



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

**POST-OP DONÖR KREATİNİN YÜKSEKLİĞİ OLAN RENAL  
TRANSPLANTASYON YAPILAN HASTALARDA, DONÖRE AİT  
FAKTÖRLERİN ORGAN VE HASTA SURVEYİNE ETKİSİNİN  
İNCELENMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Hatice Şeyma BULUN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Celalettin USALAN**

**GAZİANTEP**  
**ARALIK-2023**



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

POST-OP DONÖR KREATİNİN YÜKSEKLİĞİ OLAN RENAL  
TRANSPLANTASYON YAPILAN HASTALARDA, DONÖRE AİT  
FAKTÖRLERİN ORGAN VE HASTA SURVEYİNE ETKİSİNİN  
İNCELENMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. HATİCE ŞEYMA BULUN

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. CELALETTİN USALAN

GAZIANTEP  
ARALIK-2023

TEZ ONAY SAYFASI

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

POST-OP DONÖR KREATİNİN YÜKSEKLİĞİ OLAN RENAL TRANSPLANTASYON YAPILAN  
HASTALARDA, DONÖRE AİT FAKTÖRLERİN ORGAN VE HASTA SURVEYİNE ETKİSİNİN  
İNCELENMESİ:TEK MERKEZ DENEYİMİ”

DR HATİCE ŞEYMA BULUN

12/12/2023

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

PROF DR ŞEVKİ HAKAN EREN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

PROF DR ÖZLEM USALAN  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

PROF DR CELALETTİN USALAN  
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. PROF DR CELALETTİN USALAN
2. PROF DR ÖZLEM USALAN
3. DOÇ DR HAVVA YEŞİL ÇINKİR
4. DOÇ DR ORHAN ZENGİN
5. DOÇ DR SEZGİN BARUTÇU

## I. TEŞEKKÜR

Tıp Fakültesi ve İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca desteğini gördüğüm, gelecekteki desteğinden emin olduğum, bilgi birikimini, hoşgörüsünü, deneyimini ve sabrını esirgemeyen, çalışmamın her aşamasında yanımda olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Celalettin USALAN hocama,

ve yine Tıp Fakültesi ve İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile her daim yanımda olan, yol gösteren, kıymetli Prof. Dr. Özlem USALAN hocama,

Tüm zorlukları ve tüm güzellikleri birlikte yaşadığımız, sevgisi ve desteğiyle her koşulda yanımda olan, hayat arkadaşım, meslektaşım, kıymetli eşim Dr. Mustafa BULUN'A

Hayatımın her anında yanımda olan, varlığıyla güç veren canım kardeşim Dr. Kübra Saniye ÇETİN'E,

Tıp doktoru olup insanların hayatına dokunmamı sağlayan, hayatımdaki tüm başarıların mimarı olup bunlara şahit olamayan canım babam merhum Veli ABA'ya En içten teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunarım.

**Aralık-2023**

**Dr. Hatice Şeyma BULUN**

## II. ÖZET

**BULUN HŞ, Post-Op Donör Kreatinin Yüksekliği Olan Renal Transplantasyon Yapılan Hastalarda, Donöre Ait Faktörlerin Organ Ve Hasta Surveyine Etkisinin İncelenmesi: Tek Merkez Deneyimi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2023.**

**Amaç:** Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), bütün dünyada sık görülen, morbidite/mortaliteye sebep olan, ülke ekonomilerini zorlayan hastalıkların başında gelmektedir. KBH geri dönüşümsüzdür ve son dönem böbrek yetmezliği geliştikten sonra renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyulur. Renal transplantasyon bu tedaviler içinde küratif olan tek tedavidir. Çalışmamızda, renal transplantasyon için donör adayı olan kişilere bağlı faktörlerin alıcıdaki transplante böbreğin surveyine olan etkisini araştırmayı hedefledik.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 1 Ocak 2018-15 Haziran 2022 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezinde yapılan 344 nakile dair bilgiler retrospektif olarak tarandı ve çalışma kriterlerine uygun 232 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm donörlerin demografik verileri, vücut kitle İndeksi (VKİ), nakil öncesi HgA1c, glomerüler filtrasyon hızı (GFH), mikrototalprotein (MTP), renal rezistivite indeksi ve postop taburcu olurken GFH ile alıcıların 1. yılsonundaki böbrek fonksiyon değerlendirmeleri hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından tarandı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan donörler, alıcının nakil sonrası 1. yıldaki takiplerindeki serum kreatinin düzeylerine göre iki gruba ayrıldı (Grup 1 (n=154); alıcının 1. yılı serum kreatinin düzeyi 1,4 mg/dl ve altında olanlar, Grup 2 (n=78); alıcının 1.yılı serum kreatinin düzeyi 1,4 mg/dl'nin üzerinde olanlar).

Grup 1'de ortalama donör yaşı (Ort±SS: 47,76 ± 13,79), grup 2'den (Ort±SS: 56,2± 11,10) daha düşüktü (p=0,007). Yani donör yaşı ortalaması daha yüksek olan alıcıların 1. yıldaki serum kreatinin düzeyleri daha yüksek ve renal sağkalım daha düşüktü. HLA uyumları açısından değerlendirildiğinde grup 1'de HLA uyum yüzdesi ortalama 45,48 ± 28,54 iken grup 2'de ortalama 62,23 ± 22,59 idi (p=0,007). Gruplar arasında HLA uyumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ve beklenenin aksine HLA uyumu yüksek olan grupta renal sağkalım daha kötü idi.

Donörlerin preop serum kreatinin ve de GFH değerleri açısından gruplar arasında herhangi bir fark yokken, donörlerin postop taburcu olurken ortalama serum kreatinin düzeyleri grup 2'de daha yüksek iken (Grup 2 vs Grup 1; 1,15 ± 0,36 vs 1,09 ± 0,24) (p=0,044), ortalama GFH değerleri grup 2'de daha düşüktü (Grup 2 vs Grup 1; 68,47 ± 7,61 vs 78,32 ± 3,84) (p=0,026). Postop taburcu olurken ortalama GFH düşük olan donörlerin alıcılarında 1. yıl renal fonksiyonlar daha kötü idi.

Donöre ait diğer parametrelerle (Cinsiyet, VKİ, HgA1c, MTP ve renal rezistivite indeksi) alıcılardaki 1. yıl renal fonksiyonlar açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Sonuç olarak donöre ait operasyon öncesi değerlendirmelerde donör yaşının ve operasyon sonrası donör GFH değerlerinin böbrek nakli alıcılarında ileri dönem renal fonksiyonlar üzerine etkileri olduğunu tespit ettik. Sanılanın aksine HLA uyum yüzdesinin renal fonksiyonlar üzerine etkisi yoktu. Özetle bu bulgular ışığında donör adaylarının değerlendirmelerinde başarılı nakiller için donör adaylarının yaşının ve rutin incelemelerde saptanamayan renal rezerv azlığının daha dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Renal transplantasyon, donör, organ surveyi, mortalite sebepleri,



### III. ABSTRACT

**BULUN HS, Analysis of the Effect of Donor-Related Factors on Organ and Patient Survival in Renal Transplantation Patients with High Postoperative Donor Creatinine, Department of Internal Medicine, Gaziantep University, Thesis of Specialization in Medicine, Gaziantep, 2023.**

**Purpose:** Chronic Kidney Disease (CKD) ranks among the prevalent diseases worldwide, causing significant morbidity and mortality while imposing a burden on national economies. CKD is irreversible, necessitating renal replacement therapies after the development of end-stage renal failure. Renal transplantation stands as the only curative treatment among these modalities. In our study, we aimed to investigate the impact of donor-related factors on the survey of the transplanted kidney in the recipient for renal transplantation.

**Materials and Methods:** Data from 344 transplants performed between January 1, 2018, and June 15, 2022, at the Gaziantep University Medical Faculty Hospital Organ Transplantation Center were retrospectively reviewed for this study, and 232 patients meeting the study criteria were included. Donors' demographic data, body mass index (BMI), pre-transplant HgA1c, glomerular filtration rate (GFR), micrototal protein (MTP), renal resistive index, and postoperative GFR evaluations, along with recipients' kidney function results at 1 year, were extracted from the hospital automation system and patient records for all included donors.

**Results:** The donors included in the study were divided into two groups based on the recipients' serum creatinine levels during the first year of follow-up (Group 1 (n=154): recipients with serum creatinine levels at or below 1,4 mg/dl, Group 2 (n=78): recipients with serum creatinine levels above 1,4 mg/dl at the 1-year mark). In Group 1, the average donor age (Mean±SD: 47,76 ±13,79) was lower than that in Group 2 (Mean±SD: 56,2 ±11,10) (p=0.007). In other words, recipients with higher average donor ages had higher serum creatinine levels at 1 year, indicating lower renal survival.

Regarding HLA compatibility, the average HLA compatibility percentage was 45,48 ±28,54 in Group 1, while it was 62,23 ±22,59 in Group 2 (p=0.007). Contrary to expectations, a statistically significant difference in HLA compatibility was observed between the groups, with higher HLA compatibility associated with poorer renal survival.

While there was no difference between the groups in terms of donors' preoperative serum creatinine and GFR values, the average serum creatinine levels at postoperative discharge were higher in Group 2 (Group 2 vs. Group 1; 1,15 ±0,36 vs. 1,09 ±0,24) (p=0.044), and the average GFR values were lower in Group 2 (Group 2 vs. Group 1; 68,47 ±7,61 vs. 78,32 ±3,84) (p=0.026).

Recipients of donors with lower average GFR at postoperative discharge had worse renal function at 1 year. No significant relationship was found between other donor-

related parameters (gender, BMI, HgA1c, MTP, and renal resistive index) and renal function at 1 year in recipients.

**Conclusion:** In conclusion, our preoperative evaluations of donors revealed that donor age and postoperative donor GFR values have significant effects on the long-term renal function in kidney transplant recipients. Contrary to popular belief, the percentage of HLA compatibility had no effect on renal function. In light of these findings, the age of donor candidates and the careful assessment of undetectable renal reserve in routine examinations are crucial for successful transplants.

**Keywords:** Renal transplantation, donor, organ survey, causes of mortality



## IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	iii
II. ÖZET .....	iv
III. ABSTRACT .....	vi
IV. İÇİNDEKİLER .....	viii
V. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
VI. ŞEKİLLER.....	xii
VII. TABLOLAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	3
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Etyolojisi.....	3
2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri.....	3
2.4. Türkiyede Kronik Böbrek Hastalığı .....	3
2.5. Kronik Böbrek Hastalığının Sistemik Etkileri .....	4
2.5.1. Hipervolemi .....	4
2.5.2. Hiperkalemi .....	4
2.5.3. Metabolik Asidoz .....	4
2.5.4. Mineral ve Kemik Bozuklukları (MBD) .....	5
2.5.5. Hipertansyon.....	5
2.5.6. Anemi .....	5
2.5.7. Dislipidemi .....	5
2.5.8. Yetersiz Beslenme .....	6
2.5.9. Üremik Kanama.....	6
2.5.10. Perikardit .....	6
2.6. Renal Replasman Tedavileri.....	6
2.6.1. Renal Replasman Tedavi Seçimi .....	7

2.6.2. Renal transplantasyon.....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1 Çalışma Protokolü .....	16
3.2. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri .....	16
3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	16
3.4. Etik Kurul Onayı .....	16
3.5. İstatistiksel Yöntem .....	17
4. BULGULAR .....	18
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	33
7. KAYNAKLAR.....	35
8. EKLER.....	41
8.1. İntihal Raporu.....	41
8.2. Özgeçmiş .....	42

## V. SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE/ARB:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/Anjiyotensin reseptör blokörü
APD:	Aletli Periton Diyalizi
ATG:	Anti Timosit Globulin
BUN:	Kan Üre azot
CBC:	Tam Kan Sayımı
CST:	Canada Transplantasyon Derneği
DM:	Diyabetes Mellitus
DSA:	Donör Spesifik Antikor
PRA:	Panel Reaktif Antikor
ESKD:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
EPO:	Eritropoetin
FM:	Fizik Muayene
GFH:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GN:	Glomerülo nefrit
H:	Hidrojen
HCO <sub>3</sub> :	Bikarbonat
HD:	Hemodiyaliz
HLA:	Human Lenfosit Antijen
HT:	Hipertansiyon
IVH:	İntravasküler Hacim
İYE:	İdrar Yolu Enfeksiyonu
K:	Potasyum
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY:	Kronik Böbrek Yetmezliği
KCFT:	Karaciğer Fonksiyon Testleri
KC-S:	Karaciğer Sirozu
KDIGO:	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KMP:	Kardiyomyopati
KVH:	Kardiyovasküler Hastalıklar
MBD:	Mineral ve Kemik Bozuklukları

MFI:	Ortalama Floresan Yoęunluęu
MGUS:	Monoklonal Gamopati
MM:	Orta Moleköl Ağırlığı
MI:	Myokard İnfarktüsü
MMF:	Miofenolat Mofetil
MW:	Düşük Moleköl Ağırlığı
Na:	Sodyum
NO:	Nitrik Oksit
PD:	Periton Diyalizi
PÜ:	Peptik Ülser
PTH:	Paratiroid Hormon
RT:	Renal Transplantasyon
RRT:	Renal Replasman Tedavileri
RAS:	Renin Anjiotensin Sistemi
SAPD:	Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SDBH:	Son Dönem Böbrek Hastalığı
TBC:	Tüberküloz
TİT:	Tam İdrar Tetkiki
TND:	Türk Nefroloji Derneği
TMP:	Trans Membran Basınç
VUR:	Vezikoüreteral Reflü

## VI. ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Her iki grubun ortalama yaşları .....	19
Őekil 4.2. Her iki grupta HLA uyum yűzdesi.....	22
Őekil 4.3. Her iki grupta postop taburcu olurken donűr serum kreatinin deęerleri (mg/dl).....	24
Őekil 4.4. Her iki grupta postop taburcu olurken donűr GFH deęerleri (ml/dak) .....	25



## VII. TABLOLAR

Tablo 2.1. 2020 yılı içinde böbrek transplantasyonu yapılan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı .....	9
Tablo 2.2. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Polikliniğinde komplikasyonsuz bir seyir gösteren hastaların kontrol aralıkları.....	12
Tablo 4.1.a Donörlerin cinsiyet dağılımı .....	18
Tablo 4.2. b Donörlerin ortalama yaş dağılımı .....	18
Tablo 4.3. aAlıcıların cinsiyet dağılımı.....	19
Tablo 4.4.b Alıcıların ortalama yaş dağılımı.....	20
Tablo 4.5. aAlıcıların kronik böbrek hastalığı etyolojisi grup 1 .....	20
Tablo 4.6.b Alıcıların kronik böbrek hastalığı etyolojisi grup2 .....	21
Tablo 4.7. Her iki grupta donörlerin ortalama VKİ, HLA uyum yüzdesi, biyokimyasal verileri ve renal rezistivite indeksinin karşılaştırılması .....	23

## 1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek hasarının en az 3 ay süren, irreversibl nefron kaybı ile karakterize, Glomerüler Filtrasyon Hızı'nın (GFR) 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altına düşmesiyle böbreğin görevlerini yerine getiremediği, yaşam kalitesinin düştüğü ve mortalitelerin arttığı sağlık problemleridir (1). KDIGO klavuzunda kronik böbrek hastalığı evrelemesi GFR ve albüminüri göz önünde bulundurularak iki şekilde sınıflandırılmaktadır (2). Kronik böbrek hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önemli sağlık problemlerinin başında gelmektedir (3). Güncel veriler ışığında dünyada 1,5 milyon kişi RRT (hemodiyaliz, periton diyalizi veya renal transplantasyon) ile yaşamlarını devam ettirebilmektedir. İstatistiki verilere dayanarak önümüzdeki 10 yılda hasta sayısının yaklaşık 2 katına çıkacağı tahmin edilmekte, renal transplantasyon ve diyaliz işlemi için öngörülen maliyet ise 10 yıl içinde 1 trilyon ABD Doları civarındadır (4).

