



TC.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

**PREEMPTİF OLAN ve OLMAYAN RENAL TRANSPLANT
ALICILARININ TRANSPLANTASYON SONRASI BEŞ
YILLIK TAKİPLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Cihat Burak SAYIN

Ankara 2009



TC.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

**PREEMPTİF OLAN ve OLMAYAN RENAL TRANSPLANT
ALICILARININ TRANSPLANTASYON SONRASI BEŞ
YILLIK TAKİPLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Cihat Burak SAYIN

Tez Danışmanı: Doç Dr. Turan ÇOLAK

ANKARA 2009

ÖZET

PREEMPTİF OLAN ve OLMAYAN RENAL TRANSPLANT ALICILARININ TRANSPLANTASYON SONRASI BEŞ YILLIK TAKİPLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), ülkemizde ve dünyada insidansı her geçen yıl artmakta olan morbidite ve mortalitesi yüksek bir sağlık sorunudur. Günümüzde, SDBY gelişmiş olan hastalara başlıca 2 renal replasman tedavisi modeli uygulanmaktadır: Bu tedavi modelleri, sırasıyla, diyaliz tedavisi ve renal transplantasyondur.

Preemptif renal transplantasyon diyalize bağlı gelişebilecek komorbiditeleri önlemek açısından da önemli bir alternatif tedavidir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastaların, diyaliz tedavisi almaksızın, canlı yada kadavradan böbrek nakli yapılarak, gerek hasta gerek greft sağkalımı üzerine olumlu etkileri olması beklenmektedir.

Preemptif renal transplantasyon, özellikle son 15 yıldır yapılan çalışmalarda, diyaliz tedavisine başlamış (preemptif olmayan) hastalarda gerçekleştirilen transplantasyona göre, erken dönem sonuçları açısından üstünlük göstermektedir. Preemptif hastalarda enfeksiyon gelişim oranlarının, hipertansiyon gelişiminin ve akut rejeksiyon ataklarının ilk 1 yıllık dönemde daha az görülmesi, bu üstünlüğün başlıca nedenleri olarak görülmektedir.

Çalışmamızda, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde renal transplantasyon yapılan 37'si preemptif, 63'ü preemptif olmayan toplam 100 hastanın 5 yıllık izlemlerini karşılaştırarak, preemptif böbrek naklinin, preemptif olmayan nakile göre, yan etkiler, komplikasyonlar, eşlik eden hastalıklar, laboratuvar parametreleri, klinik semptomlar, greft ve hasta sağkalımı açılarından bir farklılıklarını değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmada, preemptif hastalar Grup 1, preemptif olmayanlar Grup 2 olarak adlandırıldı. Yaptığımız istatistiksel analizlerde, Grup 1 hastalarından 3'ünde (% 8,1) greft kaybı, 1 hastada (% 2,7) mortalite gelişti. Grup 2 hastalarda ise 5 hastada (% 7,95) greft kaybı, 1 hastada (% 1,6) mortalite gelişti. Grup 1 ve Grup 2 hastaları arasında, 5 yıllık greft ve hasta sağkalımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmadı (sırasıyla $p=0,36$ ve $p=1,00$).

Komplikasyonlar açısından yaptığımız 5 yıllık kıyaslamada; Grup 1 hastalardan 4'ünde (% 10,8) enfeksiyon gelişimine karşılık, Grup 2 hastalardan 20'sinde (% 31,7) enfeksiyon gelişimi, iki grup arasında, preemptif olmayan hastalarda enfeksiyon gelişim oranlarının anlamlı olarak daha fazla olduğunu gösterdi ($p=0,02$).

Her 2 gruptaki hastaların hipertansiyon gelişimi karşılaştırıldığında, preemptif renal transplant alıcılarında hipertansiyon oranı (% 67,6) olarak bulunurken, preemptif olmayan grupta bu oran (% 85,4) olarak saptandı. Bu bulgular, preemptif olmayan hastaların hipertansiyon gelişiminin preemptif gruba göre daha yüksek oranlarda olduğunu göstermekteydi ($p=0,03$). Bunların dışındaki komplikasyonlar arasında belirgin bir fark saptanmadı.

Sonuç itibarıyla, preemptif renal transplantasyon, preemptif olmayan hastalara kıyasla, daha düşük komplikasyon oranı ile seyretmektedir. Greft ve hasta sağkalımı üzerine etkilerinin daha net bir biçimde karşılaştırılması için, daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Transplantasyon, Preemptif, Greft, Sağkalım

SUMMARY

COMPARISON OF 5 YEARS FOLLOW-UP OF PREEMPTIVE AND NON-PREEMPTIVE RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

End-stage chronic renal disease (ESCRD) is a severe health problem with high mortality and morbidity rates and growing incidence both in our country and in the world. Recently, 2 main renal replacement therapy modalities have been used for ESCRD patients: Dialysis and renal transplantation.

Preemptive renal transplantation is an important treatment modality for preventing dialysis-related comorbidities. Both graft and patient survival are expected to have better results with transplantation than dialysis.

Specially in the studies of the last 15 years, preemptive transplantation has better outcomes than non-preemptive transplantation. Low infection and hypertension and less acute rejection episodes rates in preemptive transplant patients may be the main reasons for these results.

In our study, we compared the 5 year outcomes of 37 preemptive and 67 non-preemptive renal transplant patients and aimed to find out the differences of preemptive and non-preemptive transplantation according to adverse effects, complications, comorbidities, laboratory parameters, clinical symptoms, and both graft and patient survival.

In the study, preemptive patients were named as group 1 and non-preemptives as group 2. According to our statistical analysis, 3 (8,1%) of group 1 and 5 of group 2 (7,95%) patients had graft loss, whereas 1 (2,7%) of group 1 and 1 (1,6%) of group 2 patients died respectively. No significant statistical differences were found for graft and patient survival between two groups at the end of 5 years ($p=0,36$ and $p=1,00$ respectively).

In the comparison for the complications, 4 (10,8%) of group 1 patients had serious infection whereas 20 (31,7%) of group 2 patients had infection which was statistically significant ($p=0,02$).

Hypertension rates of two groups were also significantly different with 67,6% in group 1 and 85,4 % in group 2 ($p=0,03$).

There were no differences for other complications between groups.

As a result, preemptive renal transplantation, when compared to non-preemptive renal transplantation, has lower complication rates. Further long-term studies may be more helpful for evaluating graft and patient survival rates.

Key Words: Transplantation, Preemptive, Graft, Survival

İÇİNDEKİLER

Özet	i
Abstract	ii
İçindekiler.....	iii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	41
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR.....	58

1. GİRİŞ ve AMAÇ:

Son dönem böbrek kronik yetmezliği (SDKBY), ülkemizde ve dünyada insidansı her geçen yıl artmakta olan morbidite ve mortalitesi yüksek bir sağlık sorunudur. Günümüzde, SDKBY gelişmiş olan hastalara 2 renal replasman tedavisi modeli uygulanmaktadır: Bu tedavi modelleri, sırasıyla, diyaliz tedavisi ve renal transplantasyondur.

Türkiye’de 2008 yılı itibariyle, SDBY tanısı alan hasta sayısı 40 bini aşmıştır. Bu hastalardan büyük çoğunluğu diyaliz tedavisi görmekteyken, ülke genelinde yalnızca 1300 civarında hastaya renal transplantasyon yapılmaktadır(1).

Birleşik Devletler Renal Veritabanı Sistemi (USRDS) verilerine göre, renal transplantasyon yapılan SDBY hastalarıyla, ulusal bekleme listesinde yer alıp diyaliz tedavisi görmekte olan hastalar karşılaştırıldığında, 3 ila 4 yıllık takip sonunda, renal transplantasyon yapılan hastaların % 68 daha düşük ölüm riski olduğu gösterilmiştir (2).

Yapılan metaanalizlerde, renal transplantasyonun, diyaliz tedavisi ile karşılaştırıldığında, yüksek yaşam kalitesi, düşük morbidite ve mortalite oranlarıyla, SDBY hastalarında başlıca ve en önemli tedavi şekli olduğu gösterilmiştir(2,3). Buna karşın, ülkemizde renal transplantasyon yapmakta olan merkezlerin ve yetişmiş elemanların görece az olması, ulusal bekleme listesinin düzenli bir şekilde yeni oluşturulmakta olması ve en önemlisi böbrek bağışi konusunda yaşanan türlü zorluklar nedeniyle, bu en önemli tedavi şekli düşük sayılarda kalmaktadır.

Günümüzde, renal transplantasyon, başlıca 2 şekilde gerçekleştirilmektedir:

1. Canlı vericiden allograft renal transplantasyon
2. Kadavradan allograft renal transplantasyon

Renal transplantasyon sonrası kullanılan ilaçların gelişimi ve çeşitliliğinin de etkisiyle, 5 yıllık greft sağkalım oranları, canlı donörden nakillerde % 95, kadavradan nakillerde % 89 oranlarına ulaşmıştır (2,3). Hastaların sağkalım oranları da sırasıyla % 95 ve % 91 olarak bulunmuştur. Transplantasyon sonrası başlıca mortalite nedenleri kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyondur (3). Renal transplantasyon yapılan hastaların sağkalım oranlarının, diyaliz tedavisi almakta olan hastalara kıyasla çok daha iyi olmasına karşın, bu oranların daha yukarılara, % 100'e yakın düzeylere taşınması, bu önemli tedavi modalitesinin geleceğinde önemli bir hedef olarak düşünülmelidir. İşte bu bağlamda, gerek greft, gerek transplant hastası sağkalımını daha başarılı bir hale dönüştürmek üzere, transplant yapılacak hastaların seçimi, hazırlığı ve transplant zamanlaması büyük önem kazanmaktadır.

Renal transplantasyon başarısını artırma çabaları, 50 yılı aşkın zamandır çeşitli çalışmalarla sürmektedir. Renal transplantasyon yapılan hastaların ve greftin sağkalımı üzerine olan çalışmalar bunlar arasında önemli yer tutmaktadır. Bizler, bu çalışmada, renal transplantasyon yapılan hastaların, daha önce diyaliz tedavisi alanlarla (preemptif olmayan hastalar), daha önce diyaliz tedavisi almamış olanları (preemptif hastalar), yan etkiler, komplikasyonlar, eşlik eden hastalıklar, laboratuvar parametreleri, klinik semptomlar, greft ve hasta sağkalımı açılarından karşılaştırarak, SDBY gelişmiş olan hastalarda, renal transplantasyon başarısında, transplantasyon zamanlaması üzerine hem kendi tecrübelerimizi ortaya koymayı, hem de bu konuda yeni açılımlara katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. RENAL TRANSPLANTASYON:

2.2. Renal Transplantasyon Tarihçesi:

Renal transplantasyon, ilk kez 1954 yılında Dr. Joseph Murray ve ekibi tarafından tek yumurta ikizleri arasında gerçekleştirilmiştir. O dönemde, tek yumurta ikizleri dışında yapılan nakillerde immun sistemin baskılanması amacıyla tüm vücut ışınlaması ve steroidler kullanılmıştı. Schwartz ve Damesheck'in 6-merkaptopürin, Medawar'ın prednizolon üzerine yaptıkları çalışmalar, bu ajanların immun sistemi baskıladığını ve greft sağkalımı üzerine olumlu etkilerini kanıtlamıştır. Takip eden yıllarda, 6-merkaptopürin'in yerini daha az toksik bir ajan olan azatiyopirinin almasıyla, 1962 yılından sonra, azatiyopirin ve prednizolon standart ikili immünsüpresif tedavi olarak kullanılmaya başlandı.

Bu tarihten sonra da, özellikle rejeksiyona uğrayan greft böbrek histopatolojisi üzerine çalışmalar sürdürüldü. 1966'da hiper akut rejeksiyonun önüne geçilmesi amacıyla Kissmeyer ve Nielsen tarafından direkt cross-match yönteminin uygulanmasına başlandı ve kadavradan renal transplantasyonu tekrar gündeme taşıdı. Ting ve Morris Klas-I antijenler ve HLA-DR grubunun önemini ortaya çıkaran çalışmalar yaptılar. Calne ve arkadaşları, 1978'den itibaren anti-timosit globulini kullanmaya başladılar.

Siklosporin-A 1983 yılında immunsüpresif tedaviye dahil oldu. Steroid, azatiyopirin ve siklosporin-A kombinasyonu ile, beş yıllık greft sağkalım oranları % 80'in üzerine çıktı. Bu büyük başarı oranı, renal transplantasyonu da daha yaygın ve tercih edilen bir tedavi haline getirdi. Sonraki yıllarda, FK-506 (Tacrolimus), Mikofenolik asid

(Mycophenolate Mophetyl), ve Rapamisin (Sirolimus) immunsupresif tedavi ajanları olarak tedavide yer almaya başladı ve beş yıllık greft sağkalımı oranları % 90'ı aştı.

Türkiye'de ise, canlıdan ilk başarılı allograft böbrek nakli 1975'te, ilk kadavradan böbrek nakli ise 1978'de Dr. Mehmet Haberal tarafından gerçekleştirildi.

Üzerinden geçen yarım asrı aşkın süre içerisinde, böbrek nakli, son dönem kronik böbrek yetmezliği gelişmiş hastaların tedavisinde, hemodiyaliz ve periton diyaliziyle birlikte, başlıca tedavi seçeneği olarak yerini almıştır. Ülkemizde halen 20'yi aşkın merkezde böbrek nakli operasyonu yapılmaktadır.

2.3. Son Dönem Kronik Böbrek Yetmezliğinde Renal Transplantasyon:

Renal transplantasyon, son dönem kronik böbrek yetmezliği tedavisinde, diyaliz tedavilerine kıyasla, şüphesiz en etkin tedavi şeklidir. Hastaların, transplantasyon sonrası, yüksek yaşam kalitesi, düşük morbidite ve mortalite oranları, aktif sosyal yaşama katılımları bu etkinliği sağlayan başlıca faktörler olarak sıralanabilir.

Tüm son dönem kronik böbrek yetmezliği hastalarında olduğu gibi, renal transplantasyon yapılan hastalarda da, morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). KVH, koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık (SVH) ve periferik vasküler hastalığı (PVH) içerir (4-6).

KVH, transplantasyon sonrası 10 yıl içerisinde fonksiyone grefti olan hastalarda % 36'lık oranla en önemli mortalite nedenidir. Transplantasyondan sonraki 15 yıl içerisinde, hastaların yaklaşık % 23'ünde KAH, % 15'inde SVH ve yine % 15'inde PVH gelişmektedir(7). Ölümcül olsun olmasın, renal transplant alıcılarında "kardiyovasküler olay" insidansı % 3,5- 5 arasındadır. Bu oran genel popülasyonun yaklaşık 50 katıdır (8).

Bu oranlar, diyaliz tedavisi alan son dönem kronik böbrek yetmezliği hastalarında çok daha yüksek seyretmektedir. Bir diyaliz hastasında herhangi bir nedene bağlı ölüm

riski genel populyasyondan 15 kat daha yüksektir (9). Birleşik Devletler Renal Veritabanı Sistemi (USRDS) verilerine göre, renal transplantasyon yapılan SDKBY hastalarıyla, ulusal bekleme listesinde yer alıp diyaliz tedavisi görmekte olan hastalar karşılaştırıldığında, 3 ila 4 yıllık takip sonunda, renal transplantasyon hastalarının % 68 daha düşük ölüm riski olduğu gösterilmiştir (2).

Renal transplantasyon, diyaliz tedavisi görmekte olan hastalarla karşılaştırıldığında, yaşam kalitesi gözönüne alındığında, çok büyük bir fark ortaya çıkmaktadır. Hastalar, transplantasyon sonrası, daha yüksek oranda çalışma hayatına katılmakta, anksiyete ve depresyon oranlarında gözle görülür bir düşüş ortaya çıkmaktadır. Fonksiyone greft böbrek sayesinde, hastalar her tür diyaliz komplikasyonundan uzak kalmakta, enfeksiyon, anemi, elektrolit bozuklukları, kanama, kemik mineral bozuklukları büyük ölçüde ortadan kalkmakta, hastaneye yatış oranları çok büyük düşüş göstermektedir (10).

Böbrek nakli son dönem kronik böbrek yetmezliğinde kabul edilen en etkili tedavi yöntemidir. Yeni ve güçlü immünsupresif ilaçların kullanıma girmesiyle başarı oranının artması bu tedavi seçeneğini daha yaygın kullanılabilir hale getirmiştir.

