

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**NEFROLOJİ ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK**  
**ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**2003-2011 YILLARI ARASINDA**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ ORGAN NAKLİ**  
**MERKEZİNDE YAPILAN BÖBREK NAKLİ OLGULARI**

**Prof. Dr. Halil Zeki TONBUL**  
**Tez Danışmanı**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Uz.Dr. Kültigin TÜRKMEN**

**KONYA–2012**

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>SAYFA NO</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>5</b>
<b>TABLO VE ŞEKİLLER</b>	<b>7</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>10</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>11</b>
<b>2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Önemi ve Tedavi Seçenekleri</b>	<b>11</b>
<b>2.2. Böbrek Nakli Endikasyonları ve Kontraendikasyonları</b>	<b>12</b>
<b>2.3. Transplant Operasyonu</b>	<b>13</b>
<b>2.4. Böbrek Nakilli Hastalarında Kullanılan İmmüsupresif Tedaviler</b>	<b>13</b>
<b>2.4.1. İndüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar</b>	<b>14</b>
<b>2.4.2. İdame Tedavisinde kullanılan immüsupresif ilaçlar</b>	<b>15</b>
<b>2.5. Böbrek Nakilli Hastalarda görülen Cerrahi Komplikasyonlar</b>	<b>18</b>
<b>2.5.1. Lenfösel</b>	<b>18</b>
<b>2.5.2. Perirenal hematom</b>	<b>19</b>
<b>2.5.3. Renal arter stenozu (RAS)</b>	<b>19</b>
<b>2.5.4. İdrar kaçağı</b>	<b>20</b>
<b>2.5.5. Gastrointestinal komplikasyonlar</b>	<b>20</b>
<b>2.6. Böbrek Nakilli Hastalarda görülen Medikal Komplikasyonlar</b>	<b>21</b>
<b>2.6.1. Hipertansiyon</b>	<b>21</b>
<b>2.6.2. Dislipidemi</b>	<b>22</b>
<b>2.6.3. Diyabetes Mellitus</b>	<b>23</b>
<b>2.6.4. Diğer Kardiovasküler Risk Faktörleri</b>	<b>23</b>

<b>2.6.5. Anemi</b>	<b>24</b>
<b>2.6.6.Kemik Mineral Hastalığı</b>	<b>26</b>
<b>2.6.7.Böbrek nakli sonrası enfeksiyon:</b>	<b>27</b>
<b>2.6.7.1.Sitomegalovirus (CMV) profilaksisi ve tedavisi:</b>	<b>27</b>
<b>2.6.7.2.BK virüs nefropatisi:</b>	<b>27</b>
<b>2.6.7.3.Pnömosistis jiroveci Pnömonisi</b>	<b>28</b>
<b>2.6.7.4.Üriner sistem enfeksiyonları</b>	<b>28</b>
<b>2.6.7.5.Tüberküloz</b>	<b>28</b>
<b>2.6.7.6.Hepatit C virüsü</b>	<b>28</b>
<b>2.6.7.7.Hepatit B virüsü</b>	<b>29</b>
<b>2.7.Böbrek Nakilli Hastaların Poliklinik Takipleri</b>	<b>29</b>
<b>2.7.1.İmmunsupressif tedavinin azaltılması</b>	<b>30</b>
<b>2.7.2. Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi ve hastaların tedaviye uyumu</b>	<b>32</b>
<b>2.7.3.Tedavi uyumsuzluğunun önlenmesi için önerilen yaklaşımlar</b>	<b>33</b>
<b>2.7.4 Greft disfonksiyonuna neden olan patolojinin doğru tespiti</b>	<b>34</b>
<b>2.8. Böbrek Nakli Sonrası Böbrek Fonksiyon Bozukluğu</b>	<b>34</b>
<b>2.8.1.Optimal böbrek fonksiyonu</b>	<b>34</b>
<b>2.8.2.Yavaşlamış greft fonksiyonu</b>	<b>34</b>
<b>2.8.3.Gecikmiş greft fonksiyonu</b>	<b>35</b>
<b>2.8.4.Akut Tubuler Nekroz</b>	<b>35</b>
<b>2.8.5.Hiperakut rejeksiyon</b>	<b>35</b>
<b>2.8.6.Akut Hümorale Rejeksiyon</b>	<b>36</b>
<b>2.8.7.Akut Hücresele Rejeksiyon</b>	<b>36</b>
<b>2.8.8.Kalsinörin İnhibitör Toksikitesi</b>	<b>36</b>
<b>2.8.9.Kronik Allogreft Nefropatisi</b>	<b>36</b>

<b>3. MATERYAL-METOD</b>	<b>37</b>
<b>3.1.Böbrek Nakilli Hastalar ile ilgili Tanımlar</b>	<b>37</b>
<b>3.2.Hastaların takibi</b>	<b>39</b>
<b>3.3.Böbrek Nakli Sonrası İmmünespresif Tedavi Protokolleri</b>	<b>40</b>
<b>4.İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER</b>	<b>41</b>
<b>5.BULGULAR</b>	<b>42</b>
<b>5.1.TEMEL VERİLER</b>	<b>42</b>
<b>5.2.Canlıdan Böbrek Nakli Yapılan Hastaların Demografik Özellikleri</b>	<b>43</b>
<b>5.3.Kadavradan Böbrek Nakli Yapılan Hastaların Demografik Özellikleri</b>	<b>44</b>
<b>5.4.Böbrek Nakli Yapılan Hastaların İndüksiyon ve İdame İmmünespresif Tedavileri</b>	<b>50</b>
<b>5.5.Canlıdan Böbrek Nakli Yapılan Hastaların İndüksiyon ve İdame İmmünespresif tedavileri</b>	<b>50</b>
<b>5.6.Kadavradan Böbrek Nakli Yapılan Hastaların İndüksiyon ve İdame İmmünespresif tedavileri</b>	<b>51</b>
<b>5.7.Böbrek Nakli Yapılan Hastaların Postransplant Kreatinin Yüksekliği Nedenleri</b>	<b>52</b>
<b>5.8.Canlıdan Böbrek Nakli Yapılan Hastaların Postransplant Kreatinin Yüksekliği Nedenleri</b>	<b>53</b>
<b>5.9.Kadavradan Böbrek Nakli Yapılan Hastaların Postransplant Kreatinin Yüksekliği Nedenleri</b>	<b>54</b>
<b>5.10.Böbrek nakli yapılan hastaların kullandıkları diğer tedaviler</b>	<b>55</b>
<b>5.11.Transplantasyon Sonrası Dönemde görülen Cerrahi Komplikasyonlar</b>	<b>56</b>

<b>5.12.Transplantasyon Sonrası Dönemde görülen Medikal Komplikasyonlar</b>	<b>58</b>
<b>5.13.Böbrek Nakli Sonrası Erken ve Geç Dönem İnfeksiyonlar</b>	<b>59</b>
<b>5.14.Hasta ve Greft Sağkalım Oranları</b>	<b>60</b>
<b>5.15.Doku Uyumu ve Akut Tubuler Nekroz ile Greft Sağkalımı Arasındaki İlişki</b>	<b>61</b>
<b>5.16.Soğuk iskemi, Sıcak iskemi ve ATN Arasındaki ilişki</b>	<b>61</b>
<b>6.TARTIŞMA</b>	<b>63</b>
<b>7. SONUÇLAR</b>	<b>77</b>
<b>8.REFERANSLAR</b>	<b>79</b>
<b>9. ÖZET</b>	<b>83</b>
<b>10.SUMMARY</b>	<b>84</b>
<b>11. TEŞEKKÜRLER</b>	<b>85</b>

## **KISALTMALAR**

<b>ACE</b>	Anjiyotensin konverting enzim
<b>ARB</b>	Anjiyotensin-2 reseptör blokeri
<b>ALG</b>	Anti-lenfosit globulin
<b>ATG</b>	Anti-timosit globulin
<b>AZA</b>	Azatiopurin
<b>BN</b>	Böbrek Nakli
<b>CAN</b>	Kronik Allogreft Nefropatisi
<b>CMV</b>	Sitomegalovirus
<b>CsA</b>	Siklosporin-A
<b>DKB</b>	Diastolik Kan Basıncı
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>DMAH</b>	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
<b>DSÖ</b>	Dünya sağlık örgütü
<b>DVT</b>	Derin Ven Trombozu
<b>EBV</b>	Ebsteinbar virus
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>FGF</b>	Fibroblast growth factor
<b>IVIG</b>	İntravenöz immunglobulin
<b>IL-2</b>	İnterlökin-2
<b>INH</b>	İzoniiazid
<b>İMPDH</b>	İnozin monofosfat dehidrogenaz
<b>GFR</b>	Glomerüler filtrasyon hızı
<b>HBV</b>	Hepatit B virüsü
<b>HbsAg</b>	Hepatit B yüzey antijeni

<b>HCV</b>	Hepatit C virüsü
<b>HD</b>	Hemodiyaliz
<b>HIV</b>	İnsan immün yetmezlik virusu
<b>HLA</b>	İnsan lökosit antijeni
<b>HMG-CoA</b>	Hidroksi-metil-glutaril koenzim A
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>HUS</b>	Hemolitik üremik sendrom
<b>KBH</b>	Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KBY</b>	Kronik böbrek yetmezliği
<b>MFA</b>	Mikofenolik asit
<b>MMF</b>	Mikofenolat Mofetil
<b>mTOR</b>	Mammalian target of rapamycin
<b>NODAT</b>	Nakil sonrası yeni gelişen diyabet
<b>OKT-3</b>	Muromonab (orthoclonal) CD3
<b>PRA</b>	Panel reaktif antikor
<b>PPD</b>	Purified protein derivelere
<b>PD</b>	Periton diyalizi
<b>RAS</b>	Renal arter stenozu
<b>SDBY</b>	Son dönem böbrek yetersizliği
<b>SKB</b>	Sistolik Kan Basıncı
<b>TSAT</b>	Transferin saturasyonu
<b>TTP</b>	Trombotik trombositopenik purpura
<b>VKI</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>VTE</b>	Venöz Tromboemboli
<b>VZV</b>	Varicella zoster virus

## **Tablolar**

**Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı evreleri**

**Tablo 2: İmmünesupresif ilaçlar: etki ve yan etkileri**

**Tablo 3. Böbrek nakli sonrasında erken ve geç dönemde görülen infeksiyonlar**

**Tablo 4. Canlıdan ve kadavradan böbrek nakli yapılan hastaların demografik verileri**

**Tablo 5. Böbrek nakli yapılan hastaların kan basınçları, hemogram ve**

**biyokimyasal değerleri**

**Tablo 6. Böbrek nakilli hastaların kullandıkları idame immünesupresif ilaç düzeyleri**

**Tablo 7. Böbrek nakli yapılan hastaların soğuk ve sıcak iskemi süreleri ve operasyon sonrası hastanede kalış süreleri**

**Tablo 8. Böbrek nakli yapılan hastaların kan gruplarına göre değerlendirilmesi**

**Tablo 9. Canlıdan ve kadavradan böbrek nakli yapılan hastaların HLA doku uyumları**

**Tablo 10. Böbrek nakilli hastaların indüksiyon ve idame immünesupresif tedavileri**

**Tablo 11. Böbrek nakilli hastaların kullandıkları idame immünesupresif protokolları**

**Tablo 12. Böbrek nakilli hastaların postransplant kreatinin yüksekliğinin nedenleri**

**Tablo 13. Böbrek nakilli hastaların kullandıkları diğer tedaviler**

**Tablo 14. Böbrek nakli sonrasında görülen cerrahi komplikasyonlar**

**Tablo 15. Böbrek nakli sonrasında görülen medikal komplikasyonlar**

**Tablo 16. ATN gelişen ve gelişmeyen kadavradan nakil yapılan hastaların soğuk ve sıcak iskemi değerleri**



## **Şekiller**

**Şekil 1. Böbrek nakilli hastaların son dönem böbrek yetmezliği etyolojisine göre dağılımları**

**Şekil 2. Canlıdan böbrek nakili yapılan hastaların son dönem böbrek yetmezliği etyolojisine göre dağılımları**

**Şekil 3. Kadavradan böbrek nakili yapılan hastaların son dönem böbrek yetmezliği etyolojisine göre dağılımları**

**Şekil 4. Canlıdan böbrek nakli yapılan hastaların vericilerine göre değerlendirilmeleri**

**Şekil 5. Böbrek nakli yapılan hastaların kan gruplarına göre dağılımı**

**Şekil 6. Böbrek nakli yapılan hastaların immunsupresif tedavi protokol yüzdeleri**

**Şekil 7. Böbrek nakilli hastaların postransplant kreatinin yüksekliğinin nedenlerinin yüzdesi**

**Şekil 8. Böbrek nakli sonrasında görülen cerrahi komplikasyonların yüzdesi**

**Şekil 9. Böbrek nakli sonrası 1. ayda görülen infeksiyonlar**

**Şekil 10. Böbrek nakli sonrası 1-6. ayda görülen infeksiyonlar**

**Şekil 11. Böbrek nakli sonrası 6. aydan sonra görülen infeksiyonlar**

**Şekil 12. Canlıdan ve kadavradan böbrek nakli yapılan hastaların 1 ve 5 yıllık hasta sağkalımları**

**Şekil 13. Canlıdan ve kadavradan böbrek nakli yapılan hastaların 1 ve 5 yıllık greft sağkalımları**

**Şekil 14. Böbrek nakli yapılan hastalarda doku uyum puanı ile 1. ve 5. yıl greft sağkalımı arasındaki ilişki**

**Şekil 15. Böbrek nakli yapılan hastalarda akut tubuler nekroz gelişimi ile greft sağkalım süreleri arasındaki ilişki**

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülen ve toplum sağlığını ciddi bir şekilde tehdit eden bir hastalıktır. 2010 yılında Türk Nefroloji Derneğinin ülkemiz genelinde yaptığı CREDIT çalışmasının verilerine göre ülkemizde KBH prevalansı % 15.7 bulunmuştur (1). Türk Nefroloji Derneği 2010 registry raporuna göre ülkemizde son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) bulunan hasta sayısı ise yaklaşık 60.000 kadardır (2). Beş yıl sonra diyalizdeki hasta sayısının 2 kat artarak 100.000' i geçeceği tahmin edilmektedir. Konya ilimizde yaklaşık 1500 diyaliz hastası bulunmaktadır. Halen dünyada 2,5 milyonu aşkın kişi diyaliz ve böbrek nakli ile yaşamını sürdürmekte ve gelecek 10 yıl içinde bu sayısının iki katına çıkması beklenmektedir. Diyaliz ve böbrek transplantasyon tedavisine sahip hastaların %80'i dünya nüfusunun %20'sini oluşturan gelişmiş ülkelerdedir. Dolayısıyla Dünya nüfusunun büyük bir bölümü bu tedavi imkanlarından mahrum kalmaktadır.

Son dönem böbrek yetmezliği safhasına gelen hastalar periton diyalizi, hemodiyaliz ve böbrek naklini içeren renal replaman tedavilerinden biriyle hayatını idame ettirebilmektedir. Bununla birlikte diyaliz yöntemleri böbrek fonksiyonlarının tamamını yerine getirememekte ve bu durum zamanla hasta morbiditesi ve mortalitesinde artışa neden olmaktadır. Başarılı yapılmış böbrek nakli ile hastalar sağlıklı yaşamlarına dönmüş olacaktırlar. Diyaliz hastaları ile böbrek nakli (BN) yapılmış hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada BN'nin 4 yıl sonunda tüm sebeplere bağlı ölüm oranını %68 azalttığı gösterilmiştir (3). Bu nedenle böbrek nakli tartışmasız bir şekilde en iyi renal replasman tedavisi olarak kabul edilmektedir.

Ülkemizde ilk başarılı böbrek nakli hem canlıdan hemde kadavradan sırasıyla 1975 ve 1978 yıllarında Hacettepe Üniversitesinde yapılmıştır. Üniversitemizde ise 2003 yılında böbrek nakli ruhsatı alınmış ve bu tarihten itibaren hem kadavradan ve hem de canlıdan BN yapılmaya başlanmıştır.

Çalışmamız amacı 2003-2011 yılları arasında verilerine ulaşılabilen 40'ı kadavradan 26'sı

canlıdan olmak üzere toplam 66 böbrek nakilli hastamızın demografik verilerini, erken ve geç dönem medikal ve cerrahi komplikasyonları ve hasta ve greft sağkalım oranlarını değerlendirmektedir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Kronik Böbrek Hastalığı Önemi ve Tedavi Seçenekleri**

Kronik böbrek hastalığı (KBH); NKF/KDOQI 'nin yaptığı tanıma göre renal veya sistemik hastalıklar neticesinde ortaya çıkan, üç ay ve daha uzun süreli böbrek hasarı veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına düşmesi sonucunda böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybı olarak tanımlanmıştır (4). Kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedenleri arasında ilk üç sırada diabetes mellitus, kronik glomerülonefrit ve hipertansiyon gelmektedir. Tablo 1'de KBH'nın evreleri gösterilmiştir. Ülkemizde kronik böbrek hastalığı sıklığı giderek artmakta ve hem ülkemiz hem de dünya ekonomisi bu durumdan ciddi şekilde etkilenmektedir. Hemodiyaliz ve periton diyalizi SDBY hastalarında etkili bir tedavi seçeneği olmakla birlikte, bu tedavi seçenekleri ile doğal böbreklerin tüm işlevlerini yerine getiremediği için BN bu hasta grubunda tercih edilmesi gereken esas tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Ayrıca böbrek nakli, diğer tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında hem daha ucuz, hem de hasta mortalite ve morbiditesi daha düşüktür. Ülkemizde böbrek naklinin ilk yıl içerisindeki maliyeti ortalama 24.000 Amerikan doları, sonraki yıllarda ise 10.028 Amerikan doları iken, hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizinin (PD) yıllık maliyeti ortalama 24.000 Amerikan doları olup, bu maliyetin sonraki yıllarda da azalmadan devam ettiği bildirilmiştir. Ayrıca böbrek nakli ile bir yıllık hasta sağ kalım oranı % 90-98, beş yıllık hasta sağ kalım oranı ise % 80-90 iken, HD hastalarında birinci ve beşinci yıl sonunda hasta sağkalım oranları %84 ve %55 bulunmuştur. PD hastalarında ise, birinci ve beşinci yıl sonunda sağkalım oranları %93 ve %81 olarak bulunmuştur (5).

**Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı evreleri**

Evre	Tanım	GFR (ml/dak./1.73 m <sup>2</sup> )
1	Normal veya ↑ GFR ile böbrek hasarı	>90
2	Hafif ↓GFR ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3A	Orta derecede ↓ GFR	45-60
3B	Orta derecede ↓ GFR	30-45
4	Ağır derecede ↓ GFR	15-29
5	Son dönem böbrek yetersizliği	<15

## **2.2 Böbrek Nakli Endikasyonları ve Kontraendikasyonları**

Kreatinin klirensi 10-15 ml/dk değerine indiğinde SDBY hastalarında renal replasman tedavisine başlanması gerekmektedir (6). Glomeruler filtrasyon hızı 20 ml/dak'ın altına inen SDBY hastaları T.C. Sağlık Bakanlığı bünyesindeki ulusal koordinasyon ağına kayıt yaptırabilmektedir. Bu aşamada tedavide üç ana seçenek bulunmaktadır; bunlar; hemodiyaliz periton diyalizi ve böbrek naklidir.

Böbrek naklinin mutlak ve rölatif kontraendikasyonları mevcuttur. Mutlak kontraendikasyonlar arasında yüksek perioperatif risk, terminal karaciğer hastalığı, aktif enfeksiyon (HIV enfeksiyonu dahil), yaşam beklentisinin 2 yıldan az olması, aktif maligniteler, aktif psikoz, aktif madde bağımlılığı, ABO uyumsuzluğu, T hücre lenfosit crossmatch pozitifliği, yeni geçirilmiş akut miyokard infarktüsü, aktif vaskülit veya glomerulonefrit sayılmaktadır. Böbrek naklinin rölatif kontraendikasyonları arasında ise kronik aktif hepatit, koroner arter hastalığı, aktif peptik ülser, serebrovasküler hastalık, kompliyansın düşük olduğu mental retardasyon durumları, ağır periferik arter hastalığı, morbid obezite, kontrolsüz diyabet ve hipertansiyon, hastanın yetersiz sosyal desteğe sahip olması, alt üriner sistem hastalığı, rekürren inatçı üriner enfeksiyonları ve ağır amiloidoz yer almaktadır.

### **2.3. Transplant Operasyonu:**

Böbrek nakli canlıdan ve kadavradan olmak üzere iki şekilde yapılabilmektedir. Canlıdan yapılan BN elektif şartlarda yapılırken kadavradan yapılan BN acil şartlarda yapılmaktadır. Amerika ve Avrupa'da kadavradan yapılan böbrek nakilleri canlıdan yapılan böbrek nakillerinden daha fazla sayıda iken ülkemizde canlıdan yapılan böbrek nakillerinin sayısı kadavradan yapılan nakillerin yaklaşık 4 katıdır (7-8).

Transplant böbrek genellikle sağ veya sol iliak fossaya yerleştirilir. Donörden alınan sol böbrek alıcının tercihan sağ iliak bölgesine konulur. Sağ greft böbrek de her iki fossaya yerleştirilebilirse de kısa renal ven ve iliak venin derinde olmasına rağmen sol taraf tercih edilir.

Greft arter anastomozları, tek arter anastomozunda internal iliak artere end-to-end yada donör aort duvarından greftle beraber alınan patch kullanılarak eksternal iliak artere end-to-side, greft ven ise eksternal iliak vene end-to-side anastomoz edilir.

Greft ekskresyon kanalı olan üreter alıcı mesanesine antireflü mekanizması gözedilerek mesane üst dış yan yüzüne katlanma olmayacak şekilde ayrı bir sistostomi insizyonu ile intravezikal olarak mesane tabanına intravezikal mukoza altı hazırlama tekniğiyle anastomoz edilir.

### **2.4. Böbrek Nakilli Hastalarında Kullanılan İmmüsupresif Tedaviler**

Günümüzde organ naklinde çok sayıda immüsupresif ilaç kullanılmaktadır. Bu grup ilaçları indüksiyon ve idame tedavisinde kullanılan immüsupresif ilaçlar olarak iki ana başlık altında incelemek doğru bir yaklaşım olacaktır.

#### **1) İndüksiyon Tedavisinde Kullanılan İmmüsupresifler:**

- a) **Kortikosteroidler;** metil prednisolone, prednisolone,
- b) **Poliklonal antikolar;** anti-timosit globulin (ATG), anti-lenfosit globulin (ALG)
- c) **Monoklonal antikolar;** basiliximab, daclizumab, muromonab (Anti-CD3, OKT-3)

## 2) İdame Tedavisinde Kullanılan İmmüsupresifler:

a) **Kortikosteroidler:** metil prednisolone, prednisolone, deflazakort

b) **Kalsinörin İnhibitörleri;** takrolimus ve siklosporin-A,

c) **mTOR inhibitorleri;** sirolimus, everolimus,

d) **Anti-proliferatif ilaçlar;** mikofenolat mofetil/sodyum, azatioprin

### 2.4.1. İndüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar

İndüksiyon tedavisi; canlı ve kadavradan yapılan nakillerden sonra başlangıçtan itibaren 1-2 hafta süre ile güçlü ajanlarla uygulanan tedavidir. Burada monoklonal veya poliklonal antikolar kullanılır. Bunlar anti-lenfosit globulin (ALG), anti-timositglobulin (ATG), muromonab (orthoclonal) CD3 (OKT3) ile interlökin-2 (IL-2) reseptör blokerleri (basiliximab, daklizumab) olarak sıralanabilir (9). Bizim merkezimizde en çok ATG veya basiliximab ile indüksiyon uygulanmaktadır.

**Anti-timositglobulin (ATG):** Genellikle at veya tavşandan elde edilen oldukça güçlü immüsupresif ilaçlardır. ATG lenfositlerde komplemana bağlı hücre ölümünü sağlar ve lenfosit fonksiyonlarını baskılar, supresör hücrelerin sayısını artırır. İndüksiyon veya akut rejeksiyon tedavisinde kullanılırlar. Bazı alerjik reaksiyonlara yol açmaları ve güçlü miyelosupresif olmaları nedeniyle hastanede dikkatli olarak hasta monitörize edilerek verilmeleri gerekmektedir (10).

**Basiliximab:** T-lenfositlerin yüzeyinde antijen sunumuna yanıt olarak beliren interlökin-2 reseptörlerinin  $\alpha$ -zincirine (CD25 antijeni) karşı geliştirilmiş bir antikordur. Bu antikor rekombinant olarak elde edilmiş olup, murin/insan şimerik monoklonal (IgG1K) antikorudur. İnterlökin-2 reseptörlerini taşıyan aktif T-lenfositleri üzerindeki CD25 reseptörüne spesifik olarak yüksek affinite ile bağlanırlar. Böylece T-hücre proliferasyonu için sinyal ödevini gören, interlökin-2' nin bağlanmasını engellerler (11). Basiliximab, sitokin salınımına veya

miyelosupresyona neden olmaz. Bu ilacın en önemli dezavantajı maliyetlerinin yüksek oluşudur.

#### **2.4.2. İdame Tedavisinde kullanılan immüsupresif ilaçlar**

**Kortikosteroidler:** Steroidlerin etki mekanizmaları oldukça karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılammıştır. Steroidler IL-2 üretimini baskılayarak, T hücre proliferasyonunu engellerler. Ayrıca IL-1 ve IL-6 gen indüksiyonunu ve monositlerin inflamasyon alanına göçünü engellerler (12). Steroidler, azatioprin (AZA) ile birlikte 1980'lerin başlarında immüsupresif tedavinin temelini oluşturmuştur. Yeni immüsupresif ilaçların popüler olduğu günümüzde dahi steroidler; hem indüksiyon, hem akut rejeksiyon tedavisinde, hem de idame tedavide önemli yer tutmaktadır. Her organ nakli merkezi kendi deneyimlerine göre bir steroid uygulama politikası izler. Genellikle ilk 3 gün yüksek doz verilir ve kademeli olarak doz azaltılır. İlk 3 ayın sonunda 10 mg/gün, 6.ayın sonunda 7.5– 5 mg/gün dozunda idame ettirilir. Steroidler immüsupresyonu sağlamada oldukça etkili olmasına karşın, yan etkileri oldukça çoktur. Bunlar hipertansiyon, diyabet, infeksiyonlara yatkınlık, aseptik nekroz, osteoporoz, Cushingoid görünüm olarak sıralanabilir (13).

**Siklosporin-a (CsA):** Siklosporin-A, kalsiyuma bağımlı IL-2 üretimini engelleyen siklik bir peptiddir. Hücre içinde cyclophilin ile kompleks oluşturup kalsinörin isimli enzimin aktivitesini ve bu yolla nükleer faktör (NF-ATc) aktivasyonunu engeller. Yine CD 4 hücrelerinden sitokin salınımını engeller ve böylece sitotoksik T hücre öncüllerinin oluşumu ve proliferasyonu baskılanır (14). İlk kez 1978 yılında kullanıma girmiş ve akut rejeksiyon ataklarının engellenmesi ve özellikle kadavradan yapılan nakillerde greft ömrünü uzatmada devrim yaratmıştır. CsA' nın mikroemülsiyon formu olan Neoral 1995' de kullanıma girmiştir. Böylece ilacın absorpsiyon oranı artmış ve akut rejeksiyon oranlarında azalma saptanmıştır. Siklosporin-A' nın farmakokinetik özellikleri önemli oranda kişisel farklılıklar gösterir, bu nedenle verilecek olan doz kan düzeylerine göre ayarlanır. Hastaların takibinde

önceki yıllarda ilaç alınmadan hemen önce ölçülen çukur düzeyi (C0) kullanılırken, son yıllarda ilaç alındıktan 2 saat sonra bakılan serum düzeyine (C2) göre takip edilmektedir (15). Siklosporin-A, steroidin yanında AZA veya mikofenolat mofetil (MMF) ile birlikte kullanılmaktadır. Günümüz pratiğinde merkezler genellikle CsA-AZA-steroid veya CsA-MMF-steroid' den oluşan üçlü tedaviyi uygulamaktadır. CsA' nın en sık görülen yan etkileri; nefrotoksisite, malignite gelişimi, nörotoksisite, kılınma, gingival hipertrofi ve hepatotoksisitedir (16). Son zamanlarda CsA' nın uzun süreli kullanımının transforming growth factor (TGF- $\beta$ ) üzerinden interstisyel fibrozisi arttırdığı ve bunun greft ömrünü azalttığı düşünülmektedir.

**Takrolimus (FK506):** Takrolimus, temel olarak kalsinörin inhibisyonu yoluyla immünsupresif etki gösteren bir makroliddir. T lenfosit aktivasyonunu inhibe eder ve IL-2 gen transkripsiyonunu önler. Temel olarak hücrel immünite sistemini bloke eder. Etki mekanizması CsA ile benzerdir, ancak CsA' dan 10 ile 100 kat daha etkindir (17). Takrolimus' un da farmakokinetik özellikleri önemli oranda kişisel farklılıklar gösterir, bu nedenle verilecek olan doz kan düzeylerine göre ayarlanır. Ancak burada ilaç alınmadan hemen önce ölçülen çukur düzeyi kullanılır. Takrolimus' un en sık görülen yan etkileri nefrotoksisite, nörotoksisite, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyaredir.

**Mikofenolat mofetil/Mikofenolik asit (MMF/MFA):** 1995'den itibaren tüm dünyada yaygın olarak kullanıma girmiştir. MMF' in aktif formu olan MFA (Mikofenolik asit) inozin monofosfat dehidrogenaz (İMPDH) enziminin selektif ve geri dönüşümlü inhibitörüdür (9). İMPDH de nova pürin sentezinde hız sınırlayıcı enzimdir. Tip 1 ve 2 olmak üzere 2 formu vardır. Tip 1 esas olarak lökositlerde, Tip 2 ise özellikle aktive lenfositlerde bulunur. MMF tip 2 izoformunu daha fazla inhibe eder, bu bakımdan AZA' dan ayrılır. MMF invitro olarak T ve B hücre proliferasyonunu bloke eder, antikor oluşumunu engeller ve sitotoksik T hücre oluşumunu inhibe eder. MMF' in selektif anti-proliferatif ve anti-adezyon etkilerinden dolayı



akut rejeksiyonu, antikor üretimini ve damarlardaki intimal proliferasyonu baskılar. Bunlardan dolayı da bu ilaçların böbrek nakli hastalarında kronik rejeksiyonu engelleyebileceği düşünülmektedir (18). MMF kullanırken en sık görülen yan etkiler; hematolojik ve gastrointestinal sistem üzerindedir. Lökopeni ve diyare oldukça sık görülüp, bu nedenle sık olarak ilaç doz değişikliğine gidilmektedir (18).

**Azatiopurin (AZA):** Azatiopurin, temel olarak replikasyon durumundaki DNA' yı durdurur ve pürin sentezini bloke eder. AZA etkinliği ile ilgili kanıtlar 1960' lı yıllara dayanır. Kalsinörin inhibitörlerinin devreye girmesine rağmen, AZA halen bir çok merkezde 3' lü tedavinin bir bileşeni olarak kullanılmaktadır (19). AZA doz bağımlı olarak kemik iliği supresyonu yapar. Ayrıca AZA kullanımına bağlı kolestatik hepatit, karaciğer yetmezliği ve nadiren hipersensitivite reaksiyonları görülebilir.

**Sirolimus:** Sirolimus 1999' dan itibaren nakil hastalarının tedavisinde immünsupresif olarak kullanılmaya başlamıştır. Sirolimus hidrofobik, lipofilik bir makrosiklik laktondur. Yapısal olarak CsA ve takrolimusa benzemekle birlikte farklı etki mekanizması vardır. Sirolimus bir mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörüdür. TOR sitozolik bir enzimdir; T ve B lenfositlerinin çoğalması ve antikor üretiminde önemli role sahiptir. Sirolimus, FK bağlayıcı proteine ve daha sonra bu kompleks mTOR proteinine bağlanarak mTOR aktivasyonunu engeller (20). Bunun sonucunda IL-2 etkisi ile oluşacak T hücre çoğalması önlenir. Farmakokinetik özellikleri önemli oranda kişisel farklılıklar gösterir, bu nedenle verilecek olan doz kan düzeylerine göre ayarlanır. Sirolimus'un CsA ile kombine kullanıldığı çalışmalarda akut rejeksiyonu önlemede etkili olduğu ancak kombine kullanımda nefrotoksik riskinde artma olduğu gözlenmiştir. En sık görülen yan etkileri; hiperlipidemi, lökopeni, trombositopeni, diyare, yara iyileşmesinde gecikmedir.

**Everolimus:** Everolimus, mTOR inhibitörü grubundan bir immünsupresif ilaçtır. Etkinliğini T hücre siklusunda G1' den S fazına geçişin ilerlemesini önleyerek T hücre aktivitesini bloke

ederek gösterir. İmmüsupresif etkisine ek olarak doku tamiri için gerekli olan fibroblast growth factör (FGF)' yi inhibe eder, böylelikle yara iyileşmesini geciktirir. Everolimus'un klinik gelişimi böbrek nakli hastalarında sirolimus ile benzerlik gösterir. Yan etki spektrumu sirolimusa benzerdir; metabolik, hematolojik, dermatolojik yan etkileri belirgindir.

Günümüzde kullanılan immüsupresif ilaçların etki ve yan etkileri Tablo 2' de özetlenmiştir.

**Tablo 2: İmmüsupresif ilaçlar: etki ve yan etkileri**

	Siklosporin	Takrolimus	Sirolimus/ Everolimus	Azatiopurin	MMF/MFA	Kortikosteroid
<b>İmmüsupresif etki</b>	+++	+++±	+++±	+	++	+
<b>Nefrotoksisite</b>	++	++	-	-	-	-
<b>Nörotoksisite</b>	+	++	-	-	-	-
<b>Kıllanma</b>	++	-	-	-	-	++
<b>NODAT</b>	+	++	-	-	-	++
<b>Diyare</b>	-	-	+	-	++	-
<b>Hepatotoksisite</b>	±	±	+	+	-	-
<b>Kemik iliği supresyonu</b>	-	-	+	+	+	-

## 2.5. Böbrek Nakilli Hastalarda görülen Cerrahi Komplikasyonlar

Posttransplant erken ve geç dönemde birçok cerrahi komplikasyon gözlenmektedir. Bunlar arasında lenfösel, perirenal hematom, böbrek arterinde darlık, idrar kaçağı, ileus ve peritonit gibi gastrointestinal komplikasyonlar sayılmaktadır.

### 2.5.1.Lenfösel:

Lenfösel, iliak damarların üzerinde seyreden, kesilmiş lenfatik damarlardan lenf sızması sonucu oluşan birikimdir. Organ naklinden sonraki bir kaç hafta içinde gelişebilir. Literatürde

bildirilen lenfosit sıklığı %1 ile %10 arasında değişmektedir. Bazı lenfositler küçük ve asemptomatik olmakla birlikte diğer bazıları büyüktür ve klinik olarak belirti verirler. Genellikle lenfosit ne kadar büyükse ağrı, üreteral tıkanıklık ve venöz kompresyon yapma olasılığı ve tedavi gereksinimi o kadar yüksektir. İliyak damarların direksiyonuna minimal düzeyde tutarak ve bütün lenfatikleri bağlayarak lenfositlerden kaçınmak mümkün olabilir (21).

### **2.5.2.Perirenal hematoma:**

Ameliyat sonrası erken dönemdeki kanamalar, böbrek hilusunda ameliyat sırasında vasospazm nedeniyle görülemeyen küçük damarlardan olan kanamalardır. Postoperatif dönemde perfüzyon düzelince bu hiler damarlar kanayabilir. Bu tip kanamaları tanımak için ameliyat sırasında bir kaç saatte hastanın vital fonksiyonlarının yakından takibi ve seri hematokrit bakılması ve renal ultrasonografi gerekir. Ameliyat sonrası kanama riski, preoperatif pıhtılaşma parametrelerinin dikkatli değerlendirilmesi ile en aza indirilebilir. Aspirin ve antikoagülan ilaçlar organ nakli ameliyatı öncesinde kesilmelidir. Geç ortaya çıkan kanama mikotik anevrizma rüptürünün sonucu olabilir. Çok şiddetli olan kanamalarda genellikle arterin onarımını veya nefrektomi gerekebilir (22).

