



1993  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**REJYONEL VE GENEL ANESTEZİ YÖNTEMLERİNİN RENAL  
TRANSPLANTASYONDA GREFTİN SAĞ KALIMI ÜZERİNE OLAN  
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Şule TURGUT BALCI**

Ankara, 2008



1993  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**REJYONEL VE GENEL ANESTEZİ YÖNTEMLERİNİN RENAL  
TRANSPLANTASYONDA GREFTİN SAĞ KALIMI ÜZERİNE OLAN  
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Şule TURGUT BALCI**

Tez Danışmanı  
**Doç. Dr. Arash Pirat**

Ankara, 2008

## ÖZET

Günümüzde renal transplantasyon cerrahisinde genel anestezi teknikleri kadar, uygun hastalarda rejyonel anestezi teknikleri de iyi bir alternatif oluşturmakla birlikte bu hastaların anesteziinde bir yöntemin diğerine üstünlüğü henüz kesin olarak kanıtlanmış değildir. Çalışmamızın amacı; genel ya da rejyonel anestezi altında gerçekleştirilen renal transplantasyon cerrahisinde, anestezi yönteminin greftin sağ kalımı, greft rejeksiyon hızı ve hasta mortalitesi üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır.

Başkent Üniversitesi Klinik Araştırma ve Etik Kurulu (KA08/108 no'lu proje) onayı alındıktan sonra Mayıs 1998-Ocak 2008 tarihleri arasında canlıdan veya kadavradan renal transplantasyon yapılan, 493 ardışık ASA III-IV kronik böbrek yetmezliği olan hastanın medikal ve anestezi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. İkinci veya üçüncü kez renal transplantasyon yapılan (n=31), birden fazla organ transplantasyonu yapılan (n=2), kombine genel-rejyonel anestezi uygulanan (n=64) ve dosya bilgileri eksik olan (n=22) hastalar çalışma dışı tutuldu.

Genel anestezi uygulanan hastalar Grup G (n=154), epidural veya kombine spinal epidural anestezi uygulanan hastalar Grup R (n=220) olarak kabul edildi. Grupların demografik özellikleri; preoperatif, intraoperatif ve postoperatif verileri dosyalar taranarak kaydedildi. Gruplar greft rejeksiyon hızı, greft sağ kalım oranı ve mortalite açısından karşılaştırıldı.

Grupların demografik özellikleri ve ASA sınıfları benzer bulundu. Eşlik eden sistemik hastalıklar açısından kronik böbrek yetmezliği süresi Grup G'de daha uzun bulundu (p=0.036). Gruplar arasında bakılan preoperatif parametreler açısından klinik önemi olan herhangi bir farklılık saptanmadı. Her iki grupta bakılan doku uyumsuzluğu ortalama değerleri de birbirine benzerdi (p=0.336). Grup R'de anestezi süresi Grup G'ye göre anlamlı olarak uzun bulundu (p<0.001). İntraoperatif dönemde her iki gruba verilen ortalama kristalloid ve kolloid toplam sıvı miktarları benzerken (p=0.514); bradikardi gelişme oranı Grup R'de daha yüksek (p=0.019), antihipertansif ihtiyacı ise Grup G'de anlamlı oranda daha yüksek idi (p<0.001). Grup G ile karşılaştırıldığında Grup R'nin ortalama kan basıncı ölçümleri 45, 60, 75, 180, 195, 210, 225, 240, 255 ve 345. dakikalarda daha düşük bulundu (tüm karşılaştırmalar için p<0.05). Grup R'nin kalp hızı

ölçümlerinin ise 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 135, 150, 165, 180, 195, 240, 255, 270 ve 300. dakikalarda Grup G ile karşılaştırıldığında anlamlı düşük olduğu saptandı (tüm karşılaştırmalar için  $p<0.05$ ). SpO<sub>2</sub> ölçümlerinde ise 0, 15, 30, 45, 60, 135, 150, 165, 180, 195, 210, 225, 270, 285 ve 300. dakikalarda Grup G'ye göre Grup R'de anlamlı düşüklük saptandı (tüm karşılaştırmalar için  $p<0.05$ ). Postoperatif dönemde erken hemodiyaliz gereksinimi (gecikmiş renal fonksiyon) Grup R'de %28.9 ve Grup G'de %21.1 idi ( $p=0.064$ ). Postoperatif 1. gün BUN değerleri ve 2. gün kreatinin değerleri Grup G'ye göre Grup R'de daha yüksek tespit edildi (sırasıyla  $p=0.029$ ,  $p=0.05$ ). Grup R'nin BUN ölçümlerinin 15. gün, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda Grup G'ye göre yüksek olduğu görüldü (tüm karşılaştırmalar için  $p<0.05$ ). Kreatinin ölçümlerinin ise Grup R için 1. ay, 3. ay, 9. ay ve 4. yılda Grup G'ye göre daha yüksek olduğu görüldü.( tüm karşılaştırmalar için  $p<0.05$ ). Grup G ile karşılaştırıldığında Grup R'de rejeksiyon oranı daha yüksekti (log-rank  $p=0.043$ ). Greftin sağ kalımı ise 1, 2, 5 ve 10 yıllık dönemlerde değerlendirildiğinde iki grup birbirine benzer bulundu (sırasıyla log-rank  $p=0.301$ ,  $p=0.124$ ,  $p=0.132$  ve  $p=0.436$ ). Kümülatif mortalite oranı ise Grup R için %13.8 ve Grup G için %3.6 olarak hesaplandı (log-rank  $p=0.073$ ).

Sonuç olarak çalışmamızda, genel anesteziye göre rejyonel anestezi uygulanan renal transplant alıcılarında rejeksiyon oranı daha yüksek bulundu. Greftin ve hastaların uzun dönem sağ kalımları açısından genel anestezi lehine görülen fark istatistiksel anlam kazanmadı. Sonuçlarımızın randomize prospektif bir çalışma ile desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz. Ancak renal transplantasyon için genel anestezinin güvenli bir şekilde kullanılıyor olması gerçeği ve çalışmamızın sunduğu bulgular ışığında renal transplantasyon cerrahisinde genel anestezinin daha uygun bir seçenek olduğunu düşünüyoruz.

## ABSTRACT

Both regional and general anesthesia techniques are currently being used for renal transplantation. However, it is not clear whether one of these techniques is superior to the other one, in terms of patient or renal allograft outcome. The aim of this retrospective study was to determine the effect of anesthesia technique on the rejection rate of the renal allograft and survival rate of both the renal allograft and the patients.

After obtaining approval from Baskent University Clinical Research and Ethics Committee, 493 patients who received a renal transplant from either a living-related or a cadaveric donor between May 1998 and January 2008 were retrospectively studied, using anesthesia records and patient charts. Patients with multiple renal transplants (n=31) or multiple organ transplants (n=2) those with failed or inadequate regional anesthesia (n=64) and those who had missing data (n=22) were excluded from the study population.

Patients' demographic features and pre-, intra-, and postoperative data were recorded. Patients were divided in to two groups based on whether they received their renal transplant under general anesthesia (Group G, n=154) or regional anesthesia (Group R, n=220).

Groups were comparable regarding their demographic features and ASA class. The duration of end-stage renal disease was significantly longer in Group G than Group R (p=0.036). No clinically significant preoperative laboratory value differences were detected between the groups. Groups had similar mean cross match values. Patients in Group R had a significantly longer mean anesthesia duration (p<0.001). Although both groups received similar amounts of crystalloids and colloids intraoperatively, during the anesthesia course bradycardia was more common in Group R (p=0.019) while patients in Group G more frequently required antihypertensive medications (p<0.001). Comparing with Group R mean arterial pressure measurements were significantly higher in Group G at 45, 60, 75, 180, 195, 210, 225, 240, 255 ve 345 minutes intraoperatively (p<0.05 for all). Mean heart rate values were significantly higher in Group G than Group R at 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 135, 150, 165, 180, 195, 240, 255, 270 ve 300 minutes intraoperatively (p<0.05 for all). When compared with Group G, intraoperative SpO<sub>2</sub> measurements were

significantly lower in Group R at 0, 15, 30, 45, 60, 135, 150, 165, 180, 195, 210, 225, 270, 285 ve 300 minutes ( $p < 0.05$  for all). The rate of delayed renal allograft function was 28.9% in Group R and 21.1% in Group G ( $p = 0.064$ ). Postoperative day 1 blood urea nitrogen (BUN) and day 2 serum creatinine values were significantly higher in Group R than Group G ( $p = 0.029$  and  $p = 0.05$ , respectively). Comparing with Group G, posttransplant day 15; months 1, 3, 6, and 9; and years 1, 2, and 3 mean BUN values were significantly higher in Group R ( $p < 0.05$  for all). Similarly, mean serum creatinine values were significantly higher in Group R than Group G on posttransplant months 1, 3, and 9 and year 4 ( $p < 0.05$  for all). Renal allograft rejection rate was significantly higher in Grup R than Group G (log-rank  $p = 0.043$ ). Renal allograft survival rates were similar in the groups 1, 2, 5, and 10 years after the transplantation (log-rank  $p = 0.301$ ,  $p = 0.124$ ,  $p = 0.132$ , and  $p = 0.436$ , respectively). Respective 10-years cumulative mortality rates for Groups G and R were 3.6% and 13.8% (log-rank  $p = 0.073$ ).

In conclusion, when compared with general anesthesia, renal allograft rejection rate was significantly higher when regional anesthesia was used during renal transplantation in our series. The higher renal allograft and patient survival rates that occurred in patients who received general anesthesia was not found to be statistically significant. Although our results need to be confirmed by a randomized prospective trial, we believe that our findings and the fact that general anesthesia is a well-established and widely accepted anesthesia technique for renal transplantation, this method should be used during renal transplantation until further research is done.

# İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
İç Kapak	ii
Özet	iii
İngilizce Özet (Abstract)	v
İçindekiler	vii
Kısaltmalar	ix
Şekil Dizini	x
Tablo Dizini	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Böbrek Transplantasyonunun Tarihçesi	3
2.2. Renal Transplantasyon ve Anestezi	3
2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği	3
2.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Anestezi	6
2.3. İmmün Sistem	14
2.3.1. NK Hücreler	14
2.3.2. Anestezi ve İmmün Sistem	15
2.4. Renal Transplantasyon ve Rejeksiyon	17
3. MATERYAL VE METOD	20
3.1. Hastalar	20
3.2. Anestezi Uygulaması	20
3.3. Parametreler	22
3.3.1. Preoperatif Dönem	22
3.3.2. İntraoperatif Dönem	23
3.3.3. Postoperatif Dönem	23
3.4. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
4.1. Preoperatif Bulgular	25
4.2. İntraoperatif Bulgular	30
4.3. Postoperatif Bulgular	33
5. TARTIŞMA	41

6. SONUÇ	51
7. KAYNAKLAR	52



## KISALTMALAR

ADH	Antidiüretik hormon
ANP	Atriyel natriüretik peptid
BUN	Kan üre azotu ( <i>blood urine nitrogen</i> )
aPTZ	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
cAMP	Siklik adenzin monofosfat
CD	<i>Clustered determinant</i>
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
DM	Diabetes mellitus
FMF	Ailevi Akdeniz ateşi ( <i>Familial Mediterranean Fever</i> )
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
HD	Hemodiyaliz
HLA	İnsan ( <i>human</i> ) lökosit antijeni
HT	Hipertansiyon
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
INR	<i>International normalized ratio</i>
KAH	Koroner arter hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KH	Kalp hızı
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
NK hücre	Doğal öldürücü ( <i>natural killer</i> ) hücre
OKB	Ortalama kan basıncı
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
PTZ	Protrombin zamanı
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SpO <sub>2</sub>	Oksijen saturasyonu
TGF	Tümör büyüme faktörü
T <sub>H</sub> lenfosit	T yardımcı ( <i>T helper</i> ) lenfosit
T <sub>S</sub> lenfosit	T sitotoksik ( <i>T cytotoxic</i> ) lenfosit
VKİ	Vücut kitle indeksi

## ŞEKİL DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 4.1	Ortalama kan basıncı değerleri	32
Şekil 4.2	Kalp hızı değerleri	32
Şekil 4.3	Oksijen saturasyon değerleri	33
Şekil 4.4	Postoperatif ilk 8 gün BUN değerleri	34
Şekil 4.5	Postoperatif ilk 8 gün kreatinin değerleri	34
Şekil 4.6	Postoperatif BUN değerlerinin 9 yıllık takibi	36
Şekil 4.7	Postoperatif BUN değerlerinin 9 yıllık takibi	36
Şekil 4.8	Grupların kümülatif greft rejeksiyon oranlarının Kaplan-Meier grafiği	37
Şekil 4.9	Grupların 1 yıllık sağ kalım oranlarının Kaplan-Meier grafiği	38
Şekil 4.10	Grupların 2 yıllık sağ kalım oranlarının Kaplan-Meier grafiği	38
Şekil 4.11	Grupların 5 yıllık sağ kalım oranlarının Kaplan-Meier grafiği	39
Şekil 4.12	Grupların 10 yıllık sağ kalım oranlarının Kaplan-Meier grafiği	39
Şekil 4.13	Grupların kümülatif mortalite oranlarının Kaplan-Meier grafiği	40

## TABLO DİZİNİ

		Sayfa
<b>Tablo 2.1</b>	Çeşitli anestezi ajanlarının ve yöntemlerin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi	9
<b>Tablo 2.2</b>	Banff 97 renal allograft biyopsilerinin tanısal kategorileri	19
<b>Tablo 4.1</b>	Grupların demografik özellikleri ve ASA sınıfları	26
<b>Tablo 4.2</b>	Grupların KBY süreleri ve eşlik eden hastalıklara göre durumları	27
<b>Tablo 4.3</b>	Hastaların preoperatif laboratuvar değerleri	28
<b>Tablo 4.4</b>	Grupların canlı yada kadavra donörlerine göre dağılımı ve kadavra donörlerin soğuk iskemi zamanları	29
<b>Tablo 4.5</b>	İki grubun doku uyumsuzluğu ortalama değerleri	29
<b>Tablo 4.6</b>	İki grubun doku uyum gruplarına göre uyumsuzluk sayılarının sayısal ve yüzde dağılımları	30
<b>Tablo 4.7</b>	Grupların anestezi ve cerrahi süreleri	30
<b>Tablo 4.8</b>	İntraoperatif dönemde, hastalara verilen toplam kristalloid ve kolloid volümü	31
<b>Tablo 4.9</b>	Grupların intraoperatif hipotansiyon ile bradikardi gelişimi ve vazopressör veya antihipertansif gereksinim sıklıkları	31
<b>Tablo 4.10</b>	Grupların postoperatif revizyon cerrahisi ve erken hemodiyaliz gereksinimlerine göre durumları	33
<b>Tablo 4.11</b>	Postoperatif dönemde, hastane yatış süresi içindeki maksimum ve minimum BUN-kreatinin değerleri ve postoperatif taburculuk sonrası ilk poliklinik kontrolündeki 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi değerleri	35
<b>Tablo 4.12</b>	Postoperatif dönemde hastalarda rejeksiyon, greft kaybı ve mortalite gelişiminin gruplara göre sıklığı	37

# 1. GİRİŞ

Dünyada ve ülkemizde kronik böbrek hastalığının prevalansı giderek artmaktadır. Bu hastalarda hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi geçici çözüm sağlarken; renal transplantasyon önemli ve en ideal tedavi yöntemini oluşturmaktadır ve bu hastaların yaşam kalitelerinin iyileştirilmesinde kalıcı, daha sağlıklı ve üretken bir hayat sağlayarak önemli bir yer tutmaktadır (1-8). Bununla birlikte, renal transplantasyon yapılacak hastalar, eşlik edebilecek kardiyovasküler, respiratuar, nörolojik, gastrointestinal, hematopoetik, endokrin ve immün sistemlerdeki bozukluklar, asit-baz ile sıvı-elektrolit dengesizlikleri ve ilaç farmakokinetiğindeki değişiklikler nedeni ile anestezi yönetimi açısından zorluk yaratan bir hasta grubunu oluşturmaktadır (9). Tüm bu sorunlar göz önünde bulundurularak, renal transplantasyonda uygulanacak anestezi yöntemi minimal morbiditeye neden olmalı, yeterli ağrı palyasyonu ve vital fonksiyonlarda stabilite sağlamalıdır (10). Ayrıca seçilecek anestezi tekniğinde kullanılacak anestezik ajan ve dozlarının greft böbreğe minimal toksik etkili olmasına dikkat edilmelidir (8). İntraoperatif dönemde kullanılacak anestezi yönteminin ve hastanın uygun ve yeterli hidrate edilmesinin transplante edilen greft böbreğin perfüzyonunu ve erken fonksiyonlarını etkilediği de bilinmektedir (11, 12). Renal transplantasyon cerrahisinde, kronik böbrek hastalığına eşlik eden kardiyovasküler ve hematolojik problemler, cerrahi koşullar için her zaman yeterli bloğun sağlanamaması ihtimali ve ek sedasyon yapılması gerekliliği göz önünde bulundurulduğunda, epidural anestezinin kullanılması hala tartışmalı olsa da (13) bazı çalışmalar bu hasta grubunda epidural anestezinin başarı ile uygulanabileceğini göstermiştir. Bu çalışmalarda genel anesteziye göre epidural anestezinin üstünlükleri daha düşük postoperatif komplikasyon ve morbidite oranları olarak sayılmıştır (10, 14). Epidural anestezinin bu olası üstünlükleri nedeniyle geleneksel olarak renal transplantasyonda genel anestezi tercih edilmekle beraber bazı merkezlerde rejyonel anestezi teknikleri de başarıyla uygulanmaktadır.

Dünyada tek yumurta ikizleri arasında başlayan transplantasyonun sonraki dönemlerde organın rejeksiyonunu önlemek üzere immün sistemi baskılayan ilaçların kliniğe girmesi ile akraba olmayanlar arasında bile başarılı böbrek ve diğer organ nakillerinin yapılabileceği anlaşılmıştır (1). Son yıllarda immünosüpresif ilaçlarda ortaya çıkan gelişmeler renal transplantasyonlardaki başarı oranlarını artırarak transplantasyonu daha iyi

bir tedavi seçeneği haline getirmiş ve akut rejeksiyonları azaltarak greft sağ kalımını artırmıştır (3, 5, 7, 15).

Transplantasyon cerrahisinde greftin sağ kalımında önemli yer tutan immün sistem üzerinde cerrahi ve uygulanan genel veya rejyonel anestezi tekniklerinin farklı etkileri olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (16-31). Bu çalışmaların sonucunda genel olarak cerrahi stres ve genel anestezinin doğal öldürücü hücre (Natural Killer Cell = NK hücre) aktivitesinde azalma ve lenfosit alt gruplarındaki değişiklikler ile immünoşüpresyona katkıda bulunduğu; rejyonel anestezinin ise cerrahiye bağlı oluşan stres yanıtın baskılanması yoluyla postoperatif immünoşüpresyonu azalttığı ortaya konmuştur. İmmün sistem üzerinde oluşturdukları bu değişiklikler yoluyla cerrahi ve genel anestezinin tümör yayılımını artırdığı, rejyonel anestezinin ise azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir (22).

Greftin sağ kalımı üzerinde immün sistemin rolü göz önünde bulundurulduğunda, genel anestezinin immünoşüpresyona olan katkısı ve daha iyi kas gevşemesi sağlayarak cerrahi manipölasyonları kolaylaştırması avantaj oluşturabilecekken; rejyonel anestezi uygulamalarının immünoşüpresyona katkıda bulunmamasına karşın daha iyi bir intraoperatif hemodinamik stabilite ve artmış splanknik kan akımı sağlaması da belirli bir iskemi süresi olan greftin perfüzyonunu olumlu yönde etkileyebilir. Fakat renal transplantasyon cerrahisinde, seçilen anestezi tekniğinin, uzun dönemde greftin sağ kalımı ve fonksiyonları üzerindeki etkisi ise henüz bilinmemektedir. Bunlara dayanarak bu çalışmada bizim hipotezimiz, sellüler ve hüморal immün yanıtları bozulmuş KBY'li hasta popölasyonu göz önünde bulundurulduğunda cerrahi stres ve genel anestezi uygulamasının daha belirgin bir immünoşüpresyon oluşturarak transplantasyon sonrası dönemde faydalı olabileceği şeklindedir.