Böbrek naklinin başarısını artırmak için nakil öncesinde alıcı ve donöre ait pek çok faktör göz önünde bulundurulmalıdır.

2.3.1. Transplantasyon İçin Alıcı Değerlendirilmesi:

Başarılı böbrek nakli, son dönem kronik böbrek yetmezliği hastalarında, yaşam kalitesini artırır, sağkalımı uzatır (11, 12). Sağkalımı uzatmada, hastaların diyalize girmeden (preemptif) olarak renal transplantasyon yapılması olduğunu gösteren çeşitli araştırmalar vardır (13). Bununla birlikte, transplantasyonun başarısını belirleyen en önemli faktörlerden biri, alıcının, doğru bir Şekilde değerlendirilmesinden ve

transplantasyonu etkileyebilecek sorunlarının hızlı ve etkin bir şekilde çözülmesiyle gerçekleştirileceğine vurgu yapmak gerekir.

Yarım asrı aşan geçmişiyle birlikte, renal transplantasyonda, alıcının değerlendirilmesi büyük ölçüde standardize edilmiş ve izlenecek yol için çeşitli rehberler yayınlanmıştır. Bu rehberlerden yola çıkarak, alıcılarda değerlendirilmesi gereken başlıca durumlar sırasıyla; doku uyumluluğu, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, enfeksiyöz komplikasyonlar, obezite, primer böbrek hastalığı, gastrointestinal, genitoüriner, pulmoner sistemlerin ve psikososyal açıdan alıcının multidisipliner olarak değerlendirilmesi olarak sıralanabilir (14,15)

2.3.1.1. Doku Uygunluğu (Histocompatibility):

Doku uygunluğu testleri, greft sağkalımı açısından son derece önemli testlerdir. ABO kan gruplarına göre uyumsuzluk, son yıllarda plazmaferez, splenektomi ve çeşitli immunosupresyon çalışmalarıyla aşılmaya çalışılmasına, bazı transplantasyon merkezlerinden olumlu sonuçlar bildirilmesine rağmen, hem uzun süreli greft sağkalımı üzerine verilerin bilinmemesi, hem de çok yüksek maliyeti nedeniyle rutin uygulamaya

henüz girmemiştir. A ve B kan grubu antijenleri böbrek vasküler endoteli üzerinde yerleşiktir. ABO uyumsuz nakillerde vasküler hasarlanma ve iskemik nekroz gelişir. Böbrekte Rh antijen sunumu olmadığından böbrek naklinde Rh uyumu aranmaz. O grubundan ise, A, B yada AB grubuna nakil mümkündür (16).

Hem alıcı, hem de donörün HLA majör histokompatibilite gen kompleksi (HLA-MHC) yönünden karşılaştırılmaları, böbrek donörlerinin seçimi ve uzun süreli greft ömrü açısından belirleyici özellik taşımaktadır. İnsanda 6. kromozom üzerinde HLA-A, HLA-B ve HLA-DR loküsündeki toplam 6 antijen değerlendirmeye alınmaktadır ve mismatch sayısı ile greft yaşam süresi arasında negatif bir ilişki vardır. Donörün HLA antijenlerine

karşı gelişen antikorlar panel reaktif antikorlar (PRA) olarak isimlendirilirler. Klas I HLA (A, B, C) antikorları için donörün T lenfositlerinin, klas II HLA (DR, DQ) antikorları için B lenfositlerinin cross-match'i esas alınır. T lenfositlere karşı gelişen pozitif cross-match böbrek nakli için mutlak kontrendikasyon oluştururken anti klas II (HLA DR) antikorları yüksek titrede olmadıkça kontrendikasyon oluşturmaz. PRA oluşum nedenleri arasında; gebelikler, kan transfüzyonları ve önceki transplantasyonlar yer almaktadır. Kadavradan nakillerde, tam uyumlu (full-match) allograft transplantasyonların, 3-10 yıllık greft sağkalımında % 10'luk bir artış sağladığı gösterilmiştir. Bir yada daha fazla uyumsuzluk (mis-match) olduğu hallerde ise, greft servisi üzerine yorumda bulunmak mümkün olmamıştır. Canlıdan nakillerde de tam HLA uyumluluğu, bir veya çoklu mismatch'e göre daha uzun greft servisi sağlamaktadır.

Transplantasyon yapılacak tüm alıcıların, donöre ait HLA antijenlerine karşı oluşmuş antikorları olup olmadığı mutlaka kontrol edilmelidir. Sözkonusu antikorlar, daha önceki transplantasyon, gebelik (fetüs tarafından taşınan paternal antikorlara maruziyet), kan transfüzyonları ve nadiren de bilinmeyen faktörlere bağlı oluşabilir. Burada temel prensip, akut rejeksiyonla son derece yakından ilişkili olan Klas I antijenlere (HLA-A ve HLA-B) karşı IgG tipi antikorların oluşmuş olup olmadığını göstermektir. Bu antikorların varlığı, "pozitif cross-match" olarak adlandırılır ve transplantasyon için kontrendikasyon oluşturur.

Cross-match'in doğru yorumlanması amacıyla, IgM tipi antikorlar dithiothreitol ile uzaklaştırılır. Ayrıca, lupus gibi çeşitli otoimmün hastalıklar nedeniyle oluşmuş olabilecek otoantikorların yalancı-pozitif sonuçlara sebep olabileceği akılda tutulmalıdır.

Bazı alıcıların serumlarında, toplum epitopunda yer alan çeşitli antijenlere karşı oluşmuş antikorlar (Panel Reaktif Antikor- PRA) mevcut olabilir. Bu durum, HLA Klas I antijenlerin % 85'inden fazlasına karşı oluşmuş antikorların mevcudiyeti olarak tanımlanır

ve PRA pozitifliği olarak adlandırılır. Bu hastalara uygun donör bulmak son derece zordur. Bu antikorların oluşum riskini dűřürmek için, kan transfüzyonlarından mümkün olduğunca uzak durmak gereklidir.

HLA Klas II antijenlere (HLA-DR) karşı antikor varlığı da, doku uyumluluğu için değerlendirilmesi gereken bir başka önemli durumdur. Her ne kadar, bu antikorlar hiperakut rejeksiyona sebep olmasa da, antikor-aracılıklı greft hasarına sebep olabildikleri için, transplantasyon için uygunsuz bir durum ortaya çıkar.

Günümüzde, bir çok transplantasyon merkezinde, flow-sitometrik cross-match analizi yapılmaktadır ve greft sağkalımı konusunda daha net tahminler sağladığına dair çalışmalar mevcuttur (12).

2.3.1.2. Kardiyovasküler Hastalıklar:

Kardiyovasküler hastalıklar, transplantasyon sonrası 10 yıl içerisinde fonksiyone grefti olan hastalarda % 36'lık oranla en önemli mortalite nedenidir (4,5). KVH, iskemik kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik vasküler hastalıklardan oluşmaktadır.

Alıcılar, öncelikle iskemik kalp hastalığı yönünden değerlendirilmeli, risk faktörü olan ileri yař, diyabet, sigara, hiperlipidemi, istirahat EKG'sinde ritm bozukluğu yada ST segment anomalisi) alıcılar için ileri tetkikler mutlaka yapılmalıdır. Ekokardiyografi, egzersiz testleri ve myokard perfüzyon sintigrafisinde şüpheli iskemisi olduğu dűřünülen hastalara kalp kateterizasyonu uygulanabilir.

İnme veya transiskemik atak (TİA) öyküsü olan hastalar, serebrovasküler hastalık açısından değerlendirilmelidir.

Femoral nabız muayenesi normal ve asemptomatik hastaların, yaygın damar kalsifikasyonunun düz radyograf ile değerlendirilmesi dışında ileri tetkikine genellikle

gerek görülmemektedir. Fakat, kladikasyonu olan yada femoral nabızları alınamayan hastaların vasküler görüntüleme ve ileri cerrahi girişimlerinin transplantasyon öncesi yapılması gereklidir.

2.3.1.3. Kanser:

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında kanser oranları da, normal popülasyona göre yüksektir (17). Daha önce kanser nedeniyle tedavi almış olan alıcılarda, transplantasyon sonrası kullanılacak olan immunsupresif tedavi nedeniyle, bu hastaların kanserinin kür olması gerekmektedir. Çoğu kanser tipi için, hastaliksız geçen en az 2 yıllık bir bekleme tavsiye edilmekle birlikte, insidental olarak nefrektomi sonrası keşfedilmiş olan renal hücreli karsinom (RCC), mesane ve serviksin in situ karsinomları ve tedavisi gerçekleştirilmiş bazal ve skuamöz hücreli cilt kanserleri bu kuralın dışında tutulmaktadır ve transplantasyon için bir gecikme gerektirmezler. Aksine, kolorektal karsinom, malign melanom, uterusun endometrial karsinomu içinse, en az 5 yıllık hastaliksız dönem tavsiye edilmektedir. Meme kanserli hastaların durumu tartışmalı olmakla birlikte, küratif tedavi sonrası 3 yıl hastaliksız dönem önerilmektedir. Tüm kanser tedavisi görmüş olan hastalar için, onkoloji uzmanı tavsiyeleri mutlaka alınmalıdır.

2.3.1.4. Enfeksiyöz Komplikasyonlar:

Tüm alıcılar, yaygın viral hastalıklar (hepatit B, hepatit C, HIV, CMV, EBV) yönünden taranmalı, aktif enfeksiyon hallerinde, öncelikle antiviral tedavileri gerçekleştirilmelidir. Aktif hepatiti olan hastaların, öncelikle hepatoloji tarafından hepatit tedavisi gerçekleştirilmelidir.

Transplantasyon sonrası, tüberküloz aktiveşebilecek yaygın hastalıklar arasındadır. Geçirilmiş tüberküloz öyküsü olan, şüpheli akciğer grafisi olan, purifiye protein derivesi

(PPD) testi anlamlı pozitif olan hastaların, göğüs hastalıkları ve tüberküloz bölümü ile mutlaka konsülte edilerek, gerekirse anti-tüberküloz tedavisini aldıktan sonra, yada izoniazid (INH) profilaksisi altında transplantasyonu gerçekleştirilmelidir.

2.3.1.5. Obezite:

Obezite, renal transplantasyon alıcılarında, yara yeri enfeksiyonu ve komplikasyonlarında en önemli sebeplerdendir ve transplantasyon öncesi vücut kitle indeksinin $< 40 \text{ kg/m}^2$ 'nin altında olması tavsiye edilmektedir. Obezitede KVH ve hiperlipidemi daha sık görülmekte ve renal transplantasyon sonrası mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır.

2.3.1.6. Primer Böbrek Hastalığı:

Rekürren böbrek hastalıklarına bağlı greft kaybının, tüm rejeksiyonlar içinde % 5 oranında görüldüğü bilinmektedir (18). Tekrarlama riski yüksek olan glomerulonefritler için, transplantasyon öncesi gereken önlem tedavileri yapılmalıdır.

2.3.1.7. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları:

Renal transplantasyon sonrası kolon perforasyonu oranı % 1 olarak bildirilmiştir. Bu komplikasyonun sıklıkla divertikülozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Semptomatik divertikülozlu hastaların, transplantasyon öncesi rezeksiyon yönünden değerlendirilmesi uygun olabilir. Asemptomatik alıcılarda, peptik ülser hastalığının, düşük morbidite oranları nedeniyle rutin taraması önerilmemektedir (19). Kolelithiasis içinse, rutin bir yaklaşım olmamakla birlikte, semptomatik hastalıkta, transplantasyon öncesi laporoskopik kolesistektomi uygulanabilir.

2.3.1.8. Genitoüriner Sistem Hastalıkları:

Mesane kapasitesinin ve olası anatomik bozuklukların saptanması amacıyla voiding testi uygulanmalıdır. Vesiko-ureteral reflüsü olan alıcılarda, transplantasyon öncesi cerrahi düzeltme yapılmalıdır. Nativ böbreklere nefrektomi uygulanması rutin bir yaklaşım olmamakla birlikte, persistan sepsis, özellikle nefrolithiasis ve/veya reflü varlığında uygulanması, greft böbreğin sağkalımı için önemlidir. Ayrıca, çok büyük boyutlarda polikistik böbreği olan hastalarda, greft böbrek için yer açmak amacıyla, tek taraflı nefrektomi uygun olabilir.

Rejekte böbreğin nefrektomisi de, greftin sepsis odağı, inflamasyon kaynağı olabilmesi nedeniyle gerekebilmektedir. Greft nefrektomi, alıcının HLA sensitizasyonunu da azaltabilir.

2.3.1.9. Pulmoner Sistem Hastalıkları:

Pulmoner fonksiyon testleri, alıcılar için uygulanmalıdır. Sigara kullanmakta olan hastaların bırakması önemle vurgulanmalıdır. Zira, sigara içen hastalarda, perioperatif pulmoner komplikasyon görülme riski, içmeyenlere göre yaklaşık 5 kat fazladır. Bronşiektazisi olan hastaların, transplantasyon sonrası alınacak immunsupresif tedavi nedeniyle, olası komplikasyonlar yönünden Göğüs Hastalıkları bölümü ile konsülte edilmesi gereklidir.

2.3.1.10. Psikososyal Değerlendirme:

Hastaların, psikiyatrik değerlendirmesinin yapılması, transplantasyon sonrasında yaşanabilecek sorunların önüne geçmek anlamında son derece önemlidir.

2.3.2. Transplantasyon Öncesi Donör Seçimi ve Hazırlığı:

Donör seçimi böbrek nakli sonucunu etkileyen en önemli faktörlerden birisidir. Donörler kadavra yada canlı olabilir. Canlı donör kullanımı kadavraya göre daha iyi sonuçlar vermektedir. Bunun başlıca nedenleri arasında canlıdan yapılan böbrek naklinde daha iyi doku uyumu olması, böbrek kalitesinin daha iyi olması, iskemi-reperfüzyon hasarının daha az olması ve beyin ölümü sonucu maruz kalınması muhtemel iskemi ve endotel hasarı gibi olumsuz faktörlerin olmaması yer almaktadır.

Donör yaşı böbrek nakli sonucunu etkileyen bir diğer faktördür. Donör yaşının artmasıyla greft sağ kalım süresinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ve bunun ana nedeninin yaşlanmayla birlikte glomerül sayısı ve glomerül filtrasyon hızındaki azalma olduğu öne sürülmektedir. HLA uyumu ile greft ömrü arasındaki pozitif ilişki nedeniyle nakil öncesi immünolojik değerlendirme en uygun donörün seçimi açısından gereklidir. Benzer şekilde major ABO kan grubu uyumsuzluğunda greft ömrü azaldığı için kan grubu uyumuda önemli bir faktördür. Donör olan kadavrada HIV, aktif hepatit yada malignite olmamalıdır ve tüm donör adayları ayrıntılı olarak incelenmelidir (20).

2.3.2.1. Kadavra Donörler:

Kadavra donörler, beyin ölümü gerçekleşmiş kalbi atmakta olan donör (standart donör) ve kardiyak ölüm sonrası donör olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır. Kardiyak ölüm sonrası donörden organ transplantasyonu, tüm transplantasyonların % 2'sini oluşturmaktadır. Genişletilmiş donör kriterlerine göre standart donörler 60 yaş üstü yada 50-59 yaşları arasında ve aşağıdaki kriterlerin 2 yada 3'üne sahip olabilmektedir: Hipertansiyon öyküsü, serum kreatinin düzeyi >1,5 mg/dL ve/veya serebrovasküler bir hadise sonrası ölüm.

Potansiyel kadavra donör adaylarının, sosyal öyküsü, sağlık özgeçmiş, renal bozukluğa dair laboratuvar bulgusu olup olmaması, kanser ve enfeksiyon açısından önceden değerlendirilmesi uygun olacaktır. Sepsis, akut hepatit, HIV enfeksiyonu veya malignite öyküsü olması, donör için kontrendikasyon oluşturmaktadır (20).

Bilinmeyen yada tespit edilememiş donör malignite oranı yaklaşık % 1,3 iken, donör malignitesinin alıcıya aktarım oranı % 0,2'dir (21).

Serum kreatinin düzeylerinin normal sınırlarda olması ve hesaplanan kreatinin klirensinin >60 ml/dk olması tercih edilmelidir. 500 mg/24 saat üzerindeki proteinüri saptanması bir diğer kontrendikasyondur.

6 yaşın altındaki donörlerden yapılacak olan nakillerde, özellikle vasküler tromboz nedeniyle renal yetmezlik riski yüksek olduğu için, tercihe bağlı olarak, her iki böbreğin blok halinde transplantasyonu yapılabilir.

