



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREEMPTİF ve PREEMPTİF OLMAYAN BÖBREK NAKİL
HASTALARINDA NAKİL SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Eda AKTAŞ

ANTALYA,2024



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREEMPTİF ve PREEMPTİF OLMAYAN BÖBREK NAKİL
HASTALARINDA NAKİL SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Eda AKTAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hüseyin KOÇAK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA,2024

TEŞEKKÜR

Tezimin her aŐamasında tecrübelerini büyük bir özveri ile aktaran ve yol gösteren değerli tez hocam Sn. Prof. Dr. Hüseyin Koçak'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimleri ile yetiŐmeme katkıda bulunan, sıkıntılarımızı ya da sevinçlerimizi paylaşmamızda her zaman aile sıcaklığı hissettiren başta Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Ramazan Sarı ve tüm değerli öğretim üyelerimize sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman yol gösteren, sendelediğimde destek olan, bilgi ve birikimlerini tüm yoğunluklarına rağmen büyük bir özveri ile aktaran, en zor anlarımda her zaman yanımda olan, yüzümden hep gülümsemeye sebep olan kıymetli yandal asistanları ağabeylerim ve ablalarıma minnetlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif ve onur duyduğum başta araştırma görevlisi doktor arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bana her zaman destek olan, sevgilerini hiç eksik etmeyen, sabırlarıyla, ilgileriyle, varlıklarıyla her zaman yol göstericim olan sevgili aileme tüm kalbimle minnetlerimi sunarım.

Dr. Eda AKTAŞ

ANTALYA,2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	2
2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI.....	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Etiyoloji.....	4
2.1.4 Son Dönem Böbrek Yetmezliği Tedavisi	5
2.2 Böbrek Nakli	5
2.3 Böbrek Nakli İmmunolojisi.....	6
2.4 Böbrek Nakli Sonrası İmmüsupresif Tedavi	8
2.4.1 İndüksiyon Tedavisi	8
2.4.2 İdame Tedavi.....	9
2.5 Nakil Operasyonu ve Cerrahi Komplikasyonlar	12
2.6 Nakil Operasyonu Sonrası Medikal Komplikasyonlar.....	12
2.6.1 Hiperakut Rejeksiyon.....	12
2.6.2 Fonksiyon Göstermeyen Greft Böbrek	13
2.6.3 Gecikmiş Greft Fonksiyonu	13
2.6.4 Greft Fonksiyon Bozukluğu.....	14
2.6.5 Enfeksiyon	14
2.6.6 Akut Rejeksiyon.....	14
2.6.7 Kronik Allogreft Yetersizliği	16
2.6.8 Kronik Rejeksiyon	17
2.6.9 Polyoma BK Virus	17

2.6.10	Sitomegalovirus	18
2.6.11	Nakil Sonrası Hipertansiyon	18
2.6.12	Nakil Sonrası Dönemde Yeni Başlangıçlı DM (NSDM).....	19
2.6.13	Nakil Sonrası Malignite	19
2.7	Greft ve Hasta Sağ Kalımını Etkileyen Faktörler.....	19
2.7.1	Yaş	19
2.7.2	Cinsiyet	20
2.7.3	Vücut Kitle İndeksi	20
2.7.4	Verici Tipi	20
2.7.5	Donör Ölüm Nedeni	20
2.7.6	HLA Uyumu	20
2.7.7	PRA.....	20
2.7.8	Soğuk İskemi Süresi.....	20
2.7.9	Diyaliz ve Preemptif Böbrek Nakli.....	20
2.8	Böbrek Naklinin Sonuçları ve Takibi.....	21
3	GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1	Çalışmanın Tasarımı.....	22
3.2	Araştırmanın Yeri.....	22
3.3	Araştırmaya Katılan Gönüllü /Hasta Araştırma Grubu	22
3.4	Araştırmanın Tipi	22
3.5	Araştırmanın Veri Toplama Aracı.....	22
3.6	Verilerin Analizi.....	23
4	BULGULAR	24
5	TARTIŞMA	31
6	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	35
7	ÖZET.....	37
8	ABSTRACT	39
9	KAYNAKLAR	41

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ATG: Anti-timosit Globulin

AZA: Azatiopürin

BKV: BK Virüs

BUN: Kan Üre Azotu

CMV: Sitomegalovirüs

CREDIT: Chronic Renal Disease in Turkey

CsA: Siklosporin A

DM: Diabetes Mellitus

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

HD: Hemodiyaliz

HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom

HLA: Human Leukocyte Antigen

HT: Hipertansiyon

İVİG: İntravenöz immünglobulin

KAAR: Kronik Antikor Aracılı Rejeksiyon

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KAN: Kronik Allogreft nefropatisi

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

KNİ: Kalsinörin İnhibitörü

MHC: Majör Doku Uyumu Kompleksi

MMF: Mikofenolat Mofetil

MPS: Mikofenolat Sodyum

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin

PRA: Panel Reaktif Antikor

PD: Periton diyalizi

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SVO: Serebrovasküler Olay

TAC: Tacrolimus

TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura

UV: Ultraviyole

VKI: Vücut Kitle İndeksi

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: GFH ve Albuminüri Kategorilerine Göre KBH Risk Sınıflaması.....	3
Şekil 2.2: Türkiye’de RRT Gerektiren SDBY İnsidansı ve Prevelansı.....	4
Şekil 4.1: Nakil Tipinin Greft Sağkalımı Üzerine Etkisi.....	28
Şekil 4.2 : Nakil Tipinin Hasta Sağkalımı Üzerine Etkisi.....	29



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı.....	2
Tablo 2.2: Gecikmiş Greft Fonksiyonu Risk Faktörleri.....	13
Tablo 2.3: Bannf Şeması.....	15
Tablo 4.1: Nakil Tipine Göre Demografik Özelliklerin Dağılımı.....	25
Tablo 4.2: Nakil Tipine Göre Klinik Özelliklerin Dağılımı.....	26
Tablo 4.3: Bağımsız Prognostik Faktörlerin Greft Sağkalımı Üzerine Cox-regresyon Analizi.....	30
Tablo 4.4: Bağımsız Prognostik Faktörlerin Hasta Sağkalımı Üzerine Cox-regresyon Analizi.....	31

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı yüksek mortalite ve morbidite oranı olan, ülkemizde ve dünyada insidansı her geçen gün artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tedavi maliyetleri yüksektir. Son dönem böbrek hastalığı olan hasta sayısı tüm dünyada artmakta olup renal replasman tedavileri uygulanmaktadır. Hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD), böbrek nakli yöntemlerinden birisi renal replasman tedavisinde uygulanmaktadır. Preemptif renal transplantasyon diyalize girmeden veya üç aydan kısa diyalize alındıktan sonra renal transplantasyon yapılmasıdır (1).

Renal transplantasyon tedavisi hemodiyaliz ve periton diyalizine göre yaşam süresinde ve kalitesinde artma sağlaması, tedavi maliyetlerinin daha düşük olması, diyalize bağlı komplikasyonların görülmemesi nedeni ile diğer renal replasman tedavilerine göre daha avantajlıdır. İmmünespresif tedavi altında kalınması, immünespresyona sekonder enfeksiyon, malignite, lenfoproliferatif hastalıklar, greft kaybı ise renal transplantasyonun dezavantajlarındandır. Transplante böbrekten daha fazla yarar görülmesi greftin sağ kalımına bağlıdır. Gecikmiş greft fonksiyonu, anti-HLA uyumu, akut rejeksiyon, HLA uyumsuzluğu, CMV, BK virüs, donör tipi(canlı/kadavra), ek hastalıklar greft sağ kalımı üzerinde etkisi olan faktörlerdir (2).

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli bölümünde Ocak 2021 ile Aralık 2022 yılları arasında nakil olan preemptif ve non-preemptif renal transplant hastaların nakil sonuçlarının karşılaştırılmasını amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1 Tanım

Kronik böbrek hastalığı(KBH), böbreğe zarar veren sistemik hastalıklara ya da böbrek kökenli hastalıklara bağlı olarak böbreğin yapısında ya da işlevlerinde 3 ay veya daha uzun süren bozukluktur. Böbrek hasarı belirteçleriyle ve/veya glomerüler filtrasyon hızının(GFH) 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşmesiyle tespit edilir. Böbrek hasarı belirteçleri; histolojik olarak tespit edilen bozuklukları ya da kan veya idrardaki anormallikleri ya da görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen anormallikleri ya da böbrek nakli öyküsünü içermektedir.

Tablo 2.1: KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı Tanımlaması

Böbrek hasar belirteçleri (bir veya daha fazla olması)	Albuminüri (ACR \geq 30 mg/gün)
	İdrar sedimentinde anormallikler
	Elektrolit anormallikleri (potasyum, magnezyum, non-albuminürik proteinüri)
	Görüntülemelerde anormallikler (polikistik böbrek hastalığı, displastik böbrekler, hidronefroz, renal kitleler, infiltratif hastalıklar nedeniyle artmış böbrek boyutları, renal arter stenozu, küçük böbrekler)
	Böbrek transplantasyon hikayesi
GFH'de düşme	GFH <60 ml/min/1.73 m ²

Ortak bir terminoloji olması için 2002'de National Kidney Foundation (NKF-KDOQI), KBH tanımı ve evrelemesi için kriterler önermiştir. Bu kriterler 2012 senesinde Böbrek Hastalıkları Dünya Sonuçlarının İyileştirilmesi (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) olarak yenilenmiştir. KBH, GFH düzeyine (G1-G5), albuminüri seviyesine (A1-A3) ve kronik böbrek yetmezliğinin etiyojisine göre sınıflandırılır.

Şekil 2.1: GFH ve Albuminüri Kategorilerine Göre KBH Risk Sınıflaması

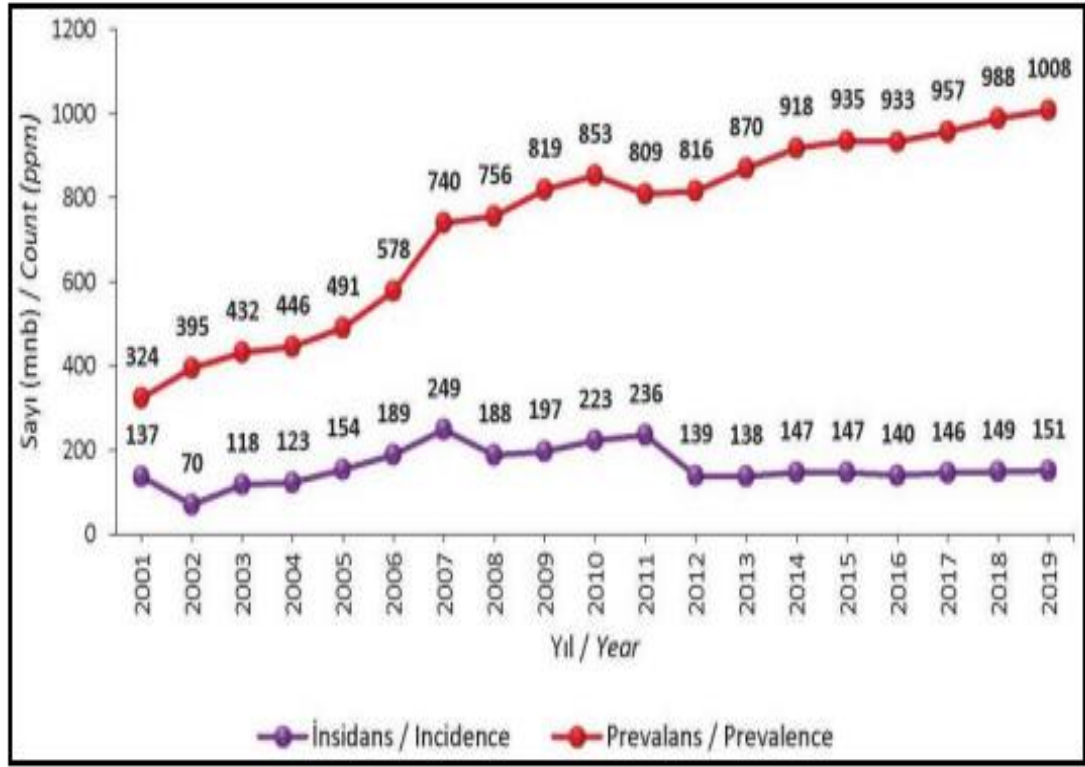
				Persistan Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1,73 m ²)	G1	Normal veya yüksek	≥90	Yeşil	Sarı	Oran
	G2	Hafif azalmış	60-89	Yeşil	Sarı	Oran
	G3a	Hafif - orta derecede azalmış	45-59	Sarı	Oran	Kırmızı
	G3b	Orta - şiddetli derecede azalmış	30-44	Oran	Kırmızı	Kırmızı
	G4	Şiddetli azalmış	15-29	Kırmızı	Kırmızı	Kırmızı
	G5	Böbrek yetmezliği	<15	Kırmızı	Kırmızı	Kırmızı

2.1.2 Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığının erken ve orta evrelerinde çoğunlukla klinik olarak belirti olmadığı için hastalığın insidansını ve prevalansını tespit etmek güçlük göstermektedir. Ancak farklı ülkelerde yapılan araştırmalarda birbirine yakın sonuçlar çıkmıştır. Epidemiyolojik çalışma sonuçlarına göre dünyada KBH oranları %10-16 arasındadır (3,4). Mikroalbuminüri oranları ise %6-14 arasında değişkenlik göstermektedir (5). Her on yetişkinin birinde farklı evrelerde kronik böbrek hastalığı olduğu tahmin edilmektedir.

Türk Nefroloji Derneğince yapılan Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışmasında (CREDIT) Türkiye’de KBH sıklığı %15,7 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre ülkemizde her 6-7 erişkinden birinde kronik böbrek hastalığı olduğu düşünülmektedir. GFH 60 ml/dk/1,73 m² altındaki sıklığı ise %5,1 olarak bulunmuştur. Böbrek hasarı belirteçlerinden olan mikroalbuminüri oranı %10,2, makroalbuminüri oranı ise %2 olarak tespit edilmiştir (6).