### **2.5.3.Renal arter stenozu (RAS):**

Böbrek arterinde darlık (RAS), organ alıcılarının %2-12'sinde görülen ve geç ortaya çıkan bir komplikasyondur. Darlık ya uc-uca anastomozlardan sonra dikiş hattında yada anastomozun böbrek tarafındaki arter bölgesinde oluşur ve her tip arteriyel anastomozdan sonra görülebilir. Böbrek arteri yalancı darlığı (pseudo renal artery stenosis) terimi iliak arterlerdeki aterosklerotik plaklar nedeni ile nakledilen böbrek arterinde kan akımı bozulmasını tanımlamak için kullanılmaktadır. Teknik olarak mümkün olan olgularda perkütan transluminal anjioplasti ve interarterial stent uygulaması yüksek başarı oranları ile gerçekleştirilen güvenli bir tedavi yöntemidir. Bu seride hastaların %20'sine varan kısmında

yineleme olmasına rağmen %80'in üzerindeki başarının tedaviden 2 yıl sonra devam ettiği bildirilmektedir (23).

#### **2.5.4.İdrar kaçağı:**

İdrar kaçağı mesane, üreter veya böbrek kaliksi seviyesinden olabilir. Tipik olarak organ naklinden sonraki birkaç gün içinde veya böbrek işlevi gecikenlerde diürezin başlamasıyla ortaya çıkar. İdrar kaçağı üreteral anastomoz hattında aşırı diseksiyon nedeni ile kan damarlarının hasar görmesine bağlı nekroz sonucu olabilir. Verici üreterin distalindeki kan damarları genellikle organ çıkarılması sırasında hasar görürler. Drenaj sıvısında ölçülen keratinin düzeyinin plazma keratinin düzeyinden yüksek bulunması sızan sıvının idrar olduğunun bir kanıtıdır. Ameliyat alanı drene edilmemişse idrar kaçağı çok şiddetli ağrı, idrar geri emilimi nedeni ile plazma kreatinin seviyesinde yükselme ve ultrasonografide sıvı dansiteli bir kitle ile kendini belli edebilir. Eğer ultrasonografide sıvı kolleksiyonu tespit edilirse sıvı steril koşullar altında boşaltılmalı ve acil olarak kreatin ölçümü için gönderilmelidir. Tedavide Foley kateteri mesane içi basıncı düşürerek kaçağı azaltabilir ve bazen durdurabilir. Perkütan antegratnefrostomi kaçağın tanısında kullanılabilir.ve idrar akımını kontrol etmeye yarayabilir. Bazı kaçaklar sadece eksternal drenaj ve stent yerleştirilmesi ile kesin olarak tedavi edilebilir. Bununla beraber yeterince hidronefroz mevcut olmadığından toplayıcı sisteme perkütan olarak ulaşmak zor olabilir. Eğer üreterde beslenme sorunu varsa perkütan tedavi hiç bir zaman çözüm olmayacak,ve bu yaklaşım kesin tedaviyi geciktirecektir.Bu nedenlerle idrar kaçağında erken cerrahi girşim ve onarım genellikle gerekir (22).

#### **2.5.5.Gastrointestinal komplikasyonlar:**

Böbrek nakli sırasında gastrointestinal komplikasyonlar nadir değildir. Bulantı ve kusma gibi basit sayılabilecek sorunlar, bu hastalara verilmesi gereken çok sayıda ilaç nedeniyle olabileceği gibi intestinal obstrüksiyon, peritonit, kolesistit, infeksiyöz gastrit, pankreatit

gastrik ülserasyon ve kolon perforasyonu gibi daha ciddi durumlarda ortaya çıkabilir. İmmunsupresyon altındaki hastalarda peritonitin tipik bulgu belirtileri silik olabileceğinden persistan karın ağrısı olan hastaların peritonit açısından değerlendirilmesi hayat kurtarıcı olacaktır. Yüksek mortaliden kaçınmak için vaktinde tanı ve cerrahi tedavi esastır (22).

## **2.6.Böbrek Nakilli Hastalarda görülen Medikal Komplikasyonlar**

### **2.6.1 Hipertansiyon:**

Böbrek nakilli hastalarda %60 ile %80 oranında hipertansiyon görülmektedir. Hipertansiyon greft yetersizliği oluşma riskini artırır. Yapılan araştırmalarda antihipertansif ajanlar ile hipertansiyonu tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığı tespit edilmiştir. Hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır.

Proteinürisi olan hastalarda daha da düşük değerler hedeflenebilir. Böbrek nakilli hastalarda tüm antihipertansif ajanlar kullanılabilir ve hiç bir sınıf değerine üstünlüğü yoktur. Bu hastalarda oluşabilecek potansiyel ilaç etkileşimleri bilinmelidir.

Böbrek nakilli hastalarda farklı sınıf antihipertansif ilaçların kullanımının avantaj ve dezavantajları olabilir: Nakil sonrası ödem sık olarak görüldüğünden diüretik ilk olarak tercih edilebilir. Diğer taraftan diüretikler serum kreatinin değerlerinin artmasına neden olurlar. Kalsiyum kanal blokeleri genel olarak emniyetli ve etkilidirler ,fakat ödem gelişmesine neden olurlar. Non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeleri siklosporinin kan düzeyini artırabilir ve siklosporin-A dozunun azaltılması gerkebilir. Bu da siklosporin-A kullanım maliyetinin azalmasını sağlar.

Böbrek nakilli hastalarda anjiyotensin II reseptör blokeleri de etkili antihipertansif ajanlardır. Bunlar hiperpotasemi ve anemi gelişmesine ve serum kreatinin değerinin artmasına neden olurlar. Beta blokerler de etkilidir, ayrıca bilinen koroner arter hastalığı olan hastalarda özellikle fayda sağlar. Vazodilatörler ve diğer ajanlarda etkili antihipertansif tedavi sağlarlar. Kan basıncının etkili kontrolü için sıklıkla birkaç ajanı kombine etmek gerekebilir. İlaç

tedavisi ile kan basıncı kontrol edilemez ise greft arter stenozu veya graftın üstündeki iliak arter stenozu olabileceği düşünülmelidir. Nativ böbrekler de hipertansiyona neden olabilir. Kan basıncı herşeye rağmen kontrol edilemez ise nefrektomi planlanabilir (24).

### **2.6.2.Dislipidemi:**

Dislipidemi kronik böbrek yetersizliği hastalar için önerilen kılavuzlara göre tedavi edilmelidir. Yüksek trigliserid düzeyleri nadir olarak görülebilen pankreatit oluşmasını önlemek amacı ile tedavi edilirler. Yüksek total kolesterol değerlerine LDL kolesterol artışı eşlik eder.Yapılan bir çok araştırmada nakil sonrası hiperlipidemi kardiyovasküler hastalık arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Yüksek LDL kolesterolün tedavisi ile iskemik kalp hastalığı riskinin ve mortalitenin azaldığı tespit edilmiştir. Kardiyovasküler hastalık, diyabet ve diğer risk faktörleri olan hastalarda LDL kolesterol düzeyi >130 mg/dl'den yüksek ise ilaç tedavisine başlanmalıdır.

Erken posttransplant dönemde metabolik sendromu olan hastaların tespiti yaşam biçiminin düzenlenmesi ve ilaç tedavisine başlanması yönünden önemlidir. Nakil sonrası görülen proteinüri greft disfonksiyonun önemli bir belirtisidir. Bu tip durumlarda transplant biyopsi neticesinde verilen uygun tedavi ile greft sağ kalımı iyileştirilebilir.

Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda ACE inhibitörü veya ARB ile protein atılımı azaltılarak lipid düzeylerinin düşürülmesi sağlanabilir. Siklosporin, sirolimus veya steroid dozları azaltılarak veya kesilerek kan lipid düzeyleri düşürülebilirler. Diyet yapılarak da kolesterol ve LDL düzeyleri az da olsa düşürülebilir. Yapılan bir çok çalışmada HMG-CoA redüktaz inhibitörleri böbrek nakilli hastalarda LDL kolesterol düzeylerini emniyetli ve etkin olarak düşürdüğü tespit edilmiştir. Siklosporin tedavisi gören hastalarda Hidroksi-metil-glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitör plazma düzeyleri artmış olduğundan genellikle statinin normal dozunun yarısı verilmelidir. Siklosporin alanlarda ve yüksek trigliserid düzeyi olanlarda safra asit çözücüler verilmemelidir. Fibratlar, HMG-CoA redüktaz

inhibitörleri ile beraber verilebilir. Bazı fibratların serum kreatinin değerini yükselttiği tespit edilmiştir. Kombinasyon tedavileri dikkatle uygulanmalıdır, çünkü miyozit ve rabdomiyoliz oluşma riski artmıştır (22, 24).

### **2.6.3.Diyabetes Mellitus:**

Böbrek nakli sonrası verilen kümülatif prednisolon dozu ve ileri yaş (50'nin üzeri) glukoz intoleransı gelişmesi ile kuvvetli ilişkilidir (25). Diyabet mevcut klasik klavuzlara göre tedavi edilmelidir. Böbrek naklinden sonra diyabeti kontrol etmek zor olabilir. Nakilden sonra diyabetin tedavisi genel popülasyondaki diyabet tedavisine benzer. Oral antidiyabetik ilaçlar etkilidirler .Thiozolidinedionlar nakilden sonra kullanılabilir, fakat ödem ve konjestif kalp yetersizliğine neden olabilirler.

Kan şekeri kontrolünde efektif ajan olan metformin diyabete bağlı komplikasyon oranlarını azaltır. Metformin böbrek fonksiyonları azalmış olanlarda laktik asidoza neden olabilir. Böbrek nakilli hastalar akut böbrek yetersizliği gelişimine meyilli olduklarından metforminin kontraendike olduğu düşünülebilir.

Diyabetin insülin gerektiren tedavisinde sıklıkla kısa ve uzun etkili insülin kullanımı endikasyonu vardır. Nakil sonrası yeni gelişen diyabet artmış kardiyovasküler olay gelişme riski ile ilişkilidir. Tüm hastalar nakil sonrası diyabet gelişme riski için uyarılarak nakil sonrası periyodik olarak takip edilmelidir. Obezitenin önlenmesi ve tedavisi immunsupressif ajanların seçimi yüksek riskli hastalarda diyabet gelişme riskini azaltır. Nakil sonrası yeni gelişen diyabet (NODAT) tip 2 diyabet için önerilen mevcut kılavuzlara göre tedavi edilmelidir (26).

### **2.6.4.Diğer Kardiyovasküler Risk Faktörleri:**

Nakil öncesi ve sonrası sigara kesinlikle bırakılmalıdır. Sigara bırakma programları nikotin replasmanı ve diğer tedaviler uygulanmalıdır (24). Nakillerde aspirin profilaktik olarak verilmelidir. Yüksek tromboz riski olan ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlar veya

kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan BN'li hastalarda kontrendikasyon yoksa tedavide düşük doz aspirin verilmelidir (24). Tedavi edici yaşam tarzı değişikliklerinin yapılması teşvik edilmelidir. Düzenli egzersiz mevcut kılavuzlara uygun diyet ve vücut ağırlığının korunması tüm hastalar mutlaka önerilmelidir (24).

### **2.6.5.Anemi:**

Böbrek nakilli hastalarda böbrek fonksiyonları GFR göre aynı böbrek yetersizlikli hastalarda olduğu gibi beş evreye ayrılır. Fakat yinede evre 1 böbrek yetersizliği olan hasta ile evre 1 böbrek yetersizliği olan böbrek nakilli hastayı eşit olarak görmemek gerekir. Evre 1 KBH'sında parathormon normal sınırlar içinde olabilirken evre bir böbrek nakilli hastada son dönem böbrek yetmezliğinin sonucu olan hiperparatiroidi olabilir.

Yine de böyle bir gruplandırma anemi gibi beklenen patolojik değişikliklerin önceden tahmin edilerek tedavisi için yararlı olabilir. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) aneminin tanımını erkeklerde hemoglobin değerinin <13 gr/dl, kadınlarda <12 gr/dl'nin altında olması olarak tanımlanmıştır. Bu düzeylerin altındaki hemoglobin değerinde nakil öncesi anemiye neden olabilecek etkenler araştırılmalıdır (22). Bunlar:

- 1-Hemoglobinopatiler, orak hücreli anemi, talasemi, malarya;
- 2-Nutrisyonel eksiklikler (demir, folik asit, B12, aliminyum oksitesi);
- 3-İlaçlar (ACE inhibitörleri, ARB, NSAİİ);
- 4-Kanamalar (menses, gastrointestinal kanamalar, koagulopatiler);
- 5-Son dönem böbrek yetmezliğine neden olan sebebler (hemolitik üremik sendrom, polikistik böbrek hastalığı, HIV nefropatisi);
- 6-Endokrin bozukluklar; Hipotiroidi-hipertiroidiler
- 7-Önceden uygulanmış olan sitotoksik tedaviler olarak sayılabilir.

Anemi nakil sonrası ilk 6 hafta içinde nakilden sonra ilk 1-5 yıllar arasında görülebilir. Nakil sonrası ilk günlerde kan eritropoetin düzeyi artmıştır. Eritropoetin düzeyi ikinci kez 20 ile 50.



günler arasında artar ve daha sonra normal düzeylere ulaşır. Hemogloblin düzeyi ise normal düzeylere ulaşmak üzere artmaya devam eder.

Hemogloblin değeri <11 g/dl 'nin altına düştüğünde tedaviye başlanmalıdır. Tedavide ihtiyaca göre vitamin B12 ve folik asit ilave edilir. Eritropoetin alfa veya beta başlama dozu 50 ünite/kg haftada 2 kez subkutan olarak verilir. Son dönem böbrek yetmezliğinde eritropoetin haftada 2 kez verilmesine karşılık, nakilli hastalarda allograftın eritropoetin yapabileceği de düşünülerek haftada 1 kez olarak verilebilir. Darbepoetin başlama dozu 40 mcg/hafta subkutandır. Oral demir replasmanı ile transferin saturasyonu (TSAT)>%20, ferritin 100-800 mcg/l olmalıdır. Eritropoetin kullanımında demir ihtiyacı artar. Oral demir tedavisi ile TSAT >%20'ye ulaşamıyor ise parenteral demir tedavisine başlanmalıdır. Demir dekstran, demir glukonat veya demir sukroz intravenöz olarak verilebilir. Demir dekstran intravenöz verildiğinde akut rejeksiyonlar gelişebileceğinden test dozu yapılmalıdır. Parenteral demir 25-150 mg/hafta olarak verilir. Nadir olarak daha yüksek dozlarda da (200-500 mg iv) verilebilir. Yaşı 50'nin üzerindeki erkek hastalarda androjenler verilebilir. Karnitin tedavisi rutin olarak önerilmez. Akut kan kaybı, eritropoetin direnci ve anemi semptomları olanlara kan transfüzyonu yapılabilir. Devamlı olarak >300 İU/kg'ın üzerinde darbepoetin ihtiyacı olan demir replasmanı yapılmış hastalarda eritropoetin direnci düşünülmalıdır.

Böbrek nakilli hastalarda erken dönem operasyon sonrası anemiye neden olan bir çok neden vardır. Bunlar arasında kullanılan immunsupressif tedaviler, infeksiyonlar (CMV, parvovirüs, parazitler), akut rejeksiyon atakları, eritropoetin yapım eksikliği eritropoetin direnci, tedavide kullanılan ilaçlar gansiklovir, bactrim ve allopurinol, malignite, kırmızı kan hücresi aplazisi sayılabilir.

Böbrek nakilli hastalarda hemogloblin değeri DSÖ'nün anemi tanımlanması yaptığı değerlerin üzerine çıkarılmalıdır. Bu hastalarda belirli bir hemogloblin değeri kılavuzlarda önerilmemiştir.

Anemi, kronik böbrek yetersizliği hastaları ve böbrek nakilli hastalarda sol ventrikül hipertrofisinin artmasına neden olan bir risk faktörüdür. Böbrek nakli sonrası artan hemoglobin değerleri sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düzelmesi de sağlamaktadır. Anem tedavisi ile uyku düzensizlikleri, zihinsel fonksiyonlar egzersiz kapasitesinin düzeldiği yaşam kalitesinde artma olduğu tespit edilmiştir. Anemi tedavisi ile tubulointerstisyel değişikliklerin azaldığı kronik allograft disfonksiyonunun ilerlemesinin yavaşlatıldığı gösterilmiştir (22).

#### **2.6.6.Kemik Mineral Hastalığı:**

Böbrek nakilli hastalarda kemik fraktür riski, sağlıklı bireyler ve diyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında artmıştır. Genel olarak kemik mineral dansite skoru kemik dayanıklılığının göstergesidir. Fakat böbrek nakilli hastalarda durum böyle değildir. Bu hastalarda osteoporoza ilave olarak kemik mukavemetini etkileyen farklı kemik patolojisi vardır. Bu da değişmiş kemik döngüsünün sonucudur.

Kemik mineral yoğunluğunun azaldığı bireylerde fraktür riskinin artmasına rağmen böbrek nakilli hastalarda fraktür riskini doğru olarak tespit edecek ölçüm yöntemleri yoktur.

Diyabetik hastalarda, fraktür öyküsü ve mevcut kemik hastalığı olanlarda fraktür riski daha da artmıştır. Nakil öncesi vitamin D analogları, steroidler, diğer immunosupressif ajanlar veya antikonvulsan ilaçlar kullananlarda nakil sonrası kemik hastalığı görülme riski artmıştır.

Nakil sonrası glomerüler filtrasyon hızı düşük olan, glukokortikoid ve kalsinörin inhibitörleri kullananlarda hiperparatiroidi, hiperkalsemi, hipefosfotami ve hipomagnesemi daha sık görülmektedir. Loop diüretikler ile tedavi edilenler veya sebat eden hipogonadizmi olanlarda kemik hastalığı riski artmıştır.

Hastanın kemik sağlığını değerlendirirken kişinin almış olduğu kalsiyum miktarı, menstrüel öyküsü, tiroid hastalık öyküsü ve sigara öyküsüriskin tesbitinde önemlidir. Fraktür riskinin tesbiti için kalsiyum ve fosfor kan düzeyleri nakilden sonra 6 ay süreyle en az ayda bir, birinci

yılın sonuna kadar her 2 ayda bir ve sonra normal sınırlar içinde ise her yıl en az yılda bir kez takip edilmelidir. Parathormon düzeyleri en az 6. ve 12. ayda daha sonra ise kalsiyum düzeyleri yüksek veya fosfor düzeyleri düşük olanlarda her yıl izlenmelidir. Düşük serum fosfor düzeyi (<1,0mg/dl) olanlar yüksek fosfor içeren diyet ile eğer yeterli gelmezse oral fosfor ve vitamin D ile tedavi edilmelidirler.