Bu çalışmada amacımız, renal transplantasyonda, genel ve rejyonel anestezi uygulamalarının greft fonksiyonları ve uzun dönemde sağ kalımı üzerindeki etkilerinin retrospektif olarak araştırılmasıdır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. BÖBREK TRANSPLANTASYONUNUN TARİHÇESİ**

Yirminci yüzyılın başlarında cerrahi alandaki klinik ve deneysel gelişmelere paralel olarak organ transplantasyonuna ilgi artmıştır. İlk başarılı renal transplantasyon 1902'de Ulman tarafından yapılmıştır. Jaboulay tarafından 1906'da ilk kez insan üzerinde zenogreft renal transplantasyon gerçekleştirilmiştir (32). İnsan üzerinde ilk allograft renal transplantasyonunun Rusya'da 1933 yılında Voronoy tarafından yapılması ile renal transplantasyon çalışmaları yeniden canlanmıştır (33). Canlıdan renal transplantasyon ilk defa 1953'te Michon ve arkadaşları tarafından Paris'te yapılmıştır. 1958 yılında Dausset tarafından insan lökosit antijeni (HLA) tanımlandıktan sonra böbrek vericisi ve alıcısı seçilirken doku uyumuna bakılması gerekliliği 1962'de Hamberger tarafından bildirilmiştir. Transplantasyon alanında immünoşüpresyon ile ilgili en önemli gelişmelerden biri ise siklosporinin 1978'de klinik kullanıma girmiş olmasıdır (32). Anestezi uygulamalarında, preoperatif bakım sürecindeki tıbbi ekipman ve tekniklerin gelişmesi ve özellikle immünoşüpresiflerin klinik kullanımının artması sonucunda renal transplantasyon başarısı artmış ve transplantasyon endikasyonları genişlemiştir (3, 5, 7, 15).

Türkiye'de ilk canlıdan renal transplantasyon 1975'te, ilk kadavradan renal transplantasyon Avrupa Transplantasyon Birliği'nden alınan böbrekle 1978'de ve ilk yerli kadavradan renal transplantasyon 1979'da Dr. Haberal ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (34). Renal transplantasyon yapılan hastalarda sıklıkla genel anestezi uygulanmakta iken Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde 1998 yılında epidural anestezi de uygulanmaya başlanmıştır (35).

### **2.2. RENAL TRANSPLANTASYON VE ANESTEZİ**

#### **2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği**

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), geri dönüşümsüz olarak böbrek fonksiyonlarının normalin %20'sinin altına indiği durumu tanımlar. Uzun sürede, yavaş yavaş ilerler.

KBY'nin en sık karşılaşılan sebepleri kronik glomerülonefrit, hipertansif nefroskleroz, kronik interstisyel nefrit, polikistik böbrek hastalığı ve kronik diyabetik glomerülosklerozdur. Böbrek yetmezliği gelişiminde dört evre mevcuttur.

Evre 1: Bu evrede renal rezerv azalır. Genelde hastalarda herhangi bir semptom olmamakla birlikte çalışan nefronların sayısı %50-60 kadar azalmıştır.

Evre 2: İlerleyen böbrek yetmezliği ile nefronların homeostazı idame ettiremediğinin göstergesi olan hafif bir azotemi tablosu ortaya çıkar. Hipertansiyon (HT) ve anemi bu evrede gözlenmeye başlar. Böbreklerin idrarı konsantre etme yeteneğinin bozulması ile beraber noktüri görülür.

Evre3: Bu evrede glomerüler filtrasyon hızı %20'nin altına düşer. Sıklıkla hiperkalemi ve hiperfosfateminin mevcut olduğu bu evrede anemi ve HT'nin derinleşmesine metabolik asidoz ve sıvı yüklenmesi eşlik eder. Ayrıca diğer organ sistemleri de etkilenmeye başlar.

Evre 4: Böbrek fonksiyonlarının tamamen kaybedilmesi ile üremi tablosu ortaya çıkar. Üremiden başta kardiyovasküler sistem olmak üzere pulmoner, nörolojik, gastrointestinal, hematopoetik, endokrin ve immün sistemler etkilenir.

**Kardiyovasküler Sistem:** Bu hastaların çoğunda su ve tuz tutulumuna bağlı HT, az bir kısmında ise yüksek renin düzeyine bağlı malign HT görülür. Su ve tuz tutulumuna bağlı gözlenen HT antihipertansifler ve diyaliz ile tedavi edilebilirken; malign HT'nin bu tedaviye cevabı kısıtlı olmaktadır. Bu hastalarda kan basıncını kontrol altına almak için bilateral nefrektomi yapılması gerekebilir.

KBY olan hastalarda ateroskleroz gelişimine yatkınlık artmıştır. Ayrıca üremik kardiyomiopati ve üremik perikardit ventrikül fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir. Bu hastalarda otonom sinir sisteminin tutulumu sonucunda otonom nöropati gelişimi gözlenebilir; bu da hipovolemiye sempatik cevabın azalmasına neden olur.

Hipervolemi sonucunda acil müdahale gerektiren, akut pulmoner ödem tablosu gelişebilir.

**Pulmoner Sistem:** KBY olan hastalarda radyolojik olarak perihiler pulmoner venöz konjesyonla karakterize üremik akciğer görülebilir. Özellikle sıvı alımı fazla olan hastalarda gelişen pulmoner konjesyon ve üremik plörit hipoksiye eğilimi artırmaktadır. Bu hastalarda mevcut olan immünoşüpresyon, pulmoner enfeksiyonlara da yatkınlığı arttırır.

**Nörolojik Sistem:** Üreminin erken semptomları yorgunluk, irritabilite ve kişilik değişiklikleridir. Bu hastalarda klinik olarak kas krampları, periferik nöropati, üremik ensefalopati ve özellikle malign HT'si olanlarda serebral ödeme sekonder konvülsiyon gözlenebilir. Diyaliz programındaki hastalarda başağrısı, bulantı-kusma, bulanık görme, tremor ve oryantasyon bozukluğu ile karakterize “*disequilibrium*” sendromu, karşımıza çıkabilecek diğer bir problemdir (36).

**Gastrointestinal Sistem:** KBY olan hastalarda bulantı-kusma, gastroenterit, kolit, otonom nöropatiye sekonder gastroparezi ve motilite bozukluğu gözlenebilir. Mide boşalma süresi sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında yaklaşık iki kat uzamıştır (37). Hiperasidite ve gastrik volümde artış mevcuttur. Diyalize giren hastalarda kan ve kan ürünleri sık kullanıldığı için, bu hastalarda hepatit görülme insidansı da artmıştır. Ayrıca koagülasyon bozukluklarının sık rastlandığı KBY'li hastalarda gastrointestinal sistem kanamalarına rastlanabilir.

**Hematopoetik Sistem:** Bu hastalarda gözlenen aneminin ana nedeni, fonksiyonu azalmış olan böbreklerde eritropoetin üretiminin azalmış olmasıdır. Diğer faktörler ise eritrositlerin yarı ömrünün kısa olması, frajilite artışı ile oluşan hemoliz, kemik iliği fibrozisi ile üretimin azalması ve eritropoezin baskılanması olarak sayılabilir. Demir, folik asit, vitamin B<sub>12</sub> ve vitamin B<sub>6</sub> eksikliği de bu hastalarda görülen diğer anemi sebepleridir. Ayrıca sık kan testi yapılması, HD'de kan kaybı olabilmesi ve kanamaya yatkınlık nedeniyle mevcut olan anemi daha da derinleşebilmektedir.

Aneminin neden olduğu en büyük sorun oksijen taşıma kapasitesinin azalmasıdır. Bu durumu kompanse etmek için kalp debisi ile 2-3 difosfogliserat düzeyi artmış ve dokulara oksijenin geçişini arttırmak için oksihemoglobin disosiasyon eğrisi sağa kaymıştır.



Üremiye bağlı gelişen bir diğer bozukluk da trombosit fonksiyonlarındaki bozulmadır. Bu durum kanama zamanında uzamaya ve trombositlerin adezyonunda azalmaya neden olmaktadır. Koagölasyon faktörlerinin aktivitesinde de bozukluk mevcuttur.

**Endokrin Sistem:** Üremik osteodistrofi; osteomalazi, osteoskleroz, hiperparatiroidizme sekonder osteitis fibroza sistikayı içeren iskelet sistemi anormalliklerini tanımlar. Bu hastalar metastatik kalsifikasyonlar ve dekalsifikasyon odakları nedeniyle kırık oluşumuna yatkındırlar.

Eritropoietin üretimi azalırken; Vitamin D'nin aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksi kolekalsiferole dönüşmesinde yetersizlik mevcuttur. Ayrıca insülin rezistansı, glukoz intoleransı, gonadal fonksiyon bozukluğu ve impotans gözlenebilecek diğer endokrinolojik sorunlardır.

**İmmün Sistem:** KBY olan hastalarda kardiyovasküler sorunlardan sonraki en sık ölüm nedeni enfeksiyonlardır. Bu hastalarda santral venöz kateter ve periton diyalizi kateteri uygulamalarına sekonder gelişen enfeksiyonların yanı sıra; üremi de immünosüpresyona yol açarak enfeksiyon insidansını artırır.

Üremi nedeniyle hem hümorale, hem de hücresele immün yanıt bozulmuştur. Lökositlerdeki fonksiyon bozukluğu ile granülosit ve monositlerin hasarlı olan bölgeye kemotaksisinin bozulmuş olması nedeniyle mikroorganizmalardan etkin korunma sağlanamaz. Üremideki lökosit kemotaksisinin bozulma nedeninin dolaşımdaki kemotaksisi inhibe edici bir faktörün varlığına, intrasellüler siklik guanozin monofosfat/siklik adenozein monofosfat (cGMP/cAMP) oranının azalmış olmasına veya plazmada bulunan granülosit membran reseptörlerini bloke eden bir faktör varlığına bağlı olabileceği düşünülmektedir (38).

## **2. 1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Anestezi**

Geleneksel olarak, renal transplantasyonlarda genel anestezi tercih edilmekle beraber, rejyonel anestezi kullanımı da giderek artmakta ve başarıyla uygulanmaktadır (13, 39-41). Bazı yayınlarda rejyonel anestezi uygulamalarında girişimin yeri, süresi ve sedasyon için gereken ek ilaç ihtiyacı düşünülerek renal transplantasyonlar için genel anestezinin daha uygun olduğu bildirilmektedir (42, 43). Rejyonel anestezinin, teorik olarak uygun

görülmekle birlikte kanama potansiyeli, ameliyat süresinin tahmin edilemeyişi, asidoza bağlı olarak lokal anestezi ilaçlarına artmış santral sinir sistemi duyarlılığı ve hastanın konforu gibi nedenlerle pratik olmadığı savunulmaktadır (42, 43).

Renal transplantasyon cerrahisinde, kronik böbrek hastalığına eşlik eden kardiyovasküler, respiratuar ve hematolojik problemler, diyaliz uygulamalarının getirdiği koagülasyon sorunları ve cerrahi koşullar için her zaman yeterli bloğun sağlanamaması ihtimalleri ve ek sedasyon gerekliliği göz önünde bulundurulduğunda, epidural anestezinin kullanılması hala tartışmalı olsa da (13) epidural anestezinin bu hasta grubunda daha az morbidite ve postoperatif komplikasyona neden olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (10, 44). Başka bir çalışmada pediatrik renal transplantasyonda da epidural anestezi güvenli ve etkin bulunmuştur (45). Fakat böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda genel anestezi ve rejyonel anestezi uygulamalarını ve seçilen anestezi yönteminin greft üzerine olan etkilerini karşılaştıran geniş çaplı çalışmalar henüz yapılmamıştır ve mevcut olan küçük vaka serili çalışmalara dayanılarak rejyonel anestezi tekniklerinin daha uygun olduğunu söylemek mümkün değildir.

Genel anestezi ile diyafragma hareketleri kolay kontrol edilebilir ve cerrahi manipülasyonlara kolaylık sağlanabilir. Ancak genel anestezinin mevcut risklerinin yanı sıra, böbrek hastalıklarında ilaçların farmakodinamiği ve farmakokinetiğinin değişmesine bağlı dezavantajlar da akılda tutulmalıdır (39).

**Genel Anestezi:** Genel anestezi, özellikle inhalasyon anestezi, çok yönlü etkilerinin sonucunda böbrek fonksiyonlarında genel depresyona neden olurlar. Buna kardiyovasküler veya nöroendokrin sistemde yaptıkları değişikliklerin dolaylı etkisi de eklenir. İndüksiyondan sonra görülebilen, geri dönüşümü olan bu durum hemen her ajan için aynı özellikte olup etkilerin ortak sonucu olarak ortaya çıkar. Bu etkiler vazokonstriksiyon, böbrek kan akımında azalma, glomerüler filtrasyonda düşme, su tutulması, elektrolit atılımında azalma, osmolalitede artış, tübüler geri emilimde artış, aldosteron ve antidiüretik hormon (ADH) salınmasıdır. Böbrek fonksiyonlarındaki depresyonun derecesini belirleyen en önemli etken anestezi derinliğidir (46).

Genel anestezi, çoğu anestezi düzeyi ile paralel olarak böbrek kan akımını azaltır. 1200 mL/dk olan böbrek kan akımı, yüzeysel anestezi altında 800 mL/dk, derin anestezi

altında ise 200 mL/dk'ya kadar düşebilir. Ayrıca kontrollü solunum, böbrek kan akımında ve idrar miktarında %20-50 oranında azalmaya neden olabilir (46).

Anestezik ilaçların böbrek fonksiyonları üzerine etkilerine bakarken, böbrek kan akımındaki intraoperatif ve postoperatif kan akım hızına, glomerüler filtrasyon hızına ve solid atılımına odaklanmak gerekir (47). Çeşitli anestezik ajanların ve yöntemlerin böbrek fonksiyonları üzerine etkileri Tablo 2.1'de gösterilmektedir (48, 49).

KBY olan hastalarda oksijen taşıma kapasitesi azaldığından induksiyon öncesi ve sonrasında oksijenasyona önem verilmelidir ve mekanik ventilasyon sırasında  $FiO_2$ 'nin %40-50 altında olmamasına dikkat edilmelidir.

İndüksiyonda en sık tercih edilen ajan tiyopentaldir. Tiyopentalin albümine yüksek oranda bağlanması ve üremik hastalarda albümin düzeyinin düşük olması nedeniyle, KBY olan hastalarda tiyopentalin iyonize olmayan aktif formu artmıştır. Sağlıklı bireylerde serbest tiyopental düzeyi %28 iken, KBY olan hastalarda bu oranın %50 olduğu gösterilmiştir (50). Asidoz varlığında ise iyonize olmayan tiyopental düzeyi daha da artmakta ve tiyopentale bağlı istenmeyen yan etkiler görülmektedir. Midazolam ve tiyopental ile anestezi yapılan hastalarda GFR, efektif böbrek plazma akımı, böbrek kan akımı ve idrar miktarı düşme eğilimindedir (51).

Ketamin karaciğerde metabolize olup böbreklerden atıldığı ve semptomimetik etkileri olduğu için hipertansif ve koroner arter hastalığı olan böbrek yetmezlikli hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Opioidlerin çoğu, hepatik eliminasyona uğradıkları için böbrek yetmezlikli hastada rahatlıkla kullanılabilir; bununla birlikte idrar çıkışı etki süresini etkileyeceğinden kullanılacak opioid dozu ayarlanmalıdır. Fentanil, yarı ömrü kısa ve hemodinamik etkileri minimal olduğundan KBY olan hastalarda sık tercih edilen bir ajandır. Güçlü analjezik olarak düşük doz fentanil verilmesinin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi çok azdır. Bir çalışmada, yüksek doz fentanil ile glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve efektif böbrek plazma akımının %37 oranında düştüğü, beraberinde ortalama arter basıncı ve kalp hızında azalma olduğu bulunmuştur (52).

Meperidinin aktif metaboliti olan normeperidin tekrarlayan dozlar sonucunda birikerek irritabiliteye ve konvülsiyona yol açabilir; bu nedenle böbrek yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır (53).

**Tablo 2.1** Çeşitli anestezi ajanlarının ve yöntemlerin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi

		Böbrek kan akımı	GFR (mL/dk)	İdrar miktarı	İdrar elektrolitleri	
<b>GENEL ANESTEZİ</b>	<b>İntravenöz Anestezikler</b>	• Tiyopental	↓	↓	↓	
		• Midazolam	↔	↔	↓	
		• Fentanil/ Droperidol	↔	↔	↓	
		• Fentanil (yüksek doz)	↔	↔	↔	
	<b>İnhalasyon Anestezikleri</b>	• Halotan	↓	↓	↓	↓
		• Enfluran	↓	↓	↓	↓
		• İzofluran	↓	↓	↓	↓
		• Metoksifluran	↓	↓	↓	○
		• Desfluran	↓	○	○	○
		• Sevofluran	↓	○	○	○
		• N <sub>2</sub> O	↓	↓	↓	○
	<b>REJYONEL ANESTEZİ</b>	<b>Epidural (+epinefrin)</b>	↓	↓	↓	○
		<b>Epidural (-epinefrin)</b>	↔	↔	↔	○
<b>Spinal</b>		↔	↔	↔	○	

↔: değişiklik yok   ○: bilinmiyor   ↓: azalma   N<sub>2</sub>O: Azot protoksit

Kas gevşetici olarak mide boşalma süresi uzamış olan bu grup hastada süksinilkolin tercih edilebilse de kas depolarizasyonu sırasında potasyum düzeyini artırması süksinilkolinin kullanımını sınırlamaktadır. KBY olan hastaların çoğunda toplam kas kütlesi azaldığından

nondepolarizan kas gevşeticilerin dozu azaltılmalıdır. Respiratuar ve metabolik asidoz varlığında nöromusküler blokaj potansiyalize olur. Hipokalemi hipomagnezemi, hipokalsemi, aminoglikozitler gibi antibiyotikler, furasemid ve mannitol nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini artıran diğer faktörlerdir. Depolarizan kas gevşeticilerden olan gallamin ve metokürin, nondepolarizantlardan doksaküryum büyük ölçüde böbreklerden atıldığı için KBY olan hastada kullanımları önerilmez. Panküronyum da büyük oranda böbreklerden atıldığı ve KBY olan hastada etki süresi uzadığı için kullanımı tercih edilmeyen bir ajandır. Veküronyumun ise diasetil metabolitleri böbrek yetmezliğinde birikir (54). Metabolizması böbrek ve karaciğerden bağımsız olan, plazmada Hoffman eliminasyonu ile yıkılan atraküryum ve sis-atraküryum bu grup hastalarda tercih edilen kas gevşeticilerdir.

Cerrahi ve anestezi sırasında idrar çıkışının azalabileceği bilinmektedir. Bunda çeşitli faktörler rol oynar. Örneğin; böbrek kan akımının değişmesinde ADH, aldosteron ve anjiyotensin II gibi hormonlar rol oynar. Anestezi altında idrar akımının azalması genellikle böbrek kan akımının azalması ile birlikte. Deneysel çalışmalarda inhalasyon anestezi ajanlarının dozuna bağlı olarak üreter peristaltizmi ve idrar akımında bozulma olabileceği bildirilmektedir (55).

İnhalasyon anesteziplerinin dezavantajı miyokard depresyonuna ve kalp debisinde azalmaya sebep olmalarıdır. Kan basıncında düşmeye neden olmaları sonucunda böbrek kan akımı ve GFR azalır. GFR'deki bu azalma kompanze KBY olan hastalardaki anestezi uygulamasında önem kazanmaktadır.

İnhalasyon anestezi ajanlarından olan metoksifluran, biyotransformasyonu ile oluşan inorganik florür ve oksalik asitten dolayı nefrotoksiktir. Poliürik nefropatiye yol açar. Böbrek hastalığı olan hastalarda metoksifluran kullanımı kontrendikedir (47-49, 56).

Enfluranın böbrekler üzerine, anestezinin genel etkileri dışında direkt bir olumsuz etkisi yoktur. Az oranda metabolize olmasına karşın, metabolizması sonucu oluşan florür düzeyi halotan ve izoflurana göre 10 kat fazladır (56). Önceden böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda enfluran kullanılması sakıncalıdır (47-49, 56).

Halotan sistemik etkisi ile böbrek kan akımını azaltabilir ancak böbrek fonksiyonları üzerine net olumsuz etkisi yoktur (49). Sistemik ortalama arter basıncını azaltarak GFR ve idrar çıkımını azaltır (48, 56). İnsan çalışmalarında genellikle halotan anestezisi ile böbrek kan akımı, GFR, üriner sodyum atılımı ve idrar çıkımının azaldığı, fraksiyone filtrasyon ve böbrek vasküler direncinin arttığı görülmüştür. Halotanın böbrek fonksiyonları üzerine etkisi, genellikle sistemik hemodinami üzerine etkisi ile sempatik sinir sistemi aktivitesini değiştirerek veya değişik hormonlar üzerinden ortaya çıkar. Halotanın yüksek konsantrasyonlarda direkt tübüler fonksiyonları deprese ettiği görülmüştür (57). Halotanın yıkılması ile oluşan diflorovinil nefrotoksiktir(58).