Beyin ölümü gerçekleşmiş olan kadavra donörün, yeterli ve uygun kan basıncını, oksijenasyonunu, ve diürez sürekliliğini sağlamak, iskemik böbrek hasarını önlemek için son derece önemlidir. Bütün bunlar, sıcak iskemi dönemi olarak adlandırılır.

Kardiyak ölüm sonrası böbrek transplantasyonu, çok özel şartlarda gerçekleştirilmektedir ve böbreklerin hızla alınması esastır. Buna rağmen, gecikmiş greft fonksiyonu ve transplantasyon sonrası diyaliz ihtiyacı standart kadavradan transplantasyona göre çok daha yüksektir (20).

2.3.2.2. Canlı Donörler:

Canlı donörden renal transplantasyon sonrası hem greft fonksiyonu hem alıcı sağkalımının daha iyi olduğu belirtilmektedir. Donörlerin taşıdığı potansiyel riskler ayrıntılı olarak anlatılmalıdır. Donörlerin mortalitesine dair oranlar yaklaşık % 0,03 , kalıcı morbidite oranları % 0,23 civarındadır.

Esansiyel hipertansiyon, aşikar diyabet, yüksek vücut kitle indeksi, izole hematüri, dislipidemi, geçirilmiş taş öyküsü, öncelikle gözden geçirilmesi gereken donör değerlendirme kriterleridir. Canlıdan organ transplantasyonunda en önemli unsurlardan biri, donörün zarar görmemesidir.

İsveç'te yapılan geniş çaplı bir çalışmada, donörlerde transplantasyon sonrası son dönem kronik böbrek yetmezliği gelişme oranları % 0,4-0,7 arasında saptanmıştır (22).

Canlı donörün transplantasyon öncesi medikal değerlendirmesi son derece dikkatli ve ayrıntılı olarak yapılmalıdır. Bu değerlendirmelerin ayrıntıları şöyle sıralanabilir:

a. Böbrek Fonksiyonu:

Donörler, glomerular filtrasyon hızlarına (GFR) göre değerlendirilmelidir. Merkezlerin çoğu için, bir donörün transplantasyon öncesi sahip olması gereken asgari GFR oranı 80 mL/dk/1,73 m² olmalıdır.

b. Donör Kan Basıncı:

En az 3 farklı zamanda kan basıncı ölçümü esastır. Yüksek değerler saptanması halinde, ambulator kan basıncı takibi önerilir. Eğer yüksek kan basıncı tespit edilmişse, akciğer grafisi, ekokardiyografi, oftalmolojik muayene gibi ileri tekniklerle, hipertansiyon araştırılmalıdır. Hipertansif donörler, ancak çok iyi kan basıncı kontrolü sağlanması, uygun GFR değerleri ve proteinürisi olmaması halinde donör olarak değerlendirilebilirler.

c. Donörde Obezite ve Ailede Diyabet Öyküsü:

Obezlerde, son dönem böbrek yetmezliği dahil bir çok hastalığın ortaya çıkma riskinin arttığı gözönünde bulundurulmalıdır. Vücut kitle indeksi >30 kg/m² olan donörlerde, transplantasyon sonrası 10 ila 20 yıl içinde proteinüri gelişimi ve böbrek fonksiyonlarında bozulma görülme sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (23).

Hem obezitenin ileride gelişebilecek diyabet riskini artırdığı akılda tutulmalı, hem de obez olmamasına rağmen birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü olan donör

adayları, oral glukoz tolerans testi ile diyabet açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Anormal glukoz tolerans testi, donörlük için bir kontrendikasyondur.

d. Nefrolitiazis:

Tekrarlayan nefrolitiazis donörlük için bir diğer kontrendikasyondur. Tek taşı olan, taşın çapı < 1,5 cm olan ve tekrarlamak için risk faktörü olmadığı ispatlanan, normal böbrek fonksiyonu olan kişiler, donörlük açısından değerlendirmeye alınabilir. Bu asemptomatik donör adaylarına, nefrolitiazisin tekrarlama ihtimaline karşın, mutlaka, serum kalsiyum, paratiroid hormon, kreatinin, albumin, spot idrar sistin, idrar analizi, idrar kültürü, BT incelemesi, 24 saatlik idrarda ürat oksalat ve kreatinin değerlendirmesi ve mümkünse taşın kimyasal analizi yapılmalı ve üroloji ünitesiyle konsülte edilmelidir.

e. Malignite Öyküsü ve Enfeksiyöz Hastalıklar:

Canlıdan renal transplantasyonuna kesinlikle engel olan maligniteler şu şekilde sıralanabilir: Melanoma, testiküler karsinoma, renal hücreli karsinom, koryokarsinom, hematolojik maligniteler, bronşial karsinom, meme karsinomu ve monoklonal gamapatiler. Eğer, malignite tam iyileşme ile sonuçlanmaktaysa, alıcıya aktarımı kesin olarak dışlanabiliyorsa, transplantasyon sonrası son dönem kronik böbrek yetmezliği ihtimali dışlanabiliyorsa, onkoloji ile donörlük açısından durum değerlendirmesi yapılabilir. Hem donör, hem alıcı, malignitenin yaratabileceği ek riskler konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmeli ve uyarılmalıdır.

f. Aktif Enfeksiyon:

Bir canlı donörün vericiliği aktif enfeksiyon varlığında ve HIV, HCV, HBV, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, endokardit ve malarya öyküsü olması hallerinde kabul edilemez.

g. Venöz Tromboembolizm:

Geçirilmiş venöz tromboemboli öyküsü, rölatif bir donörlük kontrendikasyonuudur. Oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavileri venöz tromboemboli riskini artırdıklarından, transplantasyondan en az 1 ay önce kesilmelidir.

h. Renovasküler Hastalık:

Fibromusküler displazi donör adaylarını % 2-4'ünde görülmektedir. Ciddi ve yaygın hastalığı olanlar donör olamazlar. Donörün yaşı da bu noktada önem kazanmaktadır. Elli yaş üzerindeki donörlerde sonuçlar genç donörlere göre daha iyi görülmektedir.

Aterosklerotik vasküler hastalık, donörlük için rölatif kontrendikasyondur. Eğer ASVH varsa, donör, normotansif, normal renal fonksiyonlarına sahip ve yalnızca tek taraflı hastalığı olmalıdır. Koroner ve periferik arter hastalığının kuvvetle muhtemel eşlik etmesi olasılığına karşı ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır.

i. İzole Hematüri:

Donör adaylarında izole hematüri, ince bazal membran nefropatisi ve IgA nefropatisi göstergesi olabileceği gibi, idrar yolu enfeksiyonu, malignite ve nefrolithiasise bağlı olabilir.

Donörler, bu hastalıklar açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. IgA nefropatisi ve ince bazal membran nefropatisi, donörlük için mutlak kontrendikasyonlardır. Bu nedenle, donör hazırlığı sırasında saptanan izole hematüri hallerinde, renal biyopsi yapılması gündeme gelmelidir.

j. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı:

30 yaş üstü hastalarda, ailesel otozomal dominant polikistik böbrek hastalığının ultrasonla saptanma sensitivitesi % 100'dür. 30 yaş altındaki şüpheli donörlere, genetik testler yada tomografi uygulanmalıdır.

k. Kardiyopulmoner Hastalıklar:

Kardiyak değerlendirme, aile öyküsü, özgeçmiş ve fizik muayene ile başlanarak, elektrokardiyogram, akciğer grafisi, egzersiz veya farmakolojik stres testleri, ekokardiyografi ile sürdürülür. Myokard disfonksiyonu ve koroner iskemisi olanların donörlüğü mümkün değildir. Donörlere, gerekirse, myokard perfüzyon sintigrafisi ve koroner anjiyografi uygulanmalı ve kardiyoloji onayı alınmalıdır.

Kronik akciğer hastalıkları donörlük için kontrendikasyondur. Öykü ve muayenede bulgular saptanırsa, pulmoner fonksiyon testleri, ekokardiyografi, ve uyku testleri uygulanabilir. Tüm donör adayları için, sigara içiminin transplantasyondan 4-8 hafta önce bırakılması zorunludur.

l. Donörlerde Yaşam Kalitesi:

Fiziksel ve psikososyal olarak, donörlerin yaşam kalitesinin normal popülasyona göre yüksek olduğuna dair veriler mevcuttur. İlk bir kaç ay halsizlik semptomları olsa da, 4. aydan itibaren sıklıkla ortadan kalkmaktadır. Transplantasyon sonrası pişmanlık duyanların oranı % 0-5 arasında bildirilmiştir.

2.3.3. Transplant Cerrahisi:

Donörden alınan böbrek genellikle retroperitoneal olarak iliak fossa'ya yerleştirilmektedir. Renal arter genellikle internal iliak artere ucuca anastomoz edilir. Çoklu renal arterlere yada alıcının iliak arterinde ateroskleroz olabilmesine göre, farklı teknikler de uygulanmaktadır. Renal ven ise, sıklıkla eksternal iliak vene uç yan olarak anastomoz edilir. Üreter ise, uzun bir submukozal tünel vasıtasıyla mesane içine implante edilir. İmmüsupresyon yara yeri iyileşmesinde gecikmeler yaratabilse de, renal transplant cerrahisi, neredeyse rutin bir prosedür haline gelmiştir.

2.3.4. Transplantasyon Sonrası Yaklaşım, Kısa ve Uzun Vadeli Sonuçlar:

Renal transplantasyon, son dönem kronik böbrek yetmezliği tedavisinde, diyaliz tedavilerine kıyasla, şüphesiz en etkin tedavi şeklidir. Özellikle son 20 yılda, renal transplant hastasına yaklaşımdaki gelişmeler, hem greft hem hasta sağkalımında belirgin başarılar sağlamıştır. Bu başarılarla bağlı olarak, alıcı havuzuna daha karmaşık ve daha yaşlı son dönem kronik böbrek yetmezliği hastaları da dahil edilmiştir.

Renal transplantasyonun başarısı, ancak uygun şartlarda ve başarılı şekilde gerçekleştirilmiş nakil sonrasında, renal transplant alıcılarının yakın ve uygun takibi, bu özel hasta grubuna yaklaşımın uzman ekiplerce gerçekleştirilmesi, ve her tür sorunlarının özel bir biçimde ele alınmasıyla gerçekleştirilebilir.

2.3.4.1. Transplantasyon Ameliyatı Sonrası Alıcıya Yaklaşım:

Özellikle nakil sonrası ilk 1 hafta içinde, greft fonksiyonlarının normal olması halinde, hem metabolik olarak ürenin uzaklaştırılması, hem de alıcının her anlamda kendini iyi hissetmesiyle karşılaşılır. Eğer greft fonksiyonunda herhangi bir nedene bağlı bir gecikme olursa, allogrefti korumak ve fonksiyonunu kazanmasını sağlamak için farklı tedaviler söz konusu olabilir. Bu nedenle, transplantasyon sonrası ilk hafta, hem hastanın hem de greftin sağkalımını etkileyebilecek cerrahi ve metabolik komplikasyonların değerlendirilmesi, immunosupresif tedavinin başlanması, diğer tedavilerin düzenlenmesi, ve hastanın greftini korumak için eğitimi üzerine yoğunlaşılacak çok önemli bir dönemdir (24).

Alıcının ilk değerlendirilmesi, operasyon sonrası başlar. İlk etapta, ameliyat sonrası hematolojik, pulmoner ve kardiyovasküler değerlendirmeler yapılır. Ameliyat sonrası, büyük miktarda kristaloid ve sıvı kullanımı olabileceğinden, eğer greft fonksiyonunda bir gecikme de söz konusuysa, hastanın pulmoner ödem açısından risk altında olduğu hatırlanmalıdır. Erken dönemde, greft böbreğin kan akımı açısından son derece hassas olması gözönünde bulundurulmalı, hipotansiyon yada hastanın bazal kan basıncına göre göreceli düşüşler normal salin infüzyonlarıyla hızla düzeltilmelidir. Renal doppler ultrasonografi ile böbrek kan akımı ayrıca değerlendirilebilir. Bu sayede, potansiyel cerrahi komplikasyonlar da değerlendirilebilir ve acil hallerde hasta tekrar-operasyona alınabilir. Bu dönemin cerrahi acilleri, kanama ve renal arter veya ven trombozu olarak sıralanabilir. Renal arter trombozu sıklıkla düzeltilebilir bir komplikasyonken, renal ven trombozunun tedavisi daha güçtür ve greftin cerrahi olarak çıkarılmasını gerektirebilir.

Canlıdan renal transplantasyon sonrasında, ameliyatta bir komplikasyon gelişmemişse, greftin hızla fonksiyon göstermesi beklenmektedir. Kadavradan nakillerde ise, post-operatif süreç çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Greftin iskemi süresi, organ

kalitesi ve donörün öldüğü şartlar başlıcalarıdır. Uzamış sıcak iskemi süresi (20 dakikadan fazla), uzamış soğuk iskemi süresi (24 saatten fazla), donör yaşının 50 ve üzerinde olması, donörün böbrek fonksiyonunu etkileyebilecek hipertansiyon yada travmatik beyin hasarı gibi bir problemi olması, alıcıda gecikmiş greft fonksiyonu ile sonuçlanabilmektedir. Gecikmiş greft fonksiyonu, transplantasyon sonrası ilk hafta içinde hastanın diyaliz ihtiyacı olması ve greftin birincil disfonksiyonu yada başlangıç fonksiyonu sonrası fonksiyonunda hızla azalma şeklinde tanımlanabilir. Histopatolojik değerlendirmede, gecikmiş greft fonksiyonu, akut tubuler nekroz ile çok benzer bulgular içerir. Gecikmiş greft fonksiyonu risk faktörleri değerlendirilerek diyaliz tedavisi uygulanabilir.

Çoğu zaman, idrar çıkışı greft fonksiyonu için iyi bir gösterge değildir, çünkü solüt klirensini yansıtmaz fakat renal kan akımının indirekt ve invazif olmayan bir göstergesi olarak üriner sistemde bir problem olmadığı konusunda fikir verir. Ek olarak, eğer hasta preemptifse, idrar çıkışının ne kadarının greft böbreğe ait olduğu saptanamaz. Hastanın idrar çıkışında ani bir düşüş olması halinde, şu sırayla bir yaklaşım önerilir: Üriner katetere serum fizyolojikle flushing yapılarak obstrüksiyona sebep olabilecek pıhtılar uzaklaştırılmaya çalışılır. Olası volüm depleasyonu için santral venöz basınç kontrolü yapılır, depleasyon varsa hızla düzeltilir. Eğer idrar çıkışında bunlara rağmen düzelme olmazsa, grefte hızla ultrason incelemesi yapılarak, olası üriner obstrüksiyon, vasküler komplikasyon ve perinefrik sıvı koleksiyonu olup olmadığı değerlendirilir. Erken ameliyat sonrası dönemde periferik koleksiyonlar başlıca, hematomlar, üreterosistik sızıntılara bağlı ürinomalar, ve lenfoid sıvı birikimine bağlı lenfoseller olabilir. Arteryal akımda bozulmaya yol açan yada grefte kompresyona sebep olan sıvı koleksiyonları gerekirse cerrahi olarak hızla uzaklaştırılmalı yada boşaltılmalıdır.