Nakil öncesi osteopeni ve osteoporoz tespit edilen hastalarda nakil sonrası ilk aylarda kemik kaybı gelişeceğinden nakilden hemen sonra preventif tedaviye başlanmalıdır. Bifosfonatlar nakil sonrası gelişen osteoporozun önlenmesinde en umut verici ajanlardır (27).

Posttransplant dönemde hiperkalsemi ve yüksek parathormon düzeyi devam eden hastalarda subtotal paratiroidektomi planlanabilir.

#### **2.6.7.Böbrek nakli sonrası enfeksiyon:**

##### **2.6.7.1.Sitomegalovirus (CMV) profilaksisi ve tedavisi:**

Alıcı CMV IgG negatif olan hastalarda primer enfeksiyona neden olabilecek viral testleri yapılmamış ve filtre edilmemiş kan ürünlerinden kaçınılmalıdır. Donör CMV IgG pozitif /alıcı CMV IgG negatif böbrek nakilli hastalara nakil sonrası 3 ay süre ile antiviral profilaksi yapılmalıdır. Valgansiklovir, gansiklovir ve yüksek doz valasiklovir uygun ajanlardır.

T-hücre baskılayıcı indüksiyon tedavisi (ATG/ALG/OKT3) alan alıcılar yüksek CMV hastalığı olma riskine sahiptirler. Bu hastalarda profilaktik antiviral tedavi uygun dozda kullanılması gerekmektedir (22).

CMV hastalığı tespit edilenlere immunsupressif tedavi yoğunluğu azaltılarak antiviral tedavi (intravenöz gansiklovir klirens hesabına göre doz ayarlanarak) verilir (22).

##### **2.6.7.2.BK virüs nefropatisi:**

BK virüs nefropatisi oranının %1-10 arasında olduğu bildirilmiştir. Hastaların almakta olduğu immunsupressif tedavinin yoğunluğu risk faktörüdür. İmmunosupressif tedavi azaltılması dışında intravenöz immunglobulin (IVIG), cidofovir ve leflunomid alternatif

tedavi yaklaşımları arasındadır (22).

#### **2.6.7.3.Pnömosistis jiroveci Pnömonisi:**

Profilaksi uygulanmayanlarda hastalık oranı yaklaşık %5 tir. İmmunosupressif tedavinin yoğunluğu risk faktörüdür. Tüm böbrek nakilli hastalar en az 6 ay süre ile profilaktik olarak trimetoprim/sulfametaksazol almalıdırlar (22).

#### **2.6.7.4.Üriner sistem enfeksiyonları:**

Pnömosistis profilaksisi için verilen trimetoprim/sulfametaksazol aynı zamanda üriner antiseptik olarak üriner sistem enfeksiyonlarını önlenmesini sağlar. Bütün hastalarda rutin olarak idrar kültürü takibi önerilmez, fakat semptomatik idrar yolu enfeksiyonlarında kültür ve tedavi yapılması önerilir. Üriner sistem anamolisi olan, idrar yolu enfeksiyonuna yatkın yetişkin ve çocuklarda tanı ve tedavi için agresif yaklaşım gerekir (22).

#### **2.6.7.5.Tüberküloz:**

Tüberküloz (Tbc) nakil sonrası sık olarak görülür. Görülme sıklığı değişkenlik gösterir. Tüberkülozun endemik olarak yoğun görüldüğü bölgelerde hastalarda ve daha önceden tüberküloz öyküsü olanlarda tedavi seçimi bölgesel ilaç teminine, tedavinin süresi ise nüks gelişimi ve ilaç direncini önleyecek faktörlere bağlı olarak belirlenir. En az 6 ay süre ile antitüberküloz tedavisi yapılması gerekmektedir. Tedavide sitokrom p 450 indükleyici ajanlar kullanıldığında farmakokinetik ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır. Diyabet ve kronik karaciğer hastalığı nakil sonrası gelişen Tbc'nin risk faktörleridir (28).

#### **2.6.7.6.Hepatit C virüsü (HCV):**

Nakil sonrası erken dönem hasta sürvisi enfekte olmayan hastalar ile aynı olsa da uzun dönem sonuçları iyi değildir. Nakil sonrası interferon içeren immünmodülasyon tedavi yöntemleri iyi tolere edilemez ve allograft rejeksiyonuna neden olur. Nakil öncesi HCV eradikasyonuna yönelik girişimler, nakil sonrası viral klirensin devam etmesine katkısı olduğundan faydalıdır (22).

### 2.6.7.7.Hepatit B virüsü (HBV):

Bağıışıklığı olmayan bütün hastalar nakil öncesi aşılanmalıdır fakat diyaliz hastalarının yanıt oranı düşüktür. Bağıışıklığı olmayan aşılanmamış alıcılar düşük yanıt oranına rağmen nakil sonrası aşılanmalıdır. Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) pozitif böbrek nakiller profilaktik antiviral tedavi (lamivudin) almalıdırlar. Bağıışıklığı olmayan HBV antikor pozitif donörü olan böbrek nakillerde %2 oranında HBV serokonversiyon riski vardır ve hastalar HbsAg bakılarak izlenmelidir. İdeal olanı bu organların HBV ab pozitif olan alıcılara takılmasıdır (22).

**Tablo 3. Böbrek nakli sonrasında erken ve geç dönemde görülen infeksiyonlar**

<b>Nakilden 1 ay sonra</b>	<b>1-6. aylar</b>	<b>6.ay sonrası</b>
	<b>Fırsatçı İnfeksiyonlar</b>	<b>Geç Fırsatçı İnfeksiyonlar</b>
<b>İdrar yolu infeksiyonu</b>	<b>Viral: CMV, HHV-6, HHV-7, EBV, VZV, adenovirus</b>	<b>Kriptokok, CMV retiniti, CMV koliti, VZV, parvovirus, BK virus,</b>
<b>Pnömoni</b>	<b>Fungal: Aspergillus, kriptokok, mukormikoz</b>	<b>Parvovirus B 19, HBV, HCV, EBV, HPV</b>
<b>Yara yeri infeksiyonu</b>	<b>Bakteriyel: Nokardia, Listeria, Mikobakterium türleri</b>	<b>Tüberküloz</b>
<b>Hastane kaynaklı İnfeksiyonlar: Candida, HBV, HCV, HSV, HIV</b>	<b>Parazit: Pnömosistis carinii</b>	<b>paravertebral abse</b>
	<b>Toksoplazma, strongiloides</b>	

### 2.7. Böbrek Nakilli Hastaların Poliklinik Takipleri

Posttransplant hastaneden çıkacak duruma gelen hastalar poliklinik takibi programına girerler. Hastalar nakil sonrası hastaneden çıkarıldıkları ilk gün ve haftalarda daha sık, takip eden dönemlerde daha seyrek aralıklar ile poliklinik takiplerine çağırılırlar. Poliklinik kontrol aralıkları erken dönemdeki seyre bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Komplikasyonsuz seyir gösteren hastalar; ilk üç ay haftada bir kez, 4-6 aylarda iki haftada bir kez, 6-12 aylarda üç haftada bir kez, 12. aylardan sonra dört haftada bir kez kontrol edilirler. Daha sonra klinik seyre göre kontrol araları uzatılarak 6,8 ve 12 haftalarda bir çağırılırlar.

Herhangi bir komplikasyon gelişmesi durumunda hasta eğer ayaktan takibi mümkün değilse, üniteye yatırılarak yakın takibe alınır. Yakınması olmayan hastalar bile her poliklinik kontrolünde ayrıntılı sistemik muayene (özellikle cilt muayenesi, patolojik lenfadenomegali ve hepatosplenomegali aranması) yapılır.

Fizik muayene ile biyokimyasal incelemeler, kan sayımı, idrar tahlili, immunosupressif ilaç düzeyi ve gereken diğer laboratuvar incelemeleri yapılır ve sonuçlar daha sonraki takiplerde kullanılmak üzere poliklinik izleme formlarına kayıt edilir. Her altı ayda bir kontrol akciğer grafisi çektirilmelidir.

Poliklinik takiplerde bazen serum kreatinin düzeylerinde artışlar ortaya çıkabilir. Kreatinin yüksekliğin hastanın kullandığı angiotensin konverting enzim inhibitörleri, diüretikler, siklosporin-A veya takrolimus neden olabilir. Siklosporin-A ve takrolimus kan düzeyi hedeflenenden yüksek ise doz ayarlanması veya kesilmesi planlanabilir. Bu hastalarda fazla miktarda su içmeleri önerilerek çok yakın bir tarihte tekrar kontrole çağrılır. Serum kreatinin değeri yine yüksek veya artmakta ise transplant böbrek doppler ultrasonografisi ve dinamik-statik sintigrafi tetkiki yapılır. Klinik durumuna göre hasta yatırılarak, endikasyon varlığında allograft biyopsisi yapılarak tanıya yaklaşıp, gerekli uygun tedaviler uygulanır (22).

### **2.7.1.İmmunosupressif tedavinin azaltılması:**

Uzun dönem takiplerde mortalitenin sık görülen nedeni allograft yetersizliğidir. Temel hedef hastanın yaşamının sonuna kadar fonksiyon gören greft ile diyalize girmeden yaşamını idame ettirmesidir.

Kardiyovasküler hastalık, kanser ve enfeksiyon geç posttransplant dönemlerinde görülen başlıca ölüm nedenleridir ve immunosupressif ajanlar bu komplikasyonların patagonezinde büyük rol oynarlar. Her immunosupressif ajanın immun ve nonimmun toksik etkisi vardır.

İmmun toksisite, belli bir zaman dilimi içinde verilen tüm immunosupresif ilaç miktarının neden olduğu kümülatif spesifik olmayan aşırı immunosupresyon toksit etkidir. Hastada

serum kreatinin yüksekliği immunsupresif ilaçlara bağlı ise dikkatli bir Şekilde ilaç doz ayarı yapılarak immun toksisite azaltılabilir. İmmunsupressif tedavinin tamamen kesilmesi durumunda rejeksiyon gelişebilir. Rejeksiyonu önleyebilen en az miktarda ajan ile tedaviye devam edilmelidir. Prensip hastanın ihtiyacı kadar immüsupresyonu yapmaktır.

Canlı akrabalarından yapılan HLA uyumlu böbrek nakillerinin uzun dönem sonuçları daha iyidir. Kadavradan yapılan böbrek nakillerinde majör histokompabilite antijen uyumsuzlukları geç allograft yetersizliğindeki nedenlerden biridir. Yapılan çalışmalarda klas II antijen HLA-DR uyumsuzluğu olan hastalarda kalsinörin inhibitörleri kesilmesinden sonra daha sık akut rejeksiyon geliŐtiđi tesbit edilmiştir. Daha önce nakil yapılmış HLA uyumlu retransplantlı hastalardada sensitizasyonlar nedeniyle greft yetersizliği gelişme riski artmış bulunmaktadır.

18 yaşından küçük hastalarda akut rejeksiyon gelişme oranı 30-50 yaş ve daha yaşlı hastalardan daha fazladır ve daha fazla immunsupressif tedavi almaları gerekir.

Yaşlı hastalarda ise immunsupressif ajanların komplikasyonlarına bağlı mortalite daha yüksektir ve bu yüzden birçok merkez yaşlı alıcılara daha az immunsupressif tedavi verirler.

Akut reaksiyonlar, kronik allograft nefropatisinin kuvvetli bir habercisidir. Bununla birlikte erken tanı konulmuŐ ve tedavi edilmiş bir hastada greft yetersizliğe hemen geliŐmez. Akut rejeksiyonu önleyecek en uygun miktarda immunsupressif tedavi seçiminde hastanın ihtiyacına göre en etkili ve en az toksik olan farklı ajanlar seçilmelidir.

Hiperlipidemisi olan kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksek olanlarda siklosporin, prednisone ve sirolimus kullanımı azaltılmalıdır. Bu ajanlar hiperlipidemi gelişmesine neden olurlar. Siklosporin ve prednison dozlarının azaltılması da kan basıncının kontrolüne yardımcı olur. Ağır tremor geliŐenlerde (nörotoksisite) Őayet mümkün ise takrolimus ve siklosporin'in azaltılması veya kesilmesi uygun olur.

Kan Şekeri kontrolü zor olanlarda steroid dozunu minimal düzeye indirmek gerekir.

Takrolimus kullanan hastalarda diyabet gelişme riski varsa diyabetojenik özelliği daha az olan

siklosporine geçebilir.

Kemik iliği baskıladığı takdirde azathiopürin, mikofenolat mofetil veya sirolimusun dozları azaltılmalıdır. Marjinal böbrek fonksiyonu olan kronik allogreft yetmezliği sınırına yaklaşan hastalarda tartışılmalı olsa kalsinörin inhibitörleri azaltılarak veya kesilerek kötüye giden laboratuvar değerleri düzeltilebilir.

Ağır akciğer hastalığı olanlar hastalar azathiopürinin azaltılması veya kesilmesinden fayda görebilirler. Allopurinol azathiopürinin kan düzeyini dramatik olarak arttırabilir. Gut hastalığı olanlarda azathiopürin kesilebilir veya mikofenolat mofetile geçilebilir (22).

Sirolimus ve mikofenolat mofetil verilen nakilli hastalarda risk düşükse steroidler erken dönemde kesilerek steroidlere bağıyan etkiler azaltılabilir. Kardiyovasküler hastalığa neden olan risk faktörleri geft fonksiyonları etkilenmeden azaltılarak hastaların yaşam süreleri iyileştirilebilir (29).

### **2.7.2. Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi ve hastaların tedaviye uyumu**

Posttransplant dönemde böbrek fonksiyonlarının sık olarak takibi, hastaların immunsupressif tedaviye uyumları ve tedaviye rağmen gelişen akut rejeksiyon ataklarının saptanmasını sağlar. Düzenli olarak yapılan serum keratin takipleri ve bunun sonuçlarının transplantasyon merkezine bildirilmesi kaydedilip arşivlenmesi hastanın tedaviye uyumunda takip edilmesine olanak tanır.

Hastalar eğitim programları gereği kendi serum kreatin değerlerini kayıt ederek önemli olabilecek değişiklikleri takip etmeyi öğrenirler. Düzenli olarak kreatin düzeyi takip edilmeyen hastalar ile irtibata geçilerek graft yetersizliğinin önlenmesinde yakın takibin önemi hatırlatılmalıdır. Geç posttransplant dönemde akut rejeksiyon ataklarının nadiren belirti ve semptom gösterdiği hasta ve takip edenler tarafından bilinmelidir. Serum kreatin değerinin düzenli takibi akut rejeksiyon atağının tanısında en pratik yöntemdir. Hastaların verilen tedaviye uyumsuzluğu, allogreft yetersizliğinin önemli ve önlenebilir nedenidir.



### **2.7.3.Tedavi uyumsuzluğunun önlenmesi için önerilen yaklaşımlar**

Günlük verilen ilaçların sayıları azaltılmalı, mümkünse günde bir kez verilebilen ilaçlar ve dozlar tercih edilmelidir.

Hastaları eğiterek, ilaçların immunsupressif etkilerinin yalnız doz aralıkları arasındaki sürede devam ettiği ve ilaçların alınmadığı takdirde red reaksiyonları nedeniyle greft yetersizliğinin gelişebileceği hatırlatılmalıdır.

Hastalarda ilaçlarını almalarını hatırlatabilecek bir sistem kurmaları için yardım edilmeli, aile bireylerinin veya arkadaşlarının yardımcı olmaları sağlanmalıdır.

Nakil sonrası hastalar yakın şekilde sistemli takip edilmeli, aramalı takiplere gelmeyenler tespit edilmelidir. Düzenli aralıklarla hastaların takiplerine gelmeleri sağlanmalıdır.

Uyumsuzluğa bağlı yüksek riskli hastalar tespit edilmelidir. Yetişkin hastalar steroid ve siklosporine bağlı kozmetik yan etkilerden dolayı daha fazla risk altındadırlar. İlaçların yan etkileri iyi bir şekilde anlaşılır bir dille anlatılmalıdır zira iyi eğitilemeyen hastalarda uyumsuzluk yüksek risk nedeni demektir. Yapılan çalışmalarda nakil öncesi diyaliz tedavisi esnasında diyet, diyaliz ve ilaç tedavisine uyumsuz olan hastaların nakil sonrası da tedaviye uyumsuz oldukları saptanmıştır. Uyumsuzluğu bilinen hastaların nakillerinde ilave dikkat şarttır. Yılda en az bir kez 24 saatlik idrarda proteinüri bakılmalıdır. Günde 1 gr'ın üzerindeki proteinüri artmış greft yetersizliği riski ile ilişkilidir. Spot idrarda protein/kreatinin oranında proteinürinin saptanmasında uygun bir yöntemdir. Yüksek düzeyde proteinürisi olanlarda gerekli diagnostik çalışmalardan sonra anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri veya reseptör antagonistleri (ARB) proteiürininin azaltılmasına ve nefrotik düzeyde proteinüri ile ilişkili serum kolesterol düzeyinin ve metabolik anormalliklerin düzeltilmesine yardımcı olur. Proteinürinin böbreği hasar vererek kronik allograft nefropatisine sebep olduğu bilinmektedir (30).

#### **2.7.4 Greft disfonksiyonuna neden olan patolojinin doğru tespiti:**

Greft fonksiyonu azalan hastalarda patolojinin doğru tanısı önemlidir. Düşük dereceli tubulitin (borderline akut rejeksiyon) kronik allograft nefropatisi riskini artırdığı öne sürülmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda nakil sonrası birkaç ay boyunca yapılan protokol biyopsiler ile akut rejeksiyon tedavisi uygulanan hastalarda 2.yıl serum kreatinin değerlerine göre biyopsi ve tedavi yapılanlardan daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Az sayıda merkezde protokol biyopsisi uygulamaktadır. Akut rejeksiyon şüphesi varsa her zaman biyopsi düşünülmeli ve allograft biyopsisinden kaçınılmamalıdır. Akut artan serum kreatinin değeri hemen değerlendirilmelidir. Düzenli yükselen serum kreatinin değerleri takip edilerek kısa sürede yapılan böbrek biyopsisi neticesinde akut rejeksiyon tedavi edilir ise sonuç başarılı olunur. Bununla birlikte rejeksiyon olmayan non-immün greft disfonksiyonunda gereksiz immunosupresif tedaviden kaçınılmış olunur. Primer hastalık nüksü, kalsinörin inhibitör toksitesi, poliyoma virüs enfeksiyonu ve posttransplant lenfoma gibi beklenmeyen tanılar farklı tedavi yaklaşımları gerektirir. Kronik allograft nefropati tanısı konmuş ise tekrar biyopsi yapmak gereksizdir (22).