2017'de yapılan çalışmalar neticesinde, ülkemizde renal replasman ihtiyacı (RRT) olan son dönem renal hastalık nokta prevalansı (çocuk hastalar dahil/ tüm yaş gruplarında) milyon nüfus başına 956,7 olarak tespit edilmiştir. RRT insidansı ise milyon nüfus başına 146,5 olarak belirlenmiştir. Kronik böbrek hastalığı tek başına ciddi mali problemlere ve mortalite/morbiditeye sebep olmasının yanında, sekonder olarak anemi, hipertansyon, KAH, osteoporoz gibi birçok hastalığa sebep olabilir, bu hastalarda mortalite riskinin on kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Renal transplantasyon, RRT içinde küratif olan tek tedavidir. Ancak renal transplantasyon başarısı alıcıya ait faktörler, vericiye ait faktörler ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Yaş, ek hastalıklar, akrabalık düzeyi, HLA'lar arası uyum, alıcının vücut kitle indexi, son dönem böbrek yetmezliğine sebep olan hastalıklar, renal nakil öncesi aldığı medikal tedaviler, hastanın nakil öncesi diyaliz tedavisi alıp almadığı, canlı veya kadavradan nakil gibi birçok değişken başarıyı etkilemektedir.

Aşağıda ayrıntılı olarak bahsedildiği gibi son dönem böbrek yetmezliğinde gerek yaşam kalitesi gerekse de renal sağkalım açısından en etkin renal replasman tedavisi böbrek naklidir. Böbrek naklinde uzun dönem renal sağkalımı etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar, alıcı ile ilgili faktörler (primer hastalık, hasta yaşı,

komorbid durumlar ve sosyokültürel faktörler), tedavi ile ilgili faktörler (immünsüpresif tedavi, komorbid hastalıkların yönetimi ve tedavi ile ilişkili enfeksiyonlar) ve donörle ilgili faktörler (yaş, komorbid durumlar ve asemptomatik renal rezerv düşüklüğü) olarak özetlenebilir. Donörle ilgili faktörlerin önemi birçok çalışmada vurgulanmakla birlikte preop sorun gibi gözükmeyen veya asemptomatik bazı faktörlerin postop önemli klinik sonuçlarının olabileceği ve de daha önemlisi renal sağkalım üzerine olumsuz etkilerini olacağı açıktır. Böbrek nakli pratiğinde sıklıkla kullanılan bir terim olan marginal donör kavramı, donörde bazı olumsuz faktörler bilinmesine rağmen donör kaynağının az olması sebebi ile başlangıçta kabullenilerek yapılan nakiller anlamına gelmektedir. Marginal donörden yapılan nakillerde ise renal sağkalım açısından olumsuzluklar birçok çalışmada gösterilmiştir.

Böbrek nakli pratiğinde marginal donörden nakil yapılmasa bile donör ile ilgili asemptomatik bazı anormalliklerin ilerideki renal sağkalım açısından olumsuzluk oluşturacağı açıktır. Bu sebeple başarı bir nakilin miheng taşı iyi donör seçimidir. Donör seçimi açısından genel bilgiler bölümünde ayrıntılı olarak anlatılan faktörler bütün nakil merkezlerinde rutin taramalardan geçirilmekte ve en uygun donör seçimi yapılmaktadır. Ancak rutin incelemeler sırasında donör seçimi açısından asemptomatik görülen bazı anormalliklerin donör nefrektomi sonrasında semptomatik olabileceği ve de bunun da alıcıda transplanta böbreğin uzun dönem renal sağkalımında etkili olabileceği de göz ardı edilmemelidir. Donör nefrektomi sonrası ılımlı derece geçici kreatinin yüksekliği azımsanmayacak sıklıkla klinik pratikte görülmekte ve de bunun hem donörün hem de alıcının uzun dönem renal fonksiyonları üzerine etkisi olup olmadığı ile ilgili literatürde veri birikimi yoktur. Biz bu çalışmamızda ünitemizde nakil olan hastalarda 1. yılın sonunda serum kreatinin düzeyi 1,4 gr/dl üzerinde olan hastalarla 1,4 mg/dl ve altında olan iki hasta grubunda postop donör kreatinin ve de GFH değerlerinin alıcı böbrek fonksiyonlarının 1. yılındaki değerlerine bir etkisini araştırmak özelinde donörle ilgili diğer bazı faktörlerin etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda renal transplantasyon sonrası özellikle vericiye ait faktörlerin hasta ve organ surveyi üzerine etkilerini belirlemeyi hedefledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

KBH (Kronik böbrek hastalığı), nedeni ne olursa olsun üç ay ve daha uzun bir süre zarfında böbrek hasarı ve/veya azalmış böbrek fonksiyonu olarak tanımlanmaktadır (5). KBH tanımımda düşük GFH (GFH<60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>.olması) olmasının yanında, albuminüri, idrar sediment anormalliklerinin olması, tübüler anomaliler, histolojik patolojiler, görüntülemeyle elde edilmiş normalden küçük böbrek boyutları gibi böbrek hasarı belirteçlerinin gösterilmeside gerekmektedir.

Ülkemizde Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması CREDİT'e göre genel erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı % 15,7 olarak tespit edilmiştir (6). CREDİT çalışmasına göre ülkemizde yaşayan her 6-7 yetişkin insandan birinde farklı evrelerde KBH olduğu sonucu çıkarılabilir.

### 2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi

KBH etiyojisine bakıldığında DM ve HT en sık sebeplerin başında gelmektedir. Ancak HT'nun KBH etiyojisinde yer almasının yanında KBH sonucunda da ortaya çıkabilmesi dikkat edilmesi gereken önemli bir husustur. Bunun yanında birçok neden KBH sebep olabilmektedir.

### 2.3.Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

**Evre 1:** GFR henüz ve asemptomatiktir 90 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>

**Evre 2:** 60 ile 89 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> arasındadır

**Evre 3:** GFR 30 ile 59 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> arasındadır ve orta derecede bir azalma vardır

**Evre 4:** GFR ileri derecede azalmıştır, GFR.15-29 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> arasındadır

**Evre 5:** GFR 15'in altındadır, son dönem böbrek yetmezliği, renal replasman tedavilerine ihtiyaç vardır

### 2.4. Türkiyede Kronik Böbrek Hastalığı

Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre 2021 yılında ülkemizde RRT gerektiren son dönem böbrek hastalığının nokta prevalansı milyon nüfus başına 993,5 olarak tespit edilmiştir (bu sayıya çocuk hastalar dahildir). Yine TND verilerine göre 2021 yılında ülkemizde RRT insidansı milyon nüfus başına 149,5 olarak tespit edilmiştir (bu sayıya 18 yaş altı hastalar dahildir). prevelans uzun süreli takiplerde genel olarak artış eğiliminde iken 2020 yılına göre 2021 de bir miktar azalma tespit edilmiştir.

## 2.5. Kronik Böbrek Hastalığının Sistemik Etkileri

Kronik böbrek yetmezliği sürecindeki hastalarda GFR deki düşüş genel olarak kademeli şekilde ilerlemektedir. Bu sebep ile kronik böbrek hastalarındaki sistemik bulgular ileri evreye kadar saklanmış durumdadır. Fakat ileri böbrek yetmezliği ile metabolik asidoz, hiperpotasemi, hipervolemi, anemi, hipertansiyon ve mineral ve kemik bozukluklarını da (MBD'ler) içeren çeşitli belirti ve semptomlar görülür. Son dönem böbrek hastalığı, üremi olarak adlandırılan klinik semptomlara da sebep olmaktadır.

### 2.5.1. Hipervolemi

Kronik böbrek hastalarında genel olarak NA ve İVH (intravasküler hacim) ESKD seviyesine kadar korunmuş olmak ile beraber orta dereceli KBH sı olan hastalar ani su ve NA yüküne yanıt konusunda yetersiz kalıp yüklenme tehlikesi ile karşı karşıya kalabilmektedir. Bunun en önemli sebebi glomeruler filtrasyon, tubuler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyon arasındaki dengenin bozulmasıdır. Erken evre KBH hastaları sıvı kısıtlamasına ve diüretik tedavisine yeterli yanıt vermektedir. Yüklenme durumunda ise hastalarda ödem, hipertansiyon ve bunlara sekonder semptomlar ortaya çıkmaktadır. Deneysel çalışmalar sonucunda günlük alınan NA miktarının azaltılmasının, intraglomeruler basınçta düşüğe sebep olarak Kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmaya da yardımcı olabileceğini tespit edilmiştir (7). 2012 KDIGO kılavuzunda günlük NA alımının 2 gr olarak sınırlandırılması tavsiye edilmiştir (8).

### 2.5.2. Hiperkalemi

Potasyum atılımının fizyolojik sınırlarda tutma yeteneği, genel olarak son dönem böbrek yetmezliğine kadar korunmaktadır. Aldosteron sekresyonu yeterli olduğu ve distale akış bozulmadığı sürece KBH hastalarında fizyolojik potasyum seviyeleri korunmaktadır (9). Ancak oligüri, potasyumdan zengin diyet, doku yıkımının artması veya aldesteron seviyesinde düşüğe sebep olan ACE/ARB tedavileri hiperpotasemi için risk faktörüdür (10).

### 2.5.3. Metabolik Asidoz

Normal şartlar altında hidrojen atılımı, bikarbonat üretimi/geri emilimi ile vücuttaki asit baz dengesi sağlanır. Asiditenin arttığı durumlarda glutamin amonyağa çevrili, oluşan amonyak ise vücuttaki fazla H nin toplayıcısı olarak görev yapar.

KBH hastalarında amonyum yapılım ve atılımının bozulmasına ek olarak, bikarbonat emiliminin de bozulması sebebi ile asiditeye yatkınlık vardır (11,12).

#### **2.5.4. Mineral ve Kemik Bozuklukları (MBD)**

KBH da ortaya çıkan elektrolit bozukluklarından biri hiperfosfatemidir. Hiperfosfatemi sonucu PTH seviyeleri artar. eGFR >30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan KBH hastalarında genel olarak fosfor seviyeleri korunmuştur (13). Ancak GFR <30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> altında kalsiyum-fosfor-PTH dengesi bozulur ve hemen hemen bütün hastalarda kemik yapısında bozulmalar başlar (14). Osteitis fibroza, osteomalazi ve dinamik kemik hastalığı renal kemik hastalığının başlıca türleri arasındadır. KBH ilerledikçe PTH seviyeleri artmakta ve klinik olarak kemik hastalıkları aşikar hale gelmektedir. Kesin veri olmamakta birlikte kreatinin klirensi 40 ila 70 mL/dk olduğunda PTH seviyelerinin artmaya başladığını düşündürmektedir (15,16).

#### **2.5.5. Hipertansyon**

Hipertansyon KBH bir sebebi olabileceği gibi sonucu da olmak ile birlikte hastaların yaklaşık olarak % 80 ila % 85'i hipertansif seyretmektedir (17). GFR düzeylerinde düşük arttıkça hipertansiyonun şiddetide artmaktadır (18).

#### **2.5.6. Anemi**

2012 KDIGO kılavuzlarına göre, KBH hastalarında anemi tanısı, Hb düzeyi erkek hastalarda 13 g/dL'nin altında, kadın hastalarda 12 g/dL'nin altında olduğunda konulmaktadır (19). Anemi tipik olarak normositer ve normokromdur. Aneminin esas nedeni eritropoetin (EPO) üretiminin azalması ve azalmış eritrosit yaşam süresidir (20). Anemi, renal replasman tedavisi almayan birçok KBH hastasında görülür ve özellikle GFH <30 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup> 'ye gerilediğinde sıklıkta artış gözlemlenir (19,21).

#### **2.5.7. Dislipidemi**

Anormal lipid metabolizması KBH hastalarında sık görülen bir problemlerin başında gelir. Birincil bulgu, genel olarak toplam kolesterol konsantrasyonunun normal olması (belki de bazı hastalarda yetersiz beslenme nedeni ile) ve trigliserit yüksekliğidir. KBH'li hastalarındaki, trigliserid yüksekliğinin derecesi tek başına koroner komplikasyon riskini artırmak için yeterli olmayabilir, ancak SDBH'da yaygın olarak görülen hızlanmış ateroskleroza diğer faktörlerle beraber katkıda bulunabilmektedir. Geçmişteki bazı çalışmalar statinler ile lipid seviyesinin

düşürmenin proteinüriyi azaltabileceğini ve buna sekonder olarak böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatabileceğini savunsada, sonraki daha büyük çaplı çalışmaların böbrek sonuçları üzerinde hiçbir yararlı etkisi bulunamamıştır (22,23).