Şekil 2.2: Türkiye’de RRT Gerektiren SDBY İnsidansı ve Prevelansı



Renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek hastalığının sıklığı ise son yıllarda dünyada ve ülkemizde artış göstermektedir (7). Salgın halini alan kronik böbrek hastalığı yüksek mortalite ve morbidite oranları, hayat kalitesinde azalma, tedavisi için gerekli olan renal replasman tedavilerinin pahalı olması nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunudur.

2.1.3 Etiyoloji

KBH etiolojisinde rol alan nedenler ülkeye, ırka, yaşa ve cinsiyete göre farklılık göstermekle birlikte diabetes mellitus, hipertansiyon ve glomerülonefritler en sık saptananlardır. Erişkin yaş grubunda genetik hastalıklara bağlı nedenler az görülmektedir. Ülkemizde KBH etiolojisinde %28,8 oranı ile en sık diabetes mellitus rol almaktadır. Bunu %26,8 ile hipertansiyon izlemektedir. Glomerülonefritler ise %8,4 ile takip etmektedir. Hastaların %20'sinde etiyoloji tespit edilememiştir (8,9) .

KBH, çoğunlukla kadınlarda görülmektedir. Yaş ile birlikte prevalansında artış vardır. Türkiye’de coğrafi bölgelere göre değerlendirildiğinde en çok Marmara Bölgesinde tespit edilmiştir (6,10).

2.1.4 Son Dönem Böbrek Yetmezliği Tedavisi

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), GFH'ın 15 ml/dk/1,73 m²'den düşük, böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz bozulduğu ve/veya üremi semptomlarının olduğu evredir (11) . %71,3 oran ile hemodiyaliz uygulanmaktadır. Böbrek nakli %24,5 ve periton diyalizi de %4,06 oranla hemodiyalizi takip etmektedir (12). SDBY hastaları renal replasman tedavileri, tedavi yöntemlerinin avantajları ve dezavantajları konusunda bilgilendirilmelidir (13).

KBH prevelansındaki artışla birlikte renal replasman tedavilerinin maliyetleri göz önüne alındığında ülke ekonomisine büyük zarar vermektedir. Ölüm oranları ve maliyetinin düşük olması nedeni ile böbrek nakli diğer renal replasman tedavilerine göre daha avantajlıdır (14).

2.2 Böbrek Nakli

SDBY hastalarında yaşam kalitesi ve süresine olumlu katkılarından dolayı diyaliz yöntemlerine göre daha üstündür (15,16). Canlı ya da kadavra vericilerinden böbrek nakli yapılabilir. Ülkemizde Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon 2021 raporlarına göre kadavra donöründen nakil %8,8'dir. Daha önceki verilerde %18-25 olarak tespit edilen kadavradan nakil sayısının son dönemde azalmasının sebebinin COVID-19'un sağlık sistemi üzerindeki kötü etkisinden dolayı azaldığı düşünülmektedir (17). Dünya genelinde olduğu gibi Türkiye'de de organ bağışındaki zorluklar nedeni ile yeterli sayıda nakil işlemi yapılamamaktadır (5). Canlı ve kadavra bağış sayısı sabit kalmakla birlikte nakil ihtiyacı olan hasta artış göstermektedir. Nakil bekleyen hasta sayısı, bağış sayısının 3 katından fazla olduğu için ortalama bekleme süresi 5,1 yıl olarak saptanmıştır. Bu da listeye alınan bir her 10 hastadan birinin böbrek nakli yapılmadan 3 yıl içinde öldüğünü göstermektedir (18). Böbrek nakli tüm yaş gruplarında yapılabilirle birlikte en sık 35-64 yaş arasında yapılmaktadır.

Diyalize girmeden veya üç aydan kısa diyalize alındıktan sonra böbrek nakli yapılan hastalar preemtif olarak değerlendirilir. Preemtif renal transplant alıcı adaylarının canlı vericileri varsa; 6-12 aydan beri süren, ilerleyici ve geri dönüşümsüz kronik

böbrek hastalığı varsa, GFH 20 ml/dk/1,73 m² nin altına düştüğünde böbrek nakli yapılabilir (3).

2.3 Böbrek Nakli İmmunolojisi

Böbrek vericisi ile alıcısının arasındaki doku uyumu arttıkça akut rejeksiyon ve kronik allogreft hasarı azalır. Nakledilen böbreğin sağ kalımı uzun olur (18). Bu yüzden vericiler arasında doku uyumu en fazla olan tercih edilmelidir. Doku uyumu olmayan vericiden de nakil yapılabilmekle birlikte bu vakalarda immünsupresyon ihtiyacı fazladır. Nakil öncesi immünolojik değerlendirmede kan grubu antijenleri, doku grubu antijenleri, panel reaktif antikorlar, donör spesifik antikorlar ve cross-match testleri yer almaktadır.

Kan grubu antijenleri eritrosit ve böbrek endotel üzerinde bulunmasından dolayı uygun olmayan nakil yapıldığında çökeltme meydana gelip hasar, nekroz oluşmaktadır. Rh subgrupları ise böbrek vasküler sistemde yer almamasından dolayı transplantasyonda Rh uyumu aranmaz. Kan grubu tayini yapıldıktan sonra kan transfüzyonunda geçerli olan kurallar böbrek naklinde de geçerlidir. O grubu tüm gruplara verici olabilmektedir. AB grubu ise diğer tüm gruplardan böbrek alabilmekteyken yalnızca AB grubuna böbrek verebilmektedir (19,20). Kadavra donör sayısının yetersiz olduğu Japonya gibi ülkelerde mevcut kan grubu antikorlarının uzaklaştırılmasında etkin olan plazmaferez ve B lenfositlerin antikor oluşturmalarını engelleyen rituksimab gibi tedavi yöntemleri ile kan grubu uyumsuzluklarında da nakil yapılabilmektedir (5).

HLA doku tiplendirilmesi: Alıcının lenfositleri greft yüzey proteinleri ile kendi yüzey proteinlerinin aynı olmadığını saptadığında immünolojik reaksiyonları başlatır. Bunu HLA (Human Leukocyte Antigen –insan lökosit antijen) sistemi ile yapmaktadır. Bu daha sonrasında MHC (Büyük Uyumluluk Kompleksi-Major Histocompatibility Complex) olarak isimlendirilmiştir. MHC 6. Kromozomun kısa kolunda yer alan gen bölgesi olup MHC antijenleri immun yanıtta, nakledilen böbrek ve hasta sağ kalımında önemli yere sahiptir. Alıcı ve verici arasındaki doku uyumu için MHC'den kodlanan sınıf I gen bölgesi antijenlerinden olan HLA A,B ve sınıf II gen bölgesi antijenlerinden HLA-DR'ye bakılır. Sınıf I HLA molekülleri(HLA A,B,C), 9-11 aminoasit uzunluğundaki peptitlere bağlanabilen, çekirdekli hücrelerden

salgılanan ve özellikle makrofaj, B lenfositleri, endotel hücrelerinden daha fazla salgılanan polipeptit zincirdir. Sınıf II HLA molekülleri (HLA DR,DQ,DP), 13-30 aminoasit uzunluğundaki peptitlere bağlanabilirken, ekzojen peptitlerin CD4 T lenfositlere sunumunda yer alır ve dentrik hücreler, aktif makrofajlar, B lenfositleri, vasküler endotel hücre yüzeylerinden salgılanırlar (21). MHC polimorfizmi nedeni ile tam uyumu MHC vericisi oldukça güçtür (22,23). Buna karşın HLA uyumsuzluğunun yüksek olması kronik rejeksiyona bağlı greft kaybı için risk faktörüdür. İmmünespresif tedavilerle greft sağ kalımı artmıştır ancak HLA antijenleri rejeksiyon açısından risklidir (19,24,25).

Panel reaktif antikor (PRA), vericinin HLA'larına karşı alıcıda oluşan antikora verilen addır. Yabancı HLA maruziyetine sebep olan hamilelik, kan transfüzyonları, nakil öyküsü gibi durumlar PRA oluşumuna sebep olmakta olup yüzde olarak hesaplanmaktadır (26). İmmünolojik açıdan oluşan bu antikorlar hiperakut rejeksiyon, akut ve kronik antikor aracılı rejeksiyon ile ilişkilidir. PRA'nın, cerrahi öncesi ve sonrası dönemde takip edilmesi greft sağ kalımı açısından önem arz etmektedir (23).

Doku spesifik antikor, alıcıda daha önce meydana gelen verici antijenlerine karşı oluşmuş anti-HLA antikorlarını göstermekte olup hiperakut rejeksiyonun risk faktörleri arasındadır (27,28).

Cross-match (çapraz uyum) testleri, alıcı serumu ile donör lenfositleri arasında reaksiyon olup olmadığını göstermekte olup hiperakut rejeksiyonu öngörmeye önemli bir parametre olmasından dolayı serolojik ve ELISA yöntemleri ile pozitif gelmesi nakil için kontrendikasyon teşkil etmektedir. Flow sitometride T lenfosit pozitifliği kesin kontrendikasyon oluştururken B lenfosit pozitifliği ise hasta bazında değerlendirilerek transplantasyona karar verilmelidir (23).

Nakil öncesi alıcı ve donör doku uyumunun bilinmesi verilecek olan immünespresif tedaviyi belirlemede ve greftin sağ kalımının uzun olmasında önemlidir. Etkin immünespresif tedavilerle canlı donörden doku uyumu aranmaksızın da nakil yapılabilmektedir. Doku uyumsuz yapılan nakillerde 5-10 senelik süre içinde greft sağ kalımında %10-20'lik dezavantaj meydana gelmektedir (5).

2.4 Böbrek Nakli Sonrası İmmüsupresif Tedavi

Böbrek nakli sonrasında immün yanıtın baskılanıp greft sağ kalımının ve greft fonksiyonlarının korunması için immüsupresif tedavi verilmesi gerekmektedir. İndüksiyon, idame ve akut rejeksiyon tedavisi olarak kullanım amacına göre 3 gruba ayrılmıştır. İmmüsupresif tedavi protokollerindeki yeniliklerle akut rejeksiyon oranları %15ten daha azdır (23).

2.4.1 İndüksiyon Tedavisi

Böbrek nakli sonrasında nakil merkezleri çeşitli indüksiyon tedavileri kullanmakta olup ilk dozlar çoğunlukla operasyon anında ya da allograftın reperfüzyonundan önce verilip sonrasında da ilk 1-2 hafta kullanılmaktadır. Anti-IL-2 reseptör antagonistleri, anti-timosit globülin ve anti-CD52 monoklonal antikor en sık kullanılan ajanlardır (29). Lenfosit azaltan tedaviler (ATG, muromonab, alemtuzumab) ve lenfosit azaltmayan tedaviler (IL-2 antagonistleri : basiliksimab, daklizumab) olarak iki başlık altında yer almaktadır. Genç donör ve alıcı yaşı, Afrika kökenliler, PRA sıfırdan büyük olanlar, kan grubu uyumsuzluğu, çoklu HLA uyumsuzluğu, greft fonksiyonu geç başlayanlar, donöre özgü antikorları olanlar, 24 saatten fazla soğuk iskemi olanlar rejeksiyon açısından risklidirler. Bu hastalarda lenfosit azaltıcı tedavi verilmesi önerilirken, rejeksiyon riski düşük olan alıcılarda basiliksimab gibi lenfosit azaltmayan tedavilerin verilmesi önerilmektedir. Daha önce solid organ nakli öyküsü olan ve immüsupresif tedavi altında olan hastalarda ise antikor tedavisi önerilmez (30,31).

2.4.1.1 Anti-timosit Globulin (ATG)

İnsan T hücrelerini hedefleyen poliklonal moleküldür. Tavşan ya da at serumundan hazırlanan genellikle kullanılan formlarıdır. Lökopeni ve trombositopeni sık görülen yan etkilerindedir (27). İndüksiyon tedavisinde ATG'nin önerilen dozu 4,5-6 mg/kg arasında olup 1,5 mg/kg'ı geçmemek koşulu ile bölünmüş dozlarda uygulanabilir. Her merkezde kullanılmamakla birlikte T hücre seyri için değerlendirilmesi için CD3+ hücre sayımı yapılabilir. CD3+ hücre sayısının operasyondan sonraki erken dönemde

20 hücre/mm³ altında olması önerilmektedir. Rejeksiyon atağında ise ATG verilirken çok daha fazla düşüş istenmektedir (29). Ağız ve göz kuruluğu için yapılabilecek pek çok yaşam tarzı değişikliği vardır. Bunlar arasında ağız ve göz kuruluğu yapan ilaçlardan kaçınmak, su içme sıklığını arttırmak, ağız hijyenine dikkat edilmesi, ortamın nemlendirilmesi, dudak koruyucu/nemlendirici kullanımı, güneş gözlüğü kullanımı, mavi ekrana bakma süresinin azaltılması, sigara ve alkolden uzak durulması, düzenli diş hekimi kontrolü ve göz muayenesi örnek verilebilir (29).

2.4.1.2 Monoklonal Antikorlar

Basiliximab, T hücresinin yüzeyinde bulunan IL-2 reseptörünün alfa zincirine bağlanmak için IL-2 ile rekabet eden fare-insan kimerik monoklonal antikorudur. Bu sayede T hücre proliferasyonunu engellemektedir. B hücrelerine herhangi bir etkisi olmaması nedeni ile hafıza antikor yanıtı verebilecek olan alıcılarda etkisizdir. Yarı ömrü uzun olmasından dolayı ikinci dozu operasyondan sonraki 4. günde bölünmüş dozlarda verilebilir. Basiliximab tedavisi, greft reddi, greft ve hasta sağ kalımı açısından 6 aylık dönemde önemli oranda azaltmıştır (29). Ciddi yan etkisinin olmaması ve iyi tolere edilmesi nedeni ile avantajlıdır. Böbrek nakli sonrasında oluşan sekonder malignitelerin ATG alanlarda basiliximab alanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. CD20 antikor (rituksimab), insan anti-CD52 monoklonal antikor (alemtuzumab), CD3 monoklonal antikor (muromonab) da bu grupta yer almaktadır.

2.4.2 İdame Tedavi

Allogreftin rejeksiyonu ve kaybını engellemek için indüksiyon tedavisinden sonra idame immunsupresif tedavi verilmesi gerekmektedir. İmmunsistem baskılandıktan sonra sekonder gelişebilecek olan enfeksiyon ve malignite riskinden dolayı en düşük dozda tedavi verilmelidir. Birçok nakil merkezi kalsinörin inhibitörü (siklosporin veya takrolimus), antimetabolit (azatiyopürin, mmf) ve prednizolondan oluşan üçlü tedaviyi kullanmaktadır (31).