#### **2.8.Böbrek Nakli Sonrası Böbrek Fonksiyon Bozukluğu**

Böbrek nakli sonrası erken dönemde transplante edilen böbreğin işlevine göre hastalar başlıca 3 grupta incelenebilir:

**2.8.1.Optimal böbrek fonksiyonu:** Böbrek nakli sonrasında idrar çıkışının iyi olması ile birlikte serum kreatinin düzeylerinin hızla düştüğü hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır (22).

**2.8.2.Yavaşlamış greft fonksiyonu:** Böbrek nakli sonrası ilk haftada böbrek fonksiyonlarının yavaş seyretmesi ve hastanın serum kreatinin değerlerinin 3 mg/dl veya üzerinde olmasını tanımlar. Bu hastalarda diyaliz ihtiyacı olmaması tanıda mutlaka olması gereken bir şarttır (22).

**2.8.3.Gecikmiş greft fonksiyonu:** Böbrek nakli sonrasında ilk bir haftada bir veya daha fazla diyaliz ihtiyacının olması olarak tarif edilmektedir (22). Gecikmiş greft fonksiyonun birçok sebebi bulunmaktadır. Etyoloji değerlendirilirken prerenal (hipovolemi, hipotansiyon vb), postrenal (idrar yolunda obstruksiyona neden olabilecek nedenler) ve renal (akut tubuler nekroz, akut hümorale/hücresele rejeksiyon, kalsinörin toksisitesi, primer hastalığın nüksü, TTP/HUS vb) nedenleri gözden geçirmek tedavinin yönlendirilmesi açısından yararlı olacaktır (22). Bunlara ek olarak hastanın panel reaktif antikor (PRA) düzeyinin yüksek olması, HLA uyumsuzluğunun fazla olması, soğuk ve sıcak iskemi süresinin uzun olması, donör yaşının ileri olması gecikmiş greft fonksiyonun diğer nedenleri arasında sayılmaktadır (31). Gecikmiş greft fonksiyonu uzun dönemde kronik allogreft nefropatisi için önemli bir risk faktörüdür (22).

#### **2.8.4.Akut Tubuler Nekroz:**

Kadavradan BN yapılan hastalarda en sık gecikmiş greft fonksiyon nedenidir. Hastalarda idrar yapımı 5-10 gün kadar gecikebilmekte ve bu dönemde diyaliz ihtiyacı görülmektedir. Tanı böbrek sintigrafisinde gecikmiş madde klirensine ve böbrek biyopsisinde tubuler hücrelerde nekroz saptanması ile konulabilir. Böbrek fonksiyonları düzelene kadar kalsinörin inhibitörleri verilmemeli ve ATG tedavisi uzatılarak immunsupresyon bu şekilde devam ettirilmelidir (31).

#### **2.8.5.Hiperakut rejeksiyon:**

Alıca daha önceden varolan ve greftin endotelyal hücrelerine antijenlerine karşı gelişen antikorlar sayesinde oluşan katastrofik bir durumdur. HLA sınıf I ve kan grubu antijenlerine karşı oluşan antikorlar bu durumun en sık nedenleridir. İntraoperatif damar anastomozunu takiben böbrek kanlanmasının olmaması ve makroskopik olarak takılan böbreğin siyanotik hale gelmesi ile tanı konulur. Operasyon sırasında nefrektomi endikasyonu vardır (22).

### **2.8.6.Akut Hümmoral Rejeksiyon:**

Böbrek naklini takiben 2-5 günlerde hümmoral immun sistem aracılığı ile gelişen ve anti-HLA antikor pozitifliğinin olduğu rejeksiyon tipidir. Böbrek biyopsisinde peritubuler kapillerlerin C4d boyası ile pozitif boyanması ile tanı konulur. Tedavide IVIG ve plazmaferez böbrek fonksiyonlarının iyileşmesinde en etkili tedaviler arasındadır (22).

### **2.8.7.Akut Hüccresel Rejeksiyon:**

Genellikle posttransplant 5. günden sonra 3 aya kadar görülmektedir. Böbrek biyopsisinde hafif rejeksiyonlar tubulit ile kendisini gösterirken, ağır rejeksiyonlar tubulit ve vaskülitin birlikte olduğu vakalardır. Tedavide puls steroid, monoklonal (OKT-3) ve poliklonal antikorlar (ATG) ve IVIG tedavisi kullanılmaktadır (22).

### **2.8.8.Kalsinörin İnhibitör Toksisitesi:**

Kalsinörin inhibitörlerinin yüksek dozlarda kullanılmasına ikincil olarak gelişen afferent arterioler vazokonstriksiyon ve GFR'de azalmayla karakterize bir durumdur. Tamda doz azaltılmasıyla serum kreatinin düzeylerinde gerileme gözlenmesi ve biyopside arteriyoller hiyalizasyon ile konulabilir. Kronikleşen durumlarda tubulointerstisyel fibroz ve kronik vaskülopati tespit edilmektedir. Tedavide doz azaltmak veya immunsupresif tedavi protokol değişimi önemlidir (22).

### **2.8.9.Kronik Allogreft Nefropatisi (CAN):**

Kronik allogreft nefropatisi tranplante edilen böbrekte ilerleyici interstisyel fibrozis, tubuler atrofi vaskuler okluzif değişiklikler ve glomerulosklerozun eşlik ettiği bir durumu tarif etmektedir (32). Geç dönem greft yetmezliğinin en sık nedenidir. Etyolojisinde akut rejeksiyon hikayesi, HLA uyumsuzluğu, yetersiz immunsupresyon, gecikmiş greft fonksiyonu, kalsinörin inhibitör toksisitesi, donör yaşının ileri olması, sigara kullanımı en önemli nedenleri oluşturmaktadır (22).

### 3. MATERYAL-METOD

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2003 - Aralık 2011 yılları arasında böbrek nakli yapılan ve erişkin Nefroloji Bilim Dalı poliklinik kontrollerine gelen ve dosyalarına ulaşılan 66 hasta alındı. Çalışmaya katılan tüm hastaların verilerine geçmişe yönelik dosyaları taranarak ulaşıldı. Hastaların nakil olduklarında sonra Nefroloji polikliniğimize kontrol amaçlı ilk başvuru tarihleri esas alınarak hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksleri, böbrek yetmezliği nedeni, diyaliz türü, diyaliz süreleri, nakil türü, aldıkları indüksiyon tedavileri, kullandığı idame immünesupresif tedaviler, akut rejeksiyon sayıları, akut rejeksiyonda verilen tedaviler, nakil sonrası izlem süreleri, nakil sonrası 1., 6., 12., 24. ve 60. aylardaki biokimya ve hemogram parametreleri ve varsa tiroid-paratiroid operasyon öyküleri ve komplikasyon gelişen hastaların verileri hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. Transplantasyon bölgesinde ağrı, hassasiyet ve/veya şişlik saptanan hastaların batın ultrasonografileri yapıldı ve elde edilen veriler not edildi. Donörlerin demografik verileri de hasta dosyalarından taranarak elde edildi.

#### 3.1.Böbrek Nakilli Hastalar ile ilgili Tanımlar

**a) Optimal böbrek fonksiyonu;** böbrek nakli sonrasında idrar çıkışının iyi olması ile birlikte serum kreatinin düzeylerinin hızla düştüğü hastaları tanımlamak için kullanıldı (22).

**b) Yavaşlamış greft fonksiyonu;** böbrek nakli sonrası ilk haftada böbrek fonksiyonlarının yavaş seyreden ve serum kreatinin değerleri 3 mg/dl veya üzerinde olan hastaları tanımlamak için kullanıldı. Bu hastalarda diyaliz ihtiyacı olmaması tanıda mutlaka olması gereken bir şart olarak kabul edildi (22).

**c) Gecikmiş greft fonksiyonu;** böbrek nakli sonrasında ilk bir haftada bir veya daha fazla diyaliz ihtiyacının olması olarak kabul edildi (22).

**d) Kalsinörin inhibitör toksisitesi;** kalsinörin inhibitörünün yüksek dozlarda kullanılmasına ikincil olarak gelişen ve ilaç dozunun azaltılmasıyla azalan kreatinin düzeyleri olarak tanımlandı (22).

**e) Akut hümorale rejeksiyon;** posttransplant erken dönemde kreatinin yüksekliği saptanan hastalarda yapılan böbrek biyopsi sonucuna göre akut hümorale rejeksiyon olarak raporlanan sonuçlar akut hümorale rejeksiyon kabul edildi (22).

**f) Akut hücresele rejeksiyon;** posttransplant erken dönemde kreatinin yüksekliği saptanan hastaların yapılan böbrek biyopsi sonucuna göre akut hücresele rejeksiyon olarak raporlanan sonuçlar akut hücresele rejeksiyon kabul edildi (22).

**g) Kronik allogreft nefropatisi;** posttransplant geç dönemde serum kreatinin düzeyinin sürekli olarak 2 mg/dl'yi geçmesi ve bu kreatinin yüksekliğini açıklayacak herhangi başka bir neden saptanamayan nefropati kronik allogreft nefropati olarak kabul edildi.

**h) Greft sağkalımı;** posttransplant optimal böbrek fonksiyonuna sahip olan fakat zamanla SDBY gelişerek hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavi ihtiyacı olmasına kadar geçen süre greft sağkalım süresi olarak kabul edildi.

**ı) Sıcak iskemi süresi;** renal arterin klempanjı ile böbreğin hipotermik koruyucu sıvı ile yıkanmayı başlamasına kadar geçen süre olarak kabul edildi.

**i) Soğuk iskemi süresi;** vericiden (canlı veya kadavra) çıkarılan böbreğin hipotermik solüsyon ile yıkanmaya başladıktan alıcıya takılması arasında geçen süre olarak kabul edildi.

**j) Posttransplant anemi;** Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımını göre erkeklerde hemoglobin değerinin <13 gr/dl, kadınlarda <12 gr/dl'nin altında olması olarak kabul edildi (33).

**k) Posttransplant nötropeni;** böbrek nakli sonrası dönemde mutlak nötrofil sayısının <2000/mm<sup>3</sup> olması olarak kabul edildi (34).

**l) Posttransplant dislipidemi;** böbrek sonrası dönemde LDL kolesterolün 100 mg/dl'nin üzerinde olması olarak kabul edildi (35).

**m) Posttransplant diyabet (NODAT);** Amerika Diyabet Cemiyeti (ADA) kriterlerine uygun olarak daha önce diyabeti olmayan BN'li hastalarda 2 kez açlık plazma glukozu  $\geq 126$  mg/dl veya herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozunun  $\geq 200$  mg/dl olması olarak kabul edildi (36).

**n) Posttransplant hipertansiyon;** daha önce hipertansiyonu olmayıp posttransplant dönemde 5 dakikalık dinlenmeden sonra oturur pozisyonda 2 kez bakılan kan basıncının 140/90 mmHg'nın üstünde olması olarak kabul edildi (22).

### **3.2.Hastaların takibi**

Hastalar transplantasyon ünitesinden taburcu olduktan sonra takipleri daha önceden belirlenen protokollere uygun olarak transplantasyon polikliniğimizde yapıldı. Hastaların poliklinik ziyaretleri herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hastalarda böbrek naklini izleyen ilk ayda haftada iki kez, sonraki ayda haftada bir kez, üçüncü ayda iki haftada bir kez, dördüncü aydan itibaren ayda bir kez olarak gerçekleştirildi. Kontrollerin ilk ayında hastalardan sabah aç olarak tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, serum glukoz, kreatinin, üre, elektrolitler, albumin, total protein, alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid ve diyabetik hastalarda A1C değerlerini içeren geniş biyokimya parametreleri ve kullandıkları immünosupresif ilaçlara göre takrolimus, everolimus, rapamisin düzeyleri değerlendirildi. Tam idrar tetkikinde piyüri saptanan hastalarda idrar kültürü alınarak gerekli durumlarda antibiyotik tedavisi başlandı. Hastaların anamnez ve fizik muayene bulguları kayıt altına alınarak bu bulgular doğrultusunda gerekli ek testler istendi, konsültasyonlar ve radyolojik girişimsel işlemler yapıldı.

### **3.3.Böbrek Nakli Sonrası İmmünosupresif Tedavi Protokolleri:**

Hastaların immünosupresif tedavi protokolleri indüksiyon tedavisi ve idame tedaviler olarak yapıldı. Akut hümmoral ve hüccresel rejeksiyon gelişen hastaların tedavi protokollerinde gerekli

değişiklikler yapıldı ve plazmaferez, çift kaskad filtrasyon, intravenöz immunglobulin (IVIG) vb ek immunsupresif tedaviler uygulandı.

Hastaların indüksiyon tedavileri kadavradan nakil yapılanlarda anti-timosit globulin (ATG) (postoperatif 7-10 gün) veya basiliksimab (intraoperatif klempaj sırasında ve nakil sonrası 4. gün, canlıdan nakil yapılanlarda basiliksimab (intraoperatif klempaj sırasında ve nakil sonrası 4. gün) olarak uygulandı. Hastaların kortikosteroid tedavileri intravenöz yoldan preoperatif 500 mg, postoperatif 1. gün 125 mg, 2. gün 100 mg, 3. gün 80 mg, 4. gün 60 mg metilprednizolon olarak yapıldı. Beşinci günden itibaren oral olarak 48 mg/gün metilprednizolona devam edildi ve her 5 günde bir 4 mg azaltmak suretiyle hastalara herhangi ek bir komplikasyon olmadığı sürece birinci ayın sonunda 20 mg/gün, ikinci ayın sonunda 15 mg/gün, üçüncü ayın sonunda 10 mg/gün, dördüncü ayın sonunda 7.5 mg/gün ve beşinci aydan itibaren itibaren 5mg/gün olacak şekilde metilprednizolon verilmeye devam edildi. Daha önceden katarakt tespit edilen veya diyabetik olup kan şekeri düzensizliği bulunan hastalarda kortikosteroid tedavisinde daha erken sürede idame doza geçildi.

Hastaların idame tedavilerinde kortikosteroide ek olarak bir kalsinörin inhibitörü (prograf veya siklosporin) ve antiproliferatif ilaçlardan mikofenolat mofetil veya mikofenolat sodyum veya mTOR inhibitörleri olan sirolimus veya everolimus başlandı.

Takrolimus dozu hasta 0.1 mg/kg/gün dozunda başlandı. Hastaların takiplerinde dozlar sabah aç karnına alınan kanda takrolimus düzeyine göre ayarlandı. İlk 6 ay takrolimus düzeyi 10-15 ng/ml, 6 aydan sonra 6-10 ng/ml aralığında tutuldu.

Siklosporin dozu kilogram başına 5 mg/gün sabah ve akşam olmak üzere iki eşit doza bölünmek suretiyle başlandı. Hastaların takiplerinde siklosporin dozları sabah aç karnına alınan kanda siklosporin düzeyine (immunolojik spektrofotometrik immunassay yöntemiyle C0 düzeyi bakılarak) göre ayarlandı. Siklosporin dozu nakil sonrası ilk 6 ay 150-250 ng/ml



aralığında, sonraki 6 ay içinde 100-200 ng/ml, 1 yıldan sonra ise 50-150 ng/ml düzeyinde tutuldu.

Everolimus kullanımı ise kalsinörin toksisitesi gelişen hastalarda günde iki eşit doza bölünmüş olarak başlandı ve takiplerde açlık kan düzeyleri 3-8 ng/ml olacak şekilde doz ayarları yapıldı.

Mikofenolat mofetil veya mikofenolat sodyum dozu hasta 60 kilogram ve üstünde ise 2x1 gr/gün, 60 kilogram altında ise 2x500 mg başlandı. Hastaların takiplerinde gastrointestinal yan etki olması, hemogram sonuçlarında mutlak nötrofil sayısı  $1000/\text{mm}^3$  altında olması durumunda veya BK virus enfeksiyonu gibi durumlarda doz %25 oranında azaltıldı.

Akut sellüler rejeksiyon tanısı konulan hastalara önce yüksek doz intravenöz steroid (500 mg/gün metilprednizolon 3 gün süreyle) ve anti-timosit globulin (ATG-fresenius) 10-14 gün süreyle 3-5 mg/kg/gün dozunda başlandı.

Akut hümorale rejeksiyon tanısı konulan hastalara ise intravenöz immunglobulin (IVIG) 2gr/kg ve 5-7 gün süreyle plasmaferez yapıldı.

Nakil olan tüm hastalara profilaktik olarak trimetoprim tb 1x1, asiklovir 1200 mg/gün veya valgansiklovir 2x450 mg 6 ay süreyle verildi.

Transplantasyon öncesinde PPD testi pozitif ( $>15$  mm) tespit edilen hastalara 6 ay süreyle 300 mg/gün izoniyazid (INH) tedavisi verildi.