Çalışmalarda izofluranın nefrotoksik etkisi görülmemiştir (48, 49, 56, 59) fakat GFR, böbrek kan akımı ve idrar akımını azaltabilir. İzofluran kullanımı ile insanlarda postoperatif böbrek fonksiyon bozukluğu görülmemiştir (48, 49, 56, 59) İzofluran ile postoperatif kan üre azotu (BUN) ve serum kreatinin konsantrasyonları azalabilir, serum serbest florür konsantrasyonu ise ihmal edilebilecek kadar azdır (58). İzofluranın kalp hızını artırdığı da bilinmektedir; bu durum yüksek izofluran seviyelerinde plazma epinefrin ve norepinefrin konsantrasyonlarının artmasına bağlanabilir (60). İzofluran dozuna bağlı olarak böbrek sempatik sinir sistemi aktivitesi artmaktadır; bu bulgulara dayanılarak artmış izofluran seviyelerinin sempatik sinir sistemini uyardığı düşünülebilir (60). Ancak izofluran anestezisinde plazma epinefrin ve norepinefrin seviyeleri fentanil-nitröz oksit anestezisine göre daha düşük tesbit edilmiştir (61). İzofluran strese karşı oluşan periferik sempatik cevapları azaltmaktadır (61). Düşük akımlı izofluran anestezisi sırasında BUN düşer, serum kreatinin seviyesi değişmez ya da ilk üç günde artmış olarak saptanabilir (62).

Desfluran ve sevofluran yeni kullanılan inhalasyon anestezi ajanlarıdır. Desfluranın böbrek üzerine herhangi olumsuz bir etkisi saptanmamıştır (48, 49). Sevofluran kullanılan hastalarda düşük akım hızında 'compound A' oluşumuna bağlı nefrotoksisite gelişebilir. Eğer taze gaz akım hızı yüksek tutulursa nefrotoksisite oluşması engellenebilir (48, 49, 63, 64).

Nitröz oksit, böbrek vasküler direncini artırır, böbrek kan akımını azaltarak GFR'yi azaltır ve idrar akımını düşürür (49).

Sonuç olarak inhalasyon ajanları geçici olarak böbrek fonksiyonlarını deprese eder ve böylece GFR, böbrek kan akımı, idrar çıkımı ve üriner sodyum atılımını azaltırlar. ADH, renin, vazopressin gibi nörohümorale faktörlerin veya nöroendokrin cevabın bozulması ile böbrek otheregölasyonu kaybolur (65). Floride bağımlı nefrotoksisiteden kaçınmak için metoksifluran, enfluran ve sevofluran gibi biyotransformasyona uğrayarak serum inorganik florid seviyesini artıran inhalasyon anesteziikleri kullanılmamalıdır. İzofluran ise enflurandan daha az hepatik biyotransformasyona uğraması ve oluşan inorganik florid seviyesinin çok düşük olması nedeniyle KBY olan hastalarda tercih sebebidir. Halotanın serum florid düzeyine etkisi çok az olmakla beraber böbrek kan akımını %30 kadar azaltmaktadır.

Genel anestezi amacıyla endotrakeal entübasyon, renal transplantasyon yapılacak hastalarda uygulanan immünosüpresyon nedeniyle akciğer enfeksiyonu riskini artırmaktadır (66). Pozitif basınçlı ventilasyon ADH saliverilmesini artırarak ve atriyal natriüretik peptid (ANP) inhibisyonu yaparak su ve sodyum tutulumuna yol açar, böylece idrar çıkışında azalmaya neden olur (67).

**Rejyonel Anestezi:** Spinal ve epidural anestezinin genel anesteziden daha iyi ve güvenilir olduğunu her zaman söylemek mümkün değildir. Genel anestezide göre bazı üstünlük ve sakıncaları mevcut olup bunlar dikkate alınarak her hasta için en iyi yöntemin seçilmesi gerekmektedir. Spinal ve epidural anestezinin etkili olabilmeleri için bir süre gerekmesi, başarı oranının genel anestezi kadar yüksek olmaması, sempatik bloğa bağılı olarak vazodilatasyon ve hipotansiyon yapması, blok süresinin çoğu kez sınırlı olması en önemli dezavantajlarıdır (68). Ancak epidural anestezi ile sempatik aktivasyon ve sempatik reflekslerin inhibe edilmesi kardiyak morbiditeyi azaltırken (69); nöroaksiyel bloklar yüksek riskli hastalarda venöz tromboz, pulmoner emboli insidansını, kanama ve transfüzyon gereksinimini, vasküler greft oklüzyonunu da azaltabilir. (69, 70). Yararlı etkileri arasında kan akımında sempatektomi ile artış sağlaması, oksijenasyonun artan hareketle artması ve cerrahiye nöroendokrin stres yanıtı azaltması da sayılabilir (70).

Rejyonel anestezinin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi sempatik bloğun derecesi ve seviyesi ile ilgilidir. Rejyonel anestezi ile hipovolemisi olan ve kardiyak fonksiyonları bozuk hastalarda afterload ve preload ani olarak düşerek ortalama arter basıncı, koroner perfüzyon basıncı ve böbrek perfüzyon basıncı düşebilir. Böbrek vasküler yapıları

sempatik innervasyonlarını T<sub>4</sub>-L<sub>1</sub>'den alır. Böbrek dokusu ise çölyak pleksustan sempatik dallar alır. Spinal ve epidural anestezi ile böbrek vasküler otoregülasyonu korunur, GFR ve böbrek vasküler direnci çok az değişir, perfüzyon basıncı ise değişmez. T<sub>6</sub> düzeyindeki duyu blok ile epidural anestezi yapıldığında böbrek kan akımı değişmez. Spinal anestezi ile idrar volümü ve serbest su klirensi azalması sonucunda serum ADH salgısı artar (71).

KBY olan hastalarda uygun cerrahi girişimlerde kas gevşetici, narkotikler ve potent volatıl anestezi maddelerinin kullanımını önleyeceğinden rejyonel anestezi tercih edilen bir yöntemdir. Rejyonel anestezi endotrakeal entübasyon yapılmayacağı için bu hastalarda iatrojenik pulmoner enfeksiyonlardan kaçınılmış olur. Kanama diyatezi olan hastada rejyonel anestezi uygulaması hematoma oluşmasına neden olabileceğinden sakıncalı olabilir. Buna karşın düzenli diyaliz programında olanlarda trombosit disfonksiyonunun geri döndüğü gösterilmiştir (72). Koagülasyon testleri ve kanama zamanı normal ise uygun vakalarda rejyonel anestezi kullanılabilir. Asidotik hastalarda lokal anestezi maddelerinin toksik etki gösterdiği eşik değeri azaldığından, bu hastalarda kullanılacak lokal anestezi dozu azaltılmalıdır. Hiperkalemik ve asidotik hastalarda lokal anestezi etkisini artırmak amacıyla lokal anestezi içine epinefrin eklenmesi kardiyak aritmi riskini artırabilir. Epidural ve spinal anestezi uygulandığında oluşacak sempatik blokaj sonucunda oluşabilecek kan basıncındaki düşüşü önlemek için rejyonel anestezi öncesi uygun sıvı yüklemesi gereklidir. Diyabetik ve otonomik nöropati gelişmiş olan hastalarda kan basıncındaki düşüşün kompanse edilmesinin güç olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve rejyonel anestezi öncesi gereken önlemler alınmalıdır.

Renal transplantasyon cerrahisinde rejyonel teknikler giderek daha çok tercih edilmeye başlamıştır (13, 39-41). Renal transplantasyonda devamlı epidural anestezi 1990'dan beri uygulanmaktadır. Rejyonel anestezi cerrahi kan kaybı ve kan transfüzyonu ihtiyacı azalmaktadır. Renal transplantasyonlarda, kronik böbrek hastalığına eşlik eden sistemik ve hematolojik problemler ve her zaman yeterli motor blok sağlanamaması ihtimali ve ek sedasyon yapılması gerekliliği göz önünde bulundurulduğunda epidural anestezi uygulaması hala tartışmalı olsa da (13), bazı çalışmalar göstermiştir ki epidural anestezi uygulaması bu hasta grubunda daha az morbidite ile beraberdir ve postoperatif komplikasyon oranları daha düşüktür (10). Bu durum göz önünde bulundurulduğunda, devamlı epidural anestezi, düşük toksisite oranı ve az sayıda postoperatif komplikasyonu ile renal transplantasyonlarda tercih edilen anestezi yöntemi olabilir (13).



Kombine spinal-epidural anestezi, epidural veya spinal anestezinin tek başına uygulanmasının dezavantajlarını azaltmaktadır (73).

Kombine spinal epidural anestezinin avantajları (73)

- a) Ameliyat boyunca düşük lokal anestezi kan seviyesi
- b) Bloğun erken başlaması ile operasyonun hemen başlatılabilmesi
- c) Spinal anestezinin hızlı ve güvenilir etkisi ile epidural anestezinin uzun süren analjezik etkisinin kombinasyonundan yararlanılması
- d) İyi bir postoperatif analjezi olanağı vermesi

### **2.3. İMMÜN SİSTEM**

İmmün sistem insanların mikroorganizmalardan korunmasını, yabancı hücreler ve moleküllerin temizlenmesini sağlayan gelişmiş bir dizi reaksiyonu içerir ve bunu çeşitli hücreler ve onların sentezlediği moleküllerle sağlar.

İki çeşit immün mekanizma vardır. Bunlardan biri T ve B lenfositlerin görev aldığı edinilmiş immünite, diğeri ise daha önce yabancı antijenle karşılaşmayı gerektirmeyen non-spesifik immün cevaptır. Mukoza ve deri gibi anatomik bariyerler ile vücut sıcaklığı, pH ve interferon gibi çeşitli faktörler non-spesifik immünite içinde sayılabilir. Yine yabancı materyalin fagosite edilmesini sağlayan polimorfonükleer lökositler (PMNL), makrofajlar, eozinofiller ve virüsleri, parazitleri ve belli tümör hücrelerini öldürme yeteneğine sahip NK hücre de non-spesifik immün sistemin parçalarıdır (23).

#### **2.3.1. NK Hücreler**

NK hücreler, lenfositlerin bir alt grubudur ve büyük granüler lenfositler diye de adlandırılmaktadır. Bu hücreler belli tümör hücrelerini ve virüsle enfekte olmuş hücreleri öldürme yeteneğine sahiptir (24). NK hücreler, T lenfositlerin aksine tümör veya virüsle enfekte hücreleri öldürürken, bu hücrelerle daha önceden karşılaşmaları gerekmez. Kandaki lenfositlerin %10-15'ini oluşturan NK hücreler, aynı B ve T lenfositler gibi kemik iliğinde yapılır ancak gelişimleri için T lenfositler gibi timusa ihtiyaç duymazlar. Lenf nodlarında nadiren görülür ve lenf dolaşımına katılmazlar.

Lenfositlerin gruplandırılması hücrelerin yüzeyinde bulunan CD “*clustered determinant*” olarak adlandırılan glikoproteinlerin çeşitlerine göre yapılır. Yüzeylelerinde moleküllerin bulunup bulunmamasına göre (+) (pozitif) veya (-) (negatif) olarak tanımlanırlar. Bütün T lenfositlerin yüzeyinde antijen ile ilişkili CD3 molekülü vardır ve buna ek olarak T-yardımcı hücreler (T<sub>H</sub> hücreler) CD4, T-sitotoksik hücreler (T<sub>S</sub> hücreler) ise CD8’e sahiptir. NK hücrelerinin yüzeyinde CD3 ve CD4 kompleksi bulunmaz. Yarısında sitolitik T lenfositlerdeki gibi CD8 olan NK hücrelerde CD16 ve CD56 da bulunmaktadır. CD16, IgG’nin Fc kısmı için reseptördür. CD56 ise doğal hücre adezyon molekülünün bir varyantıdır. Diğer bir ifade ile NK hücreler CD16+, CD56+, CD3- olarak tanımlanırlar (74).

NK hücreler sitokin ve kemokin yaparak immün sistemde tümör ve enfeksiyona cevap oluştururlar. İmmün cevabın erken safhasında düzenleyici sitokin ve kemokinlerin yapılması sonucunda adaptif immün cevabın sonucu belirlenmiş olur. NK hücreler intrasellüler patojenlere karşı makrofajları aktive eden interferon  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) salgırlar ve T<sub>H</sub> hücrelerin değişimini sağrlar. NK hücrelerin aktiviteleri IFN  $\alpha/\beta$ , interlökin-15 (IL-15), IL-18 ve IL-12 tarafından indüklenirken; IL-10 ve tümör büyüme faktörü  $\beta$  (TGF $\beta$ ) tarafından inhibisyona uğrar (75).

### 2.3.2. Anestezi ve İmmün Sistem

Hem anestezi indüksiyonu, hem de idamesinde kullanılan ilaçların çeşitli organ sistemleri üzerine farklı etkileri vardır. Anestezi ve cerrahi uyarı immün mekanizmayı hem non spesifik immün yanıt ile direkt, hem de hormonlar üzerinden indirekt yoldan etkilemektedir. Lenfosit sayısının ve antikor yapımının azalması, fagositozun deprese olması ile enfeksiyona yatkınlığın artmasına sebep olur. Cerrahi stres ile nöroendokrin hormon ve lokal sitokin salıverilir. Genel anestezi bu stresi daha da artırırken; T<sub>4</sub> düzeyini kapsayan epidural anestezi ile sempatik ve somatik blok gerçekleştiğinde ise cerrahi ile oluşan bu stres cevap baskılanır (76). Bu durum T<sub>4</sub> düzeyindeki epidural anestezi ile immün sistemin daha az etkilendiğini düşündürmektedir. İntraoperatif dönem dışında postoperatif dönemde epidural kateterden verilen lokal anesteziklerle postoperatif analjezi sağlanması ile bu stresin baskılanması devam etmektedir.

Postoperatif dönemde meydana gelen immünoşüpresyonun en büyük nedenlerinden biri olarak uyarıya bağlı oluşan stres yanıt gösterilmektedir. İmmünoşüpresyon postoperatif dönemde birkaç gün devam eder. Bu durum özellikle immünitesi başka nedenlerle (immün yetmezlik, uzun dönem steroid kullanımı vs) baskılanmış kişilerde daha da önem kazanır. Renal transplant yapılacak KBY hastaları da bu gruba girmektedir. Bu hastalarda hem üremiye bağlı hem de steroid kullanımı sonucu bozulmuş immün cevap mevcuttur.

Renal transplantasyondan sonra iki ana problemle karşılaşılabılır. Bunlardan birincisi rejeksiyon, ikincisi ise enfeksiyondur. Rejeksiyonu önlemek için uygulanan immünoşüpresyonda verilen ilaçların etkisi enfeksiyon riskini artırmaktadır. Özellikle postoperatif ilk günlerde üriner sistem enfeksiyonu, akciğer enfeksiyonu ve yara yeri enfeksiyonu sık görülmektedir (74).

Anestezi türünün immüniteye etkilerini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Sağlıklı erişkinlerde ameliyat olmadan sadece anestezi verilerek, anestezi tipinin immün sistem üzerine etkileri karşılaştırıldığında, genel anestezi alan bireylerle epidural anestezi uygulananlar arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (25). Bunun aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur (21, 26-28). Böbrek fonksiyonları normal olup batın ameliyatı geçiren ASA I-III hastalarda genel anestezi öncesi ve sonrasındaki NK hücre sayıları karşılaştırıldığında genel anestezi sonrasında NK hücre sayılarının düştüğü gösterilmiştir (26). Yine histerektomi yapılan hastalarda anestezi tipleri (nörolept anestezi ve epidural anestezi) karşılaştırıldığında, nörolept anestezi alanların postoperatif 3. güne kadar NK hücre aktivitesinin azaldığı, bu hastalarda lökopeni ve lenfopeni görüldüğü, buna karşılık epidural anestezi alanlarda belirgin bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (21). Kalça protezi ameliyatı olan hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada genel anestezi alan hastaların serumlarında lenfosit deprese edici bir faktör varken, epidural anestezi alanlarda bu faktörün olmadığı gösterilmiştir (27). Genel anestezinin lenfosit deprese edici etkisinin barbitürlara bağlı olduğu gösterilmiştir (28). Yine laparotomi geçiren hastalarda genel anestezi uygulandığında NK hücre sitotoksitesinde azalma gözlenirken, epidural anestezi alanlarda preoperatif değerlerle karşılaştırılınca herhangi bir fark bulunmadığı gözlenmiştir (74). Uygulanan genel ya da rejyonel anestezi tekniklerinin immün sistem üzerinde farklı etkileri olduğu başka çeşitli çalışmalarla da gösterilmiştir (16-22). Bu çalışmalar sonucunda da genel olarak cerrahi stres ve genel anestezinin NK hücre aktivitesinde azalma ve lenfosit alt gruplarındaki değişiklikler ile immünoşüpresyona katkıda

bulunduğu; rejyonel anestezinin ise cerrahiye bağlı oluşan stres yanıtın baskılanması yoluyla postoperatif immünosüpresyonu azalttığı ortaya konmuştur. İmmün sistem üzerinde oluşturdukları bu değişiklikler yoluyla cerrahi ve genel anestezinin tümör yayılımını artırdığı, rejyonel anestezinin ise azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir (22). Bununla birlikte literatürde anestezinin immüniteye etkisini inceleyen bu çalışmaların çoğu böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda yapılmış olup KBY olan ve renal transplantasyon yapılan hastalarda genel ve epidural anestezinin immüniteye etkisini gösteren çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte 2004 yılında yapılan bir tez çalışmasında, böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda genel ve epidural anestezi yöntemlerinin tam kan sayımı, lökosit subgrupları ve NK hücre sayısına etkilerinin benzer olduğu bulunmuş; sonuç olarak immün sistemi üremi nedeniyle süprese olan KBY'li hastalarda renal transplantasyon sırasında hem genel hem de epidural anestezinin güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir (77).

#### **2.4. RENAL TRANSPLANTASYON VE REJEKSİYON**

Renal transplantasyon sonrası, greftin sağ kalımında rejeksiyonların engellenmesinin, dolayısıyla immünosüpresyonun rolünün önemi bilinmektedir. Nitekim, immünosüpressif tedavideki ilerlemelerin akut rejeksiyon sıklığını azaltarak, renal allograft sağ kalımını iyileştirdiği, bu gelişmelerin renal transplantasyonu daha iyi bir tedavi seçeneği haline getirdiği (3, 5, 7, 15) birçok çalışma ile gösterilmiştir. Greft böbreğin transplantasyondan sonra geç dönemdeki kaybının vaskülopati ve kronik rejeksiyona bağlı olduğu bilinmektedir (15).

Rejeksiyon ve enfeksiyon, renal transplantasyon yapılan hastalarda postoperatif dönemde karşılaşılan, morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli sorunlardandır. Rejeksiyonun önlenmesi immünosüpresif tedavinin etkinliği ile doğrudan ilişkili iken; etkin immünosüpresif tedavinin en önemli komplikasyonu da hayatı tehdit eden enfeksiyonlara zemin hazırlamasıdır (78).

İmmünolojik olarak rejeksiyonda humoral ve/veya hücresele mekanizmalar rol oynarken; klinik olarak birkaç rejeksiyon tipi tanımlanmıştır. Hiperakut rejeksiyon, ameliyat masasında başlamak üzere ilk 24 saatte olur ve daima antikörlere bağlıdır. Akselere rejeksiyon, ilk 5 günde görülür ve hücresele ve/veya humoral faktörlere bağlıdır. Akut

rejeksiyon, genellikle ilk 2 ayda oluşur ve esas olarak hücrel mediyatörler ile ilgilidir. Kronik rejeksiyon ise, transplantasyondan sonra herhangi bir sürede görülebilir ve esas olarak akut rejeksiyon atakları sonucu böbrekte oluşan değişikliklerin toplamıdır (78).

