

T.C

S.B.TEPECİK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

1.GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

Şef: Doç. Dr. Ragıp KAYAR

Böbrek Naklinde Soğuk İskemi Süresinin Erken Dönem Greft İşlevi ve Akut Retteki Rolü

(Uzmanlık Tezi)

Dr. İsmail Sert

TEZ YÖNETİCİSİ

Uz. Dr. Cezmi Karaca

İZMİR, 2011

ÖNSÖZ:

Tezimin her aşamasında bilgisi ve desteği ile yanımda olan klinik şefim Sayın Doç. Dr.Ragıp Kayar'a

Organ nakli alanında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum Sayın Uz. Dr. Cezmi Karaca' ya ve hastanemiz tüm organ nakli ekibine,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum hocalarım Sayın Doç. Dr. Fuat İpekçi'ye , Sayın Uz. Dr. Mehmet Görgün'e, tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Desteğini ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim eşime,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr.İsmail Sert

İÇİNDEKİLER:

- 1. GİRİŞ-AMAÇ**
- 2. GENEL BİLGİLER**
- 3. GEREÇ- YÖNTEM**
- 4. BULGULAR**
- 5. TARTIŞMA**
- 6. SONUÇ**
- 7. ÖZET**
- 8. ÖZGEÇMİŞ**
- 9. KAYNAKLAR**

GİRİŞ-AMAÇ:

Böbrek nakli, son evre böbrek hastalıklarında tercih edilen, kaybedilmiş böbrek işlevlerini yerine koyma tedavisidir. T.C. Sağlık Bakanlığı 2009-2010 verilerine göre yaklaşık 60.000 hasta böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz tedavisi almaktadır. Yaklaşık 30.000 hasta böbrek nakli için beklemektedir. Giderek artan gereksinime karşılık 2009 yılında ülkemizde gerçekleştirilen kadavra böbrek nakli sayısı 255, 2010 yılı ilk altı ayı için ise 170'dir (1).

Böbrek naklinde, arz ve talep arasındaki fark gün geçtikçe artmaya devam etmektedir. Bu nedenle T.C. Sağlık Bakanlığı da tüm dünyada olduğu gibi organ bağışını arttırıcı girişimlere hız vermiştir. Fakat akılda tutulması gereken önemli bir nokta da kadavra organ sayısında artış kadar aktarılan organların işlevinin iyileştirilmesi ile hasta ve greft sağ kalımının arttırılmasıdır.

Kadavra organların ulusal düzeyde paylaşımı doku uyumunu arttırmakta fakat aynı zamanda soğuk iskemi süresinde artmaya neden olmaktadır(2). Soğuk iskemi süresi de kadavra böbrek aktarımının başarısında kritik rol oynamaktadır(2).

Böbrek aktarımında, erken aktarım sonrası dönemde kaçınılması gereken iki önemli olay gecikmiş greft işlevi ve akut ret'tir(3).

Gecikmiş greft işlevi, genellikle, nakil sonrası ilk hafta içinde hastanın diyaliz ihtiyacı olarak tanımlanmaktadır. GGİ, kadavra böbrek alıcılarının %10-40'ını etkilemekte ve çok sayıda immünolojik ve diğer faktörlerden etkilenmektedir(4). Bu olgularda daha kötü greft sağ kalım oranı ve greft işlevi görüldüğü bildirilmektedir(5).

Akut ret ise nakil sonrası grefte karşı gelişen immün atak olarak tanımlanır. Son on yılda, yaygın kullanılan güçlü bağışıklık baskılayıcı ilaçlar sayesinde görülme sıklığı %50'lerden %10-15'lere gerilemiştir(3). Bu gelişmelere rağmen akut ret, halen organ işlevinin kalitesini erken ve geç dönemde etkilemekte yineleyen akut ret atakları organ kaybına bile neden olabilmektedir.

Bu çalışma, soğuk iskemi süresinin kadavra vericiden böbrek nakli sonrası gecikmiş greft işlevi ve akut ret gelişimi üzerine etkisinin incelenmesini amaçlamaktadır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Organ Nakli İmmünobiyolojisi :

Böbrek aktarımı, hemen tüm son evre böbrek hastalığında (SEBH) tercih edilen, kaybedilmiş böbrek işlevlerini yerine koyma tedavisidir. Böbrek aktarımının giderek artan başarısına rağmen akut ve kronik greft retleri, başlıca sorun olmayı sürdürmektedir. Birçok yeni bağışıklık baskılayıcı ilacın kaynağı olan yeni buluşlar, organ aktarım immünobiyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır(6).

1.2. Tür içi Yaban Greft Ret Tipleri :

Tür içi yaban böbrek retti, greftin kendinden olmayan olarak tanımladığı olaylar zinciri şeklinde tanımlanabilir. Bu süreç, CD4 T-lenfositler, CD8 T-lenfositler, B hücreleri, öldürücü hücreler, makrofajlar ve sitokinlerin işe karışması; ana doku uyum kompleksi (ADUK),(Major Histocompatibility Complex, MHC)moleküllerinin hücre yüzeyinde dışa vurulması; yerel yangısal hasar oluşması ve nakledilen dokunun nekrozu ile sonuçta böbrek işlevlerinin bozulmasını içeren, hem yerel hem de sistemik bir bağışık yanıttır. Etyolojik, klinik ve patolojik ölçütlere dayandırılarak ret, hiperakut, akut ve kronik olmak üzere sınıflandırılabilir(6).

1.3. Hiperakut Ret :

Hiperakut ret, aktarılan organdaki vasküler klemplerin alınmasından sonraki birkaç dakikadan birkaç saate kadar olan süre içinde gelişmektedir. Bu dramatik olayın sebebi, alıcıda daha önceden oluşmuş sitotoksik anti-İLA sınıf 1 veya anti ABO kan gurubu antikorlarının bulunmasıdır. Bu antikorlar greft arteriyollerinin endotel yüzeyine yapışarak ve komplemanları aktive ederek, greft damarlarının trombozu ve tıkanmasını da içeren şiddetli damar hasarına götürürler. Endotelyal hücreler, trombositlerin damar duvarına yapışması ve birikimine aracılık eden von Willebrand faktörünün salgılanması için uyarılır. Kompleman aktivasyonu koagülasyon kaskadını ve çok sayıda yangısal aracının üretimini başlatır. Sonuç olarak nakledilen dokuda geri dönüşsüz iskemik hasar oluşur. Halen uygulanan ABO kan guruplarına uyum kuralları, anti ABO antikorlarına bağlı hiperakut reti büyük oranda ortadan kaldırmıştır.

Hiperakut ret, alıcıda verici hücreleri ile reaksiyona giren sitotoksik antikorların varlığının organ naklinden önce hassas bir test olan “ çapraz uyum ” (crossmatch) ile belirlenmesi ile büyük oranda önlenmektedir(7).

1.4. Hızlanmış Akut Ret :

Organ naklinden sonra 24 saat ile 4.gün arasında ortaya çıkan ret ataklarına hızlanmış akut ret denmektedir. Genellikle önceki organ aktarımları ve kan transfüzyonları ile greft antijenlerine karşı duyarlık kazanmış alıcılarda gerçekleşmektedir. Bu tip ret, hücrenel ve antikor aracılığında gelişen ortak hasarı yansıtabilir. Greftteki hücrenel infiltrasyon, akut rette görülenler kadar yoğun olmayabilir. Bu ciddi olayın kullanımındaki immün baskılayıcı uygulamalarıyla kontrolü güç olabilir ve greft erkenden kaybedilebilir(7).

1.5. Akut Ret :

Genel olarak organ naklinden sonraki birkaç gün ile birkaç hafta-ay içinde ortaya çıkan akut ret, sistemik yangısal bir rahatsızlıktır. Tüm tablosu ile oluştuğu zaman ateş, üşüme-titreme, kas ve eklem ağrıları gibi belirtilerle birlikte olabilir. Bu belirtilerin çoğu sitokin serbestleşmesinin TNF, IL-1 gibi göstergesidir.

Güçlü immün baskılayıcı ajanlar çağında, akut retin sistemik yangısal bulgu ve belirtileri çoğu kez baskılanabilmekte ve sadece böbrek fizyolojik bozuklukları ortaya çıkabilmektedir. Geri dönüşsüz hasarın önlenmesi ve uygun tedavinin başlanabilmesi için akut rete çok erken dönemde tanı konmalıdır.

Akut retlerin % 90'ı hücre aracılığında gelişmekte ve uygun tedavi ile daha kolay tedavi edilebilmektedir. Var olan deliller, CD4 T- hücrelerin akut retin başlamasında, CD8-T hücrelerinin ise retin ileri evrelerinde önemli olduğunu göstermektedir.

Akut ret ataklarının yaklaşık %5-10'u hümoral immün yanıt aracılığında gerçekleşmekte ve tedavisi daha güç olmaktadır. Verici endotelinin tür içi yabancı antijenlerine karşı gelişen IgG antikorları, greftte vasküler hasara götüren komplemanları aktive eder. Biyopsi örneklerinde vaskülitis ile birlikte olan tübülitis ve perivasküler T, doğal öldürücü ve mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenmesi, akut retti tanımlayan görüntülerdir(7).

1.6. Kronik Ret:

Geç dönem greft kaybına götüren kronik ret, glomerüler skleroz, tübüler atrofi, glomerüler bazal membran yırtılması ve interstisyel fibrozis ile karakterlidir. Kronik ret aylardan yıllara kadar uzanan süre içinde yavaş yavaş gelişmekte ve giderek artan

böbrek işlev kaybına götürmektedir. Kronik rettin gelişmesinde hem immün hem de immün olmayan mekanizmaların önemli olduğu bilinmektedir. Tekrarlayan akut ret ataklarını izleyen iyileşme süreci, geç tip aşırı duyarlılık yanıtının oluşturduğu kronik greft hasarı, kronik iskemi, antikor oluşumu, kalsinörin inhibitörlerinin toksik etkisi ve TGF-beta üretimini arttıran ilaçlar, kronik rettin histopatolojik görünümünü simgeleyen yaygın fibrozisin uyarıcıları olarak gösterilmektedir(7).

1.7. İnsan Ana Doku Uyum Kompleksi :

İnsan lökosit antijen (İLA) sistemi (HLA) olarak bilinen insan ana doku uyum kompleksi, 6'ncı kromozomun kısa kolunda yerleşmiş bir seri genleri kapsar. İLA antijenleri, yapılarına ve hücresele dağılımlarına göre iki farklı sınıfta toplanabilirler. Sınıf1 molekülleri İLA-A, -B, -C; sınıf 2 molekülleri İLA-DP, DQ ve –DR olarak adlandırılır. Klinik böbrek aktarımında İLA –A, -B ve –DR antijenleri, antijenlerin en önemlileri olarak kabul edilmektedir(8).

Sınıf 1 antijenler, hemen tüm çekirdekli hücrelerde dışa vurulmaktadır. Sınıf 2 antijenler ise tüm hücrelerde değil fakat tüm B lenfositleri, aktif T lenfositleri, monositler, dentritik hücreler, glomerüler endotel hücreleri, böbrek tubüler hücreleri ve kapiller ve kapiller hücrelerinde dışa vurulmaktadır.

Hastanın yakın akrabaları dışında İLA uyumlu böbrek vericisi bulmak zordur. Serolojik olarak tanımlanmış 75 İLA-A , -B ve sadece geniş özgünlüklü 10 İLA-DR antijeni dikkate alınsa bile, kadavra böbreklerinin % 20'den azı, İLA uyumlu alıcılara nakledilebilir. Halen, bilindiği kadarıyla, allel düzeyinde böbrek uyumu aranmasının greft sağ kalımında belirgin düzelme sağladığına dair kanıt yoktur. Dahası, İLA uyumsuz böbrek alıcılarının çoğunun böbrek işlevleri, organ naklinden sonra yıllarca iyi düzeyde sürmektedir. Bu durum “ immünojenik” ve “non-immünojenik” İLA uyumsuzluklarının olabileceği izlenimini vermektedir(8).

1.8. Anti-HLA Antikorlarının Ölçülmesi:

Hastanın serumu, o bölgede sık görülen İLA antijenlerine sahip vericilerden oluşturulan paneldeki B ve T hücreleri ile ayrı ayrı inkübe edilir. Sisteme kompleman eklenerek hücre ölümü gözlenir. Sonuç genellikle, hasta serumu tarafından öldürülen panel hücrelerinin yüzdesi olarak ifade edilir. Tesbit edilen İLA antikorları, panel reaktif antikorlar (PRA) olarak adlandırılır. Hastanın PRA' ları ne kadar yüksekse,

çapraz karşılaştırma testi negatif böbrek bulmak o kadar zordur. Basitçe, T-hücre panelinde PRA' un % 60 pozitif olması, hastanın kanında bir yada daha fazla verici İLA antijenlerine reaksiyon veren antikörlerin bulunduğu anlamına geldiğinden, vericilerin % 60'ı organ kaynağı olarak kabul edilemez (8).

İLA antijenlerine karşı bağışıklığın en güçlü kaynakları, önceden yapılan kan transfüzyonları, önceden aktarılmış organların retti, gebelik ve doğumdur.

1.9. Çapraz Karşılaştırma:

Nakil öncesi immünolojik tarama testlerinden biri de çapraz karşılaştırmadır. Olası verici lenfositleri, hasta serumunun hedef hücreleri olarak kullanılır. Alıcıda, vericiye karşı oluşmuş sitotoksik ıgG antikörlerinin bulunması, organ aktarımı için kuvvetli kontraendikasyondur.

IgM kendine antikörleri (otoantikör), yanlış pozitif lenfositotoksik çapraz karşılaştırma sonuçlarına yol açabilirler. Ortamdan IgM' in uzaklaştırılması için IgM antikoru olduğu bilinen hastalardan alınan serumlar ya ısıtılmalı ya da DTT ile muamele edilmelidir.

Akım sitometri (flow cytometry) ile yapılan çapraz karşılaştırma dolaşımdaki çok küçük düzeyde antikörleri tespit edebilmektedir. Bu test pozitif hastalarda, erken akut ret oranı yüksek, bir yıllık greft sağ kalım oranı düşük bulunmaktadır. Hiperakut ret görülmeyen bu hastaların bazılarında, eğer sitotoksik çapraz karşılaştırma negatif ise erken sorun bildirilmemektedir.

1.10. ABO Kan Gruplarına Göre Dağıtım:

ABO kan gurubu antijenleri kuvvetli aktarım antijenleri gibi davranır ve kan transfüzyonu kurallarına uyulmadan yapılan organ aktarımları, genellikle geri dönüşsüz hiperakut ret ile sonuçlanırlar. Böbreğin dağıtımında, ABO kan guruplarında olduğu gibi O gurubu (genel verici),AB gurubu (genel alıcı) tarzındaki uygulamaya kural olarak uyulur. Böbrek nakli bekleme listelerinde kan gurubu O olan

hasta sayısının aşırı yüksek olması, kadavra böbreklerinin dağıtımında kan gurubu uyumundan çok kan gurubu aynılığının kullanılmasını zorunlu kılmıştır.

Beyaz ırkta, kan gurubu A olan fertlerin yaklaşık% 20' si A2 olarak tanımlanmaktadır. Bu hastaların greft endotelinde A antijen düzeyi düşüktür. Bunlar ABO uyumsuzluğu engeline istisna oluşturur. Ameliyat öncesi izoaglutinin düzeyi düşük olan bu böbrekler O ve B kan urubundaki alıcılara güvenle nakledilebilir(6).

