



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**BEDEN KİTLE İNDEKSİNİN
BÖBREK NAKLİ SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Rasime Sevgi Cenan

Ankara 2016



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**BEDEN KİTLE İNDEKSİNİN
BÖBREK NAKLİ SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Rasime Sevgi Cenan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yahya Ekici

Ankara 2016

TEŞEKKÜR

Önce tıp eğitimimi ardından asistanlık eğitimimi aldığım ilim yuvası, ikinci evim olan Başkent Üniversitesini kuran, bugünlere getiren ve yorulmak bilmeyen sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Haberal'a,

Cerrahi yaklaşımıyla bana örnek olan, öğrettikleriyle de hep yanımda olacak hocalarım Prof. Dr. Esat Hersek, Prof. Dr. Gökhan Moray'a ve Prof. Dr. Sedat Yıldırım'a

Tez çalışmam ve asistanlık sürecimdeki değerli katkılarının yanı sıra bana güvendiği, beni desteklediği, bir hekim olarak bana örnek olduğu için tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Yahya Ekici'ye,

İstatistik konusunda desteklerini esirgemeyen, başta Prof. Dr. Ersin Ögüş olmak üzere tüm Biyoistatistik Anabilim Dalına,

Yoğun çalışma temposunda beraber çalıştığım, birlikte ameliyat yaptığım, ekip ruhunu bana aşılaman tüm Başkent Üniversitesi öğretim görevlilerine,

Beş yıllık zorlu eğitim sürecim boyunca hep yanımda olan anneme, babama ve kardeşime

Asistanlığım sırasında bana destek olan asistan abilerime, ablalarım ve kardeşlerime

Sevinç ve moral kaynağım olan tüm dostlarıma

Teşekkür ederim.

ÖZET

Beden Kitle İndeksinin Böbrek Nakli Sonuçları Üzerine Etkisi

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliğinin etkin tedavisidir. Böbrek nakli başarısını etkileyen çok sayıda etken bulunmaktadır. Obezite, pek çok sistem üzerindeki etkilerinin yanında, immünolojik fonksiyonu ile de öne çıkmaktadır. Yağ dokudaki immünolojik süreçlerin, transplantasyon üzerine etkisi, son yıllarda pek çok araştırmaya konu olmuştur. Bu çalışmada, böbrek nakli yapılan hastalar arasında, beden kitle indeksi (BKİ) 25'in altında olan bireyler ile beden kitle indeksi 25'in üstünde olan aşırı kilolu ve obez bireylerin greft fonksiyonu, greft sağkalımı durumu, akut rejeksiyon atağı ve postoperatif komplikasyon sıklığı gibi verilerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

Çalışmamızda Mart 2005- Eylül 2014 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde canlı donörden böbrek nakli yapılan 323 erişkin hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. BKİ'nin greft başarısızlığı için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı Cox oransal hazard regresyon modeli ile değerlendirildi. BKİ gruplarına göre greft sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile gösterilmiş ve sağkalım eğrileri arasındaki fark log-rank testi ile değerlendirildi.

Akut rejeksiyon atakları açısından değerlendirildiğinde, beden kitle indeksi 25'in üzerinde olan bireylerde rejeksiyon sıklığının arttığı izlenmiştir. Aşırı kilolu ve obez olan hastaların, normal kilodaki hastalara göre daha yüksek bir komplikasyon evresinde olduğu gösterilmiştir. Gecikmiş greft fonksiyonu, beden kitle indeksi 25 ve üzerinde olan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermektedir. Log-rank testi sonucuna göre normal kilolu hastaların aşırı kilolu veya obez hastalara göre medyan sağkalım zamanı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Böbrek naklinin başarısını etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Bunların bir kısmı organ nakli alıcısına, bir kısmı da vericiye bağlıdır. Ayrıca teknik yöntemler ve tedavi protokolleri de bu süreçte etkilidir. Bu çalışmada, alıcının beden kitle indeksinin, böbrek nakli sonuçlarına etkili bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ancak daha geniş hasta serileri ile planlanacak çalışmalar ile yağ dokunun transplantasyon immünolojisindeki rolü hakkında net çıkarımlar yapılması mümkün olacaktır.

ABSTRACT

The Effect of Body Mass Index On Renal Transplantation Outcomes

Renal transplantation is the eligible treatment of end stage renal disease. There are many factors that effect renal transplant outcomes. Obesity is shown to have immunologic role beside its effects on many systems. Recently, there are many studies on the effect of the immune role of adipose tissue on transplantation. In this study, we planned to compare renal transplantation outcomes (graft function, graft survival, acute rejection episodes and postoperative complications) of patients with BMI< 25 to patients with BMI>25.

In our study, a retrospective analysis was undertaken of 323 consecutive patients who received a renal transplant at Baskent University Ankara Hospital General Surgery Clinic from March 2005 to September 2014. Kaplan-Meier method was used to determine the survival rate, log rank was used to test to compare survival curves, and the independent association of BMI with survival was determined using Cox multivariate regression.

Our results showed that frequency of acute rejection episodes were higher in patients with BMI>25. Overweight and obese patient had more severe postoperative complications than patient with BMI<25. there was a higher incidence of delayed graft function in owerweight and obese patients. Graft survival was significantly lower in patient with BMI>25 patients compared to patients with BMI<25 upon Kaplan–Meier analysis.

There are many factors that impact renal transplant outcomes. Some of those factors are recipient related and others are donor related. It's also known that technical and clinical differences have an effect on this proses. In our study, we showed that body mass index is a independent risk factor on renal transplant outcomes but further studies are needed to confirm these findings on the role of adipose tissue on transplantation immunology.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	iii
Özet	iv
İngilizce özet	v
İçindekiler dizini	vi
Kısaltmalar ve simgeler dizini	viii
Şekiller dizini	ix
Tablolar dizini	x
1.Giriş	1
2.Genel Bilgiler	3
2.1. Yağ dokusu biyokimyası	3
2.1.1. Adipokinlerin immünite ve inflamasyon üzerindeki etkileri	4
2.1.2. İnflamasyon ve obezite	6
2.1.3. İmmunolojik bir organ olarak yağ dokusu	7
2.1.3.1. Yağ dokudaki immün sistem hücreleri ve etkileri	8
2.1.3.2. Obez ve zayıf bireylerin adipoz dokusundaki farklılıklar	9
2.2. Böbrek nakli	10
2.2.1. Böbrek nakli alıcı adayının değerlendirilmesi	10
2.2.2. Böbrek Naklinde Cerrahi Teknik	13
2.2.3 Transplantasyon İmmünolojisi	15
2.2.4. Transplantasyon İmmunitesinde Rol Alan İmmün Sistem Hücreleri	17
2.2.5. Böbrek Naklinde Rejeksiyon	19
2.2.6. Böbrek Nakli Sonrası Görülen Komplikasyonlar	20
2.2.6.1. Böbrek Nakli Sonrası Görülen Ürolojik Komplikasyonlar	20
2.2.6.2. Böbrek Nakli Sonrası Görülen Vasküler Komplikasyonlar	21
2.3. Obezite	22
2.3.1. Obezitenin Tanımı ve Etiyolojisi	22
2.3.2. Obezitenin Sınıflandırılması	23
2.3.3. Obezitenin Komplikasyonları	24
2.3.3.1. Endokrin Sistem Komplikasyonları	24
2.3.3.2. Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları	25
2.3.3.3. Solunum Sistemi Komplikasyonları	25
2.3.3.4. Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları	26
2.3.3.5. Böbrek Hastalıkları üzerine obezitenin etkisi	26
3. Gereç ve Yöntem	27
3.1. Hasta Populasyonu	27
3.2. Ameliyat Öncesi Değerlendirme	27
3.3. Cerrahi Teknik	27
3.4. Ameliyat Sonrası Takip	28
3.5. Verilerin Değerlendirilmesi	28
3.6. İstatistiksel Yöntem	29

4.Bulgular	31
4.1. Demografik Veriler	31
4.2.Gruplar arasında böbrek nakli sonuçları açısından farklılıklar	33
4.2.1. Beden kitle indeksinin gecikmiş greft fonksiyonu üzerine etkisi	36
4.2.2. Beden kitle indeksinin akut rejeksiyon üzerine etkisi	36
4.2.2. Beden kitle indeksinin komplikasyonlar üzerine etkisi	36
4.3.Gruplar arasında greft sağkalımı arasındaki farklar	37
4.4. Değişkenlerin sağkalıma etkisinin Cox- regresyon ile analizi	39
4.4.1.Ölüm sansürlü model için Çok değişkenli Cox Regresyon	39
4.4.2.Ölüm sansürsüz model için Çok değişkenli Cox Regresyon	39
5.Tartışma	41
6.Sonuç ve Öneriler	49

KISALTMALAR DİZİNİ

ASP:	Açillemeyi uyarıcı protein
BKİ:	Beden kitle indeksi
EKG:	Elektrokardiyogram
FIAF:	Yağlanmayla indüklenen faktör
HLA:	İnsan Lökosit Antijeni
IFN- γ :	İnterferon Gama
MC4R:	Melanokortin 4 Reseptörü
MCP-1:	Monosit kemoatraktan faktör-1
MHC:	Major Histokompatibilite Kompleks
MPS:	Miyokard perfüzyon sintigrafisi
NGF:	Sinir büyüme faktörü
NK:	Doğal öldürücü hücre
PAI-1:	Plazminojen aktivatör inhibitör
POMC:	Proopiomelanokortin prohormonu
PRA:	Panel Reaktif Antikor
TNF- α :	Tümör nekroz faktör alfa
Treg:	Düzenleyici T hücreleri
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

		<u>Sayfa No:</u>
Şekil:2.1:	Adipositlerden salınan inflamatuvar proteinler ve akut faz proteinleri	7
Şekil 2.2:	Zayıf ve obez bireyde yağ dokuda immunregülasyon	9
Şekil 2.3:	Hücre aracılı immün yanıt mekanizması	16
Şekil 2.4:	Antikor aracılı immün yanıt mekanizması	17
Şekil 4.1:	Ölüm sansürlü model için, BKİ sınıflamasına göre normal kilolu ve aşırı kilolu yada obez olan hastalara ilişkin Kaplan-Meier Karşılaştırması	38
Şekil 4.2:	Ölüm sansürsüz model için, BKİ sınıflamasına göre normal kilolu ve aşırı kilolu yada obez olan hastalara ilişkin Kaplan-Meier Eğrileri	39

TABLolar DİZİNİ

		<u>Sayfa No:</u>
Tablo 2.1:	Yağ dokudan salınan adipokinler	3
Tablo 2.2:	WHO' nun BKİ'ye Göre Obezite Sınıflandırması	24
Tablo 3.1:	Modifiye Clavien Sınıflaması	30
Tablo 4.1:	Demografik Veriler	33
Tablo 4.2:	Hastaların temel karakteristikleri	34
Tablo 4.3:	Hastaların komplikasyonlar, gecikmiş greft sağkalımı ve akut rejeksiyon atağı açısından karşılaştırılması	36
Tablo.4.4:	Sıralı lojistik regresyona ilişkin sonuçlar	37
Tablo 4.5:	Ölüm sansürlü modelde Cox regresyon analizi sonuçları	40
Tablo 4.6:	Ölüm sansürsüz modelde Cox regresyon analizi sonuçları	41

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetersizliğinde günümüzde en seçkin tedavidir. Dünyada ilk başarılı böbrek nakli, 1954 yılında Dr. Joseph E. Murray tarafından tek yumurta ikizleri arasında gerçekleştirilmiştir. Türkiye'de ilk böbrek nakli, Hacettepe Üniversitesi'nde 3 Kasım 1975 tarihinde Dr. Mehmet Haberal tarafından bir annenin oğluna bağışladığı böbreğin nakli ile gerçekleştirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2012 yılında dünya çapında 77.818 böbrek nakli gerçekleştirilmiştir. Geçtiğimiz yüzyılda cerrahi teknikteki gelişmeler ve immünolojideki ilerlemeler sayesinde böbrek nakli başarısı oldukça artmıştır. (1,2)

Böbrek naklinin başarısını etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Bunların bir kısmı organ nakli alıcısına, bir kısmı da vericiye bağlıdır. Ayrıca teknik yöntemler ve tedavi protokolleri de bu süreçte etkilidir. Literatürde böbrek nakli başarı oranlarını inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Bunların arasında özellikle immunsupresif tedavi protokolleri ve cerrahi tekniklere dair çalışmalar çoğunluktadır. Bunların yanı sıra obezitenin organ nakillerinin sonuçları üzerindeki rolü ve obezite ilişkili cerrahi riskler hakkında pek çok araştırma mevcuttur.

Obezitenin diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, safra kesesi hastalıkları, eklem rahatsızlıkları ve pek çok sistemik hastalığın patofizyolojisinde önemli yere sahip olduğu bilinmektedir. Cerrahi girişimler sonrasında obez hastalarda komplikasyonların daha sık ortaya çıktığı gösterilmiştir. Obezitenin, tüm cerrahi girişimler sonrasında, cilt ve yumuşak doku komplikasyonları, yara yeri enfeksiyonları ve lenfösel oluşumu riskini arttırdığı bilinmektedir. Literatürde, obezitenin gecikmiş greft fonksiyonu, immunsupresif tedavide sorunlar, böbrek nakli sonrası yeni gelişen diyabet gibi, organ nakline özgün durumlarla da ilişkili olabileceği görüşü öne sürülmektedir. (3,4)

Böbrek nakli alıcı adaylarında obezite sıklığı giderek artmaktadır. Böbrek nakli alıcı adaylarında obezite oranları ile ilgili Türkiye çapında veri bulunmamaktadır. Ancak Amerika Birleşik Devletleri 2011 verilerine göre böbrek nakli alıcı adaylarının %23'ü obezite kriterlerini karşılamaktadır.(5) Bu veriler, obezitenin böbrek nakli grubunda da önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir. Türkiye'de de, diğer dünya ülkelerinde

olduğu gibi obezite görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2014 verilerine göre Türkiye’de kadınların %24,5’inin obez, %29,3’ünün ise aşırı kilolu olduğu görüldü. Erkeklerde ise %15,3’ obez %38,2’si aşırı kiloluydu. (6)

Literatürde, değişken hasta serilerinde beden kitle indeksinin böbrek nakli sonuçları üzerine etkisini inceleyen çalışmalara rastlamak mümkündür. Bu çalışmaların sonuçları birbirinden farklılık göstermek ile birlikte, obez ve aşırı kilolu bireylerde greft sağ kalımının ve erken dönemde greft fonksiyonunun olumsuz yönde etkilendiği gösterilmiştir(7,8). Ancak Türkiye’de bu konuda halen yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Böbrek nakli ameliyatının başarı ile uygulandığı merkezimizdeki hastaların verileri üzerinden beden kitle indeksinin böbrek nakli sonuçlarına etkisini incelemek doğru bir yaklaşım olacaktır.

Bu çalışmanın amacı, böbrek nakli alıcı adaylarında beden kitle indeksinin, böbrek nakli sonuçları üzerine etkisini araştırmaktır. Bu araştırmanın sonuçlarının, böbrek nakli sonuçlarını etkileyen pek çok faktörün yanı sıra beden kitle indeksinin de bağımsız bir değişken olma olasılığını ortaya koymasını n görülmektedir.

Bu araştırmada, böbrek nakli yapılan hastalar arasında, beden kitle indeksi 25’in altında olan bireyler ile beden kitle indeksi 25’in üstünde olan aşırı kilolu ve obez bireylerin greft fonksiyonu, greft sağkalımı durumu, akut rejeksiyon atağı ve postoperatif komplikasyon sıklığı gibi verilerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yağ dokusu biyokimyası

Yağ dokusunun bilinen en temel görevi enerji depolamaktır. Bu görevini glukozdan yağ asidi sentezleyerek ve lipoproteinler ile taşınan yağları depolayarak yerine getirir. Yağda eriyen vitaminlerin depolanmasında da görev alır.

Yağ dokusu temel olarak adiposit, fibroblast, lökosit ve makrofaj hücrelerden meydana gelmektedir. Vücutta beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki tür yağ dokusu bulunur. Son yıllarda beyaz yağ dokunun, biyoaktif polipeptidler olan adipokinleri salgıladığı bulunmuştur. Bu biyoaktif polipeptidlerin, otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir. Günümüzde, yağ doku aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. (9-11)

Yağ dokusundan salgılanan başlıca adipokinler tabloda gösterilmiştir:

▪ Adiponektin	▪ İnterlökin 1 Beta (IL-1 β)
▪ Leptin	▪ İnterlökin 10 (IL-10)
▪ Omentin (İntelektin)	▪ Apelin
▪ Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)	▪ Visfatin
▪ İnterlökin-6 (IL-6)	▪ Yağlanmayla indüklenen faktör (FIAF)
▪ Resistin	▪ Lipoprotein lipaz
▪ Adipsin	▪ Kolesterol ester transferaz
▪ Açılmayı uyarıcı protein (ASP)	▪ Adiponutritin
▪ Aqpaq	▪ Relaksin
▪ Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1)	

Tablo 2.1:Yağ dokudan salınan adipokinler

2.1.1. Adipokinlerin immünite ve inflamasyon üzerindeki etkileri

Obezitenin yol açtığı kronik inflamasyondan yağ dokusunda üretilen adipokin, sitokin, kemokin ve diğer faktörler sorumludur. Obezite ile birlikte proinflamatuvar faktörlerin neden artış gösterdiği tam olarak bilinmemektedir.