Renal allograft patoloji için, 1997'de modifiye edilmiş Banff Klasifikasyonu, farklı rejeksiyon tipleri ile ilişkili morfolojik değişikliklerin standart sınıflandırmasında, uluslararası düzeyde kabul gören bir sistemdir (79) (Tablo 2.2). Bu klasifikasyonun kullanım amacı, hem prognostik hem terapötik yarar sağlayacak tanısal bir biyopsi derecelendirmesinin sağlanmasıdır (79). Böyle standart bir sınıflandırma sisteminin kullanılması ayrıca uluslararası ortak bir dil oluşmasını sağlar. Bizim çalışmamızda da postoperatif greftin sağ kalımı süresince gelişen rejeksiyon ataklarının tipleri, renal biyopsilerin bu klasifikasyon sistemine göre analiz edilmesi sonucunda düzenlenen patoloji raporlarına göre belirlenmiştir.

**Tablo 2.2** Banff 97 renal allograft biyopsilerinin tanısal kategorileri

<b>1. Normal</b>	
<b>2. Antikor-aracılı rejeksiyon</b> Rejeksiyonun, en azından, anti-donor antikorları nedeniyle oluştuğu gösterilmeli <b>A. Hemen (Hiperakut)</b> <b>B. Gecikmiş (Akselere akut)</b>	
<b>3. Borderline değişiklikler: Akut rejeksiyon için “şüpheli”</b> Bu kategori, intimal arterit olmadığında, fakat en az bir orta derecede tübülit odağı bulunduğu kullanılır	
<b>4. Akut/aktif rejeksiyon</b>	
<b>Tip (Derece)</b>	<b>Histopatolojik bulgular</b>
IA	• Belirgin interstisyel infiltrasyon ve ciddi derecede tübülit odağı (>4 mononükleer hücre/tübüler kesit veya 10 tübüler hücre grubu)
IB	• Belirgin interstisyel infiltrasyon ve ciddi derecede tübülit odağı (>10 mononükleer hücre/tübüler kesit veya 10 tübüler hücre grubu)
IIA	• Hafif-orta derecede intimal arterit
IIB	• Lüminal sahayı da içeren ciddi derecede intimal arterit
III	• Transmural arterit ve/veya arteriyel fibrinoid değişiklik ve orta düz kas hücrelerinin nekrozu
<b>5. Kronik/skleroizan allograft nefropati</b>	
<b>Derece</b>	<b>Histopatolojik bulgular</b>
Derece I (Hafif)	• Hafif interstisyel fibrozis ve kronik rejeksiyonu düşündüren, (a) veya (b) spesifik değişikliklerinin olmadığı tübüler atrofi
Derece II (Orta)	• Orta interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi (a) veya (b)
Derece III (Ciddi)	• Ciddi interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi ve tübüler kayıp (a) veya (b)
<b>6. Diğer değişikliklerin rejeksiyondan kaynaklanmadığı düşünülür</b>	

### **3. MATERYAL VE METOD**

Başkent Üniversitesi Klinik Araştırma ve Etik Kurulu (KA08/108 no'lu proje) onayı alındıktan sonra Mayıs 1998-Ocak 2008 tarihleri arasında canlıdan veya kadavradan renal transplantasyon yapılan, 493 ardışık ASA III-IV KBY olan hastanın medikal ve anestezi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

#### **3.1. HASTALAR**

Genel veya reyonel anestezi altında, canlıdan veya kadavradan renal transplantasyon yapılan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. İkinci veya üçüncü kez renal transplantasyon yapılan (n=31), kombine kalp-böbrek (n=1) veya kombine karaciğer-böbrek (n=1) transplantasyonu yapılan, kombine genel-reyonel anestezi uygulanan (n=64) ve dosya verileri eksik olan (n=22) hastalar çalışma dışı tutuldu.

#### **3.2. ANESTEZİ UYGULAMASI**

Bütün hastaların anestezi ve analjezi uygulamaları kliniğimizin protokolüne göre standardize edilmektedir. Ameliyattan bir gün önce hastalara genel ve epidural anestezi hakkında bilgi verilerek, klinik olarak da uygun olan hastalara reyonel anestezi uygulanmaktadır. Hastaların preoperatif değerlendirme sonrası ameliyat gecesi 0.1 mg/kg diazepam (Diazem®) po ve 40 mg famotidin HCl (Famodin®) po ile ve ameliyat saatinden 1 saat önce 0.1 mg/kg diazepam (Diazem®) po ile premedikasyonları sağlanmaktadır. Ameliyat odasına alınan bütün hastalara 5 kanallı EKG, nabız oksimetresi ve non-invazif kan basıncı ölçümü ile rutin monitörizasyon uygulanmaktadır. Arteriyovenöz fistülü olmayan koldan, 18 G çapında periferik damar yolu açılmasını takiben hasta için uygun olarak seçilen genel ya da reyonel anestezi uygulamasına geçilmektedir.

Genel anestezi uygulanan hastaların induksiyonunda tiyopental (Pentotal®) 3-6 mg/kg IV, fentanil sitrat (Fentanyl®) 1-2 µg/kg IV ve entübasyon öncesi yeterli kas gevşemesinin sağlanması amacıyla atraküryum besilat (Tracrium®) 0.2-0.5 mg/kg IV uygulanmaktadır. Anestezi idamesinde ise %50 oksijen, %50 azot protoksit karışımı içinde izofluran (Forane®) %0.5-1 kullanılmaktadır. Hastalara, endotrakeal entübasyon sonrası volüm

kontrollü mekanik ventilasyon uygulanmakta ve KBY dışında koroner arter hastalığı, ek kardiyak patolojisi olan veya hemodinamik olarak stabil olmayan hastaların induksiyonunda etomidat (Etomidat Lipuro®) 0.1-0.3 mg/kg IV verilmektedir. İntraoperatif dönemde, kas gevşemesinin idamesinde gerektiğinde atraküryum besilat (Tracrium®) 0.1 mg/kg IV olarak tekrarlanmaktadır.

Epidural anestezi uygulanan hastalarda ise midazolam (Dormicum®) 0.07-0.08 mg/kg IV ile sedasyon sağlandıktan sonra, lateral dekübit pozisyonunda uygun saha temizliği yapılarak, lokal anestezi için cilt ve cilt altı dokulara prilokain (Citanest®) infiltrasyon edilmektedir. 18 G Tuohy epidural iğnesi kullanılarak, SF ile direnç kaybı metodu kullanılarak T<sub>12</sub>-L<sub>1</sub> veya L<sub>1-2</sub> intervertebral aralık hizasındaki epidural boşluk belirlendikten sonra epidural kateter sefalik yönde ve epidural aralıkta 5-6 cm kalacak şekilde yerleştirilmektedir. Bolus doz olarak prilokain (Citanest®) %2, 20 mL ve fentanil sitrat (Fentanyl®) 20 µg kateter aracılığı ile uygulanmaktadır. Epidural anestezi düzeyi *pinprick* metodu ile kontrol edilmekte ve duyu bloğunun en az T<sub>8</sub> seviyesinde olduğu teyit edildikten sonra cerrahinin başlaması sağlanmaktadır. Verilen bolus dozu takiben idame amacıyla bupivacaine (Marcaine®) %0.25 + fentanil sitrat (Fentanyl®) 2.5 µg/mL, 7 mL/st infüzyonuna başlanmakta ve ameliyat sonuna kadar devam edilmektedir.

Kombine spinal-epidural yapılan hastalarda ise, epidural anestezi uygulamasında yapılan benzer hazırlıkları takiben L<sub>3-4</sub> veya L<sub>4-5</sub> intervertebral aralık hizasından 18 G Tuohy epidural iğnesi ve 27 G Quincke iğneli kombine spinal-epidural set kullanılarak, direnç kaybı yöntemi ile epidural aralık bulunduğundan sonra spinal aralığa heavy bupivacaine (Marcaine Spinal Heavy®) %0.5, 3.5 mL verilmektedir. Sonra spinal iğne çıkarılarak epidural kateter sefalik yönde ve epidural aralıkta 5-6 cm kalacak şekilde yerleştirilmektedir. Spinal anestezi düzeyi *pinprick* metodu ile kontrol edilmekte ve duyu bloğunun en az T<sub>8</sub> seviyesinde olduğu teyit edildikten sonra cerrahinin başlaması sağlanmaktadır. Yapılan spinal anesteziyi takiben 90 dakika sonra idame amacıyla epidural kateterden bupivacaine (Marcaine®) %0.25 + fentanil sitrat (Fentanyl®) 2.5 µg/mL, 7-10 mL/st infüzyonuna başlanmakta ve ameliyat sonuna kadar devam edilmektedir.

Rejyonel anestezi uygulanan hastaların intraoperatif sedasyonlarının idamesinde gerektiğinde aralıklı midazolam (Dormicum®) ve propofol (Diprivan®) bolusları kullanılmaktadır. Başarısız rejyonel anestezi durumlarında veya cerrahi için yetersiz motor



blok söz konusu olduğunda ise genel anesteziye geçilmekte ve operasyon süresince epidural infüzyonu devam ettirilmektedir. Hastalarda rejyonel anesteziye bağlı hipotansiyon görülmesi durumunda ortalama kan basıncı en az 60 mmHg olacak şekilde IV hidrasyon ve/veya efedrin (Efedrin®) 5 mg gerektiğinde yapılmaktadır.

Ameliyat süresince hemodinamik parametreler (sistolik ve diyastolik arter basıncı, kalp hızı, oksijen saturasyonu) 5 dakikalık aralıklar ile kaydedilmektedir. Venöz anastomoz sırasında manitol %20, 0.5 g/kg ve arteriyel anastomoz sırasında ise furosemid (Lasix®) 1 mg/kg verilmektedir. Ameliyat sonunda postoperatif ağrı kontrolü, hasta kontrollü analjezi makinesi kullanılarak epidural kateteri olan hastalarda epidural bupivakain ve fentanil (% 0.125 bupivakain 4 mL/st bazal infüzyon, 20 dakika kilit süresi ve 6 mL bolus dozu), genel anestezi yapılan grupta ise IV petidin (5 mg/st bazal infüzyon, 15 dakika kilit süresi ve 10 mg bolus dozu) ile sağlanmaktadır.

Hastalar uygulanan anestezi metoduna göre iki gruba ayrıldılar. Kombine spinal-epidural anestezi veya yalnızca epidural anestezi uygulanan hastalar rejyonel anestezi grubuna (Grup R) dahil edilirken; genel anestezi uygulanan hastalar genel anestezi grubu (Grup G) olarak sınıflandırıldılar.

### **3.3. PARAMETRELER**

#### **3.3.1. Preoperatif Dönem**

1. Demografik veriler: Yaş, cinsiyet, boy (cm), kilo (kg), kan grubu
2. ASA sınıfı
2. KBY süresi, etiyolojisi
3. Kadaverik donörlerde, greft için soğuk iskemi zamanı (saat)
4. Eşlik eden sistemik hastalıklar
5. Donor tipi (canlı, kadavra), canlı donörün akrabalık derecesi
6. Preoperatif laboratuvar parametreleri (BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, hemoglobin, aktive parsiyel tromboplastin zamanı [aPTZ], protrombin zamanı [PTZ], *international normalization ratio* [INR])
7. Doku uyumsuzluğu

### 3.3.2. İnteroperatif Dönem

1. Verilen sıvılar, kan ve kan ürünleri
2. Mannitol, furosemid ve prednol miktarları
3. 15 dakikalık aralıklarla sistolik, diyastolik, ortalama kan basınçları (OKB), kalp hızı (KH) ve oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) kaydı
4. Hipotansiyon ve bradikardi sıklığı, vazopressör veya antihipertansif tedavi ihtiyacı olup olmadığı (bazal değerin %20 altı veya vazopressör destek gerektiren kan basıncı değerleri hipotansiyon olarak; 50 atım/dakika'nın altındaki veya atropin gerektiren kalp hızı değerleri bradikardi olarak değerlendirildi)
5. İnteroperatif idrar miktarı
6. Anestezi ve cerrahi süresi

### 3.3.3. Postoperatif Dönem

1. Revizyon cerrahisinin olup olmadığı
2. Transplantasyon sonrası laboratuvar takipleri (1, 2, 7. günlerdeki ve postoperatif 0. gün ile taburcu olana kadar olan değerler arasındaki maksimum-minimum hemoglobin, hematokrit, trombosit, lökosit değerleri; 1.-7. günlerdeki ve postoperatif 0. gün ile taburcu olana kadar olan değerler arasındaki maksimum-minimum BUN, kreatinin, sodyum, potasyum değerleri; renal greft çalıştığı sürece taburculuktan sonraki 15. gün, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9. ay ve sonrasında yıllık BUN, kreatinin takipleri; postoperatif taburculuk sonrasında ilk kontroldeki kreatinin klirensi miktarları)
4. İlk immünosüpresif protokol
5. Postoperatif erken diyaliz ihtiyacının olup olmadığı
6. Renal greftin çalıştığı süre boyunca meydana gelen rejeksiyonların sayısı, tipleri ve transplantasyon tarihinden ne kadar sonra oldukları (alınan biyopsi ve patoloji raporlarına göre)
7. Kaybedilmişse renal greftin kaybedildiği tarih, greftin çalıştığı süre
8. Mortalite varsa transplantasyondan ne kadar sonra olduğu

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 14.0 (*Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States*) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon ve sürekli olmayan veriler sayı (%) olarak belirtildi. Grupların karşılaştırılmasında homojen dağılım gösteren sürekli veriler için student-t testi, homojen dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli olmayan (kategorik) verilerin karşılaştırılması ise ki-kare testi ile yapıldı. Birden fazla değerin kaydedildiği kan basıncı ve kalp hızı gibi verilerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarında ise tekrarlayan ölçümler yöntemi kullanıldı. Anlamı farklılık saptanan parametrelerin post hoc analizi ise Bonferroni düzeltilmesi ile yapıldı. Çalışmanın esas son noktaları olan greft rejeksiyonu, greft sağkalımı ve hastaların sağkalımı için grupların karşılaştırılmasında log-rank test ve Kaplan-Meier grafikleri kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## **4. BULGULAR**

Medikal ve anestezi kayıtları retrospektif olarak değerlendirilen, renal transplant alıcıları anestezi metoduna göre iki gruba ayrıldılar. Kombine spinal-epidural anestezi veya yalnızca epidural anestezi uygulanan 220 hasta rejyonel anestezi grubuna (Grup R) dahil edilirken; genel anestezi uygulanan 154 hasta genel anestezi grubu (Grup G) olarak sınıflandırıldı. İkinci veya üçüncü kez renal transplantasyon yapılan (n=31), kombine kalp-böbrek (n=1) veya kombine karaciğer-böbrek (n=1) transplantasyonu yapılan, kombine genel-rejyonel anestezi uygulanan (n=64) ve dosya bilgileri eksik olan (n=22) hastalar çalışma dışı tutuldu.

### **4.1. Preoperatif Bulgular**

Her iki gruptaki hastaların demografik verileri benzer bulunurken; hastalar ASA sınıfları açısından incelendiğinde anlamlı fark bulunamadı (tüm karşılaştırmalar için  $p>0.05$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1** Grupların demografik özellikleri ve ASA sınıfları (Ortalama  $\pm$  SD [maksimum-minimum] veya n ve [%])

	Grup R (n=220)	Grup G (n=154)	p
Yaş (yıl)	31.7 $\pm$ 10.1 (15.0-58.0)	31.1 $\pm$ 11.1 (15.0-63.0)	0.577
Ağırlık (kg)	62.3 $\pm$ 11.5 (39.0-95.0)	61.9 $\pm$ 14.2 (28.0-106.0)	0.805
Boy (cm)	167.0 $\pm$ 9.1 (140.0-186.0)	165.7 $\pm$ 11.6 (132.0-190.0)	0.284
VKİ (kg/ m <sup>2</sup> )	22.4 $\pm$ 3.4 (15.9-3.4)	22.5 $\pm$ 4.3 (14.8-39.2)	0.812
Cinsiyet (E/K)	162/52 (%75.7/24.3)	107/46 (%69.9/30.1)	0.133
ASA			
III	180 (%96.3)	113 (%93.4)	0.191
IV	7 (%3.7)	8 (%6.6)	

VKİ: Vücut kitle indeksi

Hastalar sistemik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde Grup R’de KBY süresinin daha kısa olduğu görüldü (p=0.036), gruplar diğer bakılan sistemik hastalıklar yönünden birbirine benzer bulundu (p>0.05) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2** Grupların KBY süreleri ve eşlik eden hastalıklara göre durumları (Ortalama  $\pm$  SD [maksimum-minimum] veya n [%])

	Grup R (n=220)	Grup G (n=154)	p
KBY süresi (yıl)	3.1 $\pm$ 3.3 (0.0-24.0)	3.9 $\pm$ 3.8 (0.15-20.0)	<b>0.036</b>
DM	8 (%3.9)	4 (%3.3)	0.514
HT	83 (%41.1)	57 (%44.9)	0.287
Hipotiroidi	3 (%1.5)	1 (%0.8)	0.501
Hipertiroidi	5 (%2.5)	0 (%0.0)	0.086
KAH	5 (%2.5)	1 (%0.8)	0.255
Astım	4 (%2)	1 (%0.8)	0.362
KOAH	1 (%0.5)	2 (%1.6)	0.330
Alport Sendromu	12 (%6.2)	3 (%2.4)	0.094
FMF	10 (%5.2)	4 (%3.2)	0.281
Amiloidozis	6 (%3.1)	3 (%2.4)	0.493
SLE	3 (%1.6)	3 (%2.4)	0.452
Berger Hastalığı	4 (%2.1)	5 (%4.0)	0.259

KBY: kronik böbrek yetmezliği, DM: diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, FMF: ailevi Akdeniz ateşi, SLE: sistemik lupus eritematozus,

Preoperatif hemoglobin, hematokrit, BUN, potasyum ve aPTZ değerleri incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptansa da, bu farkın klinik önem taşımadığı dūřınıldu (sırasıyla p=0.001, p=0.005, p=0.025, p=0.021, p=0.016). Grup R'deki hastaların hemoglobin, hematokrit ve potasyum değerleri daha yuğsek, BUN ve aPTZ değerleri ise daha dūřuętdu (Tablo 4.3)

**Tablo 4.3** Hastaların preoperatif laboratuvar değerleri (Ortalama  $\pm$  SD [maksimum-minimum])

	Grup R (n=220)	Grup G (n=154)	P
Hemoglobin (g/dL)	11.8 $\pm$ 1.7 (7.4-16.1)	11.1 $\pm$ 1.7 (7.94-16.9)	<b>0.001</b>
Hematokrit (%)	34.4 $\pm$ 4.9 (21.3-46.9)	32.5 $\pm$ 4.9 (22.0-47.0)	<b>0.005</b>
BUN (mg/dL)	51.7 $\pm$ 15.3 (17.0-110.0)	55.9 $\pm$ 17.7 (16.0-105.0)	<b>0.025</b>
Kreatinin (mg/dL)	7.6 $\pm$ 2.4 (2.0-14.2)	7.8 $\pm$ 2.3 (3.5-13.9)	0.479
Sodyum (mmol/L)	136.8 $\pm$ 4.0 (124.0-146.0)	136.5 $\pm$ 4.1 (123.0-147.0)	0.475
Potasyum (mmol/L)	4.8 $\pm$ 0.7 (3.0-6.7)	4.6 $\pm$ 0.7 (2.9-7.2)	<b>0.021</b>
Kalsiyum (mg/dL)	9.4 $\pm$ 0.8 (7.1-11.2)	9.2 $\pm$ 1.0 (6.6-12.6)	0.048
aPTZ (sn)	26.5 $\pm$ 4.1 (17.7-37.7)	28.5 $\pm$ 4.7 (19.4-45.9)	<b>0.016</b>
INR (%)	1.07 $\pm$ 0.15 (0.89-1.80)	1.09 $\pm$ 0.14 (0.90-1.70)	0.373

BUN: kan ure azotu, aPTZ: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PTZ: parsiyel protrombin zamanı, INR: *International normalized ratio*

Grupların canlı ya da kadavra donörlerine göre dağılımı ve kadavra donörlerdeki soğuk iskemi zamanları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla p=0.134, p=0.124) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4** Grupların canlı ya da kadavra donörlerine göre dağılımı ve kadavra donörlerin soğuk iskemi zamanları (Ortalama  $\pm$  SD [maksimum-minimum] veya n [%])

	Grup R (n=220)	Grup G (n=154)	p
Donör			
Canlı	153 (%75.0)	124 (%80.5)	0.134
Kadavra	51 (%25.0)	30 (%19.5)	
Kadavralarda soğuk iskemi zamanı (st)*	17.6 $\pm$ 10.8 (4-60)	13.0 $\pm$ 5.3 (3-23)	0.124

Canlı ya da kadavra donörden alınan renal greft ile alıcılar arasında yapılan doku uyum çalışmalarının sonucuna göre doku uyumsuzluğu değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.336) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5** İki grubun doku uyumsuzluğu ortalama değerleri (Ortalama  $\pm$  SD ve [maksimum-minimum])

	Grup R (n=198)	Grup G (n=141)	p
Doku uyumsuzluğu ortalaması	3.1 $\pm$ 1.3 (0-5)	2.9 $\pm$ 1.3 (0-5)	0.336

Grup R’de 198 hastanın, Grup G’de ise 141 hastanın doku uyum verilerine ulaşılabildi. Doku uyumsuzluğu değerlerinin gruplar içindeki dağılımı değerlendirildiğinde Grup R’de 13 hastada bakılan tüm dokuların uyumlu olduğu 0 doku uyumsuzluğuna karşılık olarak Grup G’de ise 11 hastada tüm dokuların uyumlu olduğu görüldü (Tablo 4.6).