1.11. Organ Aktarımının Sonucunu Belirleyen Faktörler:

Verici tipi: Kullanılan vericinin tipi tür içi yaban greft'in kısa ve uzun dönem sonucunun en önemli belirleyicilerinden biridir. Kardeşten yapılan iki haplotip uyumlu böbrek nakli, en yüksek greft sağ kalım oranı sağlamaktadır. Canlı akraba olamayan vericilerden yapılan böbrek nakillerinde uzun süreli başarı, ana-baba vericili nakiller ile kıyaslanabilir düzeyde ve eş düzeyde insan lenfosit antijeni (İLA) uyumu olan kadavradan nakillerde ulaşılandan daha yüksek olmaktadır. En düşük greft sağ kalımı kadavra organlarında görülmektedir. Siklosporin uygulamaya başlandıktan sonra yıllık canlı akraba greft sağ kalım oranı %90 ve kadavra kaynaklı greft sağ kalım oranının % 80 düzeyleri sıradan hale gelmiştir.

İLA uyumunun etkisi: İLA uyumunun uzun dönem kayıp oranlarına etkisi sürmektedir. Aktarılan böbreğin yarı-ömrü İLA uyumsuzluğunun artması ile kademeli olarak azalmaktadır.

Duyarlanma: Aktarımdan önce, PRA düzeyleri ile gösterilen duyarlık kazanımı % 50 den yüksek olan olgularda greft sağ kalım oranı, duyarlığı daha düşük olanlardan kötüdür.

İrk farklılıkları: Birleşik Devletler' de aktarımın canlı veya kadavra vericiden yapıldığına bakılmaksızın tür içi yaban greft sağ kalım oranı siyah ırkta, beyazlara kıyasla % 10-20 daha düşüktür.

Alıcı yaşı: Genel olarak, çok yaşlı ve çok genç alıcılarda uzun dönem tür içi yaban greft sağ kalım oranları en kötüdür.

Verici yaşı: Verici yaşındaki artışın greft sağ kalımı üzerine negatif etkisi belirgindir. Bu eğilim canlı vericiden yapılan böbrek nakillerinde de görülmektedir.

Merkez etkisi: Tüm organ nakli merkezleri benzer sonuçlar bildirmemekte, istatistikler farklı deneyimdeki merkezlerden gelen olguların toplamında ulaşılan sayıları göstermektedir.

Diğer faktörler: Tür içi yaban greft' in işlevinde, diğer birçok faktör rol oynayabilir. Greft işlev gecikmesi, uzun soğuk iskemi zamanı ve akut ret atakları greft sağ kalım düşüklüğüne eşlik etmektedir. Diyabet ve hipertansiyon gibi çoğul organ hasarı bulunan son evre böbrek hastalığı olan hastalarda uzun dönem greft sağ kalım oranları daha kötüdür. Organ aktarımından önce diyalizde kalma süresi de sağ kalımı etkileyebilir(6).

1.12. BÖBREK AKTARIMINDA İMMÜNBASKILAYICI İLAÇLAR:

Genel olarak kullanılan immün baskılayıcı ilaçlar üç sınıftır; kalsinörin baskılayıcılar, antiproliferatif ilaçlar ve steroidler. Her bir gruptan tek ajanın kullanılmasına üçlü tedavi olarak bilinir ve erken aktarım sonrası dönem ile ara dönem arasında standart tedavidir(8).

1.12.1. Kalsinörin Baskılayıcılar :

Bu grupta yer alan ilaçlar siklosporin ve takrolimus'tur. Biyokimyasal olarak farklı olsalar da bu ilaçlar, sadece etki mekanizmaları değil aynı zamanda klinik etkileri ve yan etki profilleri bakımından da benzerlik gösterirler. Kalsinörin baskılayıcılar, T hücre aktivasyonunu arttıran kritik sitokin genlerin(IL-2,IL-4,IFN-gama, TNF-alfa) dışavurumunu bozmaktadır. Böylece IL-2 ve sitotoksik T lenfosit çoğalmasını engellemektedir.

Siklosporin, organ aktarımından hemen önce başlanarak oral yoldan 8-12 mg/kg/gün olmak üzere tek doz veya günlük miktar ikiye bölünerek iki doz halinde verilir. Daha sonra ilaç dozu kan düzeyi bakılarak 0-2ayda 150-350 ng / ml, 2-6 ayda 100-250 ng / ml ve 6.aydan sonra 100 ng / ml düzeyinde olacak şekilde ayarlanmaktadır. Aktarım sonrası 3.ayda hastaların çoğunda 3-5 mg/kg/gün düzeyine ulaşmaktadır.

Takrolimus için önerilen başlangıç dozu ikiye bölünerek, 12 saat aralıklarla verilmek üzere 0.15-0.30 mg/kg/gündür. Takrolimus dozu organ aktarımından sonraki

birkaç ay süresince kan düzeyi 10-20 ng / dl arasında, daha sonra 5-15 ng/dl olacak şekilde ayarlanmaktadır.

1.12.2. **Antimetabolitler:**

Mikofenolat mofetil'in aktif kısmı mikofenolik asit, İnosin monofosfat dehidrogenaz(İMPDH) enziminin geri döndülebilir baskılayıcısıdır. İMPDH, pürinlerin de nova sentez hızını ayarlayan kritik bir enzimdir. T ve B hücrelerinin çoğalmasını önlemekte, antikör üretimini ve sitotoksik T hücrelerinin çoğalmasını baskılamaktadır.

Azatiyoprin, 6-merkaptopurin'in imidazol türevi olan bir antimetabolittir. Gen kopyalanması ve sonuç olarak T hücre aktivasyonunu inhibe etmektedir. Azatiyoprin, genel miyelosit baskılayıcıdır.

1.12.3. **M-tor inhibitörü:**

Sirolimus, kalsinörin baskılayıcıları gibi sitoplazmada bağlayıcı proteine bağlanır. Sirolimus- FKBP(takrolimus bağlayıcı protein) bileşimi, kalsinörini engellemez fakat TOR(target of rapamycin) olarak bilinen proteine bağlanır. Anahtar öneminde düzenleyici olan TOR'un inhibisyonu hücre proliferasyonunu G1-S fazında yavaşlatmaktadır.

1.12.4. **Kortikosteroidler:**

Kortikosteroidler en kritik immün baskılayıcı etkilerini, T hücreler ve antijen sunum hücrelerinden kaynaklanan sitokin ve sitokin reseptör dışavurumunun kilitlenmesinde gösterir. IL-1,IL-2,IL-3,IL-6 TNF-alfa ve gama-interferon'un dışavurumunu önlerler.

Üç-5 gün süreli, iv veya oral yüksek dozlarda tek doz; günler ve haftalar içinde giderek azalan dozlarda; sürdürüm tedavisi olarak günlük sabit, düşük dozlarda veya gün aşırı olmak üzere birkaç farklı şekilde kullanılmaktadır.

1.12.5. **OKT-3:**

OKT-3, bir IgG' dir. Bu tek kuşak kaynaklı antikör, antikör üreten B hücreleri ile sonsuz yaşayabilen miyeloma hücrelerinin melezlenmesi sonucu elde edilen hücrelerden sağlanmaktadır. OKT-3, T hücre reseptörünün bir parçası olan CD3 molekülünün alt ünitelerinden birine bağlanarak insan T hücreleri ile etkileşime

girmektedir. Bu etkileşimle aktivasyonunu yitiren CD3, T hücre reseptörünün hücre yüzeyinden kaybolmasına sebep olmaktadır. Reseptörünü kaybeden T hücreleri etkisiz hale gelmektedir.

Standart dozu 5 mg/kg olan OKT3 milipor filtreden i.v.olarak verilmektedir. Standart tedavi süresi10gün olmak ile birlikte daha kısa (5-7 gün) veya daha uzun (14 gün) olabilmektedir.

1.12.6. **Atgam ve Timoglobulin:**

Atgam, insan lenfoid materyali ile atların, timoglobulin ise tavşanların immünizasyonu ile üretilmektedir. Elde edilen gamaglobulin, antikoryal maddelerden arındırılmak üzere saflaştırılmaktadır.

Atgam, 10-15 mg/kg ve timoglobulin 1,5 mg/kg dozlarda kullanılmaktadır. Her iki ilacında uygulama süresi 7-14 gündür. Bu ilaçlar 500 ml %5 dekstroz veya serum fizyolojik içine karıştırılarak merkezi bir venden veya A-V fistülden,4-8 saatlik süre içinde verilmektedir.(6)

1.12.7. **IL-2 Reseptör Durdurucular:**

Basiliximab ve daklizumab, interlökin-2 reseptörünün alfa zincirini(CD25 veya TAC olarak bilinmektedir) hedef almaktadır. Reseptörler sadece aktif T hücrelerinde yüksek duyarlılıkta bulunmakta ve antikorun reseptörlere bağlanması ile IL-2 aracılığındaki yanıtlar kilitlenmektedir.

Basiliximab'ın ilk dozu ameliyattan önce, ikinci dozu ameliyattan sonra 4. günde i.v. 20 mg olarak uygulanmaktadır. Daklizumab, ameliyattan önce başlanmakta ve iki haftalık aralıklarla 1 mg/kg dozda beş kez verilmektedir.

Gelişimin değişik evrelerinde olan birçok immün baskılayıcı ilaç adayı bulunmaktadır. FTY 720 ve ko-sitimülatör durdurucular bunlardan birkaçıdır.

1.13. **AKUT RET YÖNETİMİ**

1.13.1. **İlk Ret:**

Steroid tek doz;

Kısa süreli yüksek doz steroid uygulaması ilk akut ret ataklarının % 75'inde tedavi edici olmaktadır. Bu uygulamanın çeşitli yolları vardır. Yüksek doz steroid tedavisi uygulamasının (500-1000mg metilprednisolon –üç gün), daha düşük dozlarda (120-250 mg oral prednizon veya metilprednizolon,3-5 gün) uygulamasından daha etkili olduğunu gösterir güvenilir veri yoktur. Protokollerin çoğu hala 30-60 dk süre içinde i.v. metilprednizolon uygulamasını tercih etmektedir. . % 50' nin üzerinde olguda, akut ret steroid dirençlidir ve ATG ile tedavi gerektirmektedir(8).

Antikor tedavisi;

İlk akut ret ataklarında OKT3 yüksek düzeyde etkili olmakta ve yaklaşık % 90 oranında tedavi sağlamaktadır. Atgam'dan daha etkili olan Timoglobulin ile de benzer sonuçlara ulaşılmaktadır. Bu ajanlar daha etkili olmalarına rağmen protokollerin çoğu, akut retin tedavisinde ilk adım olarak, maliyeti daha az, yan etki riski daha düşük olduğu için tek doz steroid uygulamasını tercih etmektedir. Özellikle, şiddetli veya vasküler retlerde (banff 2b ve daha üst dereceler) OKT3 ve Timoglobulin daha iyi bir ilk adım tedavisi olabilir(6).

1.13.2. Yineleyen ve dirençli ret atakları:

Akut retlerin tedavisinde tekrarlanan tek doz steroid tedavisi etkili olabilir fakat OKT3 ve çok kuşak kaynaklı antikor tedavisine geçmeden önceki dönemde, ikiden fazla tek doz steroid uygulaması akılcı değildir. Programların çoğu, birinci ret atağından birkaç hafta sonra ortaya çıkan ve klinik olarak hafif seyredenler hariç, tüm ikinci ret ataklarında antikor tedavisi uygulamaktadır. Özellikle steroide dirençli ret ataklarının tedavisinde antikor tedavisi, önemli bir yöntemdir ve yüksek oranda başarı sağlayabilir.

Dirençli ret, genellikle tek doz steroid ve antikor tedavisine rağmen devam eden ret anlamında kullanılmaktadır. Bu hastaların yönetimi sorunludur. Seçilmiş hastalarda OKT3 veya çok kuşak kaynaklı antikor tedavisi uygulanabilir ve bu hastaların % 40-50' sinde uzun vadeli greft işlevi sağlanabilir.

Dirençli rettin tedavisinde, eğer hasta siklosporin alıyorsa bunun takrolimus ile değiştirilmesi veya daha önce almamışsa, protokole mikofenolat mofetil eklenmesinin etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yöntemle dirençli retlerin yaklaşık % 75'i tedavi edilebilir(6).

1.13.3. Geç ret :

Geç ret, organ naklinden 3-4 ay sonra ilk atak veya daha sık olarak, yineleyen ataklar tarzında ortaya çıkan ret olarak tanımlanmaktadır. Geç ret atakları, yeterli düzeyde immün baskılayıcı uygulananlarda oluşanlar ve tipik olarak uyumsuz hastalarda yetersiz immün baskılayıcı ajanı alınması sonucu ortaya çıkanlar olmak üzere ayrılabilir. Geç ret, sıklıkla kronik ret ve hızlı greft kaybından önce görülür.

Geç rette ilk tedavi tek doz steroid uygulamasıdır. Akut ret tedavisinde OKT3' ün etkisi zamanla azalmakta ve organ aktarımı sonrası 3.-4.ayda, atakların sadece %40 -50' si OKT3 tedavisine yanıt vermektedir(6).

1.14. Kadavra organ bağışının kontraendikasyonları:

Kesin Kontraendikasyonları:

- -Kronik böbrek hastalığı
- -Yaş> 70
- -Metastaz yapma olasılığı olan malinite
- -Ciddi hipertansiyon
- -Bakteriyel sepsis
- -Uyarıcı veya uyuşturucu i.v. ilaç kullanımı
- -Hepatit B yüzey antijen varlığı
- -HIV pozitifliği
- -Uzun sıcak iskemi süresi (20 dakika ve üzeri)
- -Oligürik akut böbrek yetmezliği

Göreceli Kontraendikasyonları:

- -Yaş <5 veya > 60
- -Orta düzeyde hipertansiyon
- -Tedavi edilmekte olan infeksiyon
- -Oligürük olmayan akut tubuler nekroz
- -Hepatit B ve C seroloji varlığı
- -Vericide sistemik hastalık(Diyabet, SLE)
- -Peritonit
- -Uzun soğuk iskemi süresi (24 saat üzeri)
- -Yüksek riskli davranış (hapishane öyküsü vb)

1.15. KADAVRADAN ORGAN ALMA TEKNİĞİ

Alınacak organ ne olursa olsun, organ alım kuralları aynıdır. Alınacak her organ, damarları sağlam kalacak şekilde diseke edilir. Damarsal yapılara zarar vermemek ve vazospazma bağlı gecikmiş greft işlev bozukluğunu önlemek için, böbrek hilusunda diseksiyon yapılmaz. İn situ soğutma için kanüller yerleştirilir. Aortaya çapraz klemp konduğu anda organın infüzyon ve yüzeysel soğutulması başlatılır. Organlar belli bir sıraya uyularak çıkarılır. Böbrekler gerota kapsülü hasara uğratılmadan, aort ve v.cava ile birlikte tek parça olarak çıkartılır. Birden fazla organ çıkarılacak ise, kalp ve akciğerler ilk, karaciğer ve pankreas'ın ikinci ve son olarak böbreklerin çıkarılması, tercih edilen sıralamadır. Diğer organlar çıkartılana kadar geçen 10-15 dakikalık sürede böbrekler, arter yolu ile verilen soğuk çözeltiler ve yüzey soğutması ile iskemiye karşı korunur.

