



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**Kadavra Vericili Böbrek Nakli Sonrası Erken Dönemde Ölçülen  
Rezistif İndeks Değeri Üzerinde Etkili Faktörler ve Rezistif  
İndeksin Graft Sürvisi Üzerine Etkisi**

Uzmanlık Tezi

**Dr. Firuz GACHAYEV**

Tez Danışmanı

**Doç. Dr. Hüseyin BAKKALOĞLU**

Istanbul 2017



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**Kadavra Vericili Böbrek Nakli Sonrası Erken Dönemde Ölçülen  
Rezistif İndeks Değeri Üzerinde Etkili Faktörler ve Rezistif  
İndeksin Graft Sürvisi Üzerine Etkisi**

Uzmanlık Tezi

**Dr. Firuz GACHAYEV**

Tez Danışmanı

**Doç. Dr. Hüseyin BAKKALOĞLU**

Istanbul 2017

## ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimi boyunca tüm asistanların her türlü kaygı ve sorunlarında her zaman doğru çözümleri sağlayan Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Sait DİNÇÇAĞ'a ve eski Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocamız Prof. Dr. Selçuk MERCAN'a, uzmanlık eğitimim süresince hem bilgi hem beceri kazanmamda sürekli katkıları olan, insanlarla iletişim tarzı ve doktor etiği bakımından idolüm olarak gördüğüm ve tezimin hazırlanmasına usanmadan, yorulmadan sayısız katkıda bulunan, tez danışmanım Doç. Dr. Hüseyin BAKKALOĞLU'na, tez çalışmamda her konuda yardımını esirgemeyen Op.Dr. Adem BAYRAKTAR'a, başta Prof. Dr. Ali Emin AYDIN olmakla Transplantasyon Ünitesinin tüm ekibine...*

*Rotasyon yaptığım ve eğitimime katkısı olan tüm servis ekiplerine...*

*Eğitimim süresince her konuda desteğini esirgemeyen, 5 yıllık yoğun eğitim sürecine her şeyi sabır ve saygı ile karşılayan eşim Günay Babayeva'ya ve oğlum Ömer Faruk'a sonsuz*

**TEŞEKKÜR EDİYORUM!!!**

## İÇİNDEKİLER

|   |     |
|---|-----|
| ÖNSÖZ.....                                      | ii  |
| Teşekkür.....                                   | iii |
| Tablo listesi.....                              | v   |
| Resim listesi.....                              | vi  |
| Kısaltmalar.....                                | vii |
| 1.ÖZET VE ABSTRAKT.....                         | 1   |
| 2.GİRİŞ VE AMAÇ.....                            | 4   |
| 3.GENEL BİLGİLER.....                           | 5   |
| 3.1 Nakil Tarihçesi.....                        | 5   |
| 3.2 Böbrek Anatomisi.....                       | 7   |
| 3.3 Böbreğin Fizyolojisi.....                   | 10  |
| 3.4 İmmun Yanıtın Mekanizması.....              | 15  |
| 3.5 Doku Tiplendirilmesi.....                   | 17  |
| 3.6 Allograft rejeksiyon Tipleri.....           | 18  |
| 3.7 Böbrek Nakli Sonrası İmmünsüpresyon.....    | 26  |
| 3.8 Kronik Böbrek Yetmezliği.....               | 33  |
| 3.9Böbrek Nakli.....                            | 36  |
| 3.9.1 Organ Temini ve Taşınması.....            | 36  |
| 3.9.2 Doku Tiplendirilmesi.....                 | 38  |
| 3.9.3 Organ Çıkarılması ve Hasta Seçimi.....    | 39  |
| 3.9.4 Nakil Ameliyatı.....                      | 39  |
| 3.9.5 Böbrek Nakli Sonrası Komplikasyonlar..... | 42  |
| 4. Materyal ve Metod.....                       | 47  |
| 5. Bulgular.....                                | 50  |
| 6. Tartışma.....                                | 60  |
| 7.Sonuçlar.....                                 | 66  |
| KAYNAKLAR.....                                  | 70  |

## TABLO LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo1</b> Rejeksiyon Tipleri.....                            | 20 |
| <b>Tablo 2</b> Kronik böbrek yetmezliği evreleri .....           | 33 |
| <b>Tablo 3</b> Türkiyede RRT gerektiren SDBY sıklığı.....        | 34 |
| <b>Tablo 4</b> RI değerleri ile analizler.....                   | 52 |
| <b>Tablo 5</b> RI değeri karşılaştırılması.....                  | 54 |
| <b>Tablo 6</b> Doppler USG sayısının değerlendirilmesi.....      | 55 |
| <b>Tablo 7</b> AGBF ile verilerin karşılaştırılması.....         | 57 |
| <b>Tablo 8</b> AGBF değerlendirilmesi.....                       | 58 |
| <b>Tablo 9.</b> Tabriz Üniversitesi sonuçları.....               | 64 |
| <b>Tablo 10.</b> Maarten Naeasens ve ark. çalışma sonuçları..... | 66 |
| <b>Tablo 11.</b> Kajal ve ark. çalışma sonuçları.....            | 67 |
| <b>Tablo 12.</b> S. Kahraman ve ark. Çalışma sonuçları.....      | 69 |

## RESİM LİSTESİ

|              |    |
|--------------|----|
| Resim 1..... | 11 |
| Resim 2..... | 12 |
| Resim 3..... | 21 |
| Resim 4..... | 23 |
| Resim 5..... | 25 |
| Resim 6..... | 40 |
| Resim 7..... | 41 |
| Resim 8..... | 42 |

## KISALTMALAR

|                                      |      |
|--------------------------------------|------|
| Son bönem böbrek yetmezliği          | SDBY |
| Rezistif İndeks                      | RI   |
| Alıcı gecikmiş böbrek fonksiyonu     | AGBF |
| Kronik böbrek yetmezliği             | KBY  |
| 6 merkaptopurin                      | 6-MP |
| Natural Killer                       | NK   |
| İmmunoglobulin                       | İg   |
| Major Histocompatibility Complex     | MHC  |
| Human Leucocyte Antigen              | HLA  |
| Panel reaktif antikor                | PRA  |
| Sitomegalovirüs                      | CMV  |
| Membranoproliferatif glomerülonefrit | MPGN |
| Delayed type hypersensitivity        | DTH  |
| Azatiopirin                          | AZA  |
| Mikofenolat mofetil                  | MMF  |
| Siklosporin A                        | CsA  |
| Anti timosit globulinler             | ATG  |
| Anti lenfosit globülin               | ALG  |
| Mamalian Target of Rapamune          | mTOR |
| Glomerul Filtasyon Oranı             | GFR  |
| Renal Replasman Tedavisi             | RRT  |
| Diyabetes Mellitus                   | DM   |
| Hipertansiyon                        | HT   |

# **KADAVRA VERİCİLİ BÖBREK NAKLİ SONRASI ERKEN DÖNEMDE ÖLÇÜLEN REZİSTİF İNDEKS DEĞERİ ÜZERİNDE ETKİLİ FAKTÖRLER VE REZİSTİF İNDEKSİN GRAFT SÜRÜSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

## **1. ÖZET**

Son yıllarda immunsüpresif tedavi rejimlerinde değişiklikler, böbrek biyopsisi sonrası tanıda immunhistokimyasal boyaların kullanımında gelişmeler ve anti rejeksiyon tedavileri ile nakledilen böbreklerin yaşam süresi arttırılmasına rağmen bu konuda henüz bilinmeyen etmenler olmaya devam etmektedir. Nakil sonrası gerek vericiye ait faktörle, gerek alıcıya ait faktörler ve gerekse her ikisi dışında böbreği etkileyecek faktörler gibi çok çeşitli etmenlerin olması bu konuda net bir sonuç çıkarılmasına engel olmaktadır. Çalışmamızda Rİ değerine etki edebilecek faktörleri ve böbrek nakli sonrası erken dönemde ölçülen resistif indeks (Rİ) değerlerinin erken ve geç dönem böbrek sürvisi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

## **MATERİYAL VE METOD**

Kadavra vericiden böbrek nakli yapılan 119 hastada erken postoperatif dönemde (24-48 saat) Doppler USG ile böbrek interlobar arteriollerinden resistif indeks değerleri (pik sistolik akım hızı ile end diastolik akım hızı farkının pik sistolik akım hızına olan oranı) bakıldı. Hastalar resistif indeksi 0,80 altında ve 0,80 üstünde olarak gruplara ayrıldı. Bu hasta gruplarında alıcıya ve vericiye ait özellikler ortaya konduktan sonra Rİ ile neden sonuç ilişkileri araştırıldı.

## **BULGULAR**

Nakil sonrası erken dönemde bakılan resistif indeks değerleri ile alıcı yaşı, ( $p<0,001$ ), hastanede yatış süresi ( $p=0,001$ ), serum kreatinin değerleri ( $p=0,01$ ) arasında anlamlı korelasyon saptandı. Resistif indeks değerleri yüksek olan hastaların yaşı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ve bu durum hastalarda yaşa bağlı ortaya çıkan ek hastalıklar ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Yine bu hasta grubunda daha uzun yatış süresi ve daha yüksek çıkış serum kreatinin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. RI değerleri ile AGBF ( $p=0,005$ ) ve soğuk iskemi süresi arasında ( $p=0,03$ ) anlamlı ilişki saptandı. Aynı zamanda AGBF ile alıcı yaşı ( $p=0,03$ ), hastanede yatış süresi ( $p<0,001$ ), çıkış kreatinin değerleri ( $p<0,001$ ) ve donör yaşı ( $p=0,01$ ), hipotansif alıcılar ( $p=0,03$ ), donörün travma ve travma dışı ölüm nedeni ( $p=0,007$ ) arasında anlamlı korelasyon saptandı. Nakil sonrası erken dönemde bakılan RI değerleri ile uzun dönem graft sağkalımı arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

## **SONUÇLAR**

Nakil sonrası erken dönemde ölçülen RI değeri ile uzun dönem graft sağkalımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen RI değer yüksekliği ile alıcı çıkış serum kreatin değeri, hastanede yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş olup bu durum nakil sonrası erken dönem alıcı takibi için önem taşımaktadır. Aynı zamanda RI değerinin normal sınırlar içinde ölçümü ile klinik olarak AGBF yaşanma riski azlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar saptanmıştır.

## **EFFECTİVE FACTORS ON THE RESISTANCE INDEX VALUE MEASURED IN THE EARLY PERİOD AFTER DECEASED DONOR KIDNEY TRANSPLANTATION AND EFFECT OF RESISTIVE INDEX ON GRAFT SURVIVAL**

### **ABSTRACT**

In recent years, although changes in immunosuppressive treatment regimens, improvements in the use of immunohistochemical stains after renal biopsy and increased survival of transplanted kidneys with anti-rejection treatments unknown factors in this regard are remained. The post-transplant factors, being such as the factors of the donor, the factors of the recipient, and the factors that affect the kidneys are obstacles to a clear conclusion. In our study, we aimed to analyze the factors that may affect resistive index (RI) values and the effect of measured early post-transplantation RI values on post-kidney transplantation early and late period for renal survival.

### **MATERIALS AND METHODS**

The renal segmental arterial resistive index (the percentage reduction of the end-diastolic flow as compared with the systolic flow) was measured by Doppler ultrasonography on interlobar arcuate arterioles in 119 deceased-donor kidney transplanted patients early after transplantation (at 24 and 48 hours). We included patients into two groups with RI higher than 0,80 and lower than 0,80. After identifying the characteristics of the recipient and donor in these patient groups, the causal relationship with RI was investigated.

## RESULTS

There are a significant correlation of recipient age ( $p<0,001$ ), hospitalization time and serum creatinin level at discharge with early posttransplantation Resistive Index values. The age of the patients with high resistive index values was significantly higher and it was thought that this might be related to age-related additional diseases in the patients. Also in this patient group, longer hospitalization and higher serum creatinine levels were statistically significant. The significant relationship was observed among RI values with Delayed Graft Function ( $p=0,005$ ), cold ischemia time ( $p=0,03$ ). The significant correlation was observed among DGF with recipient's age ( $p=0,03$ ), hospitalization time ( $p<0,001$ ), serum creatinin levels at discharge ( $p<0,001$ ) and donor's age ( $p=0,01$ ), postoperative hypotension ( $p=0,03$ ), and traumatic or non traumatic cause of donor's death ( $p=0,007$ ). There is no significant relationship among long time graft survival and levels of early posttransplantation resistive index values

## CONCLUSION

Although there was no statistically significant difference between the RI value measured at the early post-transplant period and the long-term graft survival, a statistically significant difference was found between the RI value and the recipient discharge serum creatinine value and the hospitalization time, this situation is important for early follow-up after transplantation. At the same time statistically significant results were found between the normal RI value and the low risk of having delayed graft function (DGF)

## 2. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerlerleyici bozulma hali olarak tanımlanmaktadır. KBY tanısı alan hastanın hayatını idame ettirebilmesi için renal replasman tedavisi adını verdiğimiz periton diyalizi, hemodiyaliz, böbrek nakli gibi tedavi seçeneklerinden birini seçmesi gerekmektedir. Periton diyalizi ve hemodiyaliz böbreğin hayati fonksiyonlarını kısmen karşılayarak hastalar için hayat kurtarıcı olurken uzun vadede düzenli hemodiyaliz programlarına rağmen ortaya çıkan çeşitli sistemik hastalıklar nedeni ile böbrek nakline olan ilginin artmasına ve KBY tedavisinde böbrek naklinin ilk seçenek durumuna gelmesine yardımcı olmuştur. Aynı zamanda renal replasman tedavileri içinde en fizyolojik olanı böbrek naklidir. Günümüzde böbrek nakli önünde duran en önemli engel ise kadavra kaynaklı donör sayısının azlığı ve bu açığın canlı kaynaklı vericiler ile doldurulmaya çalışılmasıdır. Böbrek nakli yapılmaya başlandığı ilk zamanlarda en önemli sorun greftin sağ kalımının sağlanması olmuştur. Yapılan tüm çabalar nakil yapılmış organın vucutta işlevlerini uzun süre devam ettirebilmesi adına olmuştur. Yapılan sorunsuz cerrahi ve devamında yeterli immünsüpressif tedaviye rağmen halen beklenen uzun vadeli greft sürvisinin sağlanamadığı nakiller ile karşılaşılabilir. Çalışmamızda kadavra vericili böbrek nakilli hastalarda erken dönemde ölçülen rezistif indeks değeri üzerine etkili olan donör ve alıcı ile ilgili faktörleri saptamak ve rezistif indeks değerlerinin graft sürvisi ve fonksiyonları üzerindeki etkilerini gözlemlemeyi ve graft sürvisini etkileyen alıcı ve donörle ilgili faktörleri de saptamayı hedefledik.

## 3. GENEL BİLGİLER

### 3.1 NAKİL TARİHÇESİ

DeneySEL ve klinik olarak nakil ile ilgili ilk girişimler 20. yüzyılın ilk iki dekadında ve 1950'lerin başlarında olmuştur. (3). 20. yüzyılın başlarında diğer cerrahi alanlar gibi vasküler cerrahi tekniklerine de olan ilgi de artmaya başlamıştır. Payr'in ilk damar sütür tekniğini ortaya koyması ile organ nakli çabaları artmıştır. İlk başarılı deneysel organ nakli 1902'de Emerich Ullmann tarafından köpekler üzerinde yapılan böbrek nakli olmuştur. Ullmann köpek böbreğini normal yerinden alıp boyun damarlarına ototransplantasyon yapmış ve idrar çıkışını görmüştü. Bu dönemde Alfred von Decastello köpekten köpeğe böbrek naklini yaptı.

1902'de Ullmann köpekten keçiye ilk böbrek naklini denemiş ve kısa sürelik idrar akımını görmüştür **(3)**. 1902'de Mathieu Jaboulay'ın asistanı Carrel'in geliştirdiği damar dikiş teknikleri ile ilgili makalesi yayınlanmıştır. Sonraki on yılda Carrel'in böbrek otograft uygulamaları üzerine birçok çalışması yayımlanmış. Allograftların kısa süreli çalışma döneminden sonra çalışmasının durduğunu gösteren çalışması 1912'de ona Nobel ödülünü kazandırmıştır. **(4)**. Nakille ilgili ilk cerrahi denemelere rağmen yeterli laboratuvar testlerinin olmaması, radyolojik görüntüleme yöntemlerinin henüz yeterli düzeyde olmaması aynı zamanda organın nakli ile alıcıda başlayan immun sisteme ait mekanizmaların iyi bilinmemesi gibi nedenlerle graftlar ya hiç çalışmamış ya da kısa sürede graft çalışması durmuştur. Bu sebeplere dönemin siyasi olayları da eklenmesi ile organ nakline olan ilgi azaltmıştır. Daha sonraki dönemde J.B. Murphy radyasyon ve benzol tedavisi ile sıçanlarda alıcıda graft kabulünün kolaylaştığını göstermiştir. Dalak ve kemik iliğinin yabancı organı dışladığını ve bu organların baskılanması ile graftın daha iyi geliştiğini göstermiştir.

1906'da insanda ilk böbrek naklini gerçekleştiren Mathieu Jaboulay olmuştur. Domuz ve keçiden aldığı böbrekleri iki KBY'li hastanın bacak ve kol damarlarına bağlamış ve 1 saat kadar çalıştığını görmüştür. Ernst Unger 1909'da maymundan insana böbrek nakli yapmıştır. **(5)**. Bu tarihlerden 1950'li yıllara kadar böbrek nakli ile ilgili çok az yeni çalışma yapılmış olup 1936'da Yu. Yu. Voronoy ilk insan allograft böbrek naklini yapmış. 1949 yılına kadar buna benzer 6 adet daha nakil çalışması yapmıştır. **(6)**.

Modern organ naklinin başlangıcı 1950'lerde immun mekanizmaların belli olması, anti-rejeksiyon tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile başlamıştır. Bu dönemde Paris ve Boston'daki merkezler aynı zamanda böbrek nakli denemelerine başlamıştır. 1953'te Paris'te ilk defa canlı vericili akrabadan böbrek nakli yapılmış ancak 22. günde rejeksiyon gelişmiştir. **(7)**. 1954'te Boston'da ilk defa ikiz kardeşten böbrek nakli gerçekleştirilmiş ve benzer nakillerde başarılı sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. **(8)**. İmmünesüpresyon için her iki merkez 1959-1962 yılları arasında tüm vücut ışınlamasını kullanmışlar. İmmuran'ın de bu yıllarda kullanılmaya başlamasıyla Boston'da ve Paris'te ikiz kardeşler arasında yapılan nakillerde uzun süreli sağkalım sağlandığı belirtilmiştir. **(9,10)**. 1958 yılında Dameshek ve Schwartz 6-merkaptopurin (6-MP) veya methotrexate isimli ajanları immünesüpresyon oluşturması için denemişler ve yabancı proteinlere olan immun yanıtın azaldığını gözlemlemişlerdir. Sonrasında Calne ve arkadaşları köpeklerde yapılan böbrek nakillerinde 6-MP türevlerinin (azatiyoprin veya Imuran) daha başarılı ve daha az toksik olduğunu göstermişlerdir. **(11)**. 1962'de Paris'te Küss insanlar üzerindeki nakillerde ışınlama, 6-MP ve

prednizonu beraber kullanarak uzun süreli sağkalım sağlamıştır. Bu çalışma insan üzerinde yapılan ilk kimyasal immunosüpresyonun çalışmasıdır. (12).

1962'den itibaren doku tiplemesi rutin uygulanmaya başlanmış. 1965'de Terasaki ilk defa donör hücresi ve alıcı serumu arasında direkt cross-match yapılmasını bildirmiştir. (13). 1966'da cross-match yöntemleri Kissmeyer-Nielson tarafından geliştirilerek hiperakut rejeksiyonlar önemli boyutta engellenmiştir. (14). Gerek immunosüpresyon tedavisindeki gelişmeler ve gerekse gelişen diyaliz programları ile yaşam süresi uzatılan KBY hastaları sayesinde böbrek nakline olan ilgi tekrar artış göstermiştir.

1978 yılında Calne'nin Siklosporini (Sandimmun) kullanıma sunması organ naklinde bir çığır açmıştır. (15) Murray böbrek nakli ve immunosüpresif ajanların geliştirilmesindeki öncü çalışmalar nedeniyle 1992 yılında Tıp dalında Nobel ödülünü almıştır. (16)

### 3.2 BÖBREĞİN ANATOMİSİ

Böbrekler, bir çift kırmızı-kahverengi, spinal kolonun iki tarafında, retroperitonda, yerleşmiş ve iyi korunan organlardır. Erişkin erkekte normal böbrek ağırlığı yaklaşık 150 gr, kadınlarda yaklaşık 135 gr'dır. Uzunluğu 10-12 cm, eni 5-7 cm ve kalınlığı 3 cm'dir.

Böbreğin medial kenarında renal hilus bulunmaktadır. Renal hilus, renal sinuse açılır. Renal sinus böbreğin orta kısmı olup, parankimle çevrilidir. Toplayıcı sistemler ve damarlar sinus içerisinde yerleşmiş olup böbreği hilusdan terk etmektedir.

Karın boşluğunun sağ üst kısmında karaciğerin bulunması nedeniyle, sağ böbrek sola göre 1-2 cm daha aşağı pozisyonudadır. Sol böbrek üst kutbu, tipik olarak 12. torakal vertebra düzeyinde, alt kutbu ise 3. lomber vertebra düzeyindedir. Sağ böbrek genellikle, 1. lomber vertebranın üst sınırı ile 3. lomber vertebranın alt kenarı arasında bulunmaktadır. Böbreklerin pozisyonları, inspirasyon-ekspirasyonda diafragma hareketiyle ya da vücudun pozisyonuyla değişebilmektedir.

Böbreğin arka yüzünde medialden laterale doğru kuadratus lumborum ve transversus abdominis aponörozu bulunmaktadır. Böbrek üst kutbu orta hatta daha yakındır. Böbrek alt kutbu üst kutba göre daha öndedir. Böbreğin mediali longitudinal aksta öne doğru yaklaşık 30°lik açı yapar. Böylece damarlar ve pelvis görece olarak anterior konumdadır.