**Tablo 4.6** İki grubun doku uyum gruplarına göre uyumsuzluk sayılarının sayısal ve yüzde dağılımları (n [%])

	0	1	2	3	4	5
	uyumsuzluk	uyumsuzluk	uyumsuzluk	uyumsuzluk	uyumsuzluk	uyumsuzluk
Grup R	13	5	26	82	45	27
(n=198)	(%6.6)	(%2.5)	(%13.1)	(%41.4)	(%22.7)	(%13.6)
Grup G	11	7	14	68	2	18
(n=141)	(%7.8)	(%5)	(%9.9)	(%48.2)	(%16.3)	(%12.8)

#### 4.2. İntraoperatif Bulgular

Hastalar intraoperatif süreler açısından değerlendirildiğinde, anestezi süresi Grup R’de istatistiksel olarak anlamlı uzun bulundu ( $p < 0.001$ ); bu veri rejyonel anestezi uygulamasının, genel anestezi uygulamasına göre ek süre gerektirmesi bakımından klinik olarak uyumlu idi (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7** Grupların anestezi ve cerrahi süreleri (Ortalama  $\pm$  SD [maksimum-minimum])

	Grup R (n=220)	Grup G (n=154)	p
Anestezi süresi (dk)	354 $\pm$ 92 (180-480)	296 $\pm$ 51 (165-480)	<b>0.000</b>
Cerrahi süresi (dk)	300 $\pm$ 37 (225-420)	275 $\pm$ 44 (225-330)	0.093

İntraoperatif dönemde hastaların aldığı toplam kristalloid ve kolloid volümleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı, toplamda benzer miktarlarda sıvı replasmanı yapıldığı görüldü (p=0.514) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8** İntraoperatif dönemde, hastalara verilen toplam kristalloid ve kolloid volümü (Ortalama ± SD [maksimum-minimum])

	Grup R (n=220)	Grup G (n=154)	p
Kristalloid + Kolloid (mL)	2077 ± 589 (1000-4400)	2028 ± 589 (500-3500)	0.514

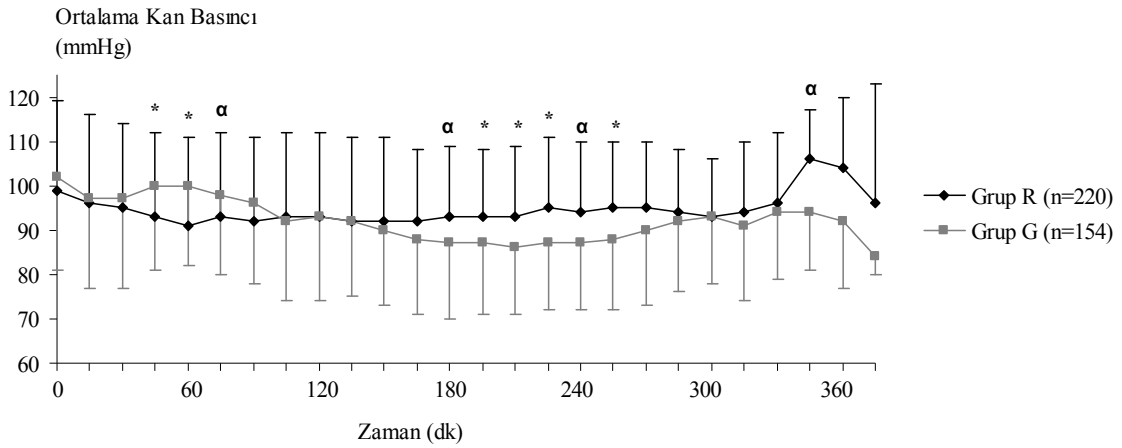
İki grup intraoperatif dönemde gelişen hipotansiyon ve bradikardi varlığı açısından karşılaştırıldığında hipotansiyon açısından istatistiksel olarak fark saptanmazken (p=0.340); Grup R’de bradikardi varlığının anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü (p=0.019) (Tablo 4.9). Gruplar vazopressör ihtiyaçları yönünden benzer bulunurken; Grup G’de antihipertansif ihtiyacının Grup R’ye göre daha fazla olduğu saptandı (p<0.001) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9** Grupların intraoperatif hipotansiyon ile bradikardi gelişimi ve vazopressör veya antihipertansif gereksinim sıklıkları (n, [%])

	Grup R (n=220)	Grup G (n=154)	p
Hipotansiyon	22 (%11.6)	11 (%9.4)	0.340
Bradikardi	8 (%4.2)	0 (%0.0)	<b>0.019</b>
Vazopressör ihtiyacı	14 (%7.5)	9 (%7.7)	0.556
Antihipertansif ihtiyacı	12 (%6.3)	30 (%25.4)	<b>≤0.001</b>

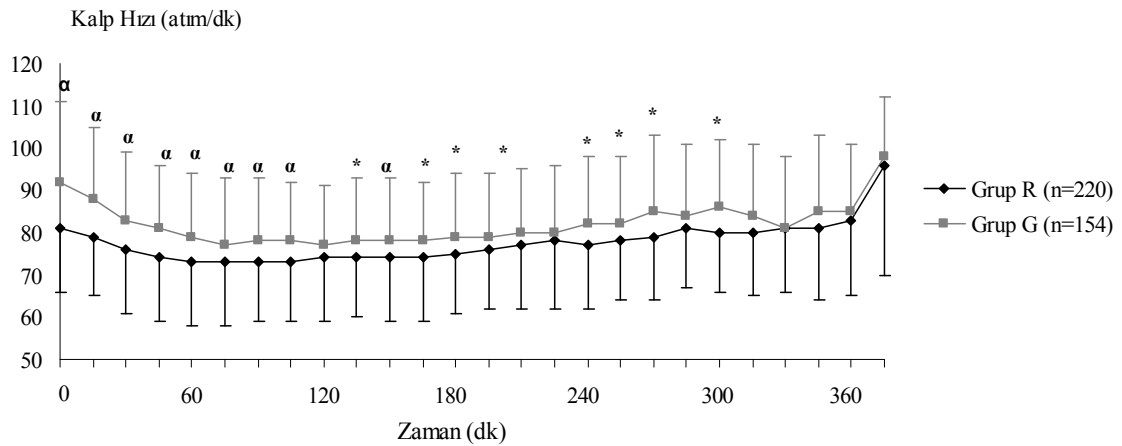
Grupların intraoperatif OKB ve KH ortalamaları Şekil 4.1 ve 4.2’de gösterilmiştir. Grup G ile karşılaştırıldığında Grup R’nin ortalama OKB ölçümleri 45, 60, 75, 180, 195, 210, 225, 240, 255 ve 345. dakikalarda istatistiksel olarak farklı bulundu (Şekil 4.1.). Grup R’nin KH ölçümlerinin ise 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 135, 150, 165, 180, 195, 240, 255, 270 ve 300. dakikalarda Grup G ile karşılaştırıldığında anlamlı düşük olduğu saptandı (Şekil 4.2).

SpO<sub>2</sub> ölçümlerinde ise 0, 15, 30, 45, 60, 135, 150, 165, 180, 195, 210, 225, 270, 285 ve 300. dakikalarda Grup G’ye göre Grup R’de anlamlı düşüklük saptandı (Şekil 4.3).



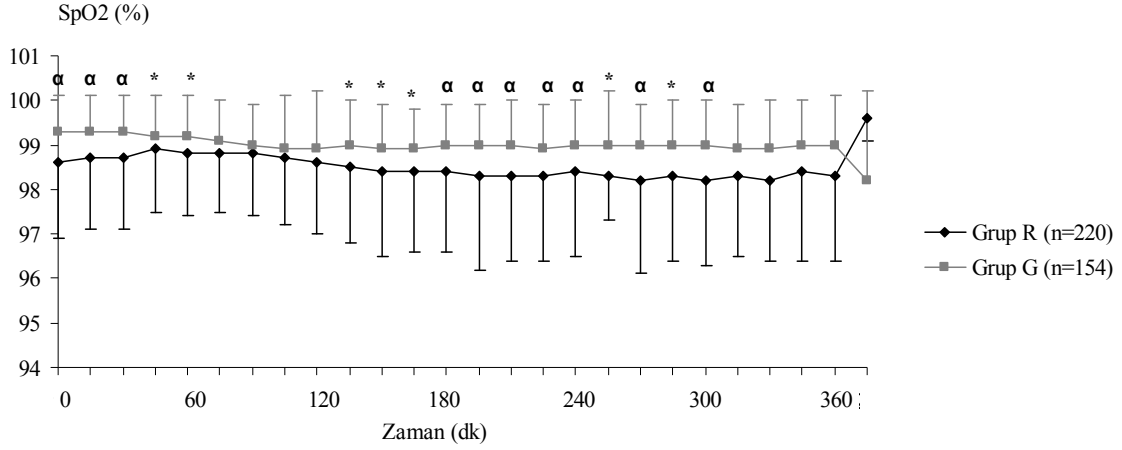
Şekil 4.1. Ortalama kan basıncı değerleri

\*<0.05,  $\alpha \leq 0.003$



Şekil 4.2. Kalp hızı değerleri

\*<0.05,  $\alpha \leq 0.008$



Şekil 4.3. Oksijen satürasyon değerleri

\*<0.05,  $\alpha$ <0.009

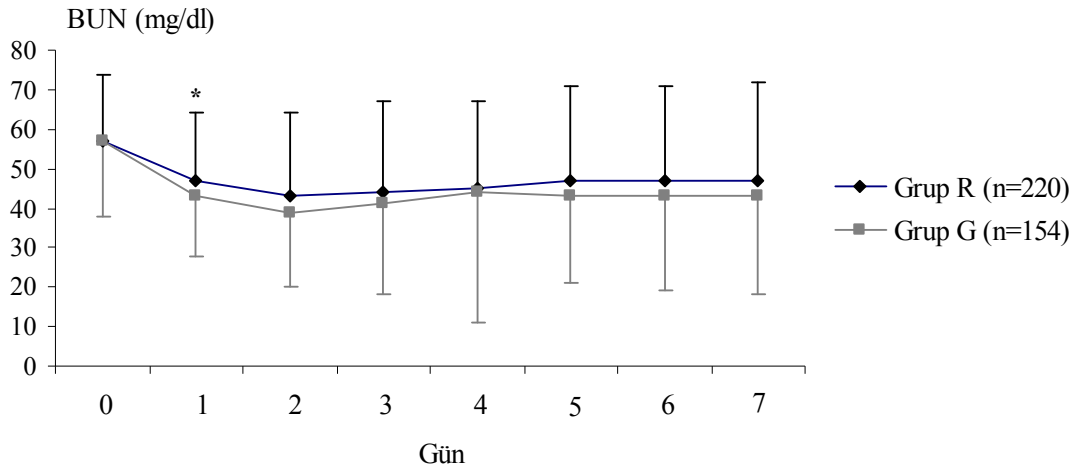
### 4.3. Postoperatif Bulgular

Postoperatif dönemde, hastaneden taburculuğa kadar geçen hastanede yatış süresi içinde revizyon cerrahisi veya erken HD gereksinimleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla  $p=0.472$ ,  $p=0.064$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10** Grupların postoperatif revizyon cerrahisi ve erken HD gereksinimlerine göre durumları (n, [%])

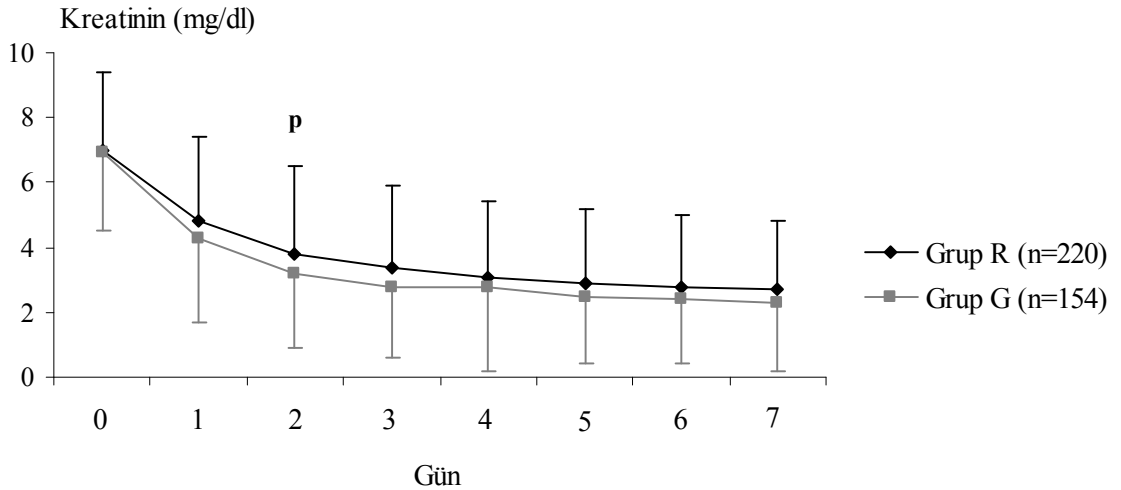
	Grup R (n=220)	Grup G (n=154)	p
Postoperatif revizyon	13 (%6.5)	9 (%7.3)	0.472
Postoperatif erken HD	58 (%28.9)	31 (%21.1)	0.064

Gruplar postoperatif 0.-7. günler arasında BUN ölçümleri açısından karşılaştırıldığında, Grup R'nin BUN değerinin postoperatif 1. günde istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (Şekil 4.4). Gruplar postoperatif 0.-7. günler arasında kreatinin ölçümleri açısından karşılaştırıldığında ise Grup R'nin kreatinin değerinin postoperatif 2. günde daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0.05$ ) (Şekil 4.5).



Şekil 4.4. Postoperatif ilk 8 gün BUN değerleri

\* $<0.05$



Şekil 4.5. Postoperatif ilk 8 gün kreatinin değerleri

$p=0.050$

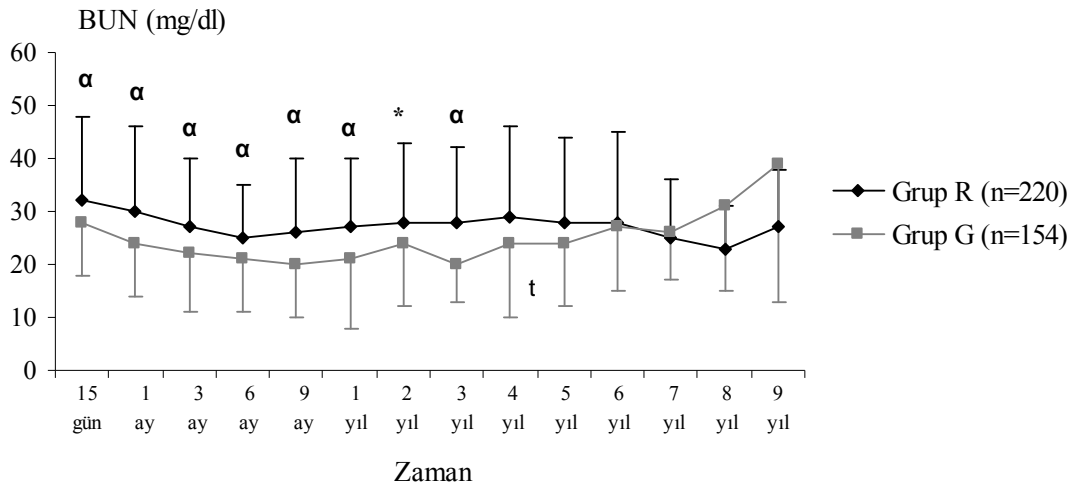
Hastaların, operasyondan taburculuklarına kadar geçen hastanede yatış süreleri boyunca yapılan BUN, kreatinin ölçümlerinin maksimum ve minimum değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken (Tablo 4.11); taburcu olunduktan sonra ilk poliklinik kontrolünde yapılan 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi tetkikleri arasında da anlamlı fark saptanmadı (p=0.429) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11** Postoperatif dönemde, hastane yatış süresi içindeki maksimum ve minimum BUN-kreatinin değerleri ve postoperatif taburculuk sonrası ilk poliklinik kontrolündeki 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi değerleri (Ortalama  $\pm$  SD ve [maksimum-minimum])

	Grup R (n=220)	Grup G (n=154)	p
Maksimum BUN (mg/dL)	69.1 $\pm$ 25.0 (24.0-155.0)	66.7 $\pm$ 26.6 (8.0-135.0)	0.456
Minimum BUN (mg/dL)	30.6 $\pm$ 12.2 (8.0-70.0)	28.6 $\pm$ 11.9 (9.0-64.0)	0.175
Maksimum Kreatinin (mg/dL)	6.9 $\pm$ 2.6 (1.8-14.8)	7.0 $\pm$ 3.1 (1.2-19.2)	0.806
Minimum Kreatinin (mg/dL)	1.7 $\pm$ 1.1 (0.6-6.2)	1.7 $\pm$ 1.2 (0.5-7.1)	0.601
Kreatinin klirensi (mL/dk)	73.1 $\pm$ 22.7 (18.9-119)	69.9 $\pm$ 27.3 (14.1-122)	0.429

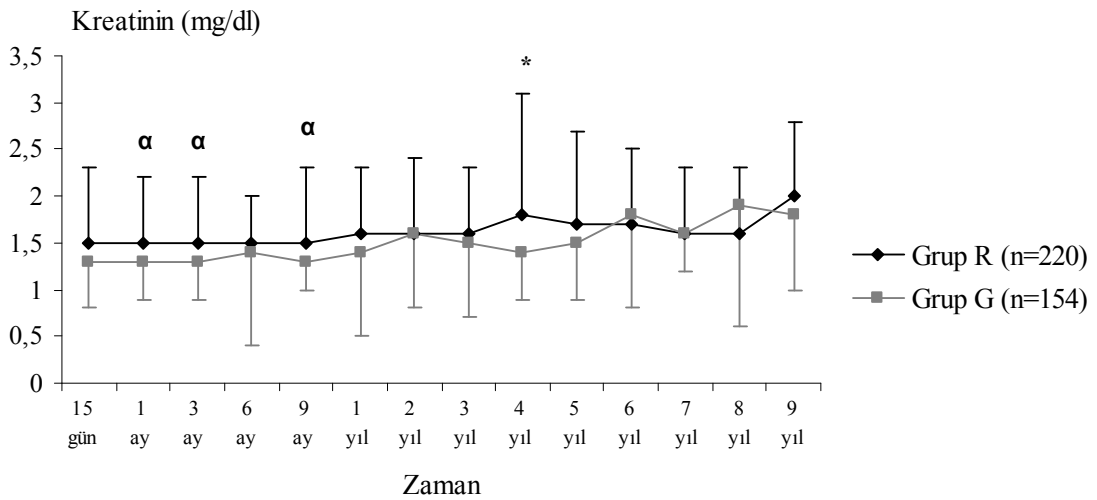
BUN: kan üre azotu

Renal transplantasyon yapılan hastaların hastaneden taburculuklarından sonra greftin sağ kalımı süresince poliklinikte yapılan BUN ve kreatinin tetkikleri, iki grup arasında 15. gün, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl, 4. yıl, 5. yıl, 6. yıl, 7. yıl, 8. yıl ve 9. yılda karşılaştırıldı. Grup R'nin BUN ölçümlerinin 15. gün, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda Grup G'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (Şekil 4.6). Kreatinin ölçümlerinin ise Grup R için 1. ay, 3. ay, 9. ay ve 4. yılda Grup G'ye göre daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 4.7).