Uzun yıllar, organ hasadı sırasında böbreğin kandan temizlenmesi ve hızla soğutulması için Collins çözeltisi olarak bilinen çözeltinin değişik türleri kullanılmıştır.

Bu çözeltilinin potasyum içeriği yüksektir, hiperozmolardır ve hücre zarını kararlı dengede tutacak şekilde hücre içi sıvı benzeri içeriği ile hücre şişmesini engeller.

Wisconsin Üniversitesi çözeltisi(UW), kadavra karaciğer ve pankreas'ın soğukta korunması bakımından Collins çözeltisinden kesinlikle üstündür. UW çözeltisi böbreklerin uzun süre korunmasında da tercih edilebilir.

Kadavra organ vericilerinin çoğuna, dolaşımdaki lenfositleri azaltmak için yüksek dozda kortikosteroidler verilir. İdrar debisini güvenli düzeyde tutmak ve belki de iskemik hasarı en düşük düzeye indirmek için 1 gr/kg' a varan dozlarda mannitol verilebilir. Kanülün yerleştirilmesi ile birlikte 10.000-30.000 Ü heparin uygulaması ile sistemik heparinizasyon yapılır(6).

1.16. İSKEMİ ZAMANLARI

Dolaşımın durması ile soğuk perfüzyonun başlaması arasındaki dönem “sıcak iskemi” süresidir. Organ hasadından önce hemodinamik bozulma veya kalp durması gelişen vericilerde sıcak iskemi olmakla beraber, modern in situ perfüzyon tekniklerinde sıcak iskemi zamanı neredeyse sıfırdır. 20 dk'ya kadar sıcak iskemi süresi olan böbrek işlev görebilir, fakat daha uzun sürelerde böbrek işlev geçikmesi ve işlev yokluğu görülme oranı belirgin şekilde artmaktadır.

“Soğuk iskemi süresi”, organın soğukta saklandığı veya makine perfüzyonunda kaldığı süredir.” Yeniden ısınma zamanı”, böbreğin soğukta saklama veya perfüzyondan çıkarılıp a.renalis anostomozunun tamamlanmasına kadar geçen süredir. Yeniden ısınma zamanı, cerrahi girişim süresince böbrek soğutulmaya devam edilerek azaltılabilir.

1.17. ORGAN NAKLİ AMELİYATI VE CERRAHİ KOMPLİKASYONLARI

Cerrahi teknik:

Bütün böbrek alıcılarının immün baskılayıcı ilaç almaları ve pek çoğunun ameliyat sırasında anemik ve iyi beslenmemiş olmaları nedeniyle yara iyileşmesinin sorunlu olma olasılığı vardır. Titiz bir cerrahi teknik, tüm ayrıntılara dikkat, aseptik tekniklere sıkıca uyulması ve çok iyi kanama kontrolü işin temelini oluşturur. Dren koymaktan kaçınmak iyisidir. Eğer dren konacaksa, kapalı sistem olmalı ve mümkün olan en kısa zamanda çıkarılmalıdır.

Orta hatta simfiz pubis' ten başlayıp krsta ilyaka' ya doğru yan ve yukarıya doğru, iç bükey açıklığı göbeğe bakan oblik bir kesi yapılır. Hangi tarafın kullanılacağına karar vermek için değişik yaklaşımlar vardır. Bunlardan biri, verici böbreğin hangi taraftan alındığına bakılmaksızın ilyak vene ulaşmanın, sola nazaran ameliyatı daha kolay kılması nedeniyle, sağ tarafın kullanılmasıdır. Diğer yaklaşım verici böbrek sağ taraftan alındı ise sol tarafa veya tersi olacak şekilde böbreğin alındığı tarafın karşı tarafına nakledilmesidir.

Verici a.renalis'i, a.ilyaka eksterna' ya uç-yan olacak şekilde veya a.ilyaka interna'ya uç-uca dikilebilir. Kadavra böbrek nakillerinde böbrek arteri veya arterlerinin aortik ucunda "Carrel yama" olarak bilinen, genellikle oval veya mekik şeklinde aort duvarı bırakılır ki bu, uç-yan anostomozun çok daha kolay ve güvenli olmasını sağladığı gibi birden çok böbrek arteri olan olgularda anostomozu kolaylaştırır. Eğer uç-yan anostomoz seçilmiş ise alıcıda arteriyotomi oluşturmak için 2,7 mm'lik aortik delik açma gereci faydalıdır. Anostomoz için genellikle 5-0 veya 6-0,emilmeyen, monofilaman polipropilen dikiş seçilir.

Kadavra kaynaklı böbrek nakillerinde çok sayıdaki böbrek arterlerini hasardan korumak amacı ile olası küçük kutup arterleri tek ve büyük Carrel yaması üzerinde korumak en iyi yöntemdir. Kutup arterler mutlaka korunmalıdır. Alt kutup arterin kesilmesi üreter nekrozuna yol açabilir.

V.renalis, v.iliaca eksterna'ya dikilir. Dikiş materyali genellikle arter anostomozu için seçilen dikiş materyalinin benzeridir. Eğer çok sayıda böbrek ven'i varsa en geniş olanı kullanılır; internal kollateraller böbreğin drenajını sağlayacağı için diğerleri, bir endişe duyulmaksızın bağlanabilir.

Üreter alıcının mesanesine veya üretero-üreterostomi tarzında hastanın aynı taraftaki üreterine anostomoz edilebilir. Keza, hastanın üreteri üreteropelvostomi şeklinde nakledilen böbreğin pelvisine anostomoz edilebilir.

Organ nakli sonrası pyelonefriti önlemek için antireflü mekanizmasının oluşturulması önemlidir. Bu amaç için kullanılan yöntemlerin birinde mesane açılır, üreter arka –yan tarafta ayrı bir açıklıktan mesane içine getirilir ve submukozal bir tünel oluşturulur. Üreter mesane içinde mukozaya dikilir ve daha sonra mesane kapatılır. Bu teknik, Leadbetter- Palitano reimplantasyon tekniğinin benzeridir. Diğer

yaklaşımında mesane küçük tek bir kesi ile açılır ve üreter mesane mukozasına dışarıdan dikilir. Mesane kası antireflü mekanizmayı oluşturmak için üreterin üzerine getirilir. Bu teknik Lich reimplantasyon tekniğinin benzeridir. Kolaylığı nedeniyle pek çok cerrah bu mesane dışı yaklaşımlı yöntemi kullanmaktadır. Taş oluşumunun önlemek için eriyebilen materyal kullanılır. Üreter katateri genellikle gerekmemek ile beraber kullanılabilir. 4.8 mm' lik bir çift - j katater uygundur.

1.18. AMELİYAT SIRASINDA SIVI DÜZENLENMESİ

Ameliyat sonrası erken dönemde diürez sağlamak ve akut tubüler nekrozdan kaçınmak için yeni nakledilen böbreğin yeterli perfüzyonu önemlidir. Volüm daralmasından kaçınılmalı ve alıcının kardiyak durumu göz önünde tutularak orta derecede volüm genişlemesi sağlanmalıdır. İzotonik tuz solüsyonları ve albumin infüzyonları ile merkezi venöz basıncın 10 mmHg dolayında olması sağlanmalı ve sistolik kan basıncı 120 mmHg'nin üzerinde tutulmalıdır.

Vasküler klemplerin açılmasından hemen önce genellikle yüksek dozda metilprednizolon verilir(bazı protokollerde 1 gr'a kadar). Sıvı replasmanı ile birlikte mannitol(12.5 gr) ve furosemid(200 mg'a varan dozda) verilebilir. Kalsiyum kanal tıkcayıcısı verapamil' in 5mg'lık dozda renal artere doğrudan injeksiyonu kapiller spazmı azaltır ve renal kan akımını yükseltir(10).

1.19. ORGAN AKTARIMININ CERRAHİ KOMPLİKASYONLARI

Ameliyat sonrası dönemdeki olaylar cerrahinin teknik komplikasyonlarını, imünolojik ve diğer nedenleri de içeren geniş ayırıcı tanı listesi oluşturur.

Yara enfeksiyonu: Günümüzde olguların %1'inden azında görülmektedir. Olguların çoğunda 1.kuşak sefalosporin yeterli olur.

Lenfösel: Lenfoseller ilyak damarların üzerinde seyreden, kesilmiş lenfatik damarlardan lenf sızması sonucu oluşan birikimdir. Organ naklinden sonraki birkaç hafta içinde gelişebilir. Lenfösel sıklığı % 1-10 arasında değişmektedir. Genellikle ultrason ile tanı konur. Küçük, asemptomatik lenfoseller için tedavi gerekmez. İnfekte veya tıkanıklığa neden olan lenfoseller kapalı veya açık teknikle drene edilebilir.

Kanama: Ameliyat sonrası erken dönemdeki kanamalar, böbrek hilusunda ameliyat sırasında vasospazm nedeniyle görülemeyen küçük damarlardan olan

kanamalarıdır. Cerrahiden sonra perfüzyon düzelince bu hiler damarlar kanayabilir. Bu tip kanamaları saptamak için ameliyat sonrası birkaç saatte hastanın yaşamsal bulguları yakından izlenmektedir.

Greft trombozu: Genellikle organ aktarımından 2-3 gün sonra ortaya çıkan arter veya ven trombozu, nakilden sonra 2 aya varan uzun bir süre içinde oluşabilir. Görülme sıklığı %0.5 ile %8 arasında değişmektedir. Trombozisin erken görülen türü genellikle cerrahi tekniğin yansımasıdır. İyi işlev gören böbrekte idrar debisinin aniden durması ve serum kreatinin düzeyinin hızlı yükselmesine sıklıkla eşlik eden greftte ağrı ve şişme, trombozisin habercisidir. Sorun kısa sürede belirlenemez ve düzeltme derhal yapılmaz ise böbrek kaybedilir.

Böbrek arterinde darlık: Böbrek arterinde darlık, organ alıcılarının %2-12'sinde görülen ve geç ortaya çıkan bir komplikasyondur. Darlığın iki ana tipi görülür. Biri, sıklıkla uç-uca anastomozlardan sonra görülen dikiş hattının belirgin darlığıdır. Diğer tip, anastomozun böbrek tarafındaki arter bölgesinde oluşan daha uzun darlık şeklindedir ve her tip arteriyel anastomozdan sonra oluşabilir.

İdrar kaçağı: İdrar kaçağı, mesane, üreter veya böbrek kaliksi seviyesinde olabilir. Tipik olarak organ naklinden sonraki birkaç gün içinde veya böbrek işlevi gecikenlerde diürezin başlamasıyla birlikte ortaya çıkar. Drenaj sıvısından ölçülen kreatinin düzeyinin, plazma kreatinin düzeyinden yüksek bulunması, sızan sıvının idrar olduğunu kanıtlar. Tedaviye zaman kaybetmeden başlanmalıdır. Foley kateteri, mesane içi basıncı düşürerek kaçağı azaltabilir bazen durdurabilir. Perkütan antegrad nefrostomi kaçağın tanısında kullanılabilir ve idrar akımını kontrol etmeye yarayabilir.

Cerrahi onarım tipi kaçağın seviyesine ve dokuların canlılığına bağlıdır. Mesane fistülleri primer olarak kapatılmalıdır. Kaliks kaçakları idrar yolu tıkanıklığı sonucu olduğundan, tıkanıklığın ortadan kaldırılması ile tedavi tedavi edilir. Üreter kanlanma sorunu nedeniyle canlı değil ise, hastanın aynı taraf veya karşı taraf üreteri ile üretropyelostomi iyi bir tercihtir.

Üreter tıkanıklığı: Genellikle greft işlevinin bozulması ile kendini gösterir. Ultrasonografide hidronefroz görülebilir. Kan pıhtıları, teknik bakımından kötü anastomoz ve üreterin aşırı serbestleştirilmesi ameliyat sonrası erken dönemdeki akut tıkanıklıkların en sık sebepleridir(10).

1.20. AMELİYAT SONRASI İLK HAFTA GREFT İŞLEVI

İlk hafta içinde organ alıcısının yönetimini büyük oranda, greftin işlev kalitesi belirler. Hastalar tipik olarak üç işlev kalıbından birini gösterir.

- Çok iyi greft işlevi
- Yavaş greft işlevi
- Gecikmiş greft işlevi

Greft işlevi çok iyi olan hastalar: İdeal koşullarda ameliyattan sonra greft işlevi ve idrar debisi çok iyidir, diyaliz gerektirmezler ve serum kreatinin düzeyi hızla düşer ve ilk haftanın içinde böbrek işlevi kararlı dengeye oturur. (serum kreatinin düzeyi 2.5mg/dl'in altına düşebilir.) Hemen tüm canlı verici kaynaklı böbrek alıcıları ve kadavra kaynaklı böbrek alıcıların % 30-50'si ameliyat sonrası ilk haftada böyle bir seyir gösterirler.

Greft işlevi yavaş olan hastalar: Greft işlevi yavaş veya orta derecede greft işlev bozukluğu olan hastalarda oligüri yoktur. Serum kreatinin düzeyindeki günlük düşmeler azdır. Ameliyat sonrası ilk hafta içinde böbrek işlevleri normal olmayan bu hastalar genellikle diyaliz gerektirmez. Bu hastalarda idrar debisi ve günlük serum kreatinin derişimleri, komplikasyonların izlenmesi için faydalı göstergelerdir.

Gecikmiş greft işlevli hastalar: iyi işlev görmeyen her yeni böbrekte, greft işlevi gecikmesinden bahsedilebilir. Bu hastaların çoğu oligüriktir ve çoğu diyaliz gerektirir ancak greft işlev gecikmesinin tanımlanmasında sadece diyaliz gereksiniminin kullanılması, özellikle hastanın kendi doğal böbreğinin belli düzeyde işlev yaptığı durumlarda tanı yetersizliğine götürür. Geçikmiş greft işlevinin görülme sıklığı bazı

programlarda, % 10-50 arasındadır. Canlı verici kaynaklı organ alıcılarında işlev geçikmesi, sıra dışı bir olaydır ve oluştuğu zaman ciddi komplikasyonun habercisidir.

Geçikmiş greft işlevi ve akut tubüler nekroz terimleri sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılmaktadır. Bunların birbirinden ayrılması gerekir. Greft işlev gecikmelerinin hepsi akut tubüler nekroza bağlı değildir. Bazı olgularda işlev geçikmesinden, aşikar belirti vermeyen hızlanmış akut ret ve teknik komplikasyonlara bağlı vasküler tromboz sorumlu olabilmekte ve kalıcı veya primer işlevsellik olarak adlandırılabilir. Geçikmiş greft işlevinin diğer sebepleri dışlandığı ve işe retin karışmadığı zaman akut tubüler nekroz, günler ve bazen haftalar içinde kendiliğinden iyileşen oldukça selim bir durum gibi görünmektedir. İlk olarak hasta tarafından fark edilen düzelme, giderek artan idrar debisi ve diyalizler arası kreatinin yükselmesinin azalması ile ortaya çıkar ve böbrek işlevindeki düzelme tutarlılık kazanır.