Sağ böbrek karaciğerin arkasından uzanır ve karaciğerden periton yaprağı ile ayrılır. Sadece üst kutupta küçük bir retroperitoneal alanın karaciğer yüzeyi ile direkt teması vardır. Duedonum medialdeki hiler yapıları örter. Kolonun ekstraperitoneal seyreden hepatik fleksurası sağ alt kutbu çaprazlamaktadır.

Solda böbrek hilusu ve üst 2/3 bölümü retroperitoneal pankreas kuyruğu ve dalak damarlarıyla komşudur. Pankreas kuyruğu üzerinde mide arka duvarıyla, altında ise jejenum ile komşuluk yapar. Sol böbrek alt kutbu genellikle ekstraperitoneal pozisyonundaki splenik fleksura ile komşudur. Dalak, sol böbrek üst kutbundan peritoneal refleksiyonla ayrılır. Her iki böbreğin üst kutbunun süperomedialinde adrenal bezler bulunur. Böbrekler, adrenaller ve onları değişik derecelerde saran pararenal yağ dokusu Gerato fasyası denilen perirenal fasya tarafından sarılmıştır.

### **Arteryel Kanlanması**

Her iki böbrek renal arterlerle beslenmektedir ve renal arterler abdominal aortun dallarıdır. Renal arter 4-5 segmental dala ayrılır. İlk segmental arter, posterior segmental arterdir. Posterior segmental arter, renal arterden, renal hilusa girmeden önce ayrılır. Böbrek posteriorunun geniş bir alanı bu arter tarafından beslenir.

Anterior segmental arter yukarıdan aşağı doğru sırasıyla: apikal, üst, orta, alt olmak üzere dört dala ayrılır ve böbrek anteriorundaki ilgili alanları besler. Böbrek arterleri hiçbir şekilde anastomoz yapmazlar. Gerek ana renal arter, gerekse de dalları uç arterlerdir. Böbrek segmental arterleri renal sinüs boyunca ilerleyerek, lobar arterlere ayrılır. Lobar arterler tekrar dallara ayrılarak interlober arter adını alarak renal parankime girer. İnterlober arterler, kortikomeduller bölgede arkuat arter adını alır ve pyramid tabanına paralel olarak seyredir. Arkuat arterler interlobüler arterlere ayrılır. İnterlobüler arterler ise afferent arteriyol olarak devam eder. (17)

### **Venöz Drenajı**

Postglomerüler kapillerler interlobüler venlere drene olurlar ve sırasıyla arkuat, interlober, lobar ve segmental venleri oluşturduktan sonra segmental venler birleşerek renal veni oluşturur. Birbiriyle bağlantısı olmayan uç arterlerden farklı olarak venler, özellikle arkuat damarlar düzeyinde sık anastomozlar yaparak birbiri ile bağlantılıdır. Sağ renal ven kısadır (2-4 cm) ve V. Kava inferior'a sağ yandan doğrudan dökülür. Sol renal ven sağdan daha uzundur. Aortun önünden geçerek V. Kava inferior'un sol yan tarafına ulaşır. Sol renal

vene, yukarıda sol adrenal ven, arkada bir lomber ven ve aşağıda sol gonadal ven dökülür. Her iki renal ven kendi tarafının renal arterinin önünde seyrederek. (17)

### **Lenfatik Drenajı**

Böbreğin zengin lenfatik drenajı sinüsten çıkan kan damarlarını izler. Renal sinüste birkaç büyük lenfatik trunkus oluşturur. Sol böbreğin lenfatik drenajı öncelikle sol lateral paraaortik lenf nodlarına olur. Sağ böbrek lenfatikleri interaortakaval ve sağ parakaval lenf nodlarına drene olur. Sağ böbreğin bazı lenfatikleri sağdan sola doğru uzanarak, sol renal hilus yakınındaki sol lateral paraaortik lenf nodlarına primer olarak açılabilir. (17)

## **3.3BÖBREĞİN FİZYOLOJİSİ**

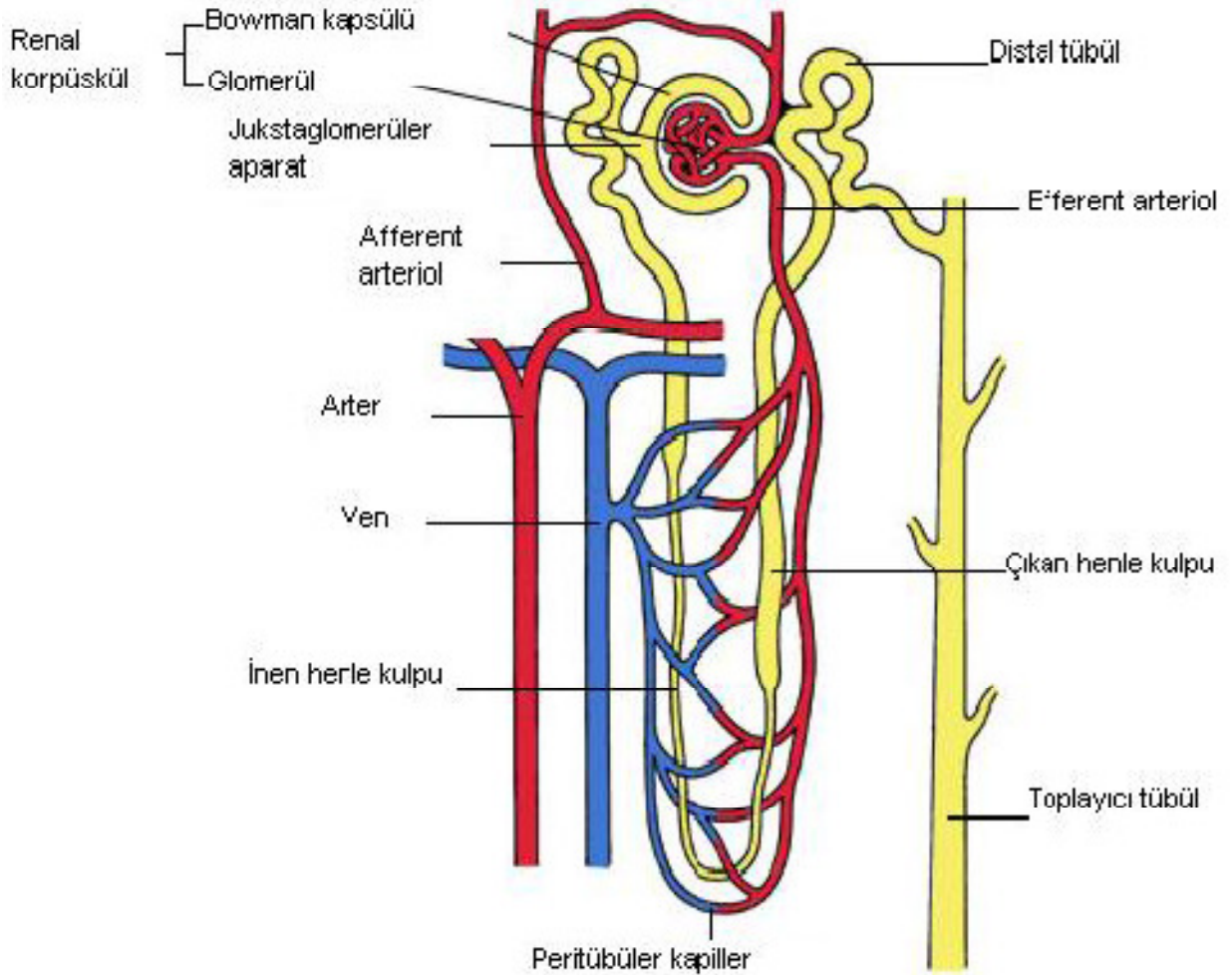
Böbrekte idrar oluşumunu sağlayan en küçük yapısal ve anatomik birim nefrondur (**Resim 1**). Her bir böbrek, idrar oluşturma yeteneğine sahip bir milyon kadar nefrondan oluşur ve bu sayı doğumdan sonra sabit kalır. Bu nedenle böbrek hasarı, hastalık veya normal yaşlanma ile böbreklerdeki nefron sayısı giderek azalır. Her nefronun iki kısmı vardır:

1. Glomerül: Kandan büyük miktarda sıvının filtre olduğu kısımdır.
2. Tübülüsler: Filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü proksimal tübülüs, distal tübülüs, Henle kulpu ve toplayıcı kanallardan oluşan kısımdır. (**Resim 1**)

Glomerül, epitel bir yapı içinde (Bowman kapsülü) çevrelenmiş olan afferent ve efferent arterioller arasındaki kapiller bir ağdır. (**Resim 2**). Kapiller damarlar yumaklar şeklinde dizilir. Glomerülün orta kısmında mezengiyal matriksi çevreleyen mezengiyal hücreler bulunur. Glomerülün diğer içerikleri endotel, glomerüler bazal membran ve epitel hücreleridir. Endotel hücreleri kapiller lümeni çevreler ve gözenekli bir yapı oluşturur. Endotel hücreleri negatif yüklüdür ve filtrasyon bariyerinin yük seçici özelliklerinden sorumludur. Glomerül epitel hücreleri glomerül fizyopatolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Bazal membran gözenek büyüklüğü ve negatif yükü sebebiyle bir süzme bariyeri olarak işlev görür. Böylece belli bir molekül büyüklüğündeki negatif yüklü parçacıklar pozitif yüklü olanlara göre daha zor süzülürler. Glomerül bazal membranındaki en büyük gözenek çapı 80 angstrom (A°) olduğu halde 60 A° çapındaki

albümin negatif yüklü olması sebebiyle bu engeli aşamaz. Viseral epitel hücreleri ya da podositler glomerüllerdeki en büyük hücrelerdir. Glomerüler bazal membranın üzerine ayakları uzatır. Bu hücreler de negatif yükleriyle süzme bariyerine katkıda bulunurlar.

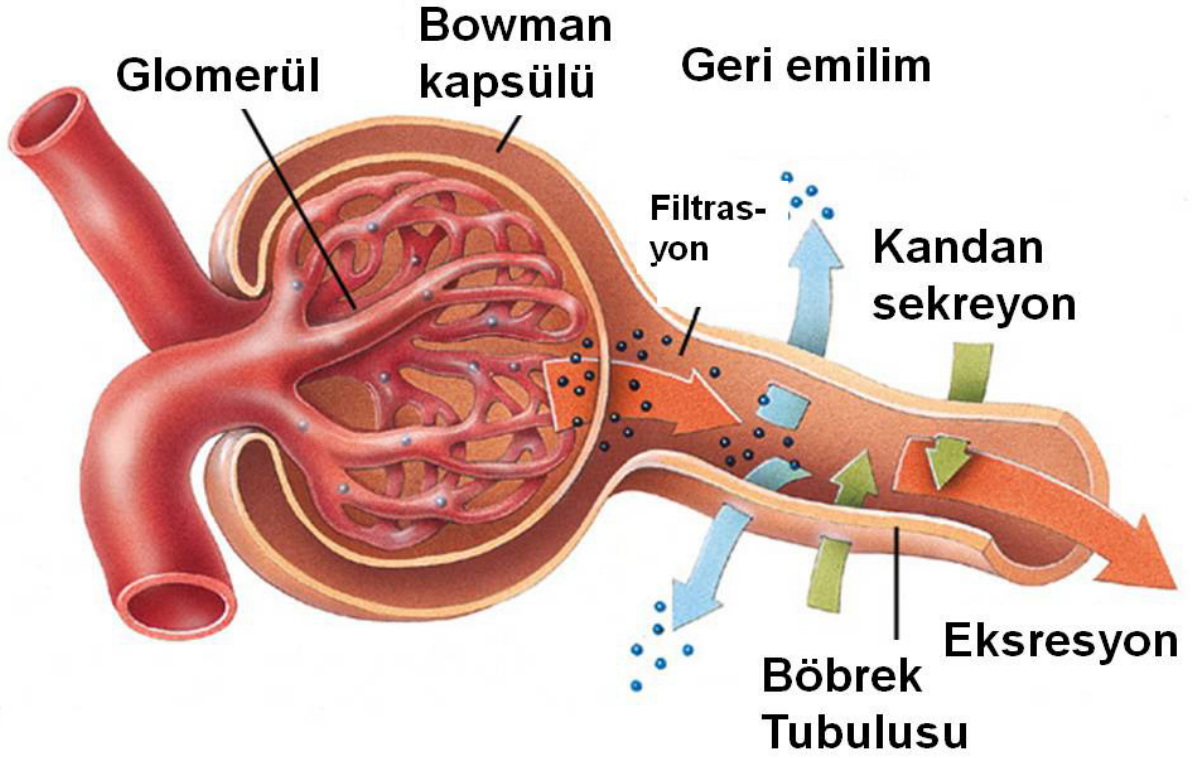
**Resim 1:Nefronun şematik yapısı**



Parietal epitel hücreleri Bowman kapsülünün dış kısmını oluştururlar. Mesengial hücrelerde bulunan aktin ve miyosin yapıları mesengial hücrelere kasılma özelliği sağlar.

Mesengial hücre kasılması süzme yüzey büyüklüğünü değiştirip glomerüler süzme oranını azaltır. Mesengial hücrelerde antidiüretik hormon ve anjiotensin II gibi vazokonstriktör hormonlar için reseptörler vardır. Bu hormonlar mesengial hücre kasılması yoluyla glomerüler süzme oranını değiştirir.

**Resim 2: Glomerül şematik görünümü.**



Glomerül kapsülü süzülen ultrafiltratı renal tübüle yönlendirir. Proksimal tübül glomerülün distal ucundan başlar. Proksimal tübül iki kısımdan oluşur. Tübülün ilk kısmını

korteks içinde konumlanan proksimal kıvrımlı tübül oluşturur. İkinci segment olan proksimal düz tübül medüllaya girer ve sıvıyı Henle kulpuna geçirir. Kulp medulla içinde bir U kıvrımı yaparak yeniden kortekse yönelir ve distal tübülü oluşturur. Distal tübül, Henle kulpunun çıkan kalın kolu ve distal kıvrımlı tübül olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur. Tübül sonuçta yeniden medulla içerisine girer ve toplayıcı kanala dönüşür. Renal papillaların uçlarındaki Bellini kanallarından renal pelvise dökülür.

Distal tübülün başlangıç kısmı her nefronda afferent arteriyolün son kısmıyla ve efferent arteriyolün başlangıç kısmıyla temas halindedir. Bu bölgedeki tübül hücreleri daha uzun ve sayıca daha fazladır. Distal tübülün bu kısmına maküla densa adı verilir. Maküla densa ve damarsal yapılar birlikte jukstaglomerüler aparat adı verilen özel bir yapı oluşturur. Bu yapı renin üretir ve glomerül ile tübül fonksiyonlarında önemli rolü vardır.

Kalp debisinin yaklaşık % 20'si böbreklerden geçer ve bu oran 1200 ml/dk kan akımına ya da 600 ml/dk'lık renal plazma akımına eşittir. Glomerüler filtrasyon, sıvıyı yarı geçirgen kapiller duvardan dışa doğru yönlendiren net basıncın bir sonucudur. Hidrostatik basınç ve plazma onkotik basınç sıvının kapiller duvardan geçmesini sağlar. Glomerül içi basınç ise filtrasyona karşı koyar. Filtrasyon net basıncı bu basınçların farkından oluşur. Normal glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 120 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olup günde 180 litre ultrafiltrat oluşur. Bunun büyük bir kısmı (% 98 - 99) filtrasyondan sonra geri emilir.

**Proksimal tübülün** temel işlevi ultrafiltratın kütleli izoozmotik emilimidir. Glomerüler filtratta en fazla bulunan bileşik sodyumdur ve proksimal tübülde oluşan taşınma işlemlerinin çoğu sodyumla ilişkilidir. Sodyum, Na-K-ATPaz pompası ile taşınır. Kalsiyum, glukoz ve aminoasitlerin emilimi, sodyum emilimi ile paralel bir taşınma ile olur. Filtre edilen bikarbonatın önemli bir kısmı hidrojen iyonlarının katıldığı ters taşınma mekanizmasıyla taşınır. Potasyum ve fosfatın büyük çoğunluğu bu kısımda geri emilir. Renal asit atımında önemli bir basamak olan amonyum sentezinde bu kısımda gerçekleşir. Solüt maddelerin emilimi ile su kendiliğinden peritübüler boşluğa geçer.

**Henle kulpu** kortikomedüller kavşakta ince inen kol olarak başlar, bir U dönüşü yapar ve ince çıkan kola dönüşür; sonra dış medullada çıkan kalın kol olur ve maküla densada sonlanır. Henle kulbunun her segmenti sodyum klorür ve suya karşı farklı geçirgenliğe sahiptir. İzoozmotik ultrafiltrat volümünün yaklaşık % 15'i, sodyum klorürün ise yaklaşık % 25'i emilir. Bu farklı emilim ile proksimal tübülde giren izotonik sıvı distal tübüle seyrelmiş olarak geçer. Kalsiyumun büyük bir kısmının emilimi de Henle kulpunda gerçekleşir. Kalın

çıkan kolun medulla kısmı, paratiroid hormon kontrolü altında değilken kalın çıkan kolun korteks kısmı paratiroid hormon kontrolü altındadır. Henle kulbunun kalın çıkan kolu magnezyumun geri emilimi için ana bölgedir.

**Distal kıvrımlı tübül** sodyum klorürün aktif emilimini sağlayan ve suya geçirgen olmayan korteks içi bir yapıdır.

**Kortikal toplayıcı kanal** mineralokortikoidlere duyarlı bir mekanizma ile sodyumun geri emilimini sağlar. Volüm eksikliği durumlarında ve aşırı aldosteron üretiminde idrar sodyumdan arındırılabilir. Potasyum sekresyonu distal tübülün son kısmında başlar ve toplayıcı kanal boyunca devam eder. Filtre olan potasyumun tamamına yakını proksimal tübülünden emildiği için, idrarla çıkan potasyum distal kısımlardan salınır. Distal nefronda proton sekresyonu bu segmentlerde bulunan bikarbonatın emilmesini sağlar. Salınan proton fosfat ile tamponlanır ya da amonyum iyonları şeklinde atılır. Toplayıcı kanallar antidiüretik hormonun başlıca etkilediği yerlerdir. Bunlar antidiüretik hormon yokluğunda suya karşı çok az geçirgendir ve antidiüretik hormon olmadan distal tübülden çıkan hipotonik sıvı hiçbir değişime uğramadan idrara verilebilir. Prostaglandinler toplayıcı kanalda antidiüretik hormon etkisi blokajı dahil birçok mekanizmayla distal su geri emilimini etkiler. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar prostaglandinleri bloke ederek renal su atımını bozarlar.

Böbreklerin idrar oluşumunun yanı sıra; asit-baz ve elektrolit dengesinin sağlanması, suyun regülasyonu, toksik atıkların atılması, kan basıncının düzenlenmesi, hormon metabolizması ve glukoz metabolizması üzerine homeostatik görevleri vardır. Böbrek, vücuda alınan fazla sıvı ve solüt maddelerin eliminasyonundan sorumludur. Vücuttaki tüm elektrolitlerin dengesi böbrek tarafından yapılır. Üre, kreatinin gibi atık maddeler glomerüler filtrasyon; üre, laktat ve bazı ilaçlar (diüretikler) tübüler sekresyon yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Hipofiz hormonlarının çoğu ve insülin, glukagon gibi peptid hormonların glomerüler filtrasyonu takiben böbrekte katabolizmaları gerçekleşir. Böbrek sodyum atılımındaki değişiklikler ile hücre dışı volüme etki ederek ve renin salınımıyla vasküler dirence etki ederek kan basıncını düzenler. Renin üretimi jukstaglomerüler hücrelerde, eritropoetin üretimi ise böbreğin korteks hücrelerinde yapılır ve D vitamini aktivasyonu böbrekte gerçekleşir. Böbrek uzun süren açlıkta, glukoneogenez yoluyla plazma glukozunun regülasyonunda da rol oynar. (18)

### 3.4 İMMUN YANIT MEKANİZMASI

İmmün yanıt birçok hücrenin rol aldığı kompleks bir olaydır. Organizmanın kendisini koruma, kendine yabancı olan maddeyi tanıması ve buna karşı yanıt vermesine immün yanıt denir. İnsan vücudunun kendi doku ve organlarına zarar verebilecek etkenlere karşı direnç gösterme yeteneğine immünite (bağışıklık) adı verilir. İmmün sistemin kullandığı iki ana savunma sistemi vardır:

1-Doğal Bağışıklık (non-spesifik)

2-Edinsel Bağışıklık (spesifik)

İmmun sistemi uyarıcı yabancı etkenlere karşı savunmada ilk önce doğal immün yanıtlar daha sonra ise edinsel immün yanıtlar devreye girmektedir. (19)

#### Doğal İmmün Cevap

Doğal immünite basitçe epitelyal tabaka ve bunun yüzeyinde bulunan antimikrobiyal maddelerden oluşan fiziksel ve kimyasal bariyer olarak tanımlanır. Daha sınırlı bir tanım kullanılacak olursa doğal immün sistem; mekanik bariyerlerden ve monosit, makrofaj, dendritik hücre, doğal katil hücre (NK), eozinofil, bazofil, nötrofil ve mast hücrelerini içeren değişik tip hücreler aracılığı ile sağlanan ve özgül olmayan korunmayı sağlar. Kompleman sistemi üyeleri, akut faz reaktanları ve sitokinler gibi farklı kimyasal medyatörler de patojenlerin doku invazyonundan korunmak için oluşan inflamatuvar yanıtta katkıda bulunurlar. Yanıtın hızlılığı ve erken oluşması bu yanıtın özgüllüğünü ve uyarlanmış olmasını engellemektedir. Özgüllükten yoksun olmasına rağmen doğal immünite oldukça etkili olup genellikle mikrobiyal invazyondan korur ve patojenleri yok eder. Mikroorganizmaların patojeniteleri genellikle doğal immün sistemden kaçabilme ve ona dayanıklılık gösterebilme yeteneklerine bağlıdır.