Viseral yağlanmanın bir sonucu olarak, kardiyovasküler hastalıklara ve diyabete eğilim artmaktadır. Ancak yaşlı hasta grubunda son dönem böbrek hastalığında yüksek beden kitle indeksinin yaşam süresini arttırdığı gösterilmiştir. Düşük beden kitle indeksinde ise, enfeksiyonlara eğilimin arttığı gözlenmiştir. Bu etkiden düşük BKİ ile meydana gelen timüs atrofisi sorumlu tutulmaktadır. Özellikle anoreksia nervosa gibi hastalarda leptin düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Leptin düzeyindeki bu düşüş de, T hücre işlevlerinde azalma ile sonuçlanmıştır. Ayrıca sitokin düzeyi de azalmakta, bu da enfeksiyona eğilimi arttırmaktadır. (12-14)

Yağ dokusu ve bağışıklık sistemi arasındaki yakın ilişki gösteren pek çok kanıt bulunmaktadır. Adipositler, leptin ve adipoektin gibi pek çok faktör salgırlar, bu adipokinlerin hem proinflamatuvar hem antiinflamatuvar etkileri olduğu görülmüştür. Bu yollar, bağışıklık sistemiyle ilgili pek çok hastalığın etyopatogenezinde rol oynarlar. Ayrıca adipoz dokudan ve çevre dokudaki makrofajlardan kemokin ve sitokinler de salınır. Bu yakın fiziksel ve parakrin etkiler, adipoz dokudaki adiposit, preadiposit ve makrofajlar arasındaki karşılıklı etkileşimle sonuçlanır. (15)

2.1.1.1. TNF- α (Tümör nekroz faktör alfa)

TNF- α , inflamasyon ile artışa geçen bir sitokindir. CD4+ yardımcı T hücrelerinde (Th hücreler) proliferasyonu tetikler. Yağ dokusu makrofajlarından TNF- α salınması ile Plazminojen aktivasyon inhibitör-1 (PAI-1) uyarılır. TNF- α 'nın doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre regülasyonu, hücre farklılaşması, apoptozis ve bağışıklık hücrelerinin düzenlenmesinde rolü bulunmaktadır. Monosit ve makrofajları olgunlaştırır. Polimorfonükleer lökositlerin antikör bağımlı sitotoksitesini artırır. B ve T lenfositlerin maturasyonunda görev alır. IL-1, IL-2 ve IL-7 ile timosit proliferasyonunu hızlandırır. TNF- α ekspresyonunu azaltan ilaçların kullanılması ile fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıktığı görülmüştür. (16)

2.1.1.2. Leptin

Leptin helikal sitokin ailesine ait bir hormondur. Sitokinlerle yapısal ve işlevsel benzerliği nedeniyle sitokin olarak kabul edilen leptin, başta cilt altı yağ doku olmak üzere pek çok dokuda sentezlenir. Leptin reseptörü IL-6 reseptörü ile homoloji göstermektedir. Vücuttaki miktarı, yağ miktarı başta olmak üzere pek çok durumdan etkilenir. Yaş, hormonlar, diurnal ritim, TNF- α ve IL-6 gibi bazı sitokinlerin leptin miktarında rolü bulunmaktadır.

T-lenfositleri apoptozisten korur, pre-T hücrelerin proliferasyonunu artırır. Hafıza T hücrelerinin proliferasyonunu azaltır. T hücrelerin sitokin üretimini düzenler. Bağışıklık hücrelerindeki Janus kinaz sinyal iletimini ve transkripsiyon sistemini aktive eder.

Leptin, bakteriyel antijenlere benzer şekilde, makrofajların fagositik aktivitelerini artırır. Makrofajlardan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu uyarır. Bazı patolojik durumlarda ve deneysel modellerde proinflamatuvar etki gösterir ancak bazı modellerde antiinflamatuvar etki ortaya çıkardığı görülmüştür. Bu çelişkinin nedeninin inflamasyonunun farklı modellerinin araştırılması olabileceği gibi, bu farklılık deney modellerindeki farklılıklardan ortaya çıkmış da olabilir. (17)

2.1.1.3. Adiponektin

Adiponektin, yağ dokuda sentezlenen antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir adipokindir. Kollajen benzeri bir plazma proteindir. Yağ depolanması üzerinde negatif feedback etki sağlar.

Fagositoz aktivitesini baskılar, makrofajlardan TNF- α salınımını azaltır. Kompleman faktörlerinden C1q ile homoloji gösterdiği görülmüştür. Ayrıca adiponektinin gösterilmiş etkileri arasında endotele monosit adhezyonunu inhibe etmek ve makrofajların köpük hücrelere dönüşümünü engellemek gibi antiaterojenik etkileri de bulunur. (18)

2.1.1.4. Omentin

Omentin, bir serin treonin protein kinazdır. Hücre proliferasyonu, apoptozis, glukoz metabolizması gibi bazı hücreyel olaylarda ikincil haberci rolü oynar. Özellikle visceral yağ dokudan selektif olarak eksprese edildiği görülmüştür. (19)

Diyet ile kilo vermeyi takiben omentin düzeyinin yükseldiği bilinmektedir. Ayrıca hemodiyaliz programındaki son dönem böbrek yetmezlikli hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla omentin düzeylerinin yüksek olduğu rapor edilmiştir. (20)

2.1.1.5. IL-6

Antiinflamatuvar etki gösteren bir sitokindir. Özellikle viseral yağ dokudan sentezlenir. Obezite ile birlikte artış gösterir. IL-6 etkisini otokrin veya parakrin yolla yapar.

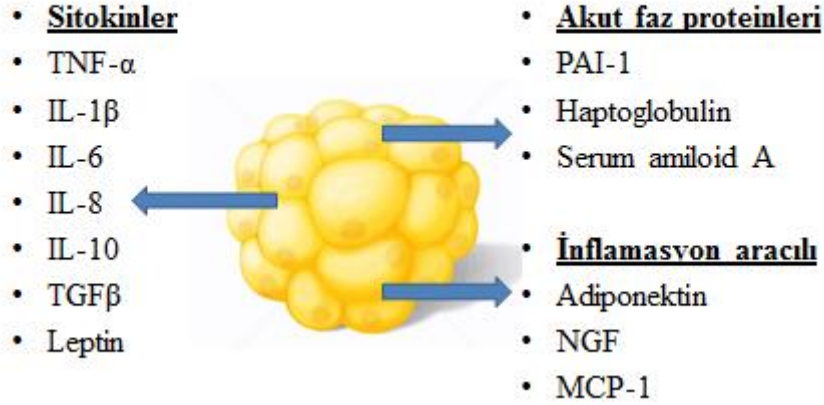
Koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkisi gösterilmiştir. Endotel adezyon moleküllerini artırır. CRP'yi indükler, antiinflamatuvar özellik gösterir. (21)

2.1.2. İnflamasyon ve obezite

Obezite hakkında son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında, obezitenin kronik düşük gradeli inflamasyon hali ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu kanının yerleşmesine zemin hazırlayan ilk buluş, inflamasyon halinde artış gösteren IL-6, TNF- α , CRP, haptoglobulin gibi akut faz proteinlerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin, obez hastalardaki düzeylerinin yüksek olduğunun saptanmasıdır. Bu inflamatuvar süreçlerin de insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom ile olan ilişkisi son yıllarda aydınlatılmaya başlanmıştır. Ancak genel kanı, inflamasyonunun obezitenin bir sonucu olduğu yönünde olsa da, öne sürülen diğer bir görüş de obezitenin inflamatuvar bir hastalığın sonucu olduğudur.

Obezitede, dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin sentezlendiği yer hakkında da farklı görüşler bulunmaktadır. Üç olasılık gösterilmiştir. İlk görüşe göre asıl kaynak adipoz dokudan ziyade karaciğer ve bağışıklık hücreleridir. İkinci görüşe göre beyaz yağ dokudan salınan faktörlerin uyarısı ile karaciğerde ve diğer organlarda salgılanma tetiklenmez. Buna örnek olarak da obezlerdeki büyük yağ kitlesinden artmış IL-6 salınımı ile karaciğerde CRP salınımının uyarılması verilebilir. Üçüncü görüşe göre de yağ doku, bu inflamatuvar belirteçlerin tümü veya bir kısmının salınmasından sorumludur. Bir diğer görüş de hem adipoz dokudan hem diğer organlardan salınım olması yönündedir. (22)

Yağ dokusundaki artış ile, dolaşımda bulunan adipokinlerin miktarında değişiklik olur. Adipokin miktarlarındaki değişiklikler, pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte rol alır. Vücutta adipoz dokunun miktarının artması ile sistemik inflamasyon arasında bir ilişki olduğu klinik ve deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Hastalarda yağ dokusu kitlesi artarken, vasküler yapılar, bağ dokudaki fibroblastlar ve özellikle de makrofajların miktarı artar. Buna bağlı olarak dolaşımdaki pek çok sitokin miktarında da artış olur. (22,23)



Şekil:2.1 Adipositlerden salınan inflamatuvar proteinler ve akut faz proteinleri.

(NGF:Sinir büyüme faktörü, MCP-1: Monosit kemoatraktan faktör)

2.1.3. İmmunolojik bir organ olarak yağ dokusu

Yağ dokusu, immünolojik bir organın pek çok özelliğine sahip bir dokudur. Yağ dokuda yer alan lökosit alt grupları, obezitedeki inflamasyona ikincil geliştiği bir çok hastalıkta rol alır. Ayrıca yağ doku homeostastasiste de görev alır. Adipoz dokunun immünolojik sistemdeki hücrelerde bulunan konakçı savunma mekanizmalarına sahip olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Belli enfeksiyonlara ve kanserlere yatkınlık yaratmasında da obezitedeki inflamasyon tablosunun rolü olduğu düşünülse de bu durumun patogenezi henüz netleşmiş değildir. (23)

2.1.3.1. Yağ dokudaki immün sistem hücreleri ve etkileri

Adipoz dokuda makrofaj varlığının keşfedilmesi sonucunda, adipoz dokuda lökositöz de aydınlatılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalar ile, obezitede yağ dokuda makrofajların sayıca arttığı ve makrofajların TNF- α 'nın temel kaynağı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca makrofajların yanı sıra B hücre, T hücre, nötrofil, eozinofil, mast hücreleri gibi pek çok diğer bağışıklık sistemi hücresi de adipoz dokuda izole edilmiştir.(24)

Adipoz dokunun bileşimini etkileyen akut veya kronik pek çok olay vardır. Bu olaylar arasında diyet değişikliği, kilo alma, soğuk havaya maruz kalma, yemek yemek ve aç kalmak sayılabilir. Adipoz dokunun hücrel bileşiminin, yağlı diyetle yanıt olarak değişimindeki aşamaların hepsi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Ancak nötrofillerin 3 günde, makrofajların 2 hafta, B ve T hücrelerin ise 4 hafta süren yağlı diyet sonucu yağ dokudaki miktarların arttığı yapılan hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. (25,26)

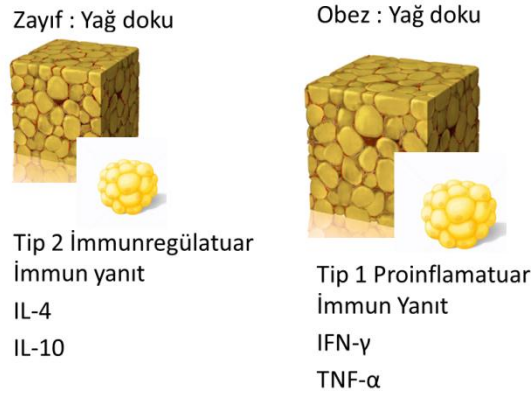
Her hücre tipinin sayısı önemli olsa da bu hücre popülasyonlarındaki niceliğin yanı sıra nitelikte de değişiklikler görülmektedir. Obezite ve insülin direnci tablosunda, immün sistem hücreleri antiinflamatuvar alt tiplerden, proinflamatuvar alt tiplere kayar. Bu yapısal değişikliklerin lokal etkisi olarak adipositlerin lipid depolama kapasitesi de değişir, adipositlerin insüline duyarlılıkları değişir bu da sistemik glukoz metabolizmasını ve metabolik homeostasisi etkiler. Obezitede inflamasyonun tetiklenmesi ve buna yol açan hücre alt tipleri arasındaki değişimler henüz net aydınlatılamamıştır.(27)

Obez hastaların patojenlere verilen konakçı yanıtlarında da bozulma olduğu gösterilmiştir. Bu durumun hayati bir önemi mevcuttur. 2009 H1N1 influenza pandemisi sırasında obez bireylerin mortalite ve morbiditeleri arttığı gösterilmiştir. Deney modelleri de bu durumu destekler nitelikte sonuçlar vermektedir. CD8+ T hücrelerdeki ve hafıza T hücre yanıtındaki bozukluklar bu tabloya yol açtığı, eşzamanlı plazma leptin düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir.

Obezitenin T hücrelerin olgunlaşmasında defektlere yol açtığı gösterilmiştir. Timusta da T hücre sentezinin azaldığı ve buna bağlı T hücre reseptörlerindeki çeşitliliğin azaldığı, bunun sonucunda da bağışıklık sistemin düzenleyici mekanizmalarının savunmasız kaldığı düşünülmüştür. Ayrıca aşuların etkinliğinin de obez hasta gurubunda daha az olduğu bulunmuştur. (25-27)

2.1.3.2. Obez ve zayıf bireylerin adipoz dokusundaki farklılıklar

Yağ dokuda immün yanıt ele alınırken dikkate katılması gereken bir diğer nokta da zayıf ve obez bireylerde yağ dokunun yanıtının birbirinden farklı olacağı gerçeğidir. Zayıf bireylerde tip 2 immünregülatör yanıtlar daha baskınken, obezlerde tip1 proinflamatuvar immün mekanizmalar baskındır. (25-27)



Şekil 2.2: Zayıf ve obez bireyde yağ dokuda immünregülasyon

Obez bireylerin viseral adipoz dokusundaki yağ doku hücreleri, endojen ve ekzojen uyarılar neticesinde, antiinflamatuvar fenotipten, proinflamatuvar fenotipe geçiş gösterirler. Obezitede, beyaz adipositlerin boyutu artar, hipoksi ve buna bağlı hücresel stress meydana gelir. Bunun sonucu olarak adipositler, leptin, monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1), IL-6 ve TNF- α gibi bir dizi proinflamatuvar adipokin salgılar. Leptin, T hücrelerden interferon- γ (IFN- γ) salınımını ve T hücre farklılaşmasını uyarır. MCP-1, IL-6 ve TNF- α makrofajları sahaya çağırır ve aktive eder. Obezitede proinflamatuvar sitokinlerin artışının sonucu olarak metabolik bozukluklar ve insülin direnci gelişir. (25-27)

2.2. Böbrek nakli

2.2.1. Böbrek nakli alıcı adayının değerlendirilmesi

Böbrek nakli, morbidite ve mortalite üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle, evre 5 kronik böbrek yetmezliği hastasında ilk tercih edilen tedavidir. Uygun canlı verici adayları olan hastalar, eğer altı ay içinde diyaliz programına girmeleri planlanıyorsa, preemtif böbrek nakli için değerlendirmeye alınmaktadır. Bu kararda en önemli nokta, hastanın mevcut sağlık durumunun major cerrahi ve immunsupresif tedaviye uygun olduğundan emin olunmasıdır. Hasta öncelikle cerrahinin riskleri hakkında bilgilendirilir. Hastanın riskleri anladığından ve kabul ettiğinden emin olduktan sonra hasta değerlendirilmeye başlanır. Hastanın malignite açısından ayrıntılı bir biçimde araştırılması gereklidir. Kanseri eğer kontrol altında değilse, böbrek nakli için kesin kontrendikasyon oluşturmaktadır. Kanseri hastalarında immunsupresif tedavi mevcut durumu kötüleştirir, metastaza eğilimi artırır, hasta ve greft sağkalımını olumsuz yönde etkiler. (28)

2.2.1.1 Böbrek nakli alıcı adayının sistemik hastalıklar yönünden değerlendirilmesi

Kalp ve damar hastalıkları, böbrek nakli sonrası mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Bu nedenle preoperatif değerlendirmede kardiyovasküler hastalıklar çok önemlidir. Hastanın preoperatif değerlendirmesinde, aktif bir kalp damar hastalığı olup olmadığı araştırılmalıdır. Bu açıdan ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Kardiyovasküler sistem muayenesi hastanın ilk muayenesi sırasında yapılmalı, eğer böbrek nakli bekleme sırasında uzun süre geçmiş ise, muayene ve tetkikler tekrarlanmalıdır. Tüm böbrek nakli alıcı adaylarında preoperatif sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi yapılması önerilir. Ayrıca böbrek nakli alıcı adaylarının ilk başvuru da 12 derivasyonlu Elektrokardiyogram (EKG) ile değerlendirilmesi ve yılda bir kez tekrarlanması önerilir. (28,29)

Ciddi göğüs ağrısı, yeni geçirilmiş kalp krizi, dekompanse kalp yetmezliği, ciddi aritmi ve ciddi kalp kapak hastalıkları varlığında morbidite ve mortalitenin yüksek olacağı bilinmektedir.

Bazı kronik kalp hastalıklarında da cerrahi öncesi inceleme gerekir. Asemptomatik hastalarda ameliyat öncesi koroner arter hastalığı taramasının, ileride gelişebilecek kardiyak patolojilerin önlenmesinde rolü olduğu bildirilmiştir. Yapılan araştırmalar

sonucunda 49 yaş üstü, diyabetes mellitus hastaları, anormal EKG bulgusu olan hastalar, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, periferik damar hastalığı olan hastaların ameliyat öncesinde kardiyovasküler stres test ile rutin olarak incelenmesi önerilir.