Kadavra kaynaklı böbrek, vericinin ölümünden organın hasadına ve vasküler anostomozdan ameliyat sonrası döneme kadar uzanan her adımda, iskemik hasara açıktır. Organ nakli sonrası akut tubuler nekroz, temelde eş yönde etki gösteren immünolojik ve nefrotoksik faktörlerle şiddetlendirilen iskemik bir hasardır. Nakledilen böbrek, anaerobik metabolizma sonucu ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri hücre zarında lipid peroksidasyonuna neden olur. Bu olay nakil sonrası erken dönemde sık görülen diürezden birkaç saat sonra, oligüri gelişmesinden sorumlu olabilir.

Böbrek işlev geçikmesinin uzun süreli greft sağ kalımı ve işlevi konusunda bildirilen etkileri oldukça tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda az ya da hiç etkisi olmadığı bildirilirken bazılarında, erken greft işlevinde bozukluk olanlarda bir yıllık greft sağ kalım oranının % 20'yi aşan azalmalar olduğu bildirilmektedir. Bu çelişkilerin çoğu belki de akut tubüler nekroz ile gecikmiş greft işlev gecikmesinin diğer sebepleri arasında ayrımın iyi yapılamamasına bağlıdır.

Geçikmiş greft işlevi organ naklinden sonra ortaya çıkan olayların klinik olarak saptanmasını maskeleyen için tedaviyi güçleştirmektedir. Bazı merkezlerde, olayın belirti vermeyen ret değil fakat akut tubüler nekroz olduğundan emin olmak için belli aralıklarla doku biyopsisi yapılmaktadır(10).

2. GEREÇ ve YÖNTEM :

2.1. Hasta seçimi ve çalışma tasarımı:

Çalışmanın amacı kadavra vericiden böbrek aktarımı yapılan olgularda soğuk iskemi süresinin gecikmiş greft işlevi ve akut ret üzerine etkisini incelemektir.

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, organ nakli kliniğinde Kasım 1994 ile Haziran 2009 tarihleri arasında 504 organ aktarımı gerçekleştirildi. Bunlardan 188 kadavradan aktarım, 316'sı ise canlıdan aktarımdı. 188 kadavra organ aktarımı yapılan hastadan ikinci kez aktarım yapılan 6 hasta, eş zamanlı veya ardışık olarak pankreas ve böbrek aktarımı yapılan 5 hasta ve kalp atımı olmayan organ verici durumundaki 2 hasta çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca dosyalarındaki verileri yeterli olmayan 64 hasta da çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak çalışmaya Kasım 1994 ile Haziran 2009 tarihleri arasında gerçekleştirilen kadavra vericiden böbrek aktarımı yapılan 111 hasta alındı. Hasta dosyaları geriye dönük incelendi.

Çalışma protokolü Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından onaylandı. Bu çalışma için herhangi bir kurum veya kuruluştan destek alınmadı.

2.2. Organ Elde Edilmesi ve Cerrahi Teknik :

Vericilerin saptanması ve seçimi ulusal veya bölgesel organ ve doku nakli koordinasyon sistemi tarafından yapıldı. Organlar standart teknikle çıkarıldı ve standart soğuk saklama ile korundu. Bekleme listesindeki hastalar arasında doku uyumu en iyi olan ve çapraz doku karşılaştırması sonucu negatif olgular seçildi. Arter anostomozu için internal ilyak arter'e uç-uca veya eksternal ilyak artere uç-yan yapıldı. Venöz anostomoz için ise eksternal ilyak ven kullanıldı. Anastomoz için 5/0 veya 6/0 polipropilen dikiş materyali kullanıldı.

Greftler sağ veya sol ilyak fossaya ekstraperitoneal yaklaşımla yerleştirildi. Serum fizyolojik, Mannitol ve Furosemid operasyon sırasında tüm hastalara uygulandı. Transplantasyon sonrası hastalar organ nakli kliniğinde izlendi. Ayaktan işlemler organ nakli polikliniğinde yapıldı.

2.3. Ameliyat Sonrası İzlem ve İmmünbaskılayıcılar :

Çalışmaya alınan tüm hastalara Antimetabolik immün baskı ilaçları (mikofenalat mofetil veya azotioprin) ,steroid ve Kalsinörin baskılayıcı (siklosporin A veya Takrolimus) tedavisi başlandı. Başlangıç tedavisinde 107 hastanın 31'ine (% 29) sadece Anti-timosit globulin, 48 hastaya (%44,9) İnterlökin -2 reseptör antagonisti verildi. 19 hastaya (26,1) ilk doz interlökin-2 reseptör sonrası Antitimosit globulin uygulandı.

Anti-timosit globulin başlangıç tedavisi hasta kuru ağırlığına göre 1-1,5 mg/kg dozda iv yolla santral kataterden 4- 6 saatte başlandı. Ek anti-timosit globulin dozu hastanın erken dönem greft işlevine bağlı olarak toplam 3 ile 7 doz arasında günlük 1- 1,5 mg/kg dozdan infüze edildi.

Günlük Anti-timosit globulin dozu lökopeni (beyaz küre sayısı 2000- 4000 hücre/mm³) ve trombositopeni (trombosit sayısı 50.000- 100.000 hücre/mm³) varlığında düşürüldü. Belirgin lökopeni (beyaz küre sayısı < 2000 hücre / mm³) ve ciddi trombositopeni (trombosit sayısı < 50.000 hücre/mm³) durumunda ise Anti timosit globulin kesildi.

Hastalara ameliyat öncesi 250 mg metil prednisolon yapıldı. Ayrıca ek doz 250 mg metil prednisolon operasyon sırasında uygulandı. İzleyen günlerde steroid dozu yarıya düşülerek günlük 5 mg doza indirildi.1- 2 ay süreyle devam edildi.

Steroide ek olarak iki immün baskılayıcı ajan başlandı. Bunlardan birisi antimetabolik gruptan(mikofenolat mofetil veya azotioprine) diğeri ise Kalsinörin inhibitörü(siklosporine A veya Takrolimus) idi.

Siklosporin ve Takrolimus nakil sonrası 24- 48 saatte böbrek işlevinde düzelme sonrası (serum kreatinin değerinin nakil öncesi dönemden % 50 düşüş olması veya serum kreatinin değerinin 3 mg/dl altına inmesi) başlandı. İlaç dozları kan düzeyi

siklosporin için 250-350 ng/ml ve takrolimus için ise 10-15 ng/ml hedeflendi. Ameliyat sonrası 1.ayda bu dozlar siklosporin için 100-175 ng/ml ve takrolimus için ise 6-10 ng/ml seviyelerinde tutulmaya çalışıldı.

Mikofenolat mofetil 1000 mg iki doz şeklinde aktarım günü başlandı. Tolere edildiğinde bölünmüş dozlarda günlük toplam 2 gr'a tamamlandı. Sirolimus kullanan hastalarda nakil sonrası 48 saat içinde 8- 10 mg günlük dozlarda başlandı. 2 gün sonra başlangıç dozunun yarısına düşüldü. Kan düzeyi 10-15 ng/ml seviyelerinde 1.ay için, 8 –12 ng/ml seviyeleri ise sonrası için hedeflendi.

2.4. Soğuk İskemi Süresinin Belirlenmesi:

Soğuk iskemi süresi organın soğuk korumada kalma, arter ve ven anostomozu sonrası reperfüze edilme zamanı olarak tanımlandı. Soğuk iskemi süresi dakika olarak ve 0- 10 saat, 10- 20 saat, 20- 30 saat, 30 saat üzeri olarak gruplanarak incelendi.

2.5. Gecikmiş Greft İşlevi:

Gecikmiş greft işlevi, aktarım sonrası ilk hafta içerisinde hastanın diyaliz ihtiyacı olması ve diyalize alınması olarak tanımlandı.

2.6. Akut Ret tanısı:

Akut ret tanısı klinik kuşku varlığında alınan truckat biyopsi sonucunda patolojik olarak akut ret bulgularının gösterilmesi olarak tanımlandı. Akut ret ataklarının tedavisinde iv tek doz metil prednisolon 500 mg 3 gün süreyle verildi. Steroid dozu düşülerek oral 5 –10 mg'a ayarlandı.

2.7. 1. ve 5.Yıl Alıcı Kreatinin Klirensleri:

Birinci ve 5. yıl alıcı kreatini klirensleri, hasta yaşı, kilosu, serum kreatinin değeri ve cinsiyetini içeren dört değişken kullanılarak Cockcroft–Gault formülüne göre hesaplandı(35). Kreatinin klirensi ml /dk cinsinden kaydedildi.

2.8. Verici Verileri:

Vericiye ait yaş, cinsiyet, kilo, doku tipi, kan grubu ve soğuk iskemi süresi verileri çalışmada kullanıldı.

2.9. Alıcı Verileri:

Alıcı yaş, cinsiyet, kilo, vücut kitle indeksi, doku tipi uyumu, kan transfüzyon öyküsü, diyaliz süresi, gecikmiş greft işlevi varlığı, akut ret varlığı, başlangıç immün baskılayıcı tipi, operasyon öncesi hemoglobin seviyesi, nakil sonrası 3, 6, 12, 36, ve 60. ay serum kreatinin seviyeleri ile 1. ve 5. yıl serum kreatinin klirensleri kaydedildi ve çalışmada kullanıldı.

2.10. İstatiksel Analiz:

Alıcı ve vericiye ait parametreler arasındaki karşılaştırmalar uygunluğuna göre Mann-Whitney testi, Ki kare testi, Fischer's exact test ve Kruskal – Wallis test kullanılarak gerçekleştirildi.

Veriler ortalama + standart sapma şeklinde gösterildi. İstatiksel olarak anlamlılık P değeri < 0.05 olması olarak tanımlandı. Excel dosyası verileri SPSS (version 13.0) 'a uygulanarak değerlendirildi.

İstatiksel değerlendirme Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan araştırma görevlisi Dr. Hatice Uluer tarafından yapılmıştır.

3. BULGULAR

Çalışmamızda Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Kasım 1994 ile Haziran 2009 tarihleri arası gerçekleştirilen 111 kadavra organ verici ile kadavra böbrek aktarımı yapılan hastalara ait demografik veriler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Alıcı hasta karakteristikleri

Cinsiyet

Erkek s: 73

Kadın s: 38

Yaş ortalama 35.2 ± 12 (s: 111)

Vücut kitle indeksi ortalama 21 ± 3.6 (s: 51)

Vücut ağırlığı ortalama 58.6 ± 14.8 (s: 110)

Son dönem böbrek yetmezliği nedeni

Bilinmeyen s: 83

Kronik glomerülonefrit s: 6

Çok kistli böbrek s: 4

Vezikoüretal reflü s: 4

Amiloidoz s: 3

Kronik pyelonefrit s: 3

Nefrotik sendrom s: 1

Odaksal segmental glomerüloskleroz s: 3

Membrano proliferatif glomerülonefrit s: 1

Alport sendromu s: 1

HLA uyumsuzluğu

HLA A uyumsuzluk ortalama	1,2 ±0,6	(s: 92)
HLA B uyumsuzluk ortalama	1,3± 0,5	(s: 92)
HLA DR uyumsuzluk ortalama	1,2 ±0,6	(s: 92)
Toplam HLA uyumsuzluk ortalama	3,7 ±1,1	(s: 92)
Başlangıç tedavisi		
Anti-timosit globulin(ATG) alan hastalar	s: 31	
IL-2 reseptör antagonisti alan hastalar	s: 48	
IL-2 resp.antagonisti ile birlikte ATG alan hastalar	s: 19	
Geçikmiş greft işlevi	s: 59	
Akut ret	s: 11	
Soğuk iskemi süresi	887 ± 339 dk	(s: 104)
1.yıl kreatinin klirensi	68,7 ± 20,9 ml/dk	
5.yıl kreatinin klirensi	65,6 ± 20,7 ml /dk	
Alıcı kan transfüzyon öyküsü	s: 30	
Alıcı hemoglobin değeri		
Hemoglobin değeri 10mg/dl altı	s: 36	
Hemoglobin değeri 10mg/dl üstü	s: 68	

Vericiye ait veriler

Verici cinsiyet

Erkek	s: 77	
Kadın	s: 34	
Verici yaş	34 ± 18.7	(s: 97)
Verici ağırlık	64.8 ± 16.4	(s: 20)
Verici ölüm nedeni		
Bilinmeyen	s: 71	
Serebrovasküler kanama	s: 29	
Çoğul travma	s: 8	
Özkıym	s: 1	
CO zehirlenmesi	s: 2	
Soğuk iskemi süresi		
20 saatin altı	s: 88	
20 saatin üstü	s: 16	

Buna göre aktarım yapılan hastaların 73 (%65)'ü erkek, 38(%35)'i kadındı. Organ vericilerin ise 77 (% 69)'si erkek, 34 (% 31)'ü kadındı.

Böbrek aktarımı yapılan hastaların yaş ortalaması $35,2 \pm 12$ (medyan 35 yaş) böbrek vericilerin yaş ortalaması ise $34 \pm 18,7$ (medyan 33 yaş) idi. Alıcı hastalarda en küçük yaş 9, en büyük yaş ise 60, verici yaş en küçük 4, en büyük ise 74 idi.

Böbrek alıcı hastaların vücut kitle indeksi ortalama $21,9 \pm 3,6$ (medyan 22,1), en küçük $14,6 \text{ kg/m}^2$, en büyük ise $32,3 \text{ kg/m}^2$ idi.

Yine böbrek aktarımı yapılan hastaların ortalama kilosu $58,6 \pm 14,8 \text{ kg}$, en zayıf hasta 20 kg, en ağır hasta ise 90 kg idi.

Böbrek vericilerin ortalama kilosu $64,8 \pm 16,4 \text{ kg}$, en zayıf verici 20 kg, en ağır verici ise 85 kg idi.

Verilerine ulaşılabilen 108 hastanın 59 (% 54.6)'unda gecikmiş greft işlevi gelişirken 49 hastada (%45.3) ise gelişmediği görüldü.

Yüz on bir hastadan akut ret gelişimi patolojik olarak kanıtlanmış hasta sayısı 11 (% 9,9) idi.

Soğuk iskemi süresine 104 hastada (% 93,7) ulaşıldı. Ortalama soğuk iskemi süresi 887 dakika \pm 339 dakika idi. Medyan soğuk iskemi süresi 870 dakika ve en kısa 270 dakika, en uzun ise 1980 dakika olarak tesbit edildi.

Değerlendirmeye alınan olguların birinci yıl greft sağ kalım oranı % 92 olarak bulundu.

Soğuk iskemi süresi 0-10 saat, 10-20 saat, 20-30 saat ve 30 saat üzeri olarak gruplandığında 104 hastanın 23 (% 22,1)'ünün 0-10 saat arası, 65 (% 62,5)'inin 10-20 saat arası, 14 (% 13,5)'ünün 20-30 saat arası ve 2 (% 1,9)'sinin 30 saat üzeri soğuk iskemiye maruz kaldıkları görüldü.

Böbrek aktarımı yapılan kan transfüzyon öyküsü bilgisine ulaşılan 58 hastanın 30'unda (%51,7) kan transfüzyon öyküsü varken 28 hastada (%48,3) kan transfüzyon öyküsü yoktu.

Böbrek aktarımı yapılan hastaların aktarım günü kreatinin klirensleri 108 (% 97,3) hasta üzerinden değerlendirildi. Ortalama $12,3 \pm 4,2 \text{ ml/dakika}$, ortanca 12 ml/dakika olarak bulundu. En düşük kreatinin klirensi 5 ml/dakika, en büyük kreatinin klirensi ise 26 ml/dakika olarak bulundu.

Aktarım yapılan hastaların 1. yıl serum kreatinin klirensleri Corckroft- Gault formülüyle hesaplandığında ortalama $68,7 \pm 20,9$ ml /dakika olarak bulundu. Ortanca klirens $69,7$ ml/dakika iken en düşük klirens 19 ml/dakika, en yüksek ise 133 ml/dakika idi.

Böbrek aktarılan hastaların 5.yıl kreatinin klirensleri hesaplandığında ortalama $65,6 \pm 20,7$ ml/dakika olduğu ve medyan değer 66 ml/dakika olduğu görüldü. En düşük klirens 22 ml/dakika, en yüksek klirens ise 138 ml/dakika idi.

Nakil günü kan hemoglobin seviyelerine göre hastalar 10 mg/dl altı ve üstü diye ikiye ayrıldığında verilerine ulaşılabilen 104 (% 93.7) hastanın 36 'sının(% 34) 10 mg/dl altında olduğu 68 hastanın (% 65) ise hemoglobin değerinin 10 mg/dl üzerinde olduğu görüldü.

Böbrek aktarımı yapılan ve günlük idrar miktarına ulaşılan 32 olgunun (% 28.8) 21 'inin (% 65) 500 cc üzeri, 7 'sinin(% 21) $100-500$ cc arası ve 4 'ünün (% 12) ise 100 altında idrar çıkışı olduğu sonucuna ulaşıldı.

Son dönem böbrek yetmezliği nedeni 111 hastanın sadece 26 'sında biliniyordu. Buna göre 6 hasta kronik glomerülonefrit, 4 hasta vezikoüretal reflü, 3 hasta odaksal segmental glomerüloskleroz, 3 hasta amiloidoz, 4 hasta polikistik böbrek, 3 hasta kronik pyelonefrit, 1 hasta nefrotik sendrom, 1 hasta Alport sendromu ve 1 hastada membranoproliferatif glomerülonefrite bağlı son dönem böbrek yetmezliği geliştirdi.

Kadavra böbrek vericilerin 40 ında ölüm nedenine ulaşılabildi. Buna göre 29 hastada (% 72.5) serebrovasküler kanama, 8 hastada (% 20) çoğul travma, 2 hastada (% 5) CO zehirlenmesi ve 1 hastada ise (% 2) özkıyımına bağlı ölüm gelişmişti.

Renal replasman tedavisi olarak hemodiyalizi % 88 (s: 76), periton diyalizini ise % 12 (s: 11) hasta almaktaydı. Hemodiyaliz hastalarında ortalama süre $39,1 \pm 36,8$ ay(en az 1 , en çok 186 ay) iken, periton diyaliz hastalarında ise 29.7 ± 19.3 ay (en az 5 , en çok 62 ay) idi.

Soğuk iskemi süresi ile geçikmiş greft işlevi arasındaki ilişki 104 hasta üzerinden incelendiğinde soğuk iskemi süresi daha kısa olan grupta geçikmiş greft işlevi oranı daha düşük olarak bulundu. ($p=0,018$)

104 hastanın 57'sinde (%54.8) geçikmiş greft işlevi geliştiği görüldü. Bu grupta ortalama soğuk iskemi süresi 959 ± 371 dakika iken işlev geçikmesi olmayan grupta ise bu değer 800 ± 274 dakika olduğu görüldü. Geçikmiş greft işlevi gelişen grupta soğuk iskemi süresi en az 270 dk, en çok 1980 dakika, diğer grupta ise en az 360 dakika, en çok 1440 dakika idi. Bulgular **Tablo 1** de özetlendi.

Tablo 1. Geçikmiş greft işlevi ile soğuk iskemi süresi arasındaki ilişki

	Gecikmiş greft işlevi		Toplam
	Var	Yok	
Soğuk iskemi süresi (dk)	959 ± 371 s : 57 (% 54.8) Ortalama 960 (16 saat) En az 270 En çok 1980 Aralık 1710	800 ± 274 s : 47 (% 45.1) Ortalama 840 (14 saat) En az 360 En çok 1440 Aralık 1080	887 ± 339 s : 104 (% 100) Ortalama 870 (14.5 saat) En az 270 En çok 1980 Aralık 1710 $p= 0. 018$

Soğuk iskemi süreleri 0-10 saat, 10-20 saat, 20-30 saat ve 30 saatin üzeri şekilde gruplanarak işlev geçikmesi ile ilişki araştırıldığında 0-10 saat dilimindeki olguların % 47,8 inde ,10-20 saat arası soğuk iskemi süreli olguların % 51,6 sında , 20 – 30 saat soğuk iskemi süreli olguların % 73,3'ünde ve 30 saat üzeri soğuk iskemi süreli olguların ise % 100' ünde işlev geçikmesi görüldü. Ayrıca işlev geçikmesi,

soğuk iskemi süresi 20-30 saat ile 30 saatin üstünde olan gruplarda daha sık görülmekteydi. Bu gözlemler istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.217$)**Tablo 2** de bulgular gösterilmektedir.

Tablo 2. Geçikmiş greft işlevi ile soğuk iskemi süresi grupları arasındaki ilişki

Gecikmiş Greft İşlevi	Soğuk İskemi Süresi (saat)				TOPLAM
	0-10	10-20	20-30	>30	
Var	s: 11 % 47.8	s: 33 % 51.6	s: 11 % 73.3	s: 2 % 100	s: 57 % 54.8
Yok	s: 12 % 52.2	s: 31 % 48.4	s: 4 % 26.7	s: 0 % 0	s: 47 % 45.2
TOPLAM	s: 23 % 22.1	s: 64 % 61.5	s: 15 % 14.4	s: 2 % 1.9	s: 104 % 100 $p= 0.217$

Aynı şekilde soğuk iskemi süresi ile akut ret arasındaki ilişkiye bakıldığında 104 hastanın 9'unda(% 8.7) akut ret görülürken akut ret gelişen grupta soğuk iskemi süresi ortalama 787 ± 379 dakika (ortanca 690 dakika, en az 270 dakika, en çok 1440 dakika) akut ret gelişmeyen grupta ise soğuk iskemi süresi ortalama 888 ± 330 dakika (ortanca 870 dakika, en az 330 dakika, en çok 1980 dakika) idi. Soğuk iskemi süresi ile akut ret görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p= 0,438$)

Alıcı kan transfüzyon öyküsü ile akut ret gelişme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. (P=1.00) Bu sonuçta kan transfüzyon öyküsü bilinen 58 hastalık grupta sadece 3 (% 5,2) hastanın akut ret geçirmiş olmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Alıcı kan transfüzyon öyküsü ile geçikmiş greft işlevi gelişimi 58 olgu üzerinden değerlendirildiğinde kan transfüzyonu öyküsü olan 30 hastanın 19'unda (% 63,3), kan transfüzyonu öyküsü olmayan 28 hastanın ise 10'unda (% 35,7) işlev geçikmesi geliştiği gözlemlendi. Alıcı kan transfüzyon öyküsü olan hastalarda işlev geçikmesi oranı daha fazla olmasına rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.065)

Soğuk iskemi süresinin 1,3. ve 5.yıl serum kreatinin değerleri üzerine etkisini tetkik etmek için soğuk iskemi süreleri yine 0-10 saat, 10 -20 saat, 20-30 saat ve 30 saat üzeri olarak gruplandı. Buna göre 1, 3. ve 5. yıl serum kreatinin değerlerinde değişiklikler tablo 3 de gösterildi. Soğuk iskemi süresi ile 1.yıl, 3.yıl ve 5.yıl serum kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. (p=0,344, p=0,187, p=0,295) Fakat tablo dikkatle incelendiğinde özellikle 20–30 saat ile 30 saat üzeri soğuk iskemiye maruz kalan gruplarda serum kreatinin değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 3. Soğuk iskemi süresi ile 1. 3. ve 5. yıl serum kreatinin değerleri arasındaki ilişki

Serum Kreatinin Değeri (mg/ dl)	Soğuk İskemi Süresi (Saat)			
	0-10	10-20	20-30	>30
1.Yıl	1.4 ± 0.5 (ortanca 1.3) s : 22	1,3± 0.4 (ortanca 1.1) s: 64	1,6± 0.9 (ortanca 1.4) s: 13	1,3± 0.2 (ortanca 1.5) s : 2
3.Yıl	1.1 ± 0.3	1.3 ± 1.3	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.4

	(ortanca 1. 1) s : 14	(ortanca 1. 3) s :48	(ortanca 1. 5) s : 10	(ortanca 1. 4) s : 2
5.Yıl	1.2 ±0.2 (ortanca 1. 2) s :9	1.3 ± 0.3 (ortanca 1. 3) s : 35	1.5 ± 0.9 (ortanca 1. 6) s : 11	1.4 ± 0.4 (ortanca 1. 5) s :2

101 olgunun 1. yıl kreatinin klirens değerleri ortalama $68,9 \pm 21,1$ ml 7dk, 57 olgunun 5.yıl kreatinin klirens değerleri ise $65,9 \pm 20,7$ ml/ dakika olarak saptandı. Soğuk iskemi süresi ile 1. ve 5. yıl kreatinin klirens değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı. ($p=0.828$, $p=0.287$)

Geçikmiş greft işlevi ile 1. ve 5. yıl kreatinin klirensi karşılaştırıldığında greft işlev geçikmesi olmayan grupta 1. yıl ve 5. yıl kreatinin klirenslerinin daha yüksek olduğu görüldü. Fakat istatistiksel olarak anlamlılık yoktu. (1.yıl kre kli $p=0.132$, 5. yıl kre kli $p=0.290$) 1.yıl kreatinin klirensi işlev geçikmesi olan grupta $65,7 \pm 20,2$ iken olmayan grupta ise $72,4 \pm 21,4$ tür. Aynı şekilde 5. yıl kreatinin klirensleri geçikmiş greft işlevi gelişen grupta $62,8 \pm 20,6$ iken gelişmeyen grupta ise $70,3 \pm 19,7$ dir. Geçikmiş greft işlevi ile 1. yıl ve 5. yıl kreatinin klirensi arasındaki ilişki **tablo 4'** de gösterilmiştir.

Tablo 4. Geçikmiş greft işlevi ile 1.ve 5 yıl kreatinin klirensleri arasındaki ilişki

Kreatinin Klirensi (ml / dk)	Gecikmiş Greft İşlevi		Toplam
	Var	Yok	
1. Yıl	$65.7 \pm 20. 2$ (ortanca 66. 5) s : 58	72.4 ± 21.4 (ortanca 70) s : 47	$68.7 \pm 20. 9$ (ortanca 69. 7) s : 105
	$62.8 \pm 20. 6$ (ortanca 61)	70.3 ± 19.7 (ortanca 68)	$66.2 \pm 20. 3$ (ortanca 66)

5. yıl	s : 31	s : 26	s : 57
--------	--------	--------	--------

GGİ görülen olguların 1,3.ve 5. yıl serum kreatinin değerlerini incelediğimizde GGİ gelişen hastalarda 1,3.ve 5. yıl serum kreatinin değerlerinin daha yüksek olduğunu gördük. GGİ gelişmeyen olgularda 1. 3.ve 5. yıl serum kreatinin değeri istisnasız GGİ gelişenlerden daha düşük olarak bulundu. Bu ilişki istatistiksel olarak da anlamlıydı. (p=0.001, p=0.001 ve p=0.014) GGİ gelişimi ile 1.3.ve 5.yıl serum kreatinin değerlerindeki farklılıklar **tablo 5'** de gösterilmiştir.

Tablo 5. Geçikmiş greft işlevi olan ve olmayan hastalar ile 1. 3. ve 5.yıl kreatinin değerleri arasındaki ilişki

Gecikmiş İşlevi	Greft	Serum Kreatinin Değeri (mg / dl)		
		1. Yıl	3.Yıl	5. Yıl
Var		1.5 ± 0.6	1.6 ± 1.4	1.5 ± 0.6
		Ortanca 1.4	Ortanca 1.5	Ortanca 1.5
		En az 0.9	En az 0.8	En az 0.9
		En çok 4.6	En çok 10	En çok 4.2
		Aralık 3.7	Aralık 9.2	Aralık 3.3
		s: 58	s : 40	s : 31

YoK	1,1± 0.3 Ortanca 1.1 En az 0.7 En çok 2.8 Aralık 2.1 s : 47	1.1 ± 0.2 Ortanca 1.1 En az 0.7 En çok 1.6 Aralık 0.9 s : 37	1.2 ± 0.3 Ortanca 1.2 En az 0.6 En çok 1.9 Aralık 1.3 s: 26
-----	----------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------

Akut ret gelişiminin 1. yıl ve 5. yıl kreatinin klirensleri üzerine etkisi araştırıldığında akut ret gelişimi ile 1. yıl kreatinin klirensi arasında ilişki saptanmadı. (p 0. 852) 5.yıl kreatinin klirenslerine bakıldığında ise akut ret gelişen grupta ortalama kreatinin klirensi 53±24 iken gelişmeyen grupta ise 66±20 idi. 5.yıl kreatinin klirens değerleri akut ret gelişen grupta daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.346)

Akut ret gelişen olgularda 1. 3. ve 5. yıl serum kreatinin değerlerindeki değişim incelendiğinde 1. 3. ve 5. yıl serum kreatinin ortanca değerlerinin akut ret gelişen olgularda daha yüksek olduğu görüldü ama bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0.767, p=0.740 ve p=0.568) Ortalama serum kreatinin değerlerinin 1. yılda akut ret gelişen olgularda daha yüksek olduğu görülürken bu durum 3. yıl serum kreatinin değerlerinde yoktu. Ayrıca 5.yıl serum kreatinin değerleri arasında akut ret gelişen ve gelişmeyen olgularda fark saptanmadı. Akut ret gelişimi ile 1. 3. ve 5. yıl serum kreatininindeki değişim **tablo 6'** da gösterilmiştir.

Tablo 6. Akut ret + ve – olgularda 1. 3. ve 5. yıl serum kreatinin değerleri

Akut Ret	Serum Kreatinin Değeri (mg / dl)		
	1.Yıl	3.Yıl	5.Yıl
Var	1.4 ± 0.5 Ortanca 1.3 En az 0.9	1.3± 0.3 Ortanca 1.5 En az 0.9	1.4± 0.3 Ortanca 1.6 En az 0.9

	En çok 2.4 Aralık 1.5 s : 7	En çok 1.6 Aralık 0.7 s : 5	En çok 1.7 Aralık 0.8 s : 5
Yok	1.5± 0.5 Ortanca 1.2 En az 0.7 En çok 4.6 Aralık 3.9 s: 98	1.4 ± 1.1 Ortanca 1.3 En az 0.7 En çok 10 Aralık 9.3 s: 72	1.4 ± 0.5 Ortanca 1.3 En az 0.6 En çok 4.2 Aralık 3.6 s: 53

Geçikmiş greft işlevinin akut ret üzerine etkisi araştırıldığında işlev geçikmesi olan 58 hastanın 52 sinde (% 8.6) akut ret gözlemlenirken, işlev geçikmesi olmayan 48 hastanın ise sadece 2'sinde (% 4.2) gözlemlendi. Akut ret görülen olgu sayısının işlev geçikmesi olan grupta fazla olduğu gözlemlenmesine rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmadı. (p=0.358) **Tablo 7** de akut ret ve geçikmiş greft işlevi arasındaki ilişki özetlenmiştir.

Tablo 7. Gecikmiş greft işlevi ile akut ret ilişkisi

Gecikmiş Greft İşlevi	Akut Ret		Toplam
	Var	Yok	
Var	s: 5 % 8.6	s: 53 % 91.4	s: 58 % 54.7
Yok	s: 2 % 4.2	s: 46 % 46	s: 48 % 45.3
Toplam	s:7 % 6.6	s: 99 % 93.4	s: 106 % 100

Alıcının ameliyat günü kreatinin klirensi ile gecikmiş greft işlevi ve akut ret arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. (p 0. 394,p 0. 637) Gecikmiş greft işlevi görülen 59 olgunun ortalama kreatinin klirensi $11,9 \pm 3,6$ ml /dakika (ortanca 12.0) iken görülmeyen 49 olgunun ise ortalama $12,8 \pm 4,8$ ml /dakika (ortanca 12.0) olduğu görüldü. Değerlendirmeye alınan 106 hasta arasında akut ret gelişen 7 hastanın ortalama kreatinin klirensleri $11,5 \pm 5,0$ ml /dakika (ortanca 10.0), Akut ret gelişmeyen 99 hastanın ise $12,3 \pm 4,0$ ml /dakika (ortanca 12.0) olarak bulundu.

Alıcı vücut kitle indeksi, alıcı ve verici kilosunun gecikmiş greft işlevi üzerine etkisi araştırıldığında işlev gecikmesi olanların vücut kitle indeksi(VKİ) daha yüksek, alıcı ve verici kiloları daha fazla olan olgular olduğu gözlemlendi. Alıcı ve verici kilosunun greft işlevinde gecikme üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p=0.011, p=0.009) alıcı vücut kitle indeksi ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.168) Alıcı kilo ve vücut kitle indeksi ile verici kilosunun gecikmiş greft işlevi üzerine etkisi **tablo 8'** de özetlenmiştir.

Tablo 8. Gecikmiş greft işlevi ile alıcı VKİ, alıcı kilo ve verici kilo ilişkisi

Gecikmiş Greft İşlevi	Alıcı VKİ (kg /m ²)	Alıcı Kilo (kg)	Verici Kilo(kg)
Var	$22,7 \pm 3,9$ s: 24 ortanca 23.3 en az 14. 6 en çok 32. 3	$61,9 \pm 13,9$ s: 59 ortanca 64 en az 24 en çok 90	$72,0 \pm 9,3$ s: 14 ortanca 72.5 en az 55 en çok 85
Yok	$21,2 \pm 3,3$ s:27 ortanca 20.9 en az 14.7 en çok 27	$54,5 \pm 15,2$ s: 49 ortanca 55 en az 20 en çok 79	$45,6 \pm 18,8$ s: 5 ortanca 40 en az 20 en çok 68

Akut ret görülen ve görülmeyen olguların alıcı vücut kitle indeksi, alıcı kilosu ve verici kilosu ile ilişkisi irdelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı. (p =0.929, p=0. 501,p=0.872)

1. ve 5. yıl kreatinin klirenslerinin alıcı kilo ve VKİ ile verici kilo değerleri ile değişimi incelendiğinde alıcı kilosu ile 1. yıl kreatinin klirensi arasında ilişki saptandı. Bu istatistiksel olarak da anlamlıydı. (p=0.042) Diğer ölçütler ile 1. yıl ve 5. yıl kreatinin klirensleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı. 1.yıl kreatinin klirensi ile VKİ (p=0.172), verici kilo (p=0.423), 5.yıl kreatinin klirensi ile VKİ (p=0.522), alıcı kilo (p=0.672) ve verici kilo (p=0.759) olarak bulundu.

Alicının nakil öncesi günlük idrar miktarı 500 cc üzeri, 100 -500 cc arası ve 100 cc altı olarak gruplandığında bu durumun 1.yıl ve 5. yıl kreatinin klirensi üzerine etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p =0.846, p=0.572)

Alıcı diürez durumu ile 1. ve 5. yıl kreatinin klirensleri arasındaki değişim **tablo 9'** da gösterilmiştir.

Tablo 9. Diürez seviyeleri ile 1. ve 5.yıl kreatinin klirensleri arasındaki ilişki

Diürez	Kreatinin Klirensi (ml/dk)	
	1.yıl	5.yıl
> 500 cc	75.2 ± 21.6 s: 21 Ortanca 70 En az 49 En çok 133	67,2± 14.3 s: 19 Ortanca 66 En az 47 En çok 90
100– 500 cc	68.2± 17.7 s : 7 Ortanca 72 En az 42 En çok 93	77.3 ± 14.7 s : 3 Ortanca 72 En az 66 En çok 94
	70± 3. 9	82.6 ± 49. 6

<100 cc	s: 4 Ortanca 69. 5 En az 66 En çok 75	s:3 Ortanca 68 En az 42 En çok 138
Toplam	72± 19.3 m s: 32 Ortanca 70,5 En az 42 En çok 133	70.2 ± 20,2 s: 25 Ortanca 68 En az 42 En çok 138

Alıcının ameliyat günü alıcı hemoglobin değerinin 1. ve 5. yıl kreatinin klirensi üzerine etkisi araştırıldığında 104 olgudan 36' sında (% 34,6) hemoglobin değerinin 10 mg/dl altında olduğu, 68 (% 65,3) olguda ise hemoglobin değerinin 10 mg/dl üzerinde olduğu görüldü. Aktarım öncesi alıcı hemoglobin değeri 10 mg/dl altındaki grupta hem 1. hem de 5. yıl kreatinin klirens değerlerinin daha yüksek olduğu görülmesine rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.854 ve p=0.156)

Alıcı hemoglobin değeri ile 1. ve 5. yıl kreatinin klirensi karşılaştırması **tablo 10** da verilmiştir.

Tablo 10.Alıcı hemoglobin değeri ile 1. ve 5. yıl kreatinin klirensi arasındaki ilişki

Hemoglobin Değeri (mg/dl)	Kreatinin Klirensi (ml /dk)	
	1.yıl	5.yıl
< 10	69.0 ± 24. 0 s: 36 Ortanca 69,8 En az 19 En çok 133	70.3 ± 24. 7 s: 25 Ortanca 72 En az 22 En çok 138

>10	68.1 ± 19.2 s: 68 Ortanca 68 En az 23 En çok 109	63.8 ± 15.5 s: 31 Ortanca 65 En az 40 En çok 94
Toplam	68,2± 20.9 s: 104 Ortanca : 68. 8 en az : 19 en çok : 133	66.7 ± 20. 2 s: 56 Ortanca : 67 en az : 22 en çok : 138

HLA doku uyumsuzluk sayıları ile gecikmiş greft işlevi arasındaki ilişki 90 hasta üzerinden araştırıldığında HLA A, DR ve toplam HLA uyumsuzluk sayıları ile gecikmiş greft işlevi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=0.623$, $p=0.835$ ve $p=0.169$) Sadece HLA B doku uyumsuzluğu ile gecikmiş greft işlevi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0.021$) Buna göre HLA B doku uyumsuzluğu daha düşük olanlarda gecikmiş greft işlevi daha fazla bulundu. Gecikmiş greft işlevli grupta HLA B doku uyumsuzluğu $1.20 \pm 0,5$ (ortanca 1,0) iken GGİ gelişmeyen grupta ise $1.49 \pm 0,5$ (ortanca 2,0) idi.

HLA alt grupları ve total doku uyumsuzluk sayıları ile 1. ve 5. yıl kreatinin klirensleri arasında ilişki saptanmadı. HLA A uyumsuzluğu ile 1.yıl kreatinin klirensi $p=0.250$, 5.yıl kreatinin klirensi $p=0.343$, HLA B uyumsuzluğu ile 1.yıl kreatinin klirensi $p=0.910$, 5.yıl kreatinin klirensi $p=0.386$, HLA DR uyumsuzluğu ile 1.yıl kreatinin klirensi $p=0.232$, 5.yıl kreatinin klirensi $p=0.971$, toplam HLA uyumsuzluğu ile 1.yıl kreatinin klirensi $p=0.863$, 5.yıl kreatinin klirensi $p=0.954$ olarak bulundu.

Yine HLA alt grup ve toplam HLA doku uyumsuzlukları ile akut ret gelişimi istatistiksel olarak incelendiğinde tüm alt gruplarda ve toplam HLA uyumsuzluk sayılarında akut ret gelişiminin yüksek uyumsuzluk sayıları ile ilişkili olduğunu gördük.

Bu ilişki **tablo 11'** de gösterilmiştir. Fakat p değerleri HLA A, B, DR ve toplam uyumsuzluk için sırasıyla $p=0.333$, $p=0.073$, $p=0.917$ ve $p=0.086$ olarak saptandı.

Tablo 11. Akut ret gelişimi ile HLA uyumu arasındaki ilişki

Akut Ret	Doku Uyumsuzluk Sayısı			
	HLA A	HLA B	HLA DR	Toplam
Var	1.4 ± 0.5 s: 9 Ortanca 1.0 En az 1.0 En çok 2.0	1.6 ± 0.5 s: 9 Ortanca 2.0 En az 1.0 En çok 2.0	1.2 ± 0.6 s: 9 Ortanca 1.0 En az 0 En çok 2	4.4 ± 1.0 s: 9 Ortanca 5.0 En az 3 En çok 6
Yok	1.2 ± 0.6 s: 82 Ortanca 1.0 En az 0 En çok 2	1.3 ± 0.5 s: 82 Ortanca 1.0 En az 0 En çok 2	1.2 ± 0.6 s: 82 Ortanca 1.0 En az 0 En çok 2	3.7 ± 1.1 s: 82 Ortanca 4.0 En az 1 En çok 6
	1.2 ± 0.6 s : 91	1.3 ± 0.5 s : 91	1.2 ± 0.6 s : 91	3.8 ± 1.1 s : 91

Toplam	Ortanca : 1 En az :0 En çok :2	Ortanca : 1 En az :0 En çok :2	Ortanca : 1 En az : 0 En çok : 2	Ortanca : 4 En az : 1 En çok :6
---------------	--------------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------------	---------------------------------------

HLA toplam uyumsuzluk sayısı 3'ün altı ve üstü olarak gruplandırıldığında akut ret gelişen 9 olgudan 7'sinin HLA uyumsuzluğu 3 ve üstünde olan hastalar olduğu gözlemlendi. Bu birliktelik istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.188) Toplam HLA uyumsuzluğu 3'ün üstünde ve altında olan hastalarda akut ret görülme sıklığı **tablo 12'** de gösterilmiştir.

Tablo 12. HLA uyumsuzluğu 3 ve üstü ile 3'ün altı grupların akut ret gelişimi ile ilişkisi

Toplam HLA Doku Uyumsuzluk Sayısı	Akut Ret		Toplam
	Var	Yok	
< 3	s: 2 % 22.2	s: 37 % 45.1	s: 39 % 42.9
≥ 3	s: 7 % 77.8	s: 45 % 54.9	s: 52 % 57.1
Toplam	s:39 % 9.9	s: 52 % 90.1	s: 91 % 100
			p= 0. 188

Başlangıç tedavisinde antitimosit globulin(ATG), IL -2 reseptör antagonisti veya hem ATG hem IL -2 reseptör antagonisti kullanımının gecikmiş greft işlevi üzerine etkisini incelediğimizde, en az işlev gecikmesinin tek başına IL -2 reseptör antagonisti verilen hastalarda olduğunu gördük. Sadece ATG verilen 31 hastanın 23'ünde (% 74,2) greft işlevinde geçikme görülürken, sadece IL-2 reseptör antagonisti alan grupta 48 hastanın 17'si (% 35,4) ve hem IL-2 reseptör antagonisti hem de ATG

alan 19 hastanın 17'sinde (% 89,5) görüldü. Tüm başlangıç rejimlerinin geçikmiş greft işlevi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0.01$, $p=0.001$ ve $p=0.001$) geçikmiş greft işlevi ile başlangıç tedavi rejimi arasındaki ilişki **tablo 13'** de gösterilmiştir.

Tablo 13. Geçikmiş greft işlevi ile başlangıç immün baskılayıcı seçimi arasındaki ilişki

Geçikmiş Greft İşlevi	Başlangıç Tedavi Protokolü		
	ATG	IL-2 Reseptör Antagonisti	IL-2 Reseptör Antagonisti ve ATG
Var	s: 23 (% 74.3)	s: 17 (% 35.4)	s: 17 (% 89.5)
Yok	s: 8 (% 25.7)	s: 31 (% 64.6)	s: 2 (% 10.5)
Toplam	s: 31 (%100)	s: 48 (% 100)	s: 19 (% 100)

Akut ret ile başlangıç tedavisinde sadece ATG kullanımı, sadece IL-2 reseptör antagonisti kullanımı veya hem ATG hem IL-2 reseptör antagonisti kullanımı arasında istatistiksel anlamlılık yoktu. (ATG için $p=0.10$, IL- 2 reseptör antagonisti için $p=0.456$ ve hem IL -2 reseptör antagonisti hem de ATG alan grup için $p=0.096$) Bunda yine akut ret gelişen olgu sayısının az olmasına bağlı olduğunu

düşünmekteyiz. Fakat dikkatlice incelendiğinde başlangıç tedavisinde bu üç rejimden biri verilen hastalarda akut retin çok daha az olduğu görüldü. Özellikle sadece IL-2 reseptör antagonisti verilen 47 hastanın sadece 2' sinde (% 4.3) akut ret görülmesi dikkat çekiciydi. **Tablo 14'** de başlangıç tedavi rejimi ile akut ret ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 14. Akut ret gelişimi ile başlangıç immün baskılayıcı ilaç seçimi arasındaki ilişki

Akut Ret	Başlangıç Tedavi Protokolü		
	ATG	IL-2 Reseptör Antagonisti	ATG ve IL-2 Reseptör Antagonisti
Var	s : 2 (% 6.5)	s :2 (% 4.3)	s : 3 (% 16.7)
Yok	s : 29 (% 93.5)	s : 45 (% 95.7)	s : 15 (% 83.3)
Toplam	s : 31 (%100)	s : 47 (%100)	s : 18 (%100)

Alıcı ve verici yaşının greft işlev gecikmesi üzerine etkisi araştırıldığında greft işlev gecikmesi gelişen olguların verici yaşı daha büyük olan olgular olduğu görüldü. Bu ilişki istatistiksel olarak da anlamlıydı. (p=0.002) Aynı şekilde alıcı yaşı daha büyük olanlarda gecikmiş greft işlevi fazla olmasına rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.415) **Tablo 15'** de gecikmiş greft işlevi ile alıcı ve verici yaşı arasındaki değişim özetlenmiştir.

Tablo 15.GGİ gelişimi ile alıcı ve verici yaşı arasındaki ilişki

Gecikmiş Greft İşlevi	Alıcı Yaş	Verici Yaş
Var	36.2 ± 11.5 s : 59 Ortanca 35 En az 10 En çok 60	39.9 ± 18.7 s : 49 Ortanca 41 En az 10 En çok 74
Yok	33.8 ± 12.6 s : 49 Ortanca 35 En az 9 En çok 56	27.5 ± 16.5 s : 46 Ortanca 21.5 En az 4 En çok 59
Toplam	35.1 ± 12.1 s : 108 Ortanca : 35 En az : 9 En çok : 60	33.9 ± 18.7 s : 95 Ortanca : 33 En az : 4 En çok : 74

Alıcı ve verici yaşının akut ret üzerine etkisi incelendiğinde alıcı yaşı küçük olanlarda ve verici yaşı büyük olan olgularda akut ret görülme sıklığının daha yüksek olduğu görüldü. (**Tablo 16**) Fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p= 0.456 ve p=0. 473)

Tablo 16. Akut ret gelişimi ile alıcı ve verici yaşı arasındaki ilişki

Akut Ret	Alıcı Yaş	Verici Yaş
Var	32.7 ± 13.6 s : 10 Ortanca 29.5 En az 10 En çok 52	37.5 ± 20.7 s : 8 Ortanca 31.5 En az 14 En çok 62
Yok	35.3 ± 11.9 s : 99 Ortanca 35 En az 9 En çok 60	33.5 ± 18.7 s : 87 Ortanca 31 En az 4 En çok 74
Toplam	35.1 ± 12.0 s : 109 Ortanca : 35 En az : 9 En çok :60	33.8 ± 18.8 s : 95 Ortanca : 31 En az : 4 En çok : 74

Alıcı yaşı ve verici yaşının 1. ve 5. yıl kreatinin klirenslerine etkisine baktığımızda verici yaşı ile 1. yıl ve 5.yıl kreatinin klirensleri arasında ilişki olduğunu gördük. (1. yıl kreatinin klirensi p 0.012 ve 5. yıl kreatinin klirensi p=0.015) Bu ilişki alıcı yaşında görülmedi. (1. yıl kreatinin klirensi p=0.151 ve 5. yıl kreatinin klirensi p= 0.411)

Böbrek alıcıda gelişen gecikmiş greft işlevinin hastanın hastanede kalma süresine etkisi incelendiğinde greft işlev gecikmesi olan olguların daha uzun

hastanede kaldığı görüldü. Geçikmiş greft işlevli hastalarda ortalama kalış süresi $19,3 \pm 5,7$ gün iken diğerlerinde ise bu süre $13,3 \pm 6,4$ gün olarak bulundu. (Tablo 17) Geçikmiş greft işlevi ile alıcı hastanın hastanede kalış süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak da anlamlıydı. ($p=0.001$)

Tablo 17. Geçikmiş greft işlevinin hastanede kalma süresine etkisi

	Gecikmiş Greft İşlevi		Toplam (s: 50)
	Var (s: 25)	Yok (s: 25)	
Alıcının Hastanede Kaldığı Süre (gün)	19.3 ± 5.7 Ortanca 20 En az 11 En çok 35 Aralık 24	13.3 ± 6.4 Ortanca 13 En az 5 En çok 31 Aralık 26	16.3 ± 6.7 Ortanca 14.5 En az 5 En çok 35 Aralık 30

($p=0.001$)

Alıcı hastanın hastanede kalma süresine soğuk iskemi süresinin etkisi incelendiğinde soğuk iskemi süresi ile alıcı hastanede kalma süresi arasında istatistiksel olarak da anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. ($p= 0.012$)

Bu korelasyon soğuk iskemi süresi 0-10 saat, 10-20 saat, 20-30 saat ve 30 saatin üzeri olarak gruplandırıldığında 0-10 saat ve 10-20 saat arası soğuk iskemiyeye maruz kalan olguların diğer gruplara göre daha az hastanede kaldığı görüldü. 0-10 saat soğuk iskemiyeye uğrayan hastalarda ortalama kalma süresi $12,8 \pm 4,8$ gün (medyan 13 gün), 10-20 saat soğuk iskemiyeye maruz kalan olguların ise ortalama $15,6 \pm 7,0$ gün (medyan 13,5 gün) idi. Bu oranlar soğuk iskemi süresi 20-30 saat olan grupta ortalama $22,3 \pm 4.9$ gün (medyan 21 gün) ve 30 saat üzeri grupta ise $18,0 \pm 1,4$ gün (medyan 18 gün) olarak bulundu. Bu veriler istatistiksel olarak da anlamlıydı. ($p =0.014$) **Tablo 18**'de alıcı yattığı gün ile soğuk iskemi süresi ilişkisi özetlenmiştir.

Tablo 18. Soğuk iskemi süresinin hastanede kalma süresine etkisi

	Soğuk İskemi Süresi (saat)				Toplam
	0-10	10-20	20-30	>30	
Alicının Hastanede Kaldığı Süre (gün)	12.8 ± 4.8 s :6 Ortanca 13 En az 7 En çok 20 Aralık 13	15.6 ± 7.0 s :34 Ortanca13.5 En az 5 En çok 35 Aralık 30	22.3± 4.9 s : 9 Ortanca 21 En az 14 En çok 31 Aralık 17	18.0 ± 1.4 s: 2 Ortanca 18 En az 17 En çok 19 Aralık 2	16.5 ± 6.9 s : 51 Ortanca 15 en az 5 en çok 35 aralık 30

(p=0.014)

4. TARTIŞMA:

Kadavra böbreklerin ulusal düzeyde paylaşımı doku uyumunu arttırmakta fakat soğuk iskemi süresini uzatmaktadır. Uzamış soğuk iskemi süresi ise gecikmiş greft işlevi ve greft kaybı için ciddi bir risk faktörüdür(2). Soğuk iskemi süresi diğer eş değişken faktörler arasında gecikmiş greft işlevi ve akut ret için önemli bir risk faktörüdür(11).

Serimizde soğuk iskemi süresi 104 hasta üzerinden değerlendirildiğinde ortalama 880 dakika \pm 334 dakika (14. 6 saat \pm 5. 5 saat) olarak bulundu. Soğuk iskemi süresinin 37 saat üzerinde etkisinin önemli olduğunu gösterildi(12). Organ Nakli İşbirliği Çalışma Grubu (Collaborative transplant study) ise soğuk iskemi süresinin 25 saatin altında etkisinin az olduğunu ileri sürmektedir. Fakat bunu doğrulayacak herhangi bir analiz sunmamaktadır(13). Birleşik Organ Paylaşım Ağı (United network for organ sharing registry)' nın bildirdiği ortalama soğuk iskemi süresi yıllardır 20 saat düzeylerinde değişmeden kalmaktadır(2).Ülkemizdeki organ nakli merkezlerinin verilerine göre soğuk iskemi süresi 12 saat ile 23 saat arasında değişmektedir(33,34).

Serimizde soğuk iskemi süresi bu değerlerin oldukça altındadır. Fakat böbrek greftlerimizin çoğunun kendi hastanemiz veya ilimizdeki hastanelerden elde edildiği göz önüne alınırsa merkezimizdeki soğuk iskemi sürelerini daha da kısaltmak için gerekli önlemlerin alınması faydalı olacaktır. Serimizdeki hastaların % 84. 7 sinde 0-20 saatlik bir soğuk iskemi süresi görülmektedir. 1995 yılındaki UNOS verilerine göre yapılan araştırmada 6465 olgunun % 49 'u 20 saatin altında soğuk iskemi süresine maruz kalmıştı(2).

Gecikmiş greft işlevi ile ilişkili risk faktörleri geniş çok merkezli çalışmalarda tanımlanmıştır. Verici ile ilgili (verici yaşı, hipertansiyon öyküsü, son serum kreatinin düzeyi ve kalp atışı olmayan verici), alıcı ile ilgili (HLA duyarlılığı, HLA uyumsuzluk sayısı, erkek cinsiyet ve daha önce aktarım öyküsü) faktörler ve soğuk iskemi süresi olarak tanımlanmıştır(3). Daha önce birçok çalışmada soğuk iskemi süresinin greft işlev gecikmesinde en önemli faktör olduğu gösterilmiştir(13,14).

Seride soğuk iskemi süresi arttıkça greft işlevinde gecikme oranında benzer şekilde artış gösterdi ve soğuk iskemi süresi ile gecikmiş greft işlevi arasındaki ilişki açıkça ortaya konulmuştur. Özellikle soğuk iskemi süresi 20-30 saat ve 30 saat üzerindeki gruplarda bu etki daha fazla görülmektedir. Bu ilişki daha önce başka araştırmacılarca da değerlendirilmiştir. Gecikmiş greft işlevi gelişiminde önemli bir artış için soğuk iskemi süresinde önemli bir eşik olduğunu ileri sürülmüş ve kısa da olsa soğuk iskemi süresindeki her saatin ek risk yüklediği belirtilmiştir(13).

Organ nakli hastalarında anemi insidansı yüksektir. Özellikle nakil sonrası erken dönemde bazı çalışmalarda % 40'ın üzerinde olduğu bildirilmekte ve bunun ileri böbrek hastalığını arttırabileceği gösterilmiştir(15). Anemi nakil sonrası önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olmasına rağmen nakil sonrası aneminin tedavisi iyi araştırılmamıştır(16).

Hemoglobin 10 gr/dl altı ve üstü olarak iki grup üzerinden toplam 149 hastanın değerlendirildiği çalışmada nakil öncesi hemoglobin düzeylerinin böbrek nakli sonuçlarına etkisi incelenmiştir. Bu çalışmaya göre hemoglobin düzeyi 10 gr/dl üzerindeki grupta 1.yıl ve 6.ay ortalama serum kreatinin seviyeleri yüksek bulunmuştur(17). Çalışmada nakil öncesi hemoglobin seviyesi 10 gr/dl üzerindeki hastalarda 1. ve 5. yıl kreatinin klirenslerini daha düşük bulundu. ($p=0.854$ ve $p=0.156$) Bu veriler yukarıdaki çalışmayı desteklemektedir. Bazı çalışmalar greft ve hasta sağkalımı üzerine nakil öncesi hemoglobinin 11-12 g/dl arasında tutulmasının etkisini gösterirken(18) bazıları ise (19) etkisi olmadığını ileri sürmektedir. Bu konuda etkili mekanizmanın ortaya konması ve daha doğru veriler için ileri araştırmalara gerek vardır.

Basiliximab, IL-2 reseptör antagonisti, böbrek naklinde akut ret ataklarını azaltır ve kalsinörin baskılayıcıların geç kullanımına izin verir(20,21,22). Benzer tedaviyi alan benzer gecikmiş greft işlev skoruna sahip gruplarda, Basiliximab alan gruplarda gecikmiş greft işlev insidansının diğer gruplara göre daha düşük olduğu görüldü(23). Biz çalışmamızda indüksiyon tedavisinde IL-2 reseptör antagonisti kullanan hastalarda greft işlev geçikmesinin en az olduğunu gözlemledik. Gecikmiş greft işlevi riski yüksek olan olgularda Basiliximab başlangıç ajanı olarak kullanımının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Son on yılda mikofenolat mofetil, takrolimus ve IL-2 reseptör karşıt etkinlerinin yaygın kullanımı akut ret oranlarında %50 lerden günümüzde %10-15'lere çekilmesiyle sonuçlanmıştır(3). Serimizde % 9'luk akut ret insidansı ideal değerdedir. Fakat çalışmamıza alınan olguların geniş bir zaman diliminde olduğu ve 1995-2000 yılları arası klinik akut ret tanılı olguların dışlandığı ve sadece patolojik olarak doğrulanmış akut ret tanılı olguların çalışmaya alındığı akılda tutulmalıdır.

GGİ ile akut ret arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı çalışmalar (13,24) önemli bir ilişkiden bahsederken bazıları (25,26) ise ilişki göstermemektedir. Akut ret'in gecikmiş greft işlevi sırasında maskelenebileceği ileri sürülmektedir. Bu dönemde böbrek işlevi akut ret atağını saptamada kullanılamaz(26). Dahası retin tedavi edilebilir ataklarına tanı konamaz ve gecikmiş greft işlevinden ziyade gizli ret ataklarının tedavisinde başarısızlık uzun dönem sonuçların kötüleşmesine neden olur(13). Seride gecikmiş greft işlevinin akut ret ile ilişkisi incelediğinde 106 hastanın 7'sinde akut ret geliştiği ve bunlardan 5'inin gecikmiş greft işlevi görülen grupta sadece 2'sinin ise görülmeyen grupta olduğu gözlemlendi. Fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Gecikmiş greft işlevi birçok etken ile ilişkidir. Bundan dolayı görülme sıklığı nakil merkezleri arasında % 10 ile % 50 arasında değişmektedir(27,28,29,30,31). Çeşitli serilerde 24 saat üzeri soğuk iskemi süresine maruz kalan organ alıcıları için daha yüksek riskle birlikte gecikmiş greft işlevi görülme sıklığı % 60 dır(32). 2003 - 2006 yılları arasında 165 kadavranın değerlendirildiği çalışmada gecikmiş greft işlevi insidansı % 67 olarak verilmiştir(32).

Çalışmada gecikmiş greft işlev sıklığı % 55 olarak bulundu. Bu oran var olan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Greft işlev gecikmesinde etkili faktörler, verici için; ileri yaş, şişmanlık, ciddi hemodinamik bozukluk, alıcı için ise; ileri yaş, fazla kilo, bayan cinsiyet ve diyabet olarak verilmiştir(27).

Gecikmiş greft işlevi gelişiminde alıcı kilo, verici kilo ve ileri verici yaşının etkili olduğunu saptadık. Geçikmiş greft işlevi aynı zamanda kötü greft prognozu, uzamış

hastanede kalma süresi, yüksek akut ret oranları ve 1 yıllık izlemde azalmış greft işlevi ile ilişkilidir(11,32). Serimizde greft işlev gecikmesi olanlarda alıcının hastanede kalma süresi daha uzun ve 1. 3. ve 5. yıl serum kreatinin değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu bulgular literatürdeki gecikmiş greft işlevi ile uzun hastanede kalış süresi ve izlemde azalmış greft işlevi ile ilgili verilerle benzerlik göstermektedir.

Çok merkezli analizlerde, greft sağkalımını etkileyen verici yaşı, alıcı yaşı ve alıcı ırkı, HLA uyumu, panel reaktif antikör durumu ve ilk 6 ay ret tedavisi gibi birçok faktöre rağmen soğuk iskemi süresi en güçlü göstergedir(2). Çalışmada soğuk iskemi süresi ile 3. yıl serum kreatinin seviyeleri arasında ilişki olduğu görülürken, bu 1. ve 5 yıl serum kreatinin değerleri için gösterilemedi. Ayrıca alıcı kilo ile 1.yıl kreatinin klirensi ve verici yaşı ile 1.ve 5. yıl kreatinin klirensi arasında doğru orantı olduğu da görülmüştür. Gecikmiş greft işlevli olgularda 1. 3.ve 5. yıl kreatinin değerleri de daha yüksek olarak bulunmuştur. Akut retin ise serum kreatinin değerleri üzerine etkisi gösterilememiştir.

5. SONUÇ:

Bu çalışmada kadavradan böbrek aktarımı yapılan hastalarda soğuk iskemi süresinin erken dönem greft işlevi ve akut retteki rolü araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- 1- Kadavra böbrek aktarımı yapılan hastalarda ortalama soğuk iskemi süresi 14,6 \pm 5,5 saat olarak bulunmuştur. Hastaların % 22,1'inin 0-10 saat, % 62,5'unun 10-20 saat, % 13,5'inin 20-30 saat ve % 1,9'unun ise 30 saat üzeri soğuk iskemi süresine maruz kaldığı görüldü.
- 2- Kadavra böbrek aktarımı yapılan hastaların % 54,8 'inde greft işlevinde gecikme görülürken biyopsi tanılı akut ret gelişen olguların oranı ise % 9,9 dur.
- 3- Soğuk iskemi süresi arttıkça gecikmiş greft işlevi görülme oranı artmaktadır. (p=0.018)
- 4- Soğuk iskemi süresi 20-30 saat ile 30 saat üzeri olan olgularda gecikmiş greft işlevi daha sık görülmesine rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmadı.(p= 0.217)
- 5- Soğuk iskemi süresi ile akut ret arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.(p =0.438)
- 6- Organ nakli alıcısının kan transfüzyon öyküsü ile akut ret görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi.(p =0.438)
- 7- Kan transfüzyon öyküsü olan alıcılarda gecikmiş greft işlevi daha fazla olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildir.(p =0.065)
- 8- Soğuk iskemi süresi 10 ar saatlik gruplara ayrıldığında 20-30 saat ve 30 saat üzeri grupta 1. 3. ve 5.yıl serum kreatinin değerleri daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0.344, p=0,187, p=0.295)
- 9- Soğuk iskemi ile 1. ve 5.yıl kreatinin klirens değerleri arasında anlamlılık bulunmadı.(p=0.828, p=0,287)

- 10-Gecikmiş greft işlevi görülmeyen grupta 1. ve 5. yıl kreatinin klirensleri daha yüksek olarak bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılık elde edilmedi.
- 11-Gecikmiş greft işlevi hastaların 1. 3. ve 5 yıl serum kreatinin daha yüksek olmasına neden olmaktadır. (p=0.00, p=0, 00, p=0,014)
- 12- Akut ret gelişimi ile 1.ve 5. yıl kreatinin klirensi arasında ilişki saptanmadı. (p=0.85)
- 13-Akut ret gelişen olgularda 1. 3. ve 5.yıl serum kreatinin değerleri daha yüksek olarak bulundu ama istatistiksel anlamlı değildi. (p=0,76, p=0,74, p=0,56)
- 14-Gecikmiş greft işlevi görülenlerde daha sık akut ret gözlenmesine rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmadı. (p=0,35)
- 15- Organ alıcı ve vericinin fazla kilolu olması ile gecikmiş greft işlevi arasında ilişki olduğu görüldü. (p=0,01, p=0,00)
- 16-Organ nakli yapılan hastanın nakil öncesi diürez durumu ile 1. ve 5. Yıl kreatinin klirensi arasında korelasyon saptanmadı. (p=0,84, p=0,57)
- 17-Böbrek nakli öncesi hemoglobin değeri 10 mg/dl altındaki olgularda 1.ve 5. Yıl kreatinin klirens değerleri daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılık görülmedi. (p=0,85, p=0,15)
- 18-HLA –A, HLA –DR ve Toplam HLA uyumsuzluk sayıları ile greft işlevinde gecikme arasında ilişki saptanmadı(p=0,62, p=0,83, p=0,16). Sadece HLA-B doku uyumsuzluğu ile gecikmiş greft işlevi arasında ilişki gösterildi (p=0,02).
- 19-HLA alt grup ve toplam HLA doku uyumsuzluk sayıları ile akut ret arasında beraberlik gösterilemedi. (p=0,33, p=0,07, p=0,91, p=0,08)

6. ÖZET

AMAÇ:

Bu çalışmanın amacı; Kadavradan böbrek nakli yapılan hastalarda soğuk iskemi süresi ile gecikmiş greft işlevi ve akut ret atakları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM:

Kasım 1994 ile Haziran 2009 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Organ Nakli kliniğinde kadavradan böbrek aktarımı yapılan 111 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük incelendi. Soğuk iskemi süresinin gecikmiş greft işlevi ve akut ret üzerine etkisini incelemek için alıcı ve vericinin demografik verileri 1. , 3. ve 5. yıl serum kreatinin seviyeleri ile 1.ve 5.yıl kreatinin klirensleri gözden geçirildi.

BULGULAR:

Böbreklerin ortalama soğuk iskemi süresi 14.6 ± 5.5 saat idi. Gecikmiş greft işlevi hastaların %54'ünde gözlemlenirken, nakil sonrası 1. yılda akut ret oranı %9.9' idi. Gecikmiş greft işlevi görülme sıklığı, soğuk iskemi süresi uzun olan hastalar arasında daha yüksekti ($p < 0.05$). Fakat soğuk iskemi süresi ile akut ret atakları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p = 0.43$).

Gecikmiş greft işlevli hastaların 1. ,3. ve 5. yıl serum kreatinin seviyeleri ve hastanede kalış süresi, normal greft işlevli hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksekti. ($p < 0.05$) Aynı zamanda akut ret atakları ile 1. 3. Ve 5. Yıl serum kreatinin seviyeleri arasında ilişki olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık yoktu. ($p = 0.76$, $p = 0.76$, $p = 0.56$) Alıcı ve vericinin vücut ağırlığının ve verici yaşının yüksek olması gecikmiş greft işlevi için önemli bir risk faktörü idi ($p < 0.05$).

SONUÇ:

Soğuk iskemi süresinin kısaltılması kadavra böbrek aktarımı yapılan hastalarda GGİ oranının düşürülmesine yardımcı olabilir. Gecikmiş greft işlevi oranlarındaki azalma sayesinde, nakil sonrası 1. 3.ve 5. yıl greft işlevinde iyileşme sağlanabilir ve hastanede kalış süresi kısaltılabilir.

7. SUMMARY:

THE EFFECT OF COLD ISCHEMIA TIME ON THE DELAYED GRAFT FUNCTION AND ACUTE REJECTION IN KIDNEY TRANSPLANTATION

AIM:

To evaluate the relationship between cold ischemia time, delayed graft function and acute rejection episodes among the patients underwent deceased donor kidney transplantation.

MATERIAL:

Medical records of 111 patients who underwent to kidney transplantation from deceased donors between Nov,1994 and July, 2009 were retrospectively analyzed .To examine the impact of cold ischemia time on delayed graft function(DGF) and acute rejection (AR) ; 1,3 and 5 year level of serum creatinine, 1 and 5 year level of creatinine clearance, demographic parameters of donor and recipient were reviewed.

FINDINGS:

The mean cold ischemia time of the kidney was $14,6 \pm 5.5$ hours (mean + SD). Delayed graft function was observed 54% of the patients and acute rejection rate within first one year after transplantation was 9.9%. Incidence of delayed graft function was higher among patients with longer cold ischemia time($p < 0.05$). The correlation between cold ischemia time and acute rejection episodes weren't statistically significant ($p = 0.43$).

1, 3 and 5 year serum creatinine levels and hospitalisation time of patients with DGF were higher compared to patients without DGF($< p 0.05$). Although there was a correlation between AR episodes and 1, 3 and 5 year serum creatinine levels of the patients , it wasn't statistically significant($p=0.76$, $p=0.74$, $p=0.56$). Higher body weight of donor and recipient and older donor age were a significant risk factors for DGF($p < 0.05$).

CONCLUSION:

Shortening cold ischemia time may help to decrease delayed graft function rates with the patients undergo deceased donor kidney transplantation. Thanks to decrease of delayed graft function rates, it may improve the graft function 1, 3 and 5 years after transplantation and diminish the hospital stay.

8. ÖZGEÇMİŞ:

İsmail SERT, 1981 yılında Balıkesir’de doğdu. Tıp eğitimini 1999-2005 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tamamladı.

İki bin beş yılında T.C.S.B.İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde Genel Cerrahi Kliniği’nde uzmanlık eğitimine başladı.

T.C.Sağlık Bakanlığı’nın yurtdışı bursu ile 2009 yılında Cenevre Üniversite Hastanesi, İsviçre’de ‘Pankreas Adacık Hücre Nakli’ alanında çalışmalarda bulundu. Türk Karaciğer Nakli Derneği’nin sağlamış olduğu yurtdışı eğitim bursu ile 2010 yılında ‘Böbrek Nakli’ konusunda Cenevre Üniversite Hastanesi, İsviçre’de eğitim aldı.

İyi derecede İngilizce ve orta derecede Fransızca bilmektedir.

ESOT(European Society of Organ Transplantation) derneği

üyesidir.

Temel ilgi alanları Pankreas Adacık Hücre Nakli, Pankreas Nakli ve Böbrek nakli'dir.

9. KAYNAKLAR:

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Organ nakli koordinasyon merkezi 2009-2010 istatistikleri
2. Salahudeen A.K,Haider N,May W.Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts. Kidney International.2004;65:713-18
3. Mikhalski D,Wissing K.M,Ghisdal L,Broeders N, Touly M, Hoang Anh-Dung et al.Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression.Transplantation 2008;85:3-9
4. Samir J.Patel, Benjamin T.Duhart, Amy G.Krauss,Moore L.W, Egidi M.F, Amiri H.S et al. Risk factors and Consequences of delayed graft function in deceased donor renal transplant patients receiving antithymocyte globulin induction. Transplantation.2008; 86:313-20

5. Figueiredo A, Moreira P, Parada B, Nunes P, Macario F, Bastos C et al. Risk factors for delayed renal graft function and their impact on renal transplantation outcome. *Transp.Proc.*2007;39:2473-5
6. Gabriel M.Danovitch, Tuncer Karpuzoğlu ; Böbrek nakli el kitabı 3.baskı 2003;17, 31-33,77-79, 81-90
7. Helderman WH.Renal transplant rejection.In :Jacobson F,Striker G,Klahr S eds.The principles and practices of nephrology,2nd. Edition, St.Louis: Mosby-Year book,1995:811-21
8. P.Hornick,M. Rose :Transplantation immunology 2006; 11-14,164-70
9. Henry ML. Cyclosporine and tacrolimus: a comparison of efficacy and safety profiles.*Clin. Transplant* 1999; 13:209
- 10.Sabiston textbook of surgery, Townsend C.M, Beauchamp R.D, Evers B.M, Mattox K.L, 18th. Edition 2008; 692-9
- 11.Ojo AO,Wolfe RA,Held PJ, Port FK, Schmouder R.L.Delayed graft function:Risk factors and implications for renal allograft survival.*Transplantation.*1997;63:968-74
- 12.Su X,Zenios SA,Chakkera H,Milford E.L,Chertow G.M.Diminishing significance of HLA matching in kidney transplantation.*AM J Transplant.*2004;4:1501-8
- 13.Quiroga I,McShane P,Koo D.D.H, Gray D,Friend P.J,Fuggle S.Major effects of delayed graft function and cold ischemia time on renal allograft survival.*Nephrol Dial Transplant.*2006;21:1689-96
- 14.Kyllonen LE,Salmela KT,Eklund BH, Halme L.E,Hockerstedt K.A, Isoniemi HM.Long term results of 1047 cadaveric kidney transplantations with special emphasis on initial graft function and rejection.*Transplant Int* 2000;13:122-8
- 15.Molnar MZ,Novak M,Ambrus C, Kovacs A, Pap J, Rempert A.Anemia in kidney transplanted patients.*Clin Transplant.*2005;19(6):825-33
- 16.Einollahi B,Lesson-Pezeshki M,Nafor M .Erythrocytosis after renal transplantation:review of 101 cases.*Transplant Proc.*2005;37(7):3101-2
- 17.Abou-Jaoude M.M,Nawfal N,Najm R,Pour-Reza-Gholi F,Firouzan A, Farhangi F.Effect of pretransplant hemoglobin blood level on kidney trasplant outcomes.*Exp Clin Transplatation.*2009;7(4):214-7
- 18.Van Biesen W,Vanholder R,Veys N,Verbeke F, Lameire N.Efficacy of erythropoietin administration in the treatment of anemia immediately after renal transplantation.*Transplantation.*2005;79(3):367-8

19. Kawaguchi T, Moriyama T, Suzuki K, Hatori M, Tonaka T, Takahara S. Pilot study of the optimum hemotocrit for patients in the predialysis stage after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(5):1293-6
20. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab , a chimeric anti interleukin-2 receptor monoclonal antibody. *Transplantation.* 1999;67:276
21. Lawen JG, Davies EA, Mourad G, Oppenheimer F, Molina MG, Rostaing L. Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab in combination with mycophenolate-mofetil-containing triple therapy in renal transplantation. *Transplantation.* 2003;75:37
22. Chapman TM, Keating GM. Basiliximab :a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *Drugs.* 2003;63:2803
23. Riviera C.F, Hernandez A.A, Verdejo P.V, Gargia J.O, Canedo F.V. Basiliximab (simulect) in renal transplantation with high risk for delayed graft function. *Transplant Proceed.* 2005;37:1435-7
24. Tejani AH, Sullivan EK, Alexander SR, Fine RN, Harmon WE, Kohaut EC. Predictive factors for delayed graft function and its impact on renal graft survival in children:A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study(NAPRTCS). *Pediatr Transplant.* 1999;3:293
25. Cecka JM. The OPTN/UNOS renal transplant registry 2003. *Clin Transplant.* 2003;1:1-12
26. Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E, Almond PS, Gruessner RW, Narjorian J.S. Delayed graft function, acute rejection and outcome after cadaver renal transplantation. The multivariate analysis. *Transplantation.* 1995;59:962
27. Jushinskis J, Trushkou S, Bicans J, Suhorukov V, Shevelev V, Ziedina I. Risk factors for the development of delayed graft function in deceased donor in renal transplants. *Transplant Proceed.* 2009;1:37

- 28.** Sanchez-Fructuoso A, Sanchez DP, Vidas MM, Novales E.L, Guzman A.B. Non heart beating donors. *Nephrol Dial Transplant*.2004;19:1126
- 29.** Johnston O, O'Kelly P, Spencer S, Donohoe J, Walshe J.J, Little D.M. Reduced graft function (with or without dialysis) vs immediate graft function – comparison of long-term renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant*.2006;21:2270
- 30.** Brier ME, Roy PC, Klein JB. Prediction of delayed renal allograft function using an artificial neural network. *Nephrol Dial Transplant*.2003;18:2655
- 31.** Azeredo LS, Castro MCR, Monteiro de Carvalho DB, d'Avila D.O, Contieri F, Gonçalves R.T. Incidence of delayed graft function in cadaveric kidney transplants in Brazil: a multicenter analysis. *Transplant Proc*.2005;37:2746
- 32.** E.J.M. Bronzotto, K.R. da Silva Quadros, R.L.S. Santos, G.A. Filho, M. Mazzali. Delayed graft function in renal transplant recipients: risk factors and impact on 1 year graft function: A single center analysis. *Transplant Proceed*.2009;41:849-51
- 33.** Yakupoğlu Y.K, Özden E, Koçak B, Dilek M, Akpolat T, Arık N. Bir Üniversite hastanesinde üç yıllık böbrek nakli deneyimi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*.2009;18(2) :76-81
- 34.** Emiroğlu R, Yağmurdur M.C, Karakayalı F, Haberal C, Özçelik U, Çolak T. Role of donor age and acute rejection episodes on long term graft survival in cadaveric kidney transplantations. *Transplant Proceed*.2005; 37 :2954-6
- 35.** Cockcroft D.W, Gault M.H, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ;16 (1) :31-41