#### Edinsel İmmün Cevap

Doğal bağışıklıktaki engelleri aşarak vücudumuza girebilen etkenlere karşı, organizmanın kendisini savunmasıdır. Edinsel immün sistemin hedefinde özgün yabancı immünojenler ve yabancı proteinlerin epitoplara vardır. Belirgin bir uyarıcı ya da antijene karşı başlayan olaylardır. Edinsel immün yanıt farklı pek çok antijene özgül olup aynı antijenle tekrar karşılaşma halinde, “immünolojik hafıza” özelliği sayesinde şiddetini artırır (20,21). İmmün sistemin farklı bileşenlerinin aracılık ettiği ve farklı mikroorganizma tiplerini ortadan

kaldırmak üzere rol oynayan iki çeşit edinsel immün yanıt vardır (20,21). Hem hümmoral hem de hücreyel immünite adını alan bu oluşumdaki merkezi olay, T hücrelerinin aktivasyonu ve klonal çoğalmasdır.

Humoral immunitte plazma hücreleri tarafından sentez edilen glikoprotein yapısındaki immünglobulinler (Ig) ile gerçekleşen immün yanıtır

Hücreyel immunitte T lenfositlerin aracılık ettiğı immün yanıtır. Virüsler ve bazı bakteriler gibi hücre içi yabancı antijenler, fagositler ve diğerkonak hücrelerin içerisinde yaşarlar. Bu sebeple dolasımdaki antikorların bu mikroorganizmalara ulaşması imkansızdır. Bu tip enfeksiyonlara karşı savunmada T lenfositler ya fagosit edilmiş mikroorganizmaları öldürmek üzere makrofajları aktive eder ya da sitotoksik T lenfositler enfekte hücreyi doğrudan öldürür.

### **Main Histocompatibility complex (MHC) sınıf I molekülleri**

MHC sınıf I molekülleri, bütün çekirdekli hücrelerde bulunmaktadır. Bu bölge Human Leucocyte Antigen (HLA) A, B, C, E, F, G, H, J ve X lokuslarını içermektedir. Böbrek naklinde A ve B lokusu önemlidir.22

### **MHC sınıf II molekülleri**

MHC sınıf II molekülleri, özellikle B lenfositlerde, makrofajlarda, DH'lerde, endotel hücrelerde ve aktive T hücrelerinde bulunur. HLA-DM, DN, DO, DP, DQ ve DR olmak üzere altı farklı lokusdan oluşmuştur. Böbrek naklinde DR lokusu önemlidir.

### **3.5 Doku Tiplendirmesi**

Serolojik olarak doku gruplarının tespitinde, çoklu doğum yapmış, bu nedenle HLA ne karşı antikor gelişmiş, kadınlardan elde edilen serumla, gelişen reaksiyona göre tiplendirme yapılır. Ancak son yıllarda deoksiribonükleik asit (DNA) temelli testler geliştirilmiştir.

Dolaşımında anti-HLA antikorları bulunması durumunda, nakledilen organın erken ya da hızlı reddedilme ihtimali vardır. Bu antikorlar gebelik, kan veya trombosit nakli, daha önce organ nakli yapılması durumunda ve viral, bakteriyel enfeksiyonlar sonucu gelişebilir **23**.

Organ nakli bekleyen hastalar, düzenli aralıklarla antilenfosit antikorlar açısından taranmalıdırlar. Bu antikorlar sıklıkla, alıcı serumunun rastgele kan vericilerinden alınan lenfositlere, kompleman bağımlı sitotoksikite testinde verdikleri reaksiyona göre değerlendirilir ve pozitif reaksiyon oranları panel reaktif antikor (PRA) olarak değerlendirilir. Hastada PRA varlığının iki önemli sonucu; çapraz uyum değerlendirme testinde pozitif sonuç alma olasılığının ve nakledilen organın reddedilme olasılığının daha fazla oluşudur **24**

### 3.6 ALLOGRAFT REJEKSİYON TİPLERİ

Günümüzde, immünsüpresif tedavide büyük başarılar elde edilmesine karşın, rejeksiyon halen büyük sorun olarak görülmektedir. Rejeksiyon, greft yetmezliğinin en önemli sebebidir. Grafta karşı immün sistemin cevabı 3 safhaya ayrılır: yabancı antijenlerin tanınması, antijene karşı spesifik lenfositlerin aktivasyonu ve greft rejeksiyon evresidir **25;26**. Genel olarak rejeksiyonun hiperakut, akut ve kronik olmak üzere 3 temel şekli gözlenir. Hepsi birbirinden farklı olmakla birlikte, akut ve kronik rejeksiyon aynı zamanda olabilir **27**. Rejeksiyon tipleri ve immünolojik mekanizmalar Tablo 1’de gösterilmiştir.

#### HİPERAKUT REJEKSİYON

Hiperakut rejeksiyon, verici endotelial antijenlerine bağlanan, hastada daha önceden oluşmuş antikorlar aracılığı ile gerçekleşen bir olaydır. Hasta kan damarlarının greft damarlarına anastomozundan sonra dakikalar içerisinde oluşur. Hiperakut rejeksiyon da nakledilen doku damarlarında hızlı trombotik oklüzyon ve iskemik nekrozla karakterize bir tablodur **28;29**. Hiperakut rejeksiyonun sebebi daha önceden alıcı serumunda oluşmuş ABO izoaglutininler, antiendotelial antikorlar, anti-HLA antikorlar gibi donör spesifik antikorların olmasıdır. Bu durum nakil sonrası ilk 24 saatte allograft kaybına ya da allograftın hiç fonksiyon görmemesine neden olmaktadır. **30 (Resim 3)**. Hiperakut rejeksiyon cerrah tarafından ameliyat sırasında teşhis edilebilir. Nakil edilen böbreğin renginin pembeden mor-siyanotik renge dönüşmesi, idrar çıkışının az olması ve ya hiç olmaması, peroperativ Doppler US incelemede böbrek kan akımının olmaması hiperakut rejeksiyonu akla getirmelidir. Renal

biyopsiler intrarenal küçük arterlerde ve glomerullarda trombüs oluşumu ile giden koagulopatyi ve renal kortikal nekrozu göstermektedir (**Resim 3**).

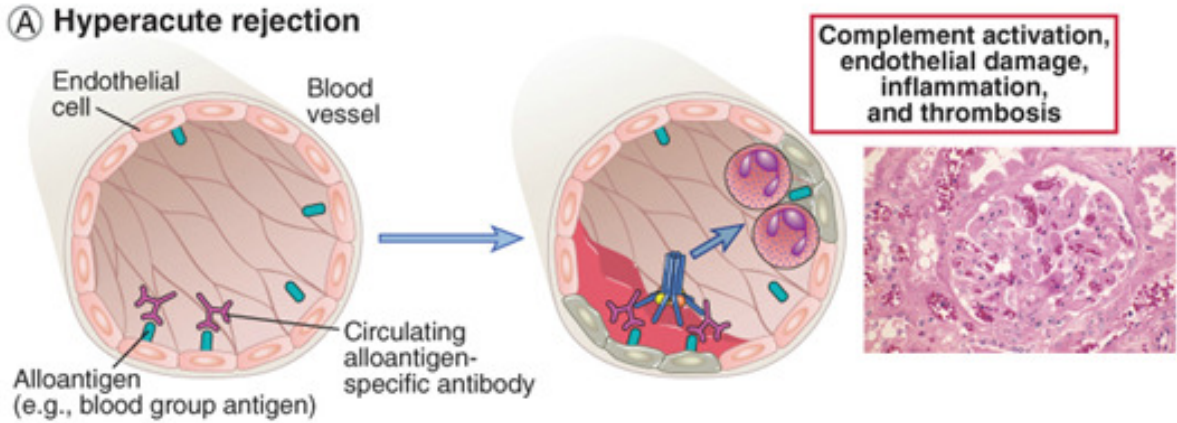
**Tablo 1: Rejeksiyon tipleri**

| Rejeksiyon tipi      | Meydana gelme süresi | Nedeni                                       | Antikor aracılı | Hücre aracılı |
|----------------------|----------------------|--|-----------------|---------------|
| <b>Hiperakut</b>     | Dakikalar saatler    | Önceden oluşmuş antikorlar                   | +++             | -             |
| <b>Akselere</b>      | Günler               | Sensitize T hücrelerinin yeniden aktivasyonu | ++              | -             |
| <b>Akut Hücresel</b> | Günler Haftalar      | T hücrelerin primer aktivasyonu              | +               | +++           |
| <b>Akut vasküler</b> |                      |  | +++             | +             |
| <b>Kronik</b>        | Aylar Yıllar         | İmmünolojik ve İmmünolojik olmayan faktörler | ++              | +             |

Transplantasyon öncesi alıcı serumunda donör hücrelerine karşı önceden oluşmuş sitotoksik antikorların Cross-match testleri ile saptanması hiperakut rejeksiyonu önemli boyutta önlemektedir.

## AKSELERE REJEKSİYON

Eğer alloreaktif antikorların titresi düşükse, hiperakut rejeksiyon birkaç günün üzerinde yavaşça gelişebilir. Bu durum akselere rejeksiyon olarak isimlendirilir. Çünkü başlangıç tipik akut rejeksiyondan daha erkendir. Nakilden sonraki yirmi dört saat ile dördüncü gün arasında ortaya çıkmaktadır. Genellikle, önceki nakiller ve kan transfüzyonları, greft antijenlerine karşı duyarlılık kazanmış hastalarda gelişmektedir ve bu olay immünojenik hafıza yanıtını düşündürür. Rejeksiyonun gelişimi hızlıdır ve hücresel ve antikor aracılığında gelişen hasarı gösterir. Greftteki hücresel infiltrasyon çok yoğun olmayabilir. Bu olayın immün baskılama olayları zor olabilir ve greft erkenden kaybedilebilir.**28; 31**



**Resim 3: Hiperakut rejeksiyon**

## AKUT REJEKSİYON

Genellikle naklin birinci haftasından sonra başlayan T hücreleri makrofajlar ve antikorlarla yönlendirilen vasküler bir olay ve parankimal bir yaralanmadır. Klinikte en sık saptanan rejeksiyon tipidir. Genellikle nakil sonrası 7. gün ve 90. günlerde oluşur. Genellikle

akut rejeksiyonların % 75 kadarı erken dönemde ortaya çıkar. Sonraki dönemde çıkan akut rejeksiyonlar geç akut rejeksiyon olarak adlandırılır ve hem tedaviye olan yanıtları hem de prognoza olan etkisi daha kötüdür. Akut rejeksiyon atakları uzun dönem allograft sağkalımını kötü etkilemektedir. Buna karşın tüm ataklar allograftı aynı şekilde etkilemez. Atak başlama zamanı, atakların şiddeti ve sıklığı, tedavi sonrası renal fonksiyonların geri kazanılma oranı uzun dönem sonuçlarını etkilemektedir. **32**. Atak sonrası böbrek fonksiyonları basal değerlere dönüyorsa bu ataklar allograftı geri dönüşümsüz etkilememektedir. **33,34** İki farklı immünopatolojik mekanizma akut rejeksiyonu iki alt gruba ayırır **35**.

- Hücre aracılı akut rejeksiyon
- Antikor aracılı akut rejeksiyon (Akut hümmoral rejeksiyon)

### **Hücre aracılı akut rejeksiyon**

Akut rejeksiyonun en sık görülen türüdür. Serum kreatinin asemptomatik artışı, ateş, greft duyarlılığı, idrar miktarında azalma, tansiyonda yükselme gibi belirtilerle ortaya çıkar. **(Resim 4)** Hücre aracılı akut rejeksiyonların büyük kısmı yüksek doz steroid tedavisine cevap verir **36,37, 38, 39**.

### **Antikor aracılı akut rejeksiyon (Akut hümmoral rejeksiyon)**

Rejeksiyonun seyrek görülen bir şeklidir. Antikor aracılı akut rejeksiyon vericinin kan grubu ya da HLA antijenlerine karşı nakilden sonraki hafta ya da aylarda yeni oluşan antikorların yarattığı tablodur. Klasik vasküler tip ve vasküler katılımın olmadığı tip olmak üzere iki tipi vardır:

#### **a) Klasik vasküler tip**

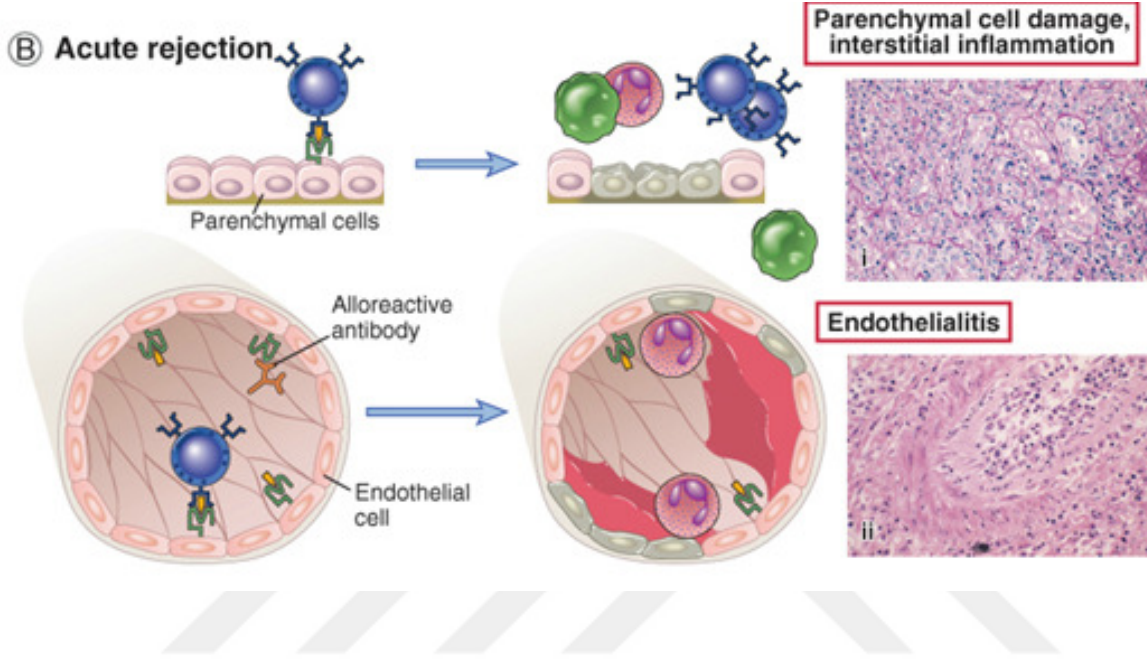
Yaygın olmayan bir rejeksiyon tipidir ve birincil olarak duvarda fibrinoid nekroz ile lenfosit, monosit ve nötrofil proliferasyonunu da içeren nekrotizan arteritle karakterizedir. Hiperakut rejeksiyon da antikor aracılıdır ancak başlangıçta inflamatuvar ya da fibrinoid bir bileşenin olmaması ile antikor-aracılı vasküler rejeksiyondan ayrılır **40 41**.

#### **b) Vasküler olmayan tip**

Bu tip akut hümmoral rejeksiyonun daha yaygın şeklidir. Histopatolojik olarak, peritübüler kapillerde kompleman 4 (C4)'ün bir yıkım ürünü olan C4d'nin birikimi ya da arteriyel fibrinoid nekroz görülür. C4d, peritübüler kapiller endoteline veya bazal membran kollajenine

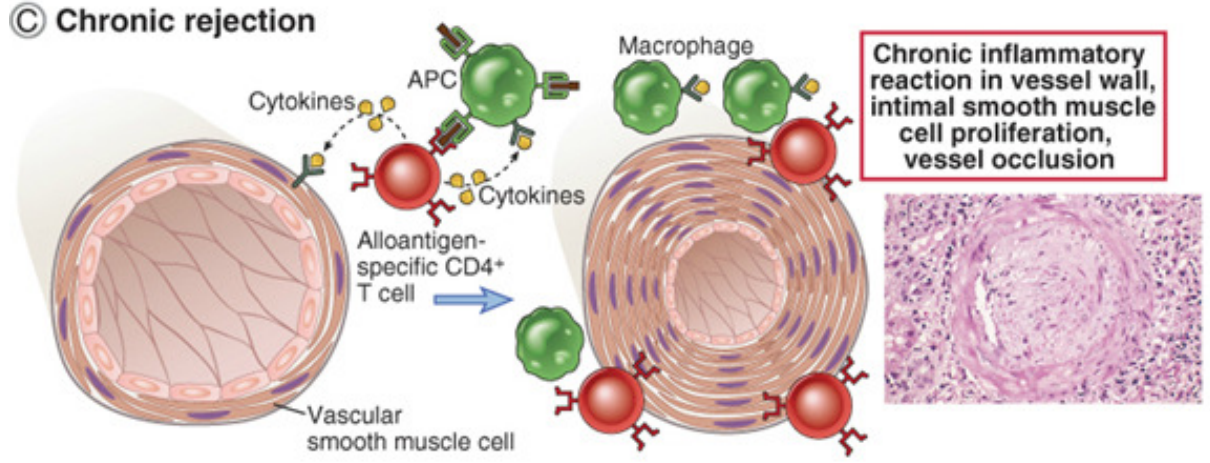
kovalent olarak bağlanır ve hümmoral rejeksiyonla iliğkili kompleman aktivasyonu için bir belirteçtir 58.

**Resim:4 Akut rejeksiyon**



### **KRONİK REJEKSİYON (KRONİK ALLOGREFT NEFROPATİSİ)**

Kronik rejeksiyon, uzun dönemdeki greft fonksiyon bozuklukları için kullanılan genel bir tanımdır. Kronik allogreft nefropatisi terimi kronik rejeksiyon yerine tercih edilen bir terimdir **42**. Kronik rejeksiyon, uzun dönemde oluşan normal organ yapısının kaybı ve fibrozis ile karakterizedir. Arterler, tubüller, interstisyum ve glomerüllerde kronik değişiklikler meydana gelir. Patogenezi karmaşıktır; tekrarlayan belirgin ya da gizli akut rejeksiyon epizodları (allojenik faktörler) ile böbrek vericisi ve alıcısına bağlı immünolojik olmayan etmenler de bu sürece dahil olur. Kronik değişikliklerin çoğu immünolojik aracılı olan ya da olmayan kronik organ hasarının farklı şekillerinden kaynaklanabilir. İmmünolojik nedenler arasında HLA uyumu, geçirilmiş akut rejeksiyon atakları, PRA düzeyi, DSA varlığı, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu ve yetersiz immünsupresyon yer alır. İmmünolojik olmayan faktörlerden nakil zamanındaki iskemik hasar, hipertansiyon, hiperlipidemi, proteinüri, ilaç toksisitesi, nefroskleroz, kısmi obstrüksiyon, reflü ve kronik enfeksiyon, hasta ve verici yaşı, ırk, cinsiyet, grafttaki nefron sayısı sayılabilir. **42,43**. Histopatolojik olarak,

**Resim 5: Kronik rejeksiyon**

interstisyel infiltrasyon ve fibrozis, tubüler atrofi, glomerüloskleroz, bazal membranda membranoproliferatif glomerülo nefrit (MPGN)'ye benzer çift kontur görünümü, damar duvarında kalınlaşma, lümeninde daralma gözlenir. Birçok durumda greft arteriyel oklüzyonları intima düz kas hücrelerinin proliferasyonunun bir sonucu olarak oluşur. Bu olay "greft arteriosklerozisi" olarak isimlendirilir. Greft arteriosklerozisi

Sıklıkla kalp ve böbrek nakillerinde görülür **44**. Vasküler intimada düz kas hücre proliferasyonu organ parankiminin kronik gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunun (delayed type hypersensitivity- DTH) özel bir formunu gösterebilir. Graft alloantijenleri ile aktive olan lenfositler düz kas hücresi büyüme faktörleri salgılamak için makrofajları uyarmaktadır (**Resim 5**) **45, 46**

### 3.7 BÖBREK NAKLİ SONRASI İMMÜNSÜPRESYON

Böbrek nakli sonrası immünsüpresyon tedavisi aşağıdaki 3 şekilde kullanılır.

- 1) İndüksiyon
- 2) İdame
- 3) Rejeksiyon ataklarının tedavisi

Organ nakli sonrasında temel sorun nakledilen organın reddinin önlenmesidir. Tedavi düzenlemesi hemen nakil sonrası yoğun olarak başlayan indüksiyon tedavisi, nakilden sonra verilen idame tedavisi ve organ reddi geliştiğinde rejeksiyonu düzeltme tedavisi olarak üç gruba ayrılır. İmmün rejeksiyonun daha iyi anlaşılmasından sonra lenfosit aktivitesine sensitif modern immünsüpresifler geliştirilmiştir. İmmünsüpresyon özellikle erken posttransplant dönemde sık görülen rejeksiyonda önemlidir. Geç postoperatif dönemde greft adaptasyonu gelişir ve rejeksiyon oranları düşer. Rejeksiyon zaman içinde, profilaktik steroid düzenlemeleri ve kalsinörin dozu düşürülmesi ile azaltılmıştır **47,48** İmmünsüpresyonun düzeyi ile doğru orantılı olan malignite ve enfeksiyon riskini azaltmak için idame tedavisi sırasında ilaçların dozu kontrollü bir şekilde düşürülerek zamanla immünsüpresyon azaltılır. Böbrek nakli sonrası verilecek belirli bir optimal immünsüpresif tedavi şeması yoktur. Hastaya özel olarak seçilen ilaçlar sıkı kontrol altında, yan etkileri ve komplikasyonları dikkate alınarak düzenlenir. Farklı etki mekanizmaları olan farklı gruplardan ilaçların immünsüpresan etkisinin toplanması nedeniyle daha düşük dozda çeşitli kombinasyonlar halinde kullanılabilir. Bu hem ilaç toksisitesini hem de doz bağımlı yan etkilerini azaltır. Günümüzde renal transplantasyon sonrası glukokortikoidler, azatiopirin (AZA), mikofenolat mofetil (MMF), enterik kaplı mikofenolat sodyum, siklosporin A (CsA), takrolimus (FK506, Prograf) everolimus, rapamisin (sirolimus) ve belatasept gibi ilaçların kombinasyonları kullanılmaktadır. **49**

Bütün immünsüpresif ajanların spesifik yan etkileri doz bağımlıdır. İmmünsüpresiflerin non spesifik yan etkileri, yüksek malignensi riski ve başta oportunistik olmak üzere enfeksiyonlardır. Günümüzde immünsüpresif rejimleri sinerjistik etki oluşturarak dozları düşürmek ve yan etkileri azaltmak üzere tasarlanmıştır **50**. Günümüzde kullanılan immünsüpresanların etkisi antijen tanınmasında ve rejeksiyon olayının oluşmasında kilit pozisyonunda bulunan T hücrelerinin antijeni fark etme ve çoğalma, farklılaşma ve T hücre klonlarının oluşumu ve antikör yapımı işlevinin baskı altına alınmasıdır **51,52**.