2.3.4.2. Rejeksiyon:

Serum kreatininde oluşabilecek akut ve belirgin yükselmeler, transplantasyon sonrası intervale bakılmaksızın allograft rejeksiyonu şüphesine sebep olmalıdır. Başlıca 4 çeşit rejeksiyondan söz edilebilir: Hiperakut rejeksiyon, akselere akut rejeksiyon, akut rejeksiyon ve kronik rejeksiyon. Transplantasyon sonrası erken dönemde yalnızca akut rejeksiyon çeşitleri görülmektedir (24).

a. Hiperakut Rejeksiyon:

Hiperakut rejeksiyon, transplantasyon sonrası dakikalar-saatler içinde gelişmektedir. HLA'ya karşı yada ABO kan grubuna karşı oluşmuş antikorlar başlıca bu tip rejeksiyonun sorumlusudur. Bu antikorlar endotelial hücrelere bağlanır, kompleman sistemini aktive eder ve koagülasyon kaskadını harekete geçirerek allograftın diffüz trombozuna sebep olurlar. Hiperakut rejeksiyon greftin kaybına neden olur, fakat günümüzde transplantasyon

hazırlığında ABO uyumu ve HLA cross-match uygulamaları ile önüne geçmek mümkündür. Hiperakut rejeksiyonda, greft ameliyathanede takıldığı an bile tromboze olabilir.

b. Akselere Akut Rejeksiyon:

Akselere akut rejeksiyon sıklıkla transplantasyon sonrası ilk 5 gün içerisinde ortaya çıkmaktadır. Genellikle antijene karşı sensitize olmuş alıcılarda, T ve/veya B lenfositlerin "hafıza" hücrelerinin aktivasyonu ile gerçekleşir. Bu hafıza hücrelerinin gelişme sebepleri, geçmiş kan transfüzyonları, önceki transplantasyon veya gebelik olabilir. Akselere akut rejeksiyona sebep olan presentisizasyon cross-match ile tespit edilemez, çünkü donör antijenine spesifik hafıza hücreleri düşük miktarda ve henüz aktive değildir. Buna karşın, transplantasyon sonrasında bu hafıza hücreleri hızla çoğalarak bu akselere

rejeksiyona neden olurlar. Histopatolojik olarak, akselere akut rejeksiyon, hem antikor ilişkili (hiperakut) hem de hücre-aracılıklı (akut) rejeksiyona benzer tubul ve kan damarlarını tutan yaygın bir görüntü ortaya çıkarmaktadır. Kompleman kaskadının bir elemanı olan C4d boyamalarıyla, peritubuler kapillerlerde humoral rejeksiyona dair boyanmalar saptanabilir. Tanı, rejeksiyonun ortaya çıkış süresi ve biyopsiye dayanarak konulur.

c. Akut Rejeksiyon:

Akut rejeksiyon, transplantasyondan sonraki 5. gün yada sonrasında görülmektedir. Nakil sonrası ilk 3 ay, en sık görüldüğü dönemken, 3. aydan sonra görülme sıklığı giderek azalma gösterir. Çoğu akut rejeksiyon atağı hücrenel olarak gerçekleşir ve humoral komponenti yoktur. Akut rejeksiyon, histopatolojik olarak tutulan segmentlerin yaygınlığına göre evrenmektedir. Hafif rejeksiyonlar tubulitle karakterizeyken, ciddi formlarda tubulit dışında hemen her zaman vasküler tutulum da gözlenir. Klasik rejeksiyon semptomları olan ateş yüksekliği, döküntüler, artralji, myalji ve allograft çevresinde ağrı, verilen immunsupresif tedavi nedeniyle, pek sık görülmez. Bu nedenle, tanı laboratuvar parametrelerin biyopsi ile doğrulanması ile konulur.

2.3.4.3. İmmunsupresif İlaçlar:

Modern immunsupresif tedaviler ile akut allograft rejeksiyon oranları % 15'in altına düşürülmüştür. Günümüzde, farklı immunsupresif ilaçlar, immun cevabın farklı aşamalarına etki etmektedirler. Bu sayede, immunsupresif ilaçların birlikte kullanımı ile, aditif ve hatta sinerjistik etkilerinden faydalanmak olasıdır ve yan etki olasılığı da azaltılabilmektedir.

a. Antikorlar:

Periferel T lenfositlere y6nelik olarak, T lenfosit y6zey antijenlerini hedef alan poliklonal ve monoklonal antikorlar, renal transplant immunsupresyonunda kullanılmaktadır. Bu sayede, allografta karşı immun cevabın başlamasına engel olunmaktadır. Genel kullanımda 2 adet poliklonal antikor preparatı mevcuttur: at antitimosit globulini (Atgam) ve tavşan antitimosit globulini (Thymoglobulin). Her ikisi de, bu hayvanların insan l6kositleriyle immunize edilmesi ile elde edilmektedir ve en sık yan etkileri alıcıda serum hastalığıdır (25).

OKT3 (Muromonab) kullanımdaki ilk monoklonal antikordur. İnsan T h6crelerinde CD3 kompleksini oluşturan proteinlerden birine karşı oluşmuş bir fare antikorudur. B antikorun CD3 kompleksine bağlanması sonucu, T h6cre inaktive edilir ve sinyal transf6zyonu engellenir. En belirgin OKT3 yan etkisi, başlangıçta T lenfositlerden dolaşıma sitokinlerin salınmasıdır. Bu sitokin salınımı sendromu ilk bir kaç doz uygulamasında olur ve ateş, kapiller sızıntı ve başağrısı, aseptik menenjit gibi n6rolojik semptomlara neden olur. Fareden elde edilmesi ve monoklonal olması nedeniyle, OKT3'e karşı alıcıda antikor oluşması kolay ve sıktır. Bu nedenle, ikinci kez kullanılmasının d6ř6n6ld6đ6 hallerde, hastada OKT3'e karşı antikor oluşup oluşmadığı test edilmelidir (26).

Monoklonal anti CD25 α antikorları, basiliximab (Simulect) ve daklizumab (Zenapax) aktive T lenfositlerden salınan Interl6kin-2 (IL-2)'nin α sub-6nitesine karşı gen m6hendisliğiyle oluşturulmuş insan monoklonal antikorlarıdır. IL-2 en 6nemli T lenfosit mitojenlerinden biridir. Anti-IL-2 antikorlar, dolaşımdaki T h6crelerini ortadan kaldırmaz, fakat onların 6oğalmalarını engeller. Yan etkileri azdır ve uzun yarı-6m6rleri nedeniyle uzun s6reli immunsupresyon sağlarlar.

b. Kalsinörin İnhibitörleri:

Kalsinörin inhibitörleri Siklosporin A ve Takrolimus'tur. Kimyasal olarak farklı olmalarına ve farklı intrasellüler proteinler üzerinden etki göstermelerine rağmen, her ikisi de sonuç immunsupresif etkilerini intrasellüler fosfataz kalsinörine bağlanarak gösterdikleri için aynı grupta ele alınırlar. Kalsinörin, regülatuar sitozolik proteinlerin fosfatlarına bağlanarak, bunların nükleusa translokasyonunu ve sitokin genlerin ekspresyonunu artırmalarını sağlar. Siklosporin A ve takrolimus kalsinörinin bu fonksiyonunu inhibe ederek, T hücre reseptörlerinden nükleusa olan sinyalleri engeller ve T lenfosit aktivasyonunu durdururlar. Çeşitli yan etkileri vardır. Bunlar arasında, nefrotoksisite, nörotoksisite (nöbet, tremor, nadiren lökoensefalopati), diyabet, hipertansiyon, hirsutizm (siklosporin) ve alopesi (takrolimus) sayılabilir (27).

c. Target of Rapamycin (TOR) İnhibitörleri:

TOR inhibitörleri olan Rapamisin (Sirolimus) ve Everolimus, kimyasal olarak makrolid grubu antibiyotiklere benzer yapıya sahiptirler. Etkilerini intrasellüler bir protein olan TOR'a bağlanarak, T lenfositler ve kısmen B lenfositler üzerinde immunsupresyon yaparak gösterirler. TOR proteini, IL-2 ve diğer mitojenik reseptörlerin yapımında düzenleyici rol oynayan bir regülatuar kinaz olup, aktive hücrelerin hücre siklusuna katılmasını sağlar. TOR inhibitörleri ise, G1'den S fazına geçişi engelleyerek, bu hücrelerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu engellerler. Bu sınıftaki immunsupresiflerin yan etkileri arasında, bozulan fibroblast proliferasyonuna bağlı gecikmiş yara iyileşmesi, lenfösel, hiperlipidemi, hematolojik anormallikler ve trombositopeni sayılabilir. Kalsinörin inhiitörlerinden farklı olarak nefrotoksik etkileri saptanmadığı için, kalsinörin inhibitörlerinin yan etkileri ortaya çıkarsa, iyi birer alternatif olarak değerlendirilebilirler.

d. Mikofenolat Mofetil:

Mikofenolat mofetil (MMF) renal transplantasyonda antiproliferatif ajan olarak Azatiyoprin'in yerini almış durumdadır. MMF'nin aktif metaboliti olan Mikofenolat, guanin nükleotidlerinin sentezinde hız kısıtlayan önemli bir enzim olan "inozin monofosfat dehidrogenaz" (IMPDH) enzimini inhibe ederek etki gösterir. MMF, T lenfositlerin guanin sentezini engeller ve T lenfosit proliferasyonunu DNA sentezi üzerinden durdurur. MMF'in en sık görülen yan etkileri, hematolojik (en sık lökopeni), ve gastrointestinal (en sık diare)dir.

e. Kortikosteroidler:

Kortikosteroidlerin çok yaygın ve farklı etkileri vardır, çünkü memeli hücrelerinin çoğunun sitozolünde glukokortikoid reseptörleri bulunmaktadır. Kortikosteroidlerin antijen sunan hücrelerin (dendritik hücreler, makrofajlar...vb) ve T lenfositlerin sitokin yapımını direkt olarak inhibe ederek immunsupresyon sağlamaktır. Kortikosteroidler, ayrıca hem immun hücrelerin migrasyonunu direkt olarak engelleyerek, hem de immun hücre göçünü sağlayan kemokinlerin yapımına engel olarak daha genel bir anti-enflamatuar etki de gösterirler.

2.3.4.4. Immunsupresif İlaç Seçimi:

Günümüzde, başlangıç immunsupresif tedavi elimizde bulunan alternatiflerin çoğalmasıyla birlikte, transplantasyon merkezlerinde farklılıklar göstermektedir. Çoğu merkez, peri-operatif dönemde, bir monoklonal yada poliklonal antikor rejimi ile, alıcılara "indüksiyon tedavisi" vermektedir. Yan etkilerinin görece azlığı nedeniyle, en sık olarak Anti-CD25 α (basiliximab ve daclizumab) tercih edilmekte, ve bu indüksiyon tedavisiyle akut rejeksiyon oranlarında belirgin bir düşüş sağlanmaktadır. Timoglobulin ve Atgam gibi

T-lenfositlere karşı antikor kullanımı ise, genellikle yüksek rejeksiyon riski olan hastalara saklanmaktadır. Yüksek riskli hastalar olarak; yüksek panel reaktif antikor (PRA) yüzdesi olan alıcılar, daha önce renal transplantasyon yapılmış hastalar, daha önce transplantasyondan sonraki ilk yıl içinde rejeksiyon gelişmiş olan hastalar ve eş zamanlı böbrek-pankreas transplantasyonu yapılan hastalar sayılabilir. Ek olarak, bu poliklonal antikorların kullanımı, gecikmiş greft fonksiyonu olan alıcılarda bir kalsinörün inhibitörü kullanmadan önce böbrek fonksiyonunda düzelmeye katkıda da bulunabilmektedir. İndüksiyon tedavisinin uzun dönem greft sağkalımına etkisi ise tartışmalıdır.

“Bazal immunsupresyon” terimi, terapötik rejimin temelini oluşturan primer koruyucu immunsupresif tedaviler olarak tanımlanabilir. Günümüzde tercih edilen 2 seçenekten söz edilebilir. En yaygın kullanılan, Tacrolimus yada Siklosporin A’nın içinde yer aldığı kalsinörün inhibitörü temelli immunsupresif rejimdir. Bu tedaviler, geleneksel dozlarda ve 12 saatlik ilaç düzeyi ölçümleri ile başlanmaktadır. Kalsinörün inhibitörleri, MMF ve kortikosteroidlerle kombine edilirler. Bu rejimle, transplantasyon sonrası ilk yıl içerisinde %15-20’lik akut rejeksiyon oranları sağlanmaktadır. Bir diğer seçenek, TOR – inhibitörü bazlı immunsupresyondur ki, bu rejimde, Sirolimus yada Everolimus, düşük doz kalsinörün inhibitörleri ve prednizolon ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Kalsinörün inhibitör dozunun düşürülmesinin, TOR inhibitörlerinin potent immunsupresif özellikleri sayesinde, akut rejeksiyon riskinde yükselme olmaksızın nefrotoksisite riskini düşürdüğü düşünülmektedir. Son zamanlardaki çalışmalar, TOR-inhibitör bazlı tedavilerin, akut rejeksiyondan korunmada, kalsinörün inhibitör bazlı tedavilere göre üstünlüğünü göstermektedir.

İmmunsupresif rejim seçimi, her bir hastanın profili, olası yan etkiler değerlendirilerek de yapılabilir. Örneğin, gecikmiş yara iyileşmesi riski olan hastalarda, TOR inhibitör bazlı tedavi ilk planda düşünülmezken, tip 2 diyabet açısından yüksek riskli

grupta olan alıcılar için Kalsinörin inhibitörleri tercih edilmez. Siklosporine bağlı hirsutizm, kadın alıcılar için bir diğer tercih edilmeme nedeni olabilir (27).

Nadir istisnalar dışında, hemen tüm renal transplant alıcıları, allograftını korumak için ömür boyu immunsupresif tedavi almak zorundadırlar. İlaç dozları ve kan düzeyleri, erken dönemde akut rejeksiyonu önlemek amacıyla yüksek tutulurken, ilk yıl içerisinde, başlangıç dozlar düşürülerek, idame tedavi dozları uygulanmaktadır. Bu noktada, her merkez, kendi tecrübeleri ışığında tedavilerini belirlemektedir.

2.3.4.5. Akut Rejeksiyon Tedavisi:

Günümüzde, akut rejeksiyon ataklarının yaklaşık % 95'i, mevcut immunsupresif ajanlar sayesinde geri döndürülebilmektedir. Akut rejeksiyonun histopatolojik olarak hafif formları için, genellikle 3 günlük intravenöz “pulse” metil prednizolon tedavisi uygulanmaktadır. Metilprednizolona yanıt vermeyen daha şiddetli akut rejeksiyonlarda ise, hastalara, OKT3 yada diğer poliklonal antikor tedavileri uygulanması önerilmektedir. Akselere akut rejeksiyonun tedaviye cevabı daha azdır. Bu durumda, grefti kurtarmak için ve donör-spesifik antikorları uzaklaştırmak için plazmaferez, IV immunglobulin uygulaması ve yüksek doz immunsupresif tedavi kombinasyonu stratejisi tercih edilebilir.

Hiperakut rejeksiyon ise, geriye dönüşümsüzdür ve nekroza giden greftin sistemik komplikasyonlara neden olmasını önlemek için greft nefrektomi hızla gerçekleştirilmelidir(28).

2.3.4.6. Enfeksiyon Profilaksisi:

a. Bakteriyel Profilaksi:

Sülfonamid grubu ilaçlara karşı allerjisi olmayan alıcılara, transplantasyon sonrası pnömosistis karini pnömonisi, idrar yolu ve sinus enfeksiyonu profilaksisi amacıyla günlük

tek doz Trimetoprim+Sulfometoksazol tedavisi, 6 – 12 ay süreyle verilmektedir. Allerjisi olan gruba ise Dapson yada aylık inhale Pentamidin verilmektedir.

b. Fungal Proflaksi:

Oral yada özafageal kandidiyazisin önlenmesi amacıyla Nistatin içeren gargaraların transplantasyon sonrası kullanımı uygundur. Bu tedavi, Prednizon dozajı 10 mg/gün'e düşürülene kadar sürdürülebilir.

c. Viral Proflaksi:

Viral proflakside, hastanın geçmiş viral maruziyeti gözönünde bulundurulmalıdır. Sitomegalovirus (CMV) antikoru pozitif olan donörden böbrek alan CMV negatif alıcılar, CMV enfeksiyonu açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Valgansiklovir, bu alıcılarda CMV enfeksiyonunu önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Valgansiklovir dozu, renal klirens göre ayarlanır ve transplant sonrası 3. ayda kesilebilir. Eğer hem donör, hem de alıcı CMV antikoru negatifse, herpes simpleks virus(HSV) enfeksiyonu proflaksisi amacıyla Asiklovir kullanılmalıdır. Valgansiklovir kullanan hastalarda, ayrıca Asiklovir tedavisine gerek yoktur. Antiviral tedavilerin yüksek maliyeti nedeniyle, viral enfeksiyonlar açısından belirli aralıklarla CMV antijenemisi bakılarak gözetim stratejisi uygulayan ve antijenemi tespiti halinde tedavi uygulayan merkezler de mevcuttur.

2.3.5. Taburculuk Sonrası Renal Transplant Hastasına Yaklaşım:

Taburculuk sonrası alıcıya yaklaşım, özellikle ilk 6 ay içerisinde hastalar, akut rejeksiyon, geç cerrahi komplikasyonlar, enfeksiyon, immunsupresif tedavi ve transplantasyona bağlı durumlar açısından hastanın takibi üzerine kuruludur.