### **2.5.8. Yetersiz Beslenme**

Normale göre gıda alımı azlığı (ana neden olarak anoreksiya), bağırsak emilim azlığı, metabolik asidoz ve sindirimi nedeniyle SDBY olan hastalarda beslenme yetersizliği yaygın bir problemdir (24,25). Birçok çalışmada kötü beslenmenin mortalite ile yakın ilişkisi olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle son dönem böbrek yetmezliği hastalarında beslenmeye özellikle özen gösterilmelidir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların diyeti günlük yaklaşık 30-35 kcal/kg civarında olmalıdır (26).

### **2.5.9. Üremik Kanama**

KBH olan hastalarında artmış kanama eğilimi mevcuttur. Bu öncelikle trombosit fonksiyonunun bozulmasına bağlı uzamış kanama süresi ile ilişkilidir.

### **2.5.10. Perikardit**

Yakın takip, erken tanı ve tedavideki ilerlemeler, son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda perikardit görülme sıklığını azaltmıştır, fakat bu sorun hala önemli morbidite nedeni olmak ile birlikte nadiren mortalite ile de ilişkilidir.

## **2.6. Renal Replasman Tedavileri**

KBH sürecinde ve yakın takipte olan hastalar, ESKD gelişmeden önce renal replasman tedavileri hakkında bilgi verilmelidir. Tedaviler seçenekleri belirlenmeli ve bunların pozitif-negatif yönleri hasta ile paylaşılmalıdır. Son dönem böbrek hastalığının (ESKD) teşhisi ile diyaliz kararı arasında geçen süre kişi için yetersizse, kişinin yaşam boyu renal replasman tedavisi ihtiyacını psikolojik olarak kabullenmesi zorlaşmaktadır. KBH, etiyojisindeki hastalıkların klinik seyrindeki farklılıklar (özellikle kişiler arasında) ve ilerleyici böbrek hastalığının kendi seyrinin çeşitli tedavi edici müdahaleler ile değiştirilebileceğinin kabul edilmesi nedeniyle farklı hızlarda ilerler. Sonuçta, bir hastanın böbrek nakli veya diyaliz gereksinimi belirsizdir. Ek olarak, bazı hastalar, hayati tehlikelere kadar replasman tedavisini redde bilirken, bazıları ise ciddi komplikasyonlarından kaçınmak için erken tedaviye başlamayı seçerler.

### 2.6.1. Renal Replasman Tedavi Seçimi

RRT endikasyonu tıbbi olarak oluştuktan sonra, hastaya HD (hemodiyaliz) PD (periton diyalizini) (aralıklı veya sürekli modaliteler) avantaj ve dezavantajlarını düşünmesi önerilmelidir. Ayrıca renal transplantasyon (canlı veya kadaverik donör) seçeneği hakkında ayrıntılı bilgi verilmeli ve tek küratif tedavinin transplantasyon olduğu vurgulanmalıdır (27,28). Renal replasman tedavilerini almak istemeyen veya alamayan hastalar ise konservatif tedavi yaklaşımları açısından değerlendirilebilir. KDOQI 2015 kılavuzları, glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olduğu tahmin edilen hastaların bu açıdan değerlendirilmesi gerektiğini önermektedir (29). Renal replasman tedavileri içinde renal transplantasyon, ESKD için öncelikli tedavi seçeneğidir. Başarılı bir renal transplantasyon, idame diyaliz ile karşılaştırıldığında hastaların çoğunun yaşam kalitesini arttığı, mortalite ve morbiditenin azaldığı görülmüştür. Erken transplantasyonun kolaylaştırılması ve teşviki amacı ile 2008 Ulusal Böbrek Vakfı (NKF)-KDOQI konferansı erken eğitim verilmesi ve erken dönemde bir nakil merkezine sevk ve potansiyel canlı vericilerin tanımlanmasını önerdi. Renal transplantasyon küratif yegane tedavi seçeneği olmasının yanında, bu prosedüre ve sonrasında gerekli ilaçlara mutlak ve/veya kısmi kontrendikasyonlar sebebi ile, tüm hastalar renal transplantasyon için uygun değildir. Hasta transplantasyon için uygun ve uygun donörde mevcut ise transplantasyonun preempif aşamada yapılması survey açısından daha üstündür (30).

#### 2.6.1.1. Hemofiltrasyon ve Hemodiyafiltrasyon

Aralıklı olarak yapılan hemofiltrasyon ve hemodiyafiltrasyon, konveksiyon yardımı ile daha büyük (MW) üremik toksinlerin büyük ölçüde uzaklaştırıldığı iki ana kronik renal replasman tedavi yöntemidir.

**2.6.1.1.a. Hemofiltrasyon:** Hemofiltrasyonla fazla sıvı, diyaliz cihazı tarafından artırılmış trans membran basınç (TMP) yoluyla çıkarılır.

**2.6.1.1.b. Hemodiyafiltrasyon:** Hemodiyafiltrasyon, hemodiyaliz ve hemofiltrasyonun bir kombinasyonu olarak değerlendirilebilir. Bu sayede hemofiltrasyonun gelişmiş orta molekül ağırlıklı moleküllerin (MM) klirensinden yararlanır, difüzyif bir bileşen ekleyerek küçük çözünenlerin daha iyi temizlenmesini sağlar.

### 2.6.1.2. Periton Diyalizi

Renal replasman tedavilerinin bir diğeri yolu periton diyalizidir (PD). Membran olarak hastanın kendi periton zarı kullanılır. Periton kapiller kan ve PD solüsyonu arasında sıvı ve glukoza, üre, elektrolitler ve diğeri üremik toksinlerin değışimi gerçekleşir. Farklı yoğunluk ve içerikteki PD solüsyonları, PD kateteri aracılığı ile periton boşluğuna verilir (31). Ortalama olarak bir erişkinde periton yüzey alanı yaklaşık olarak 1-1,3 m<sup>2</sup> kadardır (32).

Periton diyalizi (PD) temelde kendi içinde ikiye ayrılır. Bunlardan ilki sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD), ikincisi ise aletli Periton Diyalizi (APD). SAPD'de makine kullanılmadan, günlük 3 ila 4 değışim manuel olarak yapılır. Hasta yaklaşık 6 saatte bir periton boşluğundaki özel solüsyonu boşaltır ve yerine yeni solüsyonu doldurur. APD'de makine yardımı ile çoklu ve kısa süreli dolular şeklinde yapılır. Hasta APD makinesine hastadan hastaya değışmekle beraber ortalama 8-12 saat bağı kalır. Periton diyalizi hemodiyaliz ile karşılaştırıldığında üre kreatin klirensi ancak ¼ ile ½ oranındadır (33).

### 2.6.1.3. Renal Transplantasyon

Renal transplantasyon, renal replasman tedavileri içinde son dönem böbrek hastalığı (ESKD) olan seçilmiş hastalarda tercih edilen ve kür sağlayan olan tek tedavidir. Renal transplantasyon, diğeri renal replasman seçenekleri ile karşılaştırıldığında hastaların yaşam kalitesini artırır, mortaliteyi azaltır (34,35). Hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) hastaları karşılaştırıldığında, nakil sonrası hayatta kalma oranları benzerdir (36). Böbrek nakli hastalar için daha iyi yaşam kalitesi sağlanması, surveyi uzatmasının yanında maliyetinin de diğeri replasman seçeneklerine göre daha düşük olması nedeni seçkin olan tedavi yöntemidir.

Glomerüler filtrasyon hızı 30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> altında olan ve renal transplantasyon açısından herhangi bir kontrendike durum olmayan hastalar nakil merkezine yönlendirilmelidir (37). Ancak nakil operasyonu açısından optimal zamanlama konusunda görüş birliği sağlanamamıştır. Nakil adayları, renal fonksiyonu, eşik bir klirens düzeyinin altında irreversible olarak bozulana kadar transplantasyon için aceleci davranılmamalıdır, nakil için eşik seviye belirsizliğini koruyor. Yüksek GFR hızında yapılan nakillerin daha düşük GFR değerlerinde yapılan nakillere üstünlüğü gösterilememiştir (38). 2005 Kanada Transplantasyon

Derneği (CST) konsensüs kılavuzları, glomerüler filtrasyon hızı <20 mL/dk olmadıkça nakil yapılması gerektiğini savunmuştur. Ayrıca bu GFR düşüklüğünün 6 ila 12 ay gibi bir süre boyunca izlenmesini, ilerleyici olduğunun ve geri dönüşü olmayan kalıcı bir bozulma olduğunun gösterilmesi gerektiğini vurgulamıştır (39).

## 2.6.2. Renal transplantasyon

### 2.6.2.1. Renal Transplantasyon Tarihçesi

Tarihte ilk kadavradan nakil operasyonu 1933 yılında Rusya’da gerçekleştirilmiştir. 1954’te Paris ve Boston’da tek yumurta ikizleri arasında ise ilk başarılı nakil yapılmıştır (40). Ülkemizde ise ilk böbrek nakli İstanbul Tıp Fakültesi’nde 1968 yılında yapılmasına karşılık ilk başarılı böbrek nakli de Ankara’da 1975 yılında gerçekleştirilmiştir (41).

### 2.6.2.2. Türkiye’de Renal Transplantasyon

Ülkemizde birçok Avrupa ülkesinden önce organ nakli kanunu çıkarılmıştır (42). Tüm Türkiye’de yaklaşık 75 organ nakli merkezi mevcut. Gaziantep Üniversitesi tıp fakültesi Hastanesi’nde yer alan organ nakli merkezi, ülkemizdeki ilk beş merkez arasındadır. Renal transplantasyon yapılan hasta sayısı 2004-2018 arasında 4 kat artmıştır. Fakat, 2019 – 2020 yıllarında covid pandemisi sebebi ile böbrek naklinde belirgin azalma mevcuttur.. 2020 yılında böbrek nakli yapılan hastaların cinsiyete ve yaşa göre dağılımı tablo 2.2. de gösterilmektedir.

**Tablo 2.1.** 2020 yılı içinde böbrek transplantasyonu yapılan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş / Age	Erkek / Male		Kadın / Female		Toplam / Total	
	n	%	n	%	n	%
0-19	97	3.88	73	2.92	170	6.80
20-44	743	29.73	397	15.89	1.140	45.62
45-64	711	28.45	332	13.29	1.043	41.74
65-74	85	3.40	52	2.08	137	5.48
≥75	8	0.32	1	0.04	9	0.36
<b>Toplam / Total</b>	<b>1.644</b>	<b>65.79</b>	<b>855</b>	<b>34.21</b>	<b>2.499</b>	<b>100.00</b>

### 2.6.2.3 Renal Transplantasyona Hazırlık

Değerlendirme başlamadan önce tüm potansiyel nakil adayları ‘hasta eğitimi’ toplantısına katılmaya teşvik edilir. Toplantıda hastalar, cerrahi ve tıbbi riskler, operasyon sonrası erken dönemde sıkı poliklinik kontrol ihtiyacı, immünsüpresif tedavilerin muhtemel yan etkileri ve immünsüpresif tedaviye devamlılığın önemi

hakkında bilgilendirilmelidir (43). Alıcı adayının ilk değerlendirmesi, ayrıntılı anamnez ve detaylı bir fizik muayene (FM), adayın fonksiyonel ve psikososyal değerlendirmesi, görüntüleme ve laboratuvar testlerinden oluşur. Buradaki amaç, nakil sonrası aday mortalitesini etkileyebilecek risk faktörlerinin tespit edilmesidir. Mortalitenin yanı sıra bu değerlendirme transplantasyonun teknik olarak uygunluğunun belirlenmesi ve nakil sonrası immünosupresyon tedaviye rehberlik edebilir. sağkalımı kısaltan komorbiditeler bir adayı transplantasyonun sağladığı mutlak yarardaki azalma nedeniyle nakil için uygunsuz hale getirebilir (44).

### **2.6.2.3.a Nakil Adaylarının İlk Değerlendirmesi**

Öykü ve fizik muayene: İlk değerlendirme, detaylı bir tıbbi ve cerrahi anamnez ile başlar (45,46).

-KBH'a sebep olan etiyolojik neden ve nakil yapılan böbrekte nedenin nüksetme riski.

-Genetik veya ailesel böbrek hastalığı öyküsü,

-Maligniteler

-Aktif enfeksiyon varlığı, aşılama ları, Diabetes mellitus (DM)

-Pulmoner hipertansiyon, ve benzeri pulmoner hastalık öyküsü varlığı.

-Mesane fonksiyon bozukluk ları

-Miksiyon sorun ları, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE),

-Vezikoureteral reflü varlığı veya piyelonefrit

-Depresyon veya anksiyete varlığı ve bipolar bozukluğu da içeren psikiyatrik bozukluk ların varlığı

-Önceki operasyon geçmişi öyküsü, özellikle abdominal olanlar

-Serebrovasküler, Kardiyovasküler veya periferik vasküler hastalıklara ait öykü

-Peptik ülser (PÜ) varlığı,

-Kolon hastalıkları, kronik karaciğer hastalığı varlığı veya kolelitiazis öyküsü.

-Arteriyel/venöz tromboz, tekrarlayan düşük, lupus veya önceden açıklanamayan greft trombozu öyküsü

-Fistül veya hemodiyaliz greft trombozu varlığı

-Potansiyel duyarlılaşma riskleri (önceki nakil/gebelik gibi) ve Transfüzyon öyküsü

-Tekrarlayan transplantasyon adaylarında, önceki transplantasyon greft kaybının nedeni, ilaç uyumu ve önceki transplant komplikasyonları.

-Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS)

Laboratuvar testleri: transplantasyon öncesi temel laboratuvar tetkikleri:

-Tam kan sayımı (CBC), karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), kan üre azotu (BUN), albümin, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, kreatinin, protrombin zamanı, kısmi tromboplastin zamanı, hemogloblin A1c (diyabetik hastalar için) ve paratiroid hormon (PTH) seviyesi.

-İdrarı olan hastalarda idrar tetkiki (TİT) ve idrar kültürü

-Doğurgan olan kadınlar için gebelik testi. Alıcı adayının hamile olduğu tespit edilirse, transplantasyon çoğunlukla ertelenir.

-Kızamıkçık, kızamık ve Kabakulak, suçiçeği için serolojik tetkikler. Bağışıklığı olmayan hastalarda aşılama yapılır (Aşılama için engel bir durum yok ise).