### **İmmünsüpresif tedavide etki iki şekilde olmaktadır;**

**1-) Non spesifik**

**2-) Spesifik**

**1-) Non spesifik immünsüpresif tedavide**, immün sistemin aktivasyonunu antijene bağlı olmaksızın durdurur. Bu yöntem spesifik olmayıp immün sistemin işlevini, kaskadın her evresinde baskılayıp bozduğu için hastaya enfeksiyonlara ve maligniteye karşı hassas hale getirmektedir. Günümüzde kullanılan non spesifik yöntemler doz ayarlanmalarıyla ve kombine edilerek uygulanır. Günümüzde en sık kullanılan nonspesifik immünsüpresif ilaçlar steroidler, anti timosit globulinlerdir (ATG).

**2-) Spesifik immünsüpresif tedavide** ise spesifik anti-allograft cevabı baskılayan ancak enfeksiyonlara duyarlılığı etkilemeyen tedavi protokolleri ile yapılan immün baskılamadır. Bütün başarılı immünsüpresif protokollerin ortak hedefleri;

- 1 - T hücre aktivasyonunu önlemek.
- 2 - Sitokinlerin yapımına ya da sitokin-reseptör ilişkisiyle aktivasyon ve klonizasyona engel olmak.
- 3- Endotel hücre aktivasyonunu, antijen ekspresyonunu önlemektir.

### **İmmünsüpresif tedavi protokolleri**

Klinikte immünsüpresif tedavi protokolleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

- a) İndüksiyon tedavisi
- b) İdame tedavisi
- c) Anti-rejeksiyon tedavisi

#### **a) İndüksiyon tedavisi:**

Nakil hemen öncesi ve nakil sonrası erken dönemde akut rejeksiyonların en sık görüldüğü aşamada profilaktik yoğun immünsüpresif ilaç yüklemesinin yapıldığı yöntemdir. Güçlü immün baskılamının toksik yan etkileri olacağından indüksiyonun uzun süreli kullanılması mümkün değildir. İndüksiyon ilaç ve kombinasyonlarının seçimi, hastaların ve greftin durumuna göre yapılmaktadır **51**. Genel olarak böbrek nakil merkezlerinin kullandığı indüksiyon tedavisini iki şekilde uygulanır. Bazı merkezler yüksek doz konvansiyonel immünsüpresanları (AZA+prednizolon) tek başına kullanırken, diğerleri T-hücre antijenlerine karşı etki eden antikorlar (ATG) ve düşük doz konvansiyonel immünsüpresanları

kullanır. Ancak optimal indüksiyon tedavisi tartışmalı olarak kalmaktadır. Birçok randomize kontrollü çalışmalar ATG ve konvensiyonel immünsüpresanlardan oluşan kombine tedavinin yalnız başına konvensiyonel tedaviden daha etkili olduğunu göstermektedir. **53, 54, 55, 56**

### **b) İdame tedavisi**

Nakil sonrası erken ve geç dönemde kullanılır. Zamanla güçlü immün baskılamanın gereği ortadan kalkacağından, ilaçların kan konsantrasyonlarının belirli doygunluğa ulaşacağı için sonrasında daha düşük dozlarla ilaç kombinasyonları kullanılarak idame tedavisi uygulanmaktadır. İdame tedavisi uzun dönemde sürekli kullanılacağından, rejeksiyonu önleyen ama az yan etki ve toksisite sağlayan bir yaklaşımdır.

### **c) Anti-rejeksiyon tedavisi**

Rejeksiyon tedavisi de indüksiyon tedavisine benzerdir. Graftı kurtarmak amacıyla kısa sürede yoğun immün baskılama uygulanmaktadır. Rejeksiyonun geri döndürülmesini takiben tekrar idame tedavisine ilaç dozları ayarlanması yapılarak geri dönülmektedir. Böbrek nakli merkezlerinin çoğunda akut rejeksiyon ilk 1 yıl içinde görülür. Birinci yıldan sonra akut rejeksiyon görülme sıklığı çoğu merkez için %10 civarındadır. **57,58**

## **İmmünsüpresif ilaçlar**

### **Kalsinörin inhibitörleri**

Kalsinörin inhibitörleri solid organ (böbrek, karaciğer, kalp, akciğer) naklinde kullanılan immünsüpresif ilaçlardır. Kalsinörin inhibitörleri, böbrek naklinde immünsüpresif tedavinin temel taşı oluşturmaktadır. Bunların kullanıma girmesi ile akut hücresel rejeksiyon sıklığında azalma ve greft sağkalımın da iyileşmeler görülmüştür. İmmün yanıtı seçici olarak baskılamaktadır. Steroidlerden farklı olarak nötrofillerin fagositik fonksiyonlarını baskılamazlar. **52, 59 60 61**. Bu grup içinde CsA ve FK506 yer alır. Kalsinörin inhibitörü ilaçların en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Doza bağlı olarak böbrek kan akımında ve filtrasyon hızında azalma ile geri dönüşümlü böbrek vazokonstriksiyona yol açar. Bu yüzden doza bağlı olarak kreatinin değerlerinde geçici bir yükselme görülür.

### **Anti proliferatif ilaçlar**

Standart immünsüpresifler olarak kabul edilen bir diğer grup ilaç anti proliferatifler olup, tamamlayıcı ilaçlar olarak da adlandırılırlar. Bu grupta temel olarak AZA ve MMF yer alır. Azotiyoprin (İmuran) purin antimetaboliti olup güçlü bir mitotik inhibitördür. DNA sentezini engelleyerek lenfositlerin çoğalmasını ve birçok fonksiyonunu inhibe eder. T hücre ve B hücre çoğalmasını azaltmış olur. AZA'nin en büyük yan etkileri myelosit baskılanması, lökopeni, dermatitis'dir **62**. MMF T ve B hücrelerinin çoğalmasını engellemektedir. Bazen kan düzeylerine bakmaya ihtiyaç duyulabilir **63, 64**. En ciddi yan etkisi gastrointestinal sistem kanaması, diyare, bulantı, kemik iliği toksisitesi ve lökopenidir **62**.

### **Kortikosteroidler (Prednizon, metilprednizolon)**

Kortikosteroidler nakillerde merkezi bir role sahiptirler. Kortikosteroidlerin immünsüpresif etkileri makrofajlar, T hücre, B hücre ve endotel hücrelerini etkileyerek immünsüpresif ve anti inflamuar etki oluştururlar **65**. Organ naklinin öncesi ve sonrasında yüksek doz steroid tedavisi (300-2.500 mg) uygulanır. İndüksiyon sonrası ilk 6 ay da 5-10 mg/gün'e, 1-2 yıl için de 5 mg/gün'e geçilir. Akut hücrel rejeksiyon tedavisinde Pulse tedavisi adlanan 125-1.000 mg/gün olarak 2-3 gün süreyle verilir. Kortikostreoid tedavisinin hipertansiyon, hiperglisemi, osteoporoz, hiperlipidemi, büyüme geriliği gibi pek çok yan etkisi olduğundan, mümkün olan en kısa sürede doz azaltılması gerekmektedir **66, 67**.

### **Poliklonal antikorlar(Anti-timosit globülin,Anti-lenfosit globülin ALG)**

İmmün mekanizmanın elemanlarına karşı oluşturmuş antikorlar, rejeksiyon profilaksisi ve rejeksiyonun geri döndürülmesinde kullanılmaktadır. Dolaşımdaki ve dokudaki lenfositleri seçici olarak azaltırlar. Poliklonal antikorlar, at ya da tavşanların kültüre edilmiş insan lenfoblastları, dalağı ya da timusundan köken alan hücrelerle immünize edilmesiyle üretilmiştir. **52**. Poliklonal antikorların etki mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte T hücre belirteğine karşı yönelmiş sitotoksik antikorlar içerir ATG kullanımı ile uzamış lenfopeniyle karşılaşılabilir ve CD4 alt kümesi uzun yıllar boyunca baskılanmış olarak kalabilir **68,69**. Bu rejimler klinikte 1) steroide dirençli rejeksiyon tedavisinde, 2) yüksek oranda sensitize veya 3 aydan daha kısa bir süre içerisinde immünolojik olarak rejekte olmuş ikinci nakillerin tedavisinde, 3) kadaverik böbrek nakillerinde Rejeksiyon ve indüksiyon tedavisi olarak tedavi 7-10 gün verilir. Ciddi erken ve geç yan etkiler oluşabilir **68, 69**. İlk uygulama sonrasında üşüme, titreme ve eklem ağrıları sık görülmektedir **70**.

### **mTOR (mamalian Target of Rapamune) inhibitörleri**

mTOR, hücre bölünmesi sürecindeki anahtar bir düzenleyici enzimdir. 'TOR' inhibitörleri etki mekanizmaları bu kinazın inhibisyonu ile yakından ilişkili olan benzer iki immünsupresif ilacı içerir **52**.

Sirolimus T hücre proliferasyonunu bloke eder. Ayrıca B hücrelerinin antijen ve sitokinle sağlanan proliferasyon ve farklılaşmasını da engeller **71**.

Nefrotoksik olmayan, rejeksiyon için geniş çaplı antiproliferatif etki gösteren bu ilacın CsA ile sinerjistik olarak çalıştığı ve eş güçte olduğu bulunmuştur **72**. mTOR inhibitörlerinin ana kullanım alanı, idame immünsüpresyon tedavisinde kalsinörin inhibitörüne bağlı nefrositotoksisite ve tümör varlığındadır **73**. Bazı çalışmalar da ise CsA ile birlikte kullanımın da tek başına CsA kullananlardan daha yüksek kreatinin düzeylerine yol açtığı gösterilmiştir **74**.

### **Everolimus (Certican)**

Everolimus, sirolimus gibi mTOR inhibitörlerindedir. Kimyasal yapı olarak sirolimusa benzer makrolid türevidir **75,76**. Everolimus büyüme faktör reseptörüne bağlanarak T ve B hücre çoğalmasını durdurur **77**.

### **Monoklonal antikolar**

#### **Anti-CD52, anti-CD20 monoklonal antikolar (Alemtuzumab, Rituksimab)**

Alemtuzumab T-hücre, B-hücre, monosit/makrofaj ve NK hücre gibi CD34 hücrelerde bulunan membran glikoproteini CD52'ye karşı oluşturulmuş monoklonal antikordur **78**. Calne ve ark. tarafından nakil sonrası hastalarda düşük doz CsA monoterapisi ile kombine olarak rejeksiyona karşı profilaktik olarak indüksiyon tedavisinde kullanılmış, 5 yıllık greft sağkalımında artış bildirilmiştir **79**. Rituksimab anti-CD20 monoklonal antikordur. Antikor ilişkili rejeksiyon ve şiddetli T-hücre ilişkili rejeksiyonda kullanılabilir. Nakil öncesi oluşan alloantikoların baskılanmasını sağlamaktadır **80**.

### **İmmünsupresif İlaçların Kan Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Böbrek nakilli hastalarda uygulanan immünsupresif tedavide yeterli immünsüpresyon ile ilaç toksisitesi arasındaki dengeyi sağlamak tedavinin etkinliği açısından önemlidir. İmmünsupresif tedavinin izlemi ile tedavi edici ve toksik dozajlar belirlenebilir. Özellikle CsA ve FK506'nın kan düzeylerinin tespit edilmesi tedavi açısından gereklidir.

Metabolizmanın her hastada değişiklik göstermesi çok dar terapötik aralıklı olmaları sebebi ile bu iki ilacın kan düzeylerinin ölçülmesi böbrek nakli olan hastanın yönetiminde çok önemlidir. CsA ve FK506 sık kullanılan birçok ilaçla etkileşebilir ve bu nedenle ilaç etkileşimleri yakından takip edilmelidir.

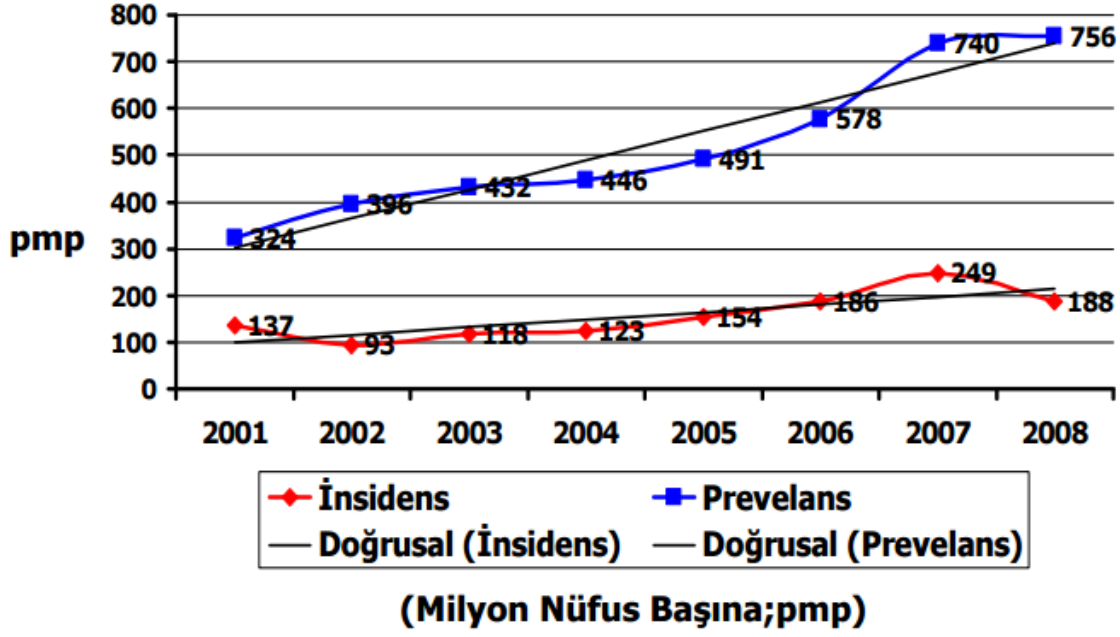
### 3.8 KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Kronik böbrek yetmezliği - fizyolojik dengeyi sağlamak için gerekli olan böbrek fonksiyonlarının kalıcı olarak bozulmasına bağlı gelişen durum olarak tanımlanabilir. Hastalığın sonunda tüm böbrek fonksiyonları yitirildiğinde (Son dönem böbrek yetmezliği) yaşamı devam ettirmek için Renal replasman tedavisi (RRT) gerekmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet kadar yaygın olmasa da böbrek yetmezliği diyaliz ve böbrek nakli zorluğu nedeniyle sağlık alanında ciddi harcamalara neden olmaktadır. Diyalize girmekte olan hastalarda zamanla dejeneratif hastalıklar, yaşla birlikte artan sağlık sorunları diyalize devam edilmesini bile zorlaştırır. Yalnız başına glomerüler filtrasyon oranındaki (GFR) azalma teşhis için yeterli değildir, yanında GFR'deki azalmanın olumsuz etkileri de gerekmektedir. (Tablo 1).

**Tablo:2 Kronik böbrek yetmezliği evreleri**

| Evre | Tanım  | GFR ml/dak/1.73 m <sup>2</sup> ) |
|------|--|----------------------------------|
| 1    | Normal ve ya yükselmiş GFR ile Böbrek hasarı | >90                              |
| 2    | Hafif düşük GFR ile birlikte Böbrek hasarı   | 60-89                            |
| 3a   | Orta derecede düşük GFR                      | 45-60                            |
| 3b   | Orta derecede düşük GFR                      | 30-45                            |
| 4    | Ağır derecede düşük GFR                      | 15-29                            |
| 5    | Son dönem böbrek yetmezliği                  | <15                              |

Tablo 3:Türkiyede RRT gerektiren SDBY sıklığı



Türkiyede ve diğer dünya ülkelerinde RRT gerektiren SDBY sıklığı artmaktadır. (Tablo 2) (81) Hastaların RRT ile iyileşmesi zamanla tedavi masraflarını giderek arttırmaktadır.

SDBY sebeplerini bilmek nefrologlar kadar cerrahlar için de önemlidir. Bazı sebepleri bilerek nakil sonrası oluşabilecek sonuçları önceden tahmin etmek mümkündür. Örneğin Veziko üretral reflü (VUR) hastalığında enfeksiyonun veya fokal segmental glomerulosklerozun transplante böbrekte tekrarı görülebilir.

Ön sırada gelen nedenler arasında glomerulonefrit, Diyabetes Mellitus (DM), polikistik böbrek, hipertansiyon (HT), analjezik nefropatisi, interstisyel nefrit ve bilinmeyen sebeplere bağlıdır. Belirli bir neden bulunamayan SDBY genelde hipertansiyona bağlanmaktadır. Ama bunların çoğu nedeni belirlenmemiş glomerulonefrite bağlıdır. Hastalar genelde hastaneye geç dönemde başvurduğu için böbrekler küçülmüş atrofik görülmektedir. Bu böbreklerden yapılan biyopsiler yeterli bilgi sağlamadığı için 'Etyolojisi bilinmeyen' gruba dahil edilmiştir.

## **SDBY TEDAVİ SEÇENEKLERİ**

Genelde kabul gören yaklaşım tüm SDBY hastalarının hayat kalitesine ve yaşamın uzamasına fayda sağlayacaksa herhangi bir RRT uygulanması önerilmektedir. Farklı ülkelerin ekonomik ve kültürel düzeyleri, donör sayısı, tıbbi yardımın erişilebilirliği hastaların hangi RRT yöntemini seçeceğini belirlemektedir. Bu tedavi seçenekleri aşağıdaki gibi sıralanabilir.

1. Hemodiyaliz
2. Periton diyalizi
3. Böbrek nakli

Bu çalışmada SDBY tedavisinde altın standart yöntem olan böbrek nakli ele alındı.

### **3.9 BÖBREK NAKLİ**

#### **3.9.1 ORGAN TEMİNİ VE TAŞINMASI**

Kronik böbrek hastalığı dünya ülkelerinde olduğu gibi bizim ülkemizde de önemli sağlık problemidir. Böbrek fonksiyonları vücut ihtiyacını karşılayamayacak belli bir düzeye indiğinde, hastalar yaşamlarını sürdürmek için diyaliz veya böbrek nakline ihtiyaç duyarlar. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye genelinde 2016 yılında 2639 canlı donörden, 783 kadaverik donörden toplamda 3422 böbrek nakli yapılmıştır. Halen 60.000'e yakın kişi diyaliz almaktadır.

Her yıl gerçekleştirilen böbrek nakli sayısı artmasına rağmen, bekleme listesindeki hasta sayısı da artış göstermektedir.

Nakil için böbrek iki farklı vericiden: canlı verici veya kadavra vericiden sağlanmaktadır. Biz çalışmamızda sadece kadavra vericili nakille ilgili verileri değerlendirdik.

Ülkemizde kadavra vericiden organ temini beyin ölümü gerçekleşmiş kalp atımlı vericilerden sağlanmaktadır. Ne yazık ki organ bağış sayıları ülkemizde yeterli değildir. Organ nakli konusunda tıbbi gelişmeler ne kadar ileri düzeyde olursa olsun, nakledilecek organ temininde yetersizlik sağlık hizmetinin durumuna bakılmaksızın hastaların diyaliz ile hayatını idame ettirmesine neden olmaktadır. Beyin ölümü gerçekleşen vericiden organ alınma izni donörün sağlığında yapmış olduğu organ bağış izni veya beyin ölümü sonrası yanında bulunan 1. derece akrabalarının izni ile gerçekleştirilebilmektedir. Nakil için

kullanılacak organların durumu tıbbi olarak yapılan değerlendirme veya onay verilen organların durumuna göre belirlenmektedir.

Kadavra vericili böbrek nakli süreci aşamalı olarak gerçekleştirilir. Bizim kliniğimizde organ temini kendi ekibimizce ve ya diğer böbrek nakil ekiplerin yaptığı ameliyatlardan sonrası temin edilmektedir. Alınan allograft özel solüsyonlar ile perfüze edilerek +4 derecede steril olarak paketlenip nakil için taşınarak alıcı merkezlerine götürülmektedir. Euro-Collins, Ross-Marshall, Wisconsin Üniversitesi (UW), Celsior ve Kyoto solüsyonları yaygın olarak kullanılan perfüzyon sıvılarıdır. Her bir solüsyonun yapısı ve içeriği farklı olmakla beraber, hepsinin de amacı aynıdır; hücre ödemi önlemek, iskemiye bağlı oluşacak hücre harabiyetini geciktirmek ve soğuk iskemi süresi boyunca hücre içi ve hücre dışı elektrolit , pH dengesini korumaya çalışmaktır. Kliniğimizde de yaygın olarak kullanılan Wisconsin Üniversitesi (UW) Solüsyonu: Karaciğer, böbrek ve pankreas gibi çoklu organ çıkarımları için geliştirilmiştir. Solüsyonun osmolalitesi 320 mmol/k, oda ısısında pH'sı 7,4 olup, potasyum 135 mmol/L, sodyum 35 mmol/L magnezyum 5 mmol/l olup, ayrıca allopurinol, glutathion, insulin ve dexamethason, bactrim gibi koruyucu maddeleri içermektedir.

Nakledilmek amacıyla çıkartılan organların, başka bir yerdeki alıcıya ulaştırılincaya kadar emin ve güvenli bir şekilde korunması gerekmektedir. Kabul edilebilir koruma süreleri, organlara göre değişiklik göstermekle birlikte soğuk iskemi süresinin kısa tutulması her organ için önem taşımaktadır.