Eforlu EKG testinde kendinden beklenen işi yapamayan hastalar veya testi yapamayacağı tahmin edilen hastalar, kardiyoloji bölümü kararı doğrultusunda Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) veya koroner anjiyografi ile değerlendirilebilirler. (30)

Pulmoner hipertansiyonun, böbrek nakli sonrası erken dönemde greft fonksiyon kaybı ve artmış mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir. Ekokardiyografi ile inceleme sonucunda pulmoner arter basıncında yükseklik saptanan hastaların, altta yatan nedenler açısından tetkik edilmeleri gereklidir. Gerekli görülen durumlarda pulmoner arter basıncındaki yüksekliği doğrulamak amacıyla sağ kalp kateterizasyonu planlanabilir.

Böbrek nakli öncesi hipertansiyon hasta grubunda iyi bir kan basıncı regülasyonunun önemi büyüktür. Diyalize giren hasta grubunda diyaliz öncesi kan basıncının maksimum 140/90 mm Hg olması, diyaliz sonrası ise 130/80 mm Hg düzeylerine düşmesi hedeflenmektedir. Hastaların komorbiditeleri göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmiş antihipertansif protokol tedavilerinin belirlenmesi gereklidir. (31)

Diyabetik böbrek nakli alıcı aday hastalarda iyi bir kan şekeri düzenlenmesi gereklidir. Glisemik kontrolün sağlanması ile kardiyovasküler mortalite azalacaktır. Bir meta analiz çalışmasında yoğun insülin tedavi ile akut böbrek hasarının azaldığı gösterilmiştir. Sıkı glisemik kontrolün böbrek nakli alıcı adaylarında faydası kesin değildir. İnsülin tedavi protokollerinin hastaya göre bireyselleştirilmesi gerekmektedir. (32-34)

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında üremiye bağlı olarak perifer arter hastalığı sık görülmektedir. Ameliyat öncesinde hastaların vasküler yapılarının uygun tanısal yöntemlerle değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle pelvik damarlarda ciddi bir damar hastalığı olması durumunda, greft ve hatta ekstremitte kaybı gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu nedenle böbrek nakli öncesinde periferik arterlerin radyolojik olarak rutin değerlendirilmesinin hayati önemi vardır. (35)

Obezite, pek çok hastalığın etyolojisinde rol oynayan ve cerrahi komplikasyonlarında artışa yol açtığı bilinen bir sağlık sorunudur. Böbrek nakli alıcı adayında obezite, geçmiş yıllarda bir kontrendikasyon olarak kabul edilmekteydi. Beden kitle indeksi 30'un üzerinde olan bireylerde, perioperatif zorluklar yaşabileceği ve komplikasyon riskinin artacağı söylenmektedir. Yapılan çalışmaların bir kısmı, obezitenin böbrek nakli sonrası morbidite, mortalite ve greft kaybı açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu savunmaktadır. Bir başka görüşe göre ise, obez hastalarda böbrek nakli alıcı adayı hazırlıkları titiz bir Şekilde yapıldığı takdirde obez olmayan grup ile benzer sonuçlar elde edilmesi mümkündür. İngiliz Transplantasyon Cemiyeti kılavuzunda da obezite bir kontrendikasyon olarak belirtilmemiştir. (36)

2.2.2. Böbrek Naklinde Cerrahi Teknik

Böbrek nakli ilk olarak 1951’de Küss ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve günümüzde çok az değişime uğramıştır. Standard prosedür, ilk başarılı böbrek naklini gerçekleştiren Murray ve Harrison tarafından modifiye edilmiş ve günümüzdeki halini almıştır.

Böbrek nakli cerrahisi hazırlığında, temel asepsi kurallarına uyularak önce cilt traşı ardından cilt hazırlığı yapılır. Üriner kateterizasyonu takiben operasyona başlanır. Cerrahi işlemler üç ana başlıkta özetlenebilir. İlk aşama, böbrek yatağının diseke edilerek hazırlanması, ikinci aşama revaskülarizasyon son aşama ise üreter anastomozudur.

Böbrek nakli pelvik fossaya yapılmaktadır. Retroperitoneal alan daha sonra gerektiğinde peruktan böbrek biyopsisi için de kolaylık sağlamaktadır. Hasta daha önce bir cerrahi geçirmişse, mümkünse o taraftaki iliak fossaya böbrek naklinden kaçınılmalıdır. Ancak herni onarımı, appendektomi ve periton diyaliz kateteri takılması gibi minör cerrahiler, böbrek nakli için mutlak kontrendikasyon oluşturmamaktadır. (37)

Pelvik Gibson insizyonu, karın alt kadranda yapılan kurvilinear bir insizyondur ve iliak fossa ile mesaneye güvenli bir yaklaşım sağlamaktadır. İnsizyon hattında eksternal oblik kas ve fasyası açılır ve laterale doğru ekarte edilir. Daha sonra internal oblik ve transversus abdominis kasları kesilir ve transvers fasya peritonu kesmemeye özen gösterilerek açılır. Daha sonra künt ve keskin diseksiyon ile greft böbrek için yer açılır.

Damarların diseksiyonu aşamasında iliak arter ve ven yapıları üzerindeki bütün dokular temizlenir. Daha sonra lenfösel oluşumunun önüne geçebilmek için lenfatik yapıların dikkatlice bağlanması gerekmektedir.

Canlı donörden böbrek alınırken, hangi böbreğin nakledileceğine dikkatli karar vermek gerekir. Eğer fonksiyonel olarak böbrekler arasında fark varsa, fonksiyonu görece olarak daha kötü olan böbrek nakledilir. Ancak fonksiyonları benzer ya da aynı olan böbrekler olması durumunda, multiple renal arteri olan böbrek yerine tek renal arter olan böbrek tercih edilir. Eğer alt polar arter varsa, mutlaka anastomoz edilmesi önerilmektedir. Çünkü alt polar arter çoğu olguda üreter kanlanmasıyla sorumludur.

Arter anastomozu sonrası böbreğe iliak fossada tasarlanan pozisyon verilir ve renal vene iliak venin durumuna göre uygun bir pozisyon verilerek anastomoz yapılır. Çift renal ven bulunan olgularda, birinin anastomoz edilip diğerinin bağlanması sonucu böbreğin drenajının yeterli olacağı savunulmaktadır. Damar anastomozları bitince klempler açılır. Bu aşama yeterli sıvı replasmanı yapılmış olmalıdır. Anastomoz aşamasında diüretik uygulanması da önerilmektedir.

Üriner traktın yeniden oluşturulmasında en sık kullanılan yol, üreterin mesaneye anastomozu yani ureteroneosistostomidir. Bu tekniğin erken dönem komplikasyonları daha azdır ve tedavisi de görece olarak daha kolaydır. Orta hatta yakın bir bölgeden mesane açılır. Üreter alana yaklaştırılır, bu aşamada üreter orifisinin hasarlanmasından kaçınılmalı, orifise çok yakın tutulmamalıdır. Hem donör nefrektomi hem de transplantasyon sırasında üreterin damarlanmasını korumak için özen gösterilmelidir. (37-38)

2.2.3 Transplantasyon İmmünolojisi

Son yıllarda alloimmunitenin biyolojisi konusundaki bilgiler artmış, T hücre alloimmunitesine yönelik olarak başarılı tedavi protokollerinin kullanılması ile akut böbrek reddi azalmış ve organ sağkalımı uzamıştır.

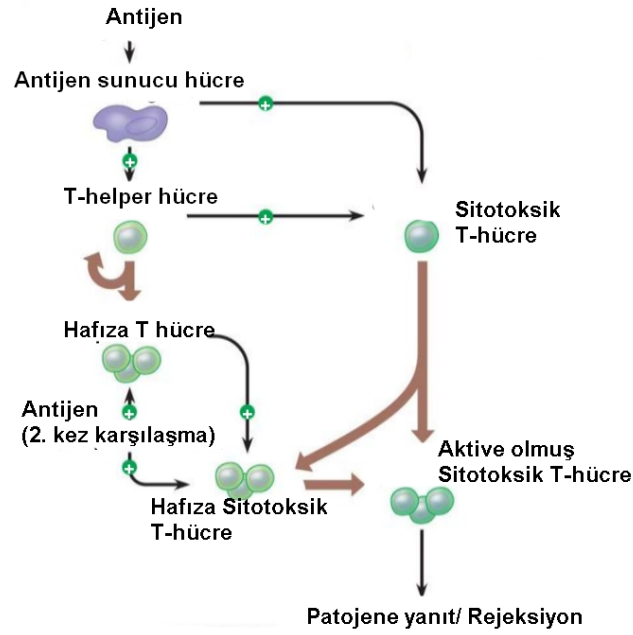
Günümüzde yapılan böbrek biyopsileri ile, greft endotel yüzeyindeki kompleman aktivasyonu, kompleman C4d'nin histolojik lokalizasyonu ile takip edilebilmektedir. İmmünohistokimyasal yöntemlerle de spesifik antikolar daha duyarlı bir şekilde tespit edilebilmektedir.

Transplantasyonda HLA(İnsan Lökosit Antijeni) doku uyumu, organ nakli sonrası HLA antikolarının oluşumu ile ilişkilidir. Uyumun fazla olduğu durumlarda antikor oluşumu azalacak ve organ sağkalım süreleri uzayacaktır. Ayrıca organ nakli alıcısında organ nakli öncesinde HLA antikolarının bulunup bulunmaması da bir diğer önemli konudur. Nakil planlanan hastalarda Panel Reaktif Antikor (PRA) adıyla bilinen test ile HLA antikoları varlığı nakil öncesinde ortaya konabilir. Lenfosit crossmatch testi ile de nakilden hemen önce, donör HLA antijenlerine karşı alıcıda antikor bulunup bulunmadığı gösterilir. Bu test pozitif ise yapılacak bir organ naklinin hiperakut rejeksiyon ile sonuçlanması kaçınılmazdır. Organ nakli sonrasında da donör HLA antijenlerine karşı antikolar oluşabilir. Bu durum antikor aracılı akut rejeksiyon ile sonuçlanır. (39-41)

2.2.3.1. Hücre aracılı rejeksiyon

Hücre aracılı rejeksiyonda geç hipersensitivite ve t hücre sitotoksitesi rol oynar. CD8+ ve CD4+ hücreler ile HLA sınıf I ve sınıf II antijenleri arasında bir etkileşim oluşur. Bu etkileşimin sonucunda, transplant böbrekte permeabilite artar, monosit makrofaj infiltrasyonu gelişir.

Akut hücre aracılı rejeksiyon için temel risk faktörleri alıcı ve verici arasındaki histokompatibilite antijen uygunluğu ile gebelik,transplant öyküsü, kan nakli gibi kişinin önceden antijen ile temasıdır. Diğer faktörler arasında yaş, ırk, cinsiyet ve iskemik hasar sayılabilir. (41) Şekil 2.3'de hücre aracılı immün yanıt mekanizması özetlenmektedir.



Şekil 2.3 Hücre aracılı immün yanıt mekanizması

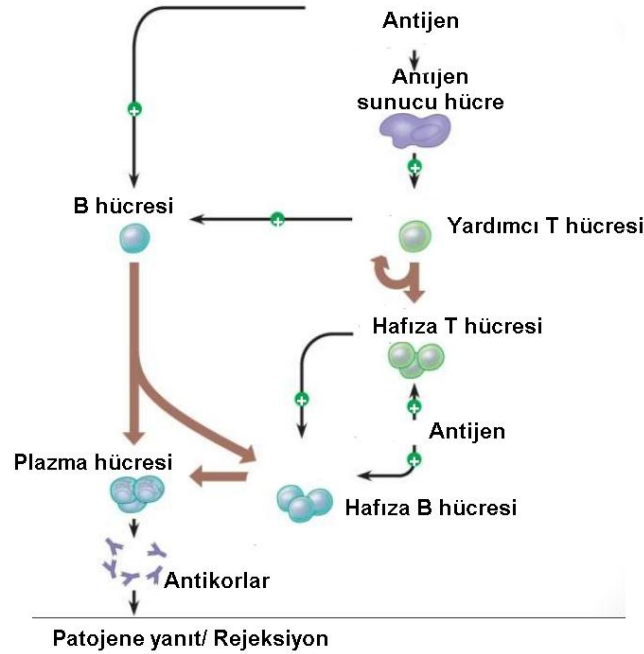
2.2.3.2. Antikor aracılı rejeksiyon

Akut antikor aracılı rejeksiyonda alıcının dolaşımında donör antijenlerinde karşı gelişmiş antikorlar vardır. Nakil yapılan kişi daha önce alıcı antijenleri ile temas etmiştir. Hiperakut rejeksiyon gelişir (Arthus tipi reaksiyon) Bu rejeksiyonda nakilden hemen sonra böbrek vasküler yapılarının endotelinde hasarlanma oluşur.

Akut humoral rejeksiyon gelişiminde temel risk faktörü presensitizasyona neden olan kan transfüzyonları, gebelik, daha önce transplantasyon öyküsü, pozitif cross match veya yüksek oranda panel reaktif antikor varlığıdır.

Humoral rejeksiyonda hedef genellikle MHC (Major Histokompatibilite Kompleks) antijenleridir. Bundan daha az sıklıkta ABO kan grup antijenleri ve diğer antijenik hedeflere yanıt oluşabilir. HLA antikorlarının üretimi; kan nakli, hamilelik ve organ nakli gibi nedenler ile antijenlerle karşılaşılması ile tetiklenir ve oluşan antikorlar genellikle IgG tipindedir.

ABO kan grup antikorları ise karbonhidrat antijenlere karşı gelişir. Non- MHC antijenler, ABO antijenlerine göre daha önemlidir. Gecikmiş rejeksiyon ataklarıyla ve greft kaybıyla sonuçlanabilirler. (41) Şekil 2.4’de, antikor aracılı immun yanıt özetlenmiştir.



Şekil 2.4 Antikor aracılı immun yanıt mekanizması

2.2.4. Transplantasyon İmmunitesinde Rol Alan İmmün Sistem Hücreleri

2.2.4.1. Nötrofiller

Nötrofiller, organ naklinden hemen sonra, saatler içinde allogrefti infitre ederler ve kemokinlerin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin önemli bir kaynağıdır. Kısa süreli nötrofil baskılanması veya granulopoezisin kemik iliğinde baskılanması iskemi reperfüzyon ilişkili doku hasarını azaltır ancak uzun dönemde allogreft sağkalımına pozitif etki sağlamaz.

Nötrofillerin, dokuda inflamasyon yaratarak, grefte hafıza T hücrelerinin infiltrasyonunu tetikleyerek, T hücre öncüllerinin üretimini tetikleyecek IL-12 gibi sitokinler salgılayarak ve antijen sunumunu uyararak kazanılmış alloimmun yanıtta rol aldığı düşünülmektedir. (42-45)

2.2.4.2.Monositler

Monositlerin, transplantasyon immünolojisindeki rolü, organ nakli sonrası doğal ve kazanılmış bağışıklık arasında bir bağ oluşturmalarıdır. Nakil sonrası grefte hücum eden monositler, matür dendritik hücelere dönüşmektedir. Monositlerin allogrefti ilk 20 saat içinde infiltre ettikleri gösterilmiştir. Ayrıca, monositler organizmaya ait doku ile grefte ait dokuyu ayırt edip tanıma yetisine sahiptir. Monositlerin alloimmun yanıtındaki rolleri bu nedenle çok önemlidir. (42-45)

2.2.4.3.Eozinofiller ve Mast Hücreleri

Eozinofil, alerjik reaksiyonlarda rol alan bir bağışıklık hücresidir. Akut rejeksiyon sırasında allogrefti infiltre eden bağışıklık sistem hücrelerinden biri de eozinofildir. Araştırmacılar, eozinofil infiltrasyonunu çoğunlukla ciddi rejeksiyon atakları ile ilişkilendirmişlerdir.