#### **4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER**

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi yapılırken nicel değişkenlerin ikili karşılaştırılmasında independent Samples t Test, nitel değişkenlerimizin karşılaştırılmasında ise Ki-kare istatistiksel analizleri kullanıldı. Tüm analizler SPSS 11.0 for Windows istatistik paket programında %95 güvenle yapıldı.  $p \geq 0,05$  istatistiksel olarak anlamsız,  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 5.BULGULAR

### 5.1.TEMEL VERİLER

Çalışmamıza 66 böbrek nakli yapılan hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri tablo 4’de verilmiştir. Hastaların 30’u kadın, 36’sı erkek olup, yaş ortalamaları  $41\pm 11.6$  yıl, ortalama VKI’leri  $22,5\pm 3.5$  idi. Hastaların böbrek yetmezliği nedenleri sorgulandığında hastaların 5’inde (% 7.6) diyabetik nefropati, 6’sında (% 9.1) hipertansif nefroskleroz, 7’sinde (% 10.6) kronik glomerulonefrit, 2’sinde (% 3) otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, 1’inde (% 1.5) kronik tubulointerstisyel nefrit, 4’ünde (% 6.1) amiloidoz tespit edildi. Hastaların 41’nin (% 62.1) kronik böbrek hastalığı etyolojisi tespit edilemedi (Şekil 1). Nakil öncesi hastaların 49’ u (% 74.3) HD tedavisi, 17’ si (% 25.7) PD tedavisi görmekteydi, pre-emptif böbrek nakli yapılan hastamız yoktu. Vericilerine göre değerlendirildiklerinde; 40 (%61) hastaya kadavradan, 26 (%39) hastaya ise canlıdan böbrek nakli yapılmıştı. Hastaların nakil sonrası takip süresi  $32,2\pm 31.4$  (6-96) ay’dı. Hastaların hemogram ve biyokimyasal değerleri tablo 5’de verilmiştir. Ortalama serum kreatinin değerleri ilk ayda  $1,4\pm 0,9$  mg/dl, 3. ayda  $1.3\pm 0.8$  mg/dl, 6. ayda  $1.28\pm 0.6$  mg/dl, 12. ayda  $1.28\pm 0.6$  mg/dl, 24. ayda  $1.2\pm 0.5$  mg/dl, 36. ayda  $1.2\pm 0.4$  mg/dl , 48. ayda  $1.4\pm 0.7$  mg/dl , 60. ayda  $1.5\pm 0.9$  mg/dl, 72. ayda  $1.35\pm 0.3$  mg/dl, 84. ayda  $1.35\pm 0.1$  mg/dl olarak bulundu. Hastaların kullandığı immunsupresif ilaç düzeyleri tablo 6’da verildi. Transplant sonrası erken dönemde kullanılan tüm ilaçların serum düzeyleri olması gereken düzeylerin üst sınırına yakın bulundu. Daha sonraki aylarda ilaç dozlarında yapılan düzenlemeler sonucunda ilaç düzeyleri olması gereken düzeylerde seyretti.

Çalışmamıza dahil edilen böbrek nakli yapılan tüm hastaların nakil sonrası hastanede kalış süreleri  $15\pm 11$  gündü (minimum 4 gün, maksimum 60 gün). Kadavradan nakil yapılan hastalarda bu süre  $16\pm 13$  gün (minimum 4 gün, maksimum 60 gün), canlıdan nakil yapılan hastalarda bu süre  $12\pm 6$  gün olarak tespit edildi (minimum 4 gün, maksimum 28 gün). Her iki

grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.17$ ) (Tablo 7).

Böbrek nakli yapılan 66 hastanın ortalama soğuk ve sıcak iskemi süreleri sırasıyla  $223\pm 247$  dakika ve  $26\pm 15$  dakika olarak tespit edildi (Tablo 7).

Altmış altı hastanın 12'si (%18) 0 Rh (+), 27'si (%41) A Rh (+), 4'ü (%6) A Rh (-), 13'ü (%20) B Rh (+), 4'ü (%6) B Rh (-), 5'si (%7.5) AB Rh (+), 1'i (%1.5) AB Rh (-) kan grubuna sahipti ve donörleri de aynı kan grubundandı (Tablo 8, Şekil 5).

2011 yılı ikinci yarısından itibaren panel reaktif antikor bakılmaya başlandı. 2011 yılı içinde bakılan her iki hastada kadavradan nakilli hastalardı. Bir tanesinde klas I pozitif, klas II negatif bulundu. Diğer hastada ise hem klas I hem de klas II negatifti.

HCV'si pozitif olan 3 hastaya nakil yapıldı. Canlıdan böbrek nakli yapılan 1 (%3.8) hastada, kadavradan böbrek nakli yapılan 2 (%4.5) hastada anti-HCV pozitif tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p:0.66$ ). Vericilerin hepsi anti-HCV negatifti.

Donör böbrekleri alıcıların hepsinde sağ fossa iliakaya yerleştirildi. Canlıdan BN yapılan toplam 8 hastada laparoskopik yöntemle nefrektomi yapıldı. Diğer hastalarda açık cerrahi ile nefrektomi yapıldı.

Hasta popülasyonumuzda preemtif böbrek nakli yapılan hasta olmadığından hastalarımızı canlıdan ve kadavradan böbrek nakli yapılan hastalar olarak iki ana grupta inceledik.

## **5.2.Canlıdan Böbrek Nakli Yapılan Hastaların Demografik Özellikleri:**

Hastaların 12'si kadın, 14'ü erkek olmak üzere toplam 26 hastamıza canlıdan böbrek nakli yapılmıştı. Yirmi altı hastanın yaş ortalamaları  $36.5\pm 10.6$  yıl, ortalama VKI'leri  $22.9\pm 3.3$  idi (Tablo 4). Hastaların 4'ü (%15) 0 Rh (+), 12'si (%45) A Rh (+), 3'ü (%12) A Rh (-), 3'ü (%12) B Rh (+), 1'i (%4) B Rh (-), 2'si (%8) AB Rh (+), 1'i (%4) AB Rh (-) kan grubuna sahipti ve donörleri de aynı kan grubundandı. 0 Rh(-) kan grubundan hasta bulunmamaktaydı (Tablo 8). Hastaların böbrek yetmezliği nedenleri sorgulandığında hastaların 1'inde (% 3.8) diyabetik nefropati, 1'inde (% 3.8) hipertansif nefroskleroz, 3'ünde (% 11.5) kronik

glomerulonefrit, 3'ünde (% 11.5) amiloidoz tespit edildi. Hastaların 18'inde (% 62.9) kronik böbrek hastalığı etyolojisi tespit edilemedi (Şekil 2). Nakil öncesi hastaların 20'si (% 77) HD tedavisi, 6'sı (% 23) PD tedavisi görmekteydi, pre-emptif böbrek nakli yapılan hastamız yoktu. Hastaların nakil sonrası takip süresi  $46.3\pm 38.5$  (6-96) aydı. Canlıdan BN yapılan 26 hastanın ortalama soğuk ve sıcak iskemi süreleri sırasıyla  $43\pm 16$  dakika ve  $16\pm 10$  dakika olarak tespit edildi (Tablo 7).

Canlıdan nakil yapılan hastaları vericilerine göre değerlendirdiğimizde 11'i (%42) annesinden, 8'i (%31) babasından, 5'i (%19) eşinden, 1'i (%4) kardeşinden, 1'i (%4) birinci derece akrabasından nakil yapıldığını saptadık (Şekil 4). Bu donörlerin ortalama yaşı  $50.6\pm 9.9$  yıldır (min 27 yıl, maksimum 72 yıl).

Canlıdan nakil yapılan hastalar doku uyumlarına göre değerlendirildiğinde, hastaların 24'ünde 1 haplotip uyumu, 2 sinde 2 haplotip uyumu mevcuttu.

### **5.3.Kadavradan Böbrek Nakli Yapılan Hastaların Demografik Özellikleri:**

Hastaların 18'i kadın, 22'si erkek olmak üzere toplam 40 hastamıza kadavradan böbrek nakli yapılmıştı. Kırk hastanın yaş ortalamaları  $44.8\pm 11.5$  yıl, ortalama VKI'leri  $23.2\pm 4.0$  idi. Hastaların 8'i (%20) 0 Rh (+), 15'si (%37.5) A Rh (+), 1'i (%2.5) A Rh (-), 10'u (%25) B Rh (+), 3'ü (%7.5) B Rh (-), 3'ü (%7.5) AB Rh (+) kan grubuna sahipti ve donörleri de aynı kan grubundandı (Tablo 8). Kadavradan nakil yapılan hastalar arasında 0 ve AB Rh (-) kan grubuna sahip hasta bulunmamaktaydı. Hastaların böbrek yetmezliği nedenleri sorgulandığında hastaların 4'ünde (%10) diyabetik nefropati, 5'inde (%12.5) hipertansif nefroskleroz, 4'ünde (% 10) kronik glomerulonefrit, 2'sinde (% 5) otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, 1'inde (% 2.5) kronik tubulointerstisyel nefrit, 1'ünde (% 2.5) amiloidoz tespit edildi. Hastaların 23'ünde (% 57.5) kronik böbrek hastalığı etyolojisi tespit edilemedi (Şekil 3). Nakil öncesi hastaların 31'i (%77.5) HD tedavisi, 9'u (% 22.5) PD tedavisi görmekteydi, pre-emptif böbrek nakli yapılan hastamız yoktu. Hastaların nakil

sonrası takip süresi 22.8±20.9 aydı.

Kadavra donörlerin ortalama yaşı 34.8±15.2 yıldır (min 11 yıl, maksimum 57 yıl). Kadavradan BN yapılan 40 hastanın ortalama soğuk ve sıcak iskemi süreleri sırasıyla 340±257 dakika ve 32±18 dakika olarak tespit edildi (Tablo 7).

Kadavradan nakil yapılan hastalar HLA mismatch'e göre değerlendirildiğinde, 1 hastada (%2.5) 0 mismatch, 1 hastada (%2.5) 1 mismatch, 3 hastada (%7.5) 2 mismatch, 15 hastada (%37.5) 3 mismatch, 17 hastada (%42.5) 4 mismatch ve 3 hastada (%7.5) 5 mismatch tespit edildi (Tablo 9).

**Tablo 4. Canlıdan ve kadavradan böbrek nakli yapılan hastaların demografik verileri**

Parametreler	Tranplant Hastaları (n=66) (Mean±SD)	Canlıdan Tx Hastaları (n=26)	Kadavradan Tx Hastaları (n=40)	p değeri
Yaş (yıl)	41±11.6	36.5±10.6	44.8±11.5	0.049
Cinsiyet (K/E n,%)	30/36 (%45.5/%54.5)	12/14 (%47/%53)	18/22 (%45/%55)	0.56
Boy (cm)	167±7.5	167±8.0	167±7	0.84
Kilo (kg)	64±12	65.2±14	66.4±20.4	0.93
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	22,5±3.5	23.2±4.0	22.9±3.3	0.99
Transplantasyon Süresi (ay)	32,2±31.4	46.3±38.5	22.8±20.9	0.025
Hemodiyaliz (n,%)	49 (%74.3)	20 (%77)	31(%77.5)	0.59
Periton Diyalizi (n,%)	17 (%25.7)	6 (%23)	9 (%22.5)	0.63
RRT Süresi (yıl)	6.4±4.2	4.3±2.6	7.9±4.5	<0.0001
Primer Böbrek Hastalıkları (n,%)				
Diyabetik Nefropati	5 (%7.6)	1 (%3.8)	4 (%10)	
Hipertansiyon	6 (%9.1)	1 (%3.8)	5 (%12.5)	
Kronik Glomerulonefrit	7 (%10.6)	3 (%11.5)	4 (%10)	
ADPKBH	2 (%3)	0 (%0)	2 (%5)	
Kronik TIN	1 (%1.5)	0 (%0)	1 (%2.5)	
Amiloidoz	4 (%6.1)	3 (%11.5)	1 (%2.5)	
Nedeni bilinmeyenler	41(%62.1)	18 (%69.2)	23(%57.5)	
Donör Yaşı	41±15.4	50.6±9.9	34.8±15.2	<0.0001

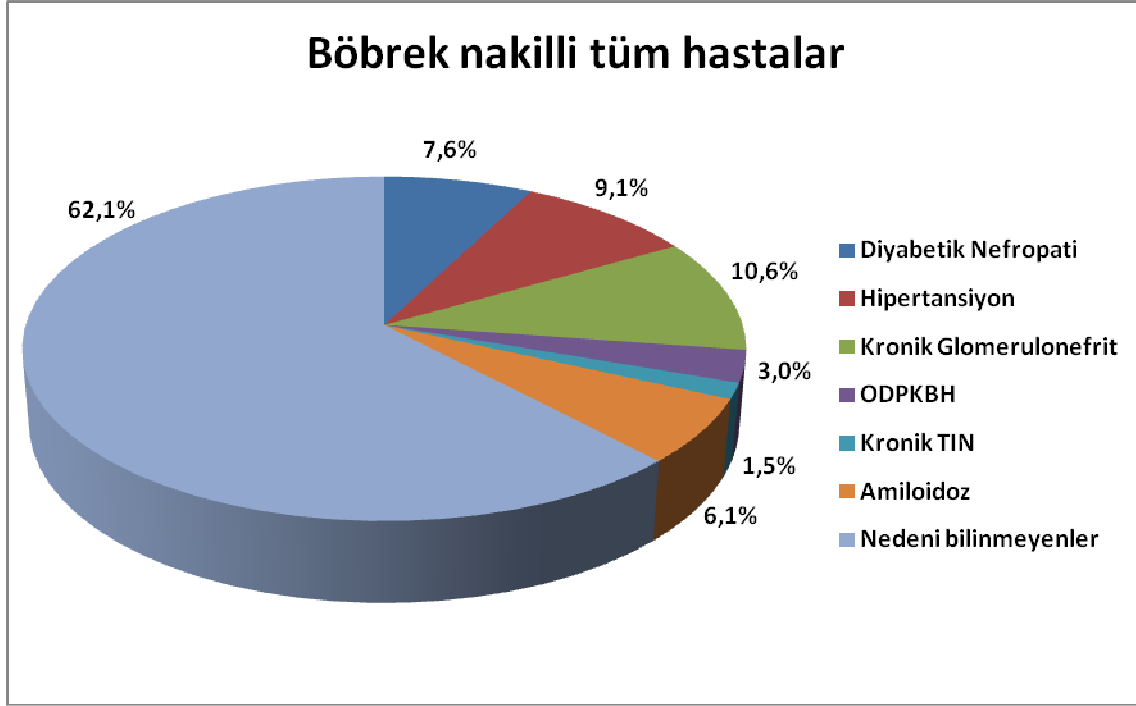
**Tablo 5. Böbrek nakli yapılan hastaların kan basınçları, hemogram ve biyokimyasal değerleri**

Parametreler	Posttx 1 Ay	Posttx 6 Ay	Posttx 12 Ay	Posttrans plant 24 Ay	Posttransp lant 60 Ay
SKB (mmHg)	128±18	126±20	121±16	118±27	123±12
DKB (mmHg)	81±13	80±16	76±13	76±13	80±13
Glukoz (mg/dL)	120±71	96±26	95±23	95±17	103±24
Urea (mg/dL)	56±28,5	36±19	39±24	35±13	42±15
Kreatinin (mg/dL)	1,4±0,9	1.28±0.6	1.28±0.6	1.2±0.5	1.5±0.9
Kalsiyum (mg/dL)	9,3±1,1	9.6±1	9.6±1	9.6±0.6	9.5±0.5
Fosfor (mg/dL)	2,6±0,9	3.1±0.9	3.3±0.9	3.3±0.7	3.0±0.5
PTH (pg/dL)	286±344	186±151	88±63	105±41	-
LDL Kolesterol (mg/dL)	118±42	111±35	106±37	103±30	102±27
Hemoglobin (mg/dL)	11±2.0	11.5±1.8	12±2.1	13±1.9	13±2.2

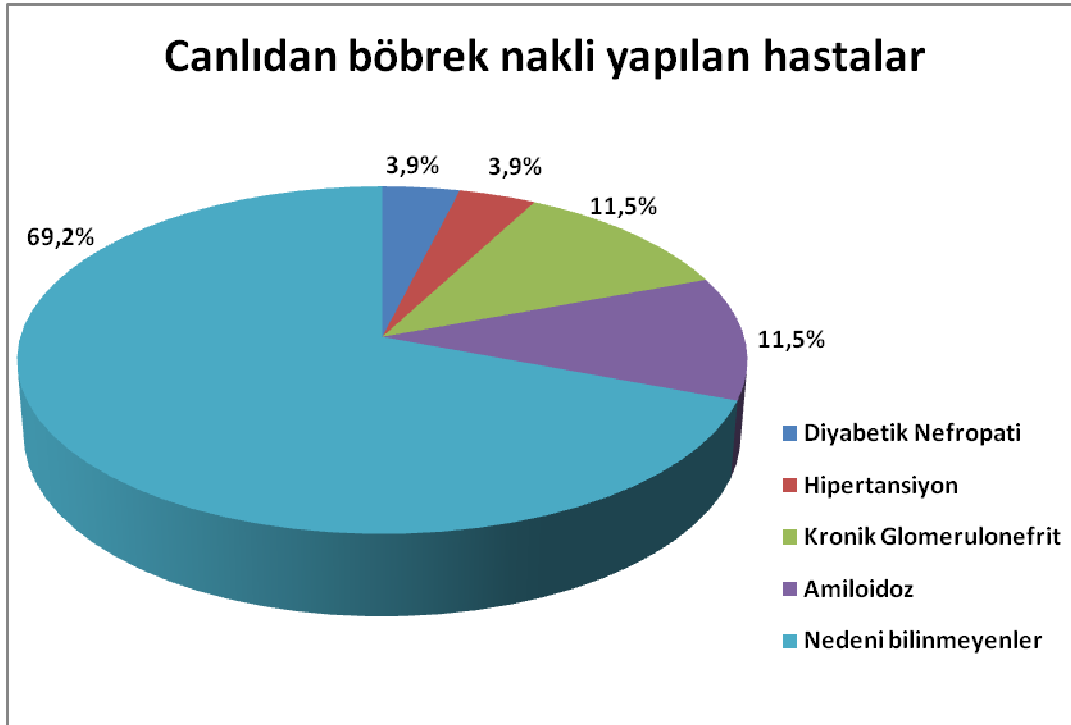
**Tablo 6. Böbrek nakilli hastaların kullandıkları idame immunsupresif ilaç düzeyleri**

Parametreler	Posttx 1 Ay	Posttx 6 Ay	Posttx 12 Ay	Posttrans plant 24 Ay	Posttrans plant 60 Ay
Tacrolimus Düzeyi (ng/ml)	15,4±7	11±4.4	9.7±4.6	8.9±3.2	6.5±1.8
Siklosporin Düzeyi (ng/ml)	220±203	177±34	124±108	127±40	92±10
Everolimus Düzeyi (ng/ml)	5.0±5.3	6.9±5	6.8±1.1	3.3±0.5	-
Sirolimus Düzeyi (ng/ml)	11.2±1.4	10.7±1.2	7.9±3.2	6.3±1.0	5±0.8