2.4.2.1 Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, antijen sunan hücrelerin, T ve B lenfositlerin sitokin sentezini engelleyerek immun sistemi baskılamasından dolayı idame ve akut rejeksiyon tedavisinde verilmektedir. Postoperatif ilk üç gün 1 mg/kg olarak verilmeli sonrasında haftalık doz azaltımı ile verilmelidir. Akut rejeksiyonda ise metilprednizolon 250-1000 mg olarak yüksek dozlarda uygulanmalıdır (32). Glukokortikoid tedavisi çok sık kullanılmasına rağmen birçok merkez kortikosteroidsiz veya düşük doz kortikosterodli rejimi tercih etmektedirler. Steroide bağlı olan kas ve kemik erimesinde azalma, katarakt gelişimi, kilo alımı, trasnplantasyon sonrası diyabetes mellitus gibi yan etkilerden dolayı birçok merkez steroidsiz rejimi tercih etmektedir. Rejeksiyon oranlarının daha düşük olması ve steroidin faydasının yan etkilerinden daha fazla olduğunu belirten merkezler ise steroidli rejimi tercih etmektedirler. Bazı merkezler ise alıcının rejeksiyon riskine göre değerlendirilmesini önermekte olup steroidin kontrendike olduğu (steroid psikozu gibi) durumlarda steroidsiz rejim verilebilir (29). Steroid gebelerde kullanılabilir ve artmış malignite riski de yoktur (32)

2.4.2.2 Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinörin inhibitörleri, tacrolimus (TAC) ve siklosporin (CSA) olarak idame tedavide kullanılan ilaçlardır.

Siklosporin 11 aminoasitten oluşan lenfositte bulunan siklofiline bağlanan peptittir. Bu bağlanma hücre nükleusana geçerek IL-2 ve ilişkili sitokinlerin transkripsiyonunu attırıp T hücre çoğalmasımı ve aktivasyonunu sağlayacak olan NFAT'ı defosforile edecek olan kalsinörini inhibe eder. Bu sayede NFAT defosforile olamaz ve T hücre proliferasyonu engellenmiş olur (29). İlaç düzeyi takibi ilacı almadan ve aldıktan sonraki 2. saatteki değeri ile yapılmaktadır.

Tacrolimus, biyokimyasal olarak farklı olmasına rağmen, siklosporine benzer mekanizma ile etki gösteren makrolit laktondur (29) .

Tacrolimusun piyasada 12 saatlik ve uzun etkili olmak üzere 2 formu mevcuttur. Siklosporinin yarı ömrü 24 saate yakındır. Kalsinörin inhibitörleri diğer ilaçlarla etkileşip ilaç düzeyinde azalma ya da artma olacağı için dikkatli kullanılmalıdır (33).

Kalsinörin inhibitörlerinin kullanılmaya başlaması ile akut rejeksiyon oranlarında ciddi bir azalma gözlenmiştir. Siklosporin kullanılan hastalarda postoperatif birinci

senede akut rejeksiyon %60'dan %45'e gerilemiş, greft sağ kalımı ise %65'den %90'a yükselmiştir. Tacrolimusun kullanımı ile aynı süredeki rejeksiyon riski %25'e gerileyip, greft sağ kalımı %90'nın üzerindedir (29). Bu yüzden rejeksiyon riski yüksek olanlarda tacrolimus tercih edilebilir.

Yan etki profilleri her ikisinde genişdir. Akut ve kronik nefrotoksik etkileri vardır. Bu yüzden uzun süre kullanımlarında kronik allogreft yetersizliğine sebep olabilir. Doz azaltılarak ya da KNI'siz tedavi protokolleri kullanılabilir. Mikroanjiopatik hemolitik anemi (HÜS, TTP) yapabilmektedirler. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus gibi metabolik yan etki yapabilirler. Siklosporinin diabet gelişimindeki etkisi daha azdır (32)

2.4.2.3 Antimetabolit Ajanlar

Antimetabolit ajanlar; mikofenolik asit türevleri (MMF/MPS) ve azatiopirindir.

Azatiopirin, böbrek naklindeki erken başarının en önemli ajanlarından. T ve B lenfositlerinin proliferasyonu pürin sentezine bağlı olup bu ajan DNA sentezini bozarak etki göstermektedir. Miyelosupresyon, pankreatit, hepatotoksitite, bazal hücreli cilt kanseri, hipersensitivite reaksiyonları yan etkileri arasındadır. Oral 2-3 mg/kg/gün olarak kullanılabilir (18,29).

Mikofenolik asit türevleri, lenfositlerin pürin de novo yolağına spesifik inosin monofosfat dehidrogenazı inhibe ederek pürin sentezini zayıflatır ve ek olarak lökosit adezyonunu da engeller ve lökositlerin görev aldığı inflamasyonu baskılar (19,34). Azatiopirine göre daha az yan etkisi vardır ve KDIGO'ya göre ilk önerilen ajandır (35). Anemi, lökopeni, trombositopeni, diyare ve yüksek dozlarda CMV enfeksiyonu riski yan etkileri arasındadır. Teratojen olması nedeni ile çocuk planı olan kişilerde azatiopirin tercih edilmektedir. Mikofenolat sodyum 360 mg ve mikofenolat mofetil 500 mg olarak iki formu vardır ve farmakodinamik olarak benzerdirler (27).

2.4.2.4 Mammalian Target of Rapamycin İnhibitörleri (mTOR)

Mammalian target of rapamycin inhibitörleri (sirolimus, everolimus), FK506 immünofilinlere bağlanarak hücre proliferasyonunda önemli bir sinyal mekanizması

olan mtor'u bloke eder. Bu blokaj sonucunda interlökinler tarafından yönlendirilen T ve B hücre proliferasyonları inhibe olur. İmmunglobulin üretimi baskılanır.

Sirolimus, oral olarak kullanılmakta olup emilimi 1-2 saat içinde tamamlanmaktadır (31). Karaciğerden metabolize olmaktadır. Sitokrom p450 indüksiyonu yapan ilaçlarla etkileşime gireceği için dikkatli kullanılmalı ve ilaç düzeyi kandan takip edilerek doz ayarı yapılmalıdır. Düşük nefrotoksitesi avantajlı kılmaktadır. Gebelikte kullanılmamalıdır. Nakil sonrası malignite gelişen hastalarda kullanılabilirler. Kemik iliği baskılanması, ishal, yara yeri iyileşmesinde gecikme, lenfosit oluşumuna sebep olması sirolimusun yan etkileri arasındadır (36,37) .

Everolimus, sirolimusun metaboliti olup etkinlik, güvenlik ve yan etki profili bakımından sirolimus ile benzer olan mTOR inhibitörüdür. Sirolimusta olduğu gibi serumda ilaç düzeyi bakılarak tedavi dozu ayarlanmalıdır.

2.5 Nakil Operasyonu ve Cerrahi Komplikasyonlar

Transplantasyon cerrahisi son yıllarda belirli bir standardizasyonda uygulanmakta olup komplikasyon riski düşmüştür. Erken dönemde greft fonksiyonlarındaki bozuklukların ayırıcı tanısını yapabilmek için cerrahi komplikasyonları iyi bilmek gerekmektedir. Komplikasyonlar arasında renal arter ven trombozu, renal arter darlığı, üreter ile ilişkili patolojiler, kanama, yara yeri enfeksiyonu yer almaktadır.

2.6 Nakil Operasyonu Sonrası Medikal Komplikasyonlar

Erken ve geç dönemde komplikasyonlar farklılık göstermekte olup erken dönemde ağırlıklı olarak cerrahi komplikasyonlar görülmektedir.

2.6.1 Hiperakut Rejeksiyon

Verici antijenlerine karşı donörde gelişen antiA/B, ANTI-HLA, anti-endotelial antikorlar gibi antikorlar sebep olmaktadır (38). Operasyon anında böbreğin normal renginden siyanotik hale gelmesi ile hekim tarafından konur. Operasyon anında greftin çıkarılması gerekmektedir. Böbrekte kan akımı olmayıp, böbrek vasküler sisteminde trombüs ve nekroz gelişmiştir (38). Nakil öncesinde yapılan immünolojik tetkikler ile

nadir görülmektedir. Hiperakut rejeksiyon açısından yüksek risk grubundaki hastalar operasyon öncesinde anti-HLA antikor seviyesini düşürmek için plazmafereze alınabilir veya intravenöz immünglobulin tedavisi verilebilir (39).

2.6.2 Fonksiyon Göstermeyen Greft Böbrek

Transplantasyon sonrasında greftte vasküler yapıların normal olması ve rejeksiyonun olmamasına rağmen böbrek fonksiyonlarının olmamasıdır (38). Genelde soğuk iskemi süresinin uzunluğu ile ilgili olup nadir görülmektedir. Greftin çıkarılması gerekmektedir.

2.6.3 Gecikmiş Greft Fonksiyonu

Greft perfüzyon bozukluğu ya da immünojik hadiseler nedeniyle nakilden sonraki ilk haftada diyaliz ihtiyacının olmasıdır. Böbrek biyopsisinde rejeksiyon bulguları yoktur ancak gecikmiş greft kaybına akut rejeksiyon ve kronik allograft nefropatisi gibi durumlar eklenebileceği için greft kaybı açısından risk taşımaktadır. Gecikmiş greft fonksiyonu ile ilgili faktörler Tablo 2.2’de belirtilmiştir.

Tablo 2.2: Gecikmiş Greft Fonksiyonu Risk Faktörleri

ALICI İLE İLGİLİ FAKTÖRLER	DONÖRLE İLGİLİ FAKTÖRLER
<ul style="list-style-type: none">• Erkek Cinsiyet• Siyah Irk• VKİ• Daha Önce Nakil Öyküsü• DM Olması ve Süresi• Nakil Öncesi Diyaliz Süresi• Rezidü İdrar Miktarı• Nakil Öncesi HT• Nakil Öncesi Lipit Profili• Kardiyak Fonksiyon• Sensitizasyon• HLA Uyumsuzluğu• ABO Uyumsuzluğu	<ul style="list-style-type: none">• Kadın Cinsiyet• İleri Yaş• VKİ• Kadaverik/Canlı Verici• Kardiyak Arrest Sonrası Verici• Yüksek Donör Kreatin Düzeyi• Ölüm Nedeni (Hipoksi, SVOvs)• YBÜ Yatış Süresi• Beyin Ölümü Süresi• DM Süresi• Greft Ateroskleroza• Soğuk İskemi Süresi• Sıcak İskemi Süresi

Gecikmiş greft kaybında kesin bir tedavi yöntemi olmamakla birlikte risk faktörlerine yönelik tedavi greft sağ kalımını uzatmak için verilebilir (40,41).

2.6.4 Greft Fonksiyon Bozukluğu

Hastanın bazal kreatin değerlerinde %20-50'den fazla artış ve/veya kreatin değerinde 0,3 mg/dl'lik artıştır. Etiyolojisine yönelik tedavi verilmesi gerekir.

2.6.5 Enfeksiyon

Nakilden sonraki ilk ayda nakil öncesinde semptom vermeyen enfeksiyonlar, greft kaynaklı enfeksiyonlar, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar görölmektedir (38). Nakilden sonra verilen yoğun immunsupresif tedavi nedeni ile fırsatçı enfeksiyonlar birinci aydan sonra görölmektedir. Nakilden sonraki 1. ve 6. aylar arasında fırsatçı enfeksiyonlar, hastane ve toplum ilişkili enfeksiyonlar görölmektedir. İmmüsupresif tedavi dozunun nakilden sonraki 6. ayda ilk aylara göre azaltılmasından dolayı 6 aydan sonraki dönemde ağırlıklı olarak toplum kökenli etkenler görölmektedir.

2.6.6 Akut Rejeksiyon

Transplantasyonda alıcı immün sistemi tarafından verilen immünolojik yanıtı rejeksiyon denir. Rejeksiyon süresine göre hiperakut, akut, geç akut ve kronik rejeksiyon olarak sınıflandırılır. Dakikalar içinde olursa hiperakut, günler haftalar içerisinde olursa akut, 3-6 ay arasında olursa geç akut, 6 aydan sonra olursa kronik rejeksiyon olarak adlandırılır.

Akut rejeksiyon, hücresel ve akut antikör aracılı rejeksiyon olarak iki grupta incelenmektedir.

2.6.6.1 Akut Hücresel Rejeksiyonlar

T hücre aracılı rejeksiyondur. Böbrek biyopsisi sonucuna göre Banff şemasına göre sınıflandırılır. Banff seviye 1A düzeyindeki rejeksiyonlar için yüksek dozda kortikosteroid verilip sonrasında doz azaltılır. Banff seviye 1A ve 1B'de pulse kortikosteroidde yanıt alınamamışsa sonraki aşamalarda kortikosteroid ile antitimosit globülinin birlikte verilmesi önerilir. Banff 2 ve Banff 3 sınıfındaki rejeksiyonlar daha şiddetlidir. Bu vakalarda yüksek doz kortikosteroid ve etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte antitimosit globülin birlikte verilmelidir. Çoğunlukla semptomatik olmamakla birlikte kreatin değerlerindeki artış ile akla gelmektedir. Bazı hastalarda ateş, yorgunluk, hipertansiyon, yan ağrısı görülebilir.