Mast hücreleri de eozinofiller gibi alerjide sorumludur. Allerji dışında kazanılmış immun yanıtta da rol aldıkları gösterilmiştir. Organ nakillerinde düzenleyici T hücreleri (Treg) aracılı toleransta mast hücrelerinin rolü olduğu öne sürülmüştür. (45)

2.2.4.4.Doğal Öldürücü (NK) Hücreler

Doğal bağışıklıkta rol alan doğal öldürücü (natural killer-NK) hücreler, kemik iliği kökenli, büyük granüllü lenfositlerdir. Patojenlere karşı spontan litik aktivite gösterebilme yeteneği mevcuttur. NK hücreleri, antijen uyarımı olmadan hedef hücreyi direk veya antikor bağımlı hücresel sitotoksite ile yok etmek üzere programlanmıştır

NK hücrelerinin erken aktivasyonu allojenik hedef hücrelerin ölümüne, rejeksiyon veya tolerans ile ilişkili olabilecek sitokin ve kemokinlerin salınımına neden olmaktadır. Kendinden olan ve olmayan dokuları ayırt etme yeteneğine sahiptirler. Taşıdıkları reseptörlerin tipine, salgıladıkları sitokinler ve erken hücre aktivasyonuna bağlı olarak akut rejeksiyon veya tolerans gelişmektedir. Organ nakillerinde NK hücrelerinin mekanizmasını anlamaya yönelik çalışmalar bu hücrelerin organ nakillerindeki rolüne açıklık getirecektir.(46)

2.2.5.Böbrek Naklinde Rejeksiyon

Böbrek nakli sonrası hastanın idrar miktarı, üre ve kreatinin değerleri yakın takip edilir. Böbrek nakli başarısı günümüzde on yıllık dönemde %90'ın üzerindedir. Kadavradan böbrek nakli, canlıdan böbrek nakline göre daha fazla rejeksiyon riski taşımaktadır. Ancak doku uygunluk testleri ve immunsupresif tedavilerdeki yenilikler sayesinde böbrek reddi oranları azalmaktadır. (47)

Hiperakut greft rejeksiyonu, anastomozun tamamlanmasından hemen sonra ortaya çıkar. Greft böbreğin makroskopik görünümü pembeden mavi renge döner. Kısa süre içinde kortikal nekroz ortaya çıkar. Son yıllarda sıklığı azalarak %10'a gerilemiştir. Böbrek nakli öncesinde sensitize olmuş adaylarda, transplantasyon yapıldıktan sonra dakikalar veya saatler içinde gelişir. Hiperakut rejeksiyonun etyopatogenezinde humoral antikorlar sonuçludur. Damarlarda yaygın tromboz ve arterit gelişir ve greftin kanlanması bozulur, iskemik nekroz gelişir. Hiperakut rejeksiyon genellikle tedaviye yanıt vermez ve greftin çıkarılması gerekir.(48)

Akut rejeksiyon, rejeksiyon türleri içinde en sık görülendir. Hemen hemen tüm organ nakli hastalarında oluşabilmektedir. Sıklıkla böbrek nakli sonrası ilk bir hafta içinde veya ilk üç ay içinde görülür. Akut rejeksiyonların %75'i erken dönemde ortaya çıkmaktadır. Akut rejeksiyon, hücrel rejeksiyon ya da antikor aracılı rejeksiyon şeklinde ortaya çıkabilir (49)

Hücre aracılı rejeksiyonda, hücrel sitotoksitesite vardır. Geç hipersensitivite ve T hücre sitotoksitesitesi rol oyar. CD8+ ve CD4+ hücreler ile HLA antijenlerinin etkileşime girmesi sonucu greft böbrekte permeabilite artar ve monosit makrofaj infiltrasyonu gelişir. Bu immun olaylar sonucunda mikrosirkülasyon bozulur ve akut rejeksiyon gelişir ve tedavi edilmezse organ kaybı ile sonuçlanır. Antikor aracılı rejeksiyonda ise, böbrek nakli alıcısının kan dolaşımında, donörün antijenlerine karşı gelişmiş antikorlar bulunmaktadır. Hiperakut rejeksiyonda antikor aracılı mekanizma rol oynar.(50)

Kronik rejeksiyon, fibrozis gelişimi sonucu nakil yapılan organın fonksiyonlarında uzun vadede ortaya çıkan kayıptır. Tekrarlayan akut rejeksiyon atakları sonucunda da greftte fibrozis ve atrofi oluşabilir. Kronik iskemi ve farklı ilaç etkileri neticesinde de kronik rejeksiyon süreci tetiklenebilir. Burada yıllar içerisinde yavaş gelişen ilerleyici bir böbrek fonksiyon kaybı söz konusudur.

Kronik rejeksiyon, kompleks bir rejeksiyon türüdür. Kronik rejeksiyonun ortaya çıkmasında hem hücrel hem humoral immun mekanizmalar birlikte rol oynamaktadır. Kronik rejeksiyon gelişme olasılığı %2-5 arasında bildirilmiştir. (51)

Rejeksiyon tanısı genel olarak klinik bulgular ve laboratuvar testleri ile konulmaktadır. Böbrek nakli reddi şüphesini doğrulamak için böbrek biyopsisi yapılır. Rejeksiyonun patolojik tanısında üç temel histolojik bulgu aranır. Bunlar T hücre infiltrasyonu, yapısal bozukluk ve damar hasarıdır. T hücre infiltrasyonuna eozinofiller, plazma hücreleri ve nötrofiller de eşlik edebilir. Böbrek biyopsisi invaziv bir işlem olduğu için belli komplikasyonları beraberinde getirebilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında en önemlisi kanamadır. Hematüri şeklinde bulgu verebileceği gibi hematoma oluşumu ile de sonuçlanabilir. Arteriovenöz fistül de bir diğer önemli komplikasyondur. Bu komplikasyonlar peruktan böbrek biyopsisine kısıtlama getirmektedir. Özellikle üremik hasta grubunda kanama riski de artacağından, böbrek biyopsisi sonrası hastanın kanama açısından yakın takibi önerilmektedir. (50-51)

2.2.6. Böbrek Nakli Sonrası Görülen Komplikasyonlar

2.2.6.1. Böbrek Nakli Sonrası Görülen Ürolojik Komplikasyonlar

Böbrek nakli sonrası en sık görülen teknik komplikasyonlar, üriner komplikasyonlardır. Günümüzde cerrahi teknikte uzmanlaşma sayesinde sıklığı %2,5 düzeyine inmiştir. Üriner komplikasyonlar, donör nefrektomi cerrahisi sırasında başlar. Çok titiz bir diseksiyon gereklidir, çünkü üreter kanlanması periüreteral dokulardan sağlandığı için diseksiyon sırasında devaskularizasyon gelişebilir. Ayrıca üreterin aşırı kısa ya da aşırı uzun bırakılması da üreter anastomozunda sorunlar yaratabilir. Kısa bir üreterin kan akımında bozulma olabilir. Bu nedenle donör nefrektomide üreterin usulüne uygun çıkarılması, pek çok ürolojik problemin ortaya çıkmasını önleyebilir. (52-54)

Üreteral obstrüksiyon böbrek nakli sonrası erken dönemde ve geç postoperatif dönemde en sık görülen ürolojik komplikasyondur. Sıklığı %2-10 arasında bildirilmiştir ve sıklıkla ilk üç ayda ortaya çıkar. Üreter kan akımının bozulması, fibrozis, kötü cerrahi teknik, hematoma veya lenfosit basısı nedenler arasında sıralanabilir. Ayrıca bazı immunsupresif ajanlar, rejeksiyon atakları ve BK virüs enfeksiyonu da üreterde darlıkla sonuçlanabilir. (55)

Oligüri, anüri, ürosepsis, greft bölgesinde ağrı ve kreatinin düzeyinde artış, üreter obstrüksiyonunun klinik belirtilerindedir. Ultrasonik görüntüleme ile hidronefroz tespit edilebilir. Antegrad pyelografi darlığın derecesini ve bölgesini belirlemede yardımcı daha

hassas ve ileri bir tetkiktir. Üreter darlıklara yaklaşımda önce nefrostomi kateteteri yerleştirilerek renal fonksiyonlarda düzelme sağlanır ardından cerrahi ye da perkütan ileri bir girişim ile darlık tedavi edilir. (56)

Üriner kaçak, böbrek nakli sonrası görülen bir diğer önemli üriner komplikasyondur. Kısa üreter, üreter ve renal pelviste yaralanma gibi mekanik nedenlerin yanı sıra bir rejeksiyon atağı sırasında kan akımının azalmasına sekonder olarak da ortaya çıkabilir. İdrar miktarının azaldığı ve kreatinin düzeylerinin arttığı gözlenen bir hastada perinede, greft alanında, sakrumda ya da labialarda şişlik oluşması, yaradan idrar drene olması ve sepsis hali üriner kaçağı akla getirmektedir. Üriner kaçağın tedavisi, kaçağın yerine ve ciddiyetine göre değişmektedir. Mesane kaçaklar genelde idrar kateterizasyonu ve takip sonrası kendiliğinden iyileşir. Ayrıca sistostomi ile double J stent konulmasının başarı oranı literatürde %50-60 olarak bildirilmiştir.(57)

2.2.6.2. Böbrek Nakli Sonrası Görülen Vasküler Komplikasyonlar

Böbrek nakli hastalarının yaklaşık %3'ünde rastlanan vasküler komplikasyonlar önemli morbidite nedenidir. Erken dönemde görülen vasküler komplikasyonlar renal arter ve vende trombozudur. Geç dönemde rastlanan komplikasyonlar ise renal arter stenozu ve arteriovenöz fistüldür.

Renal arterde trombozunun sıklığı tüm böbrek nakli alıcılarının %1'inden azdır ve genellikle ameliyatı takiben ilk iki hafta öncesinde ortaya çıkar. Klinik belirtisi genelde aniden ortaya çıkan anüridir. Erken postoperatif dönemde nedeni genelde anastomoza bağlı nedenlerle kıvrılma, endotel hasarı ve rotasyondur. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, trombofili gibi hastalıklar da bu tabloya yol açabilir. Uzamış sıcak iskemi ile sonuçlanan bu süreç greft kaybı ile sonuçlanacağı için erken eksplorasyonun önemi büyüktür. (58-59)

Renal arter stenozu, nakil sonrası geç dönemde ortaya çıkan, hipertansiyon, greft fonksiyonunda ilerleyici bozulmaya yol açan önemli bir komplikasyondur. Renal arter stenozu böbrek nakli sonrası gelişen vasküler komplikasyonların %75'ini oluşturur. Genel olarak nakilden sonra üçüncü ay ila ikinci yıl arasında gözlene de herhangi bir zamanda da ortaya çıkması mümkündür.

Anastomozda teknik hatalara bağlı traksiyon hasarı ve intimal hasarı en sık nedenleri arasındadır. Renal anjiyografi tanıda altın standarddır. Doppler usg bulgularında hemodinamik olarak önemli bir stenoz yoksa, spesifik girişim endike değildir. Bu durumda farmakolojik tedavi ile kan basıncı normal değerlerde tutulabilir. Ancak tedaviye rağmen böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bozulma oluyorsa, arteriyografi ve anjiyoplasti ve stent uygulanması gereklidir. Perkütan işlemler ile başarı sağlanamayan hastalarda cerrahi endikedir. (60)

2.3. Obezite

2.3.1. Obezitenin Tanımı ve Etiyolojisi

Obez kelimesi, Latince obesus sözcüğünden türemiştir. Obezus, şişman, iyi beslenmiş anlamındadır. Obezite genel olarak bedende yağ kütesinin oranının aşırı artması ile ortaya çıkar. Boy uzunluğuna göre vücut ağırlığı normal düzeyin üzerine çıkar. Obezite vücutta tüm organ ve sistemleri etkileyerek çeşitli bozukluklara yol açar. Obezite Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en tehlikeli on hastalıktan biri olarak kabul edilmiştir. (61)

Obezitenin ortaya çıkmasında etkili olan bazı faktörler bulunmaktadır. Genetik, psikolojik, fiziksel, çevresel ve sosyoekonomik pek çok faktörün bir araya gelmesi ve etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Yağ dokudaki artıştan sorumlu moleküller üzerinde son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmıştır ve yağ birikimi mekanizması hakkında araştırmalar sürmektedir. Obezite gelişiminde rol alan etkenler aşağıda özetlenmiştir: (62)

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------|
| a) İleri yaşı | f) Hareketsizlik |
| b) Kadın cinsiyet | g) Yanlış beslenme |
| c) Sosyokültürel etkenler | h) Sigara, alkol tüketimi |
| d) Hormonal ve metabolik durumlar | i) Kullanılan ilaçlar |
| e) Genetik | j) Uykusuzluk |

Kilo alımı, enerji alımı ve enerji tüketimi arasındaki ilişkinin bir sonucudur. Enerji tüketimi istirahat halinde harcanan enerji ve fiziksel aktivite ile harcanan enerji tüketiminin toplamı şeklinde hesaplanır. Hipotroidi gibi durumlarda, bazal metabolizma hızının düştüğü ve yağ birikimine yol açtığı gösterilmiştir. (61)

Genetik faktörlerin de obezitede rolü bulunmaktadır. Obeziteyle ilgili insan genleri iki grupta incelenir. Birinci grupta leptin, leptin reseptörü, proopiomelanokortin prohormonu (POMC) kodlayan genler bulunur. İkinci grupta Melanokortin 4 Reseptörünü (MC4R) kodlayan genlerdeki mutasyonlar bulunur. MC4R geni, sendromik olmayan obezite ile ilişkilendirilmektedir. Bu gen en yaygın obezite genidir ve obezite olgularında %1-4 arasında gösterilmiştir. Bu mutasyonlar, ilaç geliştirme çalışmalarının da hedefindedir. Ancak bilinen mutasyonlar, obezite olgularının küçük bir bölümünü açıklamaktadır. Obezite gelişiminde etkili diğer kromozom bölgelerinin de ortaya çıkarılması amaçlanmaktadır. (61,62)

2.3.2. Obezitenin Sınıflandırılması

Obezite, yağ hücresine göre, beden kitle indeksine göre ve vücuttaki yağ dağılımına göre sınıflandırılabilir. Yağ hücresine göre iki gruba ayrılır: Hiperplastik tip ve Hipertrofik tip obezite. Hiperplastik tip obezitede yağ hücrelerinin sayısında bir artış mevcutken, hipertrofik tip obezitede yağ hücre sayısı normaldir ancak hücrelerin boyutları ve yağ içeriği artmıştır.

Vücuttaki yağ dağılımına göre yapılan sınıflandırmada ise vücuttaki yağlanmanın yerleşim yerine göre dört tip obezite tanımlanmıştır. Jinoid tip obezite genelde kadınlara özgüdür ve yağlanma kalça, uyluk ve bacaklarda belirgindir. Android tip obezitede bel, üst karın ve göğüste yağlanma görülür ve erkeklerde daha sık görülür. Ovoid tip yağlanmada, yağ dokusundaki artış, tüm vücutta benzer oranda olmaktadır. Visseral tip obezite ise aşırı yağ birikimi özellikle karın bölgesindedir. Viseral yağ doku artışı diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile ilişkili bulunmuştur.

Tablo 2.2’de Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) beden kitle indeksine göre obezite sınıflaması verilmiştir. (63)

Sınıflandırma	Beden kitle indeksi (BKİ) (kg/m²)
Zayıf (düşük ağırlıklı)	<18,50
Aşırı düzeyde zayıflık	<16,00
Orta düzeyde zayıflık	16,00-16,99
Hafif düzeyde zayıflık	17,00-18,49
Normal vücut ağırlığı	18,50-24,99
Preobez	25,00-29,99
Obez	≥30,00
Obez (1.Derece)	30,00-34,99
Obez (2. Derece)	35,00-39,99
Obez (3. Derece)	≥40,00

Tablo 2.2 : WHO' nun BKİ'ye Göre Obezite Sınıflandırması

2.3.3.Obezitenin Komplikasyonları

BKİ'nin 25 kg/m²'nin üzerinde olması durumunda bireylerde vücut yağ miktarının da fazla olabileceği bildirilmektedir ve bu durum pek çok kronik hastalık için predispozandır. Obezite, kalp damar hastalıkları, hipertansiyon, Diyabetes Mellitus Tip 2, Obstrüktif uyku apnesi gibi pek çok hastalık için eğilim yaratır. Ayrıca endometrium, meme, prostat ve kolon kanseri gibi bazı kanserlerde obezitenin rolü son yıllarda gösterilmiştir. (63)

2.3.3.1.Endokrin Sistem Komplikasyonları

Obezitenin Tip 2 Diyabet, Dislipidemi, İnsülin direnci, Polikistik over sendromu, metabolik sendrom gibi endokrin sistem ve metabolizma üzerindeki etkileri gösterilmiştir.

Obezite, özellikle de abdominal obezite, lipolitik aktivitesi yüksek olan visseral yağ dokusundan karaciğere yağ asitlerinin portal sevkiyatını artırarak diyabete yatkınlığı artırmaktadır. İnsülin metabolizması ile ilgili tüm bozukluklar kilo kaybını takiben düzelmektedir. Obez kadınlarda normal kilolulara göre 28 kat daha fazla diyabet riski mevcuttur.

Hayvan modellerinde yağ dokusundan salgılanan insülin duyarlılığını artıran adiponektinin obezlerde azaldığı gösterilmiştir. İnsülin direnci, insüline bağlı olarak gerçekleşen glikozun hücreler tarafından alınması, oksidasyonu, depolanması ve glikoz salınımının inhibisyonu aşamalarında direnç görülmesidir. İnsülin direnci, hiperinsulinemi, pankreatik beta hücrelerin hasarı ve sonuç olarak tip 2 diyabet ile sonuçlanır.

Obezite, metabolik sendromun tanı kriterlerinden biridir. Metabolik sendromun ana unsuru abdominal yağ dokusu artışı ve insülin direncidir. (64)

2.3.3.2.Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları

Obezitenin kardiyovasküler sistem hastalıkları üzerinde diğer risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Koroner arter hastalığının bazı risk faktörleri ile obezite yakından ilişkilidir ancak obezite koroner arter hastalığı üzerinde doğrudan etkili bulunmuştur.

Obeziteye adaptasyon olarak kalpte konsantrik ve eksantrik tipte hipertrofi gelişir. Ayrıca hipertansiyonun da tabloya eşlik etmesi ile hem ön yükte hem ard yükte artış olur ve konjestif kalp yetmezliği riski artar.