-HIV, Hepatit B virusu, Hepatit C virusu için eliza testleri.

-Endemik bölgelerden gelen hastalarda kimi merkezler Chagas, toksoplazmoz, histoplazmoz ve koksidiyidomikoz titrelerini de ölçer

-Özel ve farklı durumlara göre ileri tetkik istenebilir.

#### **2.6.2.3.b. Donörün Değerlendirilmesi**

Donör adayı olmak isteyen birey yetkin olmalıdır. Aday herhangi bir baskı, zorlama altında olmamalı ve muhtemel risklerle ilgili bilgilendirilmiş olmalıdır. Transplantasyon cerrahisinden önce canlı donör, detaylı bir psikososyal ve tıbbi incelemeden geçmeli, ciddi bir bilgilendirilmiş onam sürecinden geçmeli, sürecin her aşamasında donör olmaktan vazgeçebileceğini bilmelidir (47). Alıcıya sağlanan faydalar, naklin risklerinden fazla olmalıdır (48). Nakil ve değerlendirme sırasında donör aday, transplantasyon alıcısı gibi bir hasta olarak kabul edilmeli, aynı oranda bakım ve koruma verici adayına da sağlanmalıdır. Donör olarak hazırlanan kişide böbreklerin değerlendirilmesi için şunlar göz önünde bulundurulmalıdır.

•Böbrek fonksiyonu (GFR) :Genel görüş kreatinin klirensinin >80ml/dl/1,73m<sup>2</sup>'nin üstünde olmasıdır

•Proteinüri: Genel görüş proteinürinin>300 mg/gün VE mikroalbuminürinin >30 mg/gün olmasının nakil için uygun olmadığıdır.

•Mikroskopik hematüri: Vericide hematüri varsa şu incelemeler yapılmalı ve herhangi bir patolojik durum saptanırsa verici olarak kabul edilmemelidir. (USG, BT anjio ve ürografi, sitoloji -24 saatlik idrarda ürik asit ve kalsiyum -Sistoskopi -böbrek biyopsisi)

•Böbrek anatomisi incelemeleri

### 2.6.2.3.c. Canlı Donör Olmak İçin Mutlak Kontraendikasyonlar (49,50)

- Adayın 18 yaşından küçük olması
- Alıcı ve donör arasında maddi bir ilişki olması
- Donör adayının kendi rızası olmaması
- Kontrolsüz hipertansiyon (HT)
- Diyabetes mellitus (DM)
- Kontrolsüz psikiyatrik hastalık
- Malignite varlığı
- Aktif enfeksiyon varlığı
- HIV (+) kişiler

### 2.6.4.4. Nakil Sonrası Takip ve İzlem

Greft sağkalımının uzaması ve hastaya üst düzey yaşam kalitesini sağlayabilmek için transplantasyondan hemen sonra poliklinik takip dönemi başlar. Bu farklı aralıklarla yaşam boyu sürer. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi organ nakli polikliniğinde komplikasyonsuz klinik seyir gösteren hastalar belirli zaman aralıklarında kontrole alınmaktadır (Tablo 2.5.). Herhangi bir komplikasyon durumunda takip araları sıklaştırılır ve gerekirse de hastaya servis yatışı yapılarak tetkik ve tedaviye başlanır.

**Tablo 2.2.** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Polikliniğinde komplikasyonsuz bir seyir gösteren hastaların kontrol aralıkları

İlk ayda	Haftada 1-2
2. ve 3. aylarda	15 günde 1
4. 5. 6. aylarda	Dört haftada 1
6. aydan sonra	İki ayda 1
1. Yıldan sonra	Üç ayda 1

#### 2.6.4.4.a. Fizik Muayene ve Kilo Takibi

Detaylı fizik muayene her poliklinik başvurusunda yapılmalıdır. Muayene sırasında kan basıncı ölçümü dikkatle değerlendirilmeli, idrar çıkışı sorgulanmalı ve

pretbial ödeme bakılmalıdır. Fizik muayene sistemik muayene şeklinde olmalıdır. Abdominal muayene sırasında greft bölgesinde üfürüm duyulursa renal arter stenoza açısından tetkik edilmelidir. Ek olarak, deri kanserleri açısından cilt muayenesi de gözardı edilmemelidir. Şüpheli bir lezyon fark edildiğinde dermatoloji bölümüne danışılmalıdır. Hiç problem olmasa da yılda 1 defa dermatolog tarafından cilt muayenesi yapılmalıdır. Hasta obez ise body mass indeksi (BMI) hesaplanmalıdır.

#### **2.6.4.4.b Kreatinin ve GFR**

Serum üre düzeyleri greft fonksiyonunu değerlendirmek için iyi bir kriter değildir. Çünkü birçok faktöre bağlı olarak böbrek nakil hastasında artmış katabolizma mevcuttur. Bu yüzden greft fonksiyonu serum kreatinin düzeyiyle takip edilir. Yine de serum kreatinin düzeyi kas kitlesi cinsiyet, yaş ve aşırı proteinli gıdaların alınması durumlarında farklılıklar göstereceği için serum kreatinin değişiklikleri renal değerlendirme için spesifik değildir. Nakil sonrası hastaların takibinde GFR tayini spesifik yöntemdir.

#### **2.6.4.4.c. Proteinüri**

Böbrek parankim hasar göstergelerinden biri de proteinürüdür. Nakil sonrasında proteinüri varlığı, graft sağkalımında azalma ve mortalite artışı ile ilişkilidir (51,52). Takipte tam idrar tetkiki ve idrarda spot mikrototal protein/kreatinin oranı ve lüzum halinde 24 saatlik idrarda mikrototal protein bakılması gerekmektedir.

#### **2.6.4.5. Böbrek Naklinde İmmünsüpresif Tedaviler**

Akut rejeksiyonu engellemek için hemen hemen bütün renal transplantasyon alıcılarına idame immünsüpresif tedavi verilir. Verilen immün süpresif miktarı ilk zamanlarda yüksek iken bu ihtiyaç zamana azalır. Azaltılan immün süpresyon düzeyi sayesinde malinite ve enfeksiyon riski de azalmaktadır. Verilecek immün süpresyon dozu üzerinde sağlanan bir fikir birliği yoktur. Glukokortikoidler (öncelikle oral prednizon), azatiyoprin, mikofenolat mofetil (MMF), sirolimus, everolimus, siklosporin, takrolimus, enterik kaplı mikofenolat sodyum (EC-MPS), ve belatacept başlıca immün süpresif ajanlardır (53,55). Genel olarak idame tedavi rejimleri, etki mekanizmasına göre farklı immünsüpresif ajanların bir kombinasyonu ile elde edilir. Bu sayede, etkinlik artırılırken, olası yan etkilerde minimuma indirilmeye çalışılır. Kullanılan sabit bir rejim yoktur. Tedavi rejimleri hastaya ve nakil merkezinin klinik

tecrübelerine göre değişiklikler gösterebilmektedir. Genelde birçok merkez bir kalsinörün inhibitörüyle (CNI) (takrolimus veya siklosporin), bir antimetaboliti (MMF, azatioprin, veya EC-MPS) ve birlikte prednizon olmak üzere üçlü immünsüpresif tedavi rejimi kullanır. Tercih edilen bu üçlü tedavi rejimi 2009 KDIGO klinik uygulama kılavuzlarıyla tutarlıdır (56). Bu tedavi stratejisi ile > % 90 allogreft sağkalımının ve < % 20 akut rejeksiyon oranlarını sağlanabildiği çalışmalar ile gösterilmiştir (57,60).

Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) inhibitörü ve belatacept genel olarak ilk tedavi rejimi olarak kullanılmaz. Malinite, toksisite vb herhangi bir kontredike durumlarda alternatif tedavi seçeneği olarak tercih edilir.

#### **a. Kalsinörün İnhibitörleri**

Bu grupta Siklosporin ve takrolimus molekülleri yer alır. Kalsinörün, fosfatlarına tutunduğu sitozolik proteinlerin çekirdeğe taşınmasını ve sitokin genlerinin ekspresyon artışını sağlar. Kalsinörün inhibitörleri immünsüpresif etkilerini hücre içi fosfataz kalsinörüne bağlanarak gösterirler. Bu iki molekül farklı proteinlere bağlanmalarına rağmen benzer etki gösterdikleri için aynı grup içine alınmıştır (61,62).

#### **b. Pürin Sentez İnhibitörleri**

Mikofenolat mofetil bir ön ilaçtır ve aktif metaboliti mikofenolik asittir (63). Pürin sentezinde inozin monofosfat dehidrogenazı inhibe eder ve lenfositler proliferasyonunu engeller. Gastrointestinal yan etkileri sık görülmektedir. % 33 oranında diyare görülür. Sıklıkla lenfositlere etki eder ama nadiren pansitopeni de görülebilir. 21 Azatioprin; hücre DNA'sı ile birleşerek pürin sentez inhibisyonu yapar ve RNA sentezini bozar. Gen replikasyonunun inhibe edilmesi ile T hücre aktivasyonunu olumsuz etkilenir (64). Azatioprin myeloid seriyi çoğunlukla inhibe eder ve bu sebepten hastalara yakın cbc takibi yapılmalıdır. Kolestaz, Pankreatit, Karaciğer fonksiyon testlerinin yüksekliği ve hepatit gibi yan etkiler de görülmektedir.

**c. 3 Kortikosteroidler:** Kortikosteroidler renal nakil sonrası kullanılan önemli ajanlardan biridir. Kortikosteroidler antiinflatuar, immünsüpresif ve lenfolitik etki gösterirler (65). Bizim Organ Nakli Merkezimizde nakil gününde 1000 mg İV metilprednizolon uygulanmaktadır. Operasyon sonrası 1. günde 500 mg,

sonrasında takip eden günlerde 250 mg – 150 mg – 100 mg – 80 mg – 60 mg – 40 mg – 20 mg şeklinde bir protokol takip edilir. Taburculukta 5 mg'lık oral prednizolon 1x4 şeklinde verilir ve takip eden kontrollerde doz azaltılarak takribi 10.ayda sabit doz olan 5mg prednizolona geçilir.

**d. mTOR İnhibitörleri:** Antifungal bir antibiyotik olan Rapamisin (Sirolimus) in immünsüpresif özelliği keşfedilmiştir. Everolimus rapamisin analogudur ve transplantasyonda kullanılan immünsüpresiflerdendir.

#### **2.6.4.6 Rejeksiyon Türleri**

##### **2.6.4.6.a Hiperakut Rejeksiyon**

Transplantasyon sonrası dakikalar içinde meydana gelen HLA ve ABO antijenlerine bağlı durumdur. Böbreğin perfüzyonunu takiben makroskopik siyanoz meydana gelir. Nakil böbreğin alınması gerekir. Cross-match tetkiklerin duyarlılığının artması ile nadiren meydana gelmektedir (66).

##### **2.6.4.6.b Akut Rejeksiyon**

Hücrel ve humoral olarak iki grupta incelenir. Günler, haftalar içerisinde meydana gelir. Aylar sonrasında subakut rejeksiyon gelişebilir. Serum kreatinin yükseldiği durumlarda akılda olmalıdır. Humoral rejeksiyonda böbrekte hassasiyet ve ateş olabilir. Tanıda altın standart böbrek biyopsisidir. Biyopsi sonucunda tubuler ve intertisyel yaygın lenfosit tutulum var ise hücrel, glomerulit, arteriolar nekroz, peritubuller kapillerit görülür ise humoral rejeksiyon düşünülür. Humoral rejeksiyonda plazmaferez, ritüksimab, bortezomib, ivig veya splenektomi seçeneklerinden uygun olana yönelirken hücrel rejeksiyonda IV pulse prednizolon 3-5 gün verilip cevap olmadığında anti-timosit globülin (ATG) 7-14 gün verilir. Genellikle kombinasyon tedaviler tercih edilir (67).

##### **2.6.4.6.c Kronik Rejeksiyon**

Transplantasyon sonrası dönemde, ilk yılda greft kaybının en önemli sebebi kronikrejeksiyondur (68). Aylar, yıllar içinde ortaya çıkar. T lenfosit veya Antikor ilişkili immün yanıtla oluşur. Yapılan biyopside tubuler atrofi, intertisyel fibrozis ve vaskuler duvarda incelmeler dikkati çeker. Tedavi akut rejeksiyon gibidir (66,67).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Çalışma Protokolü

Çalışmamızda 1 Ocak 2018-15 Haziran 2022 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezimizde yapılan 344 nakile dair bilgiler retrospektif olarak tarandı exitus alıcılar ve donörler,takipsiz hastalar çalışma dışı bırakılarak çalışma kriterlerine uygun 232 donör ve bunların alıcıları çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan tüm donörlerin demografik verileri, VKİ, HgA1c, nakil öncesi serum kreatinin, GFH (CKD-EPI), mikrototalprotein (MTP), renal rezistivite indeksi, postop taburcu olurken serum kreatinin ve GFH, alıcıların ise demografik verileri 1.yıl takipteki böbrek fonksiyon değerlendirmeleri hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından tarandı.

Hastaların GFH değerleri; hasta ırkına, yaşına, cinsiyetine ve serum kreatinin değerine ait verilerin girildiği bilgisayar destekli CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü ile hesaplandı.

Alıcıların 1. yıl serum kreatinin düzeyine göre donörler iki gruba ayrıldı (Grup 1; alıcı 1. yıl serum kreatininini  $\leq$  1,4 mg/dl olan hastalar ve Grup 2; alıcı 1. yıl serum kreatininini  $>$  1,4 mg/dl olan hastalar)

#### 3.2. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Klinik verilerinin ulaşılabilir olması
- tedavi takip verilerinin ulaşılabilir olması
- 18 yaş üstü olması
- 2018-2022 yılları arasında başvurmuş olması
- 1 yıl ve üzeri klinik takibi yapılmış hasta olması

#### 3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaş altı olma
- Donör ve alıcılardan verilere ulaşamayanlar
- Transplantasyon üzerinden 1 yıldan az geçmiş olması
- Transplantasyon üzerinden 1 yıl geçmesine rağmen kişinin takipten çıkması

#### 3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışmanın etik kurul onayı; Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05.04.2023 tarihinde 2023/89 nolu kararıyla onaylanmıştır.