Hipotermik koruma genellikle iki şekilde sağlanır; Basit hipotermik koruma ve sürekli hipotermik perfüzyon şeklinde yapılır. Basit hipotermik koruma, en yaygın olarak kullanılan ve tercih edilen yöntemdir. Basit hipotermik korumada, çıkartılan organ soğuk koruyucu solüsyonla (+4 °C) damardan yıkanır ve steril bir naylon torbaya yerleştirilir. Bu steril torba, içinde kırılmış buz parçacıkları bulunan ikinci bir steril torbanın içine konulur. Bu yöntemin en önemli üstünlüğü basit, taşınmasının kolay ve ucuz olmasıdır.

Hipotermik korumanın ikinci şekli ise, 1967 yılında Benzer'in geliştirdiği "prezervasyon makinesidir". Bu makine içine yerleştirilen organdan, damarları aracılığıyla belirli bir basınçla sürekli perfüzyon solüsyonu geçirilmektedir. Basit hipotermik koruma ile saklanan böbreklerin nakil sonrası yaklaşık %25-30'u geç fonksiyon gösterirken perfüzyon makinesi ile saklanan böbreklerin % 10'dan azında gecikmiş graft fonksiyonu oluşturduğu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. (82). Her geçen yıl organ nakli bekleyen hasta sayısının

sürekli artması, elde edilen daha az sayıdaki organların daha dikkatle ve uzun süre korunmasının önemini arttırmıştır. Basit, kolay ve ucuz olması nedeniyle, basit hipotermik koruma hala en yaygın olarak kullanılan organ koruma yöntemidir. Koruyucu solüsyonlar içine eklenen katkı maddeleri de organların daha uzun süre ve hasar görmeden saklanması sağlamaktadır.

### **3.9.2 DOKU TIPLENDİRİLMESİ**

#### **ABO GRUP UYUMU**

- Alıcı kan grubu A ise verici kan grubu A veya 0,
- Alıcı kan grubu B ise, verici kan grubu B veya 0,
- Alıcı kan grubu 0 ise verici kan grubu 0,
- Alıcı kan grubu AB ise verici kan grubu A, B, AB veya 0 olabilmektedir.

AB kan grubu olan alıcılar, diğer tüm kan gruplarından böbrek alabildiği için eşleştirilmesi en kolay kan grubudur. 0 kan grubu ise sadece 0 kan grubundan böbrek alabildiği için eşleştirilmesi en zor olan kan grubudur

#### **HLA DOKU TIPLENDİRİLMESİ**

İnsan lökosit antijenleri (HLA) uyum için yapılan kan grubundan sonraki ikinci testtir. HLA doku tiplendirilmesi olarak adlandırılır. HLA Antijenler vücudun tüm çekirdekli hücrelerinde bulunan ve her bir bireyi kendine has benzersiz olarak ayıran antijenlerdir. HLA doku tipi ebeveynlerden genetik yolla alınmıştır. Hem alıcılar hem de verici için HLA doku tiplendirilmesi yapılmaktadır. Verici ile ilgili HLA doku tipi tayini ve immünolojik testler vericiden alınan kan örnekleri, mezenterik lenf nodları, ve dalak dokusundan bakılmaktadır. Alıcı ve verici arasında doku uyumu ne kadar iyi olursa uzun vadede böbrek survisi o kadar uzun olmaktadır. Fakat doku uyumsuz böbrek nakli de kabul edilebilir böbrek sürvisi sağlamaktadır.

### **3.9.3 ORGAN ÇIKARILMASI VE HASTA SEÇİMİ**

Nefrektomi kadavra vericilerde çoğu zaman çoklu organ alımı şeklinde olması nedeni ile açık cerrahi yöntemle yapılırken canlı vericilerde hasta isteği, tıpsal değerlendirme ve merkez deneyimine göre açık cerrahi teknik, laparoskopik cerrahi teknik, tek keşiden laparoskopik cerrahi (SİLS) veya robotik cerrahi teknik ile yapılabilmektedir.

### 3.9.4 NAKİL AMELİYATI

Böbrek nakli genel anestezi altında supin pozisyonda yapılmakta ve işlem ortalama 2-4 saat arasında sürmektedir. Böbrek nakli heterotopik bir ameliyattır. Böbrek allograftı karın alt bölüm eekstraperitoneal olaral iliak çukura yerleştirilir. Genelde sağ böbrek sol iliak çukura sol böbrek sağ iliak çukura nakil edilir.

Hasta ameliyat masasına alındıktan sonra supin pozisyonda yatırılır. Cerrahi ekip böbreğin hangi taraf olduğuna göre alıcının sağ ve ya sol inguinal bölgesine eğik kesi yaparak ekstraperitoneal yaklaşımla iliak çukura ulaşp eksternal iliak arter ve veni nakil için ortaya koyar. Bu sırada peritonun açılmamasına dikkat edilir, inguinal kanal içeriği korunur ve inferior epigastrik damarlar mümkün oldukça korunur.

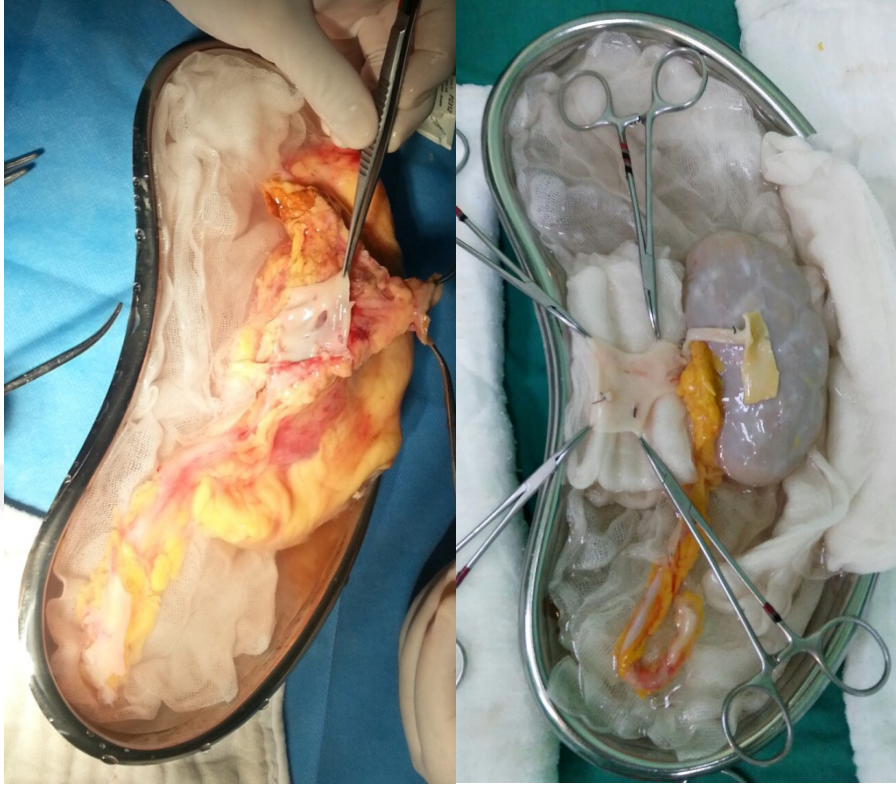
Aynı anda böbrek soğuk steril saklanma koşullarından çıkarılarak Back table'da nakil için hazırlanmaktadır. Genelde kadavradan alınan böbrek graftı perinefritik yağ dokusu ve Gerato fasyası, renal arter üzerinde mümkünse aort patchi, renal ven üzerinde ise inferior vena cava patchi ve mümkün olan en fazla uzunlukta üreter ile birlikte çıkarılır. Back table'da perirenal adipoz doku temizlenir, renal arter, ven ve üreter ortaya konur (**Resim 6**).

Graft nakil için hazır olduğu zaman alıcı masasına getirilir. dır. Anastomoz sonrası böbrek kanlanması ve hemostazı yapılır. Üreter ile mesane arasında anastomoz submukozal tünel oluşturularak antireflü mekanizmalı (Lich-Gregoir tekniği) üreteroneosistostomi yapılarak gerçekleştirilir. Bu anastomozun yapım aşamasında renal pelvis ile mesane arasına 16 cm, 4.8 Fr Double J kateter cerrahi ekip tercihine göre kullanılabilir. Bazı merkezlerde damar anastomozları için eksternal iliak ven internal iliak arter kullanılır. (**Resim 7**)

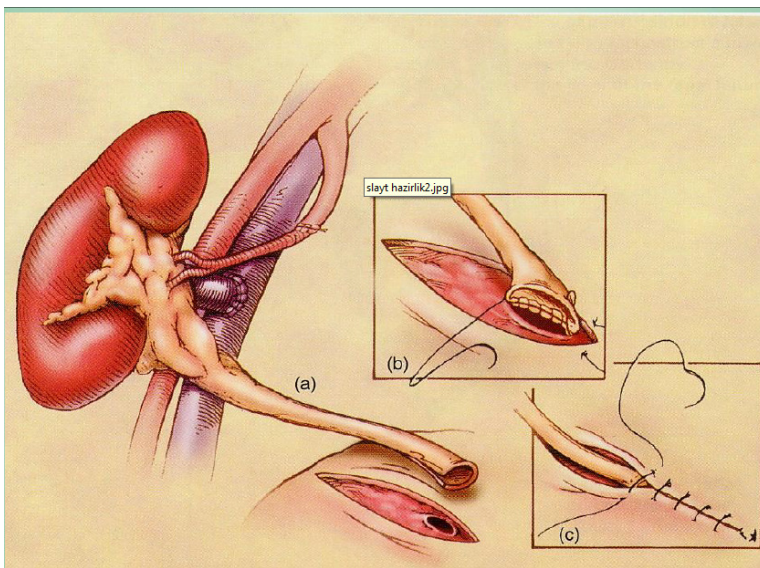
### 3.9.5 BÖBREK NAKLİ SONRASI KOMPLİKASYONLAR

Nakil sonrası komplikasyonlar ilk 3 ayda gelişen erken postoperatif ve 3 aydan sonra gelişen geç dönem komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Tekrarlayan nakillerde özellikle 3 ve fazla sayıda komplikasyon oranları artmaktadır.

**Resim 6: Back table'da böbreğin hazırlanması**



**Resim 7: İnternal iliak arter ile uç-uca anastomoz**



## ERKEN POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR

- a) Cerrahi komplikasyonlar
- b) Vasküler komplikasyonlar
- c) Ürolojik komplikasyonlar
- d) Lenfösel
- e) Enfeksiyon
- f) Akut gastrointestinal komplikasyonlar

**a) Cerrahi komplikasyonlar** yara ile ilgili komplikasyonlar ve kanamadır. Yara komplikasyonları genellikle ek hastalıkları olan, kilolu, DM gibi predispozan faktörler varlığında risk oluşturmaktadır. Yara enfeksiyonları yüzeysel dokuları ve derin dokuları etkileyebilmektedir.

Kanama hemodinamik instabilite, taşikardi, hipotansiyon, huzursuzluk, ciltte solukluk, soğukluk ve idrar çıkışının azalması ile karakterizedir. Abondan kanamalar fizik muayene ile tesbit edilebise de kesin tanı için çoğu zaman USG ve ya kesitsel inceleme ile teşhis konulmaktadır. Büyük hematomlar böbreğe bası yaparak kanlanmasını etkileyip cerrahi girişim gerektirebilmektedir. Küçük kanamalar genellikle konservatif takiple düzelmektedir.

**b) Vasküler komplikasyonlar** akut renal ven trombozu, akut renal arter trombozu, aterosklerotik plaklara bağlı erken arteriyel anastomoz darlığı gibi komplikasyonları içerir.

-Akut renal arter trombozu genelde ilk 24 saatte görülen bir komplikasyon olup tüm nakillerin %1'de görülür. Cerrahi teknik sorunları, aterosklerotik damarların olması, küçük alıcılara büyük böbrek nakli (gergin damarlar) sonucunda ortaya çıkar. İdrar çıkışı azalır veya tamamen durur. Doppler USG'de arteriyel akımın azalması veya olmaması, yükselmiş RI görülür. Genellikle erken cerrahi tedavi gerektirir. Anastomoz bozulması, renanastomoz yapılması gerekmektedir.

-Akut renal ven trombozu erken postoperatif dönemde (24-48 saat) görülür. İdrar renginde koyulaşma, kanlı idrar, idrar miktarının azalması veya idrar yokluğu, aynı

taraf bacakta şişme ile karakterizedir. Hiperkoagulabilite, gergin damarlar olması, vaskülit, immünolojik hastalık öyküsü, geçirilmiş trombotik hastalıklar neden olabilmektedir. Pulmoner emboli ve derin ven trombozu araştırılmalı ekarte edilmelidir. Cerrahi tedavi gerektirir. Tedavide anastomoz bozulması trombektomi reanastomoz yapmak gerekir.

**c) Ürolojik komplikasyonların** %4-%8 oranında görülür, mortalitesi çok düşüktür. **83,84** en önemlisi idrar kaçağı, ürinomlar ve üreter obstrüksiyonlardır. Ameliyattan birkaç gün sonra veya haftalar sonra görülebilmektedir. Klinikte idrar çıkışında azalma, kreatinin değerinde yükselme, karında ağrı, şişlik, skrotumda veya labiumda ödemle kendini gösterebilir. Tedavide asendan veya desendan yaklaşımla Double J stent yerleştirilmesi ile komplet olmayan idrar fistüllerin tamamına yakını düzelmeye gösterirken komplet ayrışmalarda cerrahi müdahale gerekebilmektedir.

Üreter obstrüksiyonları genelde nakilden sonra ilk 6 ay içinde gelişir. Üreteroneostomi darlığı skar dokusuna, iskemiye, rejeksiyona bağlı olarak gelişebilmektedir. Batın içi yapışıklıklar, ureterin kink yapması, üreter kalkül, dışarıdan bası da üreter darlığına neden olabilmektedir. Klinikte serum kreatinin değerinde yükselme, idrar çıkışında azalma, pelvikaliksiyel yapıda genişleme ile karakterizedir. Daralan üreter segmentinin balon dilatasyonu, lümen içi patolojilerin giderilmesi veya cerrahi olarak neostomi anastomozunu yenilenmesi veya alıcının nativ üreteri ile üreteroüreterostomi ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır.

**d) Lenfösel** genellikle ameliyat bölgesinde şişlik şeklinde görülür. Aynı taraf bacakta şişlik, yaradan berrak akıntı, basıya bağlı böbrek fonksiyonlarında bozulma ile kendini gösterir, tanı nakil bölgesinin USG veya bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmesi ile konur. Perkutan drenaj gibi minimal invaziv yöntemle tedavi edilir. İnatçı lenföselde lojun alkol veya diğer sklerotik ajanlar ile yıkanarak skleroterapi yapılması veya açık veya laparoskopik cerrahi ile fenestrasyonla açıklığın peritoneum açılması ile tedavi yapılabilir.

**e) Enfeksiyonlar** ameliyat sonrası ilk haftada gelişir, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, TBC, candida enfeksiyonları, oportunistik enfeksiyonlar (sitomegalovirus, HSV, VZV, EBV, BK virüsü) olarak gösterilebilir. Tedavide uygun antibiyotikler önerilmektedir.

*f) Akut gastrointestinal komplikasyonlar;* en sık kortikosteroidlere bağılı ülser ve kanama görülür. Daha az sıklıkla stress ülserleri ve perforasyon görülebilmektedir. Akut pankreatit, kolanjit ve hepatit de nadir olarak görülebilmektedir.

## GEÇ POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR

- a) *Renal arter stenozu* nakilden sonraki 1 yıl içerisinde gelişir. Stenos anastomoz proksimalinde, anastomozda ve anastomoz distalinde olabilir. Darlıkların yarısından çoğu anastomozda oluşmaktadır. Tedaviye dirençli hipertansiyon, Doppler USG’de artmış akım hızı ve stenotik segment, graft disfonksiyonu görülebilir.
- b) *Biyopsi sonrası arteriovenöz fistüller* genelde insidental saptanır ve önemli graft disfonksiyonu yapmaz. Bazen büyük fistüller hematüriye neden olur, psödoanevrizmalar oluşturabilir. Küçük psödoanevrizmalar kendiliğinden tromboze olurken, boyutların progressif büyümesi embolizasyon gerektirebilmektedir.
- c) *Urolitiazis*
- d) *Neoplazmlar* uzun süreli immunsupresan tedaviye bağılı böbrek nakli yapılmış hastalarda Kaposi ve nakil sonrası lenfoproliferatif hastalıklarda risk daha fazla olmak üzere kanser gelişim riski artmıştır.
- e) *Kemik mineral metabolizması bozuklukları.*
- f) *Abdominal herniler* ve.s.
- g) *Kronik transplant nefropatisi*-Böbrek transplantasyonundan sonra geç dönem komplikasyonu olup, immunolojik ve nonimmunolojik nedenlere bağılıdır. Graft bu olaylardan zaman içinde ve yavaş olarak etkilenerek fonksiyonunu kaybetmektedir. Kronik parankimal böbrek hastalığı gibi davranır. Geri dönüşümlü değildir, nedene bağılı olarak progresyonu yavaşlatılabilir. Zaman içinde SDBY neden olur. İmmun nedenlere bağılı geliştiğinde “kronik rejeksiyon” olarak tanımlanır.

#### 4. MATERYAL METOD

Çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Transplantasyon Ünitesi'nde Ocak 2006 -Ocak 2016 tarihleri arasında kadavra vericiden böbrek nakli yapılan 134 hastanın bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tüm klinik ve laboratuvar bulguları, ameliyat öncesi ve sonrası bilgileri, radyoloji görüntüleme sonuçları hastanemiz rakamsal kayıt sisteminden, hasta epikrizlerinden, hasta takip dosyalarından ve nakil öncesi hasta hazırlık formlarından elde edildi. Hastaların güncel sağlık durumu bilgileri ise Transplantasyon Polikliniği hasta takip dosyaları ve eksik kalan bilgiler alıcılara telefon ile ulaşılarak tamamlandı. Böbrek alıcısında yaş, cinsiyet, nakil sonrası erken dönem renal parankim resistif indeks değeri, erken dönem hipotansiyon varlığı, vücut kitle indeksi, kan grubu, doku uyumu, yatış süresi, nakil öncesi diyaliz süresi, gecikmiş böbrek fonksiyonu varlığı, çıkış kreatinin değeri, hastanın güncel kreatinin değeri, greft sağkalımı, hasta sağkalımı bilgileri, kadavra verici ise yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kreatinin değeri, soğuk iskemi süresi, renal arter sayısı, ölüm nedeni gibi veriler değerlendirmeye alındı. Sekiz hasta fonksiyone böbrek ile yandaş hastalıklara bağlı eks olması nedeni ile çalışma dışına alındı. Çalışmada değerlendirmeye alınan ana kriterlerden olan renal parankim resistif indeks verilerine 7 hastada ulaşılamaması nedeni ile bu hastalar da çalışma dışına alındı. Çalışmamızda tüm verilerin değerlendirilmesi toplam 119 hasta üzerinden yapıldı.

Çalışmaya alınan kadavra vericili böbrek nakillerinin tamamı aynı ekip tarafından gerçekleştirilmiştir. Cerrahi teknik olarak değerlendirildiğinde böbrek nakillerinin tamamı ekstraperitoneal, heterotopik olarak iliak fossaya nakledildi. Arter anastomozu renal arter ile eksternal iliak arter arasında uç-yan, ven anastomozu renal ven ile eksternal iliak ven arasında gerçekleştirildi. Sağ böbreklerin kullanımında renal ven inferior vena cava kullanılarak tubuler şekilde uzatma yapıldıktan sonra anastomozu edilmiştir. Üreter anastomozu ise submukozal anti-reflü mekanizması oluşturacak şekilde Lich-Gregoir tekniği kullanılarak üreteroneosistostomi şeklinde yapılmıştır. Ünitimizde nakil yapılan tüm hastalar için ameliyat sonrası 24-48 saat içinde Radyodiagnostik Anabilim Dalı USG Biriminde Renkli Doppler USG rutin olarak yapılmıştır. Doppler USG değerlendirilmesinde rutin olarak renal arter ven açıklığı, anastomozların değerlendirilmesi, intra parankimal resistif indeks ölçümü ve peri renal koleksiyon açısından değerlendirme yapılmıştır. RI değerlerinin yüksek olmasıyla birlikte klinik olarak grafitin fonksiyone olma süresinde gecikme varlığında alıcının takip süresinde Doppler USG ile ek değerlendirmeler yapılmıştır. Çalışmamızda nakil sonrası erken dönemde alıcılarda ölçülen RI değeri ve nakil sonrası erken dönem greft fonksiyone etme

süresi iki önemli kriter olarak belirlenip bu iki kriter üzerinde yukarıda tanımlanan alıcı ve vericiye ait faktörlerin etkisi araştırılmıştır. Böbrek uzun dönem sağ kalım üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Doppler USG’de nakledilen böbrekte üst orta ve alt parankimal RI değerleri ölçülerek en yüksek değer alıcı için RI değeri olarak tanımlanmıştır.

$$\text{Rezistif İndeks(RI)} = \frac{\text{Tepe sistolik akım} - \text{En düşük sistolik akım}}{\text{Tepe sistolik akım}}$$

Literatürde normal Rİ değeri için tam bir sınır aralığı kabul edilmemekle birlikte bazı çalışmalarda 0.60 normal değer, 0.70 üst sınır olarak kabul edilirken, bir başka kaynakta 0.75 üstündeki değerler yüksek değer olarak kabul edilmiştir. Normal aralığı 0.47-0.70 veya 0.55-0.80 olarak belirten kaynaklar da bulunmaktadır. **85**. Biz çalışmamızda RI değeri için 0.80 altını normal 0.80 ve üzerini ise yüksek değer olarak kabul ettik.

Nakil sonrası ilk hafta içinde nakledilen böbreğin fonksiyone olmamasına bağlı alıcıda diyaliz ihtiyacının olması “alıcıda gecikmiş böbrek fonksiyonu” (AGBF) olarak tanımlanmıştır.