Kan basıncı ile BKİ arasında da kuvvetli bir ilişki vardır. Yapılan çalışmalarda obezite ile sistolik ve diastolik kan basıncı arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuş ve 18 yaşından sonra alınan her bir kilonun HT riskini %5 artırdığı gösterilmiştir. (65,66)

2.3.3.3.Solunum Sistemi Komplikasyonları

Obezitenin solunum sisteminde bazı özgün komplikasyonları mevcuttur. Bunlardan en önemli ikisi Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Obezite Hiperventilasyon Sendromudur.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu obez bireylerde sıklıkla görülmektedir. Bunun nedeni üst hava yolundaki yumuşak dokunun artması ve uyku sırasında üst havayolunda çökme olmasıdır. Bunun sonucunda sık tekrarlayan apne ve uykuda kesintilere bağlı olarak otonom sinir sisteminin aktivasyonu ve kardiak aritmilerden gündüz aşırı uyku hali ve trafik kazalarına kadar değişik komplikasyonlar görülmektedir.(67)

Obezite-Hipoventilasyon Sendromu obeziteden başka bir nedenle açıklanamayan gündüz alveoler hipoventilasyondur. hiperkapni ile karakterize olan bu tabloya bazı olgularda Obstrüktif Uyku Apnesi de eklenir. Obezite-Hipoventilasyon Sendromu obezlerin %10'unda görülmektedir. (68)

2.3.3.4. Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları

Gastroözofageal reflü hastalığının obez hastalarda sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir. Yüksek BKİ ile Gastroözofageal reflü arasında ilişki olduğu ve kilo kontrolü ile reflü semptomlarının gerilediği klinik çalışmalar ile gösterilmiştir ancak obezite ile Gastroözofageal reflü arasındaki ilişkinin mekanizması kapsamlı bir şekilde aydınlatılamamıştır. Genellikle öne sürülen patogenezi, abdominal obezitenin artışıdır. (69)

2.3.3.5. Böbrek Hastalıkları üzerine obezitenin etkisi

Aşırı kilolu ya da obez olmanın böbrekler üzerinde pek çok hemodinamik, yapısal, histopatolojik değişime yol açtığı ve bunun sonucunda kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu bireylerde albuminüri ya da herhangi bir böbrek hastalığı tipi görülme eğilimi fazladır.

Diyabetik nefropati, hipertansif nefroskleroz, fokal ve segmental glomeruloskleroz yanı sıra ürolitiazis gibi sık görülen böbrek rahatsızlıklarının da obez bireylerde daha sık görüldüğü gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalardan elde edilen ilk veriler ışığında, obeziteye bağlı ortaya çıkan böbrek rahatsızlıklarına eğilim yaratan patolojik durumların, kilo kontrolü sonrası kısmen ortadan kaldırılabileceği öne sürülmüştür. (70)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Populasyonu

Çalışmamızda Mart 2005- Eylül 2014 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde canlı donörden böbrek nakli yapılan erişkin hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Verilerine ulaşılamayan, retransplantasyon yapılan, eşzamanlı karaciğer nakli yapılan, hiperakut rejeksiyon gelişen ve takiplerine düzenli gelmediği görülen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bunun dışında kalan canlı vericiden böbrek nakli yapılan 323 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2. Ameliyat Öncesi Değerlendirme

Canlı vericiden böbrek nakli planlanan hasta ameliyat öncesinde kardiyoloji, göğüs hastalıkları, psikiyatri, nefroloji tarafından standart prosedürlere göre değerlendirildi. Alıcı adayına rutin elektrokardiyografi, ekokardiyografi, solunum fonksiyon testi, endoskopi, tiroid USG, tüm abdomen USG, iliak arter ve ven doppler USG ve voiding sistoureterografi tetkikleri yapıldı. Geniş kan biyokimyası, tam kan sayımı, kanama parametreleri, viral markerlar çalışıldı. Ayrıca kadın alıcı adayları kadın doğum bölümünce değerlendirildi, meme muayenesi yapıldı, meme görüntüleme tetkikleri yapıldı, servikal smear alındı.

3.3.Cerrahi Teknik

Hastalara, anatomik varyasyonlara ve cerrahi ekibe göre değişiklik göstermekle birlikte aşağıdaki cerrahi uygulandı:

Hastaya supin pozisyon verildi. İyot ve alkol ile cerrahi alan temizlendi. İdrar sondası takıldı ve mesane irrigasyonu uygulandı. Ardından hasta örtüldü. Modifiye gibson insizyonu ile cilt, cilt altı geçildi. Eksternal oblik kası aponevrozu açılarak spermatik kord ve elemanları askıya alındı. Fasya transversalis ve kas tabakaları geçilerek retroperitoneal aralığa girildi. Periton mediale çekildi. Eksternal iliak arter, eksternal iliak ven ve mesane anastomoz için hazırlandı. Hemostaz sağlandı. Greft böbrek alana getirilerek renal ven eksternal iliak vene uç-yan iki kadran tekniğiyle 6/0 prolon dikiş ile anastomoz edildi. Renal arter eksternal iliak artere uç-yan dört kadran tekniğiyle 7/0 prolon dikiş ile anastomoz edildi. Damar klempleri açıldı. Hemostaz sağlandı. Üreter mesaneye uç-yan iki kadran tekniğiyle 6/0 prolon sütür ile anastomoz edildi.

3.4.Ameliyat Sonrası Takip

Böbrek nakli sonrası hastalar Transplantasyon kliniğinde takip edilmektedir. İlk günlerde sıvı-elektrolit dengesinin ve aldığı çıkardığı miktarların yakın takibi gereklidir. Günlük biyokimya ve tam kan sayımı gönderildi. Hasta sıvı yüklenmesi açısından yakın takip edildi. Bazı hastalarda gecikmiş greft fonksiyonu ortaya çıkmakta ve ilk hafta içerisinde hemodiyaliz gereksinimi doğmaktadır. Bu durumlarda hastalar hemodiyalize alındı.

Rutin olarak postoperatif üçüncü günde renal doppler USG ile greft parankimi ve vasküler yapıların durumu incelendi. Cerrahi alan ve cerrahi dren yakın takip edildi ve günlük pansuman yapıldı. Operasyon günü immunsupresif ilaçları verildi. Günlük doz azaltılacak şekilde oral steroid dozu ayarlandı. 2 gün boyunca dopamin infuzyonu verildi.

Hastalara taburculuk sırasında immunsupresyon hakkında ayrıntılı bilgi verildi. İlaç kartı çıkarılarak kullanacakları dozlar ve almaları gereken saatler işaretlendi. Tüm hastalar eğitime tabi tutuldu ve ilaçlarını aksatmaları durumunda karşılaşacakları durumlar hakkında aydınlatıldı. İmmunsupresyona bağlı enfeksiyonlara yatkınlık açısından bilgi verildi.

Taburculuk sonrası ikinci haftada ilk poliklinik kontrolünde değerlendirilen hastalar daha sonra aralıklı olarak transplantasyon polikliniğinde takip edildi. Her başvurularında kan tetkikleri gönderilerek böbrek fonksiyonları değerlendirildi, idrarda protein kaçağı açısından inceleme yapıldı, gerekli görülen hallerde ileri tetkik amacıyla hospitalize edildiler. Rejeksiyon şüphesi olan hastalar uygun ve yeterli hidrasyon sağlandıktan sonra böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk sebat ediyorsa böbrek biyopsisi planlanarak hastaneye yatırıldılar. Yapılan tetkiklerde herhangi bir sorun saptanmayan hastalar ise altı ayda bir takip edildi.

3.5.Verilerin Değerlendirilmesi

Alıcı ve vericilerin yaşları, alıcının cinsiyeti ve beden kitle indeksi, kronik böbrek hastalığının süresi, ameliyat öncesi bazal kreatinin düzeyi, greft ağırlığı, iskemi süresi, ameliyat sonrası gelişen komplikasyonlar, erken dönemde diyaliz ihtiyacı, ilk 6 aylık dönemde rastlanan rejeksiyon atakları ve greft sağkalım süreleri incelendi.

Hastalara ait veriler Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi arşivinden, elektronik hasta kayıtlarından, böbrek nakli indeksinden ve böbrek nakli alıcı aday hazırlık formu arşivinden elde edildi. Hastaların epikrizleri, laboratuvar sonuçları ve poliklinik anamnezleri retrospektif olarak incelendi.

Ameliyat sonrası gelişen komplikasyonların sınıflanması için Modifiye Clavien Sınıflaması kullanıldı. (71) Modifiye Clavien Sınıflaması tabloda özetlenmiştir.

Evre	Tanım
I	Normal postoperatif süreçten sapma gözlenen durumlar (Antiemetik, antipiretik, analjezik, diüretik, elektrolit replasmanı, fizyoterapi, pansuman)
II	İleri medikal tedavi gerektiren durumlar (Kan transfüzyonu, parenteral nütrisyon)
IIIa	Genel anestezi gerektirmeyen cerrahi, endoskopik, radyolojik girişimler
IIIb	Genel anestezi gerektiren cerrahi, endoskopik, radyolojik girişimler
IVa	Hayati tehlike, yoğun bakım ihtiyacı, organ disfonksiyonu (diyaliz ihtiyacı)
IVb	Yoğun bakım ihtiyacı, çoklu organ yetmezliği
V	Ölüm

Tablo 3.1:Modifiye Clavien Sınıflaması

Erken dönemde diyaliz ihtiyacı olması, gecikmiş greft fonksiyonu olarak tanımlandı ve böbrek nakli sonrası ilk bir hafta içinde diyaliz ihtiyacı olan hastalar bu gruba dahil edildi.

3.6. İstatistiksel Yöntem

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımlarının normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Smirnov normallik testi” ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren değişkenler için Ortalama±Standart Sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Medyan (Minimum-Maksimum) şeklinde verilmiş olup, kategorik değişkenler sayı (%) şeklinde verilmiştir.

Sürekli sayısal değişkenlerin Beden Kitle İndeksi (BKİ) gruplarında normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile grup varyanslarının homojenliği “Levene testi” ile test edilmiştir. BKİ gruplarında normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için tanıtıcı istatistik olarak Ortalama±Standart Sapma, normal dağılım göstermeyenler için ise Medyan(Minimum-Maksimum) verilirken kategorik değişkenler için tanıtıcı istatistik olarak sayı(%) verilmiştir. BKİ gruplarında sayısal değişkenler

açısından fark olup olmadığı gerekli varsayımların sağlandığı durumda “Student t testi” ile test edilirken varsayımların sağlanmadığı durumda “Mann-Whitney U testi” kullanılmıştır. BKİ ile kategorik değişkenler arasındaki bağımlılık durumu “Pearson Ki-Kare testi” ve çapraz tabloda beklenen sıklığı 5’ten küçük olan göze sayısının toplam göze sayısına oranı %20-%50 arasında ise tablo boyutuna göre kesin testlerden “Fisher’s Exact Test” ile değerlendirilmiştir.

Ameliyat sonrası kreatinin bağımlı değişken olarak düşünüldüğünde bu değişken üzerinde etkisi olduğu düşünülen bağımsız değişkenler arasında doğrusal bir ilişki olup olmadığı araştırılırken ilk olarak bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki saçılım grafikleri çizdirilerek korelasyonlar incelenmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkiler yetersiz olduğundan doğrusal regresyon analizine gerek görülmemiştir.

Gecikmiş greft fonksiyonu bağımlı değişkeni üzerine etkisi olduğu düşünülen hasta yaşı, donör yaşı, diyaliz süresi, ameliyat öncesi kreatinin, greft ağırlığı, soğuk iskemi süresi ve BKİ bağımsız değişkenleri arasındaki ilişkinin modellenmesinde “İki Kategorili (Binary) Lojistik Regresyon analizi” yapılmıştır.

İlk 6 ay içerisinde Akut Rejeksiyon bağımlı değişkeni üzerine etkisi olduğu düşünülen hasta yaşı, donör yaşı, diyaliz süresi, ameliyat öncesi kreatinin, greft ağırlığı, soğuk iskemi süresi ve BKİ bağımsız değişkenleri arasındaki ilişkinin modellenmesinde İki Kategorili (Binary) Lojistik Regresyon analizi yapılmıştır.

Komplikasyon bağımlı değişkeni üzerine etkisi olduğu düşünülen hasta yaşı, diyaliz süresi ve BKİ bağımsız değişkenleri arasındaki ilişkinin modellenmesinde “Sıralı (Ordinal) Lojistik Regresyon analizi” yapılmıştır.

BKİ gruplarına göre ölüm sansürlü ve ölüm sansürlü olmayan greft sağkalım eğrileri “Kaplan-Meier yöntemi” ile çizdirilmiş ve sağkalım eğrileri arasındaki fark “log-rank testi” ile değerlendirilmiştir.

BKİ’nin greft başarısızlığı için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı ölüm sansürlü “Cox oransal hazard regresyon modeli” ile değerlendirilmiştir. Bu modelde bağımsız değişken olarak hasta yaşı, donör yaşı, diyaliz süresi, ameliyat öncesi kreatinin, greft ağırlığı, iskemi süresi ve BKİ ele alınmıştır

BKİ'nin greft başarısızlığı ve hasta ölümü için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı ölüm sansürlü “Cox oransal hazard regresyon modeli” ile değerlendirilmiştir. Bu modelde bağımsız değişken olarak hasta yaşı, donör yaşı, diyaliz süresi, ameliyat öncesi kreatinin, greft ağırlığı, iskemi süresi ve BKİ ele alınmıştır.

Tüm testler için I. Tip hata olasılığı $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel değerlendirme için “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v17.0” (SPSS for Windows version 17.0, Chicago, IL, USA – September 2012 license number:1093910, Baskent University) istatistik paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerin tamamı Başkent Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışma kapsamına dahil edilen 323 olgunun klinik ve demografik özelliklerine bakıldığında, alıcıların 98'i kadın (% 30), 225'i erkekti (%70). Alıcıların medyan yaşı 35 (18-67), vericilerin medyan yaşı 44 (19-79) olarak hesaplandı.

Tablo 4.1. Demografik Veriler

Alıcı Yaşı (min-max)		35 (18-67)
Cinsiyet	Kadın	98 (%30)
	Erkek	225 (%70)
Verici Yaşı (min-max)		44 (19-79)
Kreatinin (böbrek nakli öncesinde) (min-max)		7,9 (1,44-16)
Kreatinin (böbrek nakli sonrasında) (min-max)		1,2 (0,5-8)
Diyaliz Süresi (ay) (min-max)		24 (1-180)
Greft Ağırlığı (gr) (min-max)		180 (60-290)
İskemi Süresi (dk) (min-max)		60 (40-145)
Beden Kitle İndeksi (kg/m²) (min-max)		24,8 (16-38)

Yukarıdaki tabloda verilen tanıtıcı istatistikler tüm veri seti (n=323) için değişkenler normal dağılım göstermediği için Medyan (Minimum-Maksimum) şeklinde verilmiştir.

Beden kitle indeksi 18,5'in altında olan hastaların sayısı, istatistiksel karşılaştırma yapmaya yetecek düzeyde olmadığı için çalışmaya bu grup dahil edilmedi ve bu hastalar çalışmadan çıkarıldı. Zayıf hastalar çalışmadan çıkarıldıktan sonra 313 hasta ile çalışmaya devam edilmiştir. Tüm analizler 313 hasta üzerinden yapılmıştır. Beden kitle indeksi 25-30 arasında olan aşırı kilolu hastalar ile beden kitle indeksi 30'un üzerinde olan obez hastalar ise birleştirilerek değerlendirildi. Böylece, hastalar BKİ göre iki alt gruba ayrılarak değerlendirildi.

Hastalar BKİ 25'in altında olanlar (normal kilolular) ve BKİ 25'in üzerinde olanlar (aşırı kilolular ve obezler) olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. BKİ 25'in altında olan

hastalar Grup 1, BKİ 25'in üzerinde olanlar Grup 2 olacak şekilde hasta popülasyonu iki grup altında incelenmiştir. Grup 1 ve Grup 2'nin demografik özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Beden kitle indeksi 25'in altında (normal kilolu hastalar) ve beden kitle indeksi 25'in üzerinde (aşırı kilolu ve obez hastalar) olan hastaların temel karakteristikleri

	Beden Kitle İndeksi	
	<25(n=158)	≥25(n=155)
Yaş	33 (18-67)	38 (18-66)
Verici Yaşı	43,47±11,17	44,82±11,85
Kreatinin (önce)	7,8 (1,8-16)	8,1±2,33
Kreatinin (sonra)	1,14 (0,5-2,36)	1,2 (0,6-8)
Diyaliz Süresi (ay)	24 (1-180)	24 (1-122)
Greft Ağırlığı (gr)	180±35,4	175 (60-270)
İskemi Süresi (dk)	60 (40-120)	65 (40-145)

Tanıtıcı istatistik olarak yukarıda verilen tabloda BKİ gruplarına göre normal dağılım gösteren değişkenler için Ortalama±Standart Sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Medyan (Minimum-Maksimum) değerler verilmiştir.

4.2.Gruplar arasında böbrek nakli sonuçları açısından farklılıklar

Beden kitle indeksi 25'in altında olanlar (Grup 1) ve beden kitle indeksi 25'in üstünde olanlar (Grup 2) böbrek nakli sonrası komplikasyonlar, rejeksiyon atakları, greft fonksiyonu, mortalite açısından karşılaştırıldı.

Komplikasyonların sınıflandırılmasında Modifiye Clavien sınıflandırmasından yararlanıldı. Normal kilolu bireyler ile karşılaştırıldığında, aşırı kilolu ve obez bireylerin cerrahi sonrasında komplikasyon gelişme riski daha yüksek olarak saptanmıştır. Minör komplikasyonlar şeklinde de özetlenebilecek olan Grade 1 komplikasyonların normal kilolu bireylerde daha sık gözlemlendiği ancak cerrahi ya da girişimsel yöntemlerin gerektiği ciddi komplikasyonların (Grade 3a, Grade 3b, Grade 4a, Grade 4b) aşırı kilolu ve obez bireylerde daha sık gözlemlendiği dikkati çekmiştir. Sonuçlar Tablo 4.3'te gösterilmektedir.

Gecikmiş greft fonksiyonu, böbrek fonksiyonlarının böbrek nakli sonrası ilk bir hafta içinde hemodiyaliz ihtiyacı doğuracak şekilde bozuk olmasıdır. İlk bir hafta içinde bir veya daha fazla sayıda hemodiyaliz tedavisi gerekli olmuş olabilir. Tek sefer de olsa hemodiyalize alınmış olan hastalar bu gruba dahil edilmektedir. Hastaların hemodiyaliz ihtiyaçlarına karar verilirken sıvı yüklenmesi, nefes darlığı, akciğer bulguları, kan biyokimyası ve venöz kan gazı sonuçları göz önünde bulundurulmuş ve kritik değişiklik gözlenen hastalar zaman kaybedilmeden hemodiyalize alınmışlardır. Veriler karşılaştırıldığında gecikmiş greft fonksiyonuna aşırı kilolu ve obez hasta grubunda daha sık rastlandığı görülmüştür. Gecikmiş greft fonksiyonu ile beden kitle indeksine göre kilo durumu arasındaki bağımlılık %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır ($\chi^2=20,26$), (sd=1), $p<0,001$).

Akut Rejeksiyon atakları arasındaki farklılıklar karşılaştırıldığında, aşırı kilolu ve obez olan hastalarda akut rejeksiyon gelişme olasılığının da daha fazla olduğu gözlenmiştir. İlk altı ay içinde böbrek biyopsisi ile doğrulanmış rejeksiyon atakların varlığı sorgulanmıştır. Bulgular ışığında %95 güven düzeyinde Akut rejeksiyon atağı varlığı ile beden kitle indeksine göre kilo durumu arasındaki bağımlılık istatistiksel olarak anlamlıdır. ($\chi^2=17,226$), (sd=1), ($p<0,001$). Sonuçlar Tablo 4.3'te gösterilmektedir.

Tablo 4.3.Normal kilolu ile aşırı kilolu ve obez hastalarda böbrek nakli sonuçlarının komplikasyonlar, gecikmiş greft sağkalımı ve akut rejeksiyon atağı açısından karşılaştırılması

	Beden Kitle İndeksi		p
	<25	≥25	
Gecikmiş Greft Fonksiyonu (%)			<0,001
Yok	%94,9	%77,4	
Var	%,5,1	%22,6	
Akut Rejeksiyon (%)			<0,001
Yok	%75,9	%53,5	
Var	%24,1	%46,5	
Komplikasyon (%)			<0,001*
Yok	%2,5	%2,6	
Grade 1	%47,5	%16,8	
Grade 2	%40,5	%47,1	
Grade 3a	%7,6	%16,1	
Grade 3b	%0,6	%11,6	
Grade 4a	%1,3	%5,2	
Grade 4b	0	%0,6	

*Fisher's Test

4.2.1. Beden kitle indeksinin gecikmiş greft fonksiyonu üzerine etkisi

Gecikmiş greft fonksiyonu üzerinde beden kitle indeksinin etkisi araştırılmak üzere yapılan lojistik regresyon analizinin sonucunda, aşırı kilolu veya obez hastalarda normal hastalara göre gecikmiş greft fonksiyonu görülme riski yaklaşık 4,97 kat daha fazla bulunmuş ve bu risk %95 güven düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir (Seçicilik %63,3, Duyarlılık %76,2, Doğru sınıflama oranı %65,1).

Ayrıca soğuk iskemi süresindeki bir dakikalık artış gecikmiş greft fonksiyonu görülme riskini yaklaşık %2,3 artırmaktadır ve bu artış %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.2. Beden kitle indeksinin akut rejeksiyon üzerine etkisi

Aşırı kilolu veya obez hastalarda normal hastalara göre akut rejeksiyon görülme riski yaklaşık 2,7 kat daha fazladır ve bu risk %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır.

Ayrıca Donör yaşındaki bir yaş artış akut rejeksiyon görülme riskini yaklaşık %3,5 artırmaktadır ve bu artış %95 güven düzeyinde anlamlıdır.

Akut rejeksiyon üzerine etkilerin araştırıldığı lojistik regresyon analizi ile elde edilen modelin seçiciliği %51,7,duyarlılığı %74,5 ve doğru sınıflama oranı %59,7'dir.

4.2.2. Beden kitle indeksinin komplikasyonlar üzerine etkisi

Komplikasyon değişkenlerinin gruplar arasında karşılaştırılması için, komplikasyon alt kategorileri birleştirilmiştir. Sıralı lojistik regresyon yapılabilmesi için orantısız odds varsayımının (Paralel doğrular varsayımı) sağlanması gerekmektedir. Sıralı lojistik regresyon modeli için doğruların paralelliği varsayımı test edilmiştir. $p > 0,05$ olduğu için paralellik varsayımı %95 güven düzeyinde sağlanmaktadır.

Tablo.4.4 Sıralı lojistik regresyona ilişkin sonuçlar

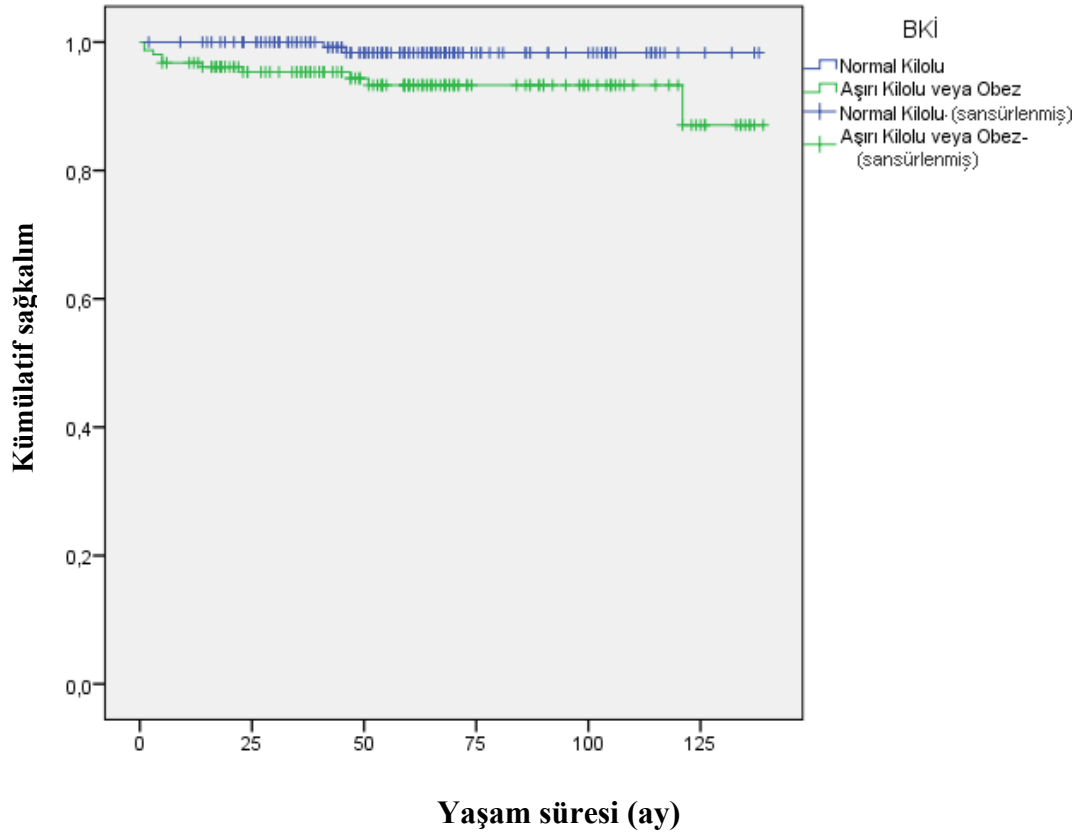
	Tahmin	O R	St. Hata	Wald	sd	p	OR 95% G.A	
							Alt	Üst
Aşırı kilolu + Obez	1,479	4,3 9	,229	41,763	1	<0,001	2,80	6,871
Normal kilolu	0	.	.	.	0	.		

Aşırı kilolu ve obez olanların, normal kilodaki bireylere göre daha yüksek bir komplikasyon evresinde olması riski yaklaşık 4,19 kat fazladır ($Odds = e^{1,479} = 4,187$).

4.3.Gruplar arasında greft sağkalımı arasındaki farklar

Literatürde böbrek nakli sonrası greft sağkalımını tanımlayan iki farklı model bulunmaktadır: Ölüm sansürlü hesaplanmış greft sağkalımı ve ölümün sansürlenmediği greft sağkalımı.

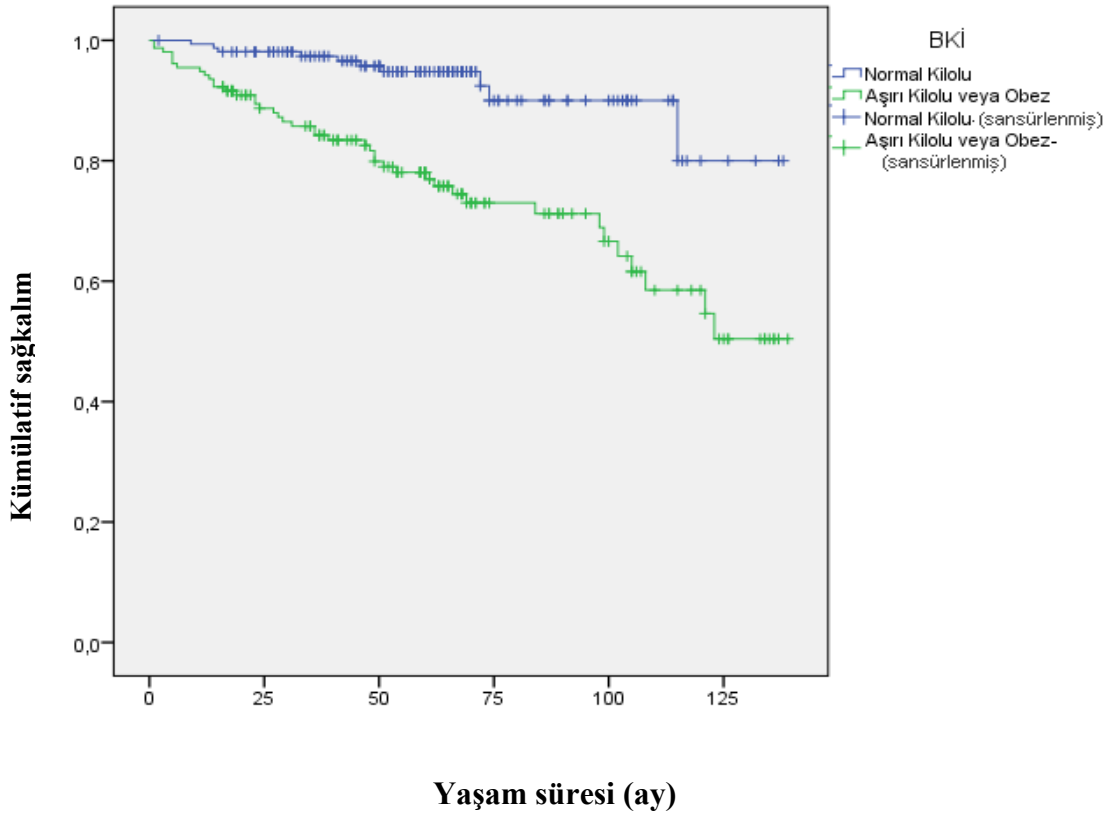
Ölüm sansürlü sağkalımda, hasta kaybedildiğinde, greftin hala fonksiyon gördüğü kabul edilir ve ölümün böbrek nakliyle ilişkisiz nedenlerden kaynaklandığı düşünülür. Diğer yöntemde, greft fonksiyon görüyor bile olsa, hasta yaşamını yitirdiyse, greft fonksiyonunun da sona erdiği kabul edilir. Ölümün sansürlenmediği greft sağkalımında da ölümün böbrek nakliyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.



Şekil 4.1. Ölüm sansürlü model için, BKİ sınıflamasına göre normal kilolu ve aşırı kilolu yada obez olan hastalara ilişkin Kaplan-Meier Karşılaştırması

Şekil 4.1’de ölüm sansürlü modelde, greft sağkalımları karşılaştırılmaktadır. Log-rank testi sonucuna göre normal kilolu hastaların aşırı kilolu veya obez hastalara göre medyan sağkalım zamanı %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (Log-rank test istatistiği=5,448), (sd=1), (p=0,020).

Ölüm sansürlü model için, BKİ sınıflamasına göre normal kilolu ve aşırı kilolu ya da obez olan hastalara ilişkin Kaplan-Meier Eğrileri Şekil 4.2.’de verilmiştir. Log-rank testi sonucuna göre normal kilolu hastaların aşırı kilolu veya obez hastalara göre medyan sağkalım zamanı %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (Log-rank test istatistiği=19,655), (sd=1), (p<0,001).



Şekil 4.2. Ölüm sansürlü model için, BKİ sınıflamasına göre normal kilolu ve aşırı kilolu ya da obez olan hastalara ilişkin Kaplan-Meier Eğrileri

4.4. Değişkenlerin sağkalıma etkisinin Cox- regresyon ile analizi

4.4.1.Ölüm sansürlü model için Çok değişkenli Cox Regresyon:

Ölüm sansürlü greft sağkalımı üzerine etkili olan faktörlerin saptanması için değişkenler Cox-regresyon analizine tabi tutulmuştur. Sonuçlara göre, ölüm sansürlü greft sağkalımı üzerine etkili faktörler, diyaliz süresi, soğuk iskemi süresi ve beden kitle indeksidir. Diyaliz süresindeki 1 aylık artış greft başarısızlığı görülmesi riskini yaklaşık %1,4 oranında arttırmaktadır. Soğuk iskemi süresindeki 1 dakikalık artış greft başarısızlığı görülmesi riskini yaklaşık %2,7 arttırmaktadır.

Aşırı kilolu veya obez hastalarda normal hastalara göre greft başarısızlık görülmesi riski 4,44 kat daha fazladır. Sonuçlar %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır. P değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 4.4: Ölüm sansürlü modelde Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	Ölüm Sansürlü Greft Sağkalımı		
	Tek Değişkenli Analiz p değeri	Çok Değişkenli Analiz	
		HR(%95 GA)	p
Diyaliz süresi(ay)	0,027	1,014(1,001-1,028)	,042
Soğuk iskemi süresi (dk)	0,002	1,027(1,005-1,050)	,016
Normal kilolu bireyler		1	
Aşırı kilolu + Obez bireyler	0,036	4,442(0,939-20,999)	,060

4.4.2.Ölüm sansürlü model için Çok değişkenli Cox Regresyon:

Ölüm sansürlü greft sağkalımı modelinde, değişkenler Cox-regresyon ile analiz edildiğinde ortaya çıkan sonuçlar, ölüm sansürlü modelden farklıdır. Burada istatistiksel olarak anlamlı olan değişkenler beden kitle indeks ve donör yaşıdır. Ölüm sansürlü modelin Cox-regresyon analizi sonuçları Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5:Ölüm sansürlsüz modelde Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	Ölüm Sansürlsüz Greft Sağkalımı		
	Tek Değişkenli Analiz p değeri	Çok Değişkenli Analiz	
		HR(%95 GA)	p
Donör yaşı	0,006	1,027(1,003-1,051)	,024
Normal kilolu bireyler		1	
Aşırı kilolu + Obez bireyler	<0,001	3,963(1,974-7,956)	<0,001

Donör yaşındaki 1 yaş artış greft başarısızlığı görülmesi riskini yaklaşık %2,7 oranında arttırmaktadır ve bu artış %95 güven düzeyinde anlamlıdır (p=0,024) .Aşırı kilolu veya obez hastalarda normal hastalara göre greft başarısızlığı görülmesi riski 3,96 kat daha fazladır ve bu risk %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

5.TARTIŞMA

Aşırı kilolu ve obez bireylerin sayısında son yıllarda görülen artış, son dönem böbrek yetersizliği hasta grubunda da kendini göstermektedir. Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliğinin tercih edilen tedavi yöntemidir. Ancak obez bireylerde nakil yapılıp yapılmaması doğrultusunda tartışmalı görüşler mevcuttur. Beden kitle indeksi 40-45'in üzerinde olan hastalara böbrek nakli yapılmasını uygun bulmayanlar mevcuttur. (72) Aşırı kilolu ve obezlerde ise kılavuzlar net bir çizgi çizmese de organ nakli cerrahına göre hastanın vücut yapısının cerrahi riski arttırmayacaksa, bu alıcı adayı nakil için uygundur denilmektedir. Ancak obezite sadece cerrahi komplikasyon alanında etkili değildir. Yapılan çalışmalar kardiyovasküler komplikasyonların da obez hastalarda artmış olduğunu göstermiştir. Obezitenin kardiyovasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olduğu zaten bilinmektedir. Genel olarak bilinen, böbrek nakli sonrasında da en önemli mortalite ve morbidite nedenleri, kardiyovasküler komplikasyonlardır. (73)

Obez ve aşırı kilolu hasta grubunda insidansının yüksek olduğu bulunan bazı diğer olası komplikasyonlar da gecikmiş greft fonksiyonu ve greft sağkalımında azalmadır. Ayrıca böbrek nakli sonrası diabetes mellitus gelişme riski, uzun hastanede kalış süreleri ve artmış sağlık masrafları da diğer sonuçlar arasında yer almaktadır. Mortalitenin de obez hasta grubunda arttığı gösterilmiştir. (74)

Böbrek nakli öncesi diyetisyenin gözetiminde sağlıklı kilo vermenin önemi vurgulanmalıdır. Aşırı kilolu ve obez hasta grubunda genellikle kilo verme özendirilmektedir ancak burada hastaların son dönem böbrek yetmezliği hastası olduğu da hesaba katılmalıdır. Bu hasta popülasyonundaki çoğu birey haftada üç kez diyalize girmektedir. Eşlik eden diğer hastalıklar, diyalize bağlı hastada ortaya çıkan düşünlük ve kullanılan ilaç tedavileri göz önüne alındığında, bu hastaların egzersize de çok uyum sağlayamayacakları aşıkardır. Periton diyalizi programında olan hastalarda ise diyalizat mayisinde dekstrozu konantrasyonu yüksektir, ve emilim neticesinde bunun da kilo almayla sonuçlanacağı bilinmelidir. (75-78)

Bariatrik cerrahinin morbid obezitede ve beden kitle indeksi 35'in üzerinde olup bir veya daha çok morbiditeye yol açmış hastalarda kilo vermede başarılı bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır. (79) Ancak son dönem böbrek yetmezliği hasta grubunda bariatrik cerrahi

sonuçları hakkında henüz net sonuçlara ulaşmamızı sağlayacak yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bu alanda yapılmış az sayıda çalışmada, böbrek nakli öncesi ya da sonrası bariatrik cerrahi uygulanmış morbid obez hastalar ele alınmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, böbrek nakli alıcı adayları morbid obez hastalarda bariatrik cerrahinin başarısının normal popülasyonla benzer olduğunu ortaya koymuştur ve morbid obez böbrek nakli alıcı adayları için umut vaat eden sonuçlar elde edilmiştir. (80-82) Yapılan çalışmalar ışığında morbid obez hastalarda da böbrek naklinin sağkalıma faydası olacağı söylenebilmektedir. (83)

Nicolette ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derleme ve metaanaliz çalışmasında, 21 çalışmanın sonuçları derlenerek incelenmiş ve obez hastalarda gecikmiş greft fonksiyonu sıklığının arttığı bulunmuştur. Ancak bu metaanalizde obez hasta grubundan böbrek nakli cerrahisinin sonuçları karşılaştırılmamıştır. Komplikasyon riski nedeniyle obez hastalara böbrek nakli önerilmeyen merkezler bulunmaktadır. Bu nedenle böbrek nakli alıcı adayları obez hastaların cerrahi komplikasyonlar açısından da karşılaştırılması çok önemlidir. (84)

Obezlerde böbrek nakli sonuçlarını inceleyen bir diğer meta analiz çalışmasında ise Lafranca ve arkadaşları 56 çalışmayı ele almış ve yaklaşık 209.000 böbrek nakli alıcısının sonuçlarının karşılaştırılması sağlanmıştır. Beden kitle indeksi 30 ve üzerinde olan hastalarda, gecikmiş greft fonksiyonu, akut rejeksiyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek düzeyde artmışken greft sağkalımı azalmıştı. Hastanede kalış süresi ve ameliyat sürelerinin de anlamlı ölçüde uzamış olduğu gösterilmiştir. (85)

Chow ve arkadaşları, 150 ardışık böbrek naklinin sonuçlarını inceledikleri gözlemsel çalışmalarında, hastaları beden kitle indekslerine göre 25'in üstündekiler ve 25'in altındakiler olarak sınıflandırmışlardır. Beden kitle indeksi 25 ve üzerinde olan hastalarda greft kaybının daha çok olduğunu bulmuşlardır. (86)

Kamali ve arkadaşlarının 2 yıllık bir süreçte merkezlerinde uygulanmış 180 böbrek nakli üzerinde yaptıkları retrospektif analizler sonucunda da beden kitle indeksi 30 ve üzerinde olan hastaların renal arter stenozu, hematoma ve yara yeri enfeksiyonu gibi komplikasyonlara daha eğilimli olduğu çıkarımı yapılmıştır. Ancak ürolojik komplikasyonlar açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. (87)

Kamali ve arkadaşlarına benzer şekilde hasta popülasyonunu beden kitle indeksi 30'un altındakiler ve obez hastalar şeklinde iki kümeye ayıran bir diğer çalışma da Bardonnad ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Tek merkezde yapılmış 202 hasta incelenmiştir. Bu hasta popülasyonunda dikkati çeken bir özellik obez hastalarının yaş ortalamasının da diğer gruptan yüksek olmasıdır. Obez hasta grubunda greft sağ kalımı açısından anlamlı bir fark bulunamamışken, gecikmiş greft fonksiyonun obez hastalarda daha çok olduğu görülmüştür. Hem lenfatik komplikasyonların hem de gecikmiş greft fonksiyonunun obez hasta grubunun hastanede kalış süresini de arttırdığı yorumu yapılmıştır. (88)

Obez bireyleri, normal kilodaki bireyleri ve aşırı kiloluları ayrı üç kategoride inceleyen bir çalışma, Finlandiya'da tek merkezde yapılan çalışmada, Halme ve arkadaşları, düşük beden kitle indeksine sahip bireylerde 1,2 ve 3 yıllık greft sağkalımının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. (89)

Johnson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 493 böbrek nakli hastası ele alınmış, bu hastaların içinde %12 oranında obez hasta mevcutmuş. Yapılan analizler sonucunda beden kitle indeksi yalnızca yara yeri komplikasyonları açısından anlamlı bir bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş. Ameliyat süresi, hastanede kalış süresi, greft kaybı ya da hasta sağkalımı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. (90)

Daha geniş bir hasta serisi üzerinde analiz yapan Aalten ve arkadaşları, beden kitle indeksi 30'un üzerinde olan 196 hasta ile, beden kitle indeksi 30'un altında olan 1871 hasta arasında karşılaştırma yapmış. Bu büyük ölçekli retrospektif çalışma sonucunda, obez hastalarda hem hasta hem greft sağkalımı bulunmuştur. (91)

Beden kitle indeksinin kategorik bir değişken olarak ele alan bir başka çalışmada Grosso ve arkadaşları 376 böbrek nakli alıcısını ele almıştır. Obez hastalarda 1 ve 3 yıllık greft sağkalımı obez olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Obezitenin, hasta ve greft sağkalımını olumsuz etkileyen bağımsız bir değişken olduğu yorumu yapılmıştır. (92)

Weissenbacher ve arkadaşlarının 1132 hasta sayısı ile yaptığı analizde beden kitle indeksine hastalar iki kategoriye ayrılmıştır. BKİ 25'ten büyük olanlar ve BKİ 25'ten küçük olanlar. Beden kitle indeksi ve alıcı adayının diyalize girme süresi, gecikmiş greft fonksiyonu açısından anlamlı birer bağımsız değişken olarak bulunmuştur. Ayrıca, organ

donöründe obezitenin de, greftlerde gecikmiş greft fonksiyonu sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. (93)

Amerika Birleşik Devletleri merkezli çok sayıda çalışma, obezite ve böbrek nakli sonuçları arasındaki ilişkiyi irdelemiştir. Bu çalışmalar içinde, diğer çalışmalardaki hasta popülasyonlarının da çoğunu kapsayan, ulusal organ nakli veri bankasının verilerini kullanan bir çalışma öne çıkmaktadır. 74.983 hastanın verilerini retrospektif olarak inceleyen Cannon ve arkadaşları, hastaları dört grupta kategorize etmişlerdir: BKİ<30 olan hastalar, BKİ 30.0–34.9 aralığında olanlar, BKİ 35.0–39.9 aralığında olanlar ve BKİ>40 olan hastalar. Yapılan çoklu değişkenli lojistik regresyon analizleri sonucunda, gecikmiş greft fonksiyon riskinin obez hasta grubunda obez olmayanlara göre anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak greft sağkalımı üzerinde beden kitle indeksinin tek başına etkili bir bağımsız değişken olamayacağını, pek çok faktörün sağkalımda rol oynaması nedeniyle BKİ kriterinin tek başına gücünün az olduğu sonucuna varılmıştır.(94)

Obez hastalarda adipoz dokudaki inflamasyon halinin, tip 2 diabetes mellitus gelişim riskini arttırdığı, kalp, damar, karaciğer ve böbrekte pek çok kronik hastalığa temel oluşturduğu günümüzde bilinmektedir. Obezite ve organ nakli sonuçları arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak adipoz dokudaki inflamasyonun böbrek nakli sonuçlarında, greft fonksiyonu ya da rejeksiyon süreci üzerindeki etkisi hakkında çok az bilgi vardır. Organ naklindeki kötü sonuçlar üzerinde obezitenin rolünü araştıran, obeziteyi bir risk faktörü olarak kategorize eden bu çalışmalar, adipoz dokudaki inflamasyon halinin rejeksiyon üzerindeki hücresel düzeydeki etkilere ışık tutmamıştır. (95)

Böbrek nakli sonrasında görülen rejeksiyon atakları inflamasyon ve tip 1 sitokin yanıtı ile kuvvetli ilişki göstermektedir. Burada sorulması gereken bir soru vardır. Organ nakillerindeki rejeksiyon veya organ disfonksiyonunun zemininde, obez hastalarda yağ dokusundaki inflamatuvar sürecin rolü var mıdır?

Beden kitle indeksi, klinikte hastaların yağ dokusunun miktarını belirtmek için kullanılan pratik bir ölçüttür. Ancak hastanın yağ dokusu hakkında kabaca bir fikir vermektense öteye gidemeyeceği bilinmelidir. Bireyin yağ dokusunun vücuttaki dağılımı, kas oranı, kemik dansitesi, ırk ve cinsiyetin beraberinde getirdiği farklılıklar beden kitle indeksine bakarak tahmin edilemez. Söz gelimi beden kitle indeksi aynı olan iki kadın hastadan biri Asya biri Kafkasya kökenli ise, Asya kökenli hastada visseral yağ dokusunun daha çok olacağı ve metabolik riskinin de daha yüksek olacağı hesaba katılmalıdır.

Beden kitle indeksine alternatif olarak kullanılabilen başka antropometrik ölçünler de mevcuttur. Obezitenin değerlendirilmesinde antropometrik ölçümler basit ve kolay kullanılabilir yöntemlerdir. Bu yöntemleri kullanırken yaş gruplarına uygun ölçüm metodlarının uygulanması ve uygun referans değerlerin kullanılması gereklidir. Ancak yapılan gözlemsel çalışmaların hiçbirinde bel çevresi, karın çevresi, ekstremitelerin çevresinden bahsedilmemektedir. Bu ölçümlerin çoğu rutin klinik değerlendirmelerde yapılmamaktadır. Ancak hastanın ilk başvurusunda boy ve ağırlık ölçümü yapılmaktadır. Bu da beden kitle indeksinin kolay ulaşılabilir bir parametre olmasının temel nedenidir. Obeziteyi daha spesifik bir şekilde değerlendiren bir ölçüm cihazı da dual enerji X-ışını absorpsiyometridir. Dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) kemik mineral yoğunluğunu ölçmede klinikte kullanılmaktadır. Bir diğer ölçüm yöntemi de Biyoelektrik direnç ölçümüdür. Bu yöntemle vücuttan geçen elektrik akımlarının hızı ve gücü ölçülür ve bu sonuçlar boy, kilo, cinsiyet gibi bilgiler ile kişinin vücut yağ oranının belirlenmesinde kullanılır. Ancak retrospektif çalışma dizaynında, bu ölçüm değerlerine preoperatif olarak ulaşmak mümkün olmayacaktır. Yine alet bağımlı bir ölçüm olması nedeniyle şüphesiz prospektif çalışmalarda kullanılması da kolay olmayacaktır. (96,97)

Obez böbrek nakli alıcılarındaki sonuçları araştıran çalışmaların sonuçları tartışılabilir. Bu epidemiyolojik çalışmaların ortak sonucu, obez bireylerde hastanede kalış süresinin uzun olduğu yönündedir bu da perioperatif komplikasyonlar, yara yeri enfeksiyonları, sepsis ve uzun iskemi süreleri ile ilişkilendirilmiştir. Sağkalım açısından bakıldığında kısa dönemde sağkalım açısından bir farklılık görülmemiş, ancak uzun dönemde sağkalımın daha düşük olduğu izlenmiştir. Bu durumun greft fonksiyonunda azalmaya mı yoksa obezite bağımlı etkilere mi bağlı olduğu tam olarak belirlenmemiştir. Obez hastalarda akut rejeksiyona eğilimin de arttığı gözlenmiştir. (98)

Obezitenin böbrek nakli alıcılarındaki etkisi üzerinde yapılmış çok fazla çalışma varken, bu etkinin mekanizması ve temeli üzerine çok fazla eğilen olmamıştır. Henüz bu konuda yeterince kanıt bulunmamakla birlikte, obez hastaya nakledilen bir organ, hali hazırda aktive olmuş proinflatuar yollar nedeniyle tehlikede olabilir. Obez hastalardaki visseral yağ dokunun kronik inflamasyon hali, yeni nakledilen doku ve organlara karşı immun yanıtın tetiklenmesinde rol oynuyor olabilir. Obezitenin kesin bir tanımının yapılması ve obezite bağımlı inflamatuar yanıtın ölçülmesi ile bu konuda daha kapsamlı mekanizmaya yönelik araştırmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Son yıllarda artan obezite sıklığı, transplantasyon hasta grubundaki obez bireylere olan klinik yaklaşımda farklılıklara yol açmıştır. Eskiden, obez hastalar bazı merkezlerde organ nakli imkânı bulamazken günümüzde süper obez hasta grubuna da nakil yapılmakta, hatta nakil öncesi veya sonrasında bariatrik cerrahi protokolleri öneren merkezler bulunmaktadır. Bu bağlamda, cerrahinin her alanında olduğu gibi, transplantasyon cerrahisinde de obezite önemli bir sorun ve tartışma konusu, hatta yeni bir çalışma alanıdır.(5,7,9)

Böbrek nakli öncesinde yapılan değerlendirmelerde, beden kitle indeksi yüksek olan hastaların, ameliyat sonrasında karşılaştıkları olası komplikasyonların önceden bilinmesi ve risk analizi yapılması sayesinde gerekli görülen durumlarda diyet, yaşam tarzı değişiklikleri, ilaç tedavisi veya cerrahi yaklaşımlar planlanabilecek ve bu da böbrek naklinin başarısında etkili olacaktır.

Literatürdeki benzer çalışmalarda, obez ve aşırı kilolu bireylerde gecikmiş greft fonksiyonu sıklığında artış ve greft sağkalımında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları, elbette merkezlerin hasta profilleri, tedavi protokolleri, cerrahi teknikleri ve teknikteki başarılarından etkilenmektedir. Ancak bu çalışmaların ortak noktası, beden kitle indeksinin, sonuçları etkileyen bağımsız bir değişken olduğunu göstermiş olmalarıdır. (84-94)

Bizim çalışmamızda da, hastaların verileri değerlendirildiğinde, özellikle greft sağkalımı üzerinde beden kitle indeksinin etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aşırı kilolu ve obez bireylerde sağkalımın göreceli olarak düşük olması, hipotezimizi doğrular niteliktedir. Diğer çalışmalarda gecikmiş greft fonksiyonunun yağ dokusu fazla olan bireylerde daha sık olduğu çıkarımı yapılmıştır. Bizim serimizde gecikmiş greft fonksiyonu, beden kitle indeksi 25 ve üzerinde olan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermektedir.

Cerrahi komplikasyonlara bakıldığında, gruplar arasında farklılıklar gösterilmiştir. Komplikasyonları tedavilerine göre sınıflayan bir sistem kullanılması ile basit ve ciddi komplikasyonların birbirinden ayırt edilmesi amaçlanmıştır. Hasta sayısının az olması nedeniyle gruplar arasındaki farkı ortaya koymak için komplikasyonlar ciddiyetlerine göre kategorize edilmiştir. Aşırı kilolu ve obez olan hastaların, normal kilodaki hastalara göre daha yüksek bir komplikasyon evresinde olduğu gösterilmiştir. Ancak komplikasyon

sıklığını arttıracak daha önemli değişkenlere bağlı da bu sonuca varılmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Akut rejeksiyon atakları açısından değerlendirildiğinde, beden kitle indeksi 25'in üzerinde olan bireylerde rejeksiyon sıklığının arttığı izlenmiştir. Literatürde akut rejeksiyon ataklarının da yağ dokudaki proinflatuar süreç tarafından tetiklendiğini gösteren yayınlar mevcuttur ancak bu artış, beden kitle indeksinin geçilmiş greft fonksiyonu üzerindeki etkisi kadar net gösterilememiştir. Akut rejeksiyonu tetikleyen diğer mekanizmalar da hesaba katıldığında, bu sonuçların ortaya çıkması çok şaşırtıcı değildir. Çalışmamızın sonuçları, akut rejeksiyon atakları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Bu çalışmanın sonuçlarının literatürdeki bazı verilerle çelişmesinin altında yatan pek çok neden olabilir. Öncelikle, ülkemizde daha önce bu konuda yapılan bir çalışma olmaması nedeniyle benzer hasta profili hakkında yeterli ön bilgi bulunmamaktadır.

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, böbrek nakli konusunda uzmanlaşmış bir merkezdir ve diyaliz merkezi de olması nedeniyle belli bir hasta profili vardır. Sosyokültürel ve sosyoekonomik farklılıklar, hastaların cerrahi sonrası taburculuktaki süreçlerini, immunsupresif tedaviye uyumlarını, rutin kontrollerine gelmelerini etkilemektedir.

Canlıdan böbrek nakli yapılan hasta grubundan, sadece akrabadan yapılan nakiller çalışmaya alınmıştır. Ancak doku uyumu, sensitize olma durumu, immunsupresif tedavi protokolleri hakkında araştırma yapılmamıştır. Bu çalışmanın zayıf yönlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak daha geniş bir hasta serisi ile planlanacak çok merkezli çalışmalar ile bu sorunların önüne geçilmesi mümkün olabilir.

Bilindiği üzere, irksal farklılıklar, vücut yapısında da farklılıklar ortaya çıkaracaktır. Beden kitle indeksi, vücuttaki yağ kompozisyonunu göstermekte yararlı bilgiler sağlasa da her zaman spesifik değildir. Özellikle bölgesel yağlanma ve visseral yağlanma hakkında yeterli bilgi sağlayamamış ve yanılıcı sonuçlar doğurmuş olabilir.

Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle, hastaların preoperatif verileri de rutin tetkiklerle sınırlı kalmaktadır. Hastaların yağ kompozisyonu hakkında bilgi verecek diğer antropometrik ölçümler, böbrek nakli alıcı adayı hazırlığı sırasında rutin olarak

yapılmadığı için, beden kitle indeksine göre hastaların yağ doku miktarı ve kompozisyonu hakkında çıkarım yapılmak zorunda kalınmıştır.

İlerde yapılacak çalışmalarda, bel çevresi, deri kıvrım ölçümü gibi bazı ek ölçümler yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz. Prospektif bir araştırma planlanacaksa, bu ölçümlere ek olarak, yağ dokusunu ölçmekte yararlanılan diğer görüntüleme yöntemlerinin de çalışmaya dahil edilmesi, yağ doku kompozisyonu hakkında daha net fikir vereceğinden çalışma planına dahil edilmesi fayda sağlayacaktır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda beden kitle indeksinin böbrek nakli sonuçları üzerindeki etkisini araştırdık. Beden kitle indeksi, böbrek nakli alıcılarında greft sağkalımı açısından bağımsız bir değişken olarak etkili bulunmuştur. Beden kitle indeksine göre sınıflanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

Beden kitle indeksinin akut rejeksiyon sıklığı, gecikmiş greft fonksiyonu ve cerrahi komplikasyon olasılığı üzerindeki etkileri incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmüştür. Aşırı kilolu ve obez grupta gecikmiş greft fonksiyonu, akut rejeksiyon sıklığı daha fazladır. Ciddi komplikasyonların ortaya çıkma olasılığı da aşırı kilolu ve obez hastalarda daha fazladır.

Literatürde beden kitle indeksinin böbrek nakli sonuçları üzerine etkisini araştıran çok sayıda çalışma bulunmasına karşılık, ülkemizde yeterli yayın bulunmamaktadır. Daha geniş hasta serileri ile planlanacak prospektif çalışmalar, beden kitle indeksinin yanı sıra diğer antropometrik ölçümlerin kullanılması ile yağ dokunun transplantasyon immünolojisindeki rolü hakkında net çıkarımlar yapılması mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Shrestha B, Haylor J, Raftery A, Historical perspectives in kidney transplantation: an updated review. *Prog Transplant* 25(1):64-9 2015
2. Haberal M. Transplantation in Turkey *Clin Transpl.* 175-80 2013
4. Shamseddeen H, Getty JZ, Hamdallah IN, Ali MR. Epidemiology and economic impact of obesity and type 2 diabetes. *Surg Clin North Am* 91:1163-1172 2001
5. Tran MH, Foster CE, Kalantar-Zadeh K, Ichii H Kidney transplantation in obese patients. *World J Transplant.* 24;6(1):135-43 2016
6. Sağlık Bakanlığı Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2014
Erişim: http://ekutuphane.sagem.gov.tr/kitaplar/saglik_istatistikleri_yilligi_2014.pdf
Erişim Tarihi: 27/7/2016
7. G. Grosso, D. Corona, A. The Role of Obesity in Kidney Transplantation Outcome. *Transplantation Proceedings*, 44, 1864–1868, 2012
8. L.W. Gusukuma, K.M. Harada, Outcomes in Obese Kidney Transplant Recipients, *Transplantation Proceedings*, 46, 3416-3419, 2014
9. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2714-8. 2003
10. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 143:293- 311. 2000
11. Antuna-Puente B, Feve B, Fellhai S, Bastard JP. Obesity, inflammation and insulin resistance: Which role for adipokines. *Therapie* 62:285-92. 2007
12. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J.* Dec;15(14):2565 2001
13. Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: a new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep.* 9(2):134-8 2007
14. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* May;115(5):1111-9. 2005
15. MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Adipokines and the immune system: an adipocentric view. *Adv Exp Med Biol.* 632:1-21. 2008
16. Warne JP Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol.* 177(3):351-5. 2003
17. Iikuni N, Lam QL, Lu L, Matarese G, La Cava A. Leptin and Inflammation. *Curr Immunol* 1;4(2):70-79. 2008

18. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 21-28;100(25):2473-6.1999
19. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta*. 1732(1-3):96-102. 2005
20. Alcelik A, Tosun M, Ozlu MF, Eroglu M, Aktas G, Kemahli E, Savli H, Yazici M. Serum levels of omentin in end-stage renal disease patients. *Kidney Blood Press Res*. 35(6):511-6 2012
21. Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Inflammatory biomarkers: the link between obesity and associated pathologies. *Nutr Hosp*. 22(5):511-2 2007
22. Yudkin JS, Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signal *Int J Obesity* 27, Suppl. 3,S25–S28 2003
23. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity Silver Spring*. 23(3):512-8 2015
24. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 112:1796–1808. 2003
25. Winer DA, Winer S, Shen L, Wadia PP, Yantha J, Paltser G, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat Med*. 17:610–617 2011
26. Talukdar S, Oh da Y, Bandyopadhyay G, Li D, Xu J, McNelis J, et al. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nat Med*. 18:1407–1412 2012
27. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med*. 15:930–939 2009
28. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation, selection and preparation of the potential transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 7:3-38 2000
29. Haberal M, Karakayali H, Sevmis S, Akbulut S, Colak T, Baskin E, Moray G, Torgay A, Arslan G. Preemptive living donor renal transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 41(7) 2764-7 2009
30. Dudley C, Harden P. Renal Association Clinical Practice Guideline on the assessment of the potential kidney transplant recipient. *Nephron Clin Pract* 118,209-24. 2011
31. Humar A, Kerr AR, Ramcharan T, Gillingham KJ, Matas AJ. Peri-operative cardiac morbidity in kidney transplant recipients: incidence and risk factors. *Clin Transplant* 15(3),154-8. 2001

32. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 164(18):2005
33. Hermayer KL, Egidi MF, Finch NJ, Baliga P, Lin A, Kettinger L, et al. A randomized controlled trial to evaluate the effect of glycemic control on renal transplantation outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 97(12):4399- 406. 2012
34. Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, Erwin PJ, Cavalcante AB, Bay Nielsen H, et al. Effect of perioperative insulin infusion on surgical morbidity and mortality: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Mayo Clin Proc.* 83(4):418-30 2008
35. Kälble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Burgos Revilla FJ, Wiesel M; European Association of Urology guidelines on renal transplantation. *Eur Urol* 47(2):156-66. 2005
36. Zrim S, Furlong T, Grace BS, Meade A. Body mass index and postoperative complications in kidney transplant recipients. *Nephrology* 17(6):582-7. 2012
37. Lee HM. Surgical technique of renal transplantation In: Morris PJ. *Kidney transplantation: Principles and practice.* WB Saunders. 4. baskı. 159-90. 1994
38. Freise C, Stock P. Renal transplantation. Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, Maier RV, Simeone DM, Upchurch GR., *Greenfield's Surgery: Scientific Principles Practice.* Lippincott Williams & Wilkins; 4. Baskı 581-90 2006
39. Pratschke J, Dragun D, Hauser IA, Horn S, Mueller TF, Schemmer P, Thaiss F. Immunological risk assessment: The key to individualized immunosuppression after kidney transplantation. *Transplant Rev* 30(2):77-84 2016
40. Requião-Moura LR, Durão Junior Mde S, Matos AC, Pacheco-Silva A. Ischemia and reperfusion injury in renal transplantation: hemodynamic and immunological paradigms. *Einstein* 13(1):129-35 2015
41. Konvalinka A, Tinckam K. Utility of HLA Antibody Testing in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 26(7):1489-502 2015
42. Zhuang Q, Lakkis FG. Dendritic cells and innate immunity in kidney transplantation. *Kidney Int.* 87(4):712-8 2015
43. Oberbarnscheidt MH, Zecher D, Lakkis FG. The innate immune system in transplantation. *Semin Immunol.* 23:264–72. 2011
44. Mori DN, Kreisel D, Fullerton JN, Gilroy DW, Goldstein DR. Inflammatory triggers of acute rejection of organ allografts. *Immunol* 258:132–44. 2014
45. Hall BM. Cells mediating allograft rejection. *Transplantation.* 51:1141–51. 1991
46. Kroemer A, et al. The innate NK cells, allograft rejection, and a key role for IL-15. *J Immunol.* 180:7818–26 2008
47. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term Renal Allograft Survival in the United States: A Critical Reappraisal. *Am J Transplant* 11(3):450-62 2011
48. Mengel M, Husain S, Hidalgo L, Sis B. Phenotypes of antibody-mediated rejection in organ transplants. *Transplant International.* 25(6):611-22. 2012

49. Günay ES, Töz H. Böbrek Transplanstasyonunda Rejeksiyon. *Turkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 1(1):95-101 2008
50. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Robbins Pathologic Basis of Disease*, Philadelphia: WB Saunders Company; p.117-70. 1994
51. De Fijter JW. Rejection and function and chronic allograft dysfunction. *Kidney Int Suppl* (119):S38-41. 2010
52. Kayler L, Kang D, Molmenti E, Howard R. Kidney transplant ureteroneocystostomy techniques and complications *Transplant Proc* 42(5):1413-20 2010
53. Asadpour A, Molaei M, Yaghoobi S. Management of ureteral complications in renal transplantation: prevention and treatment. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 22(1):72-4. 2011
54. Dalgic A, Boyvat F, Karakayali H, Moray G, Emiroglu R, Haberal M. Urologic complications in 1523 renal transplantations: The Baskent University experience *Transplant Proc* 38(2):543-7 2006
55. Lehmann K, Müller MK, Schiesser M, Wildi S, Fehr T, Wüthrich RP, et al. Treatment of ureteral complications after kidney transplantation with native ureteropyelostomy reduces the risk of pyelonephritis. *Clin Transplant* 25(2):201-6. 2011
56. Schwartz BF, Chatham JR, Bretan P, Goharderakhshan R, Stoller ML. Treatment of refractory kidney transplant ureteral strictures using balloon cauterly endoureterotomy. *Urology* 58(4):536-9. 2001
57. Suaid HJ, Cassini MF, Tucci S Jr, Reis RB, Rodrigues AA Jr, Cologna AJ Therapeutic option for infected urinary tract fistulas in renal transplantation. *Transplant Proc* 42(2):479-82.2010
58. Gao J, Ng A, Shih G, Goldstein M, Kapur S, Wang J, et al. Intrarenal color duplex ultrasonography: a window to vascular complications of renal transplants. *J Ultrasound Med* 26(10):1403-18. 2007
59. Pawlicki J, Cierpka L, Król R, Ziaja J. Risk factors for early hemorrhagic and thrombotic complications after kidney transplantation. *Transplant Proc* 43(8):3013-7. 2011
60. Del Pozo M, Martí J, Guirado L, Facundo C, Canal C, de la Torre P, et al. Angioplasty and stent treatment of transplant renal artery stenosis. *Nefrologia* 32(4):455-8. 2012
61. Komaroff M., For Researchers on Obesity: Historical Review of Extra Body Weight Definitions *J Obes*. 2016
62. Jeffrey I, Alan J, Handelsman Y, Timothy W. AACE Obesity Position Statement, *Endocr Pract*. 18 643-648 2012
63. The International Classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI. Erişim: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html Erişim Tarihi: 27/7/2016
64. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto, European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* (6):402-24 2015

65. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association Call to Action: Obesity as a Major Risk Factor for Coronary Heart Disease, *Circulation*. (97): 2099-2100, 1998
66. Huang, Z, Willett WE, Manson JE et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 128(2): 81-88. 1998
67. Köktürk O, Çiftçi TU. Obezite-Hipoventilasyon Sendromu, Tüberküloz ve Toraks Dergisi 51(1): 107-116. 2003
68. Demir AU. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ve obezite, Hacettepe Tıp Dergisi 38: 177-193. 2007
69. Nilsson M, Lagergren J. The relation between body mass and gastro-oesophageal reflux, *Clinical Gastroenterology* 18(6): 1117-1123. 2004
70. Kopple J, Feroze U. The Effect of Obesity on Chronic Kidney Disease *Journal of Renal Nutrition* 21(1) 66–71 2011
71. Clavien PA1, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 250(2):187-96 2009
72. Turner C, Nogueira J. The effect of obesity on allograft outcomes in a single-center cohort of living renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 7:464 2007
73. Young JB, Neumayer H-H, Gordon RD. Pretransplant cardiovascular evaluation and posttransplant cardiovascular risk. *Kidney Int Suppl*. 118:S1–7 2010
74. Aalten J, Christiaans MH, De Fijter H, Hene R, Homan Van Der Heijde J, Roodnat J, The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transplant Int*. 19:901–7. 2006
75. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant*. 6:357–63. 2006
76. Aalten J, Christiaans MH, De Fijter H, Hene R, Homan Van Der Heijde J, Roodnat J, et al. The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transplant Int*. 19:901–7. 2006
77. Meier-Kriesche HU, Vaghela M, Thambuganipalle R, Friedman G, Jacobs M, Kaplan B. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. *Transplantation*. 68:1294–7. 1999
78. Glanton CW, Kao TC, Cruess D, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int*. 63:647–53. 2003
79. Tzamaloukas AH, Saddler MC, Murata GH, Malhotra D, Sena P, Simon D, symptomatic fluid retention in patients on continuous peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 6:198–206. 1995

80. Takata MC, Campos GM, Ciofica R, Rabl C, Rogers SJ, Cello JP, et al. Laparoscopic bariatric surgery improves candidacy in morbidly obese patients awaiting transplantation. *Surg Obes Relat Dis.* 4:159–64.2008
81. Szomstein S, Rojas R, Rosenthal RJ. Outcomes of laparoscopic bariatric surgery after renal transplant. *Obes Surg.* 20:383–5. 2010
82. Modanlou KA, Muthyala U, Xiao H, Schnitzler MA, Salvalaggio PR, Brennan DC, Bariatric surgery among kidney transplant candidates and recipients: analysis of the United States renal data system and literature review. *Transplantation.* 87:1167–73.2009
83. Gill JS, Lan J, Dong J, Rose C, Hendren E, Johnston O, et al. The survival benefit of kidney transplantation in obese patients. *Am J Transplant.* 13:2083–90. 2013
84. Nicoletto BB, Fonseca NKO, Manfro RC, Gonçalves LFS, Leitão CB, Souza GC. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 98:167–76. 2014
85. Lafranca J, IJermans J, Betjes M , Dor F, Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis *BMC Medicine* 13:111-129 2015
86. Chow KM, Szeto CC, Leung CB, Lui SF, Tong YF, Li PKT. Body mass index as a predictive factor for long-term renal transplant outcomes in Asians. *Clin Transplant.* 20:582–9. 2006
87. Kamali K, Abbasi MA, Abbasi A, Mortazavi A, Seifee MH. Impact of obesity on urologic complications among unrelated living donor kidney transplants. *Indian J Surg.* 72:211–4 2010
88. Bardonnaud N, Pillot P, Lillaz J, Delorme G, Chabannes E, Bernardini S, et al. Outcomes of renal transplantation in obese recipients. *Transplant Proc.* 44:2787–9 2012
89. Halme L, Eklund B, Salmela K. Obesity and renal transplantation. *Transplant Proc.* 27:3444–5. 1995
90. Johnson DW, Isbel NM, Brown AM, Kay TD, Franzen K, Hawley CM, et al. The effect of obesity on renal transplant outcomes. *Transplantation.* 74:675–81 2002
91. Aalten J, Christiaans MH, De Fijter H, Hene R, Homan Van Der Heijde J, Roodnat J, et al. The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transplant Int.* 19:901–7 2006
92. Grosso G, Corona D, Mistretta A, Zerbo D, Sinagra N, Giaquinta A, et al. The role of obesity in kidney transplantation outcome. *Transplant Proc.* 44:1864–8 2012
93. Weissenbacher A, Jara M, Ulmer H, Biebl M, Bosmuller C, Schneeberger S, et al. Recipient and donor body mass index as important risk factors for delayed kidney graft function. *Transplantation.* 93:524–9 2012
94. Cannon RM, Jones CM, Hughes MG, Eng M, Marvin MR. The impact of recipient obesity on outcomes after renal transplantation. *Ann Surg.* 257:978–84 2013

95. Mori DN, Kreisel D, Fullerton JN, Gilroy DW, Goldstein DR. Inflammatory triggers of acute rejection of organ allografts. *Immunol* 58(1):132-44. 2014
96. Lim U, Ernst T, Buchthal SD, Asian women have greater abdominal and visceral adiposity than Caucasian women with similar body mass index *Nutrition and Diabetes* 1:6 2011
97. Jha V, Jairam A , Sharma MC , Sakhuja V, Piccoli A, Parthasarathy S, Body composition analysis with bioelectric impedance in adult Indians with ESRD: Comparison with healthy population *Kidney Int* 69:9, 1649–53 2006
98. Hill CJ, Courtney AE, Cardwell CR, Maxwell AP, Lucarelli G, Veroux M, Furriel F, Cannon RM, Hoogeveen EK, Doshi M, McCaughan JA Recipient obesity and outcomes after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 30(8):1403-11. 2015