Şekil 4.6. Postoperatif BUN değerlerinin 9 yıllık takibi

\* $<0.05$ ,  $\alpha \leq 0.008$



Şekil 4.7. Postoperatif kreatinin değerlerinin 9 yıllık takibi

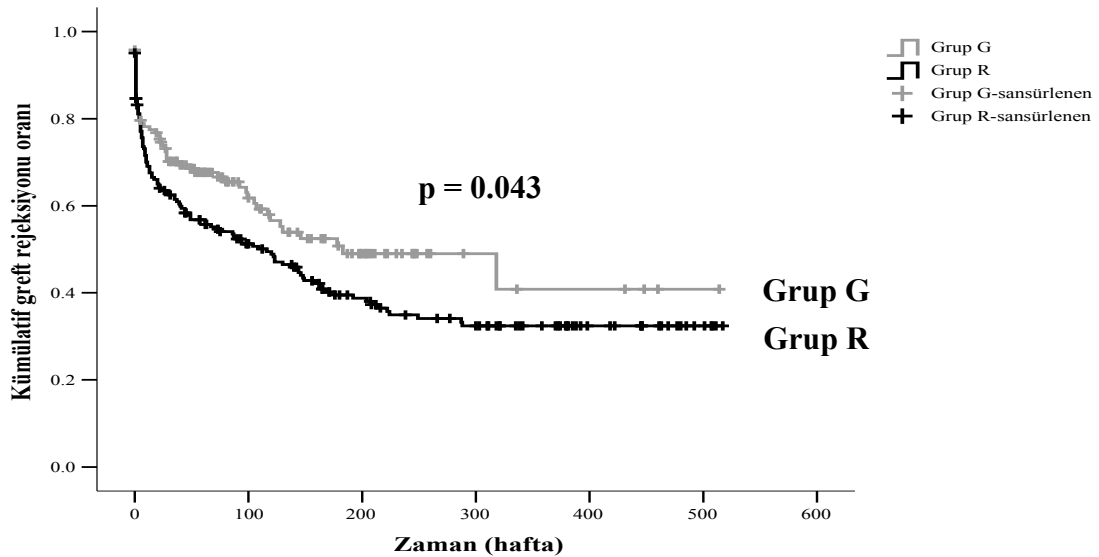
\* $<0.05$ ,  $\alpha \leq 0.008$

İki grup postoperatif dönemde rejeksiyon, greft kaybı, ve mortalite gelişimi açısından ki-kare istatistiksel analiz yöntemi ile karşılaştırıldığında, Grup R’de üç parametrenin de Grup G’ye göre anlamlı yüksek olduğu görüldü (tüm karşılaştırmalar için  $p \leq 0.001$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12** Postoperatif dönemde hastalarda rejeksiyon, greft kaybı ve mortalite gelişiminin gruplara göre sıklığı (n [%])

	Grup R (n=220)	Grup G (n=154)	p
Rejeksiyon	129 (%62.0)	62 (%42.5)	$\leq 0.001$
Greft kaybı	64 (%31.2)	24 (%16.7)	<b>0.001</b>
Mortalite	27 (%13.8)	5 (%3.6)	<b>0.001</b>

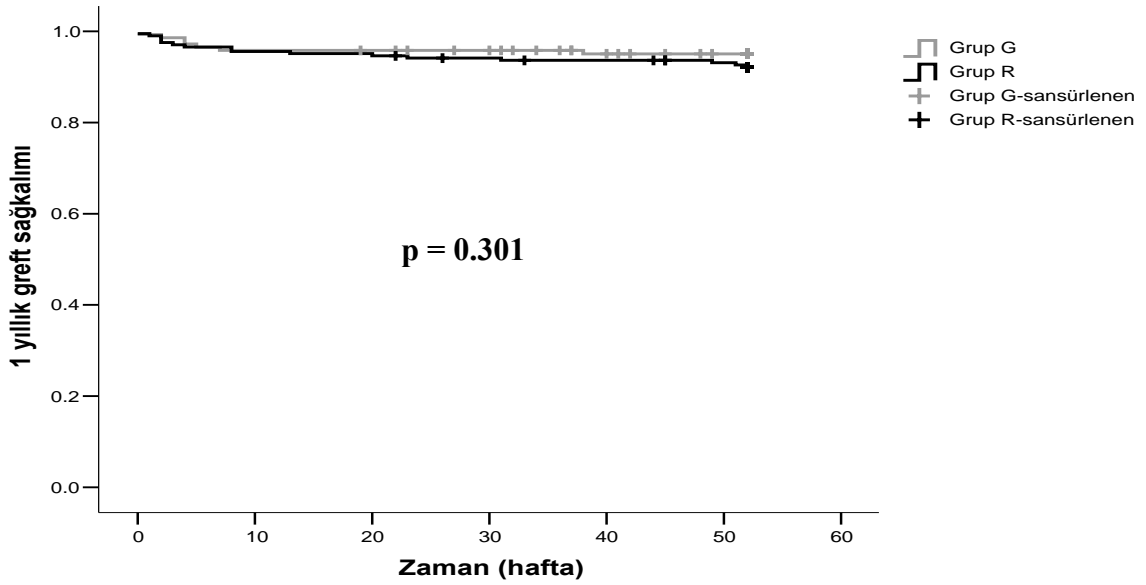
İki grup postoperatif dönemde, greftin sağ kalımı süresince, rejeksiyon gelişimi açısından, Kaplan-Meier grafikleri ve log-rank testi ile değerlendirildiğinde Grup R’de greft rejeksiyon oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.043$ ) (Şekil 4.8).



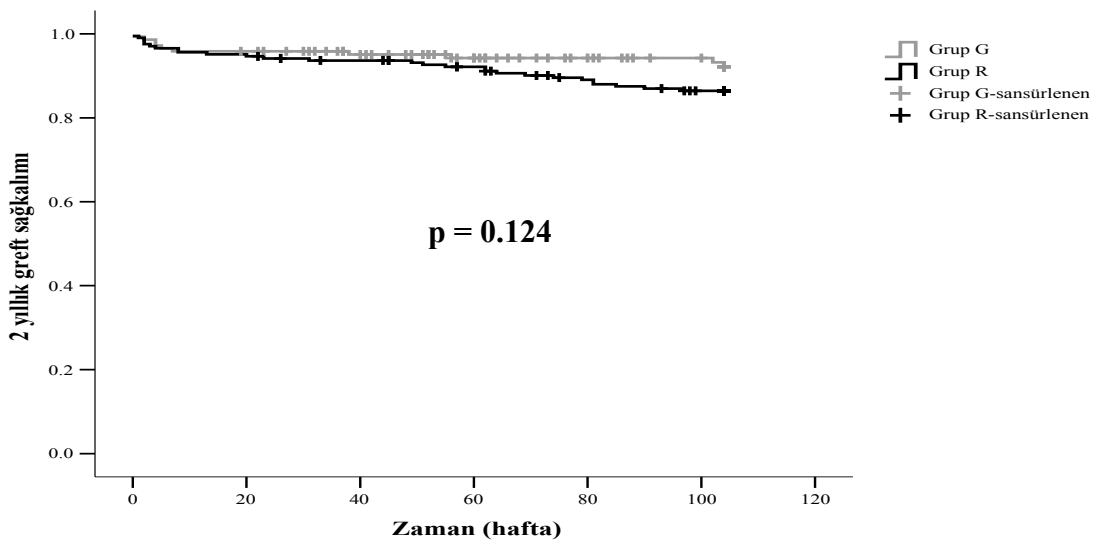
**Şekil 4.8** Grupların kümülatif greft rejeksiyon oranlarının Kaplan-Meier grafiği



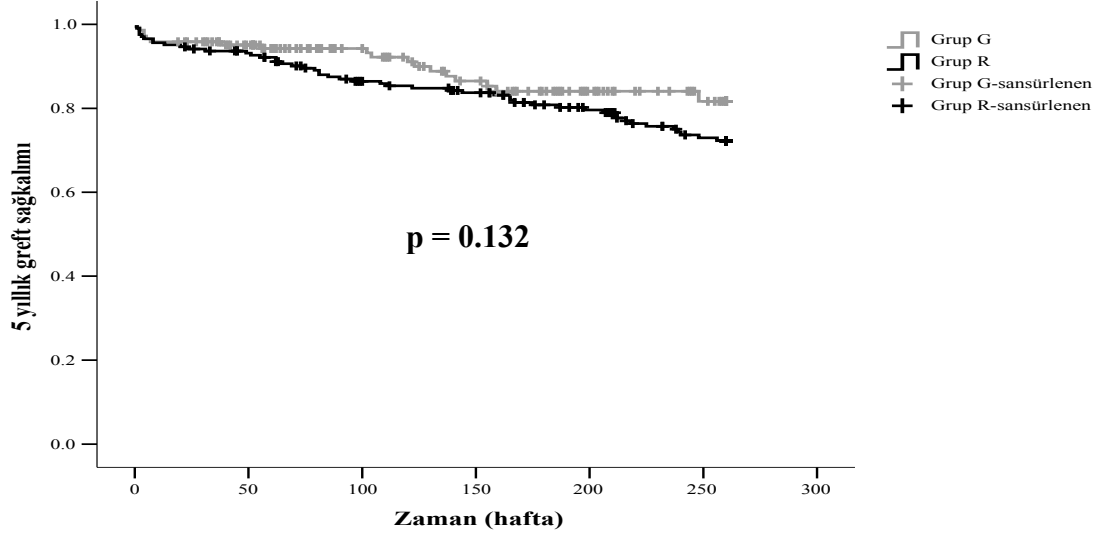
Grup R ve Grup G için, Kaplan Meier grafikleri ve log-rank testi ile, 1 yıllık, 2 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık greft sağ kalımı değerlendirildiğinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (sırasıyla  $p=0.301$ ,  $p=0.124$ ,  $p=0.132$ ,  $p=0.436$ ) (Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.12).



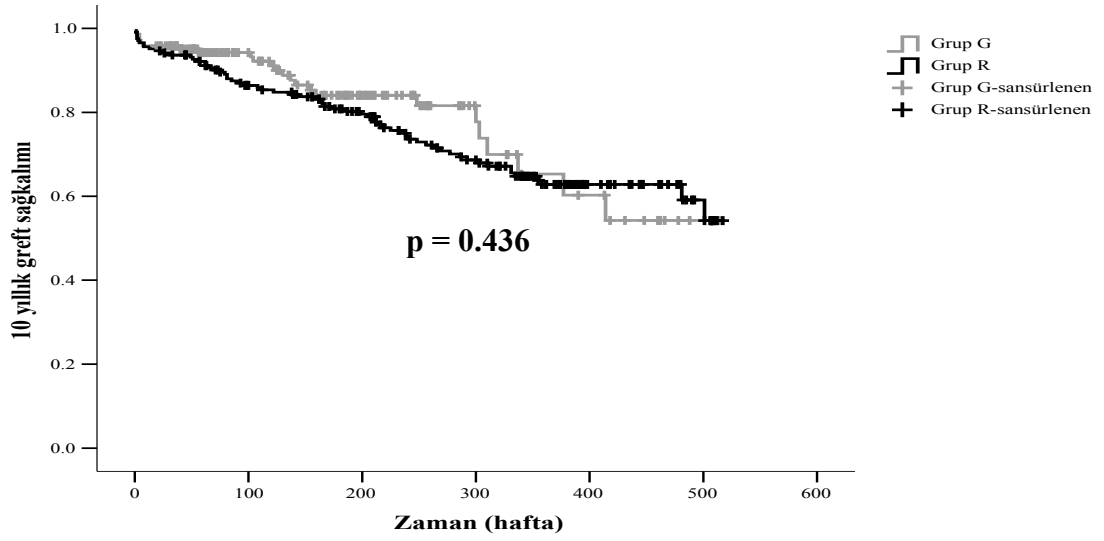
Şekil 4.9 Grupların 1 yıllık sağ kalım oranlarının Kaplan-Meier grafiği



Şekil 4.10 Grupların 2 yıllık sağ kalım oranlarının Kaplan-Meier grafiği

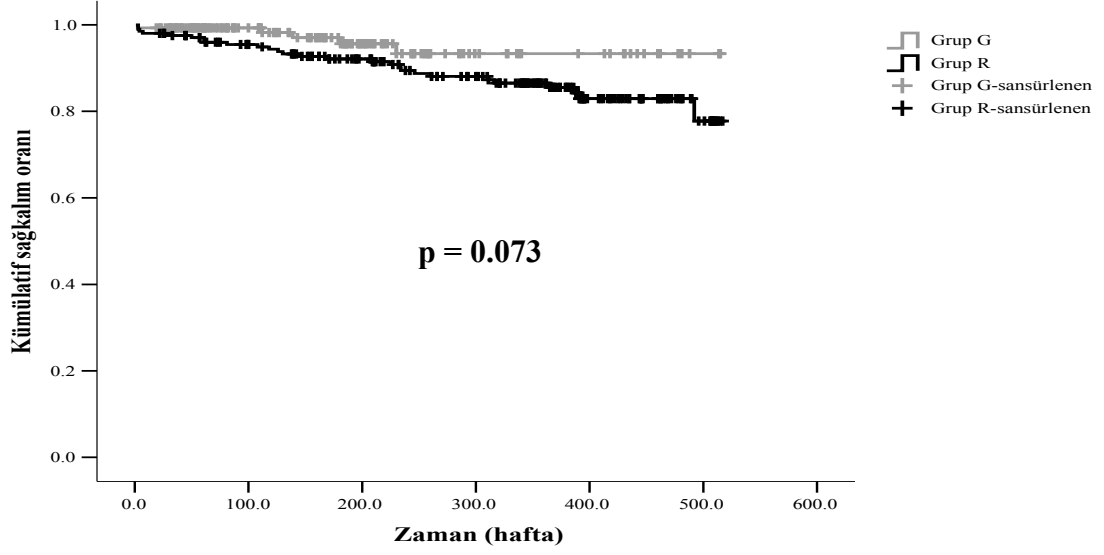


Şekil 4.11 Grupların 5 yıllık sağ kalım oranlarının Kaplan-Meier grafiği



Şekil 4.12 Grupların 10 yıllık sağ kalım oranlarının Kaplan-Meier grafiği

İki grup 10 yıllık sağkalım açısından Kaplan-Meier grafiği ve log-rank testi ile karşılaştırıldığında ise Grup G'de mortalitenin daha yüksek olduğu ancak bu mortalite farkının belirlenen istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamadığı görüldü ( $p=0.073$ ) (Şekil 4.13.).



Şekil 4.13. Grupların kümülatif mortalite oranlarının Kaplan-Meier grafiği

## 5. TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisinde yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, sağ kalım süresinin uzatılması ve daha üretken bir hayatın sağlanması göz önünde bulundurulduğunda, en ideal tedavi seçeneği renal transplantasyon cerrahisi gibi gözükmektedir. Renal transplantasyon cerrahisinde günümüzde genel anestezi teknikleri dışında, uygun hastalarda rejyonel anestezi teknikleri de iyi bir alternatif oluşturmakla birlikte bu hastaların anesteziinde bir yöntemin diğerine üstünlüğü henüz kesin olarak kanıtlanmış değildir. Renal transplantasyon cerrahisi yapılan zaten immünsüprese olan KBY'li hastalarda postoperatif dönemde greftin rejeksiyonunun önlenerek greft sağ kalımının iyileştirilmesinde immünosüpresyonun önemi bilinmektedir. İmmün sistemin bu kadar önemli olduğu bu hasta grubunda cerrahi için seçilen anestezi tekniğinin intraoperatif ve postoperatif dönemde oluşturduğu immün ve non-immün değişiklikler yoluyla greftin rejeksiyon oranı, greftin sağ kalımı ve hastaların kümülatif mortalitesi üzerine olan etkilerini araştırdık; ve rejyonel anestezi teknikleri uygulanan hastaların takiplerinde rejeksiyon oranının arttığını fakat 1, 2, 5, 10 yıllık greft sağ kalım takiplerinde ve kümülatif mortalitede genel ve rejyonel anestezi teknikleri arasında fark olmadığını gördük.

Böbrek transplantasyonundan sonra renal greftin ve dolayısıyla hastanın sağ kalımını etkileyen en önemli faktör allogreft rejeksiyonunun baskılanmasıdır. Son 20 yılda etkin ve yan etki riski daha az olan immünosüpresif tedavilerin bulunması transplantasyon alanında kaydedilen gelişme ve başarının anahtarıdır. İmmün sistemin bu kadar önemli rol oynadığı renal transplantasyonun, bu sistem üzerinde önemli etkileri olduğu gösterilmiş olan anestezi yönteminden nasıl etkilendiğini belirlemek bu çalışmanın esas amacı idi. Bu çalışma böbrek transplantasyonu sırasında rejyonel anestezi yöntemlerinin kullanılması ile rejeksiyon riskinin önemli derecede arttığını ortaya koymaktadır ( $p=0.043$ , Şekil 4.8.). Böbrek transplantasyonundan sonra allogreftin fonksiyonlarını belirleyen donör ve alıcı ilişkili birçok faktör bulunmaktadır (80). Donör ilişkili faktörler; donörün yaşı; donörün canlı, beyin ölümü gelişmiş veya kalbi atmayan donör olması; donörde hipertansiyon varlığı ve donörün son kreatinin değeri olarak sıralanabilir. HLA sensitizasyonu, uyumsuz HLA sayısı, önceki transplantasyonlar, erkek cinsiyeti ve soğuk iskemi süresi ise allogreft fonksiyonları ve rejeksiyon riskini belirleyen en önemli alıcı ilişkili faktörlerdir (80-84).

Literatür taramalarımızda renal allogreftin seyri üzerinde anestezi yöntemini inceleyen geniş çaplı herhangi bir klinik çalışmaya rastlamadık. Ancak farklı anestezi yöntemleri ile farklı anesteziklerin immün sistem üzerindeki etkilerini araştıran çok sayıda deneysel ve daha az sayıda klinik çalışma mevcuttur.

Markovic ve ark.ları, genel anestezinin farelerin bazal ve Poly I:C ile indüklenebilir NK hücre aktivite düzeyi üzerindeki etkisini araştırmışlar. Genel anestezinin, bazal NK hücre aktivitesi üzerinde etkisi yokken, indüklenebilir NK aktivitesini belirgin şekilde inhibe ettiğini tesbit etmişlerdir. Ayrıca, tek başına anesteziye karşıt olarak anesteziye cerrahinin eklenmesinin bazal NK hücre aktivitesini de belirgin şekilde azalttığını göstermişlerdir (17). Aynı araştırmacılar başka bir çalışmada ise virüsler, tümör ve bazı bakterilere karşı non-spesifik immün yanıtta yer alan NK hücrelerinin bazal sitotoksik aktivitesinin postoperatif dönemde değiştiğini belirtmiş; halotan ve izofluranın farelerde in vivo ve in vitro olarak IFN ile indüklenebilir NK hücre sitotoksitesinin stimülasyonu üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sonuçta, halotan ve izofluranın önceden IFN ile stimüle edilen NK hücre sitotoksitesini etkilemeden, splenik mononükleer hücre havuzu içindeki uyarılmamış NK hücrelerinin sitotoksitesinin IFN ile stimülasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir (20).

Griffith ve ark.ları ise halotan ve nitroz oksit anestezisinin benign ve malign meme hastalıklarında NK lenfositleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sonuçta klinikte kullanılan halotan konsantrasyonlarında (%2 halotan) NK lenfosit aktivitesinde depresyon meydana gelmediğini, bununla birlikte daha yüksek konsantrasyonlarda (%4 halotan) aktivitede belirgin bir azalma ortaya çıktığını tesbit etmişlerdir (19). Cerrahi stres ve genel anestezinin postoperatif dönemde inflammatuar yanıtı etkileyebileceği; normal hastalarda bu immünolojik etkilerin sonuçları minimal değiştirirken, zaten immün bozukluğu olan hastalarda sellüler ve hümorale immünitenin baskılanmasının daha önemli sonuçlar doğurabileceği savunulmaktadır (30). Bizim çalışmamızdaki sellüler ve hümorale immün yanıtları bozulmuş KBY'li hasta popülasyonu göz önünde bulundurulduğunda cerrahi stres ve genel anestezi uygulamasının, çalışma hipotezimize uygun şekilde, daha belirgin bir immünoşüpresyon oluşturacağı düşünülebilir.