Nakil sonrası ilk 48 saate alıcıda ardışık 6 saat veya daha fazla süre sistolik kan basıncının <90 mm Hg altında ölçülen hastalar ise “hipotansif alıcı” olarak kabul edildi. Vücut kitle indeksi kilo(kg)/boy(m)<sup>2</sup>, yatış süresi (gün), nakil öncesi diyaliz süresi (ay) olarak tanımlanmıştır. Çıkış kreatinin değeri hasta taburcu olmadan önce ölçülen son değer, güncel kreatinin değeri alıcıda Mart-Haziran 2017 tarihleri arasında poliklinik kontrolünde ölçülen değer olarak tanımlanmış olup mg/dl birimindedir. Greft ve hasta sağkalım bilgisi ise Haziran 2017 takip verileri dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Doku uyumu alıcı ve verici arasında HLA Sınıf I (A,B) ve HLA Sınıf II (DR) allel gen uyumuna göre hesaplanmıştır.

Verici kreatinin değeri organ çıkarımı yapılmadan önce vericide ölçülen son kreatinin değeri (mg/dl), soğuk iskemi süresi organın buz kutusu içinde bekleme süresi (saat) olarak tanımlanmıştır. Verici ölüm sebebi ise travmaya bağlı veya travma dışı ölüm sebebi olacak şekilde iki sınıfa ayrılarak tanımlanmıştır. Tüm veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21 programı ile kodlandı. Sayısal bilgilerin istatistik önemi SPSS 21

programı ile değerlendirildi. 0.05 ve altı değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulunun 2017/654 sayılı onayına uygun olarak yürütülmüştür

## 5 BULGULAR

119 alıcının 50'si erkek (%42) 69'u kadındı (%58). Hastaların yaşı 3 ile 64 yaş arasında olup ortalama yaş  $39 \pm 12,32$  yıl olarak hesaplandı. Erkek alıcılar 3 ile 64 yaş arasında olup ortalama yaş  $38,32 \pm 13,07$  yıl, kadın alıcılar 12 ile 60 yaş arasında olup ortalama yaş  $39,59 \pm 11,82$  yıl hesaplandı. Yatış süresi 8 ile 143 gün arasında olup ortalama yatış süresi  $27 \pm 26,20$  gün olarak hesaplandı.

Bu hastalardan 1'inde acil nakil olduğu için HLA uyumu bakılmaksızın nakil gerçekleştirilmiştir. Alıcılarda tek uyum 26 (%21,8), 2 uyum 37 (%31,1), 3 uyum 39 (%32,8), 4 uyum 13 (%10,9), 5 uyum 1 (%0,8) ve 6 uyum 2 (%1,7) alıcıda mevcuttu.

Üç (%2,5) hasta 0 Rh(-) kan grubuna, 34 (%28,6) hasta 0 Rh(+), 8 (%6,7) hasta A Rh(-), 41 (%34,5) hasta A Rh(+), 1 (%0,8) hasta B Rh(-), 18 (%15,1) hasta B Rh(+), 2 (%1,7) hasta AB Rh(-), 12 (%10,1) hasta AB Rh(+) kan grubuna sahipti.

Hastaların diyalize girme süreleri 4 ile 336 ay arasında değişmektedir. Ortalama  $109,11 \pm 60,54$  ay hesaplandı.

Alıcıların 21'i (%17,6) zayıf (VKİ <18,5), 68'i normal kiloda (VKİ 18,5-25), 26'sı hafif şişman (VKİ 25-30), 4'ü obez (VKİ >30) olarak değerlendirildi.

Yetmiş dört hastada (%62,2) nakil sonrası AGBF ortaya çıkarken, 45 (%37,8) hastada nakil sonrası erken dönemde graft fonksiyon görmeye başlamıştır. Yetmiş yedi hastanın (%64,7) Rİ değeri 0,80 altında normal olarak ölçülürken 42 hastada (%35,3) Rİ değeri 0,80 üstünde yüksek olarak ölçülmüştür. On dört hasta (%11,8) nakil sonrası hipotansif alıcı olarak değerlendirilirken, 105 hasta (%88,2) nakil sonrası kan basıncı normal veya yüksek değerlerde seyretmiştir.

Alıcıların 74'ünde (%62,2) hastaneden çıkış kreatinin değeri normal, 45'inde (%37,8) yüksek değerde saptandı.

Toplam 101 vericiden 119 böbrek nakli yapılmış olup 83 vericiden tek böbrek, 18 vericiden çift böbrek nakli gerçekleştirilmiştir. Vericilerin 65'i erkek, (%65) 36'ı kadın

(%36) idi. Verici kreatinin değerleri incelendiği zaman 81 graftın (%68,1) kreatinin düzeyi normal sınırlarda, 38 graftın (%31,9) ise normalden yüksek olduğu saptandı. Böbrek soğuk iskemi süresi ortalama  $17,12\pm 4,87$  saat idi. Doksan dokuz hastada (%83,2) soğuk iskemi süresi 12 saatten daha uzun olduğu görüldü. Böbreklerin 93'nde (%78,2) tek arter görülürken, 26 böbrekte (%21,8) oklu arter görüldü. Ölüm sebebi olarak incelendiğinde 54 vericinin (%53,5) lm sebebi travma dışı nedenlerle, 47 vericinin (%46,5) ise travmaya bağlı nedenlerle ölmüş olduğu görüldü. Cinsiyetler arası yapılan nakil çeşitliliği açısından değerlendirildiğinde 22 nakil kadından-kadına (%18,5), 18 nakil kadından-erkeğe (%15,1), 47 nakil erkekten-kadına (%39,5) ve 32 nakil erkekten-erkeğe (%26,9) yapıldığı görüldü.

Graft sürvisi açısından değerlendirildiği zaman 106 hastada (%89,1) graft fonksiyone iken 13 hastada (%10,9) graft nonfonksiyone olarak saptandı. Takip süresi 6 ay ile 126 ay arasında değismekte olup ortalama  $63,01\pm 37,51$  ay olarak hesaplanmıştır.

Yüksek ve normal RI değerlerine göre alıcıların sınıflandırılması sonrası RI değeri üzerinde etkili alıcı ile vericiye ait faktörlerin ve aynı zamanda RI değerine göre klinikte çıkarılacak kazanımların değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamızda RI değeri yüksek olan hastaların ortalama yaşı  $44\pm 12$  yıl RI değeri normal olan hastaların ortalama yaşı  $36\pm 11$  yıl olarak görüldü. Yapılan istatistiksel analizde RI değeri normal grupta alıcı yaşı da anlamlı oranda düşük saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Bu daha geç alıcılarda ek hastalıkların ve aterosklerotik damar sorunlarının az olması ile açıklanabilmektedir. Başka bir Şekilde ifade edersek bizim çalışmada 36 yaş ve altında olan alıcıların postop RI değerleri anlamlı olarak normal görülmektedir.

Çalışmamızda RI değeri yüksek olan hastaların ortanca yatış süresi  $30\pm 27,89$  gün olarak görülürken, RI değeri normal hastalarda bu süre  $22\pm 15,69$  gün olarak görüldü. RI değeri normal hastaların yatış süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu görüldü ( $p=0,001$ ).

RI değeri yüksek olan hastalarda ortalama çıkış kreatinin değeri  $1,60\pm 0,88$  mg/dl görülürken, RI değeri normal olan hastalarda  $1,25\pm 0,65$  mg/dl olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,017$ ). **Tablo 4**

**Tablo 4. RI değerleri ile analizler**

| Paramerteler    | RI değeri | Sayı | Ortalama | Std. Sapma | P değeri |
|-----------------|-----------|------|----------|------------|----------|
| Alıcı yaşı      | 0,80 üstü | 42   | 44,33    | 12,472     | <0,001   |
|                 | 0,80 altı | 77   | 36,18    | 11,319     |          |
| Yatış süresi    | 0,80 üstü | 42   | 46,36    | 32,731     | 0,001    |
|                 | 0,80 altı | 77   | 29,71    | 19,715     |          |
| Çıkış Kreatinin | 0,80 üstü | 42   | 1,6000   | ,88428     | 0,01     |
|                 | 0,80 altı | 77   | 1,2573   | ,65004     |          |

RI değerine göre yaptığımız diğer değerlendirmelerde alıcı cinsiyeti ile ( $p=0,360$ ), ABO kan grupları ( $p=0,122$ ) ve Rezus antijeni ile ( $p=0,288$ ), doku uyum sayısı ile ( $p=0,385$ ), alıcı VKİ ile ( $p=0,280$ ), verici VKİ ile ( $p=0,416$ ), verici cinsiyeti ile ( $p=0,445$ ) ve nakil öncesi verici kreatinin değeri ile ( $p=0,160$ ) istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Graftın tek veya multiple arterinin olması RI değerlerini anlamlı olarak etkilememektedir ( $p=0,397$ ). Vericinin travma veya travma dışı ölüm nedeni RI değerlerini anlamlı olarak etkilemediği görüldü ( $p=0,288$ ). Cinsiyetler arası yapılan nakillerde de RI değerinde anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,062$ ).

Ameliyat sonrası erken dönemde hipotansiyonun böbrek kanlanması zayıflık oluşturması ile birlikte akut tubüler nekroz riskini arttıran ve aynı zamanda RI değerinde yükselme yapan bir etmen olduğu bilinmesine karşın çalışmamızda hipotansif alıcılar ile RI değerleri yüksek alıcılar arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç çıkmamıştır ( $p=0,248$ )

RI değeri 0,80'in altında normal olarak ölçülen alıcı grubunda AGBF gelişme riski RI değeri yüksek gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=.005$ ) Bu durum klinik olarak böbreğin erken dönemde fonksiyon göreceğ olmasının bilinmesi ve idame immunsupressif tedavi planlamasının yapılması açısından önemi bulunmaktadır. **Tablo**

**Tablo 5. RI değeri ile diğer verilerin karşılaştırılması**

| <b>RI değeri</b> | <b>AGBF</b>            |          | <b>Total</b> | <b>P değeri</b> |
|------------------|------------------------|----------|--------------|-----------------|
|                  | VAR                    | YOK      |              |                 |
| Normal           | 55                     | 22       | 77           | 0,005           |
| Yüksek           | 19                     | 23       | 42           |                 |
| <b>RI değeri</b> | <b>Çıkış kreatinin</b> |          | <b>Total</b> | <b>P değeri</b> |
|                  | Normal                 | Yüksek   |              |                 |
| Normal           | 54                     | 23       | 77           | 0,01            |
| Yüksek           | 20                     | 22       | 42           |                 |
| <b>RI değeri</b> | <b>İskemi süresi</b>   |          | <b>Total</b> | <b>P değeri</b> |
|                  | <12 saat               | >12 saat |              |                 |
| Normal           | 17                     | 60       | 77           | 0,03            |
| Yüksek           | 3                      | 39       | 42           |                 |

RI değeri yüksek olan hastalar için yapılmış olan Doppler US sayısı normal RI değerlerine sahip hastalardan istatistiksel olarak fazla görülmüştür. Bu sonuç RI değerleri yüksek olan hastalarda serum kreatinin değerleri daha geç düşüş göstermesi nedeni ile klinik takipte alıcıya kontrol amaçlı çekilen Doppler USG sayısının daha fazla olmasına neden olmuştur.

RI değeri yüksek alıcılarda klinikte AGBF olma olasılığı açısından bakıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı bir değerle karşılaşmasak da AGBF görülen alıcılarda yüksek RI değerine paralel olarak yapılan doppler USG sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. **Tablo 6**

**Tablo 6. Doppler USG sayısının değerlendirilmesi.**

| Parametre    | Doppler USG sayısı |    |    |   |   |   |   |   | Total | P değeri |
|--------------|--------------------|----|----|---|---|---|---|---|-------|----------|
|              | 1                  | 2  | 3  | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |       |          |
| Rİ 0,80 altı | 30                 | 28 | 9  | 4 | 3 | 2 | 0 | 1 | 77    | 0,04     |
| Rİ 0,80 üstü | 6                  | 11 | 10 | 8 | 3 | 1 | 3 | 0 | 42    |          |
| AGBF yok     | 32                 | 24 | 13 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 74    | <0,001   |
| AGBF var     | 4                  | 15 | 6  | 8 | 5 | 3 | 3 | 1 | 45    |          |

Nakil sonrası erken dönemde Rİ değeri yüksek olarak ölçülen alıcılarda hastaneden çıkış kreatinin değeri RI değeri normal ölçülen alıcılara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır. Bu sonucun böbrek sürvisine doğrudan etkisi gösterilememişse de klinik takipte böbrek nakli yapılmış ve nakil sonrası erken dönemde RI değeri yüksek alıcılarda serum kreatinin değerlerinin kısa sürede normal değerlere düşmeyeceğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Hastaların takip süresi 6 ay ile 126 ay arasında olup ortalama takip süresi  $63,7 \pm 36,14$  ay olarak hesaplanmıştır. RI değeri normal olan 77 hastadan 7'sinde graft fonksiyone değilken (%9), RI normal olan 42 hastanın 6'sında (%14,3) takip süresi sonunda graft non-fonksiyone olarak saptanmıştır. Klinik takipte önemi olmasına rağmen uzun süreli takiplerinde graft sürvisi açısından RI değerinin istatistiksel olarak bir anlamı saptanamamıştır ( $p=0,385$ )

Tüm canlı dokular için iskemi; hücre düzeyinde geçici veya kalıcı olacak şekilde hasarlanma ile sonuçlanmaktadır. Kadavra vericiden böbrek naklinde de "soğuk iskemi süresi" olarak adlandırılan ve böbreğin vericiden çıkarımı sonrası paketlenerek alıcı ameliyatı öncesi back table'da buz içinden çıkarılmasına kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Bu

süre içinde böbrek +4 derecede metabolizmasının yavaşlatılması ve renal arter içinden infüze edilen hücre düzeyinde koruma sağlayan serumlar (UW solüsyonu, HTK solüsyonu, Eurocollins solüsyonu) ile canlılığını sürdürmektedir. Dokuların iskemiye gösterdikleri dirence göre iskemi-reperfüzyon hasarının derecesi dokudan dokuya değişim göstermekle birlikte genel olarak iskemi süresi uzadıkça dokuda oluşan hasar da artmaktadır. Bu nedenle iskemi süresinin kısa olması reperfüzyon hasarının da daha az olmasına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda da iskemi süresi 12 saatten fazla olan graftlarda nakil sonrası RI değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p=0,037$ ). Soğuk iskemi süresinin uzun dönem böbrek sürvisi üzerine doğrudan etkili bir faktör olması dolayısı ile RI değer yüksekliğinin de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu konuda bir etkisinin olabileceği düşünülmüştür.

Böbrek nakli sonrası ilk bir hafta içerisinde nakledilen böbreğin henüz fonksiyone olmaması nedeni ile alıcının diyaliz ihtiyacı olması durumu “alıcıda gecikmiş böbrek fonksiyonu” olarak tanımlamıştık. Çalışmamızda değerlendirmeye alığımız parametre AGBF durumu olup bu parametre üzerine etkili faktörleri araştırdık.

Nakil sonrası AGBF görülen 45 hastanın 21’i (%46,7) kadın, 24’ü (%53,3) erkekti. Nakil sonrası AGBF görülmeyen hastaların 48’i (%64,9) kadın, 26’sı (%35,1) erkekti. Nakil sonrası AGBF görülme oranı kadın hastalarda erkek hastalara göre daha az olması dikkati çekmesine rağmen bu durum istatistiksel olarak anlam bulamamıştır. AGBF gelişen hastaların ortalama yaşı  $42\pm 10$  yıl AGBF gelişmeyen hastaların ise  **$37\pm 12$  yıl** olarak hesaplandı. Hastaların daha genç yaşta olması AGBF gelişmesi ihtimalini anlamlı olarak düşürmektedir ( $p=0,032$ )

AGBF olan hastaların ortalama yatış süresi  $49\pm 30$  gün iken AGBF olmayan hastalarda bu süre  $27\pm 19$  gün olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). AGBF varlığı doğrudan yatış süresini etkileyen bir faktör olarak saptanmıştır.

Hastaneden çıkış kreatinin değerleri değerlendirildiği zaman  $1,77\pm 0,97$  g/dl değerine karşın  $1,13\pm 0,44$  g/dl değeri ile AGBF olmayan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük bir değer hesaplanmıştır ( $p<0,05$ ). **Tablo 7**

ABO kan gruplarının, Rezus faktörün, alıcı-verici HLA doku uyum sayısının, alıcı ve verici VKI’nin, verici cinsiyetinin, verici serum kreatinin düzeyinin, graft arter sayının,

cinsiyetler arası nakillerin, graft iskemi süresinin AGBF ile ilişkisi değerlendirildiği zaman iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

**Tablo 7. AGBF ile diğer verilerin karşılaştırılması**

| Parametreler | alıcı geç böl<br>fonk | Sayı | Ortalama | Std. Sapma | Std. Error<br>Mean |
|--------------|-----------------------|------|----------|------------|--------------------|
| yaş nakilde  | Var                   | 45   | 42,16    | 10,564     | 0,03               |
|              | Yok                   | 74   | 37,18    | 12,989     |                    |
| yatiş süresi | Var                   | 45   | 49,18    | 30,462     | <0,001             |
|              | Yok                   | 74   | 27,32    | 19,160     |                    |
| Çıkış Kre    | Var                   | 45   | 1,7733   | ,97150     | <0,001             |
|              | Yok                   | 74   | 1,1380   | ,44632     |                    |
| Verici Yaşı  | Var                   | 45   | 44,20    | 14,839     | 0,01               |
|              | Yok                   | 74   | 36,70    | 17,656     |                    |

Bizim çalışmamızda hastaların yatiş süreleri 8 gün ile 143 gün arasında değişmiş olup ortalama  $35 \pm 26$  (median koyalım) gün olarak hesaplandı. Hastaların yatiş sürelerine bakmaksızın çıkış gününde bakılan kreatinin değerlerini " çıkış kreatinini " olarak kabul ettik. Çalışmamızda yapılan analizlerde AGBF olan hastaların çıkış esnasında bakılan kreatinin değerleri istatistik anlamlı olarak normalden yüksek olma eğiliminde olduğunu gördük. AGBF olmayan hastaların ise kreatinin değerleri genelde normal sınırlarda olma eğilimindedir. ( $p < 0,05$ ) **Tablo 8**

**Tablo 8. AGBF ile diğer verilerin değerlendirilmesi**

| <b>AGBF</b> | <b>Verici ölüm nedeni</b>  |        | <b>Total</b> | <b>P değeri</b> |
|-------------|----------------------------|--------|--------------|-----------------|
|             | Travma dışı                | Travma |              |                 |
| Yok         | 32                         | 42     | 74           | 0,007           |
| Var         | 31                         | 14     | 45           |                 |
| <b>AGBF</b> | <b>Çıkış kreatinin</b>     |        | <b>Total</b> | <b>P değeri</b> |
|             | Normal                     | Yüksek |              |                 |
| Yok         | 55                         | 19     | 74           | <0,001          |
| Var         | 19                         | 26     | 45           |                 |
| <b>AGBF</b> | <b>Postop Hipotansiyon</b> |        | <b>Total</b> | <b>P değeri</b> |
|             | Yok                        | Var    |              |                 |
| Yok         | 69                         | 5      | 74           | 0,03            |
| Var         | 36                         | 9      | 45           |                 |

Çalışmamızda AGBF olan hastalarla olmayan hastaların uzun dönemde graft sürvisini karşılaştırdığımız zaman alıcı gecikmiş böbrek fonksiyonu olan 45 hastanın 7'sinde (%15,6) graft non-fonksiyone iken, normal böbrek fonksiyonu olan 74 hastanın 6'sında (%8,1) graft non-fonksiyone saptandı. Yüzdeleri karşılaştırdığımız zaman iki kata ulaşan değerlerde fark olsada vaka sayısının azlığı dolayısı ile bu konuda bir yorum yapma imkanı bulunmamaktadır.

Çalışmamızda AGBF ve verici ölüm sebebi arasındaki ilişkiyi incelediğimiz zaman travma nedeni ile beyin ölümü gerçekleşen vericilerden yapılan böbrek nakillerinde nakil sonrası AGBF gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptanmıştır (p=.007) Bu durum travma dışı nedenlerle beyin ölümü gerçekleşen vericilerin tamamına yakınının var olan kalp-damar veya nörolojik hastalıklar gibi ek hastalıkların bir sonucu olarak gelişen kardiyak veya intraserebral bir olay sonrası beyin ölümü tablosuna girmesi ve aynı zamanda travma grubuna göre daha ileri bir yaşa sahip olmaları ile açıklanabilir.

Nakil sonrası erken dönemde takiplerinde hipotansiyonla seyreden hipotansif alıcı grubunda AGBF gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,03$ ). Kadavra vericiden çıkarıldıktan sonra belli bir soğuk iskemi süresi sonrası alıcıya nakledilen böbreğin alıcıda erken dönemde hipotansiyonla karşılaşması iskemi-reperfüzyon hasarının düzelmesinde gecikme ve aynı zamanda akut tubuler nekroz riskini arttırması nedeni ile AGBF yaşanması kaçınılmaz olmaktadır. Kadavra organ bekleme listesinde kayıtlı hipotansif alıcı grubunda nakil sonrası AGBF gelişme riski ve diyaliz ihtiyacının yüksek çıkma olasılığı nedeni ile gerek nakil öncesi hastanın sağlıklı bilgilendirilmesi ve gerekse klinik içi hasta takibinde öngörüler açısından bu durum anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda AGBF oluşan hasta grubunda RI değerinin yüksek çıkma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmaz iken AGBF bulunmayan hasta grubunda RI değerinin yüksek çıkma olasılığı ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0.005$ )

Uzun dönem graft sürvisi üzerine etkili olabilecek faktörlerin değerlendirilmesi amacı ile yapılan bağımsız değişken analizlerinde HLA doku uyum sayısı, alıcı VKİ, verici kreatinin değeri, graft arter sayısı, verici ölüm nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Yukarıda da belirttiğimiz gibi RI değeri normal olan 77 hastadan 7'sinde graft fonksiyone değilken (%9), RI değeri yüksek olan 42 hastanın 6'sında (%14,3) takip süresi sonunda graft fonksiyone saptanmadı. Bu oranlara bakılırsa klinik olarak RI değeri normal olan hastalarda daha uzun bir graft sürvisi beklentisi bulunsa da gerek çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı ve gerekse istatistiksel değerlendirmede bu durum anlamlı bulunmamıştır.