Tablo 2.3: Bannf Şeması

1. NORMAL
2. ANTİKOR ARACILI DEĞİŞİKLİKLER <ul style="list-style-type: none">• Aktif rejeksiyon morfolojik bulguları olmaksızın C4d birikimi• Akut antikor aracılı rejeksiyon <p>Tip/grade I: Akut tübüler nekroz benzeri minimal inflamasyon Tip/grade II: Kapiller ve/veya glomerüller inflamasyon ve/veya tromboz Tip/grade III: Arteriyal</p> <ul style="list-style-type: none">• Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon
3. BORDERLİNE DEĞİŞİKLİKLER (AKUT T HÜCRE ARACILI REJEKSİYON KUŞKUSU)
4. T HÜCRE ARACILI REJEKSİYON <ul style="list-style-type: none">• Akut T hücre aracılı rejeksiyon <p>Tip/grade IA: Anlamli intertisyel inflamasyona eşlik eden orta dereceli tübülit Tip/grade IB: Anlamli intertisyel inflamasyona eşlik eden şiddetli tübülit Tip/grade IIA: Hafif-orta dereceli intimal arterit Tip/grade IIB: Orta dereceli intimal arterit Tip/grade III: Transmural arterit ve/veya lenfositik inflamasyon içeren fibrinoid nekroz</p> <ul style="list-style-type: none">• Kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon
5. İNTERTİSYEL FİBROZİS VE TUBULER ATROFİ (HERHANGİ BİR ETİYOLOJİ OLMADAN) <ul style="list-style-type: none">• Grade I: Hafif intertisyel fibrozis ve tübüler atrofi• Grade II: Orta dereceli intertisyel fibrozis ve tubuler atrofi• Grade III: Ağır intertisyel fibrozis ve tübüler atrofi
6. DİĞER

2.6.6.2 Akut Antikor Aracılı Rejeksiyon

Kompleman aktivasyonu (CD4 pozitifliği) ile endotelde oluşan hasarın patolojik olarak kanıtlanması ve donör spesifik antikor tespiti ile tanı konmaktadır. İmmünespresif tedavi uyumu olmayan hastalar yüksek risklidir. Akut hücrenel rejeksiyona oranla tedavi başarı şansı daha düşüktür. Banff şemasına göre sınıflandırılmaktadır (12,42,43). Tedavide merkezler arasında farklılık olmakla birlikte çoğunlukla pulse kortikosteroid ve anti-timosit globülin kullanılmaktadır. Plazmaferez tedavisi antikor temizlenmesinde yararlıdır ama antikor üretimi olduğu sürece plazmaferez tedavisine etkin yanıt almak güçleşir. Plazmaferez ve İVİG tedavisi uygulanabilir. İVİG tedavisi ile kompleman bağlayan antikorların nötralizasyonu, kompleman kaskadının bozulması, T ve B lenfosit aktivitelerinin nonspesifik olarak inhibisyonu, uzaklaştırılan immunglobulin fraksiyonlarının yerine konulması sağlanır ve grefte bağlanan doku spesifik antikorların tanınması engellenmiş olur (29,31).

2.6.7 Kronik Allogreft Yetersizliği

Nakilden en az 6 ay sonra böbrek fonksiyonlarında meydana gelen bozuklukludur. Biyopside spesifik olmayan glomerüloskleroz, fibrozis görülür. Hasta kaybından sonraki greft kayıp sebeplerinin başındadır (29).

Kronik allograft yetersizliğine immünolojik ve nonimmünolojik olaylar sebep olmaktadır. Genellikle nonimmünolojik sebeplerle birlikte. Hücre aktivasyonu ve rejeksiyonu önlemek amacıyla kullanılan kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörleri vazokonstriksiyon yapmaktadır. Vazokonstriksiyona sekonder böbrekte iskemi meydana gelir ve intertisyel fibrozis ve tübüler atrofi oluşur. mTOR inhibitörleri nadir olarak ciddi proteinüri yapar ve erken dönemde biyopsi yapılırsa podositlerdeki silinmeye bağlı minimal değişiklik hastalığına benzer görünüm izlenir. Erken dönemde kesilmesi ile proteinüri düzelebilir. Tedaviye devam edilmesi durumunda bölgesel sklerozise kadar ilerleyebilir. Soğuk iskemi süresinin uzunluğu, metabolik hastalıklar, donörün yaşı, sigara içmesi de yine nonimmünolojik sebepler arasında yer almaktadır (44,45,46). Akut ve kronik rejeksiyon immun ilişkili greft

fonksiyon bozukluğunun sebebidir. Uzun dönemde greft sağ kalımı hakkında fikir sahibi olunmasını sağlayan en iyi parametre kreatin olarak kabul edilmektedir (47).

2.6.8 Kronik Rejeksiyon

Böbrek naklinden aylar sonra gelişen immünolojik mekanizmaların eşlik ettiği rejeksiyondur. Yalnızca immünolojik mekanizmalarla rejeksiyon çok az olup genellikle nonimmünolojik mekanizmalarla birlikte. Kronik antikor aracılı ve kronik hücreli rejeksiyon olarak 2 grup altında incelenmektedir.

2.6.8.1 Kronik Antikor Aracılı Rejeksiyon (KAAR)

İmmünyosüpresyon tedavinin yetersizliği ya da hasta uyumsuzluğu gibi sebeplerle ilk başlarda donör spesifik antikor bulunmayan hastalarda de novo donör spesifik antikor oluşumu ile KAAR gelişmeye başlar. Tanısı biyopsi ile konulmaktadır. Donör spesifik antikorlar greft endotelinde bulunan HLA'larla etkileşime girip inflamasyon başlatır ve irreversible lezyonlar oluşur. İlk başlarda klinik olarak semptom vermez ancak ilerleyen dönemlerde nefrotik düzeyde proteinüri, hipertansiyon ve greft kaybına sebep olabilir (45,46). Akut antikor aracılı rejeksiyon transplant glomerülopatisini ve kronik antikor aracılı rejeksiyonu tahmin etmede önemlidir (44,45,46).

2.6.8.2 Kronik Hücreli Rejeksiyon

Çoğunlukla kronik antikor aracılı rejeksiyon ile birlikte olup böbrek biyopsisi ile tanı almaktadır (58).

2.6.9 Polyoma BK Virus

BK virüs, küçük zarfsız, çift sarmallı, bulaş yolu tespit edilemeyen, üreter ve mesane epitelinde yoğun olarak bulunan DNA virüsüdür. 1971 yılında böbrek nakli yapılan hastada üreter darlığı tespit edilmesi ile bulunmuştur ve transplantasyon hastalarında %1-15 oranında greft yetmezliğine sebep olmaktadır (49). Genel popülasyonda yaygın olup immünyosüprese olmayan kişilerde ciddi hastalık yapmamaktadır. Bulaş yolu net aydınlatılamamıştır.

Kan, idrar örneklerinden PCR metodu ile BK virüs saptanması anlamlıdır. İdrarda kanda olduğundan daha fazla tespit edilmektedir. Viremi çok az hastada tespit edilmesi ve çok daha az bir kısmında BK virüse bağlı nefropati olması nedeni ile birçok merkez

kan testleri ile tarama yapmaktadır. Nakilden sonraki ilk 2 ayda görülmesi daha sık olması ve nakil sonrası erken dönemde yüksek immunsupresif tedavi verilmesi nedeni ile ilk 6 ayda aylık, 6-12. aylarda 3ayda bir, 12-24. aylarda 6 ayda bir tarama önerilmektedir (31).Böbrek biyopsisi en iyi tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Direkt etkili bir tedavi olmamakla birlikte siprofloksasin, leflunomid, sidofovir, İVİG tedavileri denenmektedir (50). İmmunsupresif tedavi dozunun azaltılması temel yaklaşımdır.

2.6.10 Sitomegalovirus

Dünyanın her yerinde yaygındır. 12 yaş altındaki çocukların üçte birinde pozitifken yetişkinliğe doğru seropozitiflikte artış olur ve 80 yaşın üzerinde %90 seropozitifliğe ulaşır. Bu yüzden seronegatif olan alıcılar hayatlarının herhangi bir döneminde CMV enfeksiyonuna maruz kalabilirler (29). Sıklıkla nakilden sonraki ilk 3 ayda görülmesi ve greft kaybı, rejeksiyon ile ilgili olmasından dolayı nakilden sonra 3-6 ay kadar profilaksi önerilmektedir (31,51,52).

CMV klinik olarak sitomegalovirüs, doku invaziv hastalık ve sitomegalovirüs sendromu olmak üzere 3 grupta değerlendirilmelidir. Nakil hastasında en korkulan tablo CMV doku invaziv hastalıktır. CMV doku invaziv hastalığı glomerüler içi viral inklüzyonların olduğu glomerulonefrite sebep olabilir. CMV viremili ya da CMV doku invaziv hastalığı tedavi etmede antiviral tedaviye ek olarak immunsupresif tedavinin de azaltılması gereklidir. Tedavinin 10-14. gününde kantitatif PCR sonuçlarında düşüş yoksa ya da klinik durumunda iyileşme olmadıysa tedaviye dirençli CMV tipinden şüphelenilmelidir. İntravenöz gansiklovir ile oral valgansiklovir tedavisi GFH'na göre doz ayarı yapılarak kullanılmaktadır. Dirençten şüphelenildiğinde test yapılmalıdır. Dirençli vakalarda mutasyona göre yüksek doz gansiklovir, foskarnet, sidofovir verilebilir.

2.6.11 Nakil Sonrası Hipertansiyon

Transplantasyon sonrasında alıcıda HT görülme sıklığı %50-90 olması nedeni ile mutlaka kan basıncı kontrolü yapılmalıdır. Tansiyon hedefi 130/80 mmhg'nin altında tutulmalıdır (31). Kullanılan immunsupresif tedaviler, fazla renin salgılanması, vasküler olaylar, greft fonksiyon bozuklukları nakil sonrası dönemde meydana gelen hipertansiyonun sebeplerindedir (53-55).

2.6.12 Nakil Sonrası Dönemde Yeni Başlangıçlı DM (NSDM)

Nakil sonrası dönemde yeni gelişen diyabet organ nakillerinde önemli bir komplikasyondur (56). Yapılan bir çalışmada 3 yıllık izlemde %40'ın üzerinde diyabetes mellitus tanısı almıştır. Transplantasyon sonrasındaki ilk ay her hafta, ilk 12 ay 3 ayda bir, daha sonraki dönemlerde yıllık tarama yapılmalıdır (31). Yaş, etnik köken, sedanter yaşam, vücut kitle indeksi yüksekliği, immunsupresif tedaviler, ırk, hepatit C enfeksiyonu NSDM etiyojisinde rol oynamaktadır.

2.6.13 Nakil Sonrası Malignite

Nakil hastalarında toplumun geneline ve diyaliz hastalarına göre malignite sıklığında artış mevcuttur. Genel popülasyona göre malignite riskinde 15-20 kat, 65 yaş üzerindeki alıcılarda 2-3 kat artış vardır. İmmunsupresif tedaviler immun kontrol mekanizmasını bozarak malignite oluşumuna ve hastalığın hızlı ilerlemesine sebep olabilirler. En sık gözlenen maligniteler arasında cilt kanserleri gelmektedir (57). Daha önce cilt kanseri olması, UV ışık maruziyetin fazla olması, erkek cinsiyet, yaş, ırk risk faktörleri arasındadır (57,58). Tüm böbrek nakilli hastalarda yıllık cilt muayenesi yapılmalıdır (58).

Lenfoproliferatif hastalık, en önemli komplikasyonlardan biri olup en çok görüleni non-hodgkin lenfomadır. Lenfoproliferatif hastalık riskinde 8 kat artış tespit edilmiştir (59).

Genitoüriner sistem maligniteleri, gastrointestinal sistem maligniteleri ile karşılaşılmakta olup tarama yapılması önerilir (60).

2.7 Greft ve Hasta Sağ Kalımını Etkileyen Faktörler

2.7.1 Yaş

Yaşın artması ile birlikte nefron kaybı olmaktadır bu yüzden artmış donör yaşı olan kadavra vericilerinde greft sağ kalımı kısa tespit edilmiştir. 40 yaş altı vericiler ile 60 yaş üstü vericiler karşılaştırıldığında 60 yaş üstü grupta greft kaybında 2,3 kat artış vardır (61).

2.7.2 Cinsiyet

Kadın vericilerden yapılan nakiller, alıcının cinsiyetinden bağımsız olarak erkek vericiden yapılan nakillere oranla greft sağ kalımında daha başarılıdır.

2.7.3 Vücut Kitle İndeksi

VKI normal olan alıcıların greft sağ kalımı daha iyidir. Bunun sebebinin VKI yüksekliğine bağlı ortaya çıkan komorbiditeler olduğu düşünülmektedir (62,63)

2.7.4 Verici Tipi

Canlıdan yapılan nakillerde kadavradan yapılan nakillere göre sağ kalım daha yüksektir (64).

2.7.5 Donör Ölüm Nedeni

Donör ölüm nedeni, ek hastalıklarının oluşu greft sağ kalımını etkilemektedir. Serebrovasküler olaya bağlı ölenlerden yapılan nakillerde 1 yıllık greft sağ kalımı diğer kadavradan yapılan nakillere oranla daha düşük bulunmuştur (65).

2.7.6 HLA Uyumu

Alıcı ile donör arasındaki HLA uyumu arttıkça hasta ve greft sağ kalımında artış gözlenmiştir (66,67).

2.7.7 PRA

Rejeksiyon ile ilişkili bulunmasına karşın bazı çalışmalarda yüksek PRA greft ve hasta sağ kalımını azalttığı gözlenirken bazı çalışmalarda anlamlı bulunmamıştır (68,69).

2.7.8 Soğuk İskemi Süresi

Böbreğe giden kan akımının azalması ya da kesilmesi ile reperfüzyonu arasındaki süredir. Süre uzadıkça hasta ve greft sağ kalımında azalma tespit edilmiştir (70-72).

2.7.9 Diyaliz ve Preemptif Böbrek Nakli

Diyalize başladıktan kateter enfeksiyonları, ani kardiyak ölüm gibi riskler artmaktadır. Diyaliz tedavisi ile aterosklerozis, vasküler kalsifikasyonlar da hızlanmıştır (73). Diyaliz tedavi süresi uzun hastalarda nakil sonrasında kanser riskinde artış tespit edilmiştir. 4,5 yıldan fazla diyalize giren hastalar ile 1,5 yıldan az

diyalize giren hastalar karşılaştırıldığında 4,5 yıldan fazla diyalize giren hastalarda kanser riski %60'dan fazla tespit edilmiştir (74). Tüm bu sebepler hasta sağ kalımını etkilemektedir.

2.8 Böbrek Naklinin Sonuçları ve Takibi

Böbrek naklinde amaç greftin uzun yıllar boyunca fonksiyon göstermesidir. Günümüzdeki tedavi seçenekleri ile erken rejeksiyon son derece azalmıştır ve bunun sonucu olarak greft sağ kalımı iyileşmiştir. Buna karşın uzun dönemdeki greft sağ kalımı etkilenmemiştir.

Transplantasyon sonrasında komplikasyonlar ve tedavi düzenlenmesi için yakın takip gereklidir. Muayenede ayrıntılı anamnez alınmalı, tedavi uyumu sorgulanmalı, fizik muayene yapılmalıdır.

İdrar hacmi greft kaybı olana kadar günlük takip edilmelidir. Proteinüri nakilden sonraki ilk ayda bir kez, ilk 1 yılda 3 ayda bir kez sonrasında yıllık kontrol edilmelidir. Kreatinin değeri nakilden taburculuğa kadar günlük, ilk ay 3 günde bir kez, 1-3. aylarda haftalık, 3-6. aylarda 15 günde bir kez, 6-12. aylarda ayda bir kez, ilk yıldan sonrasında 3 ayda bir kez bakılmalıdır. Yıllık lipit paneli takibi yapılmalıdır. Kan şekeri takibi ilk ay haftada bir kez, ilk bir yıl 3 ayda bir kez, ilk yıldan sonrasında yıllık mutlaka değerlendirilmelidir. İlaç dozları serum konsantrasyonuna göre hedef aralıkta olacak şekilde düzenlenmelidir. Her muayenede mutlaka kan basıncı ölçülmeli, vücut kitle indeksi takip edilmelidir.

Allogreft yetmezliği meydana geldiğinde rezidüel renal fonksiyonun korunması, greft intolerans sendromunun engellenmesi, alloantijenlere karşı duyarlılığın azaltılması (tekrar transplantasyon yapılacak hastalar) için immunsupresyon tedavinin devam etmesi gerekmektedir. Diyaliz tedavisi başlandığında ise enfeksiyon, kanser, kardiyovasküler komplikasyonlar gibi tablolar oluşacağı için immunsupresyon tedavisinde dengeli bir yol izlemek gerekmektedir. Erken greft kaybında nakil böbreği çıkarılmalıdır. İmmunsupresif tedavi kesilmelidir. Kronik greft fonksiyon kayıplı hastalarda immunsupresyon tedavinin devam edilmesi faydalıdır ancak kesintisiz devam edip etmeyeceği ya da allosensitizasyon gelişiminden ne kadar süre sonra güvenle kesileceği belirsizliğini korumaktadır (29). Kronik greft kaybında nedeni bilinmeyen ateş, makroskopik hematüri, allogreft hassasiyeti, eritropoetin direnci gibi

durumlarda nefrektomi yapılabilir. Greft intolerans sendromunda nefrektomi öncesinde inflamasyonu azaltmak için kısa süreli pulse steroid verilmelidir (29)

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Tasarımı

Ülkemizde son dönem böbrek hastalığı tedavisinde sık olarak böbrek nakli uygulanmaktadır. Preemptif ve preemtif olmayan böbrek nakli yapılabilmektedir. Nakil sonrasında greft kaybı önemli bir sorundur. Greft kaybına enfeksiyon, DM, HT, alıcı verici komorbiditeleri, donör tipi, HLA uyumsuzluğu gibi sebepler yatkınlık oluşturmaktadır. Çalışmamızın amacı preemptif ve preemtif olmayan böbrek nakilleri arasında rejeksiyon, enfeksiyon, greft sağ kalımını ve hasta sağ kalımını karşılaştırmaktır.

3.2 Araştırmanın Yeri

Araştırma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılmıştır. Hastaların takipleri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli bölümünde devam etmektedir.

3.3 Araştırmaya Katılan Gönüllü /Hasta Araştırma Grubu

Çalışmamızda Ocak 2021 ve Aralık 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde canlıdan ya da kadavradan böbrek nakli yapılan 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamıza 296 hasta dahil edilmiştir.

3.4 Araştırmanın Tipi

Çalışmamız retrospektif olarak yapılmıştır.

3.5 Araştırmanın Veri Toplama Aracı

Hastaların verileri hastane mia-med sisteminden ve Organ Nakli birimi hasta dosyalarından elde edilmiştir. Bu süreçte hastalardan ek tetkik istenmemiş olup tanı, tedavi ve takipte yapılan rutin testler incelenmiştir.

Araştırmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından 13.12.2023 tarihi onayı ile yapılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların yaşları, cinsiyetleri, KBH etiyolojileri, canlı veya kadavra donör tipi, preemtif, nonpreemtif nakil durumları, nakil tarihi, indüksiyon tedavileri, idame tedavileri, rejeksiyon varlığı, rejeksiyon patoloji sonuçları, rejeksiyon tedavileri, greft kaybı, greft kaybı nedenleri, greft kaybı tarihi, hasta kaybı, hasta kaybı sebebi, CMV ve BK virüs PCR sonuçları, nakil öncesi ya da sonrası HT, DM, HLA, PRA uyum durumu retrospektif olarak hasta dosyaları ve hastane MIA-MED sisteminden elde edilmiştir.

3.6 Verilerin Analizi

Araştırmada elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı kullanılarak analiz edildi.

Tanımlayıcı analizler için frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma kullanılarak gösterildi.

Hasta ve kontrol grubunda kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Independent Sample's T testi ile değerlendirildi.

Her bir değişken faktörün greft ve hasta sağkalım süresi üzerine olan etkisini belirlemek için Kaplan-Meier analizi yapıldı. Bağımsız prognostik faktörlerin greft ve hasta sağkalım üzerine etkisinin belirlenmesi için ise çok değişkenli Cox-Regresyon analizi kullanıldı.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4 BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2021 ve Aralık 2022 tarihleri arasında 296 renal transplant yapılan hasta dahil edildi. Hastaların %40,9'unda (n=121) preemptive, %59,1'inde (n=175) preemptif olmayan renal transplant yapıldığı belirlendi. Renal transplant tipine göre demografik özelliklerin dağılımı Tablo 4.1'de sunuldu. Preemptive transplant yapılan hastaların yaş ortalaması $42,94 \pm 12,85$ yıl; preemptif olmayan böbrek transplantasyonu yapılan hastaların yaş ortalaması olan $41,25 \pm 13,37$ olarak istatistiki olarak benzer bulundu ($p=0,278$). Preemptive transplant hasta grubunun %63,6'sı (n=77), preemptif olmayan böbrek transplantasyonu hastaların ise %74,9'u (n=131) erkekti. Preemptif olmayan böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda erkek cinsiyet oranı preemptive transplantasyonu yapılan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,038$). Standart tip nakil yapılan hastalarda kadavradan nakil oranı preemptive nakil yapılan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,045$). Donör yaşı, donör cinsiyeti, HLA, PRA verilerinde nakil tipine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmedi ($p>0,05$)

Tablo 4.1: Nakil Tipine Göre Demografik Özelliklerinin Dağılımı

HLA: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni), PRA: Panel Reaktif Antikor

Çalışmaya alınan hastaların nakil tipine göre klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 4.2’de sunuldu. CMV enfeksiyonu, BKV PCR, Hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), desentizasyon, akut rejeksiyon, greft kaybı ve hasta kaybı oranlarında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Preemptive transplantasyon yapılan hastaların %76,0’ı ($n=92$), preemptif olmayan böbrek transplantasyonu yapılan hastaların %83,4’ü ($n=146$) Takrolimus (TAC)+CellCept (CC)+Predizolon tedavisi almaktaydı. Preemptive transplantasyon yapılan hastaların %62,8’i ($n=76$), preemptif olmayan böbrek transplantasyon yapılan hastaların %69,7’si ($n=122$) ATG indüksiyon tedavisi almaktaydı.

Tablo 4.2: Nakil Tipine Göre Klinik Özelliklerinin Dağılımı

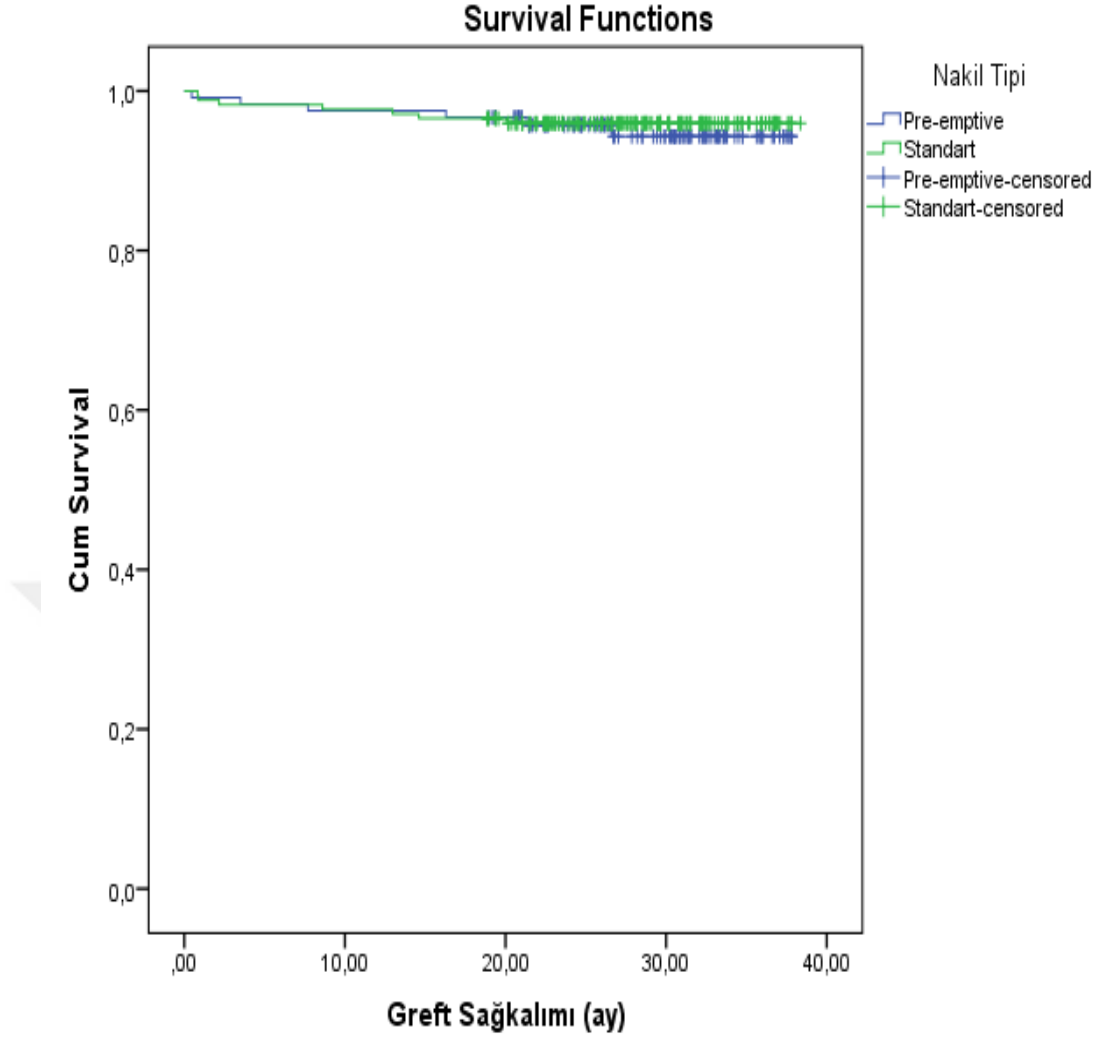
	Preemptif (n=121)	Nonpreemptif (n=175)	p
CMV Enfeksiyonu			
Yok	118 (97,5)	171 (97,7)	1,000
Var	3 (2,5)	4 (2,3)	
BKV PCR			
<10000	114 (94,2)	167 (95,4)	0,640
>10000	7 (5,8)	8 (4,6)	
Post-op HT			
Yok	4 (3,3)	6 (3,4)	
Nakil öncesi HT	105 (86,8)	146 (83,4)	0,695
Nakil sonrası HT	12 (9,9)	23 (13,1)	
Post-op DM			
Yok	83 (68,6)	132 (75,4)	
Nakil öncesi DM	19 (15,7)	22 (12,6)	0,429
Nakil sonrası DM	19 (15,7)	21 (12,0)	
Immunsupresyon			
TAC+CC+Prednizolon	92 (76,0)	146 (83,4)	
TAC+CC+EVE+Prednizolon	11 (9,1)	17 (9,7)	
TAC+MYF+EVE+Prednizolon	9 (7,4)	4 (2,3)	
İndüksiyon Tedavisi			
Yok	5 (4,1)	6 (3,4)	
ATG	76 (62,8)	122 (69,7)	-
Basiliximab	38 (31,4)	42 (24,0)	
ATG+Basiliximab	2 (1,7)	5 (2,9)	
Desentizasyon			
Yok	116 (95,9)	172 (98,3)	0,279
Var	5 (4,1)	3 (1,7)	
Akut Rejeksiyon			
Yok	98 (81,0)	144 (82,3)	0,777
Var	23 (19,0)	31 (17,7)	

Tablo 4.2 (Devam) : Nakil Tipine Göre Klinik Özelliklerin Dağılımı

Akut Rejeksiyon Nedeni (n=52)			
Akut Humoral Rejeksiyon	8 (36,4)	5 (16,7)	
Kronik Humoral Rejeksiyon	3 (13,6)	8 (26,7)	
Akut Selüler Rejeksiyon	0 (0,0)	1 (3,3)	-
IF/TA	6 (27,3)	14 (46,7)	
Borderline	5 (22,7)	14 (46,7)	
Greft Kaybı			
Yok	115 (95,0)	167 (96,0)	0,700
Var	6 (5,0)	7 (4,0)	
Greft Kaybı Sebebi (n=13)			
Hasta Kaybı	2 (33,3)	4 (57,1)	
Akut humoral rejeksiyon	1 (16,7)	0 (0,0)	-
Kronik humoral rejeksiyon	2 (33,3)	2 (28,6)	
Kronik selüler rejeksiyon	1 (16,7)	1 (14,3)	
Hasta Kaybı			
Yok	119 (98,3)	170 (97,7)	1,000
Var	2 (1,7)	4 (2,3)	

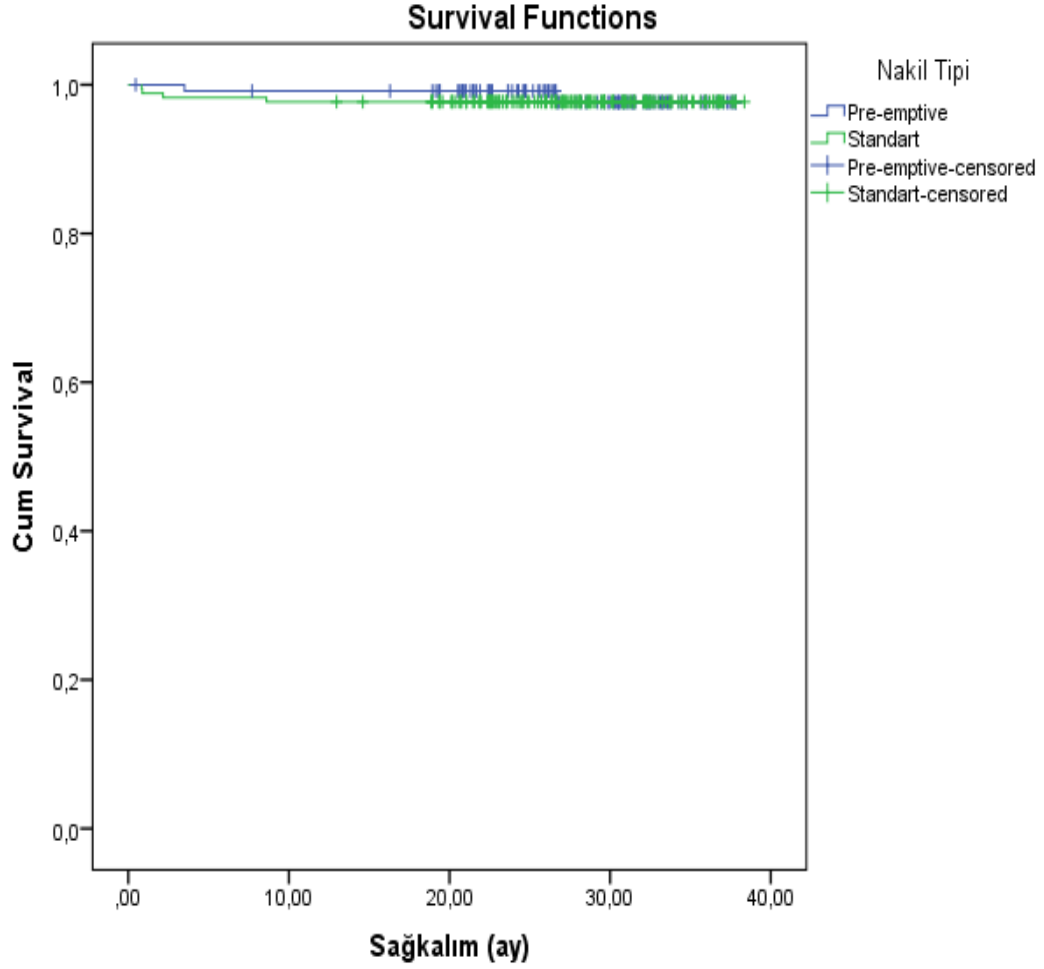
ATG: Antitimosit Globulin, BKV: BK Virus, CC: Cellcept, CMV: Sitomegalovirus, CsA: Siklosporin A, DM: Diabetes Mellitus, EVE: Everolimus, HT: Hipertansiyon, MYF: Mikofenolat Sodyum

Çalışmaya alınan hastalarda yapılan nakil türünün greft sağkalımı üzerine etkisi incelendi. Preemptive böbrek nakli yapılan hastalarda greft sağkalımı süresi ortalama 36,496 (%95 CI= 35,411-37,578) ay, preemptif olmayan böbrek nakli yapılan hastalarda greft sağkalımı süresi ortalama 37,164 (%95 CI= 36,267-38,060) ay olarak belirlendi. Renal nakil tipinin greft sağkalımı süresi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmadı (Log rank test p=0,700) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Nakil Tipinin Greft Sağkalımı Üzerine Etkisi

Çalışmaya alınan hastalarda yapılan nakil türünün sağkalım üzerine etkisi incelendi. Preemptif renal nakil yapılan hastalarda sağkalım süresi ortalama 37,379 (%95 CI= 3536,734-38,024) ay, preemptif olmayan böbrek nakil yapılan hastalarda sağkalım süresi ortalama 37,556 (%95 CI= 36,768-38,345) ay olarak belirlendi. Renal nakil tipinin sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmadı (Log rank test $p=0,710$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Nakil Tipinin Sağkalım Üzerine Etkisi

Bağımsız prognostik faktörlerin greft sağkalımı üzerine etkisi incelendi. Alıcının yaşı, cinsiyeti, nakil türü, donör türü, donör yaşı ve cinsiyeti ile kurulan modelin greft sağkalımı multivariate Cox-Regresyon analizinde greft sağkalımını etkileyen parametre belirlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Bağımsız Prognostik Faktörlerin Greft Sağkalım Üzerine Cox-Regresyon Analizi

GREFT SAĞKALIM SÜRESİ					
		Univariate Cox-Regresyon		Multivariate Cox-Regresyon	
		OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş		1,018 (0,973-1,065)	0,451	1,006 (0,960-1,054)	0,812
Cinsiyet (Kadın)		0,928 (0,286-3,014)	0,901	0,960 (0,232-3,969)	0,955
Nakil Tipi (Pre-emptive)		0,807 (0,271-2,402)	0,701	0,742 (0,210-2,628)	0,644
Donör Tipi (Kadavra)		22,014 (0,001-6213)	0,554	-	
Donör Yaşı		1,043 (0,994-1,095)	0,084	1,052 (0,997-1,110)	0,062
Donör Cinsiyeti (Kadın)		1,233 (0,414-3,671)	0,706	1,405 (0,389-5,077)	0,604

Bağımsız prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkisi incelendi. Alıcının yaşı, cinsiyeti, nakil türü, donör türü, donör yaşı ve cinsiyeti ile kurulan modele göre sağkalım süresi üzerine etkili bir parametre izlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Bağımsız Prognostik Faktörlerin Sağkalım Süresi Üzerine Cox-Regresyon Analizi

SAĞKALIM SÜRESİ					
		Univariate Cox-Regresyon		Multivariate Cox-Regresyon	
		OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş		1,084 (0,992-1,184)	0,074	1,083 (0,984-1,193)	0,103
Cinsiyet (Kadın)		0,810 (0,148-4,424)	0,807	1,870 (0,176-19,842)	0,603
Nakil Tipi (Pre-emptive)		1,377 (0,252-7,521)	0,712	1,980 (0,197-19,872)	0,562
Donör (Kadavra)	Tipi	21,976 (0,000-8915)	0,691	-	
Donör Yaşı		1,003 (0,939-1,072)	0,919	1,004 (0,933-1,080)	0,919
Donör (Kadın)	Cinsiyeti	1,434 (0,289-7,108)	0,659	3,367 (0,321-35,302)	0,311

5 TARTIŞMA

Son dönem böbrek hastalığı; sıklığının artması, komplikasyonları, mortalite oranları, tedavi maliyetleri nedeni ile dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur (75).

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 40,9'una preemtif nakil yapıldı. Auneau-Enjalbert ve ark. 2022'de yaptığı 374 hastanın değerlendirildiği çalışmada preemtif nakil oranını % 47,5 olarak bulmuştur (76). Türk Nefroloji Derneği 2019 raporlarında %46,19 preemtif böbrek nakli oranı bulmuştur (15). Güney Kore'de 2014-2019 yılları arasındaki nakiller incelendiğinde %24 olarak preemtif nakil yapıldığı bulunmuştur (77). Ülkeler arasında preemtif nakil oranı farklılık göstermektedir. 2021 yılında yapılan Avrupa ve Amerika birleşik devletlerinin verileri karşılaştırıldığında ABD'de renal replasman tedavileri Avrupa'dakine göre 3 kat daha yüksek oranda yapılmasıyla birlikte preemtif böbrek transplantasyonu 2 kat daha yüksek bulunmuştur (78). Bu farklılıkların, pandemiye, merkezlerin renal replasman tedavi tercihlerine, ülkelerin sağlık politikalarındaki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Preemtif nakil olan hastaların yaş ortalaması $42,94 \pm 12,85$, preemtif olmayan böbrek nakil hastaların yaş ortalaması $41,25 \pm 13,37$ olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Goldfarb-Rumyantzev ve ark. yaptığı çalışmada son dönem böbrek hastalığı hastalığı başlama yaşını $41,9 \pm 14,2$, nakil yaşını ise $44,1 \pm 14,3$ olarak bulunmuş olup çalışmamız ile benzerdir (79).

Nopreemtif nakil yapılan hastalarda kadavradan nakil oranı preemtif nakil yapılan hastalara göre anlamlı bulunmuştur. Kasiske ve ark. yapmış olduğu çalışmada da benzer sonuç bulunmuştur (80). Her geçen gün son dönem böbrek hastalığı olanların sayısının artmasına karşın organ bağıışı sayısı yeterli ölçüde artmamaktadır. Bu yüzden kadavra nakil listesindeki hasta sayısı katlanarak artmaktadır. Bu yüzden canlı donörü olmayan hastaların preemtif böbrek nakli olma ihtimali azalmaktadır. Bazı

lkelerdeki sağlık sigortasındaki ödeme farklılıklarından dolayı da preemptif böbrek nakli daha az yapılmaktadır (80).

Çalışmamızda nakil tipine göre rejeksiyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Rigo ve ark. yaptığı 80 hastanın olduğu çalışmada preemptif nakil olan hastaların nonpreemptif nakil olanlara göre transplant sonrası 6. aydaki subklinik rejeksiyon insidansı daha düşük tespit edilmiştir (81). 3293 kişinin olduğu meta-analiz çalışmasında preemptif naklin akut rejeksiyon üzerine çok az etkisi olduğu ancak kanıt düzeyi belirsiz olarak tespit edilmiştir (82).

Merkezimizde yapılan çalışmada greft tipine göre CMV enfeksiyonu oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Toplam 1114 hastayı içeren meta-analiz çalışmasında da preemptif naklin CMV enfeksiyonu üzerine hişbir etkisi bulunmamıştır. Ancak kanıtlar belirsiz olarak bulunmuştur (82).

Çalışmamızda renal nakil tipinin greft sağ kalımı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır. 2015 yılında nsal ve ark. 334 canlı vericiden böbrek nakli olan hasta ile yaptıkları çalışmada da nakil tipinin greft sağ kalımına anlamlı etkisi tespit edilmemiştir (83). Say ve ark.2013 yılında yaptıkları çalışmada 100 renal transplant hastası incelenmiştir. 5 yıllık dönemde greft sağ kalımında preemptif ve nonpreemptif nakil arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ancak diyalize bağlı olan komorbiditelerden ve kardiyovasküler komplikasyonlardan korunmak için preemptif nakil faydalıdır. Bu çalışmada nonpreemptif nakil olanlarda preemptif nakil olanlara göre HT görülme insidansı istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Hastane yatışı gerektiren enfeksiyonlar yine nonpreemptif grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir (84). Avustralya merkezli bir başka çalışmada da preemptif nakil olanlarla nonpreemptif nakil olanlar arasında greft sağ kalımı açısından anlamlı fark bulunmamış olup preemptif nakil olanlarda enfeksiyon ve kanser riskiyle birlikte immunsupresyon tedavi altında daha uzun süre maruz bırakıldığı bulunmuştur. Bununla birlikte diyalizin komplikasyonlarından korunma açısından yararlı bulunması nedeni ile nakil zamanı ile ilgili net bir görüş bildirilememiştir (85). Akkina ve ark. yaptığı çalışmada 1984 ile 2006 yılları arasındaki nakil olan hastalar incelenmiş olup greft sağ kalımında nakil türleri arasında fark bulunmamıştır (86). Magar ve ark. yaptığı meta-analiz çalışmasında preemptif grupta greft sağ kalımının daha uzun olduğu bulunmuştur.

Merkezimizde 2021-2022 yılları arasında nakil yapılan preemtif ve nonpreemtif nakil yapılan hastalar arasında sağ kalım süresi olarak istatistiksel fark bulunmamıştır.1968-2019 yılları arasında 76 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde tüm nedenlere bağlı hasta kaybının preemtif nakillerde non-preemtif nakillere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (81). 2022 yılına kadar olan çalışmaları içeren meta-analizde preemtif renal nakil olan hastalarda mortalitenin daha az olduğu tespit edilmiştir (87). Çalışmamızda hasta izlem süresinin az olması kısıtlılık oluşturmaktadır. Daha sonra yapılacak çalışmalarda izlem süresinin geniş alınması önerilir.

Çalışmamızda nakil tipine göre greft ve hasta sağ kalımına DM etkisi değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Becker ve ark. yapmış olduğu çalışmada preemtif naklin hasta sağ kalımına olumlu etkisi olduğu bulunmuştur. Bu çalışmadaki bazı hastalara aynı zamanda pankreas nakli de yapılmış olduğu için çalışmamızla farklı sonuçlar elde ettiğini düşünmekteyiz. Greft sağ kalımı açısından ise daha fazla çalışma yapılması gerektiği belirtilmiştir (88). Çalışmamızda Tip 1 ve Tip 2 dm olarak ayırım yapmamış olmamız hastalığın etkilerinin net değerlendirilmesinde kısıtlılığa sebep olmuştur.

Merkezimizde yapılan preemtif ve nonpreemtif böbrek naklinde greft ve hasta sağ kalımına hipertansiyonun etkisi bulunmamıştır. Sayın ve ark. yaptığı çalışmada transplantasyon sonrasında HT insidansında artma tespit edilmiş ancak greft sağ kalımına etkisi bulunmamıştır (84). Nakil türü açısından karşılaştırılmadan hipertansiyonun allogreft sağ kalımı üzerindeki etkisini araştıran başka bir çalışmada transplantasyondan sonraki 1 yılda arteriyel kan basınçları greft sağ kalımı üzerinde güçlü bir etkiye sahip olarak bulunmuştur. Kan basıncının sıkı kontrolü allogreftin hayatta kalma süresini uzatabileceği belirtilmiştir (89).

Çalışmamızda bağımsız prognostik faktörlerin greft sağ kalımı ve hasta sağ kalımı üzerine etkili bir parametre bulunmamıştır. Donör yaşının greft sağ kalımına etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada donörler yaş gruplarına göre 30 yaş altı (genç), 30-49 yaş arası(orta-yaşlı) ve 50 yaş üstü (yaşlı) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Yaşlı böbrek greftleri genç alıcıların fizyolojik veya metabolik ihtiyaçlarına yanıtta yetersiz kalmış olup böbrek fonksiyonunda azalmaya sebep olmuştur (90). Kuo ve ark. yaptığı çalışmada hastalar yaşlarına göre 50 yaş üstü ve altı olarak iki gruba ayrılmıştır. Donörün yaşlı olmasının greft sağ kalımını etkilemediği bulunmuştur. Bu çalışmada

greft kaybının ana nedeninin yaşlı alıcılarda ölüm, genç alıcılarda kronik rejeksiyon olduğu bulunmuştur (91). Ferrari ve ark. yaptığı çalışmada ise alıcılardan daha yaşlı olan canlı donörlerden yapılan transplantasyon ile benzer yaştaki donörlerden yapılan transplantasyonda greft ve hasta sağ kalımı arasında fark bulunmamıştır. Yüksek donör-alıcı yaş farkının algılanan dezavantajlarına ilişkin haksız kısıtlamalar nedeni ile transplantasyonun kısıtlanmaması gerektiği belirtilmiştir (92). Keith ve ark. yaptığı 50.322 hastayı kapsayan çalışmada ise yaşlı donörlerin transplantasyondan sonraki 10 yıllık dönemde hayatta kalma eğrileri daha düşük olarak bulunmuştur (93). Çalışmalar arasındaki farklılığın alıcı ve donör yaşları arasındaki kombinasyonlardan oluşan farklılığa bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda donör yaşı ve alıcı yaşının sağkalım üzerine etkisinin olmama nedeninin greft kaybı olan hastaların greft kaybı olmayanlara göre sayıca az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Daha sonraki çalışmalarda greft kaybı olan ve olmayan hasta sayılarının birbirine yakın olmasının anlamlı sonuç verebileceğini düşünmekteyiz.

Preemptif nakil birçok yönden nonpreemptif nakle göre avantajlıdır. Transplantasyonun diyaliz başlayana kadar ertelenmesi önerilmemektedir ancak transplantasyonun ne zaman olacağı net değildir. Çalışmamızda nakil türüne göre greft sağ kalımı ve genel sağ kalımda fark olmadığı tespit edildi. Çalışmamızda düşük olay sayısı olması kısıtlılıklar arasındadır. Başka çalışmalarda sağ kalımın daha fazla olmasının sebebi hastaların sosyoekonomik düzeylerindeki farklılık, sağlık erişimine ulaşımındaki zorluk ya da sigorta sistemindeki farklılıklar olabilir.

6 SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Organ Nakli bölümünde 2021-2022 yılları arasında renal transplant yapılan hastalarda yapılmıştır. 296 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik verileri, DM, HT, donör tipi, immunsupresif tedavi, indüksiyon tedavisi, PRA, HLA uyumu, BK virüs, CMV, rejeksiyon, greft kaybı verileri incelendi.

Çalışmamızda nakil türüne göre greft ve hasta sağ kalımında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Literatürdeki bazı çalışmalar bizi desteklemekle birlikte meta-analiz çalışmasında preemptif nakil olan hastaların greft ve hasta sağ kalımının daha uzun olduğunu belirtmiştir. Buradaki temel farklılığın ülkeler arasındaki sağlık sistemindeki farklılıklar, hastaların sosyoekonomik düzeylerindeki farklılıklar ve bizim çalışmamamızdaki olay sayısının az ve sürenin kısıtlı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmalarda diyalize bağlı komplikasyonlar nedeni hasta sağ kalımında azalma olduğu belirtilmektedir. Literatürde diyalizin kardiyovasküler komplikasyonundan korunma, katater ilişkili enfeksiyonlardan korunma, tedavi maliyetinden kaçınma, hastaların daha kaliteli yaşam sürdürmesi gibi gerekçelerden dolayı preemptif böbrek nakli önerilmektedir. Renal transplantasyon yapılan hastalarda malignite, lenfoproliferatif hastalık ve immunsupresif tedaviye bağlı gelişebilecek olan enfeksiyonlar unutulmamalıdır.

Preemptif nakil ile nonpreemptif nakil olan hastalar arasında nakil tipine göre CMV, BK virüs, HT, DM, akut rejeksiyon arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak tüm bu parametreler greft ve hasta sağ kalımı nakil türünden bağımsız olarak etkilemektedir. Renal nakilden sonraki süreçte agresif HT kontrolü sağlamak greft sağ kalımını uzatmaktadır. DM son dönem böbrek yetmezliği etiyolojilerinden biri olması ve nakil sonrasında tedaviye sekonder gelişebileceği için kontrollerde takibi önemlidir. İmmunsupresif tedaviye sekonder fırsatçı enfeksiyonlar görülmektedir. Bu açıdan hastalar bilgilendirilmeli ve klinik semptom olması durumunda erken tanı ve tedavi uygulanmalıdır. Akut rejeksiyon atakları greft sağ kalımı üzerinde önemli bir parametredir. Rejeksiyonlar takiplerde greft kaybı ile sonlanabilmektedir.

Donör yaşı ve alıcı yaşı ile birçok çalışma yapılmıştır. Alıcı-donör yaşları arasındaki ideal kombinasyon ile greft sağ kalımında artma mümkündür.

Nakil esnasında soğuk iskemi süresinin az olması, immunolojik açıdan uyumlu böbrek transplantasyonu greft sağ kalımı üzerinde etkilidir.

Son dönem böbrek yetmezliğinde renal transplantasyon en etkili tedavi yöntemi olmakla birlikte uzun dönemde daha çok fayda sağlanması greft ve hasta sağ kalımına bağlıdır. Uygun zamanda transplantasyon ve komplikasyonların önlenmesi önem arz etmektedir. Diyalizin uzun dönem komplikasyonlarının farkında olunmasının, rejeksiyon ataklarının önlenmesinin ve uygun tedavilerin hızlıca verilmesinin, cerrahi komplikasyonların önlenmesinin, donör-alıcı yaşının uygun kombinasyonun sağlanmasının, soğuk iskemi süresinin kısa olmasının, immunolojik olarak uygun nakil yapılmasının greft sağ kalımını arttıracaklarını düşünmekteyiz.

Bununla birlikte renal transplantasyon sonrasında immunsupresif ajanlara bağlı gelişen enfeksiyonların önlenmesi, erken tedavi edilmesi, malignite açısından dikkatli olunması greft ve hasta sağ kalımı üzerinde etkili olduğunu düşünmekteyiz. HT, DM gibi komorbiditelerin yakın takip edilmesi, hastaların bilinçlendirilmesi, tedavilerin etkin yapılması da greft ve hasta sağ kalımına etki eden diğer faktörlerdir.

Greft başarısızlığını inceleyen birçok çalışma mevcut olmakla birlikte görüş birliği sağlanamayan risk faktörlerinin aydınlatılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

7 ÖZET

Amaç: Kronik böbrek hastalığı mortalite ve morbidite oranının yüksek olduğu önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son dönem böbrek hastalığı olan hasta sayısının her geçen gün giderek artmasından dolayı tedavisi önem arz etmektedir. Tedavi seçenekleri arasında olan böbrek nakli hasta sağ kalım süresinde ve yaşam kalitesinde artma sağladığı için diğer tedavi seçeneklerine göre daha avantajlıdır. Böbrek nakli sonrasında greft kaybı önemli bir sorundur. Enfeksiyon, HLA uyumu, ek hastalıklar, donör tipi gibi birçok etken greft sağ kalımı üzerinde etkilidir. Preemptif ve preemptif olmayan böbrek nakilleri arasında rejeksiyon, enfeksiyon, hasta ve greft sağ kalımının karşılaştırılmasını amaçladık.

Metod: Çalışmaya Ocak 2021 ve Aralık 2022 tarihleri arasında preemptif nakil olan 121 hasta ve preemptif nakil olmayan 175 hasta çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş üzerinde canlıdan ya da kadavradan hastanemizde nakil yapılan hastalar dahil edildi. Retrospektif bir çalışma olup hastaların verilerine hastane otomasyon sisteminden ve organ nakil birimi hasta dosyalarından elde edilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyetleri, KBH etiyojileri, canlı veya kadavra donör tipi, nakil tarihi, indüksiyon tedavileri, idame tedavileri, greft kaybı, greft kaybı nedenleri, hasta kaybı, hasta kaybı nedenleri, CMV ve BK virüs PCR sonuçları, HT, DM, HLA, PRA uyumları incelenmiştir. Elde edilen veriler SPSS 22.0 programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Hastaların %40,9'unun preemptif, %59,1'nin preemptif olmayan nakil olduğu tespit edildi. Preemptif nakil olan ve preemptif nakil olmayan hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak benzer bulundu. Preemptif nakil olmayan hastalarda preemptif nakil olanlara göre kıyasla erkek cinsiyet ve kadavradan nakil oranı anlamlı düzeyde yüksek belirlendi. Donör yaşı, donör cinsiyeti, HLA, PRA verilerinde ise anlamlı fark tespit edilmedi. Preemptif nakil olan ile preemptif nakil olmayan hastaların greft sağ kalımı ve genel sağ kalımları arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Alıcının yaşı, cinsiyeti, nakil türü, donör türü, donör yaşı ve donör cinsiyeti incelendiğinde greft sağ kalımını ve hasta sağ kalımını etkileyen parametre belirlenmemiştir.

Sonuç: Böbrek nakli yapılan 296 hasta retrospektif incelendiğinde nakil türüne göre hastaların greft sağ kalımında ve genel sağ kalımında anlamlı fark tespit edilmedi.

Preemptif böbrek nakli ve preemptif olmayan böbrek nakli olan hastalar arasında nakil tipine göre BK virüs, CMV, HT, DM, akut rejeksiyon arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak tüm bu parametreler greft ve hasta sağ kalımını nakil türünden bağımsız etkilemektedir. Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliğinin en etkili tedavisi olmakla birlikte greft sağ kalımı ve hasta sağ kalımını uzatmak büyük önem arz etmektedir. Greft başarısızlığını inceleyen birçok çalışma olmakla birlikte risk faktörlerinin aydınlatılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Preemptif organ nakli, rejeksiyon, greft sağ kalımı



8 ABSTRACT

Objective: Chronic kidney disease is a significant public health issue characterized by high mortality and morbidity rates. The increasing number of patients with end-stage renal disease underscores the importance of treatment options. Among these, kidney transplantation is more advantageous than other therapies as it enhances patient survival and quality of life. However, graft loss remains a significant concern post-transplant. Various factors, including infections, HLA compatibility, comorbidities, and donor type, influence graft survival. This study aims to compare rejection rates, infections, and patient and graft survival between preemptive and non-preemptive kidney transplants.

Methods: The study included 121 patients who underwent preemptive kidney transplantation and 175 patients who received non-preemptive transplants between January 2021 and December 2022. Patients aged 18 and over, who underwent transplantation from living or deceased donors at our hospital, were included. This is a retrospective study, and data were obtained from the hospital's automation system and the organ transplantation unit's patient files. We examined various factors, including patients' age, gender, etiologies of chronic kidney disease, type of donor (living or deceased), transplant date, induction and maintenance therapies, graft loss, causes of graft loss, patient mortality, causes of patient mortality, and PCR results for CMV and BK virus, as well as hypertension, diabetes mellitus, HLA and PRA compatibility. The data were analyzed using SPSS version 22.0.

Results: It was determined that 40.9% of the patients underwent preemptive kidney transplantation, while 59.1% underwent non-preemptive transplantation. The average age of patients who received preemptive and non-preemptive transplants was found to be statistically similar. Among non-preemptive transplant patients, the proportion of male gender and deceased donor transplants was significantly higher compared to those who received preemptive transplants. No significant differences were found in donor age, donor gender, HLA or PRA data. There was no significant difference in graft survival and overall survival between preemptive and non-preemptive transplant patients. When examining the recipient's age, gender, type of transplant, type of donor, donor age, and donor gender, no parameters affecting graft survival or patient survival could be identified.

Conclusion: A retrospective analysis of 296 patients who underwent kidney transplantation revealed no significant differences in graft survival and overall survival based on the type of transplant. There were no significant differences in BK virus, CMV, hypertension, diabetes mellitus, or acute rejection between patients who received preemptive and non-preemptive kidney transplants. However, all of these parameters independently affected graft and patient survival. While kidney transplantation is the most effective treatment for end-stage renal disease, extending graft survival and patient survival is of paramount importance. Although numerous studies have examined graft failure, more research is needed to clarify the associated risk factors.

Keywords: Preemptive organ transplantation, rejection, graft survival.

9 KAYNAKLAR

1. Neale J. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World Journal of Transplantation*. 2015;5(4):183.
2. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
3. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Supplements 2013; 3: 19–62.
4. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lassers DS, Hobbs R. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One* 2016 July 6. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
5. İliçin G, Biberöglu, Süleymanlar G, Ünal S. Güneş Tıp Kitabevi
6. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A Population-Based Survey of Chronic REnal Disease in Turkey-the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(6): 1862–71. doi: 10.1093/ndt/gfq656.
7. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon, Registry 2018. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu. Türk Nefroloji Derneği Yayınları. ISBN 978-605-62465-0-0
8. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon. Registry 2017. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N (Eds). Türk Nefroloji Derneği Yayınları. ISBN 978-605- 62465-0-0
9. Temel Nefroloji, 2019. Yeniçerioğlu Y, Güngör Ö, Arıcı M (Eds). Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Güneş Kitabevi 2019; 292 ISBN: 9789752777781
10. Kızılırmak P, Ecdar T, Ateş K, Arıcı M, Zezer S, Kaptanoğulları H, et al. Diyaliz TR Kayıt Çalışması: Türkiye’de Kronik Hemodiyaliz Tedavisi Görmekte Olan Hastaların Klinik Özelliklerinin Araştırılması. *Turkiye Klinikleri J Intern Med* 2020; 5(1): 1-7. doi: 10.5336/intermed.2019-70393.
11. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139(2): 137-47. doi: 10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013

12. Stevens PE, Levin A. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline [Internet]. 2013. Available from: www.annals.org
13. Seyahi N, Koçyiğit İ, Ateş K, Süleymanlar G. Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of 2020 Turkish Society of Nephrology Registry Report. Turkish Journal of Nephrology. 2022 Apr 1;31(2):103–9.
14. Erek E, Sever Ş, Akaoglu E. An Up to Dated Cost of Renal Replacement Therapy in Turkey. BANTAO Journal 2005; 3(2): 114.
15. Ojo AO, Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Williams L, Berling DP. Comparative Mortality Risks of Chronic Dialysis and Cadaveric Transplantation in Black End-Stage Renal Disease Patients. American Journal of Kidney Diseases. 1994;24(1):59–64.
16. Kochar GS, Langone AJ. How Should We Manage Renal Transplant Patients with Failed Allografts Who Return to Dialysis? Vol. 49, Blood Purification. S. Karger AG; 2020. p. 228–31.
17. Türk Nefroloji Derneği Yayınları Published by the Turkish Society of Nephrology Registry 2021 T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu.
18. Lee Goldman, Andrew I. Schafer, Elsevier, 2023
19. Nefrolojisi T. TransplanTasyon Nefrolojİsİ Türk Nefroloji Derneği.
20. Cook DJ, Graver B, Terasaki PI. ABO incompatibility in cadaver donor kidney allografts. Transplant Proc. 1987 Dec;19(6):4549–52.
21. Ruhi Ç, Tułcu M, Kasapođlu U, Boynueri B, Gümrukçü G, Ata P, et al. Pretransplant gelişmiş HLA sınıf I ve II panel reaktif antikorların böbrek allogrefti üzerine klinik ve patolojik düzeyde etkileri. Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal. 2016;25(1):73–8.
22. Bunnapradist S, Danovitch GM. Evaluation of adult kidney transplant candidates. Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In Handbook of Kidney Transplantation. Lippincott Williams & Wilkins 2010; 158.

23. Vella J, Brennan DC, Stiehm ER, Sheridan AM. *Transplantation Immunobiology* 2013.
24. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood*. 2004 Oct 1;104(7):1923–30.
25. Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, Weil EJ, Chakkera HA. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts From Deceased Donors. *Transplantation*. 2016 May;100(5):1094–102.
26. Park Ü. Posttransplant Erken Dönemde İmmüsupressif İlaç Yönetimi In: Türkmen A, editor. *Transplantasyon Nefrolojisi, Pratik Uygulama*
27. *Transplantasyon Nefrolojisi: Pratik uygulama önerileri*. Türkmen A (ed). Türk Nefroloji Derneği 2016, ISBN: 9786058430174
28. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant* 2012; 12(5): 1157- 67. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x
29. Edgar V, Lerma, Mitchell H, Rosner, Mark A. Perazella, Mc Graw Hill
30. Marcén R, Pascual J, Teruel JL, Villafruela JJ, Rivera ME, Mampaso F, et al. Outcome of cadaveric renal transplant patients treated for 10 years with cyclosporine: is chronic allograft nephropathy the major cause of late graft loss? *Transplantation*. 2001 Jul 15;72(1):57–62.
31. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009;9:S1-S155.
32. Morales JM. Immunosuppressive treatment and progression of histologic lesions in kidney allografts. *Kidney Int Suppl* 2005; 99: 124-30.
33. Samaniego M, Becker BN, Djamali A. Drug insight: Maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 688-99.

34. Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant*. 1996 Feb;10(1 Pt 2):77–84.
35. Azarfar A, Ravandshad Y, Mehrad-Majd H, Esmaceli M, Aval SB, et al. Comparison of Tacrolimus and Cyclosporine for Immunosuppression after Renal Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta- Analysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018; 29(6): 1376-85. doi: 10.4103/1319- 2442.248292.
36. Mühlbacher F, Neumayer HH, et al. The efficacy and safety of cyclosporine reduction in de novo renal allograft patients receiving sirolimus and corticosteroids: result from an open-label comparative study. *Transplant Int* 2014; 27(2): 176-86. doi: 10.1111/tri.12228
37. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, Prieto M, Nyberg SL, Ishitani MB, et al. Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2004; 77(10): 1555-61. Doi: 10.1097/01.tp.0000123082.31092.53
38. Koçak H. Posttransplant erken dönem medikal komplikasyonlar. *Transplantasyon Nefrolojisi*, Editör Prof Dr Aydın Türkmen, Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri, Ankara. 2016:59-64
39. Jameson. J.L. , F.A.S., Kasper. D.L., Hauser. S.L., Longo. D.L., Loscalzo. J., HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE. 20 ed. 2018.
40. Mannon, R.B., Delayed Graft Function: The AKI of Kidney Transplantation. *Nephron*, 2018. **140**(2): p. 94-98.
41. Al Otaibi, T., et al., Delayed Graft Function in Living-Donor Kidney Transplant: A Middle Eastern Perspective. *Exp Clin Transplant*, 2016. **14**(1): p. 1-11.
42. Barker CF, Markmann JF. Historical Overview of Transplantation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2013;3(4):a014977-a.
43. Çakır Ü. Posttransplant Erken Dönemde İmmüsupressif İlaç Yönetimi In: Türkmen A, editor. *Transplantasyon Nefrolojisi, Pratik Uygulama Önerileri* Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic.; 2016.

44. Girndt, M., [Diagnosis and treatment of chronic kidney disease]. *Internist (Berl)*, 2017. **58**(3): p. 3-256.
45. Feehally, J., J.R.J., Floege, J., Tonelli, M., *Comprehensi ve Clinical Nephrology*. 6 ed. 2018.
46. M.Ş., S., *Böbrek Transplantasyonu: Temel Bilgiler ve Uygulama Rehberi*. 1 ed. 2019.
47. Yılmaz Akçay, E., et al., De Novo Malignant Neoplasms in Renal Transplant Patients. *Exp Clin Transplant*, 2016. **14**(Suppl 3): p. 100-105.
48. Zhang, R., Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018. **13**(1): p. 182-192.
49. Hirsch HH, Randhawa P. BK Polyomavirus in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(s4):179-88.
50. Jamboti, J.S., BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton)*, 2016. **21**(8): p. 647-54.
51. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-60.
52. Hodson EM, Jones CA, Strippoli GF, Webster AC, Craig JC. Immunoglobulins, vaccines or interferon for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007.
53. Schwenger V, Zeier M, Ritz E. Hypertension after renal transplantation. *Current Hypertension Reports*. 2001;3(5):434-9.
54. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):1071-81.
55. Laskow DA, Curtis JJ. Post-Transplant Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 1990;3(9):721-5.
56. Therasse A, Wallia A, Molitch ME. Management of Post-Transplant Diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2013;13(1):121-9.

57. De Fijter JW. Use of proliferation signal inhibitors in non-melanoma skin cancer following renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(Supplement 1):i23-i6.
58. Rama I, Grinyó JM. Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. *Nature Reviews Nephrology*. 2010;6(9):511-9.
59. Francis A, Johnson DW, Teixeira-Pinto A, Craig JC, Wong G. Incidence and predictors of post-transplant lymphoproliferative disease after kidney transplantation during adulthood and childhood: a registry study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(5):881-9.
60. Watorek, E., et al., Malignancy after renal transplantation in the new era of immunosuppression. *Ann Transplant*, 2011. **16**(2): p. 14-8.
61. Tojimbara T, Fuchinoue S, Iwadoh K. Improved outcomes of renal transplantation from cardiac death donors: a 30-year single center experience. *Am J Transplant* 2007; 7: 609.
62. Järv L, Kuudeberg A, Ots-Rosenberg M. Kidney Graft Survival Is Better In Patients With Normal Body Mass Index. *Transplantation*. 2020;104(S3):S470.
63. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation*. 2002;73(1):70-4.
64. Kramer A, Boenink R, Stel VS, Santiuste De Pablos C, Tomović F, Golan E, et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2018: a summary. *Clinical Kidney Journal*. 2021;14(1):107-23.
65. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant* 2005; 5: 843.
66. Zhou YC, Cecka JM. Effect of HLA matching on renal transplant survival. *Clin Transpl*. 1993:499-510.
67. Opelz G, Wujciak T, Döhler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Rev Immunogenet*. 1999;1(3):334-42.

68. Meng HL, Jin XB, Li XT, Wang HW, Lü JJ. Impact of human leukocyte antigen matching and recipients' panel reactive antibodies on two-year outcome in presensitized renal allograft recipients. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(4):420-6.
69. Jun K, Kim M, Hwang J, Park S, Moon I, Lee M, et al. Impact of Pre-Transplant PRA Level On Renal Graft Survival in Patients With Negative Cross-Match and No Donor Specific Antibody.: Abstract# A221. *Transplantation*. 2014;98:463.
70. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney International*. 2015;87(2):343-9.
71. Ponticelli CE. The impact of cold ischemia time on renal transplant outcome. *Kidney International*. 2015;87(2):272-5.
72. Salahudeen AK, Haider N, May W. Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts. *Kidney International*. 2004;65(2):713-8.
73. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695–701.
74. Wong G, Turner RM, Chapman JR. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 114.
75. World Health Organization The top 10 causes of death 2018. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> Available at:18.03.2020
76. Auneau-Enjalbert L, Blanchin M, Giral M, Meurette A, Morelon E, Albano L, Hardouin JB, Sébille V. Investigation of measurement invariance in longitudinal health-related quality of life in preemptive or previously dialyzed kidney transplant recipients. *Qual Life Res*. 2022 Feb;31(2):607-620. doi: 10.1007/s11136-021-02916-z. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34173173.
77. Lim JH, Jeon Y, Lee SH, Lee YH, Lee JP, Yang J, Kim MS, Jung HY, Choi JY, Park SH, Kim CD, Kim YL, Cho JH; Korean Organ Transplantation Registry Study Group. Declining trend of preemptive kidney transplantation and impact of pretransplant dialysis: a Korean nationwide prospective cohort study. *Transpl Int*.

2021 Dec;34(12):2769-2780. doi: 10.1111/tri.14135. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34633715.

78. Stel VS, Boenink R. A comparison of the epidemiology of kidney replacement therapy between Europe and the United States: 2021 data of the ERA Registry and the USRDS. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Mar 4:gfae040. doi: 10.1093/ndt/gfae040. Epub ahead of print. PMID: 38439701.

79. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, Wang Z, Baird B, Barenbaum L, Cheung AK. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jan;20(1):167-75. doi: 10.1093/ndt/gfh541. Epub 2004 Nov 16. PMID: 15546892.

80. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol*. 2002 May;13(5):1358-64. doi: 10.1097/01.asn.0000013295.11876.c9. PMID: 11961024.

81. Rigo DH, Ziraldo L, Di Monte L, Jimenez MP, Giotto AP, Gutierrez L, Rodriguez I, Orias M, Novoa PA. Preemptive kidney transplantation: experience in two centers. *Transplant Proc*. 2011 Nov;43(9):3355-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.09.083. PMID: 22099795.

82. Azegami, T., Kounoue, N., Sofue, T., Yazawa, M., Tsujita, M., Masutani, K., Oguchi, H. (2023). Efficacy of pre-emptive kidney transplantation for adults with end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Renal Failure*, 45(1). <https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2169618>

83. Unsal MG, Yilmaz M, Sezer T, Celtik A, Unalp OV, Uguz A, Alci E, Tamer AF, Hoscoskun C, Toz H. Comparison of Preemptive Kidney Transplantation With Nonpreemptive Kidney Transplantation in a Single Center: A Follow-up Study. *Transplant Proc*. 2015 Jun;47(5):1385-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.04.039. PMID: 26093724.

84. Sayin B, Colak T, Tural E, Sezer S. Comparison of preemptive kidney transplant recipients with nonpreemptive kidney recipients in single center: 5 years of follow-up. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2013 May 29;6:95-9. doi: 10.2147/IJNRD.S42042. PMID: 23761978; PMCID: PMC3674016.

85. Irish GL, Chadban S, McDonald S, Clayton PA. Quantifying lead time bias when estimating patient survival in preemptive living kidney donor transplantation. *Am J Transplant*. 2019 Dec;19(12):3367-3376. doi: 10.1111/ajt.15472. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31132214.
86. Akkina SK, Connaire JJ, Snyder JJ, Matas AJ, Kasiske BL. Earlier is not necessarily better in preemptive kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2008 Oct;8(10):2071-6. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02381.x. Epub 2008 Sep 8. PMID: 18782295.
87. Rana Magar R, Knight SR, Maggiore U, Lafranca JA, Dor FJMF, Pengel LHM. What are the benefits of preemptive versus non-preemptive kidney transplantation? A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2023 Dec;37(4):100798. doi: 10.1016/j.ttre.2023.100798. Epub 2023 Sep 28. PMID: 37801855.
88. Becker BN, Rush SH, Dykstra DM, Becker YT, Port FK. Preemptive Transplantation for Patients With Diabetes-Related Kidney Disease. *Arch Intern Med*. 2006;166(1):44-48. doi:10.1001/archinte.166.1.44
89. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA*. 2000 Feb 2;283(5):633-8. doi: 10.1001/jama.283.5.633. PMID: 10665703.
90. Tasaki M, Saito K, Nakagawa Y, Ikeda M, Imai N, Narita I, Takahashi K. Effect of donor-recipient age difference on long-term graft survival in living kidney transplantation. *Int Urol Nephrol*. 2014 Jul;46(7):1441-6. doi: 10.1007/s11255-014-0655-8. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24526331.
91. Kuo FC, Wu TH, Loong CC, Lin NC, Ou SM, Chen CY. The strategy of diminishing age gap effect on different donor-recipient combinations in living donor kidney transplantation. *J Chin Med Assoc*. 2023 Jan 1;86(1):65-71. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000822. Epub 2022 Oct 24. PMID: 36279143.
92. Ferrari P, Lim W, Dent H, McDonald SP. Effect of donor-recipient age difference on graft function and survival in live-donor kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Feb;26(2):702-8. doi: 10.1093/ndt/gfq383. Epub 2010 Jul 1. PMID: 20601369.

93. Keith, Douglas S.; Demattos, Angelo; Golconda, Muralikrishna; Prather, Jonathan; Norman, Douglas. Effect of Donor Recipient Age Match on Survival after First Deceased Donor Renal Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology* 15(4):p 1086-1091, April 2004. | DOI: 10.1097/01.ASN.0000119572.02053.F2