Parenteral opioidler ve cerrahiye nöroendokrin yanıtın perioperatif immünoşüpresyona neden olurken, epidural anestezi ve analjezinin perioperatif immün fonksiyonları koruduğu

belirtilmiştir (31) Biz çalışmamızda, postoperatif etkin immünoşüpresyonun greft sağ kalımını artırdığını, bu nedenle postoperatif immünoşüpresyona katkıda bulunan genel anesteziye karşılık olarak immün fonksiyonları koruyan, fakat intraoperatif daha stabil bir hemodinami ve postoperatif daha az komplikasyonlarla birlikte olduğu düşünölen rejyonel anestezinin greft sağ kalımına etkilerini araştırdık.

Birçok karmaşık faktörün varlığı nedeniyle anestezinin immün sistem üzerindeki etkilerinin ölçümünün zor olduğu kabul edilmektedir. Fakat var olan kanıtlara dayanarak anestetik ajanların konağın savunma mekanizmaları üzerinde kısa süreli fakat geri çevrilebilen etkilerinin olduğu ifade edilmiştir. Fakat bu kısa süreli, geçici etkilerin zaten immünoşüprese yoğun bakım hastalarında daha kalıcı ve belirgin olduğu düşünölmektedir (24).

Procopio ve ark.ları cerrahi yapılmadan sadece genel ya da rejyonel anestezi uygulanan sağlıklı erişkinlerde, immün fonksiyon üzerinde yalnızca geçici ve minimal etkilerin ortaya çıktığını tesbit etmişlerdir (25). Kutza ve ark.ları ise genel anestezi altında cerrahi geçiren, ASA I-III 26 hastada anestezi öncesi ve sonrasında NK hücre sayılarını karşılaştırmıştır. Sonuçta, cerrahi ve genel anestezinin, laboratuarda da gösterildiğı gibi, NK hücre aktivitesini azalttığını ve bu azalmanın enfeksiyon ya da tümör yayılımına neden olabileceğini belirtmiştir (26).

Tonnesen ve ark.larının histerektomi yapılacak, 16 premenopozal kadın hastada yaptıkları çalışmada; epidural anestezi ve nörolept anestezi uygulamalarının NK hücre aktivitesi ve lenfosit alt grupları üzerindeki etkileri karşılaştırılmış; epidural anestezi yapılan hastalarda belirgin bir değışiklik saptanmazken, nörolept anestezi uygulanan grupta postoperatif 3. güne kadar NK hücre aktivitesinin azaldığı, lenfopeni ve lökopeni göröldüğü saptanmıştır (21).

Koltun ve ark.ları ise genel ya da rejyonel anestezi altında laparotomi yapılan hastalarda NK hücrelerinin sitotoksik etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, genel anesteziye göre rejyonel anestezi uygulanan hastalarda perioperatif NK hücre sitotoksitesinin korunduğunu, stres yanıtın azaldığını saptamışlardır (29). Anestezi ve cerrahi süresince immün sistemin her bileşeninde değışikliklerin ortaya çıktığı düşünölmektedir (18). Genel olarak anestezi ve cerrahiye immün yanıtın lokal konak savunmasında, yara yeri

iyileşmesinde ve vücudun kendi dokularına karşı otoantikor oluşumunun önlenmesinde gerekli olan yararlı reaksiyonlar olduğunu; fakat bununla birlikte bu yanıtların postoperatif enfeksiyon gelişimine ve malign hastalıkların yayılmasına katkıda bulunabileceğini ifade etmiştir (18).

Hole ve ark.ları genel veya epidural anestezi altında total kalça protezi yapılan 27 hastada, anestezinin lenfosit fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sonuçta genel anestezi altında opere edilen hastalarda, epidural anestezi altında opere edilen hastalarda bulunmayan, lenfosit deprese eden bir faktörün bulunduğunu belirtmişlerdir (27). Brand ve ark.ları ise genel anestezinin insan periferal immün hücre dağılımı ve sitokin üretimi üzerindeki etkilerini konu alan çalışmalarını 30, elektif ortopedik cerrahi geçirecek hastada yapmışlardır. Fentanil, tiyopental ve izofluran anestezi süresince periferal kanda dolaşan NK hücre sayısında belirgin bir azalma olurken, B lenfosit ve CD8+ T lenfositlerin sayısında belirgin bir artış olduğunu tesbit etmişlerdir. Bu değişikliklerin cerrahi ve genel anestezi sonrasında immün sistemde olduğu bilinen bozukluğu açıklayabileceğini belirtmişlerdir (85).

Fakat immün sistem ile anestezi yöntemi veya anestezipler ile etkileşimini ortaya koyan tüm bu çalışmalarda bu etkileşimin hasta veya hastalığın seyrine etkisi konusunda genellikle bir sonuca varılamamıştır. Bununla birlikte anestezi uygulamaları ile tümör yayılımı arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalar ise bu konuda daha aydınlatıcı olabilir. Yosef ve ark.ları laparotomi yaptıkları 344 hasta genel ya da kombine genel-spinal anestezi uygulamışlardır. Genel anestezi grubunda akciğer tümör retansiyonununun 17 kat arttığını; spinal bloğun eklendiği grupta ise bu etkinin %70 oranında azaldığı bulunmuştur. Sonuç olarak, genel halotan anestezisine spinal blok eklenmesinin cerrahi ile artışı desteklenen metastazları önemli derecede azalttığını belirtmişlerdir (22). Spinal blok ile oluşan bu etkinin cerrahi nöroendokrin yanıtın azaltılması yoluyla olabileceğini ifade etmişlerdir.

Wada ve ark.larının yaptığı benzer bir hayvan çalışmasında yine laparotomi yapılan farelerin sevofluran anestezisine spinal blok eklenmesinin tümör metastaz artışını azalttığı gösterilmiştir (16). Tümör metastazlarındaki artışın azaltılmasında  $T_H1/T_H2$  dengesinin korunmasının etkili olabileceği belirtilmiştir. Genel anestezi altında cerrahi geçiren hastalarda anestezi öncesi ve sonrasında NK hücre sayıları karşılaştırıldığında değişen

immün yanıt ve NK hücre aktivitesindeki azalmanın postoperatif enfeksiyon gelişimine ve malign hastalıkların yayılmasına katkıda bulunabileceği savunulmuştur (18,26).

Bu çalışmalar neticesinde genel olarak rejyonel anestezi uygulamalarının immünoprotektif etkisinin postoperatif dönemde tümör yayılımını azaltırken; immünosüpresan özelliği birçok çalışma ile gösterilmiş olan genel anestezinin postoperatif enfeksiyon ve tümör yayılımına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Anestezi ile immün sistem ve tümör yayılımı konularında yapılan tüm bu hayvan ve klinik çalışmaları ve bu konudaki derlemeler genel anestezinin immünosüpresan etkisini vurgularken, rejyonel anestezi tekniklerinin immünoprotektif etkilerinin altını çizmektedir ki bu şekilde genel anestezinin immünosüpresan etkisinin transplantasyon sonrası dönemde faydalı olabileceği hipotezimizi ve Grup R'de rejeksiyon oranının Grup G'ye göre anlamlı şekilde artmış ( $p=0.043$ ) olduğunu saptamış olduğumuz çalışmamızı da bu sonuçlarla desteklemektedirler.

Geleneksel olarak anestezi komplikasyonları önlendiği takdirde anesteziistlerin perioperatif dönemde yaptıklarının hastaların seyri üzerinde uzun vadeli bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir. Ancak son yıllarda, perioperatif yaklaşım ve kararların aylar, hatta yıllar, sonra bile hastaların morbidite ve mortalitesini etkileyebileceğini gösteren kanıtların sayısı artmaktadır (86). Her ne kadar uzun dönemde ölüm nedeni sıklıkla bilinmese de, Monk ve ark.ları kanser ilişkili ve kardiyovasküler ölüm riskinin arttığını belirtmişlerdir (87).

İnflamatuar ve immün sistemlerin rollerinin anlaşılması ve bunların fonksiyonlarının modüle edilmesi birçok kronik hastalığın patogenezine etki edilmesinde, bazı kanser formlarında ve otoimmün bozukluklarda kabul edilmiş önemli birer faktör haline gelmiştir. Anestezi ve cerrahinin immün sistem fonksiyonları üzerindeki akut etkisi ise multifaktöriyeldir ve her bir faktör immün sistemi, inflammatuar yanıtı artırarak ya da immünosüpresyon yaparak etkiler. Perioperatif süreçte immün fonksiyonlarda ortaya çıkan bu değişiklikler genç, sağlıklı bireylerde önemli bir değişikliğe neden olmazken; belirli yüksek riskli hasta gruplarında kardiyovasküler komplikasyon gelişimine, kanser yayılımına, kognitif fonksiyonlarda bozulmaya ve artmış enfeksiyon riskine neden olabilir (86). Nitekim çalışmalarla gösterilmiştir ki, perioperatif immün yanıt bazı hastalıkların immün temelli hücre mekanizmalarını modifiye edebilmekte ve hastalığın hızlanmasına ve uzun dönemde istenmeyen sonuçların ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır (88-90).



Sonuç olarak anestezi uygulamaları ve immün sistem konusunda yapılmış çok sayıda hayvan ve klinik çalışmaları ve bu konuda yazılmış derlemeler göz önünde bulundurulduğunda anestezinin immün sistem üzerinde oluşturduğu etkilerin, özellikle kritik hasta ve hastalıklarda, postoperatif periyotta kısa ve uzun dönemde önemli değişikliklere neden olabileceğini düşünmekteyiz. Nitekim bizim çalışmamızda Grup R’de rejeksiyon oranının anlamlı şekilde artması, mortalite oranının ise yine Grup R’de daha yüksek saptanması ( $p=0.073$ ) da bu düşüncelerimizi desteklemektedir.

Anestezi yönteminin renal allogreftte etkisini araştırdığımız bu çalışmada rejyonel ve genel anestezi gruplarının mümkün olduğunca benzer hastalardan oluşmasına özen gösterdik. Bizim çalışmamızda Grup R ve Grup G’deki hastaların demografik verileri ve ASA sınıflandırmaları birbirine benzerken; Grup R’de KBY süresi daha kısa idi. Sonuçta Grup R’de rejeksiyon oranlarının daha fazla saptandığı göz önünde bulundurulduğunda, KBY süresinin daha kısa olmasının avantaj sağlayabilme olasılığının klinik bir önemi olmadığı görülmektedir. Preoperatif bakılan laboratuvar tetkiklerinden hemoglobinin, hematokrit ve potasyum Grup R’de yüksek iken, BUN ve aPTZ değerleri düşük olarak saptandı. Hemoglobin, hematokrit, BUN ve potasyum değerlerinde ortaya çıkan bu istatistiksel olarak anlamlı sonuçların, değerlerin dağılımına ve gruplar içindeki maksimum, minimum aralıklarına bakıldığında klinik bir önemi olmadığını düşündük.

Günümüzde, alıcının doku uyumunun optimize edilmesi, greftin rejeksiyon riskinin azaltılmasında kullanılan parametrelerdendir (15). Alıcı ve donörün altı HLA-A-B-DR tipinden en az birinin uyumlu olması durumunda gerekli diğer tetkikler yapılarak hasta cerrahiye hazırlanır. Bizim çalışmamızda her iki grupta ortalama doku uyumsuzluk oranları birbirine benzerken, gruplardaki uyumsuzluk oranlarının sayısal dağılımları da homojen bulunmuştur.

Renal transplantasyon cerrahisinde anestezi uygulamalarına bağlı komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bizim çalışmamızda ise hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi gelişimi dışında başka bir intraoperatif anestezi ilişkili komplikasyona rastlanmadı. Hipotansiyon gelişimi her iki grupta benzer bulunurken; bradikardi gelişme oranı Grup R’de, antihipertansif ihtiyacı ise Grup G’de daha fazla idi. Rejyonel anestezi grubunda sempatik denervasyona bağlı oluşan vazodilatasyon neticesinde daha fazla görülmesi beklenen hipotansiyon gelişiminin her iki grupta benzer bulunması rejyonel anestezi uygulaması

öncesinde uygun önlem ve yeterli hidrasyonun sağlandığını göstermektedir. Rejyonel anestezi uygulanan hastalarda venöz dönüşteki azalma, sağ kalpteki basıncın düşmesine, bu da bradikardiye yol açabilmektedir; ayrıca T<sub>1-4</sub> seviyesindeki kardiyoakseleratör liflerin blokajı da bradikardiye neden olabilir. Bizim çalışmamızda da Grup R’de 8 hastada atropin ile müdahale edilen kısa süreli bradikardi gelişimi olduğu görüldü. Ayrıca Grup G’de, %25.4 oranında antihipertansif tedavi gerektiren kan basıncı yüksekliği ortaya çıktığı saptandı. Fakat ortaya çıkan komplikasyonların tümüne erken dönemde müdahale edilerek hemodinaminin hızla düzeltildiği görüldü, dolayısıyla renal greft perfüzyonunun bu komplikasyonlardan önemli derecede etkilenmediği düşünüldü.

İntraoperatif dönemde hastaların hemodinamik durumlarının greft perfüzyonunu ve erken dönemdeki fonksiyonunu etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızda ise operasyon süresince 15 dakikada bir kaydedilen OKB, KH ve SpO<sub>2</sub> ölçümlerinin Grup R’de genel olarak daha düşük olduğu tesbit edildi. Fakat bu ölçümlerin her iki grupta normal aralıkta seyrettiği; ayrıca hipotansiyon sıklığı ve vazopressör gereksinimi her iki grupta benzer bulunduğu için OKB ölçümlerinin Grup R’de daha düşük seyretmesinin klinik olarak anlamsız olduğu düşünüldü. Bununla birlikte; OKB ölçümlerinin daha düşük seyretmesi ve antihipertansif ihtiyacının Grup G ile karşılaştırıldığında anlamlı düşük bulunması hemodinaminin rejyonel anestezi uygulanan grupta daha stabil seyrettiğini ve daha az vazokonstriksiyonun oluştuğunu göstermektedir ki; bu özellikler rejyonel anestezinin zaten bilinen avantajları ile örtüşmektedir.

İntraoperatif dönemde, böbrek alıcısının uygun hidrasyonunun renal greftin perfüzyonunu ve erken dönemdeki fonksiyonlarını etkilediği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (11, 12). Carlier ve arkadaşları, pulmoner arter basıncının monitörize edildiği 120 kadavradan renal transplantasyon cerrahisini değerlendirmiş ve renal transplantasyonlarda anestezi süresince maksimal hidrasyonun pulmoner arter basıncını yükselttiği ve bu şekilde sağlanan hemodinamik durumun greftin erken dönem diürezinde önemli etkileri olduğunu belirtmişlerdir (11). Renal transplantasyon cerrahisinde perioperatif sıvı yönetimi ve ilaç uygulamalarının kısa ve uzun dönem sonuçları etkilediği; ayrıca transplante edilen greftin böbreğin perfüzyonunun hafif-orta hipervolemi ile artırılması durumunda, greftin fonksiyon ve canlılığının optimize olduğu gösterilmiştir (12). Sprung ve ark.ları ayrıca üremisi olan hastalarda kardiyovasküler problemlere karşı da intraoperatif sıvıların dengeli yönetiminin gerekli olduğunu belirtmiştir (12). Bizim çalışmamızda ise her iki gruba

yapılan kristalloid ve kolloid toplam sıvı replasmanları birbirine benzer olarak bulunmuştur.

Genel anestezi uygulamalarının ve genel anestezide kullanılan ilaçların postoperatif artmış koagülasyon bozukluklarına etkisi minimal iken; nöroaksiyel bloklar yüksek riskli hastalarda artan postoperatif koagülasyon problemlerini, bunlara bağlı oluşan klinik tabloları, venöz tromboz, pulmoner emboli, kanama ve transfüzyon gereksinimini ve vasküler greftlerin trombozunu belirgin şekilde azaltabilir (69, 70). Buna karşılık genel anestezi ile daha iyi bir kas gevşemesi sağlanarak, diyafragma hareketleri daha iyi kontrol edilebilirken; epidural anestezi ile cerrahi için gereken yeterli motor blok sağlanamayabilir. Yeterli kas gevşemesinin ise cerrahi manipülasyonların kolaylaştırılması ve cerrahi sahanın vizüelize edilmesinde kritik önemi vardır. Bütün bu durumlar göz önünde bulundurulduğunda bizim çalışmamızda kanama ya da trombüs gelişimi nedeniyle yapılan revizyon cerrahisi oranları her iki grupta benzer olarak bulundu.

Kronik allograft nefropatinin, renal greft kaybının en sık rastlanan nedenlerinden biri olduğu ve gecikmiş greft fonksiyonunun kronik allograft nefropati gelişiminde risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir (91, 92). Gecikmiş greft fonksiyonuna ise kadavradan yapılan renal transplantasyonlarda, canlı donörden yapılan transplantasyonlardan daha sık rastlandığı ve kadavradan yapılan transplantasyonlarda ise soğuk iskemi zamanının uzun olmasının gecikmiş greft fonksiyonu riskini artırdığı bilinmektedir. Mikhalski ve ark. ları soğuk iskemi zamanı ve gecikmiş greft fonksiyonunun akut rejeksiyon gelişimi ve uzun dönem greft sağ kalımı üzerindeki etkilerini, retrospektif olarak 611 renal transplant hastasında araştırmışlardır (80). Sonuçta soğuk iskemi zamanındaki kısılmanın sadece gecikmiş greft fonksiyonu değil, akut rejeksiyon insidansı ve greft kaybı oranlarını da azaltacağını belirtmişlerdir (80). Bizim çalışmamızda ise her iki gruptaki canlı veya kadaverik donörlerin sayı ve dağılımları benzerdi. Kadaverik donörlerin soğuk iskemi zamanlarına bakıldığında ise her iki grup soğuk iskemi zamanları açısından birbirine benzer bulundu. Her iki grup, greft kaybında risk faktörlerinden biri olduğu bilinen gecikmiş greft fonksiyonu bakımından erken dönemdeki hemodiyaliz ihtiyacı ile değerlendirildi ve her iki grupta erken hemodiyaliz gereksinimi Grup R'de daha fazla olmakla beraber istatistiksel olarak birbirine benzer bulundu ( $p=0.064$ ).

Renal fonksiyonların bozulduğu veya yetersiz olduğu durumlarda, vücudun protein metabolik son ürünlerini atamaması neticesinde özellikle üre, kreatinin ve ürik asit gibi protein olmayan azotlu maddelerin konsantrasyonları artar (93). Özellikle üre ve kreatinin konsantrasyonlarının ölçümü böbrek yetersizliğinin derecesinin belirlenmesi için önemli bilgi sağlar (93). Bizim çalışmamızda renal transplantasyon yapılan hastalarda postoperatif renal greft fonksiyonları ilk poliklinik kontrolündeki kreatinin klirensi ve greft kaybına kadar yapılan BUN, kreatinin takipleri ile değerlendirildi. Postoperatif 0-7. günler arasında bakılan BUN ve kreatinin değerleri genel olarak Grup R'de daha yüksek seyrederken, sadece 1. gün BUN değerleri ve 2. gün kreatinin değerlerinde anlamlı yükseklik tesbit edildi. Fakat cerrahi sonrasında taburculuğa kadar geçen süre içinde bakılan BUN ve kreatinin değerleri içindeki maksimum ve minimum değerler de her iki grupta benzer bulunduğu için bu yüksekliklerin klinik olarak anlamlı olmadığı düşünüldü. Taburculuk sonrası ilk poliklinik kontrolünde 24 saatlik idrarda hesaplanan kreatinin klirensi de her iki grup için benzer olarak tesbit edilirken; hastaların greft sağ kalımı süresince yapılan BUN ve kreatinin takiplerinde ise genel olarak BUN ve kreatinin değerlerinin Grup R'de anlamlı yüksek olduğu görüldü. Böbrek yetersizliğinin derecesinin belirlenmesinde önemli bilgi sağlayan BUN ve kreatinin değerlerinin Grup R'de daha yüksek olması bu grupta rejeksiyon oranının daha yüksek olması ile açıklanabilir.