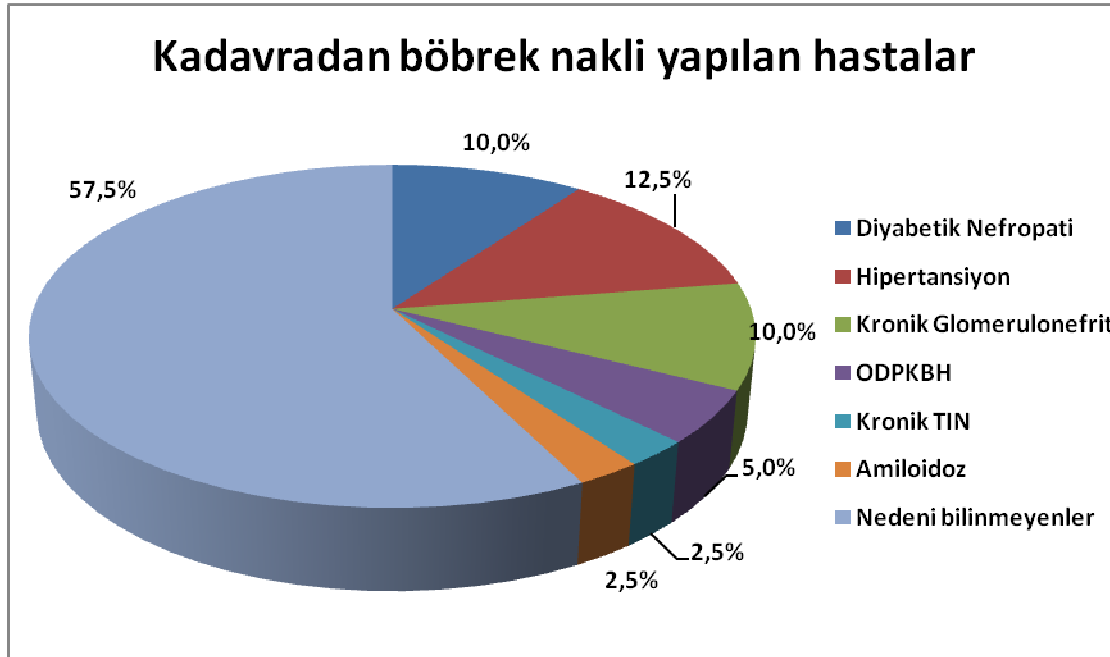
Şekil 1. Böbrek nakilli hastaların son dönem böbrek yetmezliği etyolojisine göre dağılımları



Şekil 2. Canlıdan böbrek nakili yapılan hastaların son dönem böbrek yetmezliği etyolojisine göre dağılımları



**Şekil 3. Kadavradan böbrek nakli yapılan hastaların son dönem böbrek yetmezliği etyolojisine göre dağılımları**



**Tablo 7. Böbrek nakli yapılan hastaların soğuk ve sıcak iskemi süreleri ve operasyon sonrası hastanede kalış süreleri**

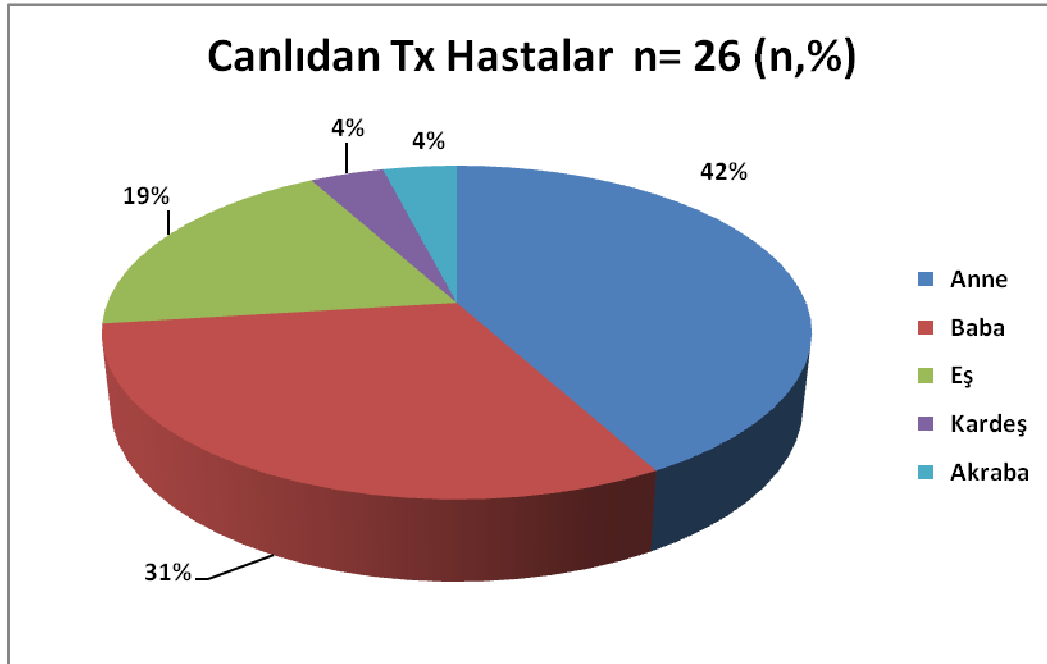
	Toplam Hasta sayısı n= 66 (n,%)	Canlıdan BN Hastalar n= 26 (n,%)	Kadavradan BN Hastalar n= 40 (n,%)	P değeri
Yatış Süresi (gün)	15±11 (4-60)	12±6 (4-28)	16±13 (4-60)	0.17
Soğuk iskemi (dak)	223±247 (25-1020)	43±16 (25-100)	340±257 (25-1020)	<0.0001
Sıcak İskemi (dak)	26±15 (3-55)	16±10 (5-50)	32±18 (3-55)	<0.0001

**Tablo 8. Böbrek nakli yapılan hastaların kan gruplarına göre değerlendirilmesi**

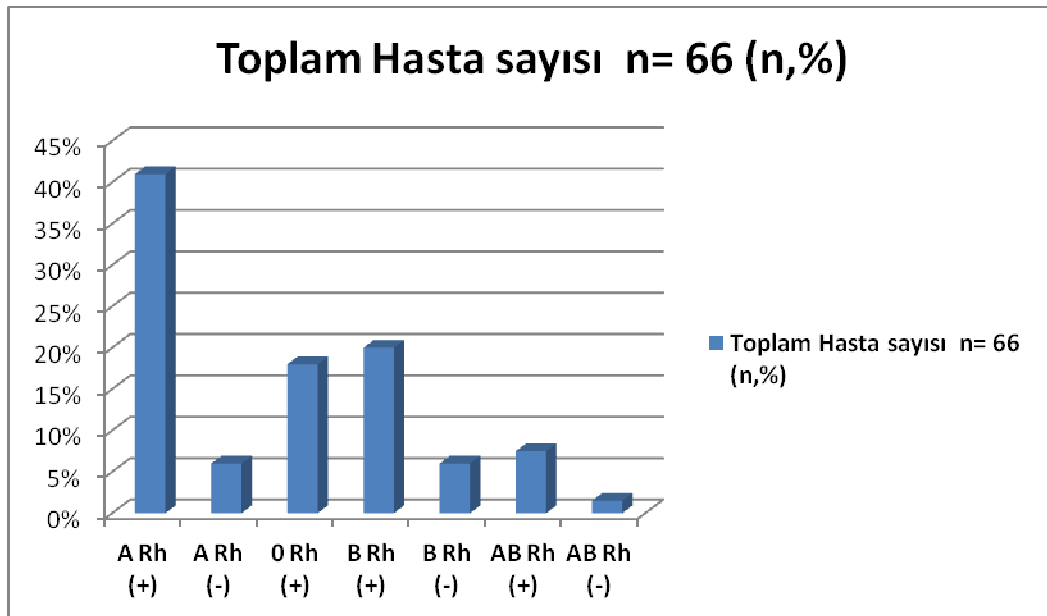
Kan Grubu	Toplam Hasta sayısı n= 66 (n,%)	Canlıdan BN Hastalar n= 26 (n,%)	Kadavradan BN Hastalar n= 40 (n,%)
A Rh (+)	27 (%41)	12 (%45)	15 (%37.5)
A Rh (-)	4 (%6)	3 (%12)	1 (%2.5)
0 Rh (+)	12 (%18)	4 (%15)	8 (%20)
B Rh (+)	13 (%20)	3 (%12)	10 (%25)
B Rh (-)	4 (%6)	1 (%4)	3 (%7.5)
AB Rh (+)	5 (%7.5)	2 (%8)	3 (%7.5)
AB Rh (-)	1 (%1.5)	1 (%4)	-



Şekil 4. Canlıdan böbrek nakli yapılan hastaların vericilerine göre değerlendirilmeleri



Şekil 5. Böbrek nakli yapılan hastaların kan gruplarına göre dağılımı



**Tablo 9. Kadavradan böbrek nakli yapılan hastaların HLA mismatch oranları**

Doku uyumu	Kadavradan BN Hastaları
0 mismatch	1 (%2.5)
1 mismatch	1 (%2.5)
2 mismatch	3 (%7.5)
3 mismatch	15 (%37.5)
4 mismatch	17 (%42.5)
5 mismatch	3 (%7.5)

#### **5.4.Böbrek Nakli Yapılan Hastaların İndüksiyon ve İdame İmmünespresif Tedavileri:**

Hastaların tedavisinde kullanılan indüksiyon ve idame immünespresif tedaviler tablo 10'da özetlenmiştir. İndüksiyon tedavisi olarak hastalarımızın 41'ine basiliximab (%62), 25'ine (%38) anti-timosit globulin (ATG) yapıldı. İdame tedavisinde hastalarımızın tamamı kortikosteroid (metilprednizolon veya prednizolon), 54'ü (%82) takrolimus, 3'ü (4.5%) siklosporin-A, 66'sı (100%) mikofenolat sodyum veya mikofenolat mofetil, 4'i (6%) sirolimus ve 5'i (7.6%) everolimus tedavisi kullanmaktaydı (Tablo 10, Şekil 6).

#### **5.5.Canlıdan Böbrek Nakli Yapılan Hastaların İndüksiyon ve İdame İmmünespresif tedavileri:**

İndüksiyon tedavisi olarak canlıdan böbrek nakli yapılan hastaların hepsinde basiliximab kullanıldı. İdame tedavisinde 26 hastanın tamamı kortikosteroid (metilprednizolon veya prednizolon), 17'si (97%) takrolimus, 3'ü (4.5%) siklosporin-A, 66'sı (100%) mikofenolat sodyum veya mikofenolat mofetil, 4'ü (7.6%) sirolimus, ve 5'i (7.6%) everolimus tedavisi kullanmaktaydı (Tablo 10). İdame tedavi kombinasyonlarına bakıldığında 26 hastanın 17'si (%65) kortikosteroid + takrolimus + mikofenolat mofetil/sodyum, 3'ü (%11.5) kortikosteroid + siklosporin-A + mikofenolat mofetil/sodyum, 4'ü (%15) kortikosteroid + sirolimus + mikofenolat mofetil/sodyum, 2'si (%7.7) kortikosteroid + everolimus + mikofenolat mofetil/sodyum kombinasyonlarını kullanmaktaydı (Tablo 11).

## 5.6.Kadavradan Böbrek Nakli Yapılan Hastaların İndüksiyon ve İdame İmmünespresif tedavileri:

İndüksiyon tedavisi olarak kadavradan böbrek nakli yapılan hastaların 25'ine (%62.5) ATG, 15'ine (%37.5) basiliksimab kullanıldı. İdame tedavisinde 40 hastanın tamamı kortikosteroid (metilprednizolon veya prednizolon) ve mikofenolat sodyum veya mikofenolat mofetil, 37'si (92.5%) takrolimus ve 3'ü (7.5%) everolimus tedavisi kullanmaktaydı. Kadavradan nakil yapılan hastaların hiçbirisi siklosporin-A veya sirolimus kullanmamaktaydı (Tablo 10). İdame tedavi kombinasyonlarına bakıldığında 40 hastanın 37'si (%92.5) kortikosteroid + takrolimus + mikofenolat mofetil/sodyum, 3'ü (%7.5) kortikosteroid + everolimus + mikofenolat mofetil/sodyum kombinasyonlarını kullanmaktaydı. Kortikosteroid + siklosporin-A + mikofenolatmofetil/sodyum veya kortikosteroid + sirolimus + mikofenolatmofetil/sodyum kombinasyonları kullanan hasta bulunmamaktaydı. (Tablo 11).

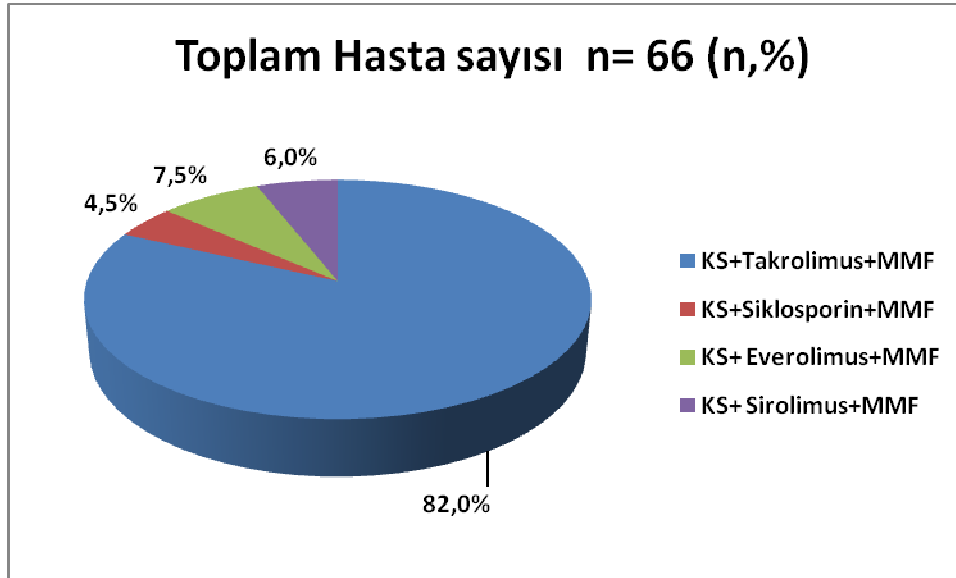
**Tablo 10. Böbrek nakilli hastaların indüksiyon ve idame immünespresif tedavileri**

Kullanılan İmmünespresif İlaçlar	Toplam Hasta Sayısı n= 66 n (%)	Canlıdan BN Hastaları n= 26 (n,%)	Kadavradan BN Hastaları n= 40 (n,%)
İndüksiyon Tedavisi (n,%)			
Basiliksimab	41 (%62)	26 (%100)	15 (%37.5)
ATG	25 (%38)	-	25 (%62.5)
İdame Tedavisi			
KS Kullanımı	66 (%100)	26 (%100)	40 (%100)
Takrolimus Kullanımı	54 (%82)	17 (%65)	37 (%92.5)
Siklosporin Kullanımı	3 (%4.5)	3 (%11.5)	0 (%0)
MMF Kullanımı	66 (%100)	26 (%100)	40 (%100)
Sirolimus Kullanımı	4 (%6)	4 (%15)	0 (%0)
Everolimus Kullanımı	5 (%7.6)	2 (%7.7)	3 (%7.5)

**Tablo 11. Böbrek nakilli hastaların kullandıkları idame immunsupresif protokolları**

İdame Tedavisi	Toplam Hasta sayısı n= 66 (n,%)	Canlıdan Tx Hastalar n= 26 (n,%)	Kadavradan Tx Hastalar n= 40 (n,%)
KS+Takrolimus+MMF	54 (%82)	17 (%65)	37 (%92.5)
KS+Siklosporin+MMF	3 (%4.5)	3 (%11.5)	0 (%0)
KS+ Everolimus+MMF	5 (%7.6)	2 (%7.7)	3 (%7.5)
KS+ Sirolimus+MMF	4 (%6)	4 (%15)	0 (%0)

**Şekil 6. Böbrek nakli yapılan hastaların immunsupresif tedavi protokol yüzdeleri**



### **5.7.Böbrek Nakli Yapılan Hastaların Postransplant Kreatinin Yüksekliği Nedenleri:**

Böbrek nakli yapılan hastaların 35'inde postransplant erken dönemde kreatinin yüksekliği saptandı. Bu hastaların 9'unda (%13.6) akut rejeksiyon, 18'inde (%27.3) gecikmiş graft fonksiyonu, 8'inde (%20) akut tubuler nekroz saptandı. Bu hastalardan 15'ine (%22.7) postransplant dönemde geçici olarak hemodiyaliz tedavisi uygulandı (Tablo 12, Şekil 7).

66 hastanın 17'sinde (% 25.7) postransplant geç dönemde kronik allograft yetmezliği tespit edildi. Takiplerde hastaların 28'inde (% 42.4) geçici kalsinörin toksisitesi saptandı.

Akut rejeksiyon saptanan 9 hastanın 8'si kadavradan 1'i canlıdan nakil yapılan hastalardan

oluşmaktaydı. Böbrek biyopsisi yapılan 9 hastanın patoloji rapor sonuçlarına 8'sinde akut hümmoral rejeksiyon, 1'inde akut hümmresel rejeksiyon tespit edildi.

Akut hümmoral rejeksiyon tespit edilen 8 hastanın 7'sine puls kortikosteroid, intravenöz immünoglobulin, ve plazmaferez tedavisi, 1 hastaya ise bu tedaviye ek olaral rituksimab tedavisi uygulanmıştır. Sekiz hastanın 3'ü yoğun immunosupresif tedavi sonrasında sepsis nedeniyle ex olmuş, 2 tanesinde böbrek fonksiyonları korunmuş, 3 hastada kronik allograft disfonksiyonu gelişmiş ve bu 3 hastanın 1 tanesinin serum kreatinin düzeyleri 3-3.5 mg/dl arasında seyretmekte olup her hangi bir renal replasman tedavisi başlanmadan takip edilmekte diğler 2 hastanın birinde hemodiyaliz, diğlerinde ise periton diyaliz tedavisine başlanmıştır. Hemodiyaliz ve periton diyalizine başlanan birer hasta ikinci kez akut rejeksiyon gelişen hastalar olduğu saptandı.

Akut hümmresel rejeksiyon saptanan 1 hastaya puls kortikosteroid ve ATG tedavisi uygulanmıştır. Hastanın takiplerinde sepsis gelişmiş ve hasta postop 45. günde ex olmuştur.