Çıkış serum kreatinin değeri normal olan 74 hastanın 6'sında (%8,1) takip süresi sonunda graft fonksiyone değil. Çıkış serum kreatinin değeri yüksek olan 45 hastada ise bu sayı 7 hasta (%15,6) olarak görüldü. Yine aynı şekilde sayısal veri olarak 2'e 1 oranında bir fark görülse de istatistiksel olarak bu durum bir anlam taşımazken alıcı çıkış serum kreatinin sayısal değeri üzerinden yapılan istatistiksel analizde uzun vadede graft fonksiyon kaybı

yaşayan hastalarda serum kreatinin değeri 2.16+1.63 mg/dl değerine karşılık, graftı fonksiyone hastalarda 1.28+0.49 mg/dl ile değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Graft sağkalımında hasta serum çıkış kreatinin değerinin önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir.

## TARTIŞMA

Böbrek nakli SDBY tedavisinde altın standart tedavi seçeneğidir. Periton diyalizi ve hemodiyaliz gibi renal replasman tedavileri bu hastalar için iyi sonuçlar verse de düzenli diyaliz programına rağmen hastalarda görülen çeşitli sağlık sorunlarının (kemik metabolizmasındaki bozukluklar, anemi, başta hiperlipidemi olmakla bazı metabolik durumlar diyaliz ile kontrol edilemiyor) tamamını sadece böbrek nakli ile ortadan kaldırmak mümkündür. Böbrek naklinin günümüzdeki en önemli sorunlarından biri hergün artan nakil ihtiyacı olan hasta sayısına rağmen yeterli sayıda kadavra vericinin sağlanması ve canlı vericiler ile bu açığın kapatılmaya çalışılmasıdır. Fakat buna rağmen nakil bekleme listesindeki hasta sayıları her geçen gün artış göstermektedir. Böbrek nakli için cerrahi teknikte son noktaya ulaşıldığı herkes tarafından kabul gören bir görüş olması ile birlikte nakil sonrası graft ömrünün daha fazla uzatılması için her geçen gün yeni immunsupresif ilaç çalışmaları ve idame immunsupresif ilaç protokol değişiklikleri devam etmektedir. Bizim çalışmamızda graft fonksiyonlarını ve graft sağkalımını etkileyen verici ve alıcı ile ilgili çeşitli faktörleri araştırdık.

25 yılı aşkın bir sürede erken nakil sonrası periyotda hastalarda graft disfonksiyonu riskini belirlemek için renkli Doppler US kullanılmaktadır. Doppler USG ile bakılan RI değerleri nakil sonrası böbrek fonksiyonlarının klinik takibinde standart yöntem haline gelmiştir. **86** Farklı literatürlerde RI değerlerinin farklı normal sınır aralığı belirtilmiştir. Biz çalışmamızda normal aralığı 0.45-0.80 arasında kabul ederek RI değerleri üzerine etkili olabilecek alıcı veya vericiye ait verileri değerlendirmeyi amaçladık.

RI önceden belirlenmiş eşik değerinin güvenilirliğini göstermek için bazı çalışmalarda retrospektif olarak RI eşik değerinin netliği değerlendirilmiştir. Yüksek sensitivite (%56) ve spesifite (%96) 0.795 civarındaki değerlerde spatandı ki, bu da çalışmadaki 0.80 sınırını kesinleştirmektedir. **87**

0.80'den daha yüksek olan rezistif indeks değerleri rejeksiyon ihtimali lehine yorumlanmaktadır. **88** Ancak graft fonksiyonunun verici ve alıcı ile ilgili çok sayıda faktörlerden etkilenmesi, immunsupresan tedavi seçimlerinin farklılıkları, böbrek

fonksiyonlarının çok çeşitli ve karmaşık olması nedeniyle Doppler US'nin prognostik rolü çelişkilidir. **89** RI değerlerinin uzun dönemde graft sağkalımı için prediktiv rolü ile ilgili birçok çalışma vardır. Bu çalışmalarda bir-birine zıt sonuçlar açıklanmıştır. **(90,91,92,93)** RI değerlerinin prognostik faktör olarak rolü ile ilgili bilgiler sistematik değil ve yetersiz sayıda kaynaklara dayanmaktadır. **91,92,94** Tek başına bu ölçümler kesin rejeksiyon göstergesi olmasa da klinik ve labaratuvar bulgularla birlikte erken dönemde rejeksiyon riski yüksek hastaları belirlemede yardımcı olabilmektedir. Tüm zamanların en önemli sorunu olan verici sayısının kısıtlı olması nakil sonrası dönemde graft sağkalımının ne kadar önemli olduğunu gündeme getirmiştir. Doppler USG tekniklerinde ve cihazlardaki gelişmeler nakil sonrası graft değerlendirilmesinde avantaj sağlamaktadır.

Literatürde böbrek nakli yapılmadan önce RI değerlerini tahmin etmek için alıcı ve verici ile ilgili belirli kriterler bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalar RI değerlerinin graft fonksiyonu ve sürvisini nasıl etkilediği yönündedir. Bizim çalışmada RI değerlerini etkileyen bazı faktörleri saptamaya çalıştık. Bizim çalışmamızda yapılan istatistiksel analizlerde iskemi süresi 12 saatten fazla olan graftların nakli sonrası alıcılarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde RI yüksekliği saptanmıştır ( $p=0,037$ ). Kolonko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da RI değerleri ile Soğuk iskemi süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. **95** İskemi süresinin kısalığı ile uzun dönem graft sürvisi arasında ters orantılı bir durum literatürde genel kabul gören bir görüş olmasına rağmen soğuk iskemi süresinin 18 saat gibi bir süreye kadar uzun dönemde graft sürvisinde bir değişiklik olmadığını gösteren yayınlar da bulunmaktadır. **(96)** İskemi süresi ne kadar kısa olursa graft fonksiyonları daha erken başlar ve daha efektif olur.

Çalışmamızda RI değeri normal ölçülen böbrek nakli alıcılarında böbreğin AGBF tablosuna girme ihtimali anlamlı derecede düşük saptanmasına rağmen RI değerinin yüksekliği ile AGBF görülme sıklığı arasında bir bağlantı bulunamamıştır. Jörg Radermacher ve arkadaşlarının Almaniyada 601 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaları RI yüksek ve normal hasta grupları arasında graft performansı ve hasta mortalitesini değerlendirmişlerdir. RI değeri yüksek hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı değerde AGBF gelişme ve daha yüksek alıcı mortalitesi saptamışlardır. **87**

RI değerleri yüksek olan hastaların hastanede yatış süresi ve çıkış serum kreatinin değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıkması bu hasta grubunda klinik takipte daha dikkatli bir takip ve immunsupresif tedavi düzenlemesi gerekliliği açısından önem

taşımaktadır. Bu hasta grubunda Rİ doppler USG tetkik sayılarının da anlamlı olarak fazla olması doğal bir sonuçtur.

Alicı yaşı ile RI değeri arasındaki değerlendirmemizde RI değeri yüksek alıcı grubunda alıcı yaşını da anlamlı şekilde yüksek saptadık. Bu durum Gunnar H ve ark. (97) yaptığı çalışmada da benzer şekilde sonuçlanarak SDBY tablosunda bulunan hastalarda aterosklerotik hastalık varlığı ile izah edilmeye çalışılmıştır.

Graftın iskemi süresi 12 saat'ten daha kısa olan hastalarda Rİ değerleri anlamlı olarak normal görüldü ( $p=0.03$ )

Graft fonksiyonları ile Doppler USG verileri arasındaki zayıf korelasyon yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Rezistif indeks değerindeki değişikliklerin graft fonksiyon kaybı araştırılmasında kısıtlı bir önemi vardır. Rİ değerlerine göre akut tubuler nekroz, akut rejeksiyon, siklosporin toksisitesini ayırd etmek mümkün değil. Klinik gereklilik halinde kesin ayırım graft biyopsisi ile yapılabilmektedir. Akut tubuler nekroz veya akut rejeksiyon durumunda olay önce mikrosirkülatör alanda başlar. Kapiller duvar hasarı ve interstisyel ödem kapiller lümenini daraltır. İnterlobar arterlerden ölçülen Rİ değerleri mikrosirkülatör değişiklikleri tam yansıtmayabilir.

İrandan Tebriz Üniversitesi Tıp Fakültesinden Abulhasan ve ark.'nın 58 hastayı içeren çalışmasında (98) canlıdan nakil edilen graftların ilk haftada bakılan Rİ değerleri ile 12. haftada bakılan kreatinin değerlerini karşılaştırmışlar. İleri yaş, aterosklerotik değişiklikler, ek hastalıklar gibi faktörleri aradan kaldırmak için 50 yaş ve altındaki alıcılar seçilmiş. Değerlendirme süresine 12. Haftanın seçilmesi akut allograft reddinin genelde bu dönemde olması ile ilgilidir. (99) Çalışmada hasta sayısı az olsa da nakil sonrası ilk haftada bakılan Rİ değerleri yüksek olan hastaların 12. hafta kreatinin değerleri de anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmada tüm nakillerin canlı vericilerden yapılmış olması nedeni ile soğuk iskemi süresinin kısa olması graft üzerinde iskemi reperfüzyon hasarı etkisini ortadan kaldırmıştır. (Tablo 9). Bizim çalışmamızda da yüksek Rİ değeri ile nakil sonrası hastaneden çıkış serum kreatinin değerleri arasında benzer şekilde anlamlı olarak kreatinin

değeri yüksek bulunmuştur. Uzun dönem graft sürvisi üzerine çıkış serum kreatinin değerinin anlamlı şekilde etkisini saptamamıza rağmen yüksek RI değeri ile uzun dönem graft sürvisi arasında bir bağlantı saptamadık.

**Tablo 9. Abulhasan ve ark.'nın çalışmasının sonuçları**

| Variable                 |                          | Serum creatinine |                 | P value      | OR   | 95% CI     |
|--------------------------|--------------------------|------------------|-----------------|--------------|------|------------|
|                          |                          | Normal (n=17)    | Abnormal (n=41) |              |      |            |
| Age (years)              | Donor                    | 26.25 ± 3.52     | 26.37 ± 4.78    | 0.99         | –    | –          |
|                          | Recipient                | 34.59 ± 6.75     | 34.95 ± 9.60    | 0.89         | –    | –          |
| Sex (male)               |                          | 9 (52.9)         | 24 (58.5)       | 0.70         | 0.80 | 0.26–2.48  |
| Morbidity                | Diabetes mellitus        | 3 (17.6)         | 2 (4.9)         | 0.14         | 4.18 | 0.63–27.6  |
|                          | Hypertension             | 4 (23.5)         | 4 (9.8)         | 0.22         | 2.85 | 0.62–13.11 |
| Serum creatinine (mg/dL) | Pre-transplant           | 8.19 ± 1.23      | 8.67 ± 1.29     | 0.19         | –    | –          |
|                          | 1st week post-transplant | 1.83 ± 1.42      | 2.13 ± 1.76     | 0.52         | –    | –          |
| Renal resistive index    | Central                  | 0.61 ± 0.11      | 0.66 ± 0.11     | <b>0.03*</b> | –    | –          |
|                          | Peripheral               | 0.64 ± 0.11      | 0.68 ± 0.11     | <b>0.04*</b> | –    | –          |

Literatürde böbrek nakli sonrası doppler USG zamanlaması ile ilgili fikir ayrılığı mevcut **(100)**. Bazı otörler nakilden hemen sonra ağrı nedeniyle incelemenin efektif yapılamaması, anastomozun henüz yeni ve ödemli olması, cerrahi travma, allograft ödemi gibi faktörlerin ölçülen Rİ değerlerini etkilemesi nedeniyle **100** nakil sonrası ilk hafta içinde yapılan Doppler USG'nin prognostik amaç için optimal olduğunu belirtmektedir. **(101)**.

Ege üniversitesi tıp fakültesinden Bülent Yazıcı ve arkadaşlarının 119 hastayı kapsayan çalışmada Rİ değerlerinin graft sürvisine prediktiv etkilerini araştırmışlar. Tüm alıcılara nakil sonrası ilk 2 gün içinde Doppler USG yapılarak Rİ değerleri hesaplanmış, hastaların takiplerinde Rİ değerleri ile uzun dönem graft sürvisi arasında istatistik anlamlılık saptanmamış. **102**

Bizim çalışmada Hastaların takip süresi 6 ay ile 126 ay arasında olup ortalama takip süresi 63,7±36,14 ay olarak hesaplandı. Erken dönem Rİ değeri normal olan 77 hastadan

7'sinde graft non-fonksiyone iken (%9), Rİ yüksek olan 42 hastanın 6'sında (%14,3) takip süresinde graft non-fonksiyone saptadık.

Belçikadan Maarten Naesens ve ark.'larının 321 hastadan oluşan prospektif çalışmasında hastalara bazal, graft disfonksiyonu geliştiği zaman ve protokole göre önceden planlanmış zamanlarda (3. ay, 12. ay, 24. ay) da Doppler USG yapılarak Rİ değerleri bakılmış ve eş zamanlı graft biyopsisi yapılarak histolojik bulgular değerlendirilmiş. Bu çalışmanın sonuçlarına göre 3. Ayda Rİ değeri 0,80 üzerinde olan 46 hastanın 15'i eks olmuş, Rİ değeri 0:80 altında ölçülen 214 hastanın ise 12'si eks olmuş (sırasıyla %33 ve %6).

Rİ değeri yüksek hastaların 2'sinde graft fonksiyon kaybı varken Rİ değeri normal hastaların 11'inde graft fonksiyon kaybı görüldü (sırasıyla %4 ve %5).

Bu çalışmanın sonucunda Rİ değerleri 0,80 üzerinde olan hastaların 3. ve 12. ay kontrollerinde alıcı mortalitesi Rİ normal olan gruptan anlamlı olarak yüksek görülmüş. 24. Ay takiplerinde sınırda bir anlamlılık saptanmış. Ancak bu çalışmada fonksiyone graft ile eks olan hastaların sayısı Rİ değeri 0,80 üzerinde olan grupta yüksek görülmesine rağmen graft fonksiyon kaybı ve diyaliz ihtiyacı açısından iki grup arasında farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 10.** Sonuç olarak bu farklılık graft fonksiyon kaybı ile değil de eks olan alıcıların

| End Point                              | 3 Mo after Transplantation<br>(N=260)                             |         | 12 Mo after Transplantation<br>(N=257)                            |         | 24 Mo after Transplantation<br>(N=202)                            |         |
|--|---|---------|---|---------|---|---------|
|  | Adjusted Hazard Ratio for Resistive Index $\geq 0.80$<br>(95% CI) | P Value | Adjusted Hazard Ratio for Resistive Index $\geq 0.80$<br>(95% CI) | P Value | Adjusted Hazard Ratio for Resistive Index $\geq 0.80$<br>(95% CI) | P Value |
| Composite primary end point†           | 1.69 (0.88–3.25)  | 0.12    | 2.12 (1.15–3.90)  | 0.02    | 2.24 (1.04–4.81)  | 0.04    |
| Secondary end points                   |   |         |   |         |   |         |
| Need for dialysis or recipient death   | 3.93 (1.83–8.41)  | <0.001  | 2.24 (1.05–4.78)  | 0.04    | 2.47 (0.93–6.58)  | 0.07    |
| Need for dialysis                      | 1.95 (0.39–9.82)  | 0.42    | 0.44 (0.05–3.72)  | 0.45    | 1.34 (0.20–8.82)  | 0.76    |
| $\geq 50\%$ Reduction in estimated GFR | 0.81 (0.30–2.20)  | 0.67    | 1.49 (0.68–3.25)  | 0.32    | 1.74 (0.62–4.86)  | 0.29    |
| Recipient death                        | 5.20 (2.14–12.64)   | <0.001  | 3.46 (1.39–8.56)  | 0.007   | 4.12 (1.26–13.45)   | 0.02    |

sayısı ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada protokol zamanına uygun yapılan Rİ değerlerinde (graft disfonksiyonu zamanı görülen değişikliklerden etkilenmemek için) ileri yaşlı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek Rİ değerleri görülmektedir.

**Tablo 10. Maarten Naesens ve ark.'nın çalışmasının sonuçları.**

Kajal ve arkadaşlarının nakil sonrası ilk 1 ayda graft disfonksiyonu nedeniyle biyopsi yapılmış 47 hastayı içeren çalışmasında Rİ değerlerinin normal sınırının yükseldiği zaman spesifikliğı artmakta ancak sensitivitesinin düşmekte olduğunu göstermiştir. **Tablo 11**

**Tablo 11. Kajal ve ark.'nın çalışmasının sonuçları.**

| Resistive index | Sensitivity | Specificity | Positive predictive value | Negative predictive value |
|-----------------|-------------|-------------|---------------------------|---------------------------|
| >0.7            | 78 %        | 40%         | 91%                       | 18%                       |
| >0.8            | 35%         | 80%         | 93%                       | 12%                       |
| >0/9            | 16%         | 100%        | 100%                      | 12%                       |

Bu çalışmada graft disfonksiyonu gelişen hastaların serum kreatinin değerleri ve Rİ değerleri yükselmiş olarak görülmüş. Graft disfonksiyonu olan hastalarda Rİ değerleri ile serum kreatinin değerleri arasında istatistik anlamlı korelasyon saptanmıştır. Graft disfonksiyonu olan hastaların yüksek Rİ değerleri aynı zamanda yüksek serum kreatinin değerleri ile birlikte görülmektedir (p=0,007). **103** bizim çalışmamızda ise AGBF ile yüksek Rİ değeri arasında anlamlı bir fark saptanmaz iken Rİ değeri normal olan hastalarda anlamlı değerde az AGBF saptanmıştır.

Claire Mc Artur ve arkadaşları 178 hastayı içeren çalışmalarında nakil sonrası erken dönemde ölçülen Rİ değerlerini uzun dönem graft sağkalımı için prognostik faktör olarak saptamışlardır. **104**. Literatürde buna zıt olarak doppler USG ile ölçülen Rİ değerleri ile graft fonksiyonları ve uzun dönem graft sürvisi arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. **105; 106**

Hacettepe Üniversitesinden S. Kahraman ve arkadaşlarının 45 hasta üzerinde yaptığı çalışmada nakil sonrası erken dönemde Doppler USG ile bakılan Rİ değerlerinin 1. Ay ve 1 yıl sonraki graft fonksiyonları için prediktif önemini araştırmışlar. 1 aylık ve 1 yıllık takip

sonrası bakılan kreatinin klirens değerleri ile Rİ değerleri arasında negatif korelasyon saptanmış. Ancak serum kreatininin değerleri ile Rİ arasında anlamlı korelasyon

| Parameter                        | RTRs with decline in allograft function<br>(n = 17) | RTRs without decline in allograft function<br>(n = 28) | P    |
|----------------------------------|---|--|------|
| 1-month serum creatinine (mg/dL) | 1.0 ± 0.2   | 1.2 ± 0.3  | NS   |
| 1-year serum creatinine (mg/dL)  | 1.3 ± 0.4   | 1.2 ± 0.2  | NS   |
| 1-month CrCl (mL/min)            | 100 ± 35  | 105 ± 18   | NS   |
| 1-year CrCl (mL/min)             | 87 ± 26   | 110 ± 23   | <.05 |
| RI                               | 0.70 ± 0.10   | 0.64 ± 0.07  | <.05 |
| Number of RTRs with RI ≥ 0.7 (%) | 10 (58%)  | 5 (17%)  | <.05 |
| PI                               | 1.46 ± 0.68   | 1.11 ± 0.44  | <.05 |
| Number of RTRs with PI ≥ 1.1 (%) | 12 (70%)  | 13 (46%)   | <.05 |

saptanmamıştır. **107**

#### Tablo 12. S. Kahraman ve ark. Çalışma sonuçları.

Bizim çalışmada graft sürvisini daha net değerlendirmek için graft fonksiyonu devam ederken başka sebeplerden eks olmuş hastalar çalışma dışında tutuldu. Bazı çalışmalarda ise graft fonksiyonu devam eden hastalar da çalışmaya alınmış.

Literatürde RI değerlerinin verici ve alıcı ile ilgili çeşitli faktörlerden etkilendiği gibi bazen ise hastalık ile ilişkisi olmayan sebeplerin de Rİ değerlerini etkilediği görülmüştür. Forse inspiyum Rİ değerini etkilemektedir. **108**. 50/dak altındaki kalp atım hızı Rİ değerlerini yükseltirken, 70/dak üzerindeki kalp atım hızı ise düşürebilmektedir. **109**.

## 7. SONUÇLAR

Çalışmamızın 119 gibi kısıtlı hasta sayısı ile yapılması ve retrospektif bir çalışma olması nedeni ile çalışma kurgusunda eksik olduğu düşünülen tetkiklerin yapılması veya parametrelerin ölçülmesi mümkün olmamıştır. Bizim çalışmamızda da yüksek Rİ ölçülen hasta grubunda klinikte düzelme varlığında Rİ değerinin takibinin olmaması, aynı zamanda immunsupresif indüksiyon tedavisinin glukokortikoid + ATG gibi anti-rejeksiyon tedavisinde de aktif rol alan iki ajan tarafından yapılması dolayısı ile nakil sonrası erken dönemde Rİ değeri yüksek veya AGBF gelişen hastalarda böbrek biyopsisinin yapılmamış olması bu hasta grubunda akut rejeksiyon ihtimalinin ekarte edilmesine engel olmuştur.

Literatürde bu konuda yapılan birçok çalışma olmasına rağmen halen sonuçlar hakkında bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu durumun başlıca sebebi de alıcıya ait özellikler, vericiye ait özellikler, immun mekanizmalar, soğuk iskemi süresi vs. gibi çok sayıda parametrenin iç içe geçmesi ile sonuçların değişkenlik göstermesidir. Çalışmamızda yüksek Rİ değerinin erken dönemde böbrek fonksiyone olması üzerine, alıcı çıkış serum kreatinin değeri üzerine ve hastane yatış süresi üzerine olumsuz etkisinin saptanmasına rağmen uzun vadede böbrek sürvisi üzerine direkt bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

## 8.KAYNAKLAR

- 1 Dialysis and renal transplantation, Dtsch Med Wochenschr. 2015 Dec;140(24):1831-4. doi: 10.1055/s-0041-107694. Epub 2015 Dec 1
- 2 Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(9):2995–3003. [PMC free article] [PubMed]
- 3 Hamilton, D (1982). A history of transplantation. In *Tissue Transplantation*, 2nd ed., (P. J. Morris ed,) p. 1. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- 4 *Kidney Transplantation*, Edited by Peter J. Morris Fourth Edition (1997)
- 5 Winkler, F. A. Ernst Unger: A pioneer in modern surgery. *J. Histo. Med.*37, 269
- 6 Hamilton D. And Reid, W. A. (1984) Yu Yu Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg, Gynecol, Obstet* 159, 289
- 7 Michon, L., Hamburger J., Oeconomos, N., et al. (1953). Une tentative de transplantation renale chez d’homme. *Presse med.* 61, 1419
- 8 Murray, J. E., Merrill, J. P., Harrison, J. H. (1958) Kidney Transplantation between seven pairs of identical twins. *Ann. Surg.* 148, 343.
- 9 Murray, J. E., Merrill, J. P., Dammin, G. J. Et al. (1960). Study of transplantation, immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. *Surgery* 48, 272
- 10 Küss, R., Legraine , M. and Mathe, G., et al. (1960) Premices d’une homotransplantation renale de souer a frere non jumeaux. *Presse Med.*68, 755.
- 11 Calne, R. Y. (1960) The rejection of renal homografts: inhibition in dogs by 6 mercapto-purine . *Lancet* 1, 417
- 12 Küss, R., Legraine , M. and Mathe, G., Nedey r. and Camey, M (1962). Homologous human kidney transplantation. *Postgrad. Med. J.* 38,528.
- 13 Terasaki, P. I. Marchioro T. L. and Starzl, T. E. (1965). In *Histocompatibility Testing*, p83, National Academy of Sciences, Washington.
- 14 Kissmeyer Nielson, F., Olsen, S., Peterson, V. P. and Fjeldborg, O. (1966). Hyperacute

- 15 Calne, R Y., White, D. J., Thiru, S., et al(1978) A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs. *Lancet* 2, 1323
- 16 Murray, J. E.(1992) Human organ transplantation:background and consequences. *Science* 256, 1411
- 17 Walsh PC RA, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell Üroloji sekizinci baskı ed: Güneş kitabevi; 2005*
- 18 Walsh PC RA, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell üroloji sekizinci baskı ed: Güneş kitabevi; 2005.*
- 19 Abbas AK., Lichtman A.H. *Cellular and Molecular Immunology, Fittth Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:1-15.*
- 20 Banas B., Barat a., Mampaso F., De Lema GP. Introduction: The immune system. *Renal transplant Rejection. A Practical Guide. 2007;9-17.*
- 21 Hamid R. The cell as a bridge between innate and adaptive immune systems: implications for the kidney. *Kidney International, 2002;61:1935-1946.*
- 22 Kuby J. *Majör istocompatibility complex. Immunology third edition, USA 1997; 224–240.*
- 23 Cecka JM, Reed EF. *Histocompatibility Testing, Cross-matching, and Allocation of Kidney Transplantation. Fourth ed. Danovitch GM. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia.*
- 24 Mandelbrot DA, Sayegh MH. *Transplantation Immunobiology. Handbook of Kidney Transplantation. Fourth ed. Danovitch GM. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia.*
- 25 Abbas AK, Lohr J, Knoechel B. Balancing autoaggressive and protective T cell responses. *J Autoimmun. 2007 Mar-May;28(2-3):59-61.*
- 26 Danovitch GM.: *Böbrek Nakli El Kitabı. Tuncer Karpuzoglu, çeviri editörü. Üçüncü baskı. Ankara: Günes Kitapevi, 2003; pp.17-37.*
- 27 Braun WE. Renal transplantation: basic concepts and evolution of therapy. *J Clin Apher. 2003;18(3):141-52.*
- 28 Marchetti P, Navalesi R: The metabolic effects of cyclosporin and tacrolimus. *J Endocrinol Invest 2000; 23 (7): 482-490.*
- 29 Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, Wiland A, Fink JC, Bartlett ST, Cangro CB, Blahut S, Papadimitriou JC: Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: Morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation 1999; 68 (3): 396-402.*
- 30 Montgomery RA, Hardy MA, Jordan SC, 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; 78:181.*

- 31 Bonato V, Barni R, Cataldo D, Collini A, Ruggieri G, De Bartolomeis C, Dotta F, Carmellini M: Analysis of posttransplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2008; 40 (6): 1888-1890.
- 32 Opelz G, Döhler B, Collaborative Transplant Study Report. Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation* 2008; 85:661.
- 33 Madden RL, Mulhern JG, Benedetto BJ, et al. Completely reversed acute rejection is not a significant risk factor for the development of chronic rejection in renal allograft recipients. *Transpl Int* 2000; 13:344.
- 34 Vereerstraeten P, Abramowicz D, de Pauw L, Kinnaert P. Absence of deleterious effect on long-term kidney graft survival of rejection episodes with complete functional recovery. *Transplantation* 1997; 63:1739.
- 35 Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3 (2): 178-185.
- 36 Satterwhite T, Chua MS, Hsieh SC, Chang S, Scandling J, Salvatierra O, et al. Increased expression of cytotoxic effector molecules: different interpretations for steroid-based and steroid-free immunosuppression. *Pediatr Transplant*. 2003 Feb;7(1):53-8.
- 37 Sarwal MM, Jani A, Chang S, Huie P, Wang Z, Salvatierra O, Jr., et al. Granulysin expression is a marker for acute rejection and steroid resistance in human renal transplantation. *Hum Immunol*. 2001 Jan;62(1):21-31.
- 38 Kalble T, Tricker AR, Hoang J, Mohring K, Schmidt-Gayk H, Staehler G. Effect of vitamin C on endogenous formation of N-nitrosamines in ureterosigmoidostomy patients. *Urol Int*. 1991;46(1):22-6.
- 39 Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P: New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004; 4 (4): 583-595.
- 40 Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Mar;13(3):779-87.
- 41 Colvin BR. Antibody-Mediated Renal allograft rejection diagnosis: and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol*, 2007;18: 1046-1056.
- 42 Braun WE. Update on kidney transplantation: increasing clinical success, expanding waiting lists. *Cleve Clin J Med*. 2002 Jun;69(6):501-4.

- 43 Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Cibrik DM, Pugh JD, Leichtman AB, et al. Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation*. 2000 Oct 15;70(7):1098-100.
- 44 AK Abbas, AH Lichtman, JS Pober; *Transplantation immunology, cellular and molecular immunology* Fourth Edition, 2000;363-383.
- 45 Azuma H Tilney NL. Chronic graft rejection *Curr Opin Immunol*,1994;6:70.
- 46 Haval Shirvan. Chronic allograft rejection, *Transplantation*,1999;68:715-726.  
80.Azuma H Tilney NL. Chronic graft rejection *Curr Opin Immunol*, 1994;6:70.
- 47 Augustine JJ, Hricik DE. Minimization of immunosuppression in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007 Nov;16(6):535-41.
- 48 Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Minimizing immunosuppression, an alternative approach to reducing side effects: objectives and interim result. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;3 Suppl 2:S101-16.
- 49 Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353:1083.
- 50 Budde K, Glander P. Pharmacokinetic principles of immunosuppressive drugs. *Ann Transplant*. 2008;13(3):5-10.
- 51 Titiz . *Renal Transplantasyonu Pratik Yaklaşım*. Üçüncü baskı. 2010;Bölüm 1:105-228.
- 52 Danovitch GM.: *Böbrek Nakli El Kitabı*. Tuncer Karpuzoglu, çeviri editörü. Üçüncü baskı. Ankara Günes Kitapevi, 2003; pp.62-110.
- 53 Webster AC, Playford EG, Higgins G, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004; 77:166.
- 54 Szczech LA, Berlin JA, Aradhye S, et al. Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1771.
- 55 Szczech LA, Berlin JA, Feldman HI. The effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. Anti-Lymphocyte Antibody Induction Therapy Study Group. *Ann Intern Med* 1998; 128:817.
- 56 Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation* 2010; 90:1511.

- 57 United States Renal Data System. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institute of Health, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2013.
- 58 Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant* 2014; 14 Suppl 1:11.
- 59 Zhao Y., Song M., Guan D., Bi S., Meng J., Li Q., and Wang W.: Genetic Polymorphisms of CYP3A5 Genes and Concentration of the Cyclosporine and Tacrolimus. *Transplantation Proceedings*, 2005;37:178-181.
- 60 Halloran PF. Mechanism of action of the calcineurin inhibitors. *Transplant Proc*,2001;33 (7-8):3067-3069.
- 61 Halloran PF., Kung L, Noujaim J. Calcineurin and the biological effect of cyclosporine and tacrolimus. *Transplant Proc*,1998;30 (5):2167-2170.
- 62 Srinivas TR, Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Mycophenolate mofetil in solid-organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Dec;4(12):2325-45
- 63 Pellegrino B, Schmidt RJ. Why work together? Developing effective comanagement strategies for the care of patients with CKD. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011 Nov;18(6):396-9.
- 64 David NE., Pereira LM., Kakehashi E., Sumita NM., mendes MC. Et al.: The need of mycophenolic acid monitoring long term renal transplants. *Clin Transplant*, 2005; 19 (1):19-25.
- 65 Auphan N, Didonato JA, Helmberg A, Rosette C, Karin M. Immunoregulatory genes and immunosuppression by glucocorticoids. *Arch Toxicol Suppl*. 1997;19:87-95.
- 66 Tom SB., Melk A.: Immunosuppression in pediatric kidney transplantation. In: geary DF., Schaefer F., eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*, 2008; p.905-926.
- 67 Billing H, Rieger S, Ovens J, Susal C, Melk A, Waldherr R, et al. Successful treatment of chronic antibody-mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2008 Nov 15;86(9):1214-21.
- 68 Nashan B. Antibody induction therapy in renal transplant patients receiving calcineurin-inhibitor immunosuppressive regimens: a comparative review. *BioDrugs*. 2005;19(1):39-46.
- 69 Weimer R, Staak A, Susal C, Streller S, Yildiz S, Pelzl S, et al. ATG induction therapy: long-term effects on Th1 but not on Th2 responses. *Transpl Int*. 2005 Feb;18(2):226-36.

- 70 Brennan DC, Flavin K, Lowell JA, Howard TK, Shenoy S, Burgess S, et al. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999 Apr 15;67(7):1011-8.
- 71 Podder H, Stepkowski SM, Napoli K, Kahan BD. Pharmacokinetic interactions between sirolimus and cyclosporine exacerbate renal dysfunction. *Transplant Proc*. 2001 Feb-Mar;33(1-2):1086.
- 72 Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation*. 2001 Sep 15;72(5):777-86.
- 73 Podder H, Stepkowski SM, Napoli KL, Clark J, Verani RR, Chou TC, et al. Pharmacokinetic interactions augment toxicities of sirolimus/cyclosporine combinations. *J Am Soc Nephrol*. 2001 May;12(5):1059-71.
- 74 MacDonald AS. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation*. 2001 Jan 27;71(2):271-80.
- 75 Pascual J, Boletis IN, Campistol JM. Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage and future directions. *Transplant Rev*, 2006; 20: 1–18.
- 76 Pascual J. Everolimus in clinical practice--renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jul;21 Suppl 3:iii18-23.
- 77 Nashan B. The role of Certican (everolimus, rad) in the many pathways of chronic rejection. *Transplant Proc*. 2001 Nov-Dec;33(7-8):3215-20.
- 78 Morales J, Bono MR, Fierro A, Iniguez R, Zehnder C, Roseblatt M, et al. Alemtuzumab induction in kidney transplantation: clinical results and impact on T-regulatory cells. *Transplant Proc*. 2008 Nov;40(9):3223-8.
- 79 Calne R, Moffatt SD, Friend PJ, Jamieson NV, Bradley JA, Hale G, et al. Campath IH allows low-dose cyclosporine monotherapy in 31 cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation*. 1999 Nov 27;68(10):1613-6.
- 80 Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant*. 2004 Jun;4(6):996-1001.
- 81 Prevalence of Chronic Kidney Disease in Turkish Adults With Obesity and Metabolic Syndrome: A Post Hoc Analysis from Chronic Renal Disease in Turkey Study. *J Ren Nutr*. 2016 Nov;26(6):373-379. doi: 10.1053/j.jrn.2016.08.004. Epub 2016 Sep 15.

- 82 McAnulty JF, Vreugdenhil PK, Southard J.H, Bezler FO. Use of UW cold storage solution for machine perfusion of kidneys. *Transplant Proc* 1990; 22(2):458–459.
- 83 Kocak T, Nane I, Ander H, Ziylan O, Oktar T, Ozsoy C. Urological and surgical complications in 362 consecutive living related donor kidney transplantations. *Urol Int* 2004; 72:252–256.
- 84 Gogus C, Yaman O, Soygur T, Beduk Y, Gogus O. Urological complications in renal transplantation: long-term follow-up of the Woodruff ureteroneocystostomy procedure in 433 patients. *Urol Int* 2002; 69:99–101
- 85 Krumme B, Hollenbeck M. Doppler sonography in renal artery stenosis--does the Resistive Index predict the success of intervention? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22(3): 692-6. doi:10.1093/ndt/gfl686
- 86 Schwenger V, Hinkel UP, Nahm AM, et al. Color Doppler ultrasonography in the diagnostic evaluation of renal allografts. *Nephron Clin Pract* 2006;104:c107–112.
- 87 The Renal Arterial Resistance Index and Renal Allograft Survival Jörg Radermacher M.D., Michael Mengel, M.D., Sebastian Ellis, M.D., Stephan Stuht, M.D., Markus Hiss, M.D., Anke Schwarz, M.D., Ute Eisenberger, M.D., Michael Burg, M.D., Friedrich C. Luft, M.D., Wilfried Gwinner, M.D., and Hermann Haller, M.D. *N Engl J Med* 2003;349:115-24.
- 88 Jakobsen JA, Brabrand K, Egge TS, et al. Doppler examination of the allografted kidney. *Acta Radiol* 2003;44:3–12.
- 89 Granata A, Clementi S, Zanoli L, et al. Resistive intrarenal index: myth or reality? *Br J Radiol* 2014;87:20140004.
- 90 Enhesari A, Mardpour S, Makki Z, et al. Early ultrasound assessment of renal transplantation as the valuable biomarker of long lasting graft survival: a cross-sectional study. *Iran J Radiol* 2014;11:e11492.
- 91 Huang J, Wu Y, Su ZX, et al. [Correlation between renal artery resistance index and serum creatinine level early after renal transplantation]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011;31:1105–1106.
- 92 Loock MT, Bamoulid J, Courivaud C, et al. Significant increase in 1-year posttransplant renal arterial index predicts graft loss. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1867–1872.
- 93 Kramann R, Frank D, Brandenburg VM, et al. Prognostic impact of renal arterial resistance index upon renal allograft survival: the time point matters. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3958–3963.
- 94 Tarzamni MK, Argani H, Nurifar M, et al. Vascular complication and Doppler ultrasonographic finding after renal transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:1098–1102.

- 95 Nutritional Status and Intrarenal Resistive Indices After Kidney Transplantation Kolonko A, Chudek J, Kujawa-Szewieczek A, Wiśniewski A. *Transplant Proc.* 2013 May;45(4):1625-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.11.018
- 96 Is there a safe cold ischemia time interval for the renal graft? J. Barba, J.J. Zudarie, J.E. Robles, A. Tienza, D. Rossel, J.M. Berian, Í. Pascual. *Actas Urol Esp*, 2011; 35(8):475-480
- 97 Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients GUNNAR H.HEINE, MARKUS K.GERHART, CHRISTOF ULRICH, HANS K. ÖHLER, and MATTHIAS GIRNDT *Kidney International*, Vol. 68 (2005), pp. 878–885
- 98 Abolhassan Shakeri Bavil1, Alirezal Mirfakhraei1, Hamid Tayebi Khosroshahi, Reihaneh Chokhachizadeh Moghadam and Daniel Fadaei Fouladi " The inability of an early posttransplantation intrarenal resistive index" to predict renal allograft function at 12 weeks after engraftment in young adults *Acta Radiologica* 2016, Vol. 57(11) 1402–1408 *The Foundation Acta Radiologica* 2015
- 99 Granata A, Clementi S, Zanoli L, et al. Resistive intrarenal index: myth or reality? *Br J Radiol* 2014;87:20140004.
- 100 Kramann R, Frank D, Brandenburg VM, et al. Prognostic impact of renal arterial resistance index upon renal allograft survival: the time point matters. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3958–3963.
- 101 McArthur C, Geddes CC, Baxter GM. Early measurement of pulsatility and resistive indexes: correlation with long-term renal transplant function. *Radiology* 2011;259:278–285.
- 102 Evaluation of Renal Transplant Scintigraphy and Resistance Index Performed Within 2 Days After Transplantation in Predicting Long-Term Graft Function. Bulent Yazici, MD,\* Aylin Oral, MD,\* Cenk Gokalp, MD, Aysegül Akgün, MD, Huseyin Toz, MD, Suha Sureyya Ozbek, MD, and Ayse Yazici, MD *Clinical Nuclear Medicine* • Volume 40, Number 7, July 2015
- 103 Comparison Between Doppler Ultrasound Resistive Index, Serum Creatinine, and Histopathologic Changes in Patients with Kidney Transplant Dysfunction in Early Posttransplantation Period. Kajal N. Patel1, Nitin A. Patel2, Shruti P. Gandhi *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016;27(3):533-538
- 104 Early Measurement of Pulsatility and Resistive Indexes: Correlation with Long-term Renal Transplant Function Claire McArthur, MBChB, MRCS Colin C. Geddes, MBChB, FRCP Grant M. Baxter, FRCP

- 105 Krumme B , Grotz W , Kirste G , Schollmeyer P , Rump LC .  
Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts . J Am  
Soc Nephrol 1997 ; 8 ( 5 ): 813 – 816
- 106 Trillaud H , Merville P , Tran Le Linh P , Palussière J , Potaux L ,  
Grenier N . Color Doppler sonography in early renal transplantation follow-  
up: resistive index measurements versus power Doppler sonography . AJR Am  
J Roentgenol 1998 ; 171 ( 6 ): 1611 – 1615 .
- 107 Kahraman S , Genctoy G , Cil B , et al . Prediction of renal allograft function  
with early Doppler ultrasonography Transplantation Proceedings, 36, 1348–  
1351 (2004)
- 108 Takano R, Ando Y, Taniguchi N, Itoh K, Asano Y. Power Doppler sonography  
of the kidney: effect of Valsalva's maneuver. J Clin Ultrasound 2001;29:384-8.
- 109 Schwerek WB, Restrepo IK, Prinz H. Semiquantitative analysis of intrarenal  
arterial Doppler flow spectra in healthy adults. Ultraschall Med 1993;14:117-  
22. (In German.)

## 9.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Firuz Gachayev  
Doğum Tarihi ve Yeri :Gebele/Azerbaycan 14.09.1987  
Medeni durum :Evli  
Yabancı Dil :Rusca, İngilizce, Almanca  
Adres : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel  
Cerrahi AD, Çapa/ İSTANBUL  
Telefon : +90 212-414 20 00 (32344)  
GSM :+90 543 447 34 76  
E-mail : dr.firuz.g@gmail.com  
: dr\_firuz\_g@mail.ru

### **Eğitim ve akademik durum**

#### Tarih Eğitim

1993-2004 Gebele şehir 4 No'lu okul, Gebele/Azerbaycan

2004-2010 Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Tıp Fakültesi Bakü/Azerbaycan

2012-2017 İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D. – İstanbul

### **Uluslararası makaleler:**

- **Is Cholecystectomy Alone Enough To Prevent Acute Biliary Pancreatitis Attack?** Mehmet Ilhan, Ali Fuat Kaan Gök, Gizem Oner, Recep Ercin Sonmez, Firuz Gachayev, Adem Bayraktar, Mustafa Kayhan Günay, Cemalettin Ertekin Received February 09th, 2017-Accepted May

04th, 2017 JOP. Journal of the Pancreas Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Istanbul, Turkey

### **Ulusal Bildiriler:**

- Firuz Gachayev, İsmail Cem Sormaz, Yalın İşcan, Arzu Poyanlı, Fatih Tunca, Yasemin Giles Şenyürek, Tarık Terzioğlu. “Ciddi Komorbiditesi Olan Semptomatik Primer Hiperparatiroidi Hastalarında Radyofrekans Ablasyon Sonuçları.” 7.Ulusal Endokrin Cerrahi Kongresi 23-26 Nisan 2015, Antalya
- Firuz Gachayev, Yalın İşcan, İlker Özgür, İsmail Cem Sormaz, Fatih Tunca, Yasemin Giles Şenyürek, Tarık Terzioğlu. “Yaş ve Cinsiyetin Vagal ve Rekürren Larengeal Sinirin Normal Elektromyografik Verilerine Etkisi.” 7. Ulusal Endokrin Cerrahi Kongresi 23-26 Nisan 2015, Antalya
- Firuz Gachayev, Serhat Meriç, Yalın İşcan, İsmail Cem Sormaz, Fatih Tunca, Yasemin Giles Şenyürek, Tarık Terzioğlu. “D Vitamini Eksikliğinin Total Tiroidektomi Sonrası Hipokalsemi Riski Üzerine Etkisi.” 7. Ulusal Endokrin Cerrahi Kongresi 23-26 Nisan 2015, Antalya
- Ömer Cenk Cüçük, Adem Bayraktar, Mehmet İlhan, Mevlüt Yordanagil, Firuz Gachayev, Recep Erçin Sönmez, Cemalettin Ertekin “Paraözofageal Herniye Bağlı Sıradışı Proksimal Gastrik Nekroz: Olgu Sunumu İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi

Anabilim Dalı, İstanbul. 11. Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi, 5–9 Nisan 2017, Antalya, Türkiye

- ‘Akut biliyer pankreatiti engellemek için kolesistektomi yapmak yeterli mi?’ Mehmet İlhan, Ali Fuat Kaan Gök, Firuz Gachayev, Adem Bayraktar, Hakan Teoman Yanar, Mustafa Kayhan Günay, Recep Güloğlu, Cemalettin Ertekin. 20. Ulusal Cerrahi Kongesi 2016 Antalya/Türkiye