Transplantasyon sonrası dönemde karşılaşılan iki en önemli problemden birisi rejeksiyon diğeri ise enfeksiyon gelişimidir. Artmış rejeksiyon riski daha fazla greft kaybı, artmış hastane yatışı, daha yoğun immünosüpresif tedavi gereksinimi ve azalmış sağ kalıma neden olabilir. Nitekim son yıllarda immünosüpresan ilaçlarda ortaya çıkan yenilikler ve yeni ajanların kullanıma girmesi renal transplantasyonlardaki başarı oranlarını artırmış, akut rejeksiyonları azaltarak greft sağ kalımını iyileştirmiştir (3, 5, 7, 15). İmmünosüpresan protokolleri birbiri ile benzer olan bizim hasta grubumuzda her ne kadar ki-kare testi ile greft sağkalımı açısından Grup G lehine anlamlı farklılık saptamış olsak da zaman, izlemi eksik olan veya kaybedilen hastaların etkisini hesaba katarak analiz yapma olanağı sağlayan Kaplan-Meier grafikleri ve log-rank testi ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak yine de 1, 2 ve 5 yıllık greft sağkalımlarında (Bkz Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11) genel anestezi yönteminin daha üstün görünmesi dikkat çekici idi. Renal allogreftin sağkalımını belirleyen birçok faktör bilinmektedir. Bu faktörlerin en önemlilerinden biri allogreft rejeksiyonudur. Mikhalski ve ark.ları, greftin uzun dönemde sağ kalımına etki eden faktörler içinde greft kaybına etki eden en önemli etken olarak ilk

yılda ortaya çıkan akut rejeksiyonları göstermişlerdir (80). Ancak çalışmamızda Grup R'de daha yüksek bulunan rejeksiyon oranına rağmen greft sağkalımının iki grup arasında anlamlı farklı bulunmaması greft sağkalımının rejeksiyon, alıcının yaşı, soğuk iskemi zamanı, gecikmiş greft fonksiyonu, immünoşüpresan protokol, doku uyumsuzluk oranı, araya giren enfeksiyonlar gibi birçok faktörden etkilenen bir süreç olması ile açıklanabilir.

Renal transplantasyon sonrası dönemde karşılaşılan en önemli problemlerden ikisinin rejeksiyon ve enfeksiyon olduğunu belirtmiştik. Rejeksiyonun önlenmesi immünoşüpresif tedavinin etkinliği ile doğrudan ilişkili iken; etkin immünoşüpresif tedavinin en önemli komplikasyonu da enfeksiyonlara direnci kırması ve çeşitli enfeksiyonların hayatı tehdit etmesidir (78). Nitekim anestezi ve cerrahi uygulamalar ile postoperatif dönemde enfeksiyon gelişimi ve tümöral yayılım riskinin arttığı gösterilmiştir (18, 26, 86). Sonuç olarak renal transplantasyon sonrasında greftin sağ kalımında, hastanın morbidite ve mortalitesinde immünoşüpresyon, rejeksiyon ve enfeksiyonlar önemli yer tutmaktadır. Bizim çalışmamızda kümülatif mortalitede gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken, mortalite oranı Grup R'de, Grup G'ye göre daha fazla idi ( $p=0.073$ ). Fakat birçok nedene bağlı olabilecek mortalitenin kesin nedenlerini hasta kayıtlarından tesbit edemedik. Bu nedenle de bu artmış mortalitenin artmış greft rejeksiyonu ile ilişkisini ortaya koymak mümkün olmadı.

Çalışma planımızın retrospektif olmasının temel kısıtlılığımızı oluşturması yanında çalışma için belirlenmiş parametrelerin tümüne hasta kayıtlarından ulaşılamaması, bazı hasta dosyalarının bulunamaması ve hastaların bir kısmının transplantasyon sonrası dönemde takiplerine düzenli olarak gelmemeleri veya tamamen takipten çıkmış olmaları da çalışmamız açısından önemli sınırlamalara neden olmuştur. Bununla birlikte, immün sistemin modülasyonu konusunda çok fazla faktörün rol oynayabileceği göz önünde bulundurulduğunda, her ne kadar her iki grup birbirine benzer seçilmeye çalışıldıysa da her iki grubu tamamen standardize etmek mümkün değildir. Bu nedenle bu konuda hala geniş hasta sayılı, klinik, randomize çalışmalar gerekmektedir.

## 6. SONUÇ

Renal transplantasyon cerrahisinde, genel veya rejyonel anestezi tekniklerinin greftin uzun dönemde sağ kalımı, rejeksiyon ve hasta mortalitesi üzerindeki etkilerini incelemeyi hedeflediğimiz çalışmamızın sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

- 1- Rejyonel anestezi uygulanan renal transplant alıcılarında rejeksiyon oranı daha yüksek bulundu.
- 2- Greftin uzun dönem sağ kalım oranları ve hastaların mortalite oranları genel anestezi alan hastalarda daha iyi görünmekle beraber bu avantaj istatistiksel olarak anlamlılık kazanmadı.
- 3- Ancak renal transplantasyon için genel anestezinin güvenli bir şekilde kullanılıyor olması gerçeği ve çalışmamızın sunduğu bulgular ışığında renal transplantasyon cerrahisinde genel anestezinin daha uygun bir seçenek olduğu düşünüldü.
- 4- Çalışmamızın retrospektif dizaynı ve bu hasta grubunda immün sistem üzerinde birçok faktörün etkili olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, sonuçlarımızın randomize, geniş hasta sayılı, klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği düşünüldü.

## 7. KAYNAKLAR

1. Haberal M, Gülay H. Böbrek Transplantasyonu. Temel Cerrahi (Sayek İ, ed). 2'nci baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, Cilt 1, 690-712, 1996.
2. Kunzendorf U, Renders L, Ziegler E. Chronic renal failure and transplantation. *Internist* 48:804-12, 2007.
3. Legendre C, Zuber J, Anglicheau D, Le Quintrec M, Martinez F, Mamzer-Bruneel MF, Thervet E. Immunosuppression in kidney transplantation. *Ann Urol* 41(6):276-84, 2007.
4. Sarin Kapoor H, Kaur R, Kaur H. Anaesthesia for renal transplant surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 51:1354-67, 2007.
5. Flechner SM. Current status of renal transplantation. Patient selection, results, and immunosuppression. *Urol Clin North Am* 21:265-82, 1994.
6. Lemmens HJ. Kidney transplantation: recent developments and recommendations for anesthetic management. *Anesthesiol Clin North America* 22:651-62, 2004.
7. Belani KG, Palahniuk RJ. Kidney transplantation. *Int Anesthesiol Clin* 29:17-39, 1991.
8. Della Rocca G, Costa MG, Bruna K, Coccia C, Pompei L, Di Marco P, Pretagostini R, Colonnello M, Rossi M, Pietropaoli P, Cortesini R. Pediatric renal transplantation: anesthesia and perioperative complications. *Pediatr Surg Int* 17:175-9, 2001.
9. Hadimioğlu N, Ertuğ Z, Bigat Z, Yilmaz M, Yegin A. A randomized study comparing combined spinal epidural or general anesthesia for renal transplant surgery. *Transplant Proc* 37:2020-2, 2005.
10. Solonynko I, Loba M, Orel J, Kobza I, Zhuk R, Yeliseev G. Renal Transplantation-choice of anesthesia. *Wiad Lek* 50 Suppl 1 Pt: 447-8, 1997.
11. Carlier M, Squifflet JP. Maximal hydration during anesthesia increases pulmonary artery pressure and improves function of human renal transplants. *Transplantation* 34:201-4, 1982.
12. Sprung J, Kapural L, Bourke DL, O'Hara JF Jr. Anesthesia for kidney transplant surgery. *Anesthesiol Clin North America*. 18:919-51, 2000
13. Akpek E, Kayhan Z, Kaya H, Candan S, Haberal M. Epidural anesthesia for renal transplantation: a preliminary report. *Transplant Proc* 31:3149-50, 1999.
14. Bhosale G, Shah V. Combined spinal-epidural anesthesia for renal transplantation. *Trnasplant Proc* 40:1122-4, 2008.

15. Krajewska M, Weyde W, Klinger M. Immune tolerance after renal transplantation. *Postepy Hig Med Dosw* 60:163-9, 2006.
16. Wada H, Seki S, Takahashi T, Kawarabayashi N, Higuchi H, Habu Y, Sugahara S, Kazama T. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving Th1/Th2 cytokine balance. *Anesthesiology* 106:499-506, 2007.
17. Markovic SN, Murasko DM. Anesthesia inhibits poly I:C induced stimulation of natural killer cell cytotoxicity in mice. *Clin Immunol Immunopathol* 56:202-9, 1990.
18. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 36:201-20, 1992.
19. Griffith CD, Kamath MB. Effect of halothane and nitrous oxide anaesthesia on natural killer lymphocytes from patients with benign and malignant breast disease. *Br J Anaesth* 58:540-3, 1986.
20. Markovic SN, Knight PR, Murasko DM. Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 78:700-706, 1993.
21. Tønnesen E, Wahlgreen C. Influence of extradural and general anaesthesia on natural killer cell activity and lymphocyte subpopulations in patients undergoing hysterectomy. *Br J Anaesth* 60:500-7, 1988.
22. Yosef SB, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Eliyahu SB. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology* 94:1066-73, 2001.
23. Galley HF, Di Matteo MA, Webster NR. Immunomodulation by anaesthetic, sedative and analgesic agent: Does it matter? *Int Care Med* 26:267-274, 2000.
24. Hunter JD. Effects of anaesthesia on the human immune system. *Hosp Med* 60:658-63, 1999.
25. Procopio MA, Rassias AJ, DeLeo JA, Pahl J. The in vivo effects of general and epidural anesthesia on human immune function. *Anesth Analg* 93:460-5, 2001.
26. Kutza J, Gratz I, Afshar M, Murasko DM. The effects of general anesthesia and surgery on basal and interferon stimulated natural killer cell activity of humans. *Anesth Analg* 85:918-23, 1997.
27. Hole A, Unsgaard G. The effect of epidural and general anesthesia on lymphocyte functions during and after orthopaedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 27:135-41, 1983.



28. Hole A. Per and postoperative monocyte and lymphocyte functions: effects of sera from patients operated under general and epidural anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 28:287-91, 1984.
29. Koltun WA, Bloomer MM, Tilberg AF, Seaton JF. Awake epidural anesthesia is associated with improved naturel killer cell cytotoxicity and a reduced stress response. *Am J Surg* 171:68-73, 1996.
30. Schneemilch CE, Schilling T, Bank U. Effects of general anaesthesia on inflammation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 18:493-507, 2004.
31. deLeon-Casasola OA. Immunomodulation and epidural anesthesia and analgesia. *Reg Anesth* 21(6 Suppl):24-5, 1996.
32. Hamilton D. Böbrek transplantasyonu: Bir tarih. Çeviri: Önen K, Ar C. In: Morris PJ, 4. Baskı, Böbrek transplantasyonu, çeviri editörü: Ereğ E. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti 1-7, 1997.
33. DNH Hamilton, WA Reid. Yu. Yu. Voronoy and the first human kidney allograft. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 159:289-94, 1984.
34. Haberal M, Sert S, Aybastı N, Gülay H, Gokçe O, Arslan G, Karamehmetoğlu M, Bilgin N. Living donor kidney transplantation. *Transplant Proc* 20:353-5, 1988.
35. Haberal M. Böbrek Transplantasyonu. İçinde: Haberal M (ed) *Doku ve Organ Transplantasyonları*, Haberal Eğitim Vakfı Yayınları, Ankara, 143-198, 1993.
36. Denker BM, Chertow GM, Ovem WF. Hemodialysis. In: Brenner BM (ed) *The Kidney* 6th ed. WB Saunders Company, USA, 2373-2453, 2000.
37. Patrick HC, Frances F. Anaesthesia for patients with chronic renal disease. *Can Anaesth Soc J* 31:468-80, 1984.
38. Remuzzi G, Minette L. Hematologic consequences of renal failure. In: Brenner BM (ed) *The Kidney* 6th ed. WB Saunders Company, USA, 2079-102, 2000.
- 39 Firestone L, Firestone S, Feiner RJ, Miller RD. Organ transplantation. In: Miller (ed) *Anesthesia*, Harcourt Brace & Company. Pennsylvania, 1980-1984, 2000.
- 40 Morgan GE, Mikhail MS. Anesthesia for genitourinary surgery. In: *Clinical Anesthesiology*. Appleton & Lange, New Jersey 601-610, 1996.
41. Arslan Akpek E, Kayhan Z. Patient-controlled epidural analgesia with morphine in renal transplant patients. *Transplant Proc* 32:613-5, 2000.
42. Karamehmetoğlu M. Böbrek transplantasyonunda anestezi. İçinde: Haberal M (ed) *Doku ve Organ Transplantasyonları*, Haberal Eğitim Vakfı Yayınları, Ankara, 207-16, 1993.

43. Kayhan Z. Klinik Anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık 679-680, 1997.
44. Linke CL, Merin RG. A regional anesthetic approach for renal transplantation. *Anesth Analg* 55:69-73, 1976.
45. Murakami M, Nomiya S, Ozawa A, Matono H, Tanabe Y, Watanabe S. Anaesthetic management of pediatric renal transplantation for chronic renal failure. *Masui* 42:263-70, 1993.
46. Kayhan Z. Klinik Anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık 340-353, 1997.
47. Mazze RI, Calverley RK, Smith NT. Inorganic fluoride nephrotoxicity: Prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 46:265-71, 1977.
48. Malhotra V, Diwan S. Anesthesia and the renal and genitourinary systems. In: Miller RD, Anesthesia. Harcourt Brace & Company, Pennsylvania, 1934-1959, 2000.
49. Morgan GE, Mikhail MS. Inhalational anesthetics. In: *Clinical Anesthesiology*. Appleton & Lange, New Jersey, 109-127, 1996.
50. Ghonneim, Pandya H. Plasma protein binding of thiopental in patients with impaired renal or hepatic function. *Anesthesiology* 42:545, 1975.
51. Lebowitz P, Cote ME, Daniels AL, Bonventre JV. Comparative renal effects of midazolam and thiopental in humans. *Anesthesiology* 59:381-4, 1983.
52. Hunter JM, Stones RS, Utting JE. Effects of anesthesia with nitrous oxide in oxygen and fentanyl on renal function in the artificially ventilated dog. *Br J Anaesth* 52:343-47, 1980.
53. Dragen DE. Active drug metabolites and renal failure. *Am J Med* 62:486-9, 1977.
54. Bevan DR, Donati F, Gyasi F, Williams A. Vecuronium in renal failure. *Can Anaesth Soc J* 31:491-9, 1984.
55. Young CJ, Attele A, Toledano A, Nunezi R, Moss J. Volatil anesthetics decrease peristalsis in the guinea pig ureter. *Anesthesiology* 81:452-8, 1994.
56. Kayhan Z. Klinik Anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık 63-84, 1997.
57. Bastron RD, Pyne JL, Inagaki M. Halothane-induced renal vasodilatation. *Anesthesiology* 50:126-31, 1979.
58. Kharasch ED, Frink EJ, Zager R, Bowdle TA, Artru A, Nogami WM. Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects of renal function using sensitive markers of tubular toxicity. *Anesthesiology* 86:1238-53, 1997.
59. Mazze RI, Cousins MJ, Barr GA. Renal effects and metabolism of isoflurane in man. *Anesthesiology* 40:536-42, 1974.

60. Okamoto H, Hoka S, Kawasaki T, Okuyama T. Dose-dependent increases in the renal sympathetic nerve activity during rapid increase in isoflurane concentration in intact, lower airway-deafferented, and baroreceptor-deafferented rabbits. *Anesthesiology* 84:1196-204, 1996.
61. Mackensen GB, Nellgard B, Miura Y, Chu CT, Dexter F, Pearlstein RD, Warner DS. Sympathetic ganglionic blockade masks beneficial effects of isoflurane on histologic outcome from near-complete fore brain ischemia in the rat. *Anesthesiology* 90:873-81, 1999.
62. Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K. Effects of low-flow sevoflurane anesthesia on renal function. *Anesthesiology* 86:1231-7, 1997.
63. Eger EI, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Frang Z, Gong D, Sonner J, Weiskopf RB. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 84:160-8, 1997.
64. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger EI, Ferrel LD, Kersmann RL. Toxicity of compound A in rats. *Anesthesiology* 80:566-73, 1994.
65. Baden JM, Rice SA. Metabolism and toxicity of inhaled anesthetics. In: Miller RD (ed) *Anesthesia*. Harcourt Brace & Company, Pennsylvania, 147-173, 2000.
66. Sear JW. Anesthesia for patients undergoing renal transplantation. In: Morris PJ (ed) *Kidney transplantation principles and practice*. 5th ed. WB Saunders Company, USA, 184-5, 2001.
67. Pilbeam SP. Pozitif basınçlı ventilasyonun fizyolojik etkileri ve komplikasyonları. İçinde: Pilbeam SP (ed) (çeviri ed Çelik M) *Mekanik Ventilasyon*, 3. baskı, Logos Yayıncılık, Ankara, 343-4, 1997.
68. Kayhan Z. Klinik Anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık 453-505, 1997.
69. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. *Anesthesiology* 82:1474-506, 1995.
70. Morgan GE, Mikhail MS. Spinal, epidural & caudal blocks. In: *Clinical Anesthesiology*. Appleton & Lange, New Jersey, 211-244, 1996.
71. Aronson S. Renal function test. In: Miller RD (ed) *Anesthesia*. Harcourt Brace & Company, Pennsylvania, 1296-1323, 2000.
72. Stewart JH, Castaldi PA. Uraemic bleeding: a reversible platelet defect corrected by dialysis. *QJ Med* 143:409, 1967.
73. Brown DL. Spinal, epidural and caudal anesthesia. In: Miller RD (ed) *Anesthesia*. Harcourt Brace & Company, Pennsylvania, 1491-1519, 2000.

74. Suthanthiran M, Stock P, Keith F. Clinical Transplantation. In: Tristram G(ed) Medical Immunology 52:141-7, 2001.
75. Lydyard PM, Grassi CE. Cells of innate immune system. In: Roitt I (ed) Immunology 2:15-47, 2001.
76. Spencer L, Randall L, Carpenter MD, Joseph M, Neal MD. Epidural anesthesia and analgesia. Anesthesiology 82:1474-1506, 1995.
77. Aral E. Böbrek transplantasyonunda genel ve epidural anestezinin immünite üzerine etkileri. Uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Ankara, 2004.
78. Haberal M, Gülay H. Böbrek Transplantasyonu. Temel Cerrahi (Sayek İ, ed). 2'nci baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, Cilt 1, 690-712, 1996.
79. Fogo AB, Kashgarian M.. Renal Transplantation. Diagnostic Atlas of Renal Pathology (Houston M, ed). 1<sup>st</sup> edition, .Spain, Elsevier Saunders, 399-422, 2005.
80. Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L, Broeders N, Touly M, Hoang A, Loi P, Mboti F, Donckier V, Vereerstraeten P, Abramowicz D. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. Transplantation 85:3-9, 2008.
81. Lebranchu Y, Halimi JM, Bock A, Chapman J, Dussol B, Fritsche L, Kliem V, Oppenheimer F, Pohanka E, Salvadori M, Soergel M, Tufveson G; MOST International Study Group. Delayed graft function: Risk factors, consequences and parameters affecting outcome-results from MOST, A Multinational Observational Study. Transplant Proc 37:345-7, 2005
82. Rosenthal JT, Danovitch GM, Wilkinson A, Ettenger RB. The high cost of delayed graft function in cadaveric renal transplantation. Transplantation. 51:1115-8, 1991.
83. Sanflippo F, Vaughn WK, Spees EK, Lucas BA. The detrimental effects of delayed graft function in cadaver donor renal transplantation. Transplantation. 38:643-8, 1984
84. Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, Owen AB, Brennan DC, Bailly JE, Schnitzler MA. Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 14:2967-74, 2003.
85. Brand JM, Kirchner H, Poppe C, Schmucker P. The effects of general anesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production. Clin Immunol and Immunopathol 83:190-4, 1997.
86. Homburger JA, Meiler SE. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. Curr Opin Anaesthesiol. 19:423-8, 2006.

87. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 100:4-10, 2005.
88. Meiler SE. Can we alter long-term outcome? The role of anesthetic management and the inflammatory response. *APSF Newsletter* 18:33, 35, 2003
89. Meiler SE. Can we alter long-term outcome? The role of inflammation and immunity in the perioperative period (part II). *APSF Newsletter* 19:1, 3-4, 7, 2004
90. Meiler SE. Long-term outcome after anesthesia and surgery: remarks on the biology of a newly emerging principle in perioperative care. *Anesthesiol Clin.* 24:255-78, 2006
91. Paul LC. Chronic allograft nephropathy: An update. *Kidney Int* 56:783-93, 1999.
92. Joosten SA, Sijpkens YW, van Kooten C, Paaul LC. Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations. *Kidney Int* 68:1-13, 2005.
93. Guyton AC, Hall E. Miksiyon, diüretikler ve böbrek hastalıkları. *Tıbbi Fizyoloji* (Çavuşoğlu H, ed). 9'uncu baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 405-421, 1996.