Altmış altı böbrek nakilli hastanın takiplerinde 6 hastanın ex olduğu saptandı. Vefat eden hastaların hepsi kadavradan nakilli hastalardı. Bunlardan 5'i yoğun immunosupresif tedavi sonrası (4'ü akut rejeksiyon nedeniyle yoğun immunosupresyon almıştı) sepsis nedeniyle, 1 tanesi ise erken dönemde kreatinin yüksekliğı nedeniyle yapılan renal biyopsi sonrası kanama nedeniyle ex oldu.

### **5.8.Canlıdan Böbrek Nakli Yapılan Hastaların Postransplant Kreatinin Yüksekliğı Nedenleri:**

Canlıdan böbrek nakli yapılan hastaların 1'inde (%1.5) akut rejeksiyon ve 6'sında (%23) gecikmiş graft fonksiyonu saptandı. Bu hastalardan 3'üne (%11.5) postransplant dönemde geçici hemodiyaliz tedavisi uygulandı (Tablo 12).

Yirmi-altı hastanın postransplant dönem takiplerinde 11'inde (%42.3) kronik allograft yetmezliğı, 6'sında (%23.1) böbreğin devamlı az çalışması ve 16'sında (%61.5) kalsinörin

toksisitesi tespit edildi (Tablo 12).

### 5.9.Kadavradan Böbrek Nakli Yapılan Hastaların Postransplant Kreatinin Yüksekliği

#### Nedenleri:

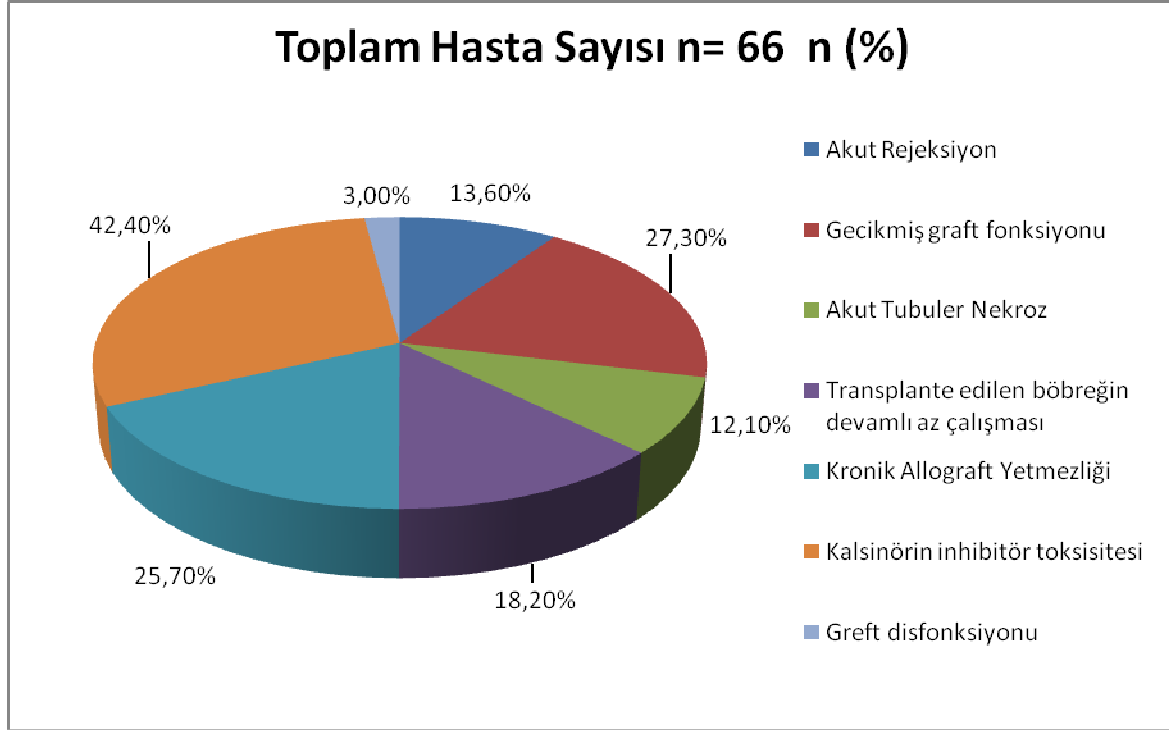
Kadavradan böbrek nakli yapılan hastaların 8'sinde (%20) akut rejeksiyon, 12'sinde (%30) gecikmiş graft fonksiyonu, 8'inde (%20) akut tubuler nekroz saptandı. Bu hastalardan 12'sine (%30) posttransplant dönemde geçici olarak hemodiyaliz tedavisi uygulandı (Tablo 12).

Kırk hastanın posttransplant dönem takiplerinde 6'sında (%15) böbreğin devamlı az çalışması, 6'sında (%15) kronik allograft yetmezliği ve 12'sinde (%30) kalsinörin toksisitesi tespit edildi (Tablo 12).

**Tablo 12. Böbrek nakilli hastaların postransplant kreatinin yüksekliğinin nedenleri**

Etyoloji	Toplam Hasta Sayısı n= 66 (n,%)	Canlıdan BN Hastaları n= 26 (n,%)	Kadavradan BN Hastaları n= 40 (n,%)	P değeri
Akut Rejeksiyon	9 (%13.6)	1 (%1.5)	8 (%20)	0.06
Gecikmiş graft fonksiyonu	18 (%27.3)	6 (%23)	12 (%30)	0.37
Akut Tubuler Nekroz	8 (%12)	0 (%0)	8 (%20)	0.001
Transplante edilen böbreğin devamlı az çalışması	12 (%18.2)	6 (%23.1)	6 (%15)	0.30
Kronik Allograft Nefropatisi	17 (%25.7)	11(%42.3)	6 (%15)	0.03
Kalsinörin inhibitör toksisitesi	28 (%42.4)	16 (%61.5)	12 (%30)	0.01
Posttransplant Diyaliz Tedavisi	15 (%22.7)	3 (%11.5)	12 (%30)	0.07

**Şekil 7. Böbrek nakilli hastaların postransplant kreatinin yüksekliğinin nedenlerinin yüzdesi**



#### **5.10.Böbrek nakli yapılan hastaların kullandıkları diğer tedaviler:**

Canlıdan böbrek nakli yapılan hastaların 23'ü (%88.5), kadavradan böbrek nakli yapılan hastaların ise 37'si (%92.5) non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri olan verapamil kullanmaktaydı (Tablo 13).

Primer böbrek hastalığı diyabetik nefropati olan ve transplantasyon sonrası diyabet gelişen toplam 33 hastalarımızın 14'ü (%21.2) insülin, 1' i (%1.5) oral antidiyabetik kullanmaktaydı, geriye kalan 18 hastamızda kan şekerleri 150-200 mg/dl arasında seyrettiği için herhangi bir anti-diyabetik ilaç başlanmamıştı. İnsulin kullanım oranı canlıdan böbrek nakli yapılan hasta grubunda %11.5 (3 hasta) iken kadavradan böbrek nakli yapılan hasta grubunda %27.5 (11 hasta) idi (Tablo 13). Canlıdan nakil yapılan hastaların hiçbirisi oral anti-diyabetik (OAD) ilaç kullanmazken, kadavradan nakil yapılan sadece 1 hastaya OAD başlanmıştı.

Posttransplant dislipidemi amacıyla canlıdan nakil yapılan hastaların 8'ine (%31), kadavradan

nakil yapılan hastaların ise 10'una (%25) statin tedavisi kullanmaktaydı (Tablo 10).

Hastalarımızın 9'u (%13.6) kalsiyum ve D vitaminini ihtiva eden oral preparatlar kullanmaktaydı. Bu hastaların 7'si kadavradan 2'si canlıdan böbrek nakli almış olan hastalardı. Kronik allograft nefropatisi gelişen 17 hastanın 10'u (15.2%) aktif D vitamini, 3'ü (%4.5) ise oral kalsiyum içeren fosfat bağlayıcı ajan kullanmaktaydı. Hem aktif D vitamini hem de fosfor bağlayıcı ilaç kullanım oranları kadavradan böbrek nakli yapılanlarda canlıdan böbrek nakli yapılanlara oranla anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla %17.5 vs %7.7 ve %7.5 vs %3.8) (Tablo 13).

Kadavradan böbrek nakli yapılan 9 (%22.5) hastaya, canlıdan böbrek nakli yapılan 4 (%15.4) hastaya INH profilaksisi yapıldı (Tablo 13).

**Tablo 13. Böbrek nakilli hastaların kullandıkları diğer tedaviler**

Kullanılan İlaçlar	Diğer	Toplam Hasta Sayısı n= 66 (n,%)	Canlıdan BN Hastaları n= 26 (n,%)	Kadavradan BN Hastaları n= 40 (n,%)
Verapamil Kullanımı		60 (%90.9)	23 (%88.5)	37 (%92.5)
İnsülin Kullanımı		14 (%21.2)	3 (%11.5)	11 (%27.5)
OAD Kullanımı		1 (%1.5)	0 (%0)	1 (%2.5)
Statin Kullanımı		18 (%27.3)	8 (%31)	10 (%25)
Kalsiyum ve D vit Kullanımı		9 (%13.6)	2 (%7.7)	7 (%17.5)
Fosfat Bağlayıcı Kullanımı		4 (%6.0)	1 (%3.8)	3 (%7.5)
Aktif D vitamin Kullanımı		10 (%15.2)	2 (%7.7)	8 (%20)
INH profilaksisi		13 (%19.7)	4 (%15.4)	9 (%22.5)

### 5.11. Transplantasyon Sonrası Dönemde görülen Cerrahi Komplikasyonlar:

Transplantasyon sonrası dönemde hastalarımızın 16'sında (%24,2) lenfösel, 2'sinde (%3,0) idrar kaçağı, 2'sinde (%3,0) perirenal hematoma, 3'ünde (%4,5) renal arter stenozu, 1'inde (%1,5) ileus, ve 2'sinde (%3,0) peritonit tespit edildi (Tablo 14, Şekil 8). Peritonit saptanan hastaların her ikisi de periton diyaliz tedavisindeki hastalardı. Bu hastalardan bir tanesi

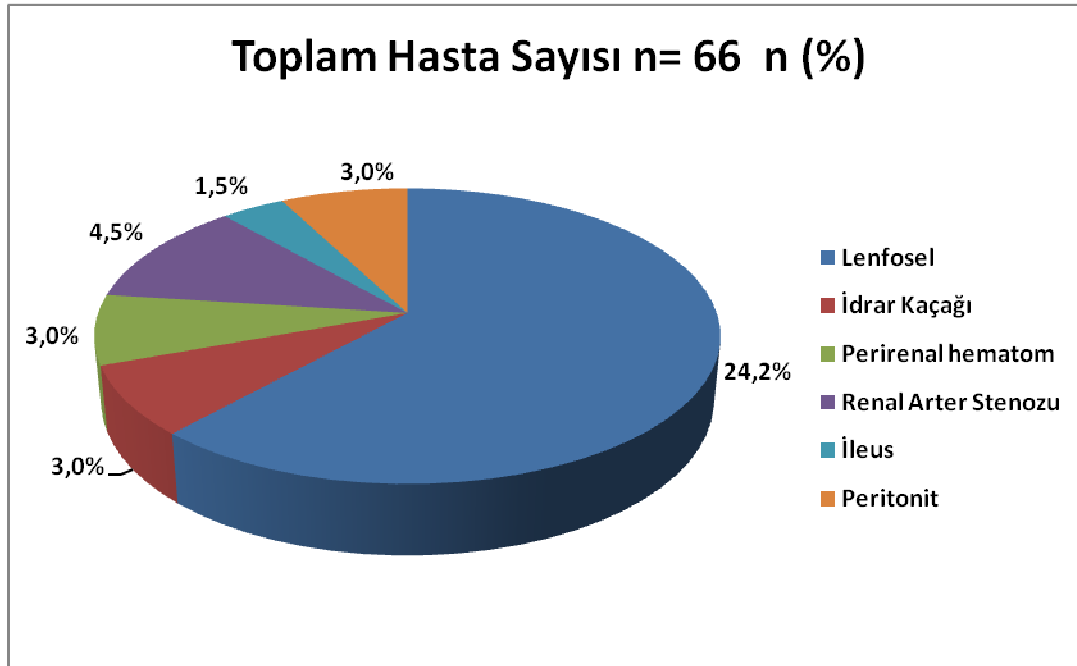


peritonite sekonder sepsis nedeniyle yoğun ve geniş spektrumlu antibiyoterapiye rağmen ex oldu. Lenfosel tespit edilen 16 hastanın 8'ine kateter konularak drenaj uygulandı. Drenaj uygulanan hastaların takibinde 5 hastada lenfosel yeniden gelişti.

**Tablo 14. Böbrek nakli sonrasında görülen cerrahi komplikasyonlar**

Posttransplant Cerrahi Komplikasyonlar	Toplam Hasta Sayısı n= 66 n (%)	Canlıdan BN Hastaları n= 26 (n,%)	Kadavradan BN Hastaları n= 40 (n,%)
Lenfosel	16 (% 24,2)	7 (%27)	9 (%22.5)
İdrar Kaçağı	2 (% 3,0)	1 (%3.8)	1 (%2.5)
Perirenal hematom	2 (% 3,0)	0 (%0)	2 (%5)
Renal Arter Stenozu	3 (% 4,5)	2 (%7.7)	1 (%2.5)
İleus	1 (% 1,5)	0 (%0)	1 (%2.5)
Peritonit	2 (% 3,0)	0 (%0)	2 (%5)

**Şekil 8. Böbrek nakli sonrasında görülen cerrahi komplikasyonların yüzdesi**



### 5.12. Transplantasyon Sonrası Dönemde görülen Medikal Komplikasyonlar:

Transplantasyon sonrası dönemde hastalarımızın 21'inde (%31.8) anemi, 11'inde (%16.7) nötropeni, 28'inde (%42.4) yeni gelişen diyabet (NODAT), 40'ında (%60.6) dislipidemi, 5'inde (%7.6) hipertansiyon, 2'sinde (%3) üriner tüberküloz, 6'sında (%9.1) avasküler nekroz gelişti. Altmış altı hastanın 6'sında (%9.1) sekonder hiperparatiroidiye ikincil gelişen dirençli hiperkalsemi nedeniyle yapılan tetkiklerde paratiroid ultrasonografisinde paratiroid adenomu

tespit edildi. Bu nedenle canlıdan BN yapılan hastaların 2'sine (%7.7), kadavradan BN yapılan hastaların 4'üne (%10) paratiroidektomi yapılmıştı. (Tablo 15).

Hastaların nakil sonrası takiplerinde 5 hastada derin ven trombozu (DVT) tespit edildi. Hastaların hepsi kadavradan nakil yapılan hastalardı. Bu hastalara 1 ay süresince düşük moleküler ağırlıklı heparin verildi. Bu hastaların takiplerinde 3 hastada DVT tekrarlama üzerine 6 ay süreyle verilmek üzere warfarin tedavisi başlandı ve INR 2-2.5 arasında tutuldu.

**Tablo 15. Böbrek nakli sonrasında görülen medikal komplikasyonlar**

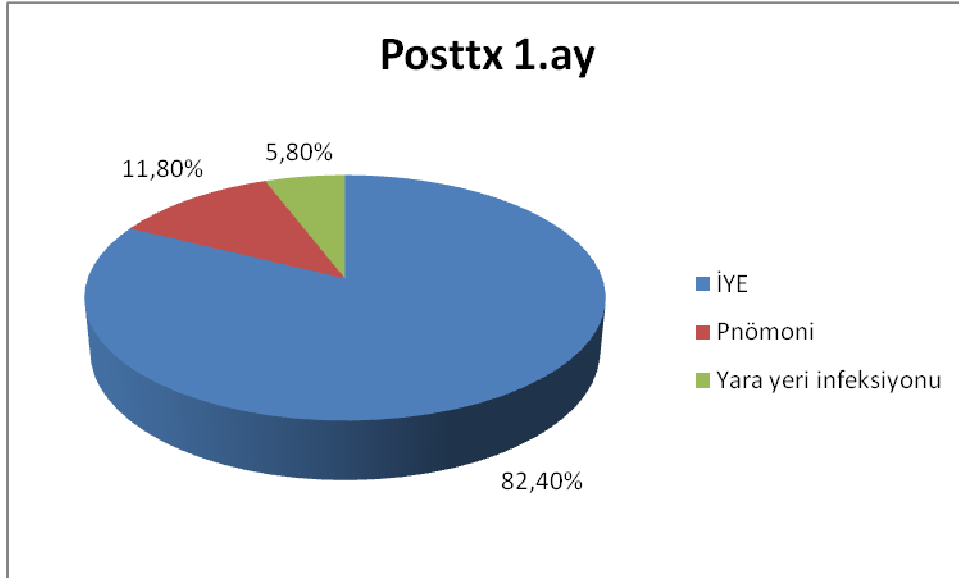
Transplantasyon Sonrası Medikal Komplikasyonlar	Toplam Hasta sayısı (n=66) n (%)	Canlıdan BN Hastaları (n=26) (n,%)	Kadavradan BN Hastaları (n=26) (n,%)	p değeri
Posttransplant anemi	21(%31.8)	6 (%23)	15 (%37.5)	0.17
Posttransplant nötropeni	11(%16.7)	4 (%15.4)	7 (%17.5)	0.55
NODAT	28 (%42.4)	13 (%50)	15 (%37.5)	0.23
Posttransplant dislipidemi	40 (%60.6)	18 (%69.2)	22 (%55)	0.18
Posttrasplant hipertansiyon	5 (%7.6)	2 (%7.7)	3 (%7.5)	0.66
Posttrasplant Paratiroidektomi	6 (%9)	2 (%7.7)	4 (%10)	0.56
Posttrasplant avasküler nekroz	6 (%9)	3 (%11.5)	3 (%7.5)	0.44
DVT	5 (%7.5)	0 (%0)	5 (%12.5)	0.03
Ex olan hasta	6 (%9)	0 (%0)	6 (%15)	0.04
Sepsis	5 (%12.5)	-	5 (%12.5)	
Kanama	1 (%2.5)	-	1 (%2.5)	

### 5.13.Böbrek Nakli Sonrası Erken ve Geç Dönem İnfeksiyonlar:

