



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREEMPTİF RENAL TRANSPLANTASYON
YAPILAN HASTALARDA REZİDÜEL
RENAL FONKSİYONUN UZUN DÖNEM HASTA
VE GRAFT SÜRVİSİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülay KARATAŞ

Antalya, 2017



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

PREEMPTİF RENAL TRANSPLANTASYON YAPILAN HASTALARDA REZİDÜEL RENAL FONKSİYONUN UZUN DÖNEM HASTA VE GRAFT SÜRVİSİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülay KARATAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ramazan ÇETİNKAYA

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2017

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan başta tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Ramazan ÇETİNKAYA olmak üzere Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. F. Fevzi ERSOY'a, Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR'a, Doç. Dr. Hüseyin KOÇAK'a, Uzm. Dr. Vural Taner YILMAZ'a ve eğitime olan katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Ender TERZİOĞLU ve diğer tüm öğretim üyelerine, istatistik analizlerinde desteğini esirgemeyen Prof. Dr. M. Ziya FIRAT'a ve birlikte çalıştığım uzman ve araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, organ nakli ve diyaliz ekibine çok teşekkür eder saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
Grafikler Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.1.1. Kronik böbrek hastalığı evreleri	4
2.1.2. Son dönem böbrek hastalığı	5
2.2. Renal Transplantasyon	6
2.2.1. Renal transplantasyon için kontrendikasyonlar	7
2.2.2. Renal transplantasyon öncesi immünolojik değerlendirme	8
2.2.2.1. Kan grubu tayini	8
2.2.2.2. İnsan lökosit antijenleri (HLA)	8
2.2.2.3. Panel reaktif antikorlar (Anti HLA antikorlar)	9
2.2.2.4. Cross-match (çapraz uyum) testleri	10
2.3. Renal Transplantasyonda Güncel İmmüsupresif Tedavi	10
2.3.1. Kortikosteroidler	11
2.3.2. Kalsinörin inhibitörleri	11
2.3.3. Mammalian Target of Rapamycin (MTOR) inhibitörleri	13
2.3.4. Sirolimus	13
2.3.5. Everolimus	14
2.4. Antimetabolit Ajanlar	14
2.4.1. Mikofenolik Asit (MFA) türevleri	14
2.4.2. Azotiopürin	15
2.5. Biyolojik Ajanlar	16
2.5.1. Basiliksimab	16
2.5.2. Antitimosit Globulin (ATG)	16
2.6. Renal Transplantasyon Sonrası Böbrek Fonksiyon Bozukluğu	16
2.6.1. Yavaşlamış greft fonksiyonu	16
2.6.2. Gecikmiş greft fonksiyonu	17

2.7. Rejeksiyon	17
2.7.1. Hiperakut rejeksiyon	17
2.7.2. Akselere rejeksiyon	18
2.7.3. Akut rejeksiyon	18
2.7.3.1. Akut hücresel rejeksiyon	18
2.7.3.2. Akut humoral rejeksiyon	19
2.7.4. Kronik rejeksiyon	20
2.8. Kronik Allograft Yetersizliği	21
2.9. Böbrek Naklinde Greft Kaybı Risk Faktörleri	22
2.10. Preemptif Renal Transplantasyon	24
2.11. Rezidüel Renal Fonksiyon ve Önemi	27
3. MATERYAL ve METOD	28
3.1. Çalışmanın Tasarımı	28
3.2. Etik Kurul Onayı	28
3.3. Hasta Gruplarının Belirlenmesi	28
3.4. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	30
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	48
7. ÖZET	50
8. ABSTRACT	52
9. KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	Albumin / kreatinin oranı
AER	Albumin atılım oranı
ATG	Anti timosit globulin
AZA	Azotiyopürin
CSA	Siklosporin-A
DNA	Deoksiribo nükleik asit
EPO	Eritropoietin
FSGS	Fokal segmental glomeruloskleroz
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GGF	Gecikmiş greft fonksiyonu
HD	Hemodiyaliz
HLA	İnsan lökosit antijeni
HT	Hipertansiyon
HÜS	Hemolitik üremik sendrom
IL-2	İnterlökin-2
IMPDH	İnozin monofosfat dehidrojena
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KNİ	Kalsinörin inhibitörü
MHC	Büyük doku uyumu antijenleri
MMF	Mikofenolat mofetil
mTOR	Mammalian target of rapamycin
PD	Periton diyalizi
PRA	Panel reaktif antikor
RNA	Ribonükleik asit
RRF	Rezidüel renal fonksiyon
RRT	Renal replasman tedavisi
RTx	Renal transplantasyon
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
TAC	Takrolimus
TGF-β	Transforming growft faktör-beta
TTP	Trombotik trombositopenik purpura

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kronik böbrek hastalığı tanımı	3
2.2. Kronik böbrek hastalığı evreleri	5
2.3. KBH’da albuminüri evreleri	5
4.1. Çalışmaya alınan preemptif böbrek nakilli hastaların demografik özellikleri	30
4.2. Preemptif böbrek nakilli hastalarda SDBH nedenleri	32
4.3. Eşlik eden diğer hastalıklar	32
4.4. Verilen immünsupresif tedavi protokolleri	33
4.5. HLA Mismatch sayısı	33
4.6. Hastaların nakil öncesi ve sonrası kreatinin ve e-GFH değerleri	34
4.7. eGFH değerine göre hasta grupları	34
4.8. Nakil sonrası izlem	34
4.9. Hasta kaybı sebepleri	35
4.10. Preemptif böbrek nakilli hastalarda greft kaybı nedenleri	35
4.11. Nakil sonrası rejeksiyon atakları	36
4.12. Transplantasyon sonrası gelişen diğer komplikasyonlar	36
4.13. Transplantasyon sonrası gelişen viral enfeksiyonlar	37
4.14. Hastaların demografik özellikleri ile eGFH arasındaki ilişki	37
4.15. Nakil öncesi ve nakil sonrası eGFH değerlerinin ilişkisi	38

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Preemptif böbrek naklinin yıllara göre dağılımı	31
4.2. eGFH grupları arasındaki ilişki	39
4.3. Genel sağkalım eğrisi	40
4.4. Greft sağkalım eğrisi	41



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı giderek artan sıklığı, neden olduğu yüksek morbidite ve mortalite oranları, yaşam kalitesini ciddi oranda azaltması, tedavi maliyetlerinin yüksek olması ve farkındalık oranlarının düşüklüğü nedeniyle ciddi bir halk sağlığı problemidir. Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişen hasta sayısı tüm dünyada hızla artmaktadır ve bu hastalarda renal replasman tedavisi olarak hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve renal transplantasyon (RTx) yöntemlerinden birisi uygulanmaktadır. Bu tedavi modalitelerinden en iyi tedavi şekli renal transplantasyon olarak kabul edilmektedir. RTx, PD ve HD'e göre daha uzun ve kaliteli bir yaşam sağlar. RTx ile HD ve PD'den farklı olarak böbreğin endokrin, hematolojik ve kalsiyum-fosfor metabolizması, asit-baz dengesi gibi fonksiyonları da geri kazanılmaktadır. Birçok olumlu yönüne rağmen ömür boyu immüsupresif kullanımı ve klinik izlem altında kalma mecburiyeti, güçlü immüsupresif ilaçlara ve bunların uygun kullanımına rağmen henüz tam çözülemeyen akut rejeksiyon ve kronik allograft nefropati, oluşan immüsupresyona bağlı enfeksiyon, lenfoproliferatif hastalıklar, maligniteler ve kardiyovasküler problemler böbrek nakilli hastaları bekleyen problemlerdir (1).

Preemptif renal transplantasyon SDBH gelişen ve RRT planlanan hastalarda diyalize başlamadan renal transplantasyon yapılmasıdır. Renal replasman tedavileri içerisinde hastalar için önerilen mümkünse preemptif renal transplantasyondur. Preemptif renal transplantasyonun hasta diyaliz tedavisi gördükten sonra yapılan böbrek nakline göre hasta ve graft sağ kalımının daha iyi ve akut rejeksiyon oranları, transplantasyon maliyetinin daha az olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Preemptif böbrek nakli iyi bir klinik izlem ile evre –V kronik böbrek hastalarında nakil zamanını belirlenmesine olanak sağlar (1).

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde Ocak 2009 - Aralık 2013 tarihleri arasında preemptif böbrek nakli yapılan hastalarda nakil öncesi rezidüel renal fonksiyonların akut ve kronik rejeksiyon oranları, enfeksiyöz ve cerrahi komplikasyonlar, hasta ve graft sağ kalımına etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH) çeşitli nedenlere bağlı olarak nefronların 3 aydan daha uzun süreli, progresif ve irreversibl hasarı ile karakterize kronik azotemi, üremiye ait sistemik belirti ve bulguların izlendiği bir hastalıktır. KBH asemptomatik böbrek fonksiyon bozukluğundan hayatı tehdit eden üremiye kadar değişen geniş bir klinik spektrumda izlenir. KBH glomeruler filtrasyon hızı (GFH)'na bakılmaksızın en az 3 aydır olan böbrek hasarının, patolojik, biyokimyasal, radyolojik olarak gösterilmesi veya GFH'nın 3 aydan daha uzun süreli olarak $< 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olması olarak tanımlanır. Glomerüler filtrasyon hızı genellikle yıllar içinde giderek azalır ve KBH son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ulaşır. Altta yatan etyolojiden bağımsız olarak nefron kaybı ve fonksiyonel renal kitledaki azalma belli bir noktayı geçtiğinde nefronlarda irreversibl skleroz gelişir ve GFH'da progresif azalmaya yol açar. KBH progresyonu altta yatan hastalığa ve aktivitesine ve hastalığın progresyonuna neden olan birçok faktöre göre değişir (1,2).

Hesaplanmış GFH (estimated GFH = eGFH) gerçek GFH olmamakla birlikte, eksojen bir madde ile ölçülen GFH (measured GFH=mGFH) ile iyi korelasyon göstermektedir. GFH çeşitli yöntemlerle hesaplanabilir. GFH'yi daha iyi yansıtabileceği için serum kreatinini kullanılarak çeşitli formüller geliştirilmiştir. Bunlardan Cockcroft-Gault (C-G), The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ve The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) denklemleri en sık olarak kullanılanlardır. Bunlardan MDRD formülünde dört değişken (serum kreatinin, cinsiyet, yaş, etnisite), genişletilmiş MDRD (ex-MDRD) yönteminde bu değişkenlere ilave olarak kan üre azotu (BUN) ve albümin de değerlendirilmeye alınıp GFH hesaplanmaktadır (2).

MDRD: $GFH \text{ (mL/dk/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (Skr)^{-1.154} \times (Yaş)^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadın ise}) \times (1.212 \text{ Afrikalı-Amerikalı ise}).$

Ex-MDRD: $GFH \text{ (mL/dk/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (Skr)^{-1.154} \times (Yaş)^{-0.203} \times (BUN)^{-0.170} \times (Alb)^{0.318} \times (0.762 \text{ kadın ise}) \times (1.212 \text{ Afrikalı-Amerikalı ise}).$

The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formülü (CKD-EPI)

eGFH(CKD-EPI) : $[141 \times \min(\text{Serum Kreatinin}/\kappa, 1) \times \max(\text{Serum Kreatinin} / \kappa, 1) - 1.209 \times 0.993^{\text{yaş}}] \times 1.018 [\text{kadın ise}] \times 1.159 [\text{Afrikalı Amerikalı ise}]$, (κ : kadın için 0.7, erkek için 0.9, a : kadın için -0.329 erkek için -0.411)

Böbrek hasarı ile birlikte glomerüler filtrasyon hızına göre beş evreye ayrılan KBH'da evre I-II sıklıkla asemptomatik olup, evre III'den itibaren birçok organ sisteminde çeşitli derecelerde etkilenme başlar ve hastalığın son evresinde (Evre V KBH: GFR<15 ml/dakika/1.73 m²) üremik belirti ve bulgular ancak renal replasman tedavileri (hemodiyaliz, periton diyalizi, renal transplantasyon) ile kontrol altına alınır. KBH seyrinde izlenen morbidite ve mortalitenin ana nedeni koroner arter hastalığı ve akut kardiyak olaylar olsa da (3), hematolojik sistem, kemik-mineral bozuklukları, immünolojik bozukluklar, malnutrisyon-inflamasyon-aterosklerozis, gastrointestinal, nörolojik birçok organ sistemi etkilenmekte ve morbidite ve mortaliteye katkıda bulunmaktadır. Kronik böbrek hastalığına sebep olan hastalıklar içerisinde ilk üç sırayı diyabetes mellitus, hipertansiyon ve glomerulonefritler almaktadır (2).

Kronik böbrek hastalığı tanımı 2013 yılında **Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)** tarafından tekrar tanımlanmıştır (2).

Tablo 2.1. Kronik böbrek hastalığı tanımı.

- | |
|--|
| <p>1) Üç ay ya da daha uzun süren böbrek hasarı, böbreklerin yapısal ya da fonksiyonel anormalliği ile tanımlanan, GFH'ında azalma olsun ya da olmasın</p> <ul style="list-style-type: none">- Patolojik anormallikler- Böbrek hasarı belirteçleri<ul style="list-style-type: none">▪ Albuminüri (AER$\geq$30 mg/24 saat; ACR$\geq$30 mg/gün)▪ İdrar sedimenti anormallikleri▪ Elektrolit ve diğer tübüler hasar anormallikleri▪ Histolojik anormallikler▪ Görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen yapısal bozukluklar▪ Renal transplantasyon <p>2) Üç ay veya daha uzun süren GFH azalması (<60 ml/dk/1,73 m²) böbrek hasarı olsun veya olmasın</p> |
|--|

AER: Albumin atılım oranı

ACR: Albumin/kreatinin oranı

2.1.1. Kronik böbrek hastalığı evreleri

K/DOQI sınıflamasında GFH'na göre hastalar 5 evreye ayrılır (Tablo 2.2). Evre-V KBH (GFH<15 ml/dk/1.73 m²) son dönem böbrek hastalığı olarak tanımlanır. Bu evrede hastaların çoğu için RRT gerekmektedir ya da kısa süre içerisinde gerekecektir. Evre I-II deki hastalarda e-GFH'daki azalma belirgin değildir (> 60 mL/dk/1.73 m²). Bu evredeki hastalarda KBH'nın tanımlanabilmesi ve yaşla beraber oluşan fizyolojik GFH azalmasından ayrılabilmesi için böbrek hasarının radyolojik, patolojik, biyokimyasal olarak gösterilmesi (böbrek boyutlarında küçülme gibi, böbrek biyopsisi, proteinüri, hematüri) gerekir (Tablo 2.3). Üç aydan daha uzun süre GFH <60 mL/dk/1.73 m² olan kişiler, böbrek hasarı belirtilerini göstermeseler bile KBH olarak kabul edilir; çünkü bu düzeyde bir azalma böbrek fonksiyonlarında en az %50 kayıp anlamına gelmektedir (2).

Normalde her bir böbrekte yaklaşık olarak ortalama 1 milyon nefron bulunur. Her nefronun tek başına oluşturduğu GFH'nın toplamı o böbrek için toplam GFH'yi oluşturur. Etiyolojiden bağımsız olarak renal hasarlanma durumlarında böbreklerde progresif hasara rağmen sağlam nefronlardaki hipertrofi ve hiperfiltrasyona bağlı olarak GHF korunur. Bu adaptasyon plazma solüt klirensinin normal aralıkta devamını sağlar. Üre-kreatinin gibi maddelerin plazma seviyeleri ancak total GHF'da %50 azalma olduğu zaman artmaya başlar. Plazma kreatinin seviyesinin 2 kat artışı, kreatinin değerleri normal sınırlarda olsa bile nefron kitlesinde %50 azalmayı gösterir. Kalan sağlam nefronlarda ortaya çıkan hipertrofi ve hiperfiltrasyon hastalığın progresyonunda ana etkindir. Artan intraglomerüler basınç glomeruler filtrasyon bariyerine zarar vermekte ve ileriki dönemde global skleroza sebep olabilecek sekonder FSGS'ye neden olur (1).

Tablo 2.2. Kronik böbrek hastalığı evreleri (1).

Evre	Tanım	GFH (ml/dk)	Öneri
G1	Normal ya da artmış GFH ile beraber	≥ 90 ml/dk	Tanı ve tedavi KBH yavaş ilerlemesi Komorbiditelerin tedavisi
G2	GFH’de hafif azalma	60-89 ml/dk	İlerlemenin önlenmesi
G3a	GFH’de hafif-orta dereceli azalma	45-59 ml/dk	Komplikasyonların tespiti, tedavisi
G3b	GFH’de orta -ciddi azalma	30-44 ml/dk	Komplikasyonların tespiti, tedavisi
G4	GFH’de ciddi azalma	15-29 ml/dk	Böbrek replasman tedavi hazırlığı
G5	Son dönem böbrek hastalığı	<15 ml/dk	Böbrek replasman tedavisi

Tablo 2.3. KBH’da albuminüri evreleri.

Kategori	AER (mg/24 saat)	ACR (mg/mmol)	ACR (mg/gün)	Tanım
A1	<30	<3	<30	Normal-orta derece artış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta derecede artış
A3	>300	>30	>300	Ciddi artış

AER: Albumin atılım oranı,

ACR: Albumin/kreatinin oranı.

2.1.2. Son dönem böbrek hastalığı

Evre-V KBH son dönem böbrek hastalığı olarak tanımlanır ve $GFH < 15$ ml/dk/1.73 m²’dir. Bu evredeki bir glomeruler filtrasyon hızında böbrekler su-elektrolit dengesi, asit-baz dengesi, endokrin, hematolojik ve diğer fonksiyonlarını yerine getiremez ve hastaların çoğu RRT ihtiyaç duyarlar.

SDBH hastaları için periton diyalizi (PD), hemodiyaliz (ev-merkez), renal transplantasyon (canlı-kadaverik) olmak üzere 3 tip RRT vardır. KBH tedavisinin yönetiminde güncel yaklaşım entegre tedavi yaklaşımıdır. Bu yaklaşımın aşamaları;

- 1) Erken nefroloji uzmanına yönlendirilme
- 2) Preemptif böbrek naklinin teşvik edilmesi
- 3) Canlı vericisi olmayan hastada ilk tercih ev diyalizi (ev HD, PD) seçilmesi
- 4) Hastanın zamanında RRT’ne hazırlanması

- 5) Ev tedavisinde problem çıkan hastaların diğer tedavi modalitelerine değiştirilmesi

olarak özetlenebilir (4).

Ülkemizde de dünyadakine benzer şekilde kronik böbrek hastalığı sıklığı giderek artmakta ve bu artış ülke ekonomisine ciddi bir zarar getirmektedir. Böbrek nakli diğer RRT'leri ile karşılaştırıldığında hasta mortalitesinin daha düşük ve maliyet açısından daha düşük olduğu için tercih edilmesi gereken replasman tedavisidir. RRT'lerinin yıllık maliyetlerini karşılaştıran çalışmalarda hemodiyaliz 20.217 \$ (yıllık ilaç ve personel giderleri dahil), periton diyalizi 20.028 \$, böbrek nakli ise birinci yıl için 20.806 \$ ve ikinci yıl sonunda maliyet 8687 \$ seviyelerine gerilemektedir (31).

2.2. Renal Transplantasyon

Renal transplantasyon ilk kez 1954 yılında Dr. Joseph Murray ve ekibi tarafından tek yumurta ikizleri arasında 1954 yılında ABD'de yapılmıştır. Ülkemizde ise kadavradan ilk böbrek nakli 1978, canlı donörden böbrek nakli ise 1975 yılında gerçekleştirilmiştir. Renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek hastalığının en iyi tedavisi renal transplantasyondur. Yeni ve güçlü immunsupresif ilaçların süreç içinde gelişmesiyle hasta ve greft ömrünün uzaması ile böbrek nakli daha yaygın hale gelmiştir. Hasta yaşam kalitesi ve sağkalım oranlarının hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavilerinden daha iyi olması, yıllık maliyet açısından ilk yıl sonrasında daha ucuz olması diğer avantajlı yönleri olup canlı veya kadavra donörlerden yapılmaktadır. Böbrek nakli yapılması ile hastalar diyaliz tedavisinin birçok komplikasyonundan kurtulmakta, anemi, sıvı-elektrolit bozukluğu, kanama diyatezi, kemik mineral bozuklukları büyük ölçüde düzelmekte ve hastaneye yatış oranlarında ciddi düşüşler görülmektedir. Böbrek nakli hasta kronik diyaliz tedavisi görmeden yapılabilirse hasta için ek faydalar getirebilir. Böbrek naklinin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biriside renal transplantasyon öncesi alıcı ve vericinin ayrıntılı bir şekilde tetkik edilmesi, donör ve alıcı açısından riskler en aza indirilerek operasyon yapılmasıdır (32).

2.2.1. Renal transplantasyon için kontrendikasyonlar

Renal transplantasyon alıcı hastanın iyi bir muayenesi ve gerekli konsültasyonların yapılması perioperatif morbidite ve mortaliteyi azaltırken uzun dönem hasta ve graft sağkalımını da arttırır. Renal transplant alıcıları için mutlak kontrendikasyon oluşturan durumlar kısıtlı olup bunlar;

- Tedavi edilmemiş enfeksiyon varlığı
- Aktif uyuşturucu kullanımı
- Yüksek perioperatif risk
- Yakın zamanda gelişen veya tedavi edilemeyen malign hastalık varlığı
- Tedaviye uyum göstermeme veya tedaviye uyumu / onayını kabul etmeyen aktif psikiyatrik hastalık varlığı
- Agresif rekürren nativ böbrek hastalığı
- Primer hiperokzalozis
- Cross-match testinin pozitifliği
- Yeni geçirilmiş akut miyokart infarktüsü
- Terminal dönem kalp-karaciğer ve akciğer hastalıkları
- Beklenen yaşam süresinin kısa olması ve iyileştirilemeyen sistemik hastalık varlığı
- Böbrek yetersizliğinin geri döndürülebilir sebeplerle gelişmesi olarak sayılabilir (5,6).

Böbrek naklinin göreceli kontrendikasyonları ise;

- Kronik aktif hepatit,
- Koroner arter hastalığı,
- Aktif peptik ülser,
- Serebrovasküler hastalık,
- Kompliyansın düşük olduğu mental retardasyon durumları,
- Ağır periferik arter hastalığı,
- Morbid obezite, kontrolsüz diyabet ve hipertansiyon,
- Hastanın yetersiz sosyal desteğe sahip olması,
- Alt üriner sistem hastalığı, tekrarlayıcı inatçı üriner enfeksiyonları
- Ağır amiloidoz yer almaktadır (5).

2.2.2. Renal transplantasyon öncesi immünolojik değerlendirme

Böbrek naklinde alıcının immünolojik olarak değerlendirilmesi transplantasyon hazırlığının başlangıç noktasıdır ve uzun dönem greft fonksiyonları yakından ilişkilidir. Hastanın immünolojik değerlendirilmesinde;

1. Kan grubu tayini
2. HLA doku tiplendirmesi
3. Anti-HLA antikör tespiti
4. Cross-match testi değerlendirilmelidir (5).

2.2.2.1. Kan grubu tayini

Böbrek naklinde kan tranfüzyonu ilkelerine uyulmaya çalışılır. Her kan grubu kendi kan grubundan böbrek alabilir ve verebilir. 0 grubu genel verici, AB grubu genel alıcıdır. A ve B kan grubu AB kan grubuna böbrek verebilir. AB kan grubu sadece kendi grubundan alıcıya böbrek verebilir ancak tüm gruplardan böbrek alabilir. 0 grubu ise A, B, AB grubundan olanlara böbrek verebilir. Böbrek naklinde kan grubu uyumsuzluk plazmaferez, splenektomi, intravenöz immunglobulin (IVIG) ve rituksimab kullanımı ile aşıp nakiller yapılmasına ve uzun dönem greft fonksiyonlarının iyi olduğu bildirilmesine rağmen yüksek maliyeti ve uzun dönem sonuçlarının olmaması nedeniyle rutin uygulamaya henüz girmemiştir. A ve B kan grubu antijenleri böbrekte vasküler endotel üzerinde ekprese edilirler. ABO uyumsuz nakil yapıldığında böbrekte endotel hasarı ve iskemik nekroz gelişir. Böbrekte vasküler endotel üzerinde Rh antijenlerinin ekspresyonu olmadığından böbrek naklinde Rh uyumu aranmaz (30).

2.2.2.2. İnsan lökosit antijenleri (HLA)

Aynı türün farklı bireyleri arasında immünsupresif ilaç kullanmadan yapılan doku ve organ nakilleri o dokunun rejeksiyonu ile sonuçlanır. Alıcının lenfositleri nakledilen dokudaki hücre yüzey proteinlerinin kendi hücre yüzey proteinleri ile farklı olduğunu tespit eder ve o dokuya karşı immünolojik olayları başlatır. Organizma kendinden olan ve olmayanı HLA sistemi ile tanır ve immünolojik yanıtın en önemli bileşenlerinden biri HLA (İnsan Lökosit Antijeni-Human Leukocyte Antigen) sistemidir. İlk olarak insan lökositleri üzerinde tespit edildiği

için HLA adı verilen bu antijen sistemi daha sonra MHC (Büyük Uyumluluk Kompleksi-Major Histocompatibility Complex) olarak adlandırılmıştır. MHC 6. kromozomun kısa kolu (6p21.31) üzerinde yerleşmiş bilinen en polimorfik gen bölgesidir. MHC antijenleri, yabancı antijenlere karşı normal immün cevapta önemli rol oynarlar. Doku uygunluğu testleri greft ve hasta sağkalımı açısından önemli testlerdir. MHC kodlanan proteinlerin özelliklerine göre Sınıf I (telomerik), Sınıf II (sentromerik) ve Sınıf III (merkez alan) olmak üzere 3 alt bölgeye ayrılır. **Sınıf I gen bölgesi antijenleri (HLA-A, B, C)** ve **Sınıf II gen bölgesi antijenleri (HLA-DR, DQ, DP)** farklı moleküler yapıda iki polipeptid zincirden oluşmaktadır. Sınıf I antijenler, tüm çekirdekli hücrelerde (eritrositler hariç) eksprese edilirler. Ayrıca antijen sunan hücreler; dendritik hücreler, aktif makrofajlar, B lenfosit hücreleri ve vasküler endotel hücreleri yüzeyinde fazla sayıda sınıf I antijenleri eksprese olurlar. Sınıf I HLA molekülleri 9-11 aminoasit uzunluğundaki peptitlere bağlanırken, sınıf II moleküller 13-30 aminoasit uzunluğundaki peptitlere bağlanırlar. **Sınıf II gen bölgesi antijenleri (HLA-DR, DQ, DP)** farklı moleküler yapıda iki polipeptid zincirden meydana gelir. Sınıf II HLA molekülleri, ekzojen (ekstrasellüler) peptidlerin CD4+ T lenfositlere sunumunda görev alırlar. Sınıf II antijenler, dendritik hücreler, aktif makrofajlar, B lenfosit hücreleri, aktif T hücreleri ve vasküler endotel hücreleri yüzeyinde eksprese olurlar. Epitelial ve vasküler endotelial Sınıf II HLA moleküllerinin proinflamatuvar sitokinler olan IL-2 ve IFN-gamma tarafından ekspresyonu artar (14).

Böbrek naklinde HLA-A, HLA-B, HLA-DR loküsündeki toplam 6 antijen değerlendirilmektedir. Mismatch sayısı ile greft yaşam süresi arasında negatif bir ilişki vardır. MHC'nin benzersiz büyük orandaki polimorfizminden dolayı, tam olarak MHC uyumlu vericilerin bulunması insan gibi türler için neredeyse imkânsızdır (5,14).

2.2.2.3. Panel reaktif antikorlar (Anti HLA antikorlar)

Donörün HLA antijenlerine karşı alıcıda oluşan antikorlara Panel Reaktif Antikor (PRA) denilir. Daha önceki nakiller, kan transfüzyonları ve gebelikler yabancı HLA atijenlerine maruziyete ve Anti HLA antikorlarının (Panel reaktif

antikor-PRA) oluşumuna neden olurlar. Alıcıda oluşan bu antikorlar eğer vericinin HLA antijenlerine karşı özgü ise hiperakut rejeksiyona, vericinin HLA antijenlerine spesifik değilse akut ve kronik antikor aracılı rejeksiyonlara neden olurlar. PRA serolojik yöntem, ELISA ve flowsitometrik yöntemlerle Anti HLA antikorlarının pretransplant dönemde tespiti ve nakil sonrası monitörlenmesi graft fonksiyonları açısından önemlidir (14).

2.2.2.4. Cross-match (çapraz uyum) testleri

Böbrek nakli öncesinde uygulanan, alıcının serumu ile vericinin lenfositlerinin karşılaştırıldığı testlerdir. Serolojik (CDC), ELISA ve flow sitometrik yöntemler kullanılarak yapılır. Flow sitometrik yöntem komplemana bağlı olmayan dolayısıyla serolojik yöntem ile tespit edilemeyen antikorların tespitinde önemlidir. Nakil öncesi en az 2 farklı yöntem ile değerlendirilerek hiperakut ve akut rejeksiyon oranları azaltılabilir. Serolojik ve ELISA yöntemlerinin pozitif sonuç vermesi nakil için kontrendikasyondur. Flow sitometride ise T lenfosit pozitifliği nakil için kesin kontrendikasyon iken, B lenfosit pozitifliği ise hastanın otoantikor düzeyi ve HLA olmayan antikor pozitifliği ile ilişkili olabileceğinden hastaya göre değerlendirilir (14).

2.3. Renal Transplantasyonda Güncel İmmüsupresif Tedavi

Böbrek naklindeki başarının büyük kısmı indüksiyon ve idame fazlarında kullanılan immüsupresif ilaçlardaki gelişmelerle ilişkilidir. Böbrek naklinden sonraki ilk haftalarda ve aylarda akut rejeksiyon riski en yüksek düzeydedir ve zamanla bu risk azalır. Modern immüsupresif tedaviler ile akut rejeksiyon oranları %15'in altına düşmüştür. İmmüsupresyon erken dönemde en yüksek düzeyde tutulmalı ve uzun dönem tedavide azaltılmalıdır. İdame immüsupresyon terimi özellikle 1. yıldan sonra stabil seyreden böbrek nakilli hastalara verilen ilaç rejimleri için kullanılır (14,55).

2.3.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler renal transplantasyonda idame immünsüpresyon ve akut rejeksiyon tedavisinde kullanılır. Steroidler azatiyopürin ile 1980'li yıllarda immunsupresif tedavinin temelini oluşturmuşlardır. Kortikosteroidlerin çok yaygın ve farklı etkileri vardır, çünkü memeli hücrelerinin çoğunun sitozolünde glukokortikoid reseptörleri bulunmaktadır. Steroidler glukokortikoid reseptörü üzerinden etkisini gösterir fakat yüksek dozlarda reseptör bağımsız etkileri mevcuttur. Kullanılan başlıca kortikosteroidler prednisone, prednisolone, metilprednisolonedur. Bu ajanlar hızlı emilir, plazma yarı ömürleri kısadır (60-180 dakika) ancak biyolojik yarı ömürleri uzundur (18-36 saat). Kortikosteroidler antijen sunan hücrelerin (dendritik hücreler, makrofajlar...vb) ve T lenfositlerin sitokin yapımını direkt olarak inhibe ederek immunsupresyon sağlamaktır. Kortikosteroidler, ayrıca hem immün hücrelerin migrasyonunu direkt olarak engelleyerek, hem de immün hücre göçünü sağlayan kemokinlerin yapımına engel olarak daha genel bir anti-enflamatuvar etki de gösterirler. Steroid seviyesi transplantasyon pratiğinde rutin olarak takip edilmez. Akut rejeksiyon tedavisinde metilprednizolon pulse dozları 250-1000 mg olarak kullanılır ve daha yüksek dozların daha etkin olduğuna dair kanıt yoktur (56).

Steroid tedavisinde yan etki sık görülür ve özellikle katarakt, avasküler nekroz ve osteoporoz ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Diğer yan etkileri hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, psikiyatrik bozukluklar, peptik ülser, pankreatit, büyüme geriliği, kilo alımı ve miyopatidir. Steroid tedavisinde artmış malignite riski yoktur. Gebelikte kullanımları güvenlidir (56).

2.3.2. Kalsinörin inhibitörleri

Kalsinörin inhibitörleri (KNI) siklosporin (CSA) ve takrolimus (TAC) içerir. İdame immünsüpresif tedavide sık kullanılan ajanlardır. Kalsinörin protein fosfataz-3 olarak bilinen kalsiyum ve kalmodulin bağımlı bir protein fosfatazdır. Transkripsiyon faktörü olan NFATc'yi defosforilasyonla aktive eder. Aktive NFATc translokasyonla nükleusa taşınır ve burada interlekin-2 (IL-2) ekspresyonunu artırır. IL-2 T helper lenfositlerin farklılaşmasına, T lenfositlerin yanıtının artmasına ve diğer sitokinlerinde artmasına neden olur. CSA ve TAC

sırasıyla intrasellüler siklofilin ve FKBP12 reseptörlerine bağlanır. Oluşan kompleks kalsinörinin fosfataz aktivitesini inhibe eder. T lenfosit aktivasyonunu düzenleyen NFATc'nin translokasyonunun artması ve defosforilasyonun inhibisyonu aracılığıyla IL-2'nin transkripsiyonu ve T lenfosit sinyal transdüksiyonu engellenir. Sonuçta IL-2 ve aktive T lenfositleri aracılığıyla gelişen akut rejeksiyon atağı engellenmiş olur. Kalsinörin inhibitörleri farklı şekillerde absorbe olup karaciğerde sitokrom P450 sistemi aracılığıyla metabolize edilirler. Siklosporin temel olarak safra yollarından atılır ve kolestatik karaciğer hastalıklarında emilimi azalabilir. Tacrolimus ve siklosporinin mikroemülsiyon formunun absorpsiyonu safradan bağımsızdır. Her iki ilaç da hücre içinde ve kanda plazma komponentlerine bağlanır. (siklosporin-lipoproteinler, tacrolimus-albümin) KNİ'leri gebelikte kullanılabilir. CSA yarı ömrü yaklaşık 24 saat, TAC yarı ömrü ise yaklaşık 11,3 saat kadardır. KNİ kullanımında birlikte kullanılan diğer bazı ilaçların ilaç düzeylerini arttırabileceği ve azaltabileceği göz önünde bulundurulmalı ve ilaç düzeyleri ile etkileşen ilaç kullanımında dikkatli olunmalıdır (55).

KNİ'leri kullanımında birçok yan etki görülebilir. Akut nefrotoksisite afferent arteriyolde vazokonstrüksiyona bağlı revezibl renal fonksiyon kaybıdır. CSA'de daha fazla görülür. Kronik nefrotoksisite irrevezeibl fonksiyon kaybı olup genellikle afferent arteriyolde arteriyel hiyalinozis, glomeruloskleroz, tübüler atrofi-interstisyel fibrozis ile karakterizedir. KNİ'leri TGF- β ekspresyonunu arttırarak kalıcı renal hasara neden olurlar. KNİ'leri kullanımı ile denovo TTP-HÜS gelişebilir. Ayrıca birçok elektrolit bozukluğu da (hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperkloremik metabolik asidoz, hiperürisemi) KNİ'leri kullanımı sırasında görülebilir. Gingival hiperplazi, hirsutizm, hipertansiyon, hiperlipidemi, yeni diyabet gelişimi ve nörotoksisite (sıklıkla takrolimus kullanımında) gibi birçok yan etkileri olabilir. Uzun dönemde kronik nefrotoksisiteleri kronik allogreft yetersizliğine sebep olabileceğinden uzun dönemde doz azaltımı ve KNİ'siz immünsupresif protokoller kullanılmaktadır (56).

TAC CSA'ya göre daha potent bir immünsupresif olup, günümüzde daha sıklıkla kullanılmaktadır. Akut rejeksiyon gelişen hastalarda CSA sıklıkla TAC'a

değiştirilmektedir. TAC rejeksiyon riski yüksek hastalarda, büyüme çağındaki çocuklarda, kardiyovasküler açıdan riskli olan hastalarda daha az hiperlipidemi ve hipertansiyona neden olduğundan tercih edilirken, CSA'nin diyabetojenik etkisinin daha az olması bazı hastalarda tercih sebebi olabilir (56).

2.3.3. Mammalian Target of Rapamycin (MTOR) inhibitörleri

mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) hücre bölünmesi işleminde anahtar role sahip düzenleyici bir kinazdır. mTOR inhibitörleri etki mekanizmaları benzer iki immünsüpresif ilacın bu kinaz enzimini inhibe etmesi manasında kullanılır. Klinik kullanımda sirolimus ve everolimus olmak üzere iki tane mTOR inhibitörü mevcuttur. Sitoplazmaya girdikten sonra sirolimus ve everolimus FK bağlayıcı proteine bağlanır ve mTOR aktivitesini azaltır. mTOR IL-2 ile ilişkili sinyal iletimini durdurur ve hücre siklusu G1- S fazında durur. T ve B lenfositlerin sitokinler ile aktivasyonunu engelleyerek hücre proliferasyonunu ve progresyonunu durdurur (57,58).

2.3.4. Sirolimus

Streptomyces hygroscopicus bakterisinden elde edilen makrolid grubu bir antibiyotik olup ilk olarak antifungal olarak geliştirilmesine rağmen immünsüpresif ve antiproliferatif özelliklerinin belirlenmesi ile transplantasyon pratiğinde kullanılmaya başlanmıştır. Benzer immünsüpresif etkisi olmasına rağmen kalsinörin inhibitörü değildir. Karaciğerde metabolize olur, %92 oranında proteinlere bağlanır, sitokrom P450 indüksiyonu yapan ilaçlarla etkileşir. En önemli avantajı düşük nefrotoksisite potansiyeli olmasına rağmen hastalarda proteinüri artışına neden olmaktadır. Gecikmiş greft fonksiyonu, lenfosit oluşumuna neden olması, yara iyileşmesinde gecikme ve erken dönem olumsuz sonuçları olması dezavantajlarıdır. Önemli diğer yan etkileri hiperlipidemi, miyelosupresyon, diyare, interstisyel pnömoni, nadiren trombotik mikroanjiyopati, oral aftlardır. Gebelikte kullanılmamaktadır. Antianjiyogenik özelliği nedeniyle malignite gelişen transplant hastalarında mTOR inhibitörlerine geçiş yapılmaktadır (59).

2.3.5. Everolimus

Everolimus sirolimusun ana metabolitidir. Sirolimusa benzer etkinlik ve güvenlik profiline sahiptir. Yan etki spektrumu sirolimusa benzerdir. IL-2 ve IL-15 aracılı B ve T lenfositler aktivasyonunu engelleyerek vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. mTOR inhibitörleri vasküler remodelingi inhibe ederek kronik allograft nefropati gelişimini engellerler. Erkeklerde fertilité üzerine olumsuz etkileri yanında kadınlarda transplasental geçişle konjenital anomalilere neden olabilir. mTOR inhibitörlerinin KNI'leri ile kombinasyonunda KNI'nin düzeyinin artmasına ve toksisite gelişmesine neden olurlar (57).

2.4. Antimetabolit Ajanlar

Renal transplantasyonda idame immünsupresif tedavide sıklıkla steroid, KNI ve antimetabolit ajanlardan (MMF, AZA) oluşan üçlü immünsupresif tedavi kullanılır.

2.4.1. Mikofenolik Asit (MFA) türevleri

MFA türevleri böbrek naklinde immünsupresif tedavinin temel bileşenidir. Sıklıkla azotiyopürin yerine tercih edilmektedir. Aç karına kullanılmalıdırlar. İki formu vardır: mikofenolat mofetil ve mikofenolat sodyum. Bu ilaçlar ön ilaç olup mikofenolik asidin etil esterleridir ve absorpsiyon sonrasında hidrolize olup aktif ilaç formuna dönerler. MFA türevleri inosin monofosfat dehidrojenaz (IMPDH) enzimini selektif ve geri dönüşümlü inhibe etmek suretiyle lenfositlerin pürin sentezini bloke ederler (60). IMPDH inozin monofosfatın guanosin monofosfata dönüşümünü katalize eder ve böylece RNA sentezi için guanosin trifosfat ve DNA sentezi için deoksiguanosin trifosfat sağlar. IMPDH pürin sentezinin kurtarma yollarında bulunmaz. Diğer hücre dizilerinin aksine lenfositlerin kurtarma (salvage) yollarında bulunmadığı için IMPDH B ve T lenfosit üzerinde daha önemli etki gösterirler. Lenfositlerin nükleotit havuzunda görülen bu azalma sonucu lenfosit proliferasyonu inhibe olur. Bu inhibisyon sonucunda denovo DNA sentezi, T ve B lenfosit proliferasyonu, monosit proliferasyonu, antikor üretimi inhibe olur ve gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu gelişir. MMF aynı

zamanda lenfositlerde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltıp vasküler endotel hücrelere bağlanmasını engeller. MFA etki mekanizması özellikle lenfositleri hedef alır, çünkü diğer hücreler nükleotitleri sentezlemek için kurtarma yollarını kullanabilirler (61).

Major yan etkileri gastrointestinal sistem üzerinedir; oral ülserasyon, iştahsızlık, bulantı, kusma, özofajit, gastrit, diare ve kolonik ülserler. Myelosupresyon (lökeni, trombositopeni, anemi, pür red cell aplazi) ve artmış enfeksiyonlar (özellikle CMV, BK virüs, tüberküloz, menenjit, üriner sistem), malignite (özellikle cilt kanserleri ve lenfoma), pankreatit, intestinal perforasyon, gastrointestinal kanama, dispne, interstisyel akciğer hastalığı diğer önemli yan etkileridir. Diyare gelişen hastalarda doz azaltılmalı veya total doz günde 3 ya da 4'e bölünerek verilmelidir. Ciddi vakalarda tedavinin kesilmesi gerekebilir. Yaygın olmamakla birlikte bazı klinikler terapötik ilaç düzeyi takibi yapmaktadırlar. MMF ksantin oksidaz enzimiyle ilişkili olmadığından allopürinol ile birlikte kullanılabilir (61).

2.4.2. Azotiopürin

İdame immünosupresif tedavide prednisolone ve CNI'leriyle birlikte kullanılan 6-merkaptopürin analogu bir imidazol türevi antimetabolit ajandır. Karaciğerde 6-merkaptopürine, sonrasında hipoksantin guanin fosforibozil transferaz enzimi aracılığıyla aktif metaboliti olan 6-thio-ünisinik aside döner. Ksantin oksidaz tarafından metabolize olur. Allopürinol (ksantin oksidaz inhibitörü) ile birlikte kullanılması durumunda serum düzeyi çok artarak toksisiteye özellikle ciddi myelosupresyona neden olabilir. Bu nedenle dozu allopürinol ile birlikte kullanımında azaltılmalıdır. Diğer yan etkileri pankreatit, hepatotoksisite ve nadiren de hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilirler. Aktif B ve T lenfositlerinin proliferasyonunu baskılar ve dolaşımdaki monosit sayısını azaltır. Oral 2-3 mg/kg/gün dozunda başlanır. Günümüzde antimetabolit olarak daha çok mikofenolik asid türevleri tercih edilmektedir (57).

2.5. Biyolojik Ajanlar

2.5.1. Basiliksimab

T-lenfositlerin yüzeyinde antijen sunumuna yanıt olarak beliren insan interlökin-2 reseptörlerinin α -zincirine (CD25) karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Yarılanma süresi 7 günden uzundur ve klinik uygulamada 0. ve 4. günde olmak üzere toplam iki defa 20 mg verilir. Ciddi akut hipersensitivite basiliksimab tedavisinin ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında görülebilir. Siklosporin-A ve steroid ile kombine kullanıldığında akut rejeksiyon insidansını azaltır (62).

2.5.2. Antitimosit Globulin (ATG)

At veya tavşan kaynaklı poliklonal antikorlar olup etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. T lenfosit markerlarına karşı antikorlar içermektedir ve kullanımı sonrasında T lenfositlerde hızlı bir lizise neden olmaktadır. B lenfositlere karşıda antikorlar içermekte olup B lenfosit proliferasyonunu inhibe eder ve apoptozisine neden olurlar. ATG standart dozu 1.5 mg/kg'dır ve tedavi 7-14 gün boyunca devam eder. ATG verilirken enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla siklosporin ve mikofenolat mofetil gibi diğer immünsüpresif ajanların dozu azaltılır veya tamamen kesilir. Yan etkilerinin büyük kısmı yabancı protein verilmesine bağlı gelişir. Üşüme, titreme, artralji görülebilir. Anafilaksi riski nedeniyle ATG verilmeden önce kortikosteroid ve antihistaminik ajanlarla premedikasyon yapılmalıdır. Trombositopeni, lökopeni, enfeksiyonlar (özellikle CMV) ve malignite riskinde artış görülebilir (63).

2.6. Renal Transplantasyon Sonrası Böbrek Fonksiyon Bozukluğu

2.6.1. Yavaşlamış greft fonksiyonu

Renal transplantasyon sonrası ilk haftada böbrek fonksiyonlarındaki düzelmenin yavaş olması ve hastanın serum kreatinin değerlerinin 3 mg/dl veya üzerinde olması olarak tanımlanır. Bu hastalarda diyaliz ihtiyacının olmaması tanıda mutlaka olması gereken bir şarttır (11).

2.6.2. Gecikmiş greft fonksiyonu

Renal transplantasyon sonrasında ilk bir haftada diyaliz ihtiyacının olması veya oligüri olarak tanımlanır (11). Gecikmiş greft fonksiyonunu değerlendirilirken prerenal (hipovolemi, hipotansiyon vb.), renal (akut tübüler nekroz, ilaç toksisitesi, hiperakut-akut rejeksiyonlar, primer hastalık nüksü, renal arter ve ven trombozu), postrenal (üreter nekrozu, lenfösel, akut üriner obstrüksiyon, mesane disfonksiyonu vb) gibi etyolojik sebepler gözden geçirilmelidir. Gecikmiş greft fonksiyonları uzun dönem azalmış renal fonksiyonlar ile ilişkili bulunmuştur. Soğuk iskemi süresinin 24 saatten uzun olması, hastanın panel reaktif antikor (PRA) düzeyinin yüksek olması, HLA uyumsuzluğunun fazla olması, donör böbreğin kalitesi, nakilden hemen önce yapılan diyaliz modalitesi gecikmiş greft fonksiyonun yatkınlık oluşturmaktadır (29).

2.7. Rejeksiyon

Hiperakut, akut ve kronik olmak üzere 3 tip rejeksiyon vardır. Cross match testlerinin gelişmesi ve donör spesifik antikorların transplantasyon öncesi iyi bir şekilde değerlendirilmesi ile hiperakut rejeksiyon büyük oranda önlenabilmektedir. Akut rejeksiyon oranları transplantasyonun ilk yıllarına göre çok önemli oranda azalsa da ilk için %10-15 oranında görülmektedir. Kronik allograft rejeksiyon immünolojik-nonimmünolojik birçok faktöre bağlı olup günümüzde hala önemli bir greft kaybı nedenidir (12).

2.7.1. Hiperakut rejeksiyon

Transplant böbrek alıcıya takılıp vasküler klempler açılınca başlayan ve saatler-günler içerisinde greftin geri dönüşümsüz hasarına neden olan rejeksiyon tipine hiperakut rejeksiyon denir. Hastanın kanında donörün HLA class I antijenlerine karşı bulunan antiHLA antikorlarına bağlı gelişir. Bu antikorlar klasik kompleman yolağını aktive edip endotel hücre hasarı ve nekrozu, trombosit aktivasyonu ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile greftte hızlı bir nekroza neden olur. Antikor ilişkili vasküler rejeksiyon olup klasik humoral rejeksiyondaki arter duvarındaki inflamasyon ve fibrinoid komponenti yoktur.

Vasküler klempler açılınca olması gereken normal pembeleşme yerine böbrekte benekli ve siyanotik bir görünüm belirir. Tedavisi yoktur ve sıklıkla transplant böbreğin çıkarılması ile sonuçlanır (12).

2.7.2. Akselere rejeksiyon

Akselere akut rejeksiyon sıklıkla transplantasyon sonrası ilk 5 gün (2-7 gün) içerisinde ortaya çıkar ve genellikle donör antijenlerine karşı duyarlı alıcılarda, T ve/veya B lenfositlerin “memory” hücrelerinin aktivasyonu ile gerçekleşir. Gecikmiş hiperakut rejeksiyonda denilir. Daha önceki transplantasyonlar, gebelik ve kan transfüzyonları HLA class I antijenlerine karşı anti HLA antikorlarının oluşmasına neden olur. Antiendoteliyal antikorlarda bu tip rejeksiyona neden olabilir. Klinikte primer nonfonksiyon veya başlangıçtaki kısa süreli greft fonksiyonundan sonra oligoanüri ile kendini gösterir. Histopatolojik olarak, akselere akut rejeksiyon, hem hümmoral hem de hücresele rejeksiyona benzer şekilde tübülitis ve endotelitis izlenir. Vasküler tromboz görülür. Peritübüler kapillerlerde hümmoral rejeksiyona benzer C4d pozitifliği saptanabilir. Akselere rejeksiyona sebep olan bu durum, lenfosit cross-match testi ile tespit edilemez, çünkü donör antijenine spesifik hafıza hücreleri düşük miktarda ve henüz aktive değillerdir. Aktivasyon greftin takılmasıyla başlar (11).

2.7.3. Akut rejeksiyon

Akut rejeksiyon ile kastedilen akut hücresele rejeksiyon olmakla beraber rejeksiyonda baskın olan immünopatolojik mekanizmaya göre akut hücresele rejeksiyon ve akut hümmoral rejeksiyon olmak üzere ikiye ayrılabilir. Kesin tanısının biyopsi ile konulması gerekir. Genellikle nakilden sonraki ilk 5 gün ve 3 ay içerisinde görülür. Oligüri ve serum kreatinin yükselmesini açıklayabilecek başka nedenler ekarte edildikten sonra akut rejeksiyon akla gelmelidir. Histopatolojik bulgularına göre 2 gruba ayrılır (11).

2.7.3.1. Akut hücresele rejeksiyon

Akut hücresele rejeksiyon erken postoperatif dönemde en sık görülen rejeksiyon tipidir. Tübülointerstisiyel ve vasküler tipleri vardır. Tübülointerstisiyel

tipte interstisyum ödemli ve çok sayıda lökosit (baskın hücre tipi lenfosit) daha az sayıda monosit ve plazma hücresi ile infiltredir. Eozinofil infiltrasyonu az sayıda lokal ya da hiç yoktur. Peritübüler kapillerler genişlemiş ve içinde lenfositler ve tübülit izlenir. Vasküler formda lenfosit, monosit ve daha az sıklıkla köpük hücreleri arteriyel endotelde, intimada görülür fakat muskuler tabakaya yayılım çok nadirdir. Endotel hücreleri şiş, vakuollü ve ayrık görülebilir fakat arteriyel duvar nekrozu bu tip rejeksiyonun bulgusu değildir (13).

CD8+ sitotoksik T lenfositler, CD4+ yardımcı T lenfositler ve daha az sıklıkla B lenfositler ve makrofajlardan oluşan değişik hücrelerden meydana getirilir. Ancak burada olayı başlatan ve kilit rolü oynayan T lenfositlerdir (14). Akut hücrel rejeksiyon tanısı biyopsi ile konulur ve akut hücrel rejeksiyon tanısı dirençli durumlarda CD20 ile pozitif boyanma, negatif C4d boyanması, lenfosit aktivasyon göstergelerinin bulunması ve proteomik çalışma ile konulabilir (15).

Ayırıcı tanıda; akut interstisiyel nefrit (viral, bakteriyel, ilaç ilişkili) ve subklinik rejeksiyon sayılabilir (11).

2.7.3.2. Akut humoral rejeksiyon

Akut antikor aracılı rejeksiyon tanısı için Banff sınıflamasında üç kriterden ikisinin varlığı gereklidir.

1. Morfolojik olarak akut hasarın gösterilmesi (akut tubuler hasar / peritubüler kapilleritis / glomerulitis gibi mikrovasküler inflamasyon (MVI); veya intimal arteritis/ fibrinoid nekroz),
2. İmmunopatolojik olarak antikor varlığının gösterilmesi (peritübüller kapillerlerde Ig G veya C4d birikimi - klasik kompleman yolağının aktivasyon göstergesi),
3. Dolaşan donör spesifik antikor (DSA) varlığı (16-18).

İki çeşit akut humoral rejeksiyon vardır. Biri klasik arteriyel tip, ikincisi ise C4d pozitifliğine rağmen vasküler tutulum olmayan tiptir. Vasküler tip daha az görülen formudur ve mural fibrinoid nekroz ile arter duvarında değişken derecede inflamasyonun eşlik ettiği nekrotizan arterit ile karakterizedir. Endotel hücrelerinde ağır derecede hasar görmüştür ve luminal tromboz sık görülür.

Kortikal enfarkt ve fokal intestisiyel hemoraji odakları görülebilir. Ciddi vakalarda aşikâr kortikal nekroz görülebilir. Antikor aracılı rejeksiyon sonrasında renal arteriyollerin trombozu, progresif renal iskemi ve perivasküler dokuların lökositik infiltrasyonu ile sonuçlanır. Genellikle ciddi vaskülit, glomerüler ve peritübüler kapiller içinde nötrofillerin varlığı, fibrin trombüsleri, fibrinoid nekroz ve interstisiyel hemoraji genellikle bu tip rejeksiyonda görülür. Plazma hücresi genellikle predominant olan hücre tipidir (19).

Antikor aracılı akut rejeksiyonun sık görülen formunda peritübüler kapillerlerde diffüz C4d boyanması vardır. C4d klasik kompleman yolağında C4'ün parçalanması ile oluşur. C4d peritübüler kapiller endoteline ve bazal membrana bağlanır ve humoral rejeksiyonda kompleman aktivasyonunu gösterir (19). Hümorale ve hücresel rejeksiyon hastalarda aynı anda bulunabilir. Ayırıcı tanıda özellikle vasküler tipte sistemik nekrotizan vaskülit akla gelebilir (19).

2.7.4. Kronik rejeksiyon

Kronik rejeksiyon nakil sonrasında aylar–yıllar içerisinde gelişen patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış bir durumdur. Birçok immünolojik ve nonimmünolojik faktörler kronik allograft disfonksiyonuna neden olabilir. Tekrarlayan akut rejeksiyon atakları gibi immünolojik bir nedenin yanı sıra immünolojik olmayan kronik kalsinörin inhibitörü toksisitesi, nefroskleroz, obstrüksiyon, reflü ve kronik idrar yolu enfeksiyonları gibi birçok faktörün de etkili olabileceği düşünülmektedir (20). Kronik rejeksiyonda esas olarak kortikal bölge etkilenmekte olup histolojik özellikleri tübüler atrofi ve interstisiyel fibrozis, transplant glomerulopati ve arteriopatidir. İnterstisyum T lenfosit ve makrofajlarca infiltrasyonu mevcuttur (21). Damarlarda düz kas proliferasyonu ve hiperplazisi internal elastik laminada fokal destruksiyona ve vasküler oklüzyona neden olur. Renal fonksiyonlarda yavaş ancak sürekli bir kayıp söz konusudur. Etkin bir tedavisi yoktur ve zaman içinde greft kaybı ile sonuçlanır (22).

2.8. Kronik Allograft Yetersizliği

Banff sınıflamasına göre kronik allograft nefropati ‘özel etyolojik kanıtın olmadığı interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi (IFTA)’ olarak isimlendirilmiştir (35). Renal allograft disfonksiyonu aktif akut rejeksiyon, ilaç toksisitesi veya diğer hastalıkların olmadığı durum olarak sebep tam anlaşılamamıştır. Tanısı greft fonksiyonunda bozulmanın göstergesi olan serum kreatinin değerlerinde artış olması, nefrotik düzeylerde olabilen proteinüri ve hipertansiyonun kötüleşmesi ile konulur (36). Klinik özelliklere güvenilmesi tanıda gecikmelere neden olabilir. Patolojik değışiklikler kan damarları, glomerul, interstisyum ve tübüller olmak üzere renal parankimde tüm bölgeleri etkiler (36). Kronik allograft yetersizliği böbrek nakilli hastalarda SDBY’nin sebepleri arasında üst sıralardadır ve retransplantasyon gereken hastaların yaklaşık %25 nedenidir. ABD’de böbrek nakillerinin %20’si bir veya daha fazla greft kaybı olan hastalara yapılmaktadır (33,34).

Kronik allograft yetersizliği etyolojisinde immünolojik ve nonimmünolojik olmak üzere birçok faktör etkilidir. İmmünolojik faktörler arasında ilk yıl içerisinde (özellikle ilk 3 ay içerisinde) akut rejeksiyon geçirmesi, HLA uyumsuzluğu ve ilaçlara uyumsuzluk sayılabilir (37). Nonimmünolojik risk faktörleri arasında hipertansiyon, hiperlipidemi, glomeruler hipertrofi ve hiperfiltrasyon, yavaşlamış ve gecikmiş greft fonksiyonu, ileri donör yaşı, kalsinörin inhibitörleri toksisitesi ve sigara kullanımı sayılabilir (38,39). Gecikmiş greft fonksiyonunun en sık nedeni akut tübüler nekrozdur. Erken hasar oluşması fonksiyone nefron kitlesinin azalmasına ve kalan nefronlarda glomeruler hipertrofi ve hiperfiltrasyon ile renal fonksiyonlarda erken dönemlerde başlayan progresif azalmaya neden olur. Uzun dönem greft sağkalımı açısından en değerli gösterge olarak nakil sonrası 1. yıl kreatinin değeri kabul edilmektedir (40).

2.9. Böbrek Naklinde Greft Kaybı Risk Faktörleri

Böbrek naklinde gelişen immünsupresif ilaçlar ve hastaya göre değiştirilen uygun ilaç kombinasyonları ile 1. yıl greft sürvisinde belirgin iyileşmeler olmasına rağmen (45), 1. yıl sonrası kronik greft kaybı hala önemini korumakta ve belirgin iyileşme sağlanamamıştır. 1995 ve 2000 yıllarını arasında yapılan böbrek nakillerini karşılaştıran bir çalışmada akut rejeksiyon oranlarında azalma olmasına rağmen uzun dönem allogreft sürvisinde son 10 yılda iyileşme olmadığı görülmüştür. Gecikmiş greft fonksiyonu kısa ve uzun dönem allograft sürvisine olumsuz etki gösterir (46).

Başka bir çalışmada 1. yıl sonunda böbrek sürvisini etkileyen ana faktörün gecikmiş greft fonksiyonu olduğu saptanmıştır ve akut rejeksiyon, HLA uyumu ve retransplantasyonun belirgin şekilde kısa dönem sürvisini etkilemediği bulunmuştur (47).

Anti HLA antikorları (Panel reaktif antikorlar-PRA): Bazı çalışmalarda PRA varlığının artmış erken greft kaybı riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yüksek PRA olan hastalar kadavra bekleme listelerinde daha uzun süre kalmakta, perioperatif rejeksiyon riski daha yüksek olmaktadır. Kan transfüzyonları, gebelik veya önceki nakiller sonrasında yabancı HLA antijenlerine karşı oluşmuş anti HLA antikorların tespit edilmesi önemlidir. Hastada vericinin HLA antijenlerine karşı oluşmuş antikorların varlığında yapılan nakillerde hiperakut rejeksiyon, vericiye özgül olmayan antikorların varlığında da kronik rejeksiyon gelişme riski mevcuttur (48).

Donör tipi: Canlı donörden yapılan nakillerde kadavra donör nakillere göre greft sürvisi daha uzundur (49). Kadavra donörler standart kriter donör (SKD) ve marjinal donör olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir. SKD böbrekler geleneksel beyin ölümü kriterlerine göre tanımlanır. Bu böbreklerin 1. yıl sonu sürvisi yaklaşık %96'dır (50). Marjinal kadaverik donörlü transplantasyonda 1. yılın sonunda prematür greft kaybı riski 1.7 kat artmıştır. Bu böbrekler 60 yaş üstü, ölüm nedeni olarak hipertansiyon veya inme olan donörlerden alınmıştır (51).

Donör yaşı: Artmış donör yaşı kadavra vericili donörlerde azalmış greft sürvisiyle ilişkili bulunmuştur. 40 yaş altı vericilere göre 60 yaş üstü vericiler

karşılaştırıldığında greft yetersizliği riski donör yaşı >60 olan grupta 2.3 kat artmıştır (52).

Donör ölüm neden: Kadavra donör greft sürvisi donör ölümü veya spesifik komorbidite varlığına göre değişebilir. Örneğin inme nedeniyle beyin ölümü gelişen hastaların böbreği takılanlarda, tüm kadavra donörlerle karşılaştırıldığında 1 yıl greft sürvisi daha düşük bulunmuştur (49).

Diyaliz ve preemptif böbrek nakli: SDBH nedeniyle diyalize giren hastaların böbrek nakli olanlara göre artmış mortaliteye sahip olduğu bilinmektedir. Çalışmalar preemptif nakilin hasta ve greft sürvisine diyalize başladıktan sonra nakil olanlara göre pozitif katkı sağladığını göstermiştir (9,53). Gecikmiş greft fonksiyonu canlı ve kadavra vericili preemptif olmayan nakille karşılaştırıldığında preemptif nakilde daha az görülür. Nakil sonrası ilk altı ayda biyopsi kanıtlı akut rejeksiyon oranları preemptif nakilli hastalarda daha düşüktür (66). Gecikmiş greft fonksiyonu (GGF) ve akut rejeksiyonun greft sürvisi üzerine bağımsız ve sinerjistik olarak negatif etkileri vardır (54).

Preemptif nakil yapılanlarda gecikmiş greft fonksiyonu ve akut rejeksiyonun daha az görülmesi greft sürvisinin daha iyi olmasını açıklayabilir fakat GGF ve akut rejeksiyon etkileri için düzeltme yapıldıktan sonra da pozitif etkinin devam etmesi, preemptif transplantasyonun tek başına direkt yararlı etkileri olduğunu düşündürmektedir. Diyalizin transplant sürvisi üzerine olan olumsuz etkileri süreye bağımlıdır. Nakilden önceki dönemde daha uzun süreyle diyalize maruz kalanlarda nakil sonrası dönemde greft kaybı ve ölüm riski artmaktadır. Retrospektif bir çalışmada nakilden önce 0-6 ay arası diyalize giren hastalarda preemptif nakil olanlara göre %17 greft kaybı risk artışı saptanmıştır (53).

2.10. Preemptif Renal Transplantasyon

Kronik böbrek hastalığının doğal seyri içinde hastalar son dönem böbrek yetersizliğine geldiklerinde böbrek fonksiyonlarının idamesi için renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar. Hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve renal transplantasyon (RTx) olmak üzere üç tip renal replasman tedavisi vardır. En uygun olan tedavi şekli hastaların diyaliz tedavisi görmeden renal transplant yapılması olsa da, kadaverik donör kısıtlılığı nedeniyle transplantasyon evre-V KBH tedavisinde yeteri sıklıkla yapılamamaktadır. SDBY hastaları için günümüzde en sık uygulanan tedavi yöntemi HD'dir. Türk Nefroloji Derneği 2012 registry verilerine göre 2012 yılı sonu itibariyle kronik HD, PD ve fonksiyone greftle izlenmekte olan tüm hastaların (çocuk hastalarda dahil) ancak %12.97'sini transplantasyon yapılmış hastalar oluşturmuşken, 2012 yılında ilk kez RRT'ne başlanan toplam 10480 hastanın (çocuk hastalarda dahil) 8852'sine (%81.60) HD, 1338'ine (%12.77) PD ve 590'ına (%5.63) preemptif RTX yapılmıştır (7). İlk kez RRT başlanan ve RRT gören tüm hastalar içinde RTx oranları beklenenin çok altındadır. Hastaların çoğunluğu HD ile yaşamlarına devam etmektedir (8).

Transplantasyonun SDBY gelişen hastalarda diyaliz tedavisi ile karşılaştırıldığında hasta sağkalımını arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. RTx yaşam kalitesini arttırması ve maliyetleri azaltması nedeniyle en iyi tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. Kadaverik donör kısıtlılığı ve bekleme listelerindeki hasta sayısının çok hızlı şekilde artması nedeniyle yeteri kadar RTx yapılamamaktadır. Preemptif RTx SDBY gelişmeden veya yeni gelişmişken hastanın diyalize başlamadan ilk RRT olarak renal transplantasyonun seçilmesi olarak tanımlanır. Preemptif RTx hekime hastanın transplantasyon zamanının belirlenmesi imkanını sağlar (8).

Preemptif RTx'in diyaliz tedavisi sonrasında yapılan böbrek nakline karşı birçok avantajı olduğu bilinmektedir. Diyaliz tedavisi başladıktan sonra üçüncü aydan sonra diyaliz tedavisi ile ilgili riskler artmaktadır. Bunlar sıklıkla kateter enfeksiyonları, vasküler erişim yolları ile ilgili sıkıntılar ve ani kardiyak ölüm gibi çeşitli kardiyovasküler komplikasyonlardır. Ayrıca diyaliz tedavisi ile hızlanmış aterosklerozis ve vasküler kalsifikasyonlar preemptif renal transplantasyon ile

görülmemiş olur (25). Birçok çalışmada preemptif RTx'in diyaliz gerektiren böbrek nakli alıcılarına göre daha iyi hasta ve greft sürvisi sağladığı, akut rejeksiyon oranlarının daha düşük olduğu ve maliyetlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (9). USRDS verilerine göre nakil öncesi hastanın 6 aydan daha fazla diyaliz tedavisi görmesinin greft sürvisini azalttığı gösterilmiştir (23). Yapılan çalışmalarda preemptif böbrek naklinin daha iyi sonuçlarının hastaların daha genç, beyaz ırk, özel sigortalı, eğitilmiş, üniversite mezunu olmaları gibi faktörlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. 10 yıllık greft sürvisinin değerlendirildiği bir çalışmada kadaverik ve canlıdan yapılan preemptif nakillerin, hastanın en az 2 yıl diyaliz tedavisi gördükten sonra nakil olduğu hastalara göre greft sürvisinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (24).

Hastaların diyalizde geçirdiği süre uzadıkça transplantasyon sonrası kanser riski de artmaktadır. Bir çalışmada 4.5 yıldan fazla diyaliz tedavisi gören hastalarda 1,5 yıldan az diyaliz tedavisi gören hastalara göre kanser riskinin %60 daha fazla olduğu izlenmiştir (26).

Diyalizde düşük solüt klirensi aterosklerozun hızlanmasına ve malnütrisyon ve kronik inflamasyona neden olan maddelerin birikimine izin verir. Diyaliz süresi uzadıkça bu istenmeyen durumlar gelişebilir. Preemptif renal transplantasyon ile gecikmiş greft fonksiyonu ve ilk 6 ay içinde akut rejeksiyon oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Preemptif kadaverik nakillerde gecikmiş greft fonksiyonu %8,4 non preemptif kadaverik nakillerde %25,6 iken, bu oranlar canlıdan yapılan böbrek nakillerinde sırasıyla %2,6 ve %6,1 olarak görülmüştür. Bunun nedeni olarak rezidüel renal fonksiyonların hiperkalemi ve hipervolemiye karşı koruyucu etkisine bağlanmıştır. 38836 hastanın dahil edildiği aynı çalışmada kadavra ve canlı donörden yapılan preemptif renal transplantasyonun greft kaybı riskini rölatif olarak sırasıyla %25 ve %75 oranında azalttığı gösterilmiştir. Preemptif böbrek naklinde akut rejeksiyon oranları daha düşük olarak gözlenmiştir. Bunun sebebi immüsupresyona rağmen diyalizin immünmodülatör etkisi olabilir (9).

Preemptif böbrek nakli kadavradan yapılabilirse de sıklıkla canlı vericili olarak yapılmaktadır. ABD'nin UNOS verilerine göre 1995'den 2009'a kadar preemptif renal transplantasyon oranları artarak devam etmiş ve %23'den %34'e

çıkıştır. 1995’de preemptif renal transplantasyon yapılan hastalarda rezidüel renal fonksiyonların göstergesi olarak e-GFR 9,2 ml/dk iken, 2009’da 13,8 ml/dk olarak gerçekleşmiş, hastalara daha erken böbrek nakli yapılmaya başlanmıştır (27).

Glomerüler filtrasyon hızının hangi seviyenin altına düştüğü zaman preemptif nakil yapılacağı ile ilgili net bir bilgi yoktur. Preemptif böbrek nakli için genel olarak eGFR <20 ml/dk/1.73 m² olana kadar beklenilmesi ve hastalarda son 6-12 ay içerisinde böbrek fonksiyonlarında geri dönüşüm beklenmeyen kayıpların olması şeklinde bir eğilim vardır. Böbrek hastalığının geri dönüşümsüz olduğu bilinse bile eGFR >20 ml/dk/1.73 m² ise preemptif böbrek nakli düşünülmemelidir. Bu düzeydeki bir eGFR’de son dönem böbrek hastalığının birkaç belirtisi vardır ve bunun için nakil yapıp elde edilecek bir yarar yoktur. Preemptif nakil öncesi rezidüel renal fonksiyonların değerlendirildiği 1995-2009 arası 19.461 hastanın değerlendirildiği UNOS verilerinde; eGFR’nin >20 ml/dk/1.73 m², 15-20 ml/dk/1.73 m², 10-15 ml/dk/1.73 m² ve <10 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda hasta sağkalımı ve graft kaybı açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir (27).

Preemptif RTx ile nativ böbrek fonksiyonlarının kullanımının erken kaybı, post transplant erken dönemde akut rejeksiyon oranlarını azaltabilecek üreminin göreceli immüsupresif etkisinin diyaliz hastalarına göre daha az belirgin olması ve ilaç kullanımına uyumunun preemptif RTx hastalarında daha düşük olabileceği gibi teorik olarak bazı olumsuz yönleri ileri sürülmüştür (10). Ayrıca ciddi proteinürisi olan nefrotik sendromlu hastalarda hiperkoagülabilitateye olan eğilim nedeniyle ve bununla erken dönem graft kaybına neden olan vasküler tromboz riski nedeniyle bu tür hastaların preemptif nakilden önce bir müddet diyalize girmelerinin faydalı olacağı vurgulanmaktadır. Kadaverik ve canlıdan yapılan preemptif RTx’in greft kaybının sırasıyla %25 ve %27 azalttığı gösterilmiştir (9).

eGFR <20 ml/dk/1.73 m² olduğu zaman preemptif böbrek nakli hastanın tercihlerine ve donörün var olup olmamasına göre karar verilmeli, kronik diyaliz programının başlatılmasında olduğu gibi üremik semptomların ortaya çıkması beklenmemelidir. Hasta bu değerlere gelmeden önce sıklıkla eGFR <30 ml/dk/1.73 m² olduğu zaman bir organ nakli ekibi tarafından değerlendirilmeli ve

takip edilmelidir. NKF/KDOQI önerilerinde de $eGFR < 30 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olunca hastanın transplantasyon için değerlendirilmek üzere sevkini önerir (28).

2.11. Rezidüel Renal Fonksiyon ve Önemi

Rezidüel renal fonksiyon (RRF) evre 5 KBH'da hasta diyalize henüz girmeden ve ya diyaliz tedavisine başladıktan sonra halen devam eden metabolik, endokrin, sıvı-elektrolit fonksiyonları ile ilgili devam eden fonksiyonlarıdır. Rezidüel renal fonksiyonların (RRF) korunması kronik böbrek hastalığının klinik izleminde ana amaç olmuştur. Evre 5 KBH'da RRF'ları koruyan yaklaşımlar diyalize gidişi yavaşlatabilir. Kronik diyaliz tedavisi başladıktan sonra da RRF'ların korunmasının önemli olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. RRF hastaların genel sağlık ve iyilik haline önemli katkıda bulunur. Rezidüel renal fonksiyonların korunması ile sadece küçük molekül ağırlıklı solütlerin klirensi değil aynı zamanda sıvı ve solüt dengesinin idamesi, fosfor kontrolü, orta molekül ağırlıklı üremik toksinlerin atılımı ve eritropoietin üretiminin devamı ile anemi tedavisinin daha optimal olması gibi olumlu etkileri yanında, kalp kapak kalsifikasyonu ve kardiyak hipertrofi ile negatif korelasyon gösterir (41). RRF kaybı diyaliz hastalarında anemi, inflamasyon ve malnutrisyon gelişimini arttırabilir. RRF kaybı PD hastalarında mortalitenin en önemli belirleyicisi olduğu bilinmektedir (42). RRF'ların periton diyalizi hastalarında PD dozundan daha önemli mortalite belirleyicisi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (43, 44).

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Retrospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmada renal transplant alıcılarında Ocak 2009 - Aralık 2013 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Merkezi'nde canlı/kadavra donörlü preemptif böbrek nakillerinde rezidüel renal fonksiyonların gecikmiş greft fonksiyonları, akut-kronik rejeksiyonlar, uzun dönem hasta ve greft sağ kalımına etkisini araştırmayı planladık.

3.2. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 24.04.2015 tarih ve 185 protokol numarası onayı ile yapılmıştır.

3.3. Hasta Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Merkezinde Ocak 2009 ile Haziran 2015 tarihleri arasında canlı ve kadaverik donörden ilk ve ikinci kez preemptif renal transplantasyon yapılmış hastalar dahil edildi. Hastalara ait verilere hasta dosyalarından, hastanemize ait elektronik hasta verilerinden ve Organ Nakli Merkezi veri tabanından ulaşıldı. Renal transplantasyon öncesi hiç diyaliz yapılmadan böbrek nakli ameliyatı yapılan hastalara ait yaş, cinsiyet, hastalık etyolojileri, donör tipi (canlı / kadavra), donör yaşı, preemptif e-GFR (ml/dk/1.73 m²), immünsupresif tedavi protokolü, HLA miss-match sayısı, nakil öncesi hepatit varlığı, nakil sonrası taburculuktaki, 1. ay, 6. ay, 1. yıl, 3. yıl, 5. yıl serum kreatinin, eGFR, son serum kreatinin, eGFR ve klinik ve biyopsi kanıtlı akut rejeksiyon oranları, nakil sonrası dönemde diyaliz ihtiyacı olup olmadığı, takip süresi içerisinde greft, hasta kaybı veya malignite gelişip gelişmediği gibi klinik veriler değerlendirilmiştir. Renal fonksiyon değerlendirilirken 'The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration' formülü kullanılmıştır. (CKD-EPI): $eGFR(CKD-EPI): [141 \times \min (Serum\ Kreatinin/\kappa, 1) \times \max (Serum\ Kreatinin / \kappa,$

$1)-1.209 \times 0.993^{\text{yaş}} \times 1.018$ [kadın ise] $\times 1.159$ [Afrikalı Amerikalı ise], (k: kadın için 0.7, erkek için 0.9, a: kadın için -0.329 erkek için -0.411

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizlerinde SPSS for Windows (20.0, SPSS Company, Illinois, USA) ve SAS 9.3 paket programları kullanılmıştır. Sürekli nicel değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik nitel değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlenmiştir. Sürekli tipteki sayısal değişkenlerin normal dağılımına uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlenmiştir. Grupları arasında sürekli tipteki sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı parametrik test koşullarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ve Varyans analizi (ANOVA) ile kategorik değişkenler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığına ise Ki kare veya Fisher kesin Ki-kare testi ile bakılmıştır. Sağkalım analizleri pretransplant eGFR, hasta ve graft sağkalımı arasındaki ilişkiyi incelemek için kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ ve $p<0.001$ alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

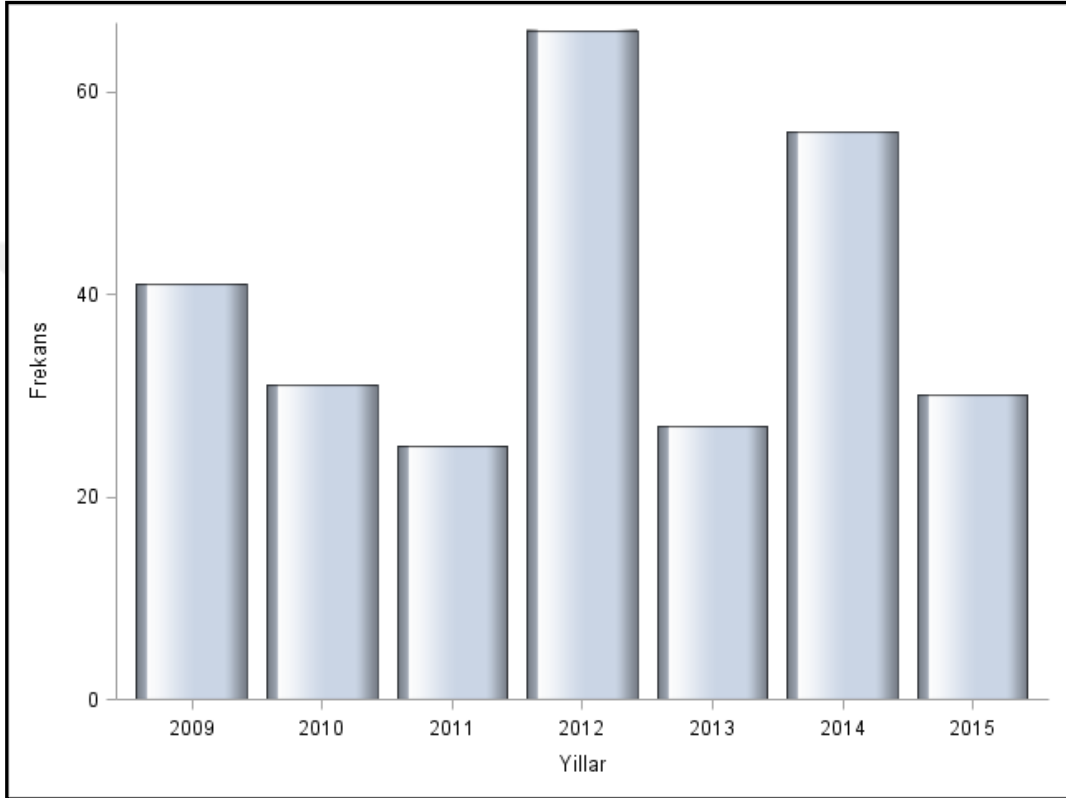
Çalışmamız için 1 Ocak 2009 - 30 Haziran 2015 tarihleri arasında merkezimizde böbrek nakli yapılan toplam 1533 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan 679'u başka merkeze gitme ve takipten çıkma gibi değişik nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. Böbrek nakli olan 244 çocuk hasta çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan erişkin hastalardan 141 (%23,3)'i HD, 139 (%22,5)'u PD, 54 (%8,8)'ü PD ve HD işlemi sonrası, 276 (%45,2) 'sına ise diyaliz işlemi uygulanmadan preemtif böbrek nakli yapıldığı belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen 276 hastanın yaş ortalaması $38,8 \pm 12,4$ yıl, vericilerin ise $45,41 \pm 12,65$ yıl olarak saptandı. Hastaların 97 (%35)'si kadın, 179 (%65)'u erkekti. Vericilerin 137 (%49.6)'si kadın ve 139 (%50.4)'u erkekti. Nakil işlemi sonrası hastaların ortalama izlem süresi $46,47 \pm 23,02$ ay olarak bulundu. 271 (%98,6) canlı ve 4 (%1,4) kadavra verici olduğu tespit edildi.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan preemtif böbrek nakilli hastaların demografik özellikleri.

Parametre	Sayı (n)
Preemtif hasta sayısı	276
Cinsiyet (E/K)	179 (%65) / 97(%35)
Hasta yaşı (yıl) (ortalama $\pm$ SD)	$38,8 \pm 12,4$
Hasta cinsiyet (E/K)	179(%65) / 97 (%35)
İzlem süresi (ay)	$46,47 \pm 23,02$
Donör yaşı (yıl) (ortalama $\pm$ SD)	$45,41 \pm 12,65$
Donör cinsiyet (E/K)	139 (%50.4) / 137(%49.6)
2. Böbrek nakli	11 (%4)
Dönor kaynağı kadaverik /canlı	4 (%1,4) / 272 (%98,6)

Yıllara göre preemtif böbrek nakli oranlarına bakıldığında maksimum 2012 yılında 66 (%23,9) hastaya olmak üzere 2009 yılında 41 hastaya (%14,8), 2010 yılında 31 (%11,2) hastaya, 2011 yılında 25 (%9,1) hastaya, 2013 yılında 27 (%9,8) hastaya, 2014 yılında 56 (%20,3) hastaya ve 2015 yılında 6 aylık süreçte 30 (%10,9) hastaya nakil yapıldığı saptandı.



Grafik 4.1. Preemtif böbrek naklinin yıllara göre dağılımı.

SDBH'na neden olan etyolojik sebepler değerlendirildiğinde; 15 hastada Tip 1, 18 hastada Tip 2 DM, 55 hastada HT, 21 hastada PKBH, 14 hastada veziköüreteral reflü, 18 hastada böbrek taşı, 4 hastada FSGS, 33 hastada kronik glomerülonefrit, 8 hastada diğer ürolojik hastalıklar, 8 hastada konjenital hipoplazi, 3 hastada Alport sendrom, 3 hastada amiloidoz, 4 hastada nefronofitizi, 1 hastada GUT, 5 hastada kronik tübülointerstisyel nefrit, 4 hastada IgA nefropatizi saptandı. Diğer 60 hastada primer hastalık belirlenemedi.

Tablo 4.2. Premptif böbrek nakilli hastalarda SDBH nedenleri.

Primer hastalık	Sayı (n)
Tip 1 DM	15
Tip 2 DM	18
HT	55
Polikistik böbrek hastalığı	21
VUR	14
Böbrek taşı	18
FSGS	4
Kronik glomerülonefrit	33
Ürolojik patolojiler	8
Konjenital hipoplazi	8
Alport	3
Amiloidoz	3
Nefronofitizi	4
Gut	1
Kronik TIN	5
IgA nefropatisi	4
Bilinmeyen	60

Primer hastalığa eşlik eden hastalıklar incelendiğinde; 29 hastaya hipertansiyon, 6 hastaya Diyabetes Mellitus, 6 hastaya hepatit B, 2 hastaya kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 1 hastaya romatoid artrit 2 hastaya ankilözan spondilit, 2 hastaya FMF, 1 hastaya gut, 1 hastaya ülseratif kolit, 1 hastaya çölyak, 2 hastaya aort anevrizması eşlik etmekteydi.

Tablo 4.3. Eşlik eden diğer hastalıklar.

Hastalık	Sayı (n)
HT	29
DM	6
Hepatit B	6
KOAH	2
Romatoid artrit	1
Ankilozan spondilit	2
FMF	2
Gut	1
Ülseratif kolit	1
Çölyak	1
Aort anevrizması	2

Organ nakli merkezimizde en sık kullanılan protokol steroid+ tacrolimus+ MFA/MMF olarak tespit edildi (%76,8 hasta). Hastaların kullandıkları immünsupresif tedavi protokolleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Verilen immünsupresif tedavi protokolleri.

Tedavi protokolü	Sayı (n)	Oran (%)
TAC+MFA	181	65.6
TAC +MMF	31	11.2
CSA+MFA	13	4.7
TAC+ SRL+ MFA	7	2.5
TAC+ EVE+ MFA	26	9.4
CSA+ EVE+ MFA	10	3.6
CSA+ SRL+ MFA	7	2.5

Merkezimizde preemptif nakil yapılan hastaların HLA Mismatch uyumsuzluğu değerlendirildiğinde; en çok 3 (%33.7), ikinci olarak da 4 (%17) HLA uyumsuz transplant yapıldığı gözlenmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. HLA Mismatch sayısı.

Mismatch	Sayı (%)
0 uyumsuzluk	21 (%7,6)
1 uyumsuzluk	6 (%2,2)
2 uyumsuzluk	31 (%11.2)
3 uyumsuzluk	93 (%33.7)
4 uyumsuzluk	47 (%17)
5 uyumsuzluk	42 (%15.2)
6 uyumsuzluk	36 (%13)

Hastaların kreatinin ve e-GFH değerleri operasyondan önce, taburculukta, taburculuk sonrası 1. ay, 6. ay, 1. yıl, 3. yıl ve 5. yılda kaydedilmiştir. Nakil öncesi kreatinin değeri ortalama $6,59 \pm 2,3$ mg/dl ve e-GFH $11,2 \pm 6,7$ ml/dk/1.73 m² olarak bulunmuştur. Taburculukta kreatinin $1,27 \pm 0,7$ mg/dl'ye düşmüş, e-GFH ise $80,126,2$ ml/dk/1.73 m²'ye yükselmiştir. Taburculuktan sonraki 1. aydan 5. yıla kadar izlemde kreatinin değeri $1,29 \pm 0,7$ mg/dl'den $1,68 \pm 1,4$ mg/dl'ye yükselirken, eGFH $78,5 \pm 25,1$ ml/dk/1.73 m²'den $73,8 \pm 31,9$ ml/dk/1.73 m²'ye düşmüştür.

Tablo 4.6. Hastaların nakil öncesi ve sonrası kreatinin ve e-GFH değerleri.

Ölçülen dönem	Kreatinin	e-GFH
Ameliyat öncesi	6.59±2.3	11.4±6.7
Taburculuk	1.27±0.7	80.1±26.2
1. ay	1.29±0.6	78.5±25.1
6. ay	1.30±0.5	77.4±24.6
1. yıl	1.31±0.8	79.4±25.8
3. yıl	1.50±1.2	76.7±27.8
5. yıl	1.68±1.4	73.8±31.9

Hastalar nakil öncesi eGFH değerine göre 3 gruba ayrılmıştır; eGFH <10 ml/dk/1.73 m² olan 120 hasta 1. gruba, eGFH ≥ 10 ve <15 ml/dk/1.73 m² olan 115 hasta 2. gruba, eGFH ≥15 ml/dk/1.73 m² olan 41 hasta ise 3. gruba dahil edilmiştir. 1. grubun eGFH ortalaması 7,47±0,16, 2 ml/dk/1.73 m², 2. grubun 12.14±0,12 ml/dk/1.73 m², 3. grubun ise 20,91±1,97 ml/dk/1.73 m² olarak izlenmiştir.

Tablo 4.7. eGFH değerine göre hasta grupları.

Gruplar	eGFH (ml/dk/1.73 m ²)	Sayı (n)	Ortalama eGFH
1. grup	<10	120	7,47±0,16
2. grup	≥ 10 ve <15	115	12.14±0,12
3. grup	≥15	41	20,91± 1,97

Nakil sonrası takipte gelişen majör komplikasyonlara bakıldığında; 4 (%1,4) hasta kaybı, 56 (%20,2) rejeksiyon, 14 (%20,2) greft kaybı, 23 (%8,3) diyaliz ihtiyacı gelişen, 4 (%1,4) malignite gelişen hasta olduğu izlenmiştir.

Tablo 4.8. Nakil sonrası izlem.

Majör komplikasyonlar	Sayı (n) – Yüzde (%)
Hasta kaybı (ex)	4 (%1,4)
Rejeksiyon atağı	56 (%20,2)
Greft kaybı	10 (%3,6)
Diyaliz ihtiyacı	23 (%8,3)
Malignite	4 (%1,4)

Çalışmamıza dahil edilen 276 hastanın 4 (%1,4)'ünün takiplerde öldüğü saptandı. Bu hastaların ölüm nedenleri incelendiğinde 2 hastada sepsis, 1 hastada miyokart infarktüsü ve 1 hastada ise aort anevrizması geliştiği gözlemlendi. Hastalardan alınan doku örneklerinin patolojik incelemesi sonrası netleştirilen malignite tanısı böbrek nakli sonrası immüsupresif tedavi alan 4 hastaya konulmuştur. Bir hasta multiple myelom, 1 hasta kaposi sarkomu ve 2 hasta kolon kanseri tanısı almıştır. Nakil sonrası takiplerine devam eden 276 hastanın 23'ünün (%8,3) diyaliz ihtiyacı olmuştur.

Tablo 4.9. Hasta kaybı sebepleri.

Ölüm nedenleri	Sayı (n)
MI	1
Sepsis	2
Aort anevrizma rüptürü	1

Preemptif böbrek nakilli 276 hastanın 10'unda (%3,6) greft kaybı gelişmiş olup 4 hastada kronik rejeksiyon, 2 hastada tekrarlayan akut rejeksiyon atakları, 2 hastada antikor aracılı rejeksiyon 1 hastada akut rejeksiyon ve 1 hastada akut vasküler rejeksiyon greft kaybı etyolojisinde saptanmıştır.

Tablo 4.10. Preemptif böbrek nakilli hastalarda greft kaybı nedenleri.

Nedenler	Sayı (n)
Akut rejeksiyon	1
Tekrarlayan rejeksiyon	2
Kronik rejeksiyon	4
Antikor aracılı rejeksiyon	2
Akut vasküler rejeksiyon	1

Preemptif böbrek nakli sonrası rejeksiyon atakları incelendiğinde; 6 hastanın hiperakut rejeksiyon, 5 hastanın akut vasküler rejeksiyon, 32 hastanın (%11,6) akut selüler rejeksiyon, 13 hastanın akut humoral rejeksiyon atağı ve 12 hastanın ise kronik rejeksiyon geçirdiği tespit edilmiştir.

Tablo 4.11. Nakil sonrası rejeksiyon atakları.

Rejeksiyon tipi	Sayı (n)	Oran (%)
Hiperakut rejeksiyon	6	%2,2
Akut vasküler rejeksiyon	5	%1,8
Akut selüler rejeksiyon	32	%11,6
Akut humoral rejeksiyon	13	%4,7
Kronik rejeksiyon	12	%4,3

Preemptif böbrek nakilli hastaların nakil sonrası izleminde ortaya çıkan diğer komplikasyonlar incelendiğinde; 14 hastada DM, 12 hastada HT, 23 hastada sık idrar yolu enfeksiyonu, 10 hastada dislipitemi ve 6 hastada pnömoni gelişmiştir. Daha nadir görülen komplikasyonlar ise Tablo 4.12’te gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Transplantasyon sonrası gelişen diğer komplikasyonlar.

Komplikasyon	Sayı (n)	Oran (%)
DM	14	5,1
HT	12	4.3
Sık İYE	23	8.3
Dislipidemi	10	3.6
Pnömoni	6	2.2
Uretral darlık	4	1.4
Yara yeri enfeksiyonu	4	1,4
VUR	3	1.1
Lenfosit	2	7
SVO (intrakranial kanama)	1	0.4
Üreter obstrüksiyonu	1	0.4
TBC	1	0.4
Mesane disfonksiyonu	1	0.4
Renal ven trombozu	1	0.4
Sitopeni	1	0.4
RA stenozu	1	0.4

Organ nakli merkezimizde belirli aralıklarla viral parametreler açısından takipleri yapılan hastaların, nakil sonrası dönemde; 4’ünde Hepatit B ve 1 hastada Hepatit C virüs pozitifliği saptanmıştır. Hiçbir hastada HIV saptanmamıştır.

Tablo 4.13. Transplantasyon sonrası gelişen viral enfeksiyonlar.

Viral enfeksiyon	Sayı (n)	Oran (%)
Hepatit B	4	%1,4
Hepatit C	1	%0,3
HIV	0	%0
CMV viremi	10	%3,6
BK viremi	7	%2,5

Tablo 4.14. Hastaların demografik özellikleri ile eGFH arasındaki ilişki.

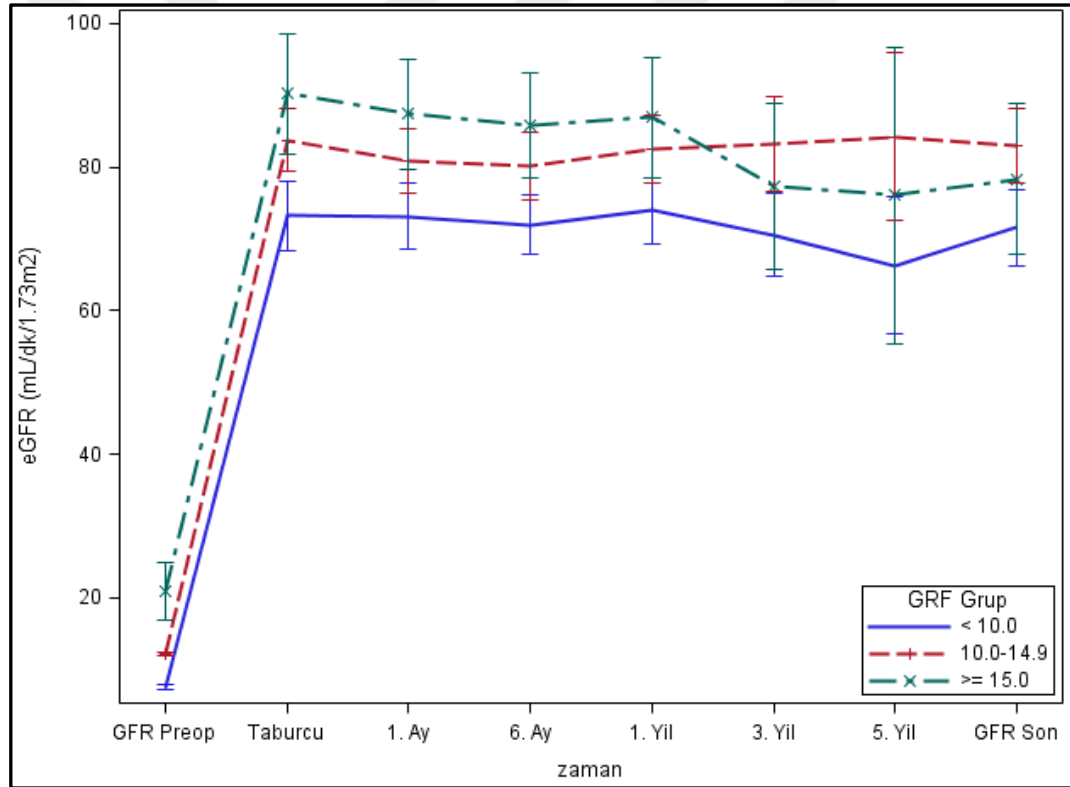
	eGFH (ml/dk/1.73 m ²)			P
	<10	10-14.9	≥15	
Yaş ≥18 ve <30	7.778±0.286	12.344±0.250	18.743±0.893	0.0001
Yaş ≥30 ve <60	7.523±0.191	12.075±0.144	23.368±3.942	0.0001
Yaş ≥ 60	5.685±0.686	11.816±0.906	17.854±1.210	0.0001
Erkek	7.494±0.187	11.963±0.154	17.937±0.819	0.0001
Kadın	7.414±0.317	12.444±0.205	23.241±3.412	0.0001
<u>SDBY sebepleri</u>				
DM	7.931±0.525	12.354±0.358	20.452±3.526	0.0001
HT	6.421±0.603	12.311±0.448	21.261±0.0	0.0001
PKBH	7.493±0.383	11.814±0.271	18.713±0.842	0.0001
KGN	7.508±0.355	12.227±0.374	18.763±2.736	0.0001
<u>Tx yılı</u>				
2009	6.044±0.427	11.982±0.517	19.096±1.266	0.0001
2010	7.820±0.229	12.429±0.460	18.752±1.159	0.0001
2011	8.580±0.419	12.709±0.334	17.416±0.686	0.0001
2012	7.563±0.323	12.054±0.245	44.083±17.169	0.0001
2013	8.388±0.336	11.539±0.318	17.825±1.124	0.0001
2014	7.769±0.280	12.388±0.248	20.202±3.557	0.0001
2015	7.743±0.562	11.670±0.335	16.899±1.008	0.0001

Nakilden önce ve nakilden sonraki dönemlerde eGFH değerleri ortalama değerleri alınarak analiz edildiğinde taburculukta, 1. ay, 6. ay, 1. yıl ve 3. yıl takiplerinde 3 grup arasında anlamlı fark izlenmiştir. Sırasıyla ‘p’ değerleri; 0.000, 0.000, 0.000, 0.003 ve 0.005 olarak saptanmıştır. Fakat 5. yıla gelindiğinde anlamlı fark kaybolmuştur (p =0.020).

Tablo 4.15. Nakil öncesi ve nakil sonrası eGFH değerlerinin ilişkisi.

		n	Min	Max	Ortalama	SS	SH	P
Preop	< 10.0	120	2.85	9.97	7.47	0.16	1.76	0.000
	10-14.9	115	10.08	14.98	12.14	0.12	1.33	
	>=15.0	41	15.02	93.46	20.91	1.97	12.63	
Taburcu	< 10.0	119	7.68	140.73	73.23	2.47	26.92	0.000
	10-14.9	115	25.08	137.77	83.75	2.21	23.74	
	>= 15.0	41	21.79	142.98	90.30	4.15	26.59	
1. ay	< 10.0	119	7.89	138.59	73.15	2.29	25.02	0.000
	10-14.9	115	19.43	133.04	80.91	2.28	24.45	
	>= 15.0	41	23.71	126.00	87.40	3.79	24.27	
6. ay	< 10.0	117	9.74	127.68	71.97	2.11	22.78	0.003
	10-14.9	115	12.89	139.74	80.13	2.42	25.98	
	>= 15.0	41	16.56	125.91	85.82	3.63	23.24	
1. yıl	< 10.0	116	6.50	133.92	73.90	2.36	25.46	0.005
	10-14.9	115	6.86	135.56	82.48	2.35	25.17	
	>= 15.0	41	20.96	129.85	86.92	4.13	26.44	
3. yıl	< 10.0	77	6.58	117.46	70.53	2.92	25.65	0.020
	10-14.9	72	6.66	138.75	83.22	3.26	27.68	
	>= 15.0	30	11.59	129.85	77.35	5.67	31.04	
5. yıl	< 10.0	38	8.23	123.78	66.33	4.72	29.09	0.093
	10-14.9	24	9.48	123.43	84.24	5.65	27.66	
	>= 15.0	17	11.38	134.05	76.12	9.75	40.20	

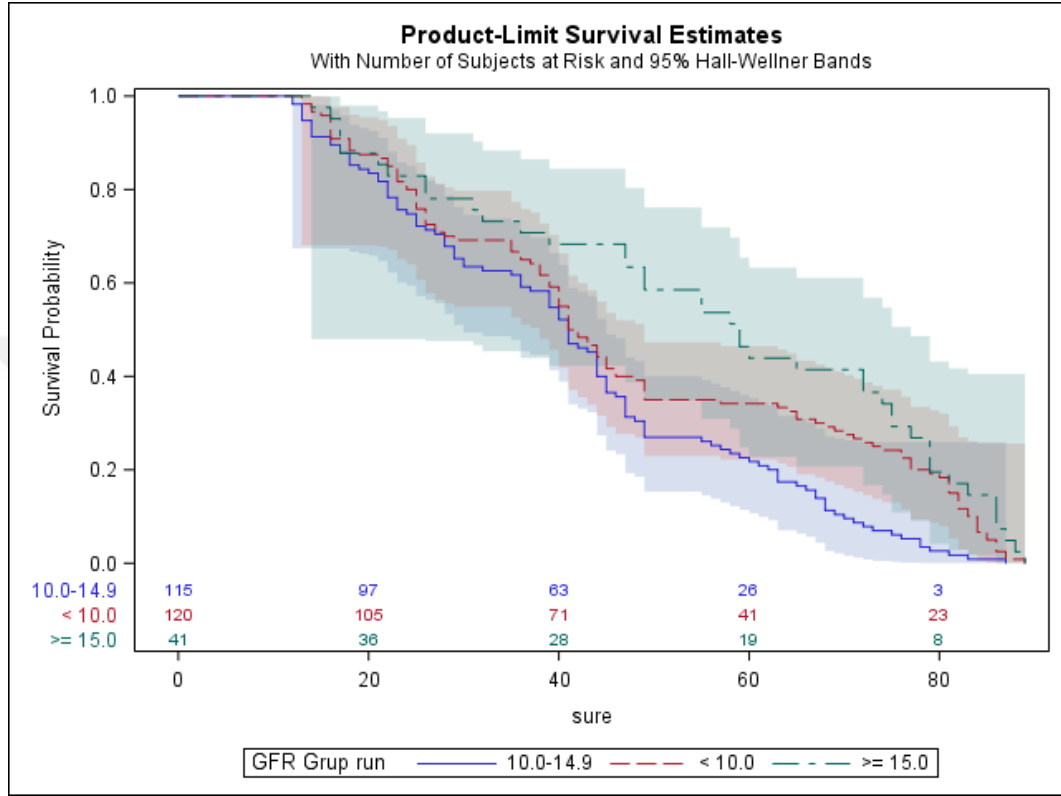
Hastalar nakil öncesi eGFR (mL/dk/1.73 m²) değerine göre 3 gruba ayrıldıktan nakil sonrası takiplerinde eGFR seyri Grafik 4.2'deki gibi izlenmiştir. eGFR düzeyi beklendiği üzere taburculukta artmıştır ve 1. grup en düşük eGFR ortalamasına sahip iken, 3. grup en yüksek eGFR ortalamasına sahiptir. Hastaların nakil sonrası 1. ay, 6. ay ve 1. yıl izlemlerinde bu paralellik korunmuş olup; yine 1. grup en düşük eGFR ortalamasına sahip iken 3. grubun en yüksek eGFR ortalamasına sahip olduğu gözlenmiştir. Zamanla gruplar arasındaki eGFR farkı giderek azalmaktadır. Nakil hastalarının 3. ve 5. yıl takiplerinde ise nakil öncesi eGFR değeri en yüksek olan 3. grubunun ortalamasının belirgin azaldığı saptanmıştır.



Grafik 4.2. eGFR grupları arasındaki ilişki.

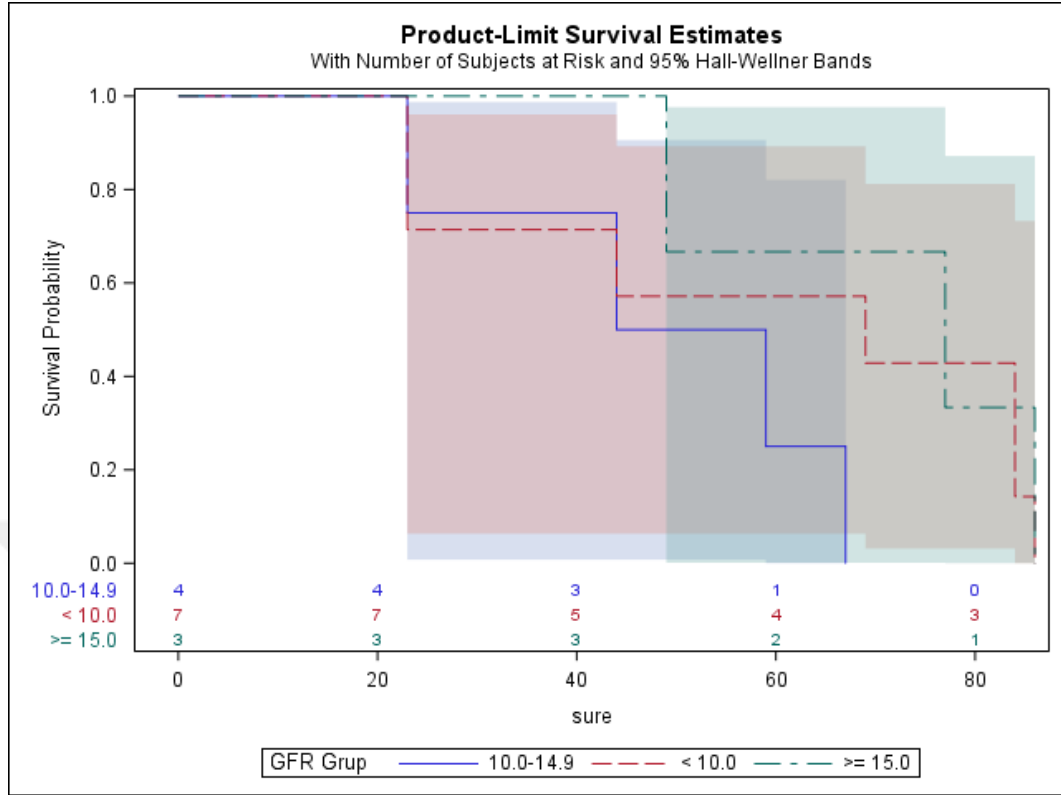
Ortalama 46 ay takip edilen 276 preemptif böbrek nakli hastasının genel sağkalım eğrisi Grafik 4.3'de gösterilmiştir. 3 grup arasında hasta sağkalımı açısından ilk bir yıl için anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Özellikle 3. grubun hasta sağkalımı preemptif nakil sonrası erken dönem için diğer iki gruba

göre anlamlı olarak daha iyidir. Hastaların daha uzun dönem takiplerinde gruplar arası farkın giderek azaldığı ve sağkalım oranlarının birbirine yaklaştığı gözlenmiştir.



Grafik 4.3. Genel sağkalım eğrisi.

Preemptif böbrek nakilli hastalara greft sağkalımı açısından bakıldığında; erken dönemde 3.grubun greft sağkalım oranı en yüksektir. Uzun dönem takiplerde düşük eGFH'lı grup (1. grup) ile yüksek eGFH'lı grubun (3. grup) greft sağkalım oranları birbirine yaklaşmıştır, 2. grubun greft sağkalım oranı ise daha düşüktür. Ancak gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p=0.213$).



Grafik 4.4. Greft sağkalım eğrisi.

5. TARTIŞMA

Son dönem böbrek hastalığı nedeniyle tedavi edilen hasta sayısı yaşam beklentisindeki ve böbrek yetmezliğine yol açan hipertansiyon, diyabet gibi hastalıkların artmasından dolayı hızla çoğalmaktadır. Aynı zamanda teknoloji ve tıp bilimindeki ilerlemelerle son dönem böbrek hastalığı olan hastaların bakımındaki gelişmelere rağmen hemodiyaliz hastalarının yıllık mortaliteleri yüksektir. Diyaliz tedavisinin morbidite ve mortalite üzerine etkileri nedeniyle son dönem böbrek hastalığı gelişen hastalarda ideal renal replasman tedavisi böbrek naklidir. Böbrek nakli günümüzde son dönem böbrek hastalığı hastalarının tedavisinde yaşam süresini uzatması, yaşam kalitesini artırması, diyaliz tedavileriyle ilişkili morbiditenin ortadan kalkması ve uzun vadede daha düşük maliyetiyle başlıca tedavi seçeneğidir (8,24).

Güçlü immüsupresif ilaçların kullanıma girmesi, cerrahi prosedürlerdeki ve rejeksiyon tedavisindeki gelişmeler zamanla greft- hasta sağ kalım oranlarının artması böbrek naklinin tedavi seçeneği olarak daha yaygın kullanılmasına olanak sağlamıştır. Böbrek naklinin diğer tedavi yöntemlerinden üstün olmasına karşın immüsupresif ilaçların yaratacağı komplikasyonlar ve özellikle malignite gelişim riskinde artış gibi uzun dönem yan etkileri göz ardı edilmemelidir. Böbrek nakli yapılan hasta sayısı ve nakil sonrası yaşanan sorunlardaki artış bu hastaların özel olarak değerlendirilmesi gereğini ortaya koymuştur. Nakil sonrası ortaya çıkabilecek sorunları en aza indirmek için organ alıcılarının seçimi, nakil öncesi süreçteki hazırlığı ve böbrek naklinin zamanlaması son derece önemlidir. Böbrek naklinin zamanlamasında ve nakil hastalarının seçiminde önemli noktalardan birisi diyalize girmeden böbrek nakli yapılan hastaların diyaliz uygulandıktan sonra nakil olan hastalara üstünlüğü olup olmadığıdır. Preemptif böbrek naklinin daha avantajlı olduğunu gösteren veriler 1990'lı yıllarda yayınlanmaya başlamıştır (64).

Ülkemizde organ nakli merkezlerinin artması ile son dönem böbrek hastalığı gelişen hastalara renal replasman tedavisi preemptif böbrek nakli güçlü bir seçenek haline gelmiştir. Diyaliz hastalarının yaklaşık %20'sinin her yıl hastaneye yatışı gerçekleşmekte ve etyolojinin %50'sini diyaliz giriş yolu enfeksiyonları

oluşturmaktadır. Preemptif böbrek nakli diyalize bağlı komplikasyonları ve komorbiditeleri önlemek açısından önemli bir seçenektir. Diyalizde geçen süre uzadıkça nakil yapıldıktan sonraki dönemde kardiyak fonksiyonlarda beklenen düzelme de olmamaktadır (24). Son dönem böbrek hastası için ilk tercih mümkünse preemptif renal replasman olmalı, eğer mümkün değilse kısa süreli diyaliz sonrası renal replasman ikinci seçenekte yer almalıdır. Bazı çalışmalarda 6-12 ay gibi kısa süreli diyaliz sonrası yapılan organ naklinin post transplant sonuçları olumsuz etkilemediği gösterilmiştir (65).

Kısa süreli diyalizin daha az riskli olduğu özellikle vurgulanırken bu süre henüz netlik kazanmamıştır. Meier-Kriesche ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı başka bir çalışmada 6 aylık diyaliz süresinin güvenli olduğu, post transplant sürviyi kötüleştirmede fakat 6-12 aylık diyalizin mortaliteyi %21 artırmaya yeterli olduğu gösterilmiştir. Bu süre 4 yıl ve daha uzun olması durumunda mortalite %72 artmaktadır. USRDS veri tabanını inceleyerek Goldfarb-Rumyantzev ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladığı çalışmada ilk bir yıldan sonra posttransplant mortalite diyalizde geçen süre ile lineer artış göstermektedir. Ayrıca hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz arasında bu açıdan fark saptanmamıştır (23)

Tüm bu hususlar göz önünde bulundurulduğunda böbrek yetmezliği olan bir hastanın renal replasman tedavisinin zamanlaması hasta için son derece kritik bir faktördür. Hekimin hasta için diyaliz veya renal transplant kararının vermesinde hastanın klinik bulguları en önemli unsur olmakla birlikte birkaç yardımcı faktörü de göz önünde bulundurulabilir. Hastanın kreatinin ve e-GFR gibi laboratuvar değerlerinin böbrek nakli zamanının belirlemedeki önemi son zamanlardaki transplant çalışmalarının temel hedefi olmuştur. Ishani ve arkadaşları ile Grams ve arkadaşları USRDS (United States Renal Data System) veri tabanını kullanarak eGFR grupları arasında preemptif böbrek nakli sonuçlarını karşılaştırmıştır. Her iki çalışmada en erken preemptif böbrek naklinin diyabetes mellituslu ve zayıf fonksiyonel duruma sahip hastalarda yapıldığı gösterilmiştir. Hasta seçimi üremi intolerans durumu ve hızlı eGFR düşüşü baz alınarak yapılmıştır. Multivaryans analiz sonucunda greft veya hasta sağkalımı açısından eGFR 15 ml/dk/1.73 m²'den yüksek olan grup ile düşük grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

UNOS (United Network for Organ Sharing) veri tabanı kullanılan Grams ve arkadaşlarının kohort çalışmasında; 1995–2009 yılları arasında preemtif böbrek nakli yapılan 19,471 hastanın ortalama eGFR değeri 1995 yılında 9.2 ml/dk/1.73 m² iken, 2009 yılında bu değer 13.8 ml/dk/1.73 m²'ye yükselmiştir (P<0.001). Çalışmaya başlamadan önce teorik olarak erken preemtif böbrek naklinin faydalı olacağı tahmin edilmiş olsa da çalışmanın sonucu; hasta veya greft sağkalımı açısından anlamlı fark olmadığını göstermiştir. Preemtif böbrek nakli oranı %9'dan %35'e çıkmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1980'de %8.9 olan preemtif böbrek nakli oranı 2010 yılında %15,5'e yükselmiştir (27). Bizim merkezimizde ise 2009-2015 yılları karşılaştırıldığında en fazla nakil oranı %66 ile 2012 yılına ait olup bu oran sonraki yıllarda düşmüştür.

Oldukça erken yapılan preemtif böbrek naklinin nativ böbrek fonksiyonlarını kötüleştirebileceği, alıcı ve donörü erken operasyon riskine aynı zamanda alıcıyı erken immüsupresif yan etkisine maruz bırakabilir. Tersine renal fonksiyonların erken düzeltilmesi kardiyovasküler hasarı yavaşlatabilir ve kardiyovasküler morbidite ile mortaliteyi önleyebilir. Tezimizin amacı preemtif böbrek nakli yapılan hastalarda nakil öncesi rezidüel fonksiyonların uzun vadede greft ve hasta sağkalımına etkisini ortaya koyabilmektir. Çalışmanın primer sonlanım noktası allogreft yetmezlik olarak belirlendi. Hasta veya greft kaybı allogreft yetmezlik olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen 276 hastanın 97 (%35)'si kadın, 137 (%49.6)'si erkekti. Alıcı yaş ortalaması 38,8 yıl iken donör yaş ortalaması 45,4 yıl idi. Canlı donörden böbrek nakli kadavraya göre oldukça yüksekti (%96). Bu durum ülkemizde yapılan böbrek nakillerinin büyük kısmının canlıdan olmasına ve kadavradan böbrek bağışının farklı nedenlerle daha az sayıda yapılmasıyla ilişkilendirilebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde beyin ölümü gerçekleşen olguların %90'dan fazlası donör olarak kullanılırken bu oran ülkemizde %10'un altındadır.

Merkezimizde 2009-2015 yılları arasında en çok preemtif böbrek nakli 66 hasta (%23,9) ile 2012 yılında 56 hasta (%20,3) ile 2. olarak ise 2014 yılında yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunda son dönem böbrek hastalığı etyolojisi belli değildi (%21,7). Etiyoloji belli olan grup içerisinde ise hipertansiyon (%19.9) birinci, diyabetes mellitus (%11.9) ise ikinci sırada yer

almaktaydı. Son dönem böbrek hastalığına sebep olan primer hastalığa eşlik eden hastalıklar ayrıca incelendiğinde hipertansiyon (%10,5) yine en sık görülen hastalıktı, ikinci sırada diyabetes mellitus (%2,1) ve Hepatit B (%2,1) yer almaktaydı.

Merkezimizde böbrek nakli yapılan hastalara indüksiyon tedavisi olarak antitimosit globülin veya basiliksimab verildi. Hastalara pre-operatif olarak 1000 mg metilprednizolon intravenöz verildi. Takip eden günlerde 500, 250, 160, 80, 40 mg/gün verilip 40 mg/gün verilip 20 mg/gün (1. ay) idame doza geçildi. Steroid dozu 17.5 mg/gün (2. ay), 15 mg/gün (3. ay), 10 mg/gün (4-6. ay) ve 7.5 mg/gün (7-12. ay) ve 1. yıldan sonra 5 mg/gün şeklinde uygulandı. Günümüzde yapılan çalışmalara rağmen böbrek nakilli hastalar için ideal immünsupresif rejimi net değildir. Bundan dolayı tüm dünyada değişik merkezler çeşitli ilaç kombinasyonlarını kullanmaktadır. Organ nakli merkezimizde yapılan böbrek naklinde en sık kullanılan protokol steroid+ tacrolimus+ MFA/MMF idi (%76,8). Tacrolimus 0,075-0,15 mg/kg dozunda verildi ve ilk 3 ay ilaç düzeyi 10-15 ng/ml, sonraki aylar 6-8 ng/ml aralığında tutulacak şekilde ilaç dozu ayarlaması yapıldı. Siklosporin ise 2,5-5 mg/kg dozunda başlandı, ilaç düzeyi ilk 3 ay için 250-300 ng/ml sonraki aylar için 100-150 ng/ml olacak şekilde doz ayarlaması yapıldı. Mikofenolat mofetil tüm hastalara 2 gr/gün başlangıç dozunda verildi, yan etki (ishal, lökopeni gibi) gelişmediği sürece aynı dozdan devam edildi.

Çalışmamızda en yüksek kreatinin değeri ve en düşük eGFH değeri beklendiği üzere nakil öncesi dönemde görülmüştür. Nakil sonrası dönemde ise en düşük kreatinin ve en yüksek eGFH değerleri taburculukta saptanmıştır. Taburculuktan sonraki takiplerde giderek kreatininin yükseldiği ve eGFH değerinin düştüğü görülmüştür. Preemptif nakil yapılan 276 hasta nakil öncesi eGFH değerine göre 3 gruba ayrılmıştır; eGFH <10 ml/dk/1.73 m² olan 120 hasta 1. gruba, eGFH ≥ 10 ve <15 ml/dk/1.73 m² olan 115 hasta 2. gruba, eGFH ≥15 ml/dk/1.73 m² olan 41 hasta ise 3. gruba dahil edilmiştir. Bu grupların ortalama 46 ay takibi sonrasında seyirleri incelendiğinde aradaki farkın 1. yıldan itibaren birbirine yaklaştığı görülmüştür. Yine 1. yıldan itibaren 3. grubun eGFH ortalaması azaldığı ve 2. grubun ortalamasından daha düşük seyrettiği gözlenmiştir. Nakil öncesi 1. grup ile 3. grup arasındaki eGFH farkı 13,21

ml/dk/1.73 m² (p=0.000) iken nakil sonrası taburculuktaki fark 17,07 ml/dk/1.73 m² (p=0.000) ve 5.yıl izleminde bu fark 9,9 ml/dk/1.73 m² olarak saptanmıştır (p=0.093).

Akkina ve arkadaşlarının 2008 yılında yayımlanan 671 preemtif böbrek nakilli kişi ile yaptıkları çalışmada hastalar eGFH değerlerine göre 3 gruba ayrılmıştır. eGFH değeri; <10 ml/dk/1.73 m² olan hastalar 1. gruba, ≥ 10 ve <15 ml/dk/1.73 m² olan hastalar 2. gruba ve ≥15 ml/dk/1.73 m² olan hastalar 3. gruba dahil edilmiştir. Hastaların posttransplant 1. hafta, 3. ay ve 1. yıl eGFH değerleri karşılaştırıldığında zamanla aradaki farkın azaldığı gözlenmiştir. Nakil sonrası 1. günde grup 1 ile grup 3 arasındaki fark 16.3 mL/min/1.73 m² iken, 1 yıl sonra iki grup arasındaki eGFH farkı 4.5 mL/min/1.73 m²'ye düşmüştür. Preemtif böbrek nakli öncesi daha yüksek eGFH değerlerine sahip olmak sadece nakil sonrası erken dönemde daha iyi böbrek fonksiyonu sağladığı, nakil sonrası birinci yılda aradaki farkın giderek azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda pretransplant eGFH değerinin yüksek olmasının greft sürvisiyle ilişkisi bulunamamıştır. İyi bir greft sağkalımı için çok erken preemtif böbrek nakli veya yüksek böbrek fonksiyon değerleri olmazsa olmaz parametreler olarak kabul edilmemelidir (66).

Ortalama 46 ay takip edilen 276 preemtif böbrek nakli hastasının genel sağkalım eğrisi incelendiğinde; 3 grup arasında hasta sağkalımı açısından ilk bir yıl için anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0.001). Özellikle 3. grubun hasta sağkalımı preemtif nakil sonrası erken dönem için diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha iyidir. Nakil öncesi yüksek eGFH değerine sahip olan 3. grup hastaların 1.yılda sağkalım oranları belirgin yüksektir. Hastaların daha uzun dönem takiplerinde gruplar arası farkın giderek azaldığı ve sağkalım oranlarının birbirine yaklaştığı gözlenmiştir. Greft sağkalım analizine göre ise; en iyi greft sağkalım eğrisine sahip grup 3. gruptur. Uzun dönem takiplerde 3. grup greft sağkalım oranları 2. gruba yaklaşmakta ve aradaki fark azalmaktadır. Ancak gruplar arasındaki greft sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (p=0.213).

Organ nakli merkezimizde 1 Ocak 2009-30 Haziran 2015 tarihleri arasında preemptif böbrek nakilli 276 hasta ile retrospektif olarak yapılan bu çalışmanın amacı; rezidüel renal fonksiyon parametrelerinin uzun dönem renal fonksiyona, hasta ve greft sürvisine etkisini incelemektir. Hastalar nakil öncesi eGFH değerine göre 3 gruba ayrılarak nakil sonrası taburculuk, 1. ay, 6. ay, 1. yıl, 3. yıl ve 5. yıldaki eGFH değerleri karşılaştırıldığında; yüksek eGFH değeri (3.grup) ile preemptif nakil yapılan hastaların özellikle erken dönemde daha yüksek renal fonksiyona sahip oldukları saptanmıştır. 1. yıldan sonraki takiplerde; 3. ve 5. yılda ise yüksek değerler ile nakil olan grubun eGFH değerinin azaldığı, 1. ve 2. gruba yaklaştığı gözlenmiştir. Nakil sonrası izlemde en iyi eGFH değerine sahip olan hasta grubu eGFH 10.0-14.9 mL/dk/1.73 m² aralığında olan 2. gruptur. 3 grup arasında 5 yıllık takipte erken dönemde hasta sağkalımı açısından anlamlı fark saptanırken uzun dönem takiplerde bu fark giderek azalmıştır.

Sonuç olarak preemptif böbrek nakli yapılan hastalarda nakil öncesi daha yüksek eGFH değerlerine sahip olmanın, erken dönemde daha iyi greft fonksiyonu ve hasta sürvisi sağladığı görülmekle birlikte ilk bir yıldan sonra gruplar arasında anlamlı bir fark kalmamakta dolayısıyla böbrek nakli öncesi daha yüksek eGFH değerleri bir yıldan sonra hastalara greft ve hasta sürvileri açısından bir avantaj sağlamamaktadır. Preemptif böbrek nakli düşünülen hastalarda nakil yapılacak zamanı belirlerken GFH önemli bir parametre olmakla beraber mutlaka hastaya ait diğer klinik ve laboratuvar parametreler de dikkate alınmalıdır. Diğer taraftan bu konuda daha çok hastanın dahil edildiği daha uzun izlem süresine sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde Ocak 2009-Haziran tarihleri arasında preemptif böbrek nakli yapılan 276 erişkin hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar böbrek nakli öncesi eGFH değerlerine göre 3 gruba ayrıldı. eGFH <10 ml/dk/1.73 m² olan 120 hasta 1. gruba, eGFH ≥ 10 ve <15 ml/dk/1.73 m² olan 115 hasta 2. gruba, eGFH ≥ 15 ml/dk/1.73 m² olan 41 hasta ise 3. gruba dahil edildi.

1. Nakil yapılan hastaların erkek sayısının (%65) kadınların sayısından (%35) belirgin yüksek olduğu fakat vericilerde erkek kadın sayısının birbirine yakın olduğu gösterildi. Alıcı yaş ortalamasının $38,8 \pm 12,4$ yıl verici yaş ortalamasının ise $45,41 \pm 12,65$ yıl olduğu saptandı. Canlı verici sayısı 272 (%98,6) iken kadavra sayısı 4 (%1,4)'tü. SDBH'nın en sık sebebi HT ikinci en sık sebebi ise DM'tu. Primer hastalığa yine en sık HT eşlik etmekteydi. En sık kullanılan immünsupresif tedavi protokolü steroid+ tacrolimus+ MFA/MMF idi (%76,8).
2. 276 hastanın nakil sonrası takiplerinde 4 hastanın öldüğü, 4 hastada malignite geliştiği, 56 hastada rejeksiyon atağı gözlenirken 10 hastada greft kaybı gerçekleştiği, 23 hastanın ise diyaliz ihtiyacı olduğu saptandı. Diğer komplikasyonlara bakıldığında en çok sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ikinci olarak da DM görülürken, 10 hastada CMV viremi, 7 hastada BK nefropatisi saptandı.
3. Nakil öncesi en yüksek eGFH değerine sahip olan 3. grubun nakil sonrası erken dönemde eGFH değerinin yüksek seyrettiği fakat uzun dönem takiplerde özellikle 1. yıldan sonra eGFH ortalamasının belirgin olarak düşmeye başladığı saptandı. eGFH seyri açısından en stabil grup; ≥ 10 ve <15 ml/dk/1.73 m² aralığında nakil olan 2. gruptur. Yüksek eGFH değeri ile nakil olmak nakil sonrası erken dönemde yüksek renal fonksiyon kazandırsa da uzun dönemde renal fonksiyonun giderek azalmaya başladığı gözlemlendi.

4. Hasta sağkalımı açısından yapılan analizlerde erken dönemde yüksek eGFH değeri ile nakil olan 3. grubun sağkalım oranının daha iyi olduğu fakat ilerleyen dönemde sağkalım oranının diğer gruplara yaklaştığı saptandı. Greft sağkalımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.



7. ÖZET

Preemptif Renal Transplantasyon Yapılan Hastalarda Rezidüel Renal Fonksiyonun Uzun Dönem Hasta Ve Graft Sürvisine Etkisi

Kronik böbrek hastalığı giderek artan sıklığı, yüksek morbidite ve mortalite oranları ve farkındalık oranlarının düşüklüğü nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Son dönem böbrek hastalığı da tüm dünyada giderek artmaktadır. Renal replasman tedavilerinin içinde en iyisi renal transplantasyondur. Preemptif renal transplantasyon SDBH gelişen ve RRT planlanan hastalarda diyalize başlamadan renal transplantasyon yapılmasıdır. Preemptif renal transplantasyonun hasta diyaliz tedavisi gördükten sonra yapılan böbrek nakline göre hasta ve graft sağ kalımının daha iyi ve akut rejeksiyon oranları, transplantasyon maliyetinin daha az olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Preemptif böbrek nakli iyi bir klinik izlem ile evre-V kronik böbrek hastalarında nakil zamanını belirlenmesine olanak sağlar. Birçok olumlu yönüne rağmen ömür boyu immüsupresif kullanımı ve klinik izlem altında kalma mecburiyeti, güçlü immüsupresif ilaçlara ve bunların uygun kullanımına rağmen henüz tam çözülemeyen akut rejeksiyon ve kronik allograft nefropati, oluşan immüsupresyona bağlı enfeksiyon, lenfoproliferatif hastalıklar, maligniteler ve kardiyovasküler problemler böbrek nakilli hastaları bekleyen problemlerdir.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde Ocak 2009-Haziran 2015 tarihleri arasında preemptif böbrek nakli yapılan hastalarda nakil öncesi rezidüel renal fonksiyonların akut ve kronik rejeksiyon oranları, enfeksiyöz ve cerrahi komplikasyonlar, hasta ve graft sağ kalımına etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamıza dahil edilen 18 yaş üzeri 276 hastanın hepsine sadece böbrek nakli yapılmış olup; ortalama 46 ay takip edilen bu hastalar nakil öncesi eGFH değerine göre 3 gruba ayrıldı. eGFH <10 ml/dk/1.73 m² olan 120 hasta 1. gruba, eGFH ≥ 10 ve <15 ml/dk/1.73 m² olan 115 hasta 2. gruba, eGFH ≥ 15 ml/dk/1.73 m² olan 41 hasta ise 3. gruba alındı. Yüksek eGFH ile nakil olan hastaların nakil sonrası erken dönemde renal fonksiyonlarının daha iyi seyrettiği, fakat birinci yıldan itibaren bu farkın azaldığı

hatta 2.grubun ortalamasının da altında seyrettiği gözlemlendi. 2. grubun nakil sonrası izlemde daha stabil eGFH seyrinin olduğu saptandı. 3. grup ile diğer iki grup arasında takibin erken dönemlerinde hasta ve greft sağkalımı açısından anlamlı fark var iken zamanla bu farkın azaldığı gözlemlendi. Preemptif böbrek naklinde yüksek eGFH değeri ile nakil yapılan hastaların erken dönemde eGFH değeri, hasta ve greft sağkalımı daha iyi olsa da zamanla bu anlamlı farkın azaldığı saptandı.

Anahtar kelimeler: Preemptif böbrek nakli, rezidüel renal fonksiyon



8. ABSTRACT

Effect of Residual Renal Function on Long Term Patient and Graft Survival in Patients with Preemptive Renal Transplants

Increasing incidence of chronic renal failure and its' high morbidity and mortality are serious public health issues. As well, the incidence of end-stage renal disease is also increasing worldwide. Renal transplantation is the main stay of renal replacement therapies. Preemptive renal transplantations defines that the transplantation was done before the development of ESRD and other renal replacement therapies such as hemodialysis. Preemptive renal transplantation was previously shown to be better than transplantation after dialysis in terms of patient and graft survival, acute rejection rates and transplantation costs.

Preemptive renal transplantation helps to set the transplantation time in patients with ESRD. Although renal transplant has lots of positive aspects, the need to use immunosuppressives lifelong and follow up, possibility of acute and chronic allograft rejections even in the setting of strong immunosuppression, infections, lymphoproliferative malignancies and cardiovascular problems are the burdens for transplant patients.

In this retrospective analysis, patients underwent preemptive renal transplant between January 2006 and June 2015 were analyzed for residual renal functions, acute and chronic rejection rates, infectious and surgical complications; and their effects on patient and graft survival. 276 patients over 18 years old were included in this analysis, median follow-up was 46 months. Patients were divided into groups according to their pre-transplant GFR levels: 120 patients were included in $\text{GFR} < 10 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, 115 patients were included in $\text{GFR} \geq 10$ and $< 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ and 41 patients were included in $\text{GFR} \geq 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

We determined that patients with high GFR ($> 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) had better renal functions after the first year of transplant, however this difference was diminished after the first year, even reduced to lower levels than patients with $\text{GFR } 10\text{-}15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Patients with pre-transplant GFR of $10\text{-}15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ had stable GFR progress post-transplantation. Although patients

with GFR >15 ml/min/1.73 m² seemed to have both patient and graft survival benefits than other two groups, this statistically significant difference was diminished in time. We conclude that patients undergoing preemptive renal transplant with higher GFR levels have better patient and graft survival ratios, however this difference is reduced after years of renal transplant.

Key words: Preemptive kidney transplantation, residual kidney function



9. KAYNAKLAR

1. Çamsarı T, Sağlam F. Kronik Böbrek Yetmezliği. Ed: Ç. Erol, Süleymanlar G. İç Hastalıkları Nefroloji. Birinci Baskı, Ankara, MN Medikal&Nobel Yayınevi 2011; 85-97.
2. <http://www.kidney-international.org> KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Kidney International Supplements vol 3, Issue 1, January (1) 2013.
3. Ziada KM. Coronary revascularization in end stage renal disease. Curr Cardiol Rep 2007; 9(5): 389-95.
4. Süleymanlar G. Periton Diyalizi Başvuru Kitabı. Ed: Ersoy F.F. Güneş Tıp Kitabevleri 2013; 17.
5. 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.
6. Şahin S, Göral S. Böbrek transplantasyonuna hazırlık. Geliştirilmiş 3. Basım. Editör: M.İzzet Titiz. Renal transplantasyona pratik yaklaşım. 2010; 421.
7. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon. Türk Nefroloji Derneği Yayınları 2012 Registry; 1: 1.
8. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 1999; 341: 1725-30.
9. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the disadvantaged. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1358–64.
10. Friedewald JJ, Reese PP. The kidney-first initiative: what is the current status of preemptive transplantation? Adv Chronic Kidney Dis 2012; 19(4): 252-6.
11. Wilkinson A. “The first quarter” the first three months after transplantation. Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In Handbook of Kidney Transplantation. Lippincott Williams & Wilkins 2010; 198.

12. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: Diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1046-56.
13. Nast CC, Cohen AH. Pathology of kidney transplantation Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In *Handbook of Kidney Transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins 2010; 311.
14. Vella J, Brennan DC, Stiehm ER, Sheridan AM. *Transplantation Immunobiology* 2013.
15. Ganji MR, Broumand B. Acute cellular rejection. *Iran J Kidney Dis* 2007; 1(2): 54-6.
16. Racusen LC, Colvin RB, Solez K. Antibody mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; 3: 708.
17. Racusen LC, Solez K, Colvin RB. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713.
18. Solez K, Colvin RB, Racusen LC. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; 8: 753.
19. Nast CC, Cohen AH. Pathology of kidney transplantation Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In *Handbook of Kidney Transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins 2010; 311.
20. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney International* 1996; 49: 518.
21. Nast CC, Cohen AH. Pathology of kidney transplantation Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In *Handbook of Kidney Transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins 2010; 311.
22. Solez K, Colvin RB, Racusen LC. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; 8: 753-60.
23. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 167.
24. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002; 74: 1377.

25. 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.
26. Wong G, Turner RM, Chapman JR. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 114.
27. Grams ME, Massie AB, Coresh J, Segev DL. Trends in the timing of pre-emptive kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1615–20.
28. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1.
29. Kadambi PV, Brennan DC, Murphy B, Shariden A. Differential diagnosis of renal allograft dysfunction. June 2013. Up to date.
30. Scornik JC, LeFor WM, Cicciarella JC. Hyperacute and acute kidney graft rejection due to antibodies against B cells. *Transplantation* 1992; 54: 61–4.
31. Erek E, Sever Ş, Akaoğlu E. An Up to Dated Cost of Renal Replacement Therapy in Turkey. *BANTAO Journal* 2005; 3(2): 114.
32. Minton CA, Russ GR, McDonald SP. Pre-emptive renal transplantation from living donors in Australia: effect on allograft and patient survival. *Nephrology* 2008; 13(6): 535-40.
33. Hostetter TH. Chronic transplant rejection. *Kidney Int* 1994; 46: 266.
34. Carpenter CB. Long-term failure of renal transplants: adding insult to injury. *Kidney Int* 1995; 50: 40.
35. Solez K, Colvin RB, Racusen LC. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy (CAN). *Am J Transplant* 2007; 7: 518.
36. Monaco AP, Burke JF Jr, Ferguson RM. Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 150.
37. Humar A, Kerr S, Gillingham KJ, Matas AJ. Features of acute rejection that increase risk for chronic rejection. *Transplantation* 1999; 68: 1200.
38. Tullius SG, Tilney NL. Both alloantigen-dependent and -independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation* 1995; 59: 313.

39. Watschinger B, Sayegh MH. Endothelin in organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 151.
40. Wilkinson A, Kasiske BL. Long- term post- transplant management and complications. Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In *Handbook of Kidney Transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins 2010; 217.
41. Wang AY, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69(10): 1726-32.
42. Maiorca R, Brunori G, Zubani R. Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2295–305.
43. Az-Buxo JA, Lowrie EG, Lew NL. Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special reference to peritoneal transport rates and solute clearance. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 523–34.
44. Rocco M, Soucie JM, Pastan S, McClellan WM. Peritoneal dialysis adequacy and risk of death. *Kidney Int* 2000; 58: 446–57.
45. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605.
46. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4: 378.
47. Quiroga I, McShane P, Koo DD. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1689.
48. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004; 4: 438.
49. 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.
50. US Transplant <http://www.ustransplant.org> (Accessed on February 10, 2010).

51. Sellers MT, Velidedeoglu E, Bloom RD. Expanded-criteria donor kidneys: a single-center clinical and short-term financial analysis--cause for concern in retransplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1670.
52. 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.
53. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000; 58: 1311.
54. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (t1/2). *Transplantation* 1994; 57: 857.
55. Samaniego M, Becker BN, Djamali A. Drug insight: Maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 688-99.
56. Morales JM. Immunosuppressive treatment and progression of histologic lesions in kidney allografts. *Kidney Int Suppl* 2005; 99: 124-30.
57. Hardinger KL, Koch MJ, Brennan DC. Current and future immunosuppressive strategies in renal transplantation. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1159.
58. Product Information: Rapamune[®] (sirolimus) Oral Solution and Tablets, Wyeth Laboratories, Division of Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals Inc., Philadelphia, PA, 1/2006.
59. Product Information: Rapamune[®] (sirolimus) Oral Solution and Tablets, Wyeth Laboratories, Division of Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals Inc., Philadelphia, PA, 1/2006.
60. Land W, Vincenti F. Toxicity-sparing protocols using mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80 (2 Suppl): 221-34.
61. Mele TS, Halloran PF. The use of mycophenolate mofetil in transplant recipients. *Immunopharmacology* 2000; 47(2-3): 215-45.
62. Sollinger H, Kaplan B. Basiliximab versus antithymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2001; 72(12): 1915-9.

63. Zand MS, Vo T, Huggins J. Polyclonal rabbit antithymocyte globulin triggers B-cell and plasma cell apoptosis by multiple pathways. *Transplantation* 2005; 79: 1507.
64. Papalois VE, Moss A, Gillingham KJ. Preemptive transplant for patients with renal failure. Arguments against waiting until dialysis. *Transplantation* 2000; 70(4): 625-31.
65. Huang Y, Samaniego M. Preemptive kidney transplantation: Has it come of age?. *Nephrologie & The Rapeutique* 2012; 8: 428-32.
66. Akkina SK. Earlier is not necessarily better in preemptive kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(10): 2071-6.
67. Klein TW, Gittes RF. The three-kidney rat. Renal isografts and renal counterbalance. *J Urol* 1973; 109: 19-27.