### 3.5. İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Donörlerden ve alıcılardan elde edilen böbrek fonksiyonu değerlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup normal dağılıma uymadığı belirlenmiştir. Bu değişkenlerin kategorik değişkenlere göre karşılaştırılmasında iki grup içeren kategorik değişkenler için Mann-Whitney U testi, üç ve daha fazla grup içeren kategorik değişkenler için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Buna ek olarak sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Analizler SPSS 22.0 programı ile gerçekleştirilmiştir.  $p < 0,05$  anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

## 4. BULGULAR

Donörlerin 92 (% 39,79) tanesi kadın, 140 (% 60,21)'ü ise erkekti. Donörlerin yaş ortalaması  $51,8 \pm 13,19$  (medyan yaş 55) olarak tespit edildi.

İki grup arasında cinsiyet açısından bir fark saptanmadı. Donör yaşı ise grup 2'de anlamlı olarak daha yüksekti (grup 1 vs grup 2;  $47,76 \pm 13,79$  vs  $56,20 \pm 11,10$ ) ( $p=0,007$ ) (Şekil 4.1.) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1.a Donörlerin cinsiyet dağılımı

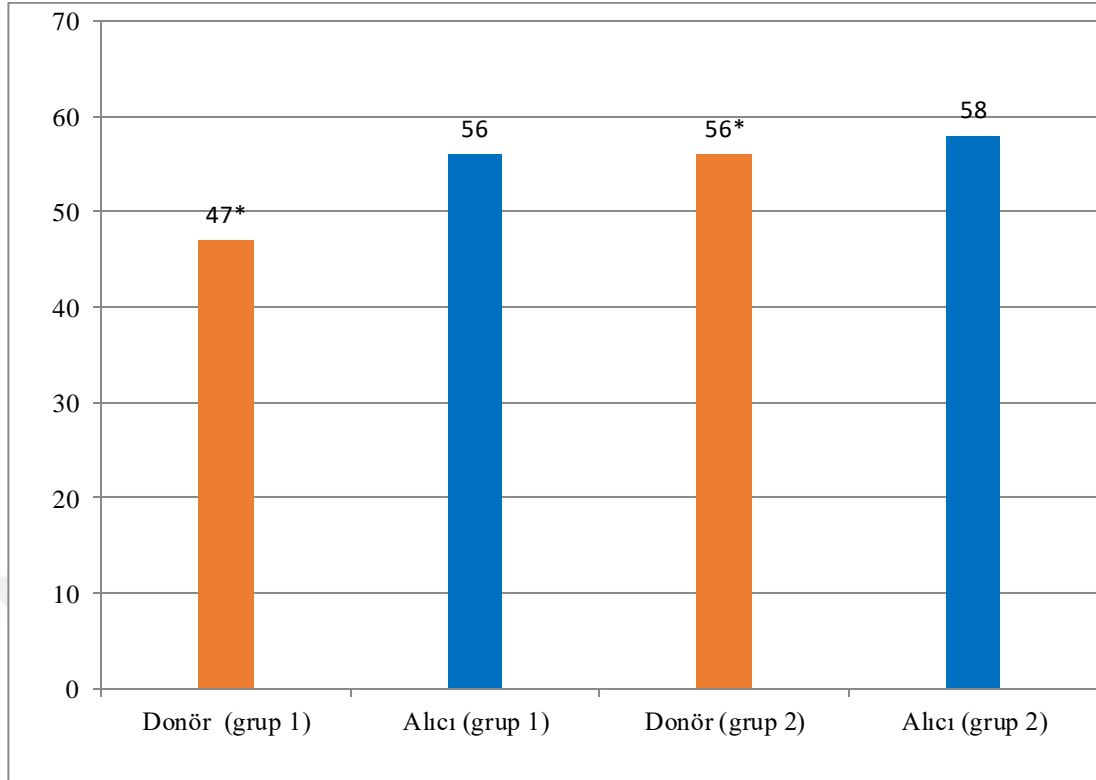
	Cinsiyet (K/E)
Tüm grup (n=232)	92/140 (% 39,79/% 60,21)
Grup 1 (alıcı 1. yıl serum kreatinini $\leq 1.4$ mg/dl, n=154)	60/94 (% 38,31/% 61,69)
Grup 2 (alıcı 1. yıl serum kreatinin $>1.4$ mg/dl, n=78)	32/46 (% 39,74/% 60,26)

\*; Donör yaşı grup 2'de anlamlı olarak daha yüksek ( $p=0,007$ )

Tablo 4.2. b Donörlerin ortalama yaş dağılımı

	Ortalama yaş
Tüm grup (n=232)	$50,02 \pm 13,19$
Grup 1 (alıcı 1. yıl serum kreatinini $\leq 1.4$ mg/dl, n=154)	$47,76 \pm 13,79^*$
Grup 2 (alıcı 1. yıl serum kreatinin $>1.4$ mg/dl, n=78)	$56,20 \pm 11,10^*$

\*; Donör yaşı grup 2'de anlamlı olarak daha yüksek ( $p=0,007$ )



Şekil 4.1. Her iki grubun ortalama yaşları

\*; Donör yaş ortalaması grup 2'de grup 1'den daha yüksekti (p=0,007)

Grup 1: alıcı 1. yıl serum kreatinin değeri  $\leq 1,4$  mg/dl, Grup 2: alıcı 1. yıl serum kreatinin değeri  $> 1,4$  mg/dl

Alıcıların cinsiyet ve yaş dağılımı tablo 4.2.'de gösterilmiştir. Alıcılarda cinsiyet ve yaş açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu

Tablo 4.3. aAlıcıların cinsiyet dağılımı

	Cinsiyet (K/E)
Tüm grup (n=232)	65/167(% 28,01/% 71,99)
Grup 1(alıcı 1. yıl serum kreatininini $\leq 1.4$ mg/dl, n=154)	43/111(% 27,92/% 72,08)
Grup 2(alıcı 1. yıl serum kreatinin $>1.4$ mg/dl, n=78)	22/56 (% 28,20/% 71,80)

Tablo 4.4.b Alıcıların ortalama yaş dağılımı

	Ortalama yaş
Tüm grup (n=232)	56,67 ± 10,96
Grup 1(alıcı 1. yıl serum kreatininini ≤1.4mg/dl, n=154)	56,24 ± 11,02
Grup 2(alıcı 1. yıl serum kreatininin >1.4 mg/dl, n=78)	58,02 ± 10,24

Alıcıların kronik böbrek hastalığı etiyolojileri tablo 4.3.'te gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalığı etiyolojileri açısından da her iki grupta bir fark saptanmadı (Tablo 4.3.).

Tablo 4.5. aAlıcıların kronik böbrek hastalığı etiyolojisi grup 1

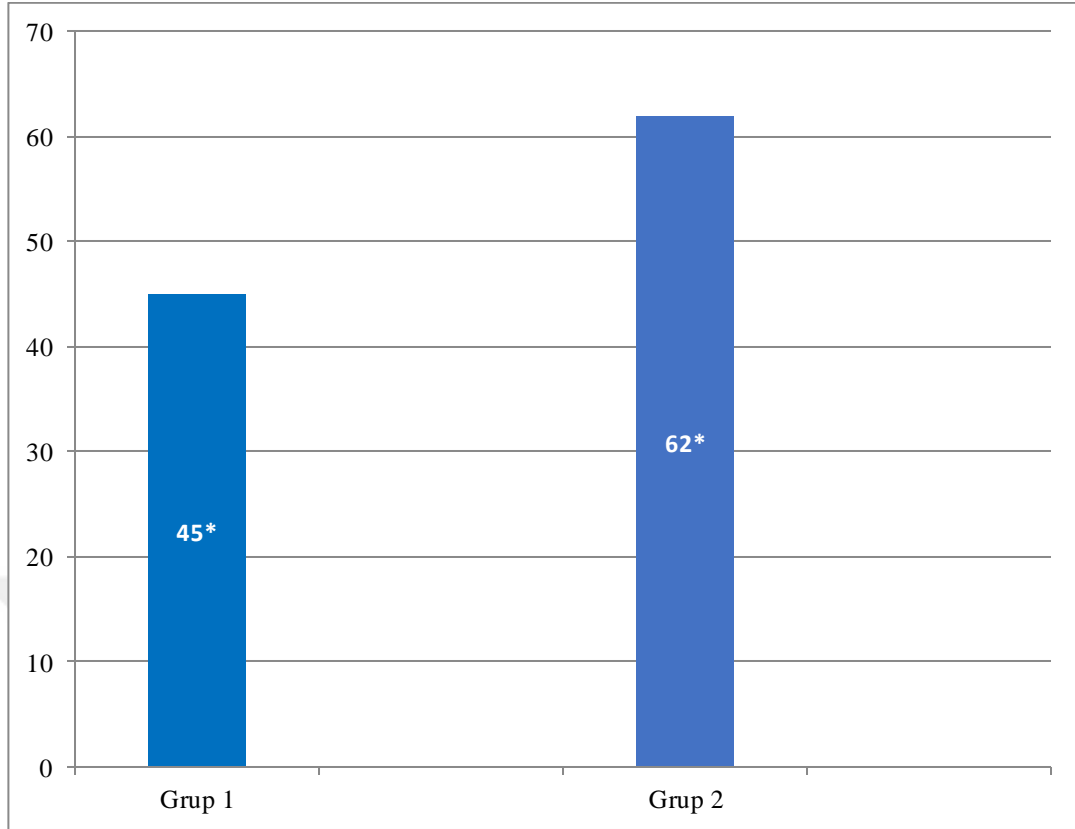
	Tüm grup (n=232)	Grup 1 (1. yıl skre. ≤1.4 mg/dl) (n=154)
Diabetes mellitus (DM)	36 ( % 15,52)	24 ( % 15,58)
Hipertansiyon (HT)	65 ( % 28,02)	43 ( % 27,93)
DM + HT	92 ( % 39,66)	60 ( % 38,96)
Glomerulonefrit	35 ( % 15,09)	25 ( % 16,23)
Vezikoüreteral reflü	4 ( % 1,71)	2 ( % 1,3)

Tablo 4.6.b Alıcıların kronik böbrek hastalığı etyolojisi grup2

	Tüm grup (n=232)	Grup 2 (1. yıl skre. >1.4 mg/dl (n=78)
Diabetes mellitus (DM)	36 ( % 15,52)	12 ( % 15,38)
Hipertansiyon (HT)	65 ( % 28,02)	22 ( % 28,20)
DM + HT	92 ( % 39,66)	32 ( % 41,02)
Glomerulonefrit	35 ( % 15,09)	10 ( % 12,82)
Vezikoüreteral reflü	4 ( % 1,71)	2 ( % 2,58)

Her iki grupta donörlerin VKİ, HLA uyum yüzdesi, idrar MTP/kreatinin oranı, renal rezistivite indeksi, preop serum kreatinin ve GFH ile postop serum kreatinin ve GFH tablo 4.4.'te özetlenmiştir.

HLA uyum yüzdesi grup 2'de grup1'e göre daha yüksek olarak saptandı ( $45,48 \pm 28,54$  vs  $62,23 \pm 22,59$ ,  $p=0,007$ ) (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Her iki grupta HLA uyum yüzdesi

\*; HLA uyum yüzdesi grup 2'de grup 1'den daha yüksekti (p=0,007)

Grup 1: alıcı 1. yıl serum kreatinin değeri  $\leq 1,4$  mg/dl, Grup 2: alıcı 1. yıl serum kreatinin değeri  $> 1,4$  mg/dl

Her iki grupta preop serum kreatinin (Grup 1 vs Grup 2;  $0,86 \pm 0,12$  vs  $0,89 \pm 0,08$ ) ve GFH (Grup 1 vs Grup 2;  $96,12 \pm 32,24$  vs  $94,08 \pm 26,12$ ) açısından herhangi bir fark yokken, postop serum kreatinin değeri grup 2'de daha yüksek (Grup 1 vs Grup 2;  $1,09 \pm 0,24$  vs  $1,15 \pm 0,36$ , p=0,044) (Şekil 4.3.) ve postop GFH grup 2'de daha düşüktü (Grup 1 vs Grup 2;  $78,64 \pm 32,46$  vs  $68,46 \pm 28,92$ , p=0,026) (Şekil 4.4.).

VKİ, HgA1c, idrar MTP/kreatinin ve renal rezistivite değerleri açısından her iki grup arasında herhangi bir fark saptanmadı.

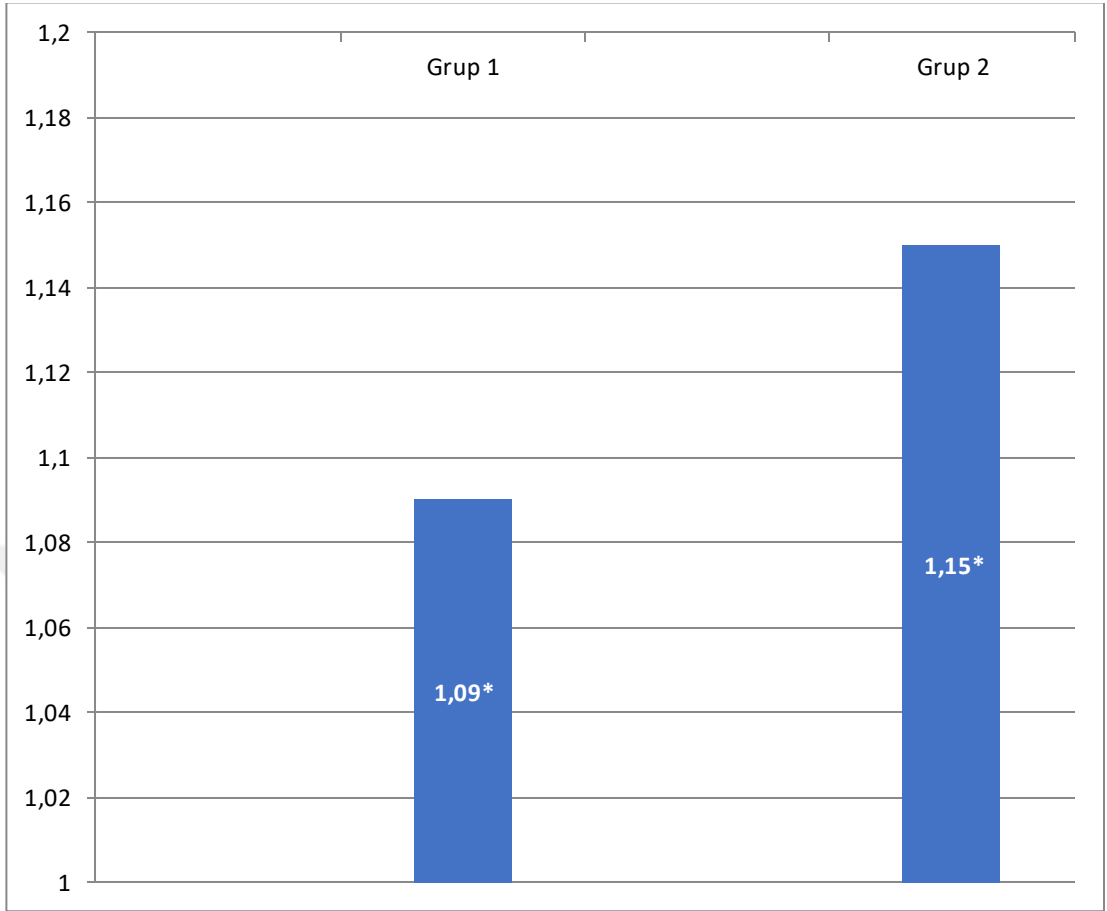
Tablo 4.7. Her iki grupta donörlerin ortalama VKİ, HLA uyum yüzdesi, biyokimyasal verileri ve renal rezistivite indeksinin karşılaştırılması

Parametre	Grup 1 (1. yıl skre. ≤1.4 mg/dl) (n=154)	Grup 2 (1. yıl skre. >1.4 mg/dl) (n=78)	p
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,5 ± 5,32	27,5 ± 4,91	0,429
HgA1c	5,71 ± 0,49	5,67 ± 0,45	0,729
HLA uyumu ( % )	45,48 ± 28,54	62,23 ± 22,59	0,007*
İdrar MTP/kreatinin (mg/g)	88,3 ± 38,44	94,43 ± 114,73	0,127
Renal rezistivite indeksi	0,62 ± 0,08	0,63 ± 0,06	0,547
Preop serum kreatinin (mg/dl)	0,86 ± 0,12	0,89 ± 0,08	0,624
Preop GFH (ml/dak)	96,12 ± 32,24	94,08 ± 26,12	0,596
Postop serum kreatinin (mg/dl)	1,09 ± 0,24	1,15 ± 0,36	0,044*
Postop GFH (ml/dak)	78,64 ± 32,46	68,46 ± 28,92	0,026**

&; HLA uyum yüzdesi grup 2'de anlamlı olarak daha yüksek

\*; postop taburculuk kreatinin değeri, grup 2'de anlamlı olarak daha yüksek

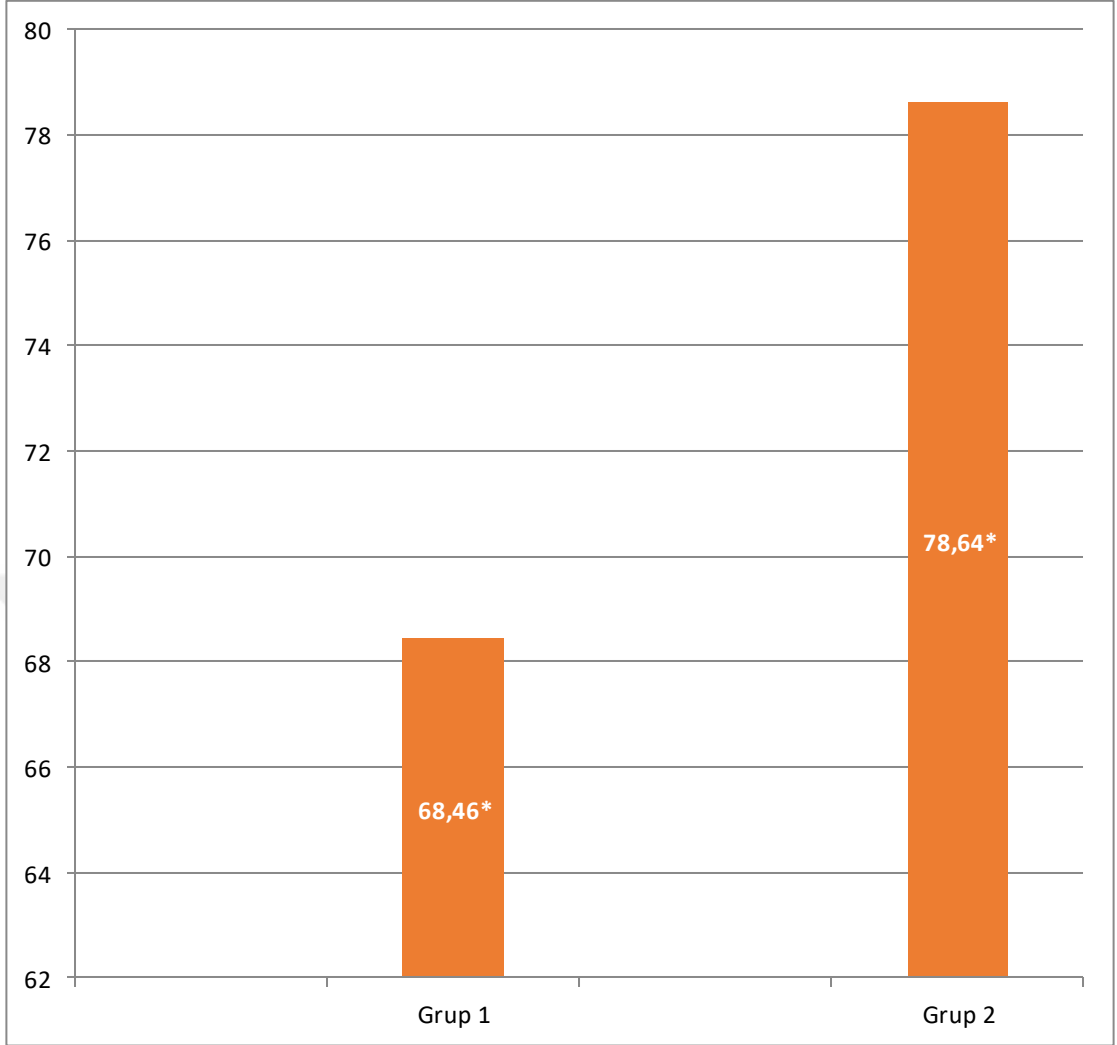
\*\*; postop taburculuk GFH, grup 2'de anlamlı olarak daha düşük



Şekil 4.3. Her iki grupta postop taburcu olurken donör serum kreatinin değerleri (mg/dl)

\*; Grup 2'de grup 1'e göre daha yüksek postop taburcu olurken donör serum kreatinin değeri (p=0,044)

Grup 1: alıcı 1. yıl serum kreatinin değeri  $\leq 1,4$  mg/dl, Grup 2: alıcı 1. yıl serum kreatinin değeri  $> 1,4$  mg/dl



Şekil 4.4. Her iki grupta postop taburcu olurken donör GFH değerleri (ml/dak)

\*; Donör postop taburcu olurken GFH grup 2’de grup 1’e göre daha düşüktü (p=0,026)

Grup 1: alıcı 1. yıl serum kreatinin değeri  $\leq 1,4$  mg/dl, Grup 2: alıcı 1. yıl serum kreatinin değeri  $> 1,4$  mg/dl

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezinde böbrek nakli yapılan 232 nakil hastasının ve onların donörlerinin demografik ve biyokimyasal parametreleri retrospektif olarak incelenmiştir. Böbrek nakli alıcıları 1. yılın sonunda sonundaki kreatinin değeri 1,4 mg/dl ve altı ve de 1. yılın sonundaki serum kreatinin değeri 1,4 mg/dl üstü olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışma popülasyonundan 154 hastanın (154/232) 1. yılın sonundaki serum kreatinin değeri 1,4 mg/dl ve altında (Grup 1) idi, 78 hastanın (78/232) 1. yılın sonundaki serum kreatinin değeri 1,4 mg/dl üzerinde idi.

Her iki gruptaki alıcıların donörleri retrospektif olarak incelenerek; bu donörlerin demografik verileri (cinsiyet ve yaş), metabolik parametreleri (VKİ ve HgA1c), HLA uyum yüzdesi, renal fonksiyon parametreleri (idrara MTP/kreatinin, preop serum kreatinin ve preop GFH (CKD-EPI)) ve renal rezistivite indeks değerleri karşılaştırıldı.

Esas olarak da rutin klinik vizitlerde dikkati çeken, bazı donörlerde abartılı yüksek postop kreatinin değeri yüksekliğinden yola çıkarak, bu yüksek değerlerinin klinik bir öneminin olup olmadığını araştırılması planlandı ve de bu bağlamda her iki grupta donörlerin postop taburcu olurken serum kreatinin ve de GFH parametreleri değerlendirildi.

Çalışmamızda verilerin retrospektif incelemelerden sonra aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur:

Her iki grupta cinsiyet açısından bir fark saptanmazken, grup 2'de yaş ortalaması grup 1'e göre daha yüksek saptandı (grup 1 vs grup 2;  $47,76 \pm 13,79$  vs  $56,20 \pm 11,10$ ,  $p=0,007$ )

Her iki grup arasında VKİ ve HgA1c değerleri arasında bir fark saptanmadı.

Ortalama HLA uyum yüzdesi beklenenin aksine grup 2'de daha yüksekti (grup 1 vs grup 2;  $45,48 \pm 28,54$  vs  $62,23 \pm 22,59$ ,  $p=0,007$ )

Ortalama renal rezistivite indeksi, İdrara MTP/kreatinin oranı, preop serum kreatinin ve de GFH açısından her iki grup arasında herhangi bir fark bulunmadı.

Postop taburcu olurken ortalama serum kreatinin değeri grup 2'de daha yüksek (Grup 1 vs Grup 2;  $1,09 \pm 0,24$  vs  $1,15 \pm 0,36$ ,  $p=0,044$ ) iken, ortalama GFH

hızı grup 2'de daha düşüktü (Grup 1 vs Grup 2;  $78,64 \pm 32,46$  vs  $68,46 \pm 28,92$ ,  $p=0,026$ ).

Son dönem böbrek hastalığında, renal replasman tedavileri açısından küratif olan ve de yaşam kalitesini artıran ilk seçenek böbrek naklidir. Kadavra nakil açısından kısıtlılıklar sebebi ile ülkemizde canlı donörlerden yapılan nakiller klinik pratikte çoğunluğu oluşturmaktadır.

Böbrek naklinde asıl amaç greft ve hasta sağ kalımının sağlanmasıdır. Alıcı ile ilgili komorbid durumlar, immünyüpresif tedavi ile ilgili faktörler ve bunlara bağlı gelişen öngörülebilen veya öngörülemeyen faktörler ve uygun olmayan hasta yönetimi ile ilgili faktörler renal ve greft sağ kalımını olumsuz etkileyen durumlardır. Bunun yanısıra renal sağ kalımı etkileyen diğer önemli bir faktör donör ile ilgili özelliklerdir.

Uygun donör seçimi, belki de renal sağ kalımı etkileyen en önemli faktördür. Bu bağlamda ülkemizde ve de bütün dünyada donör seçim kriterleri standartize edilmesi konusunda yoğun çalışmalar sürmektedir. Ancak donör kaynağı açısından kısıtlılıklar sebebi ile klinik pratikte donör olma kriterleri genişletilmesi zorunluluğu oluşmaktadır. Bunun sonucu olarak da böbrek naklinde renal sağ kalım açısından olumsuzluk potansiyeli artmaktadır. Doner seçim kriterlerinin ne denli genişletilebileceği ve genişlemiş kriterlerde renal sağ kalımının olumsuz etkilenmemesi adına hangi faktörlere dikkat edilmesi gerekliliği konusunda yoğun çalışmalar devam etmektedir.

Bizde bu çalışmamızda donör ile ilgili faktörlerin renal sağ kalım üzerine etkisini araştırmayı planladık. Organ nakli merkezimizde donör seçimi açısından rijit kriterler uygulamamıza rağmen, klinik pratikte gözlemsel olarak saptadığımız bazı donörlerde abartılı postop yüksek serum kreatinin yüksekliği ve de GFH'da düşüklüğün renal sağ kalım açısından alıcılardaki renal sağ kalım üzerine olumsuz bir etkisinin olup olmadığını araştırılmasını amaçladık. Böbrek nakli açısından donör seçiminde preop herhangi bir sorun görülmemesine rağmen öngörülemeyen bu faktörün renal sağ kalım adına etkisinin gösterilmesinin, donör seçimi açısından daha dikkat edilmesi ve de daha ileri tetkik ile değerlendirilmesi gerekliliğinin olup olmaması açısından klinik pratikte yeni davranış kalıpları oluşması adına önemi açıktır.

Donör seçiminde demografik veriler (cinsiyet ve yaş) dikkate alınan önemli kriterlerden birisidir. Cinsiyet açısından yapılan değerlendirilmelerde kadın vericiden erkek alıcıya yapılan nakillerde kas kitlesi (daha yüksek kreatinin döngüsü) açısından potansiyel olumsuzluklar olabileceğinin teorik temeli vardır. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların çoğunda cinsiyetin renal sağkalım üzerine bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda donörlerin 92 (% 39,79) tanesi kadın, 140 (% 60,21)'ü ise erkekti. Her iki grup arasında cinsiyet açısından bir fark yoktu. 1. yılın sonunda böbrek fonksiyonları iyi olan grup ile kötü olan grup arasında çalışmamızda bir fark olmaması bu çalışmaları destekler niteliktedir. Ancak çalışma grubumuzun küçük olması ve de bizim çalışmamızın retrospektif olması sebebi ile kesin bir yorum yapmak adına daha dikkatli olmak gerekir. Zira tersi verilerde mevcuttur. Bu bağlamda cinsiyete göre iki farklı grup yapıp renal sağkalıma etkinin araştırılacağı çalışma bu konuda daha iyi fikir verebilir.

Donör yaşının yüksek olmasının teorik olarak nefron yaşlanmasına bağlı uzun dönemde renal sağkalımı olumsuz etkileyeceği açıktır. Koukoulaki ve arkadaşları tarafından 575 hasta ile yapılan çalışmada, verici yaşının 55 ve üstü olmasının 10 yıllık izlemde greft sağkalımını azalttığı gösterilmiştir (69).

Biz çalışmamızda literatüre uygun şekilde, 1. yıl serum kreatinin değeri 1,4 mg/dl üzerinde olan grupta (grup 2) 1. yıl serum kreatini değeri 1,4 mg/dl ve altında olan gruba (grup 1) göre ortalama yaşı daha yüksek bulduk (grup 1 vs grup 2;  $47,76 \pm 13,79$  vs  $56,20 \pm 11,10$ ) ( $p=0,007$ ). Donör seçim kriterleri açısından önemli bir kriter olan yaşın renal sağkalım açısından önemli olduğu ve de dikkate alınması gerekliliği açıktır. İleri yaş donörlerden yapılan nakillerde klinik pratikte daha yakın izlem ve de potansiyel olumsuz renal sağkalım olasılığı dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızda VKİ açısından her iki grup arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Donör ile alıcı arasındaki VKİ farkının renal sağkalım üzerine etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Teorik olarak VKİ düşük vericiden VKİ yüksek vericiye yapılan nakillerde renal fonksiyonun olumsuz etkileeneceği görüşü fizyopatolojik konsepte uygundur. Klinik pratikte de bu yönde gözlemlerimiz olmuştur. Ancak uzun dönem renal sağkalım açısından VKİ'nin renal sağkalıma etkisine ait veriler birbiriyle tutarsızdır. Gore ve arkadaşları, donör VKİ'nin greft

sağkalımı etkilemediğini bildirmiştir (70). Yine Poggio ve arkadaşlarının çalışması da bunu desteklemektedir (71). Ancak Bourne JD ve arkadaşları ve Goldsmith P. J. ve ark. bu çalışmaların aksi yönünde veri bildirimini yapmışlardır (72,73).

Bütün bu veriler birlikte değerlendirildiğinde verici VKİ'nin direk renal sağkalıma etkisinden çok alıcı ile vericinin VKİ arasındaki uyumsuzluğun renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olabileceği söylenebilir. Bu anlamda erişkin ile yetişkin arasında yapılan nakillerde daha dikkatli olmak ve de bu populasyonu içine alan çalışma sonuçlarını dikkate almak gerekir.

Donör seçim kriterleri içinde aşikar diyabeti olanlar uygun olmayan vericiler olarak klinik pratikte değerlendirilmektedir. Ancak donör kaynağındaki kıstlılık nedeni ile sınırda diyabeti olanlar genişletilmiş donör kriterleri pratiğine uygun olarak zaman zaman nakil pratiğinde değerlendirilmektedir. Hedef organ hasarı olmayan ve prediyabetik hastalar bizim ünitemizde de verici olarak alıcı ve verici risk değerlendirilmesi sonrası verici olarak kullanılmaktadır. İngiliz Transplantasyon Derneği, "diyabet hastalarının, yaşam boyu kardiyovasküler ve ilerleyici böbrek hastalığı riskinin kapsamlı bir değerlendirmesinin ardından böbrek bağıışı için tek bir donörün varlığında değerlendirilebileceği" şeklindeki görüşe dayalı tavsiyeyi sunmaktadır (74). Yine KDIGO prediyabetli donör adaylarını onaylama kararının, transplant programının kabul edilebilir risk eşliğine göre demografik ve sağlık profiline göre bireyselleştirilmesi gerektiği konusunda hemfikir olduğunu bildirdi (75).

Bizim çalışmamızda 65 donörün ( % 28,1) HgA1c'si 6 üzerinde idi ve HgA1c değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu konuda literatürde yeterli veri olmamasına rağmen prediyabeti bulunan donörlerden yapılacak nakillerde hem donörün hem de alıcının uzun dönem takiplerinde daha dikkatli olunması gerekliliği açıktır. Daha yüksek sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olacağı açıktır.

Böbrek nakli programlarının çoğu, öngörülen greft sağkalımı hakkında danışmanlığı desteklemek ve birden fazla donör aday olması durumunda HLA eşleşmesini optimize etmek için rutin olarak HLA tiplemesini gerçekleştirir (75). Geçmiş dönemlerde HLA uyumunun oldukça önemli olduğu ve de greft sağkalımı açısından en önemli faktör olduğu bilgisine rağmen günümüzde HLA uyumu ile greft

sağkalımı arasındaki ilişki tartışmalıdır. Davis CL. ve Delmonico F, Transplantasyon Derneği Konseyi; Canlı Böbrek Donörünün Bakımına İlişkin Amsterdam Forumu Raporunda başarılı bir nakil için belirli bir donör ile alıcı arasındaki HLA eşleşmesine gerek olmadığı ve bazı merkezlerde, çoğu donör için HLA tiplmesi dahi yapılmadığı, çünkü immünsüpresif rejimlerin geliştiği günümüz çağında sonuçlar HLA eşleşmesi olmasa bile kabul edilebilir şekilde belirtilmiştir (76,77).

Bizim çalışmamızda HLA uyum yüzdesi grup 2’de, grup 1’e göre daha yüksek olarak saptandı ( $45,48 \pm 28,54$  vs  $62,23 \pm 22,59$ ,  $p=0,007$ ). Greft sağkalımı açısından kötü kabul ettiğimiz 1. yıl serum kreatinini 1,4 mg/dl’den yüksek grupta daha yüksek HLA uyum yüzdesi ortalaması bu bilgiyi destekler niteliktedir. Bu sonucun klinik pratiğe yorumlanması ise greft sağkalımında HLA uyumundan çok donör veya alıcıyla ilgili diğer faktörlerin daha etkili olduğu yönündedir. Zaten bizim ünitemizde de HLA uyumu çok dikkate alınmamakta, sadece kan grubu uyumu ile nakil yapılmaktadır.

Renal rezistivite indeksi, böbrekte rutin biyokimyasal testlere yansımayan anormalliğin erken bulgusu potansiyeline sahip bir testtir. Rezistivite indeks yüksekliği ileri dönem renal fonksiyonu açısından prediktif değeri olabileceği bilinmektedir.

Bizim çalışmamızda preop serum kreatinini normal diye kabul edeceğimiz sınırlarda olan donörlerde rezistivite indeksinin araştırılmasında planlanmış ancak her iki grupta rezistivite indeksi benzer bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamız retrospektif olması sebebi ile renal doppler USG değerlendirilmesinin rutin değilde araştırma odaklı yapılması gerekliliği ve de bu bağlamda daha iyi dizayn edilmiş çalışmaların gerekliliği açıktır. Zira rutin değerlendirilmede indeksle ilgili küçük farkların dikkatten kaçabileceği ve bu küçük farkların araştırma bağlamı çalışmalarda değerlendirildiğinde önemli olabileceği olasılığı bizim çalışmamızdaki verilere göre ekarte edilemez.

İdrarda MTP yüksekliği, kötü renal fonksiyonlarla ilişkili kliniğe yansıyan en erken bulgudur. İdrarda MTP yüksekliğinin sadece kötü renal fonksiyonlar açısından prediktif değerinden çok ileride kardiyovasküler hastalık açısından da risk faktörü olduğu bilinmektedir. Nakil pratiğinde de donör idrar MTP’sinin yüksek olmasının greft fonksiyonunu olumsuz etkileyeceği fizyopatolojik açıdan bilinen bir gerçektir.

Yine donör kaynağı açısından kısıtlılık gerçeği göz önüne alındığında donördeki ılımlı idrar MTP yüksekliğinin greft sağkalımı üzerine etkisi yoğun olarak araştırılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki organ nakli programlarının uygulamalarına ilişkin 2007 yılında yapılan bir araştırma, merkezlerin % 80'i 300 mg/gün altındaki MTP değerlerinde nakil yapmıştır. Bu merkezlerin yüzde 36'sı >150 mg/gün protein atılımını yüzde 44'ü ise >300 mg/gün protein atılımını nakil dışı bırakmıştır (78). Kalan % 20'lik merkez ise MTP değerini bireyselleştirmiştir (78).

Bizim çalışmamızda her iki grup arasında idrarda MTP değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Merkezimizde yapılan nakillerde preop değerlendirmelerde vericinin idrarda MTP değeri dikkate alınarak uygunluk araştırılmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 232 donörden sadece 6 donörde idrar MTP değeri 300 mgr/günden yüksek idi. Donörlerin % 97,2'sinde idrar MTP değeri <150 mgr/gün idi. Çalışmamızın dizaynında odak noktası ileride tartışacağımız postop donör serum kreatinin ve de GFH olması sebebi ve de preop idrar MTP değerinin 150 mg/gün altında olmasına dikkat edilmesi ve de bu değerın retrospektif bir bulgu olarak dahil edilmesi sebebi ile anlamlı bir fark saptanmaması doğaldır. Zira çalışma dizaynımız bu verinin greft sağkalımına etkisini araştırmak amacı ile yapılmamıştır.

Çalışmamızda önemli parametrelerden birisi de donörlerin preop serum kreatinin ve GFH değerleri ile postop taburcu olurken (donör nefrektomi sonrası) serum kreatinin ve de GFH değerleridir. Preop serum kreatinin ve de GFH açısından her iki grup arasında herhangi bir fark yokken (Grup 1 vs Grup 2; 0,86  $\pm$  0,12 vs 0,89  $\pm$  0,08) ve GFH (Grup 1 vs Grup 2; 96,12  $\pm$  32,24 vs 94,08  $\pm$  26,12), postop donör serum kreatinin değeri grup 2'de daha yüksek (Grup 1 vs Grup 2; 1,09  $\pm$  0,24 vs 1,15  $\pm$  0,36, p=0,044) ve postop donör GFH grup 2'de daha düşüktü (Grup 1 vs Grup 2; 78,64  $\pm$  32,46 vs 68,46  $\pm$  28,92, p=0,026). Preop serum kreatinin ve de GFH değerlerinin preop normal ve de her iki grup arasında fark olmaması donör seçim kriterlerinin doğası gereği normal olmakla birlikte, 1. yıldaki serum kreatinin değeri yüksek grupta postop serum kreatinin değerinin yüksek ve de GFH değerinin düşük olması çalışmamızda elde edilen en önemli sonuçlardan birisidir.

Preop değerlendirmede rutin araştırmalarda donörle ilgili tesbit edilemeyen bazı anormalliklerin donörde böbreğin birisinin alınmasından sonra belirgin

olmasının bir göstergesi olabilir. Böbrek çok sayıda nefronun birlikte hareket etmesi sonucu işlevini oluşturan bir organdır. Rutin değerlendirmede her bir nefronun katkısı sonucu oluşan total GFH değerlendirilmektedir. Ancak nefron heterojinitesi denilen kavrama bağlı olarak total GFH'na yansımada her bir nefronun fonksiyona katılımı farklı olabilir. Her bir böbrekte nefron heterojinitesinin oranına göre donörden alınan böbreğin ve de donörde kalan böbreğin izole GFH'larında farklılıklar görülebilir. Bu bağlamda donörde bulunan böbreğin GFH'larının ayrı ayrı değerlendirilmesi rasyoneldir.

Uzun dönem greft sağkalımını artırmak adına literatürde daha iyi donör seçimi yapmak adına daha ileri incelemeler ile veri birikimi ve de bunun uzun dönem greft sağkalımı ile ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bu bağlamda donör renal volümle kısa ve uzun dönem greft fonksiyonları arasında ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (79,81). Bu çalışmalarda donör renal volüm ne kadar düşükse greft fonksiyonlarının da o kadar düşük olduğu gösterilmiştir. Biz çalışmamızda rutin değerlendirmede pratik olmayan renal volüm araştırması yapmadık ama post op serum kreatinin değerinin yüksekliği ve de GFH'nın düşüklüğü renal volüm düşüklüğü ile ilişkili olabilir.

Preop değerlendirmede dikkat çekmeyen bu verinin post bir böbreğin nefrektomisi sonrası belirgin hale geldiğinin bir göstergesi olabilir. Bu sebeple daha iyi greft sağkalımı açısından renal volüm de dahil daha ileri tetkik yapılması gerekliliği açıktır. Bu hem greft sağkalımının artırılması hem de tek böbrekle yaşamını idame etme zorunda kalan donör renal sağkalımı açısından hayati öneme sahiptir. Klinik pratikte bir gözlemden yola çıkarak araştırılan postop serum kreatinin yüksekliği ve GFH düşüklüğünün greft sağkalımı ile ilişkisinin gösterildiği bu retrospektif çalışmada bu anormalliklerin renal volüm düşüklüğü ile ilişkili olabileceği olasılığı çıkarımı yapılabilir. Literatürde benzer örneği olmayan bu çalışmadan çıkan sonuç greft sağkalımını artırmak adına donör seçiminde daha ileri tetkiklerin yapılması gerekliliği sonucu çıkmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Böbrek nakli pratiğinde uzun dönem greft sağkalımını artırmak adına alıcıda ki komorbid durumların yönetimi, optimal immünsüpresif tedavi, immünsüpresiflere bağlı komplikasyonların erken tanı ve tedavisi, etkin rejeksiyon profilaksisi ve tedavisi yanında iyi donör seçimi ana amaçlardan birisi olmalıdır.

Donörle ilgili öngörülebilir veya rutin testlerde öngörülemeyen bazı faktörlerin greft sağkalımı ile ilişkisi açıktır.

Bu bağlamda yaş ve cinsiyet gibi demografik verilerin değerlendirilmesi önemlidir. Donör yaşının yüksek olmasının uzun dönem greft fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi vardır.

Donörle alıcı arasında ki VKİ uyumsuzluğu ve de donörde HgA1c değerinin yüksek olmasının olumsuz sonuçları olabileceği bilinmekle birlikte çalışmamızda bu değerler hipotez olarak araştırılmamış, sadece retrospektif değer olarak değerlendirilmiş ve de greft sağkalımı ile bu parametreler arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Doku uyumu (HLA uyumu) nakil pratiğinde donör seçiminde önemini yitirmiştir. Bizim çalışmamızda da greft fonksiyonu kötü olan grupta daha iyi doku uyumu olduğu görülmektedir. Greft sağkalımı açısından doku uyumundan çok diğer faktörlerin etkili olduğu çalışmamızda da gösterilmiştir.

Preop ılımlı idrar MTP yüksekliğinin, serum kreatini değer yüksekliğinin ve de GFH düşüklüğünün uzun dönem greft fonksiyonlarına etkisi bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda donör seçimi yapılırken bu değerler açısından ayrıntılı değerlendirme yapıp bu parametrelerin normal olması şartı olduğundan bu sorulara çalışmamız cevap verememektedir. Özellikle genişletilmiş donör seçim kriterlerine göre yapılabileceği vurgulan ılımlı idrar MTP (300 mg/gün altı) yüksekliğinin uzun dönem greft fonksiyonlarına etkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Preop renal fonksiyonlar açısından herhangi bir anormallik saptanmayan hastalarda postop (donör nefrektomi sonrası) serum kreatinin yüksekliği ve GFH düşüklüğü greft fonksiyonlarının kötü olması ile ilişkilidir.

Postop donör serum kreatinin yüksekliği ve GFH düşüklüğü daha önce literatürde bahsedilen rutin araştırmalarda belirgin olmayan nefrektomi sonrası aşıkâr

hale gelen renal volüm dūřüklüğü ile ilişkili olabilir. Nefron heterojinitesinin bir göstergesi olabilecek bu bulgu bağlamında daha iyi greft sağkalımı açısından donörlerin daha ileri tetkiklerle değerlendirilmesi esastır.



## 7. KAYNAKLAR

- 1.Yacan L. Kronik Böbrek Hastalığı Olan Bireylere Verilen Eğitimin Hastalığa Uyum, Öz Bakım ve İyilik Haline Etkisi, 2022.
2. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl. Official Journal of the International Society of Nephrology*, 2013;3:1-150.
- 3.Eggers PW. Has the incidence of end-stage renal disease in the USA and other countries stabilized?, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20:241-245.
- 4.Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, ve ark. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 2013;28, 169-180.
- 5.KDIGO 2012 Kronik Böbrek Hastalığının Değerlendirilmesi ve Yönetimi için Klinik Uygulama Kılavuzu. *Böbrek Uluslararası Suppl* 2013; 3:1.
- 6.Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, ve ark. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011;26,1862-1871.
7. Savak MR, Fink JC., Tuz alımı ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesi: gözden kaçan değiştirilebilir bir maruziyet? Bir yorum. *J Böbrek Dis*, 2005; 45:176.
- 8.KDIGO 2012 Kronik Böbrek Hastalığının Değerlendirilmesi ve Yönetimi için Klinik Uygulama Kılavuzu. *Böbrek Uluslararası Suppl* 2013; 3:5.
- 9.Hsu CY, Chertow GM. Hafif ila orta derecede kronik böbrek yetmezliğinde serum fosfor ve potasyum yükselmeleri. *Nefrol Kadran Nakli* 2002; 17:1419.
- 10.Gennari FJ, Segal AŞ, Hiperkalemi: Kronik böbrek yetmezliğinde adaptif bir yanıt. *Böbrek Uluslararası* 2002;62:1.
- 11.Gökhan İnangil, Sezai Özkan. Asit-Baz Denge Bozukluğu. *Yoğun Bakım Dergisi* 2018;12:8-17.
- 12.Kasper D, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. ur. *Harrison's principles of internal medicine*. 19. izd. 2015.
- 13.Delmez JA, Slatopolsky E. Hiperfosfatemi: Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda sonuçları ve tedavisi. *Ben J Böbrek Dis* 1992; 19:303.
- 14.Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodistrofi. *N Engl J Med* 1995; 333:166.
- 15.Ulusal Böbrek Vakfı. Kronik böbrek hastalığı için K/DOQI klinik uygulama kılavuzları: değerlendirme, sınıflandırma ve sınıflandırma. *J Böbrek Dis* 2002; 39:S1.
- 16.Muntner P, Jones TM, Hyre AD, ve ark. Serum bozulmamış paratiroid hormonunun daha düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızı ile ilişkisi. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:186.
- 17.Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E. Glomerülo nefritli hastalarda kan basıncında ve diyastolik sol ventrikül işlev bozukluğunda erken artış. *Böbrek Uluslararası* 1996; 50:1321.

18. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, ve ark. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:441-451.
19. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:504.
20. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J, Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Archives of internal medicine*, 2002;162, 1401-1408.
21. Chapter 1: Diagnosis and evaluation of anemia in CKD. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012; 2:288.
22. Athobari J, Brantsma AH, Gansevoort RT, Visser ST, Asselbergs FW, van Gilst WH, de Jong PE, de Jong-van den Berg LT; PREVEND study group. The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Nov;21:3106-14.
23. Haynes R, Lewis D, Emberson J, Reith C, Agodoa L, Cass A, ve ark. LDL kolesterolü düşürmenin böbrek hastalığının ilerlemesi üzerindeki etkileri. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:1825.
24. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, Beslenme durumu ile glomerüler filtrasyon hızı arasındaki ilişki: MDRD çalışmasının sonuçları. *Böbrek İnt* 2000; 57:1688.
25. Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Kronik böbrek yetmezliğinde proteinin bozulmuş asimilasyonunun kanıtı. *Böbrek Uluslararası* 2003; 64:2196.
26. Ahmed K, Kopple J. Böbrek hastalığının beslenme yönetimi. İçinde: *Böbrek Hastalıkları Üzerine Primer*, Greenberg A (Ed), Academic Press, San Diego, 1994; 28-9.
27. Gómez CG, Valido P, Celadilla O, De Quirós AGB, Mojón M. Son dönem böbrek hastalığı hastalarına sağlanan standart bir bilgi protokolünün geçerliliği ve tedavi seçimine etkisi. *Perit Dial Uluslararası* 1999; 19:471.
28. Hemodiyaliz Yeterliliği 2006 Çalışma Grubu. Hemodiyaliz yeterliliği için klinik uygulama kılavuzları, güncelleme 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 Ek 1:S2.
29. Ulusal Böbrek Vakfı. Hemodiyaliz Yeterliliği için KDOQI Klinik Uygulama Kılavuzu: 2015 güncellemesi. *Am J Böbrek Hastalığı* 2015; 66:884.
30. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Uzun süreli diyaliz kullanımının veya kullanılmamasının, canlı donörlerden yapılan böbrek transplantlarının sonraki sağkalımına etkisi. *N Engl J Med* 2001; 344:726.
31. Khanna R. Solute and Water Transport in Peritoneal Dialysis: A Case-Based Primer. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:461-72.

- 32.Pawlaczyk K, Kuzlan M, Wieczorowska-Tobis K, Pawlik-Juzkow H, Breborowicz A, Knapowski J, ve ark. Species-dependent topography of the peritoneum. *Adv Perit Dial.* 1996;12:3-6.
- 33.Fairgel HC, Peritoneal dialysis: indications ve applications *Clin. Pediatr.* 3:459,1966
- 34.Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2135.
- 35.Ojo AO, Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Williams L, Berling DP, Comparative mortality risks of chronic dialysis and cadaveric transplantation in black end-stage renal disease patients. *American journal of kidney diseases*, 1994;24,59-64.
- 36.Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, Collins AJ. Periton ve hemodiyaliz hastalarında transplant sonuçlarının karşılaştırılması. *Böbrek Uluslararası* 2002; 62:1423.
- 37.Bunnapradist S, Danovitch GM, Erişkin böbrek nakli adaylarının değerlendirilmesi. *Am J Böbrek Dis* 2007; 50:890.
- 38.Ishani A, İbrahim HN, Gilbertson D, Collins AJ. Preemptif böbrek nakli alıcılarında rezidüel böbrek fonksiyonunun greft ve hasta sağkalım oranlarına etkisi. *J Böbrek Dis* 2003; 42:1275.
- 39.Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, ve ark. Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ.* 2005;173:1181-4
- 40.Morris PJ. Transplantation-A Medical Miracle of The 20th Century. *N Engl J Med* 2004; 351: 2678-80.
- 41.Koçak N, Pekçelen Y, Barlas G, Vardar A, Özgür M, Kargı A, ve ark. 1st Cases of Kidney Transplantation (report of two cases). *Turk Tip Cemiy Mecm* 1969; 35: 648-59.
- 42.Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, and the Registry Group, Turkish Society of Nephrology. Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:2087-93.
- 43.Pham PT, Pham PA, Pham PC, Parikh S, Danovitch G. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Semin Dial.* 2010;23:595-605.
- 44.Harrison EM, Oniscu GC, Forsythe JL. Böbrek nakline erişimde hakkaniyet: uluslararası kılavuzlar ne ölçüde farklılık göstermeli? *Transplantasyon* 2012; 94:669
- 45.Harrison EM, Oniscu GC, Forsythe JL. Böbrek nakline erişimde hakkaniyet: uluslararası kılavuzlar ne ölçüde farklılık göstermeli? *Transplantasyon* 2012; 94:669.

46. Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS, Bia MJ, Danovitch GM, Bowen, ve ark. Böbrek nakli adaylarının değerlendirilmesi: klinik uygulama kılavuzları. Amerikan Nakil Hekimleri Derneği Hasta Bakım ve Eğitim Komitesi. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1.
47. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the care of the live kidney donor. In: *Transplantation*. 2004.
48. Delmonico FL. Consensus statement on the live organ donor. *Journal of the American Medical Association*. 2000.
49. Garg N, Lentine KL, Inker LA, Garg AX, Rodrigue JR, Segev DL, ve ark. The kidney evaluation of living kidney donor candidates: US practices in 2017. *Am J Transplant*. 2020;20:3379-89.
50. Kher A, Mandelbrot DA. The Living Kidney Donor Evaluation: Focus on Renal Issues. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7:366-71.
51. Hohage H, Kleyer U, Brückner D, August C, Zidek W, Spieker C. Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Nephron* 1997; 75:160.
52. Roodnat JJ, Mulder PGH, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, ve ark. Proteinuria After Renal Transplantation Affects Not Only Graft Survival But Also Patient Survival. *Transplantation*, 2001;72:p 438-444.
53. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353:1083.
54. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351:2715.
55. Wong W, Venetz JP, Tolkoff-Rubin N, Pascual M. 2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? *Transplantation* 2005; 80:289.
56. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3:S1.
57. Lebranchu Y, Bridoux F, Büchler M, Le Meur Y, Etienne I, Toupance O, ve ark. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *American Journal of Transplantation*, 2002;2, 48-56.
58. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *Bmj*, 2005;331, 810.
59. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko Š, Nashan B, Gürkan A, ve ark. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357:2562.

60. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, ve ark. Randomized Trial Of Tacrolimus (Prograf) In Combination With Azathioprine Or Mycophenolate Mofetil Versus Cyclosporine (Neoral) With Mycophenolate Mofetil After Cadaveric Kidney Transplantation 1, 2. *Transplantation*, 2000; 69, 834-841.
61. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 63: 977-983, 1997.
62. Yamashita M, Katsumata M, Iwashima M, Kimura M, Shimizu C, Kamata T ve ark. "T cell receptor-induced calcineurin activation regulates T helper type 2 cell development by modifying the interleukin 4 receptor signaling complex". *J. Exp. Med*, 2000
63. Bennett WM. Immunosuppression With Mycophenolic Acid: One Size Does Not Fit All. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2414-6.
64. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive Agents in Solid Organ Transplantation: Mechanisms of Action and Therapeutic Efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 23-46
65. Baxter JD. The effects of glucocorticoid therapy. *Hosp Pract Off Ed*, 1992;27:111-134
66. Aydın Türkmen. Transplantasyon Nefrolojisi: Pratik Uygulama Önerileri. *Türk Nefroloji Derneği*, Ekim 2016.
67. Ruchi H, Naik, Saed H, Shawar. Renal Transplantation Rejection. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. 2020.
68. Khan H, Mubarak M, Aziz T, Ahmed E, Akhter SF, Kazi J, ve ark. Prevalence and risk factors for early chronic allograft nephropathy in a live related renal transplant program. *Journal of nephropathology*, 2014;3,69.79.
69. Koukoulaki M, Kitsiou V, Balaska A, Pistolas D, Loukopoulos I, Drakopoulos V, ve ark. Immunologic prognostic factors of renal allograft survival. In *Transplantation Proceedings*, 2014;3175-3178.
70. Heimbach JK, Taler SJ, Prieto M, Cosio FG, Textor SC, Kudva YC, ve ark. Obesity in living kidney donors: clinical characteristics and outcomes in the era of laparoscopic donor nephrectomy. *American Journal of Transplantation*, 2005;5, 1057-1064.
71. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, ve ark. Obesity and outcome following renal transplantation. *American journal of transplantation*, 2006;6,357-363.
72. Donati-Bourne J, Roberts HW, Coleman RA. Donor-recipient size mismatch in paediatric renal transplantation. *Journal of transplantation*, 2014;1-5
73. Goldsmith PJ, Asthana S, Fitzpatrick M, Finlay E, Attia MS, Menon KV, ve ark. Transplantation of adult-sized kidneys in low-weight pediatric recipients achieves short-term outcomes comparable to size-matched grafts. *Pediatric transplantation*, 2010;14,919-924.

- 74.İngiliz Transplantasyon Derneği ve Böbrek Derneği'nin Ortak Çalışma Grubu. Birleşik Krallık Yaşayan Donörden Böbrek Nakli Rehberi, 3. Baskı. 2011:1.
- 75.Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, ve ark. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation*, 2017;101.
- 76.Davis CL. Canlı böbrek donörünün değerlendirilmesi: güncel bakış açıları. *Am J Böbrek Dis* 2004; 43:508.
- 77.Delmonico F, Transplantasyon Derneği Konseyi. Canlı Böbrek Donörünün Bakımına İlişkin Amsterdam Forumu Raporu: Veriler ve Tıbbi Kılavuzlar. *Transplantasyon* 2005; 79:S53.
- 78.Mandelbrot DA, Pavlakis M, Danovitch GM, Johnson SR, Karp SJ, Khwaja K, ve ark. The medical evaluation of living kidney donors: a survey of US transplant centers. *American Journal of Transplantation*, 2007;7, 2333-2343.
- 79.Paggio ED, Donor kidney volume and outcomes following live donor kidney Transplantation *AM J of Transplantation* 2006;6:616-624
- 80.Çoruh AE, Is there a corelation with pre-donation kidney volume and renal function in the renal transplanta recipient?: A volumetric computed tomography study *transplantation proceedings* 2019; 51:2312-2317.
- 81.Ebad CA, Brennan D, Chevarria J, Hussein MB, Sexton D, Mulholland D, ve ark. Is Bigger Better? Living Donor Kidney Volume as Measured by the Donor CT Angiogram in Predicting Donor and Recipient eGFR after Living Donor Kidney Transplantation. *Journal of Transplantation*, 2021.