2.3.5.1. Takip Sıklığı:

Taburculuk sonrası takipler, hastaya ve merkezin takip stratejisine göre farklılıklar gösterir. Genelde tercih edilen, ilk 2 hafta için hastanın laboratuvar ve fizik muayene ile takibinin haftada 2 kez olarak başlaması, sonraki 6 hafta için haftada 1 yapılması ve 6. aya kadar 2 haftada 1 kontrollere gelmesidir. Bu şekilde bir takvim, hastada gelişebilecek olası bir kreatinin yüksekliği, akut rejeksiyon yada enfeksiyonun gözden kaçmasına engel olmaktadır. Ek olarak, sık takiple, hipertansiyon, hiperlipidemi, hematolojik anormallikler, kemik hastalıkları, elektrolit ve mineral bozuklukları da takip altında olmaktadır.

2.3.5.2. Serum Kreatinin Düzeylerinde Akut Yükselme:

İlk 6 aylık süreçte, serum kreatinin yüksekliğinin ayırıcı tanısı geniş bir yelpaze içerir. Alıcı, volüm kaybı, kalsinörin inhibitör toksisitesi ve üriner yolda obstrüksiyon gibi geriye döndürülebilir sebepler açısından hızla değerlendirilmelidir. Eğer, bu durumlar sözkonusu değilse allograft böbrek biyopsisi endikasyonu ortaya çıkar. Bu nedenle, klinik değerlendirmede, iyi bir öykü alınması, tedavi uyumunun sorgulanması ve fizik muayene esastır. Rutin laboratuvar testlerine ek olarak, kalsinörin inhibitör toksisitesi açısından, hastanın Takrolimus ve Siklosporin A düzeylerine bakılmalıdır. Siklosporin A ve Takrolimus'un, özellikle lipid düşürücü ilaçlarla birlikte kullanılıyorsa, rabdomyolize sebep olabileceği hatırd tutulmalı ve hastanın serum kreatin kinaz değerleri ölçülmelidir.

Son olarak, transplant böbreğe ultrason uygulaması yapılarak, üriner yol obstrüksiyonu yada böbreğe baskı yapabilecek sıvı koleksiyonu olup olmadığı hızla kontrol edilmelidir.

a. Volüm Kaybı:

Transplant böbrek, hem kalsinörin inhibitörlerinin afferent atreyoller üzerindeki etkisi, hem de innervasyonunun olmaması nedeniyle, volüm düzenlemesinde defektiftir. Alıcılara, günlük en az 2 L sıvı alması önerilmelidir. Belirgin sıvı kaybına neden olabilen diare gibi gastrointestinal kayıplar ve oral sıvı alımına engel olan bulantı ve kusma gibi semptomlar, alıcılarda hızla volüm kaybına neden olabilecekleri için, intravenöz sıvı replasmanı gerekebilmektedir.

b. Kalsinörin İnhibitör Toksisitesi:

Kalsinörin inhibitörleri(KNİ), glomerüllerin afferent arteriollerinde vazokonstrüksiyona sebep olurlar. Bu, prerenal bir duruma eğilim oluşturur ve serum kreatininde yükselmeye sonuçlanabilir. Serum kalsinörin inhibitörü düzeylerinde hastanın olağan değerlerine göre yükselme olması yada toksik düzeylerde saptanması da alıcının kreatinin düzeylerini yükseltebilir. Ek olarak, hastanın kalsinörin inhibitörü düzeyleri normal bile olsa, hastanın volüm kaybı varsa, yine serum kreatinin düzeylerinde dramatik bir artışla karşılaşılabilir. Kalsinörin inhibitörü düzeyi yüksekliğinin bir diğer laboratuvar bulgusu hiperkalemi olup, hem kreatinin, hem potasyum değerleri, ilaç düzeylerinin düzenlenmesi ile hızla düzeltilebilir.

Nadiren, KNİ alıcılarda hemolitik üremik sendrom benzeri mikroanjiopatiye neden olabilmektedir. Bu durum kreatinin yüksekliği ve trombositopeni ile kendini göstermektedir. Söz konusu tablo, KNİ serum düzeyinden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Eğer böyle bir mikroanjiopati şüphesi varsa, yine glomerüllerde mikroanjiopatik lezyonlara yol açabilen bir diğer durum olan akut hümorale rejeksiyonun ekarte edilmesi için mutlaka renal biyopsi planlanmalıdır. KNİ'ne bağlı mikroanjiopatide, renal biyopside glomerüllerin kapiller yataklarında tipik tromboz görüntüsü saptanırken,

humoral rejeksiyonda peritubuler kapillerlerde lökositlerin marjinasyonu gözlenmektedir. KNİ mikroanjiopatisinin tedavisini, ilacın kesilmesi ve plazmaferez uygulaması oluşturmaktadır.

c. Üriner Yol Obstrüksiyonu ve Perinefrik Sıvı Koleksiyonları:

Büyük bir prostat bezi yada uzun süredir kullanılmamaya bağlı mesane disfonksiyonu gibi mesane çıkışında obstrüksiyona neden olabilen durumlar serum kreatinin düzeylerinde artışla kendini gösterebilir. Düzeltilebilir olan bu sebepler, süratle kontrol edilmelidir. Böbrek çevresindeki sıvı koleksiyonları, kanama, ürinoma yada lenfösel nedeniyle olabilir. Ürinomalar, sıklıkla, üreterosistik bileşkedeki idrar sızıntısı nedeniyle olmaktadır. Lenfösellerin nedeni iliak damarları saran lenfatik damarların kesilmesi nedeniyle retroperitoneal alanda greft etrafında lenf sıvısı birikimidir. Her iki durumun da benzer ultrasonografik ve radyolojik görüntüleri nedeniyle, mevcut sıvıdan örnek alınarak ayırd edilmeleri mümkündür. Sıvının hızla boşaltılması esastır, çünkü sözkonusu koleksiyonlar hem greft ve üreterine baskı yaparak böbrek fonksiyonunun bozulmasına yol açar, hem de idrar sızıntısı üre, kreatinin ve diğer atılan zararlı solütlerin reabsorpsiyonuyla sonuçlanabilir. Ürinoma, bir üreteral kateter yada stent yerleştirilmesini gerektirebilir yada üreterosistik anastomozun cerrahi tamiri yapılabilir. Büyük lenföseller için de cerrahi uygulamaya gidilebilir. Nadiren, iliak vene kompresyon olursa, aynı taraftaki alt ekstremitede venöz staz ve derin ven trombozu da görülebilmektedir.

d. Rabdomyoliz:

Transplant alıcılarında statinlere bağlı rabdomyoliz riski normal popülasyona göre daha yüksektir. Çünkü hem daha yüksek doz statin ihtiyacı vardır, hem de KNİ tedavisi ile etkileşmektedirler.

e. Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç Kullanımı:

Transplant alıcıları, hekimleri önermedikçe asetaminofen dışında ağrı kesici kullanmamalıdır. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), prostoglandin sentez inhibisyonu ve afferent arteriyollerde vazokonstrüksiyon yapıcı etkileriyle akut böbrek yetmezliğini sebep olabilmektedirler. NSAİİ ve trimetoprim-sulfometoksazolün birlikte kullanımı da akut interstisyel nefrit sebeplerindedir.

2.3.5.3. Enfeksiyon:

Renal transplantasyon alıcıları immunsupresif tedavi nedeniyle enfeksiyona daha yatkın bir gruptur. Enfeksiyonun tipi, immunsupresif tedavinin yoğunluğu ve transplantasyondan sonra geçen süreyle bağlantılıdır. Erken post-transplant dönemde, cerrahi prosedüre bağlı enfeksiyonlar (yara yeri enfeksiyonu) ve hastane kökenli enfeksiyonlar (pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, clostridium difficile ilişkili diyare) başı çekmektedir. Viral ve fungal enfeksiyonlar, genellikle 2.-6. post-transplant aylarda artış eğilimindedirler. En sık viral etyolojik ajanlar, Herpes virusler, özellikle de CMV ve Epstein-Barr virüs(EBV)'dir. Hepatit B ve C'nin rekürrensi de transplant sonrası 6-12. aylar arasında daha sık görülmelidir. Kandida, en sık görülen fungal etkindir. En sık oral yada özafageal kandidiyazis şeklinde ortaya çıkar. Öte, yandan daha az görülen iki etken Aspergilloz ve Histoplazmoz olup, geçmiş yada yeni maruziyete bağlı ortaya çıkarlar. Transplantasyon sonrası ilk yıl içinde diğer sık gözlenen enfeksiyonlar; Pnömosistis carini, Toksoplazmoz, tüberküloz, kriptokokal ve listeryoz menenjitleridir. TMP-SMX profilaksisi sayesinde, PCP ve Toxoplazmoz sıklığı belirgin oranda azaltılabilmektedir.

2.3.5.4. Hipertansiyon Yaklaşımı:

Renal transplant alıcılarının çoğunda hipertansiyon bulunmaktadır. Bunun sebebi, hem SDBY'ne sebep olan primer hastalıkları, hem de KNİ'nin nefronun sodyum tutulumu ve vazomotor tonus üzerindeki etkileridir. Bu hasta grubunda, kan basıncı kontrolü, yalnızca kardiyovasküler hadiseleri azaltmak için değil, aynı zamanda greft sağkalımını uzatmak için mutlak gereklidir. Kan basıncı kontrolü ile greft sağkalımı arasında açık bir ilişki mevcuttur.

Genel popülasyonda esansiyel hipertansiyon için kullanılan rehberler, renal transplant hastaları için de geçerlidir. Fakat, bir kaç önemli nokta gözden kaçmamalıdır. KNİ düzeylerini yükseltebilmeleri nedeniyle non-dihidropridin kalsiyum kanal bloker ilaçlar olan Verapamil ve Diltiazem'den uzak durulmalıdır. Tersine, dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokerler olan amlodipin, felodipin ve isradipin etkin ve güvenli olarak kullanılabilir. Son yıllardaki veriler, anjiotensin-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ve anjiotensin II(ATII) reseptör bloker grubu ilaçların etkili ve güvenilirliği konusunda olumlu sonuçlar sunmaktadır.

2.3.5.5. Hiperlipidemi Yaklaşımı:

Hiperlipidemi, transplantasyon sonrası sık görülen bir sorundur. En sık, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) yüksekliği görülmektedir. Özellikle TOR inhibitörleri kullanımı ve steroidler, hiperlipidemiye neden olabilmektedir. Sirolimus kullanan hastalarda, çok yüksek trigliserid değerlerine rastlanabilmektedir. Ek olarak, KNİ tedavisi de hiperkolesterolemiyle ilişkili olabilir. Transplant alıcıları, kardiyovasküler riskli grupta yer aldıkları kabul edilerek, yüksek riskli hiperlipidemik grup gibi tedavi edilmeli ve LDL düzeyleri <100 mg/dL'nin altına çekilmelidir. Hipolipidemik ajan olarak statinler kullanılabilir. Eğer, hedef kolesterol değerlere ulaşılamazsa, niasin ve safra asid reçineleri

(kolesevelam hidroklorid) tedaviye eklenebilir. Gemfibrozil dışındaki fibrinik asit derivelerinden yüksek miyozit ve rabdomyoliz riskleri nedeniyle uzak durulmalıdır. Özellikle KNİ kullanan hastalarda, gemfibrozil ve statin tedavisi verilirken, rabdomyoliz konusunda son derece dikkatli olunmalıdır.

2.3.5.6. Hematolojik Problemler:

Transplant alıcılarında, lökopeni nadir olmayan sorunlardan biridir. Ayırıcı tanısında, kullanılan ilaçlardan immunsupresif (MMF, azatiyoprin, sirolimus ve evarolimus), antiviral (valgansiklovir) ajanlar, viral enfeksiyonlar, özellikle CMV akla gelmelidir. Lökopeni, genellikle, ilaç dozajının düşürülmesine iyi yanıt verir. Mutlak nütropeni halinde, sepsis riski nedeniyle koloni-stimüle edici faktörler kullanılmalıdır.

Anemi, renal transplant alıcılarında en sık rejeksiyon ile gelişir. Fakat, kreatinin düzeyine göre beklenenden düşük hematokrit değerleri de görülebilir. Değerlendirmede, demir depoları öncelikli olarak bakılmalıdır. Cerrahi kan kaybı ve greftin eritropoietin üretimine bağlı demir depolanmasının hızlı artışı ile de anemi görülebilir. Eğer demir depoları yeterliyse, Parvovirus B19 gibi viral enfeksiyonlara bağlı eritrosit displazisi, ACE inhibitörü ve AT II bloker kullanımı akla gelmelidir.

Post-transplant eritrositoz renal transplant alıplarının % 10- 20'sinde rastlanan bir sorundur. Etyoloji açık olmamakla birlikte, artmış eritropoietin üretimi başlıca sorumlu olarak görülmektedir. Eğer hematokrit yüzdesi %50'nin üzerine çıkarsa, artmış kan viskozitesi serebrovasküler olay riskini artırabileceği için, flebotomi yapılması önerilmektedir. Öte yandan, post-transplant eritrositoz, AT II bloker ve ACE inhibitörü tedavilerine hızla yanıt vermektedir ve hematokriti düşürmek amacıyla kullanılabilirler. Buradaki mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

2.3.5.7. Kalsiyum ve Fosfor Bozuklukları:

Transplantasyon yapılan SDKBY hastalarının çoğunda sekonder hiperparatiroidizm mevcuttur. Yüksek paratiroid hormon düzeyleri nedeniyle, transplantasyon sonrası fosfat kaybı ve artmış kalsiyum tutulumu görülmektedir. Bu nedenle, hipofosfatemi, nakil sonrası sık görülen ve uygun şekilde replase edilmesi gereken bir sorundur. Serum fosfor düzeyleri 2 mg/dL'nin üzerine çıkarılmalıdır. Hiperkalsemi, genellikle hafif düzeydedir ve sekonder hiperparatiroidizm spontan olarak genellikle düzelmektedir. Buna karşın, olası bir paratiroid adenomuna karşı, persistan hiperkalsemisi olan hastalarda dikkatli olmak gereklidir.

2.3.5.8. Gut:

Gut sıklığı, alıcılarda kimi kaynaklara göre % 10'u bulmaktadır ve transplantasyon sonrası herhangi bir dönemde görülebilir. Greft böbrekte ürik asid klirensi daha düşük olduğundan, hiperürisemi prevalansı da daha yüksektir ve bunun KNI'nin proksimal tubulden ürik asid sekresyonunu azaltmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, hastaların bir kısmının kullandığı diüretiklere bağlı gelişebilen volüm eksikliği de proksimal tubul ürik asid reabsorbsiyonunda artışa neden olabilmektedir. Gut'un transplant hastalarındaki semptomları normal popülasyondan çok farklı değildir. Kesin tanı, artrosentez ile konulur. Akut gut atakları, kullanılmakta olan steroid dozlarını artırarak yada kolşisin ile tedavi edilmektedir. Kısa dönem kolşisin kullanımı bu hastalarda güvenli ve etkindir. Uzun dönem kullanımda ise, özellikle siklosporin kullanan alıcılarda, artmış miyopati riski vardır. NSAİİ'lerden nefrotoksik etkileri nedeniyle uzak durulmalıdır. Kronik gutta, böbrek fonksiyonuna göre doz ayarlaması yapılarak Allopurinol kullanılabilir. Azatiyoprin kullanan hastalarda, Allopurinol son derece dikkatli kullanılmalıdır, çünkü Azatiyoprin'in metabolizmasını engellemektedir. Zorunlu hallerde bu hastalarda, Azatiyopirin dozu %20'ye düşürülmelidir. Aksi halde kemik iliği

supresyonu ve hepatotoksisite görülme olasılığı yüksektir. Aksine, Allopurinol MMF'le birlikte güvenle kullanılabilir. Ürikozürük tedavilerin transplant hastalarında kullanımda yeri yoktur, çünkü urat taşı oluşumunu artırırılar.

2.3.6. Transplant Alıcılarına Uzun Dönem Yaklaşım:

İlk yılın sonuna dek, takipleri aylık periyodlara indirgenen hastalar, 1. yıldan sonra klinik durumu çok yakın takip gerektirmiyorsa, 3 ayda 1 kez kontrole çağrılmalıdır. İlk yıldan sonra, akut allograft rejeksiyonu son derece nadir görülen bir durumdur ve hemen her zaman ilaç kullanımında uyumsuzluk hallerinde görülür. İlk yılın sonrasında greft kaybı nedenleri başlıca; fonksiyone grefte sahip hastanın ölümü, kronik rejeksiyon, ve primer hastalığın rekürrensidir. Bu nedenle, uzun dönem takipte, başlıca; kronik allograft disfonksiyonu, rekürren böbrek hastalığı ve immunsupresif tedavinin kemik hastalığı ve kanser gibi uzun dönem komplikasyonları ön planda tutulmaktadır (29).

2.3.6.1. Kronik Allograft Nefropati:

Kronik allograft nefropatisi (KAN), bir diğer ismiyle kronik rejeksiyon, greft kaybına en çok sebep olan tablodur. Klinik olarak, KAN, böbrek fonksiyonunda, sıklıkla proteinürinin eşlik ettiği yavaş fakat ilerleyici bir azalma ile görülür. Histopatolojik olarak, interstisyel fibrozis, tubuler bozulmalar, glomeruloskleroz, ve arteryal lümeninde daralmaya neden olan konsantrik intimal kalınlaşmayla karakterize bir vaskülit görülmektedir. Parankimde, sıklıkla mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur. Bazı hastalarda, ayrıca transplant glomerulopati de görülebilmekte, buradaki histopatolojik görüntü ise, glomerüler kapiller duvarda çift kontür görünümü oluşturacak şekilde kalınlaşma ile karakterizedir. KAN için immunolojik risk faktörleri olarak; HLA mismatch, geçirilmiş akut rejeksiyon ve suboptimal immunsupresyon sayılabilir. KAN için önemli bir ayırıcı

tanı olarak kalsinörin inhibitör toksisitesi mutlaka akılda tutulmalıdır. Eğer biyopside, kalsinörin inhibitör toksisitesinin klasik bulgusu olan “striped fibrozis” saptanırsa, ilacın başka gruptan bir immunsupresifle değiştirilmesi, greft böbrek için fayda sağlayabilmektedir. Kronik rejeksiyon için spesifik bir tedavi olmasa da, kan basıncının ve lipidlerin sıkı kontrolü ile ilerlemeyi yavaşlatmak mümkün olabilir.

2.3.6.2. BK Virüs Nefropatisi:

BK virus, poliomavirus ailesinde yer almakta olup, greft kaybının önemli nedenlerinden biridir. Diğer poliomaviruslerden farklı olarak, JC virüs ve BK virüs patolojisi, yalnızca üriner sistemde gelişmektedir. BK viruse bağlı en sık nefropati ve üreteral stenoz görülmekteyse de, ürotelyal karsinoma ve vaskülopati vakaları da bildirilmiştir. BK virüs nefropatisi, primer enfeksiyonla da, latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile de ortaya çıkabilmektedir. Transplantasyon sonrası ilk aylarda nadiren görülsa de, 1. yıldan sonra sıklığı artmaktadır. BK virüs nefropatisi prevalansı her geçen yıl artmaktadır. Prevalans artışı, daha güçlü immunsupresif tedaviler, etkenin daha iyi bilinmesi ve tanı yöntemlerindeki gelişmeye bağlı da olabilir.

BK virüs nefropatisinde, tıpkı rejeksiyon sürecindeki gibi bir kreatinin artışı görülür. Biyopsi bulgusu olarak ise, yamalı tarzda interstisyel infiltratlar görülmektedir ve bu da akut rejeksiyonla uyumludur. Akut rejeksiyon ile BK virüs nefropati ayrımı yapmak son derece önemlidir, çünkü, rejeksiyon tedavisi BK virüs nefropatisinin prognozunu kötüleştirebilmektedir. Eğer BK virüs nefropatisi varsa, idrar sitolojisinde decoy hücreleri görülür. Decoy hücreleri, malign transformasyona uğramış gibi görünen tubuler epitelyal hücrelerdir. Bazı asemptomatik hastalarda da idrarda virus görülebilse de, en duyarlı tanı yöntemi serumda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile vireminin ispatlanmasına dayanır. Böbrek biyopsi materyalinin BK-virüs ile çapraz reaksiyonveren Simian Virus 40’la

muamelesiyle tanı konulması, henüz deneysel aşamadır. Tedavinin temel taşı, immunsupresyonun düşürülmesidir. Başarılı tedavi erken tanı ile mümkündür. Leflunomid ve Sidofovir kullanımına dair umut verici gelişmeler bildirilmektedir.

2.3.6.3. Rekürren Böbrek Hastalığı:

Transplanttan sonraki ilk yılın ardından, rekürren böbrek hastalığı, greft kaybının en sık 3. nedeni olarak görülmektedir. Önemli bir nokta ise, rekürrens gelişme oranı ile rekürrense bağlı greft kaybının aynı anlama gelmediğinin vurgulanmasıdır. Bazı glomerulonefritlerde, örneğin fokal segmental glomerulosklerozda (FSGS) rekürrens oranları % 30-40 arasındayken, rekürrense bağlı greft kaybı, rekürrens gelişen hastaların % 60'ında görülmektedir. Glomerulonefritler içinde en sık rekürrens, mezengiokapiller glomerulonefritte görülmektedir.

2.3.6.4. Kanser:

Neoplazi, immunsupresif tedavinin uzun dönem komplikasyonlarının en önemlilerinden biridir. Genel popülasyonla kıyaslandığında, transplant alıcılarında cilt kanseri görülme riski yaklaşık 100 kat daha yüksektir. Bu kanserlerin çoğunluğu skuamöz hücreli karsinomlardır. Yine böbrek alıcılarında, cilt kanseri dışındaki malignitelerin gelişme riski normal popülasyondaki kişilere nazaran 3,5 kat daha yüksek saptanmıştır. Bunlar arasında, malign lenfoma (genellikle non-Hodgkin tipte) 7-10 kat artmış risk oranıyla başı çekmektedir. EBV'ye bağlı B-hücre proliferasyonu, renal transplant hastalarının yaklaşık %1'inde görülmekte olup, post-transplant proliferatif hastalık (PTLPD) olarak adlandırılmaktadır. PTLPD hastalarının yalnızca % 15'inde malign non-Hodgkin lenfoma gelişimi olmaktadır. Kalan kısmı, poliklonal benign proliferasyon veya

erken malign transformasyon olarak görülür ve genellikle immunsupresyonun azaltılmasına olumlu yanıt verirler.

Transplant hastalarında non- Hodgkin lenfoma genel popülasyondan farklı seyreder. Daha sık olarak allograftın kendisi de dahil olmak üzere ektranodal tutulum gösterir, daha agresif seyreder ve tedaviye yanıtı kötüdür.

Transplant hastalarında sık görülen diğer kanserler ise, Human Herpes Virüs 8 (HHV8)'e bağlı gelişen Kaposi sarkomu, genitoüriner maligniteler, özafageal karsinom, tiroid karsinomu, ve lenfoma dışı hematolojik malignitelerdir. Transplantasyon sonrası malignite gelişimi spesifik bir ajana bağlı gibi görünmemekle birlikte, hastaya verilen immunsupresif dozlarıyla bağlantılı olabilmektedir.

2.3.6.5. Kemik Hastalıkları:

Hem kadın hem erkek transplant alıcılarında, kemik dansite kaybı en önemli problemlerdendir. Bu sorun, başlıca kullanılan kortikosteroid tedavisine ve transplantasyon öncesi de zaten varolan kemik hastalıklarına bağlıdır. Transplant hastalarında kemik mineral bozuklukları, yüksek kemik döngüsü (osteoporoz) yada düşük kemik döngüsüne (adinamik kemik hastalığı) bağlı olabilmektedir. Alıcılar, transplantasyon sonrası 3. aydan itibaren başlanarak periyodik olarak taranmalı, kemik-mineral dansitometrisi ölçümleri uygulanmalıdır. Düşük kemik yoğunluğu ve yüksek kemik döngüsü olan hastalar (bu durum yüksek deokspiridinolin ve piridinolin değerleriyle gösterilebilir), antiresorptif ajanlar olan bifosfonatlardan fayda görmektedirler. Hiperkalsemi varlığı dışında, tüm renal transplant hastalarına oral kalsiyum ve yeterli miktarda D vitamini replasmanı önerilmektedir.

2.3.7. Transplant Alıcılarında Uzun Dönem Sonuçlar:

Günümüzde, eskiye nazaran daha etkin ve daha az toksik immunsupresif tedavilerin kullanıma girmesiyle, renal transplantasyonun uzun dönem sonuçları giderek iyileşmektedir. Hastanın, herhangi bir nedenle ölümünü dışarda tutarsak, kadavradan renal transplantasyonda greft sağkalımı yaklaşık 15 yıl, canlıdan transplantasyonda 20 yıl ve üzerinde beklentiler vardır. Uzun dönem greft sağkalımını olumsuz yönde etkileyen faktörler, başlıca ilk yıl içerisinde gelişen rejeksiyon atakları ve ilk yılın sonunda serum kreatinin düzeyinin 1,6 mg/dL'nin üzerinde olmasıdır. Ayrıca, takılan greftin kalitesi de belirleyicidir. Yaşlı ve hipertansif donörlerden alınan greftlerin sağkalım beklentisi daha düşüktür. Önemli bir başka nokta, HLA-mismatch olmasına rağmen bir canlıdan greft için beklenti, HLA-mismatch olmayan bir kadavradan grefte göre daha fazladır. Bu durum, greftin takıldığındaki durumunun ve kalitesinin greft sağkalımı üzerine etkisinin bir başka kanıtı olarak düşünülebilir.

Son 20 yıldaki büyük gelişmelere rağmen, greft sağkalımı için hala katedilmesi gereken yollar olduğu aşikardır. Bunlar arasında, transplantasyon için uygun organların bulunması için imkanların artırılması, kronik rejeksiyon ve immunsupresif yan etkilerin azaltılması ve hastaların kardiyovasküler hastalık ve enfeksiyonlar gibi önlenebilir hastalıklardan korunması sayılabilir (29,30).

3. GEREÇ ve YÖNTEM:

Çalışmamıza, 1999 – 2004 yılları arasında Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde böbrek nakli yapılan toplam 100 hasta dahil edildi. Hastalardan, 37'sini preemptif transplant yapılan hastalar oluşturmaktayken, 63 hasta transplantasyon öncesinde hemodiyaliz tedavisi görmekteydi. Preemptif olmayan hastaların hemodiyalize giriş süreleri 24 ± 18 aydı.

Transplantasyon hastalarının 51'inde primer böbrek hastalığı bilinmemekteydi. Transplantasyonların 82'si canlı vericiden gerçekleştirilirken, 18'i kadavradan gerçekleştirilmişti.

2 ayrı grup olarak değerlendirdiğimizde; preemptif renal transplantasyonların 36'sı canlı vericiden, 1'i kadavra donörden; preemptif olmayan hastaların 46'sı canlı donörden, 17'si kadaverik donörden sağlanan böbreklerle transplantasyon yapılmıştı.

Tüm hastalar transplantasyon sonrasındaki 5 yıllık dönem boyunca, yan etkiler, komplikasyonlar, eşlik eden hastalıklar, laboratuvar parametreleri, akut rejeksiyon epizodları, klinik semptomlar, greft ve hasta sağkalımı yönlerinden değerlendirilerek, preemptif (PE) renal transplant alıcıları ile preemptif olmayan (PEO) renal transplantasyon alıcılarının karşılaştırması yapıldı.

Her bir hasta ve donör için nakil öncesi ve sonrasına ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak kaydedildi. Kaydedilen parametreler arasında cinsiyet, böbrek nakli sırasındaki yaş, sigara kullanımı, nakil öncesi diyaliz süresi, donör çeşidi (kadavra veya canlı), akut rejeksiyon sayısı, vücut kitle indeksi, panel reaktif antikorları (PRA), HLA mismatch sayısı, sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyesi, C-reaktif protein seviyesi (CRP), lipid profili, açlık kan şekeri seviyesi, serum ürik asit vardı.

Ayrıca tüm hastaların aldığı immünosupresif rejimler ve pulse steroid dozları retrospektif olarak kaydedildi.

Böbrek nakli yapılmış hastalarının hepsi üçlü immümsüpresif ilaç protokolü ile tedavi edildi. Bu ilaçlar prednizolon, siklosporin A(CsA), azatiyopirin veya mikofenolat mofetil (MMF) idi. CsA, 8-10 mg/kg/gün p.o. ikiye bölünmüş dozla başlandı ve kan seviyesi 100-200 ng/mL olacak şekilde idame dozu ayarlandı (kan seviyesi ISE 900 makinası kullanılarak homojen enzim immunoassay sistemi ile ölçüldü). Azatiopirin 2-3 mg/kg/gün p.o dozunda başlandı ve lökosit sayısına göre dozu ayarlandı. MMF 1 gr/gün p.o ikiye bölünmüş doz şeklinde verildi. Prednizolon, 1-2 mg/kg/gün p.o. dozu ile başlandı. Altı ay sonunda idame dozu 10mg/gün olarak düzenlendi.

Klinik ve biyokimyasal parametrelerle şüphelenilen akut rejeksiyon epizodu, renal allograft biyopsi ile doğrulandı ve i.v. pulse metilprednizolon ile tedavi edildi.

Laboratuvar metodu olarak; serum kalsiyum ve fosfor seviyesi için kalorimetrik metod (Beckman Cx-7 autoanalyzer, Beckman Instruments Inc, Fullerton, CA, USA), CRP düzeyi, turbidimetrik latex aglütinasyon metodu ile ölçüldü (Biosystems, SA, Spain). Hemotokrit düzeyi, coulter STKS hücre analizörü ile ölçüldü. Serum total kolesterolü direkt kantitatif kalorimetrik ölçüm ile tayin edildi (Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH, Almanya). Bunun dışındaki parametreler standart laboratuvar teknikleriyle çalışıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS 11.0 for windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Veriler ortalama \pm SD veya yüzde olarak verildi. Allograft sağkalımı ve mortalite hızları Kaplan-Meier metoduyla analiz edildi. Hastalar preemtif olmalarına ve olmamalarına göre 2 gruba ayrıldıktan sonra (grup 1: PE renal transplant alıcıları, grup 2: PEO renal transplant alıcıları) gruplar arası farklılıklar independent samples t-test'i analiz

edildi. Greft kaybına neden olabilecek risk faktörleri multivariate analiz ile değerlendirildi.

P değeri < 0,05 olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR:

Çalışmaya toplam 100 renal transplant alıcısı randomize olarak dahil edildi. Hastaların 80'i erkek, 20'si kadındı. Hastalar, preemtif olup olmamalarına dayanarak 2 gruba ayrıldı: Grup 1; preemtif (PE) renal transplant alıcıları, Grup 2; preemtif olmayan (PEO) renal transplant alıcıları olarak ayrıldı.

Renal transplant alıcısının primer hastalıkları Tablo-1'de özetlenmiştir.

SDBY Etiyolojisi	n (Hasta sayısı) = (%)*
Bilinmeyen	51
Glomerülonefrit	27
Amiloidoz	3
Diyabet	3
Hipertansiyon	7
Vesikoureteral reflü hastalığı	3
Nefrolithiasis	2
Polikistik böbrek hastalığı	1
Pyelonefrit	3

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların son dönem kronik böbrek yetmezliği etyolojileri

*Toplam hasta sayısı 100 olduğu için, verilen sayılar aynı zamanda yüzdeleri de ifade etmektedir.

Hastaların her biri, renal transplantasyon sonrası 5 yıl boyunca greft ve hasta sağkalımı açısından takip edildi. Her 2 grupta yer alan hastalar, 5 yıl sonunda, karşılaştırılarak, renal transplantasyonun erken dönem greft ve hasta sağkalımı üzerine etkileri araştırıldı.

Her iki grubun demografik verileri Tablo 2’de özetlenmiştir.

	Grup 1 (n=37)	Grup 2 (n=63)
Yaş	34,02 ± 10,61	31,44 ± 10,41
Cinsiyet (%)	E: 33 (% 89,2) K: 4 (%10,8)	E: 47 (% 74,6) K: 16 (% 25,4)
Donör (%)	Canlı: 36 (% 97,3) Kadavra: 1 (% 2,7)	Canlı: 46 (%73) Kadavra: 17 (% 27)

PE, Preemptif; PEO, Preemptif Olmayan; E, Erkek; K, Kadın

Tablo 2 : Demografik Veriler

Hastaların tamamı Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi’nde standart renal transplantasyon hazırlık tetkiklerine tabi tutulmuş ve böbrek nakli öncesinde, Nefroloji ve Genel Cerrahi bölümleri dışında; Psikiyatri, Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz, Gastroenteroloji, Enfeksiyon hastalıkları ve Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümlerince, renal transplantasyon operasyonu açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmiş ve uygun görülen hastalara transplantasyon ameliyatı gerçekleştirilmiştir.

Donörle yapılan HLA doku karşılaştırmaları ve buna bağlı mismatch sayıları Tablo 3’tedir.

Hiç doku uyumu olmayan hastalar için renal transplantasyon, merkezimizde tercih edilmemektedir. (Toplam hasta sayısı 100 olduğu için, verilen sayılar aynı zamanda yüzdeleri de ifade etmektedir.)

	Grup 1	Grup 2	Toplam
0 Mismatch	0	0	0
1 Mismatch	4	0	4
2 Mismatch	10	2	12
3 Mismatch	23	32	55
4 Mismatch	0	18	18
5 Mismatch	0	11	11

Tablo 3: Doku Uyumsuzluğu (Mismatch) Oranları

Çalışmaya dahil edilen renal transplantasyon alıcılarının, geçirdiği akut rejeksiyon atakları kaydedilmiştir. Buna göre, ilk 5 yıl içerisinde, biyopsi ile ispatlanmış akut rejeksiyon atağı geçiren hasta sayısı 40'tır. Kalan 60 hastada, akut rejeksiyona rastlanmamıştır. Söz konusu 40 hastadan, 23'ü 1, 12'si 2, 5'i ise 3 biyopsi ile ispatlanmış akut rejeksiyon atağı geçirmiştir. Grup 1 hastalardan 12'sinde (%32), Grup 2 hastaların 28'inde (%44) akut rejeksiyon atağı saptandı ($p=0,07$).

100 hastadan; 12'sinde ürinoma, lenfosit, hematoma saptanmıştır. 24 hastada, hospitalizasyon gerektirecek enfeksiyon saptanmıştır. 74 hastada, hipertansiyon, en az 2 farklı ölçüm ile saptanmış ve tedavisine başlanmıştır. 22 hastada eritrositoz olarak, hiçbir hastada hematolojik bozukluk olarak anemi ve lökopeni görülmemiştir. 7 hastada, kemik mineral dansitometrisiyle gösterilmiş osteopeni ve/veya osteoporoz saptanmıştır. 4 hastanın renal allograft biyopsisinde, kronik allograft nefropatisi (KAN) gösterilmiştir. 3

hastada gut atağı saptanmıştır. 1 yıllık takip boyunca, hastalardan hiçbirinde malignite saptanmamıştır. Bulgular, Tablo 4’te, her 2 grup için ayrı ayrı özetlenmiştir.

	Grup 1 (n=37)	Grup 2 (n=63)	Toplam (n=100)
Sıvı Koleksiyonu	3 (% 8,1)	9 (14,3)	12 (% 12)
Enfeksiyon	4 (% 10,8)	20 (% 31,7)	24 (% 24)
Hipertansiyon	25 (% 67,6)	54 (% 85,4)	79 (% 79)
Eritrositoz	7 (% 18,9)	15 (% 23,8)	22 (% 22)
KAN	0	4 (%6,3)	4 (% 4)
Osteopeni/OP	5 (% 13,5)	2 (% 3,2)	7 (% 7)
Gut Atağı	1 (% 2,7)	3 (% 3,2)	4 (% 4)
Kanser	0	0	0

KAN, Kronik allograft nefropati; OP, Osteoporoz

Tablo 4: Komplikasyonlar

Her 2 gruptaki hastaları 5 yıllık takipleri süresince ortaya çıkan komplikasyonları, klinik ve laboratuvar bulguları, greft ve hasta sağkalımı metaanalizle incelenmiştir.

Grup 1 hastalarından 3’ünde (% 8,1) greft kaybı, 1’inde (% 2,7) mortalite saptandı. Grup 2’deki hastaların 5’inde (% 7,95) greft kaybı, 1’sinde (% 1,6) mortalite saptandı. Grup 1 ve Grup 2 hastaları arasında, 5 yıllık greft ve hasta sağkalımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0,36 ve p=1,00).

2 grup için ortaya çıkan komplikasyonları karşılaştırdığımızda; ürinoma, hematoma ve lenfosit (p=0,52), hiperlipidemi (p=0,13), eritrositoz (p=0,56), KAN (p=0,29), gut atağı (p=1,00), osteopeni/osteoporoz (p=0,09) gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmazken, hipertansiyon ve hospitalizasyonu gerektiren enfeksiyon açısından 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Grup 1'deki hastalardan 4'ünde (% 10,8) enfeksiyon gelişmesine karşılık, Grup 2'deki hastaların 20'sinde (% 31,7) hospitalizasyonu gerektiren enfeksiyon saptanmıştır (p=0,02).

Hastalar hipertansiyon açısından karşılaştırıldığında, Grup 1'deki hipertansiyon oranı % 67,6 olarak bulunurken, Grup 2'de bu oran % 85,4 olarak saptanmıştır. Grup 2'deki yüksek hipertansiyon oranı, Grup 1'le karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,03). Greft sağkalımı açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,07).

Her 2 gruptaki hastalar için, 5 yıllık takipler boyunca ortaya çıkan komplikasyonlarla, greft kaybı arasındaki ilişki incelendiğinde, hospitalizasyonu gerektiren enfeksiyon gelişimiyle, greft kaybı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,00). Her 2 grup ayrı ayrı değerlendirildiğinde, Grup 1'de hospitalizasyonu gerektiren enfeksiyonla greft kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ortaya çıkmazken, grup 2'de hospitalizasyonu gerektiren enfeksiyonlar greft kaybıyla ilişkili bulundu (p=0,00).

Akut rejeksiyon geçiren hastaların 5 yıl içinde greft kaybı açısından yapılan değerlendirmelerinde, geçirilen akut rejeksiyon atağı ile greft sağkalımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ters bir ilişki olduğu bulundu (p=0,00). Hem grup 1, hem de grup 2 hastalarda, akut rejeksiyon ayrı ayrı greft kaybıyla ilişkiliydi (sırasıyla p=0,02 ve p=0,01).

Araştırmamızda, düzenli kontrolleri yapılan her 2 grup hastaların; transplantasyon sonrası 1. hafta, 3. ay, 6. ay ve 12. ayda, daha sonra yıllık serum kreatinin, hemoglobin, hematokrit, trombosit, C-reaktif protein, alanin transferaz, serum kalsiyum, fosfor düzeyleri değerlendirildi. Bu laboratuvar verileri, öncelikle kendi içinde karşılaştırıldı, daha sonra; greft ve hasta sağkalımı üzerindeki olası etkileri araştırıldı. Her iki grup hastada da, 1. yıl parametreleri değerlendirildiğinde, transplantasyon sonrası hemoglobin, hematokrit ve kreatinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken, serum ALT ve beyaz küre sayılarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterildi. Fakat, herhangi bir laboratuvar parametresindeki değişim ile, greft sağkalımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması, Tablo 5’te özetlenmiştir.

	Grup 1 (n=37)	Grup 2 (n=63)
Hb 1. Hafta (g/dL)	12,08 ± 1,49	12,44 ± 2,27
Hb 12. Ay (g/dL)	14,1 ± 2,40	14,27 ± 2,67
Hb 5. Yıl (g/dL)	15,3 ± 3,12	15,1 ± 3,01
P değeri	0,00*	0,000*
Hct 1. Hafta (%)	35,79 ± 4,28	37,22 ± 6,22
Hct 12. Ay (%)	42,61 ± 7,14	43,26 ± 8,16
Hct 5. Yıl (%)	45,16 ± 4,58	44,12 ± 5,24
P Değeri	0,000*	0,00*
BK 1. Hafta (/μL)	10922,22 ± 3269,17	11229,03 ± 6048, 61
BK 12. Ay (/μL)	8748,88 ± 2558,86	8480,80 ± 2756, 24
BK 5. Yıl (/μL)	9766,12 ± 3456,14	9987,12 ± 3176,23
P Değeri	0,002*	0,00*
CRP 1. Hafta(mg/L)	2,92 ± 6,35	3,12 ± 7,12
CRP 12. Ay (mg/L)	2,91 ± 4,72	4,39 ± 6,51
CRP 5. Yıl (mg/L)	2,86 ± 3,22	2,15 ± 2,23
P Değeri	0,99	0,19
ALT 1. Hafta (U/L)	39,83 ± 25,53	56,06 ± 50,06
ALT 12. Ay (U/L)	29,88 ± 24,04	29,16 ± 21,23
ALT 5. Yıl (U/L)	24,16 ± 22,13	25,14 ± 24,16
P Değeri	0,04*	0,00*
Ca 1. Hafta (mg/dL)	9,37 ± 0,58	9,60 ± 0,83
Ca 12. Ay (mg/dL)	9,88 ± 0,52	9,80 ± 0,81
Ca 5. Yıl (mg/dL)	9,58 ± 0,34	9,86 ± 0,56
P Değeri	0,08	0,07
Kre 1. Hafta (mg/dL)	1,36 ± 0,38	1,54 ± 0,84
Kre 12. Ay (mg/dL)	1,66 ± 0,38	1,63 ± 1,30
Kre 5. Yıl (mg/dL)	1,86 ± 0,56	1,97 ± 1,23
P Değeri	0,00*	0,00*

Tablo 5 : 1. Hafta ve 12. Ay Karşılaştırmalı Laboratuvar Değerleri

5. TARTIŞMA:

Renal transplantasyon, günümüzde son dönem böbrek yetmezliği hastalarının tedavisinde, yalnızca yaşam süresini uzatmasıyla değil, aynı zamanda yaşam kalitesini artırması, diyaliz tedavileriyle ilişkili morbiditenin ortadan kalkması ve uzun vadede daha düşük maliyetiyle de başlıca tedavi seçeneğidir (11,30-35). Yeni ve güçlü immüsupresif ilaçların kullanıma girmesi, cerrahi uygulamadaki gelişmeler ve yıllar içinde greft ve hasta sağkalımında başarı oranlarının artması bu tedavi seçeneğini daha yaygın kullanılabilir hale getirmiştir.

Renal transplantasyon, diğer tedavi modaliteleriyle kıyaslandığında üstün olsa da, kendine has sorunlar taşıdığı, kullanılan immüsupresif tedavilerin yan etkilerinin olduğu gerçekleri göz ardı edilmemelidir. Böbrek nakli yaygınlaştıkça, nakil sonrası yaşanan sorunların da artması, transplant alıcılarının, “özel bir hasta grubu” olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Bu özel hasta grubunun transplantasyon sonrası karşılaşılabileceği problemleri asgariye indirmek, transplantasyon tedavisinin başlıca hedeflerinden olmalıdır ki, bunu sağlamanın başlıca yolları olarak, transplant yapılacak hastaların seçimi, hazırlığı ve transplant zamanlaması sayılabilir.

Gerek transplant zamanlaması, gerek transplant hastalarının seçiminde akla gelen önemli noktalardan biri, son dönem böbrek yetmezliği hastalarının diyaliz tedavisi almadan doğrudan renal transplantasyon gerçekleştirilmesinin, hemodiyaliz tedavisine başlandıktan sonra transplant yapılması ile kıyaslanmasıdır. 1980’li yılların ortalarına dek, preemtif renal transplantasyonun, diyalize başlandıktan sonra yapılan transplantasyona göre daha kötü sonuçları olduğuna dair yaygın bir kanı vardı (36,37). 1990’ların başından itibaren ise, preemtif transplantasyonun üstünlüğüne dair ilk yayınlar literatürde yerini almaya başladı (38-41). Günümüzde, preemtif böbrek nakli ile preemtif olmayan böbrek naklinin avantajları ve dezavantajları tartışılmaya devam edilmektedir.

Son yıllarda, ülkemizde ve dünyada, transplantasyon yapılabilecek merkezlerin yaygınlaşması ile, son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalara klasik renal replasman tedavisi yaklaşımı olarak diyaliz seçenekleri yerine, preemtif transplantasyon yapılması bir seçenek haline gelmiştir. Özellikle, kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemde teşhis edildiği, evre III ve IV böbrek yetmezliği olan ve hastalığı progresif seyreden hastalarda, ilk seçenek olarak diyaliz yerine transplantasyonun da düşünülmesi, uzun dönem sonuçları açısından önemlidir.

ABD’de, preemtif renal transplantasyon, canlıdan böbrek nakillerinin yaklaşık % 25’ini, kadavradan böbrek nakillerinin ise % 10’unu teşkil etmekte, pediatrik hastalarda bu oranlar sırasıyla % 34 ve % 14’lere çıkmaktadır (42-44). Erişkin ve pediatrik hasta popülasyonları arasındaki fark, büyük olasılıkla çocuk hastalar için uygun donör bulmanın daha kolay olması, aile bireylerinin organ nakline daha sıcak bakması ve preemtif transplantasyon konusundaki güvensizliğin erişkin nefrologları arasında daha yaygın olması olabilir (45).

Preemtif renal transplantasyon diyalize bağlı gelişebilecek komorbiditeleri önlemek açısından da önemli bir alternatif tedavidir. Örneğin, diyaliz hastalarının yaklaşık % 20’si her yıl giriş yolu sorunları nedeniyle hastaneye yatmakta ve bu sorunların % 50’sini diyaliz giriş yolu enfeksiyonları oluşturmaktadır. Üstelik, transplantasyon yapılmış hastalarda bile, diyalizde geçen süre uzadıkça, kardiyak fonksiyonlarda beklenen düzelme olmamaktadır (11,46). Bütün bu nedenlerden dolayı, preemtif renal transplantasyonun avantajlarını, hem transplantasyon yapılan hastalarda, transplantasyona kadar gelişebilecek komplikasyonların azalması, hem de transplantasyon sonrası morbidite ve mortalitenin daha iyi sonuçları olması şeklinde 2 yönden ele almak gerekir (45, 46).

Preemtif renal transplantasyonun, preemtif olmayan transplantasyona göre greft sağkalımı üzerindeki etkilerini Mange ve arkadaşları, 8481 canlı vericiden transplant

alıcısının 1 yıllık greft sağkalım oranlarını karşılaştırarak ortaya koymuş ve ilk yıl için greft kaybında % 52'lik bir düşüş bulmuşlardır (42). Kasiske ve arkadaşları ise, benzer verileri, hem kadavradan hem canlıdan renal transplant alıcıları için ortaya koymuştur (43).

Çalışmamızda, preemptif (Grup 1) ve preemptif olmayan (Grup 2) hastaları kıyasladığımızda, Grup 1 hastalarından 3'ünde (% 8,1) greft kaybı, 1 hastada (% 2,7) mortalite gelişti. Grup 2 hastalarda ise 5 hastada (% 7,95) greft kaybı, 1 hastada (% 1,6) mortalite geliştiğini bulduk. Grup 1 hastaların greft ve hasta sağkalım oranları her ne kadar Grup 2'den daha iyi oranlarda çıksa da, istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmadı (sırasıyla $p=0,36$ ve $p=1,00$).

Bunun başlıca nedeni, preemptif hasta sayısının, literatürdeki çalışmalara göre oldukça sınırlı olmasıdır.

Çalışmamızda yer alan 37 PE hastanın yaş ortalaması $34,02 \pm 10,61$ iken, PEO hastaların yaş ortalamaları $31,44 \pm 10,41$ bulundu. Bu seçimde, özellikle kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk taşıyan, bu nedenle özellikle hasta sağkalımı konusunda yanıltıcı sonuçlara yol açabilecek hasta profilini çalışmanın dışında tutmak amaçlandı. Her iki grupta da, daha yaşlı, greft ve hasta sağkalımını belirgin şekilde olumsuz etkileyebilecek ek hastalıklara sahip alıcılar bulunmuyordu. Hastaların 49'unun son dönem böbrek yetmezliğinin etyolojisi belirtildi (Tablo 1), fakat hastaların yarısından fazlasının primer böbrek hastalığının bilinmemesi, oluşan komplikasyonların yorumlanmasında eksikliğe yol açabilir. Ayrıca, uzun süreli diyaliz tedavisinin bile tek başına kardiyovasküler hastalıkların insidansında artışa neden olduğu akılda tutulmalıdır (43-46). Bu açıdan, daha geniş bir hasta popülasyonunda, daha yaşlı hastaların da çalışmaya dahil edildiği geniş kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ayrıca, preemptif hastaların donörlerinin, şaşırtıcı olmayan bir biçimde, % 97,3 oranında canlı vericiler olması, öte yandan preemptif olmayan grupta bu oranın % 73'de

kalması, iskemi süresi uzun olan kadavradan alınan greftlerin, kısa ve uzun vadeli sağkalımları üzerinde etkili olabilir. Buna karşılık, kadavradan renal transplantasyon başarısının, canlıdan nakillerden farksız olduğunu belirten yayınlar da vardır (47-49). Bizim çalışmamızda da, preemtif olan ve olmayan hasta gruplarının greft sağkalımlarını arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Böbrek biyopsisi yapılan hastalardan, 5 yıl içerisinde, biyopsi ile ispatlanmış akut rejeksiyon epizodu geçiren hasta sayısı 40 olarak belirlendi. Kalan 60 hastada, herhangi bir akut rejeksiyona rastlanmadı. Söz konusu 40 hastadan, 23'ü 1 atak, 12'si 2 atak, 5'i ise 3 biyopsi ile ispatlanmış akut rejeksiyon atağı geçirdi. 1 yıl sonunda greft kaybı gelişen 13 hastadan, 2'si 3 atak, 10'u 2 atak, 1'i tek atak geçirmişti. Çalışmamızda akut rejeksiyon atağı geçirmenin, greft sağkalımını olumsuz etkilediği saptanmıştır ($p=0,00$). Yine bu 40 hasta içerisinde, preemtif olmayan gruptaki 4 hastada, kronik allograft nefropatisi bulguları saptandı.

Çalışmamızda yer alan hasta gruplarında, preemtif hastalarda daha az akut rejeksiyon atağı görülmesine karşın, akut rejeksiyon atağı görüldüğünde greft kaybıyla istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,00$). Bu da göstermektedir ki, preemtif transplant hastalarında görülen akut rejeksiyon ataklarının şiddeti ve tedaviye cevabı, preemtif olmayan hastalardan farksızdır.

Öte yandan gecikmiş greft fonksiyonu sıklığı açısından, her 2 grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Gecikmiş greft fonksiyonu sıklığının Grup 1 ve Grup 2 arasında farklılık göstermemesi, iki grup arasında greft sağkalımı açısından belirgin fark saptanmamasının nedenlerinden biri olabilir. Gecikmiş greft fonksiyonu olmaması, greft sağkalımı üstünde, akut rejeksiyon sıklığından daha önemli bir rol oynuyor olabilir. Nitekim, gecikmiş greft fonksiyonunun, greft sağkalımı üzerine etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur (49,50).

Literatürde, preemptif olmayan hasta gruplarında, preemptif olanlara göre daha yüksek kronik allograft nefropatisi(KAN) ve buna bağlı greft kaybı görüldüğü bildirilmektedir (51). Bizim preemptif grubumuzda da 5 yıllık takipte hiç KAN saptanmazken, preemptif olmayan grupta görülen 4 KAN vakası, literatürle uyumludur.

Buna karşıt görüş olarak, preemptif böbrek alıcılarının allograft sağkalımının daha iyi olmasının, hastanın sağkalım avantajına bağlı olduğunu öne süren araştırmacılar da vardır. Gill ve arkadaşlarının, 54582 transplant alıcısı üzerinde yaptığı bir araştırmada, preemptif ve preemptif olmayan hastalar arasında, greft sağkalımı üzerindeki en büyük etkenin, hasta sağkalımı olduğu öne sürülmektedir. Buna göre, preemptif alıcılar, hasta sağkalımı konusunda, diyalizin komplikasyonlarına maruz kalmış preemptif olmayan alıcılara göre, daha uzun yaşam beklentisi taşımaktadırlar. Bunun dışındaki, greft sağkalımını etkileyen faktörler oldukça benzerdir (52). Bizim çalışmamızda, 5 yıllık takipte bile, hasta sağkalımından bağımsız olarak, greft kaybı her iki grup arasında istatistiksel olarak farksız bulunmuştur.

Preemptif olmayan hasta grubunda, diyaliz tedavisine bağlı çeşitli komplikasyonların görülmesi ve bunların transplant sonrası döneme taşınması kaçınılmazdır. Bu komplikasyonlar arasında, en başta gelenler olarak, kardiyovasküler, renal allograft vasküler hasarlar, kötü beslenme, malnutrisyon, kronik inflamatuvar durum, bozulmuş immunolojik fonksiyonlar, ve yetersiz klirens sayılabilir (53-57). Tüm bu faktörlerin, preemptif olmayan transplant alıcılarında, özellikle enfeksiyona daha açık ve kardiyovasküler hastalıklara, özellikle hipertansiyona daha eğilimli bir durum yaratması şaşırtıcı değildir. Nitekim, çalışmamızda, preemptif hastaların 4'ünde (% 10,8) ağır enfeksiyon gelişimine karşılık, preemptif olmayan hastaların 20'sinde (% 31,7) ağır enfeksiyon gelişimi, iki grup arasında, preemptif olmayan hastalarda enfeksiyon gelişme oranlarının anlamlı olarak daha fazla enfeksiyon gelişimi olduğunu gösterdi (p=0,02).

Ayrıca, hospitalizasyon gerektiren ağır enfeksiyon gelişimiyle, greft kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,00$). Alt gruplar arasında yaptığımız değerlendirmede ise, preemtif grupta enfeksiyon gelişimiyle greft kaybı arasında bir ilişki ortaya çıkmazken, preemtif olmayan grupta enfeksiyon gelişimiyle greft kaybı arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,00$). Bu bulgular, daha transplant yapıldığı tarihte, preemtif olmayan hastaların, greft kaybına neden olabilecek enfeksiyonlara, preemtif gruba göre daha açık olduğu bilgisiyle uyumluydu (58). 100 hastanın 24'ünde, hastaneye yatırılıp antibiyotik tedavisi almayı gerektirecek ağır enfeksiyon saptandı. Diyalize başlanmasının bile, immun sistem üzerine olumsuz etkilerinin gösterildiğini gözönüne alırsak (59-62), bu durumun preemtif olmayan hastaları greft kaybına kadar ilerleyebilecek ciddi enfeksiyonlara açık bıraktığı söylenebilir. Diyaliz membranlarına uzun süreli maruziyetin, immun sistemde rejeksiyonu tetikleyebilecek aktivasyonlara sebep olabileceği ve akut rejeksiyona eğilimi artırabileceği de unutulmamalıdır (63,64). Preemtif hasta grubumuzda görece daha az enfeksiyon görülmesi, literatürü doğrular niteliktedir. Transplantasyon sonrası ilk yıl içerisinde, 22 hastada eritrositoz, 7 hastada, osteopeni ve/veya osteoporoz gelişti. Sözkonusu komplikasyonlar, greft yada hasta sağkalımını etkilemedi.

Hastaların hipertansiyon gelişimi konusundaki karşılaştırılmalarında da, preemtif renal transplant alıcılarında hipertansiyon oranı (% 67,6) olarak bulunurken, preemtif olmayan grupta bu oran (% 85,4) olarak saptandı. Bu bulgular, preemtif olmayan hastalarda hipertansiyon gelişiminin preemtif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek oranlarda olduğunu göstermekteydi ($p=0,03$).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER:

1. Son dönem kronik böbrek yetmezliği gelişen hastalarda, diyaliz tedavisinin yanısıra renal transplantasyon, morbiditenin düşük, hayat kalitesinin yüksek olduğu bir tedavi seçeneği olarak mutlaka değerlendirilmelidir.
2. Preemptif renal transplantasyon diyalize bağlı gelişebilecek komorbiditeleri önlemek açısından da önemli bir alternatif tedavidir.
3. Preemptif renal transplantasyon, diyaliz tedavisine başlamış hastalarda gerçekleştirilen transplantasyona göre, erken dönem sonuçları açısından üstünlük göstermektedir. Preemptif hastalarda enfeksiyon gelişim oranlarının, hipertansiyon gelişiminin ve akut rejeksiyon ataklarının 5 yıllık dönemde daha az görülmesi, bu üstünlüğün başlıca nedenleri olarak görünmektedir.
4. Çalışmamızda yer alan transplantasyon sonrası 5 yıllık değerlendirmede, preemptif olan ve preemptif olmayan hasta grupları arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya konamamıştır.
5. Kronik böbrek yetmezliği evre IV'te yer alan hastalar, uygun donörü olsun olmasın, diyaliz tedavilerine olduğu gibi, transplantasyon tedavisi açısından da hazırlanmalı ve söz konusu hastalarda, diyaliz tedavisine başlamaksızın gerçekleştirilecek renal transplantasyonların, gerek greft gerek hasta sağkalımı açısından önemli avantajlar sağlayabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Türk Nefroloji Derneği Registry Raporu, 2007.
2. US Renal Data System: USRDS 2005 Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2005.
3. Rigatto C: Clinical epidemiology of cardiac disease in renal transplant recipients. *Semin Dial* 16:106-110, 2003.
4. Kasiske BL. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol* 20: 170-187, 2000.
5. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 14:648-654, 1999.
6. Kasiske BL. Risk factors for accelerated arteriosclerosis in renal transplant recipients. *Am J med* 84: 985-992, 1988.
7. Kasiske BL, Vasquez MA, Harmon WE. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11: 1-86, 2000
8. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 82: 603-611, 2006.
9. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. *Am J Kidney Dis* 35: 117-131, 2000.
10. Minton CA, Russ GR, McDonald SP. Pre-emptive renal transplantation from living donors in Australia: effect on allograft and patient survival. *Nephrology* 13(6):535-40, 2008.

11. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 74: 1377–1381, 2002.
12. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Johnson RJ, Feehally J, eds. Third edition, Mosby, Newyork 1043-1073, 2007.
13. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 20: 167-175, 2005.
14. Kasiske BL, Cangro CB. The evaluation of renal transplant candidates: Clinical practice guidelines. *Am J Transpl* 2: 3-95, 2001.
15. Berthoux F, Abramowicz D, Bradley B. European best practice guidelines for renal transplantation. *Nephrol Dial Transpl* 15: 1-85, 2000.
16. Scornik JC, LeFor WM, Cicciarelli JC et al. Hyperacute and acute kidney graft rejection due to antibodies against B cells. *Transplantation* 54: 61–64,1992.
17. Maissonneuve P, Agodoa L et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: An international collaborative study. *Lancet* 354: 93-99, 1999.
18. Chadban S. Glomerulonephritis recurrence in the renal graft. *J Am Soc Nephrol* 12: 394-402, 2001.
19. Troppman C, Papalois B. Incidence, complications, treatment and outcome of ulcers of upper gastrointestinal tract after renal transplantation during the cyclosporin era. *J Am Coll Surg* 180: 433-443, 1995.
20. Ponticelli C. Renal transplantation 2004: where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant* 19: 2937-2947, 2004.
21. Morath C, Schwenger V, Schmidt J. Transmssion of malignancy with solid organ transplants. *Transplantation* 80: 164-166, 2005.

22. Hartmann A, Fauchald P, Westlie L. The risk of living kidney donation. *Nephrol Dial Transplant* 18: 871-873, 2003.
23. Praga M, Hernandez E, Herrero JC. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 58: 2111-2118, 2000.
24. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Eng J Med* 347: 103-109, 2002.
25. Gaber AO, First MR, Tesi RJ. Results of double blind, randomized, multicenter phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation* 66: 29-37, 1998.
26. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American society of transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11(15): 1-86, 2000.
27. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH. A comparison of tacrolimus(FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 63: 977-983, 1997.
28. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection. *Kidney Int* 44: 411-422, 1993.
29. Sollinger HW. Mycophenolate mofenil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 60: 225-232, 1995.
30. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 341: 1725, 1999.
31. Laupacis A, Keown P, Pus N. A study of the quality of life and cost utility of renal transplantation. *Kidney Int* 50(1): 235, 1996.

32. Wilkenmayer WC, Weinstein MC, Mittleman MA. Health economic evaluations: The special case of end-stage renal disease treatment. *Med Decis Making* 22(5): 417, 2002.
33. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 270: 1339, 1993.
34. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 9: 2135, 1998.
35. Evans R. Cost effectiveness analysis of transplantation. *Sug Clin North Am* 66: 603-608, 1986.
36. Jacobs C, Brunner FP, Chantler C. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 14: 3-9, 1977.
37. Kramer P, Broyer M, Brunner FP. Combined report of regular dialysis in Europe. *Proc Dial Transplant Assoc* 19: 4-8, 1981.
38. Migliori RJ, Simmons RL, Payne WD. Renal transplantation done safely without prior chronic dialysis therapy. *Transplantation* 43: 51-56, 1987.
39. Katz SM, Kerman RH, Golden D. Preemptive transplantation. An analysis of benefits and hazards in 85 patients. *Transplantation* 51: 351-355, 1991.
40. John AG, Rao M, Jacob CK. Pre-emptive live-related renal transplantation. *Transplantation* 66:204-209, 1998.
41. Papalois VE, Moss A, Gillingham KJ. Preemptive transplant for patients with renal failure. Arguments against waiting until dialysis. *Transplantation* 70(4): 625-631, 2000.
42. Mange K, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long term dialysis on the subsequent survival of renal transplants on living donors. *N Eng J Med* 8: 726-731, 2001.

43. Kasiske BL, SJ.Matas AJ, Ellison MD. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol* 13: 1358-1364, 2002.
44. Vats A, Donaldson L, Fine R. Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in north american children: a NAPRTCS study. *Transplantation* 69: 1414-1419, 2000.
45. Mange K, Weir M. Preemptive renal transplantation: Why not? *Am J Transplant* 3: 1336-1340, 2003.
46. Wali RKGW, Bellimokunda L, Blahut S. What happens to patients with CHF due to left ventricular systolic dysfunction defined as left ventricular ejection fraction (LVEF) of less than 40% (congestive cardiomyopathy in uremia) in dialysis dependent patients after successful renal transplantation? *Am J Transplant* 3(S5): 313, 2003.
47. Arthur J, Matas MD, Payne MD. 2500 living donor kidney transplants: A single center experience. *Ann Surg* 234 (2): 149-164, 2001.
48. Park K, Kim Y-Sm, Kramer MA. Single center experience of unrelated living donor transplantation in the cyclosporin era. *Clin Transp* 249-256, 1993.
49. Terasaki PI, Cecka CM, Gjertson DW. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 333:333-336, 1995.
50. Debska-Slizien A, Wolyniec W, Chamienia K. A single center experience in preemptive kidney transplantation. *Trans Proceed* 38: 49-52, 2006.
51. Innocenti GR, Wadei HM, Prieto M. Preemptive living donor kidney transplantation: Do benefits extend to all recipients? *Transplantation* 83: 144-149, 2007.
52. Gill JS, Tonello M, Johnson N. Why do preemptive kidney transplant recipients have an allograft survival advantage? *Transplantation* 78: 873-879, 2004.
53. Wolfe RA, Ashby VB, Daugirdas JT. Body size, dose of hemodialysis, and mortality. *Am J Kidney Dis* 35: 80-88, 2000.

54. Kaufmann P, Smolle KH, Horina JH. Impact of long term hemodialysis on nutritional status in patients with end-stage renal failure. *Clin Invest* 72: 754- 761, 1994.
55. Deschamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT. Immune system dysregulation in uremia. *Semin Nephrol* 14: 253-260, 1994.
56. Chatenoud L, Jungers P, Deschamps-Latscha B. Immunological considerations of the uremic and dialyzed patient. *Kidney Int* 45 (S44): 92-96, 1994.
57. Drukker A, Schlesinger M. The Immune system in uremia. *Child Nephrol Urol* 10: 61-64, 1990.
58. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo A. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 58: 1311-1317, 2000.
59. Nishimoto A, Matsumoto Y. Increase of periferal natural killer T cells in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 55: 121, 2001.
60. Schurman SJ, McEnery PT. Factorss influencing short and long term pediatric renal transplant survival. *J Pediatr* 130: 455, 1997.
61. Deschamps-Latscha B, Herbelin A, Nyugen AT. Balance between IL-1 beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells and monocytes. *J Immunol* 154: 882, 1995.
62. Kaul H, Girndt M, Sester U. Initiation of hemodialysis treatment leads to improvement of T-cell activation in patients with end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 35: 611, 2000.
63. Cooper AC, Mikhail A, Lethbridge MW. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-10, IL-13) by T cells in patients excibiting poor responce to erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol* 14: 1776, 2003.

64. Joo KW, Shin SJ, Lee JW. Preemptive transplantation and long term outcome in living donor kidney transplantation, single center experience. *Trans Proceed* 39: 3061-3064, 2007.