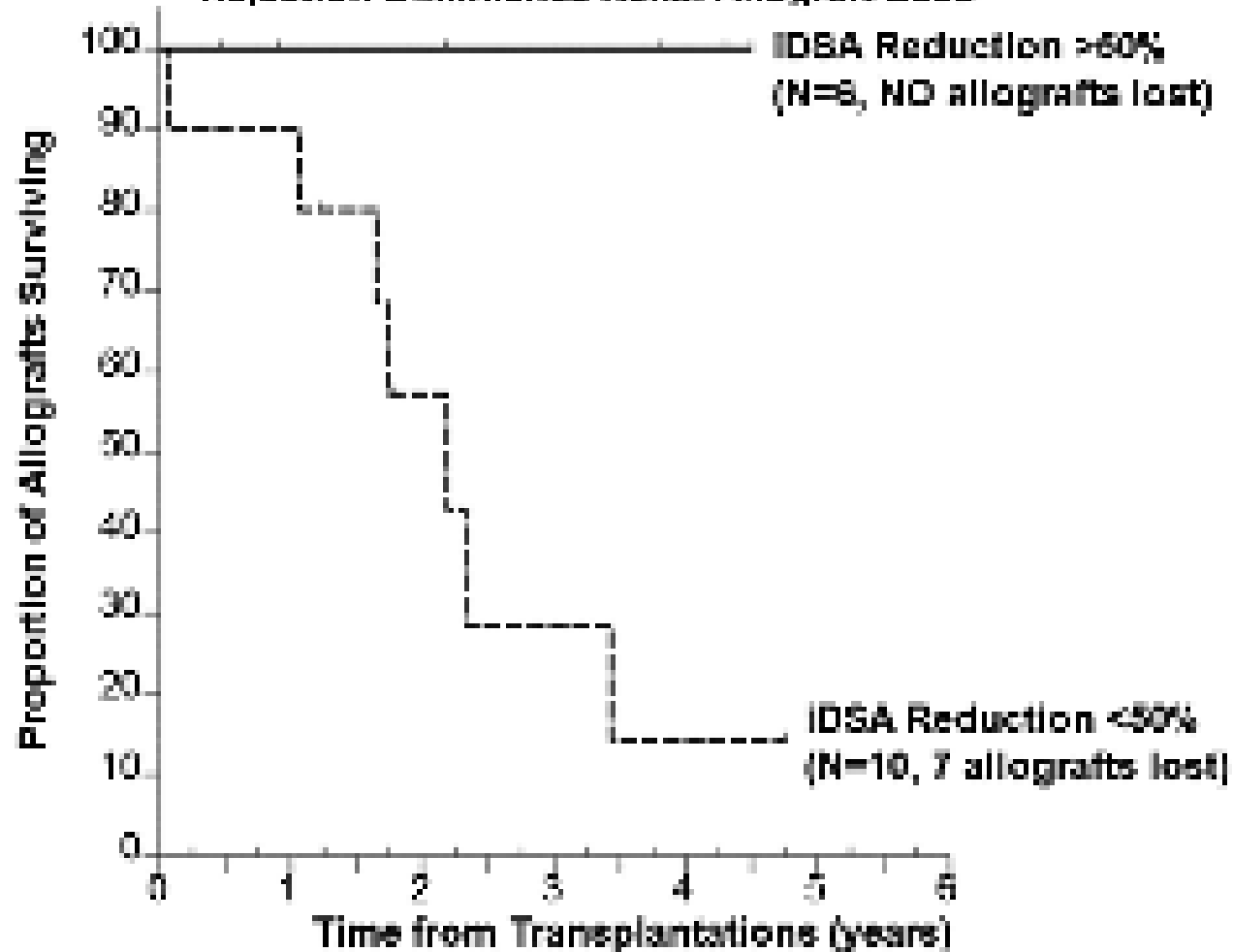




ANTI-HUMORAL TEDAVİ



Reducing De Novo Donor-Specific Antibody Levels during Acute Rejection Diminishes Renal Allograft Loss



Everly MJ, Woodle, et al. *Am J Transplant* 2009; 9(5):1066-71.

DESENSITİZASYON PROTOKOLLERİ

- Plazmaferez
- IVIG (Yüksek doz:2gr/kg veya düşük doz: 100 mg/kg)
- Veya 2si beraber
- Veya (+) Rituximab
- Plazmaferez ya her gün ya da hemodiyalize giren hastalarda seansı takiben 1 plazma değişimi
- % 5 Human Albumin
- Transplant öncesi 4 / sonrası 4

DESENSITİZASYON PROTOKOLLERİ

- Negatif cross-match veya
- DSA/PRA negatif veya kabul edilen sınırların altına inice ilk hafta içinde böbrek nakli yapılmalıdır.
- İndüksiyon Tedavisi
- Tac (8-10 ng/ml) + MMF (2gr/gün) +Steroid
- Protokol biyopsisi
- Posttransplant DSA/PRA takibi ve AMR saptandığında hızlı tedavi

YÜKSEK RISKLI ALICIDA DESENSITİZASYON PROTOKOLLERİ

First author (Refs)	No. of patients	Transplant period	XM/DSA positivity	Desensitization method	Donor type	Follow-up (months)	Graft survival	AMR rate
Higgins (32)	13	—	CDC; FCXM	IA	DDK	26 (median)	53.8%	—
Glitz (21)	13	—	PRA 64% CDC (<i>n</i> = 2)	High-dose IVIg	DDK (<i>n</i> = 11) LDK (<i>n</i> = 2)	12	84.6%	—
Jordan (57)	45 ^a	—	CDC	High-dose IVIg	LDK (<i>n</i> = 28) DDK (<i>n</i> = 15)	24	89.1%	—
Stegall (20)	61	2000–2005	CDC	PPh + low-dose IVIg + anti-CD20 High-dose IVIg	LDK	12	82%	80% 29%–37%
Higgins (58)	24	—	CDC (<i>n</i> = 8) FCXM (<i>n</i> = 9) DSA (<i>n</i> = 7)	PPh	LDK (<i>n</i> = 21) DDK (<i>n</i> = 3)	3	87.5%	41.7%
Vo (28)	16	2005–2007	CDC; FCXM	High-dose IVIg + anti-CD20	LDK (<i>n</i> = 10) DDK (<i>n</i> = 6)	12	94%	31%
Thielke (59)	51	2001–2007	FCXM	PPh + low-dose IVIg	LDK	12	93%	24%
Haririan (60)	41	1999–2006	FCXM	PPh + low-dose IVIg	LDK	12 60	89.9% 69.4%	12% (up to day 10 only)
Bartel (23)	68	1999–2008	PRA >40% CDC (<i>n</i> = 21) DSA (<i>n</i> = 30)	IA	DDK	60	63%	24%–30%
Morath (12)	34	2006–2009	CDC and/or ELISA (<i>n</i> = 17) DSA (<i>n</i> = 10)	IA + anti-CD20 (LDK) PPh + anti-CD20 (DDK)	LDK (<i>n</i> = 6) DDK (<i>n</i> = 28)	12	100% (LDK) 92.4% (DDK)	9%



Successful Kidney Transplantation After Desensitization Using Plasmapheresis, Low-Dose Intravenous Immunoglobulin, and Rituximab in Highly Sensitized Patients: A Single-Center Experience

M.-K. Jin, J.-H. Cho, O. Kwon, K.-D. Hong, J.-Y. Choi, S.-H. Yoon, S.-H. Park, Y.-L. Kim, and G.-D. Kim



CrossMark

Kidney Transplantation Across a Positive Crossmatch: A Single-Center Experience

C. Santos^{a,*}, R. Costa^a, J. Malheiro^a, S. Pedroso^a, M. Almeida^a, L.S. Martins^a, L. Dias^a, S. Tafulo^b, A.C. Henriques^a, and A. Cabrita^a

Addition of Plasmapheresis Decreases the Incidence of Acute Antibody-Mediated Rejection in Sensitized Patients with Strong Donor-Specific Antibodies

Enver Akalin,^{*,†} Rajani Dinavahi,^{*,†} Rex Friedlander,[‡] Scott Ames,[†] Graciela de Boccardo,^{*,†} Vinita Sehgal,^{*,†} Bernd Schröppel,^{*,†} Madhu Bhaskaran,^{*,§} Susan Lerner,[†] Marileno Fotino,[‡] Barbara Murphy,^{*,†} and Jonathan S. Bromberg[†]

**Renal Division, [†]Recanati/Miller Transplantation Institute, Mount Sinai School of Medicine, [‡]Immunogenetics Laboratory, Rogosin Institute, and [§]Renal Division and Transplant Services, North Shore University Hospital, New York, New York*

Combined Posttransplant Prophylactic IVIg/Anti-CD 20/Plasmapheresis in Kidney Recipients With Preformed Donor-Specific Antibodies: A Pilot Study

Alexandre Loupy,^{1,2,3*} Caroline Suberbielle-Boissel,^{4*} Julien Zuber,^{2,3} Dany Anglicheau,^{2,3}
Marc-Olivier Timsit,⁵ Frank Martinez,^{2,3} Eric Thervet,^{2,3} Patrick Bruneval,⁶ Dominique Charron,⁴
Gary S. Hill,⁶ Dominique Nochy,⁶ and Christophe Legendre^{2,3}

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Desensitization in HLA-Incompatible Kidney Recipients and Survival

Robert A. Montgomery, M.D., D.Phil., Bonnie E. Lonze, M.D., Ph.D.,
Karen E. King, M.D., Edward S. Kraus, M.D., Lauren M. Kucirka, Sc.M.,
Jayme E. Locke, M.D., M.P.H., Daniel S. Warren, Ph.D.,
Christopher E. Simpkins, M.D., M.P.H., Nabil N. Dagher, M.D.,
Andrew L. Singer, M.D., Ph.D., Andrea A. Zachary, Ph.D.,
and Dorry L. Segev, M.D., Ph.D.

J Korean Med Sci 2009; 24 (Suppl 1): S143-7
ISSN 1011-8934
DOI: 10.3346/jkms.2009.24.S1.S143

Copyright © The Korean Academy
of Medical Sciences

Kidney Transplantation in Sensitized Recipients; A Single Center Experience

PF +IVIG

1. Desensitizasyon stratejilerini doğrudan karşılaştıracak RCT yok.
2. Stratejiler hala risk/ yarar dengesi gözeterek oluşturulur.
3. Plazmaferez içeren kombine stratejiler daha üstün görülmektedir.

IMMUNOADSORPTION (IA)

Stafilokok Column A ile desensitizasyon uygulamaları son derecede kısıtlı.

Özellikle CDC cross match pozitif alıcılara “antikor uzaklaştırma ile transplant olma” arasındaki süreyi belirgin kısaltıyor.

Semiselektif IA en önemli avantajı 3 veya daha fazla PF seansına eşdeğer antikor temizleme işini tek seansta yapar ve ayrıca plazma içeriklerinin kaybolmasını engeller.

Bir kaç saat içinde etkili ve selektif antikor temizlenebilir.

Transplantation 2005; 79: 696.

Am J Transplant 2010; 10: 2033.

ABO-UYUMSUZ TRANSPLANTATION

- 1.ABO uyumsuz böbrek nakli donör havuzunu arttırmak için uygulanıyor.
2. Ya plazmaferez ya da Immünadsorbsorsiyon immünsüpresyonla beraber kullanıyor.
3. Anti ABO titresi $\leq 1/16$ altında ise transplant yapılabilir.

ASFA göre plazmaferez endikasyonu için kategori II

	Tedavi sayısı	
<u>ABO antikor titresi</u>	<u>Transplant öncesi</u>	<u>Transplant sonrası</u>
<16	2	2
16	2	2
32	3	3
64	4	3
128	5-6	3
256	7-8	4
512	9-10	4
1024	10-12	4
>1024	>15	5

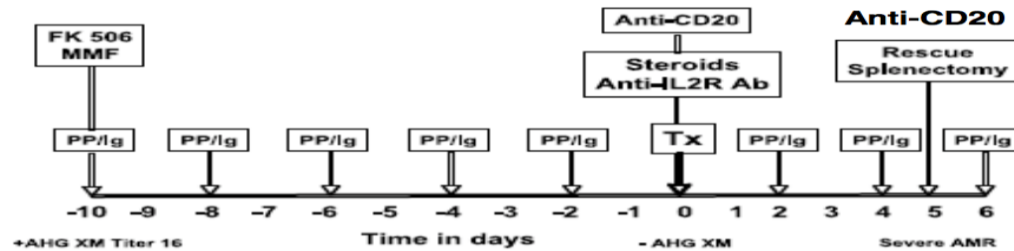
ABO-UYUMSUZ TRANSPLANTATION

ABO titresi merkezler arasında farklı

2-4 hafta önce plazmaferez tedavisi ve immünsüpresyon başlanıyor.

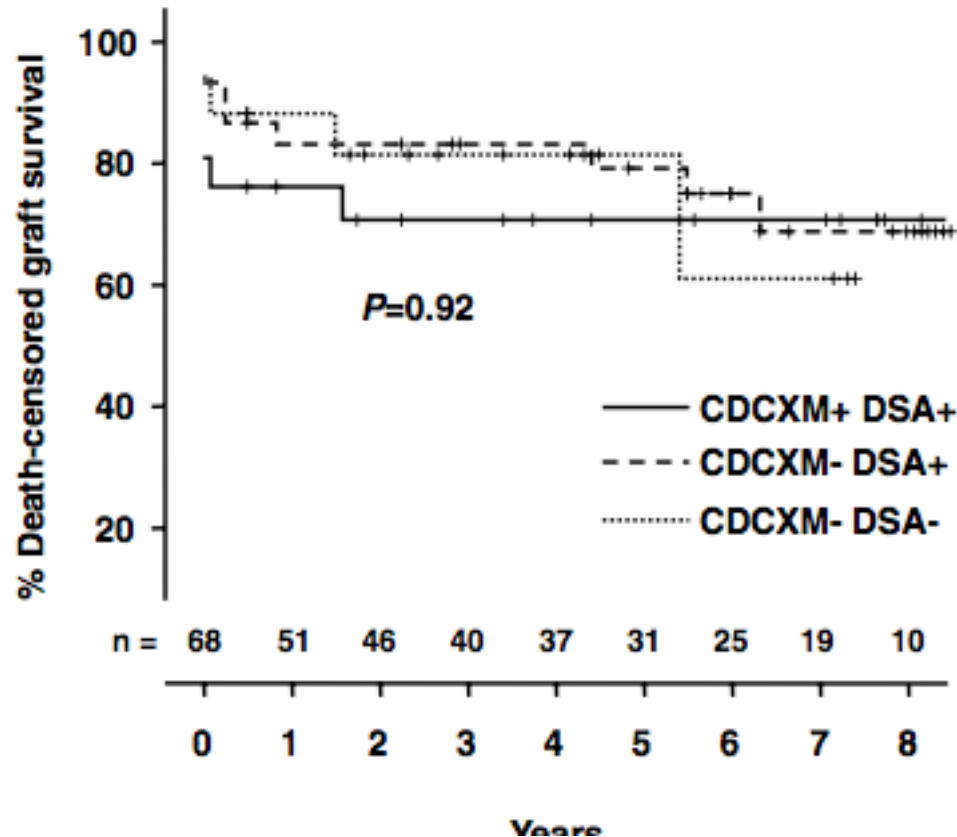
Anti-CD20 ile indüksiyon yapılıyor, bazı serilerde splenektomi yapılıyor.

Transplant sonrası plazmaferez devam ediyor.



Tobian AAR, Transfusion, 2008
Montgomery RA, AJT, 2010

IMMUNOADSORPTION (IA)



Transplant öncesi: ort 8 seans
Transplant sonrası ort 8 seans
(sınırlar:9-11 seans)

2015-2016 TRANSPLANT ÖNCESİ ANTI-HLA AB UZAKLAŞTIRMA

Yüksek immünolojik risk nedeniyle

**DSA Sınıf I veya Sınıf II pozitif ve >2000 MFI
veya**

PRA Sınıf I veya Sınıf II > % 10 + HLA mm)

Veya her ikisi birlikte

Plazmaferez önce ve sonra (3-5+3 veya 7+3 seans)

>DSA 4000 MFI ise

Rituximab (1 doz -2. hafta) ekleniyor.

2015-2016 TRANSPLANT ÖNCESİ ANTI-HLA AB UZAKLAŞTIRMA

11 alıcı adayı

Ortalama yaş:40 (24-62)

Erkek alıcı :4

Sınıf I PRA pozitifliği %60

Sınıf II PRA pozitifliği %90

DSA pozitifliği % 50

3 alıcı preemptif

8 alıcı hemodiyaliz

BULGULAR

Plazmaferez Seans Sayısı

TX. Öncesi: 5 ± 4

TX. Sonrası: 3 ± 1

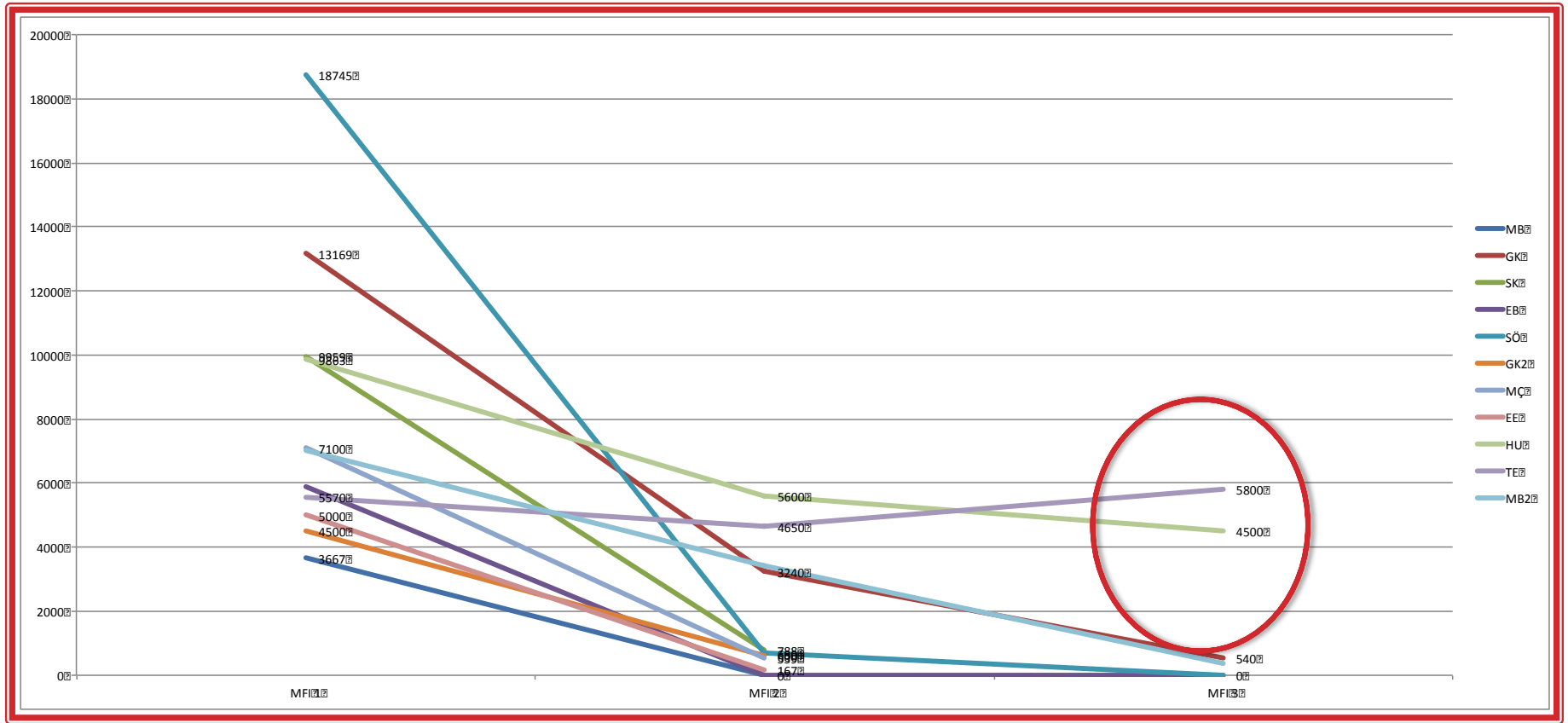
Ortalama albumin sayısı: 51 ± 35

TDP (Koagulasyon testlerinde bozulma): **3 alıcı**

Plazmaferez komplikasyonu: **Yok**

Kateter enfeksiyonu: **2 alıcı**

PLAZMAFEREZ SIRASINDA ANTİHLA AB DEĞİŞİMİ



Plazmaferез +İmmünsüp



```
graph TD; A[Plazmaferез +İmmünsüp] --> B[Crossmatch ve MFI takibi]; B --> C[İlk hafta içinde transplant]; C --> D[ATG indüksiyonu; TAC MMF-Pred-PF devamı]; D --> E[PRA-DSA takibi 3 aylık aralarla];
```

A vertical flowchart with five rectangular boxes connected by blue downward arrows. The boxes are colored yellow, blue, green, red, and light green from top to bottom. The text in the boxes is as follows:

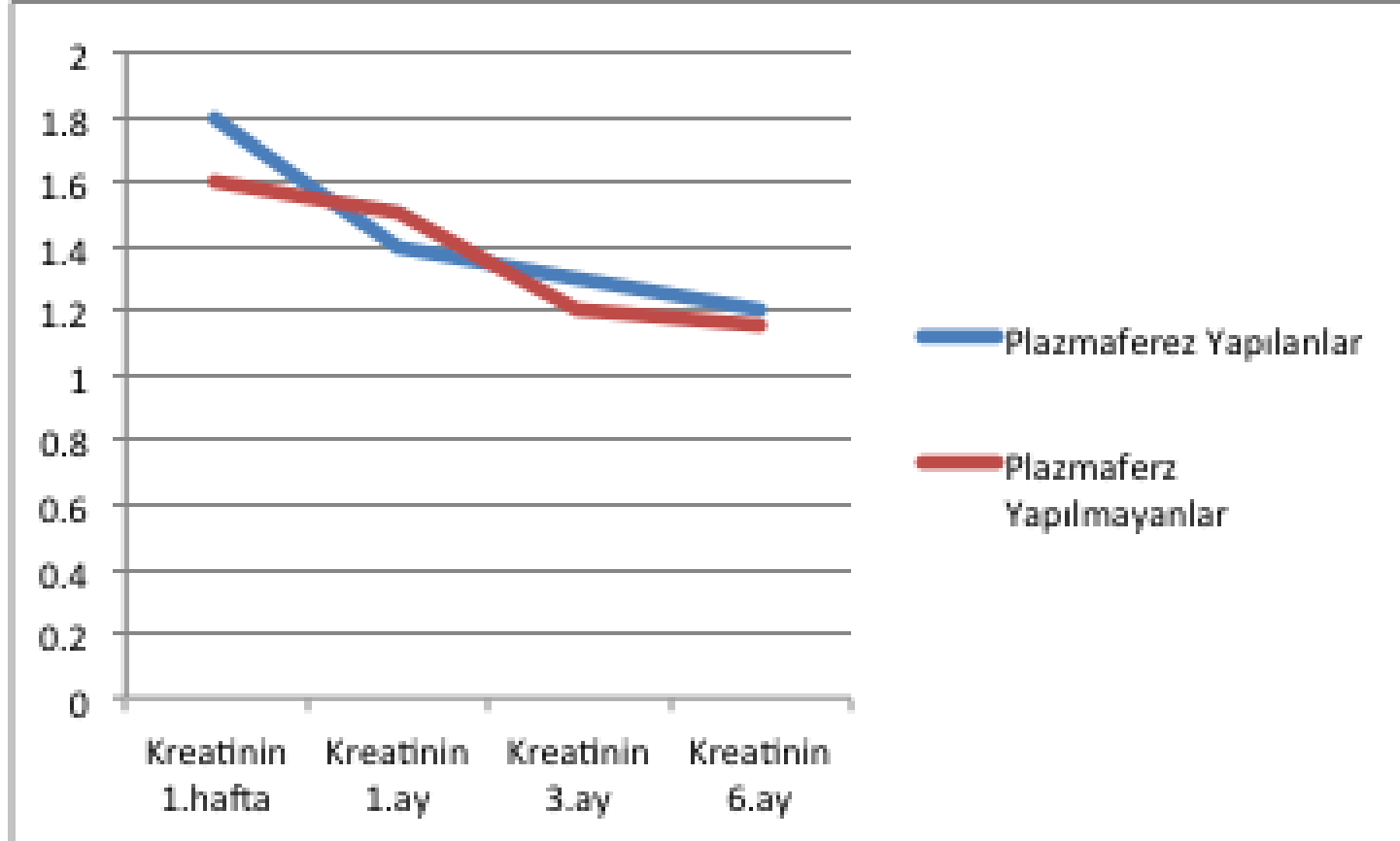
Crossmatch ve MFI takibi

İlk hafta içinde transplant

ATG indüksiyonu; TAC
MMF-Pred-PF devamı

PRA-DSA takibi 3 aylık aralarla

NAKİL SONRASI TAKİP



NAKİL SONRASI TAKİP

2 hastada DSA düzeyi >2000 MFI olarak saptandı
(Transplantasyon öncesi Sınıf I iken transplant sonrası Sınıf II)

EE: Kreatinin artışı olmadan DSA> 2000 MFI

5 seans sonrası DSA negatif

GK: Kreatinin düzeyi 1.6 mg/dl den 1.9 çıktı.

Biyopsi yapılmadı. Pulse steroid yapıldı.

5 seans plazmaferez sonrası: 1.68 mg/dl . DSA 1000 MFI altına indi.

TRANSPLANT SONRASI PLAZMAFEREZ

Akut antikor aracılı rejeksiyon (AMR)

Akut sellüler rejeksiyon sonrası (%30-40 Akut AMR izler)

DSA uzaklaştırmak için.

- % 40 ında anti HLA Ab gelişir.
- Sınıf II karşı olanlar daha tehlikeli
- Her zaman rejeksiyonla ilişkili olmayabilir, greftin kabul edilmesi ile ilişkili
- Düşük düzeyde olanlar, komplemanı bağlamayan
- Ani HLA Ab Kronik AMR yapabilir

Protokol biyopsisinde subklinik AMR

Trombotik mikroanjyopati

AKUT ANTİKOR ARACILI REJEKSİYONDA (AMR) PF

- Plazmaferez (ortalama 5-6 seans)
- Plazmaferez+ Yüksek doz IVIG 2gr/kg
- Plazmaferez+ 100 mg/kg IVIG (Son plazmaferez 500 mg/kg IVIG)

Klinik ve Flow-cross match/DSA ile takibi yapılır.

AKUT ANTİKOR ARACILI REJEKSIYONDA TEDAVI SEÇENEKLERİ

Therapy	Action	Evidence supporting the treatment ^a
Plasmapheresis (PP) ^b	Decrease the titer and block the effect of DSA	Low, benefit not consistently demonstrated
Immunoadsorption (column)	Decrease the titer of DSA	Low, seems beneficial
IVIg	Decrease the titer and block the effect of DSA	Very low
Bortezomib	Decrease production of DSA	Very low
Corticosteroids	Decrease inflammation caused by DSA in graft and decrease production of DSA, suppression of T cells	Very low
Anti-thymocyte preparations	Reduce production of DSA by decreasing Helper T cells, suppression of T cells	Very low
Eculizumab	Block complement activation resulting from DSA activation	Very low
Mycophenolate	Block the effect and decrease production of DSA, suppression of T cells	Very low
Rituximab	Decrease production of DSA	Very low
Cyclophosphamide	Decrease production of DSA	Very low
Deoxyspergualin	Decrease production of DSA, suppression of T cells	Very low
Splenectomy	Decrease production of DSA	Very low
Tacrolimus	Decrease production of DSA, Suppression of T cells	Very low

AKUT ANTİKOR ARACILI REJEKSİYONDA (AMR) PF

1. Kontrolsüz çalışmalar
2. Bazı yayınlarda tek başına etkili görülse de eldeki (güçlü olmayan) kanıtlara göre kombine tedavi modaliteleri daha etkili.

Transplant International 24 (2011) 1142–1155

3. Tek başına PF den, PF +IVIG daha etkili

Ther Apher Dial 2009; 13: 108.

IMMÜN ADSORBSİYON İLE AKUT AMR TEDAVİSİ

Tedaviye dirençli ağır humoral rejeksiyon (n:10 hasta)

Standart Akut AMR tedavisi verilmiş

21 gün cevapsızlıktan sonra “kurtarma “ tedavisi olarak, 2 gruba ayrılarak bir gruba verilmiş. (n:5 hasta)

Kontrol grubundaki 5 hastanın 4 ü greftlerini kaybettiğinden “etik olarak” kontrol grubu sonlandırılmış.

IA grubundaki tüm hastalarda cevap elde edilmiş.

MEMLEKET İSTERİM



Memleket isterim
Gök mavi, dal yeşil, tarla sarı olsun;
Kuşların çiçeklerin diyarı olsun.

SABRINIZ İÇİN
TEŞEKKÜR EDERİM

Memleket isterim
Ne hoş ağız ne gönül ne kasret olsun;
Kardeş kavgasına bir nihayet olsun.

Memleket isterim
Ne zengin fakir ne sen ben farkı olsun;
Kış günü herkesin evi barkı olsun.

Memleket isterim
Yaşamak, sevmek gibi gönülden olsun;
Olursa bir şikayet ölümden olsun.

Cahit Sıtkı Tarancı
(4 Ekim 1910 - 13 Ekim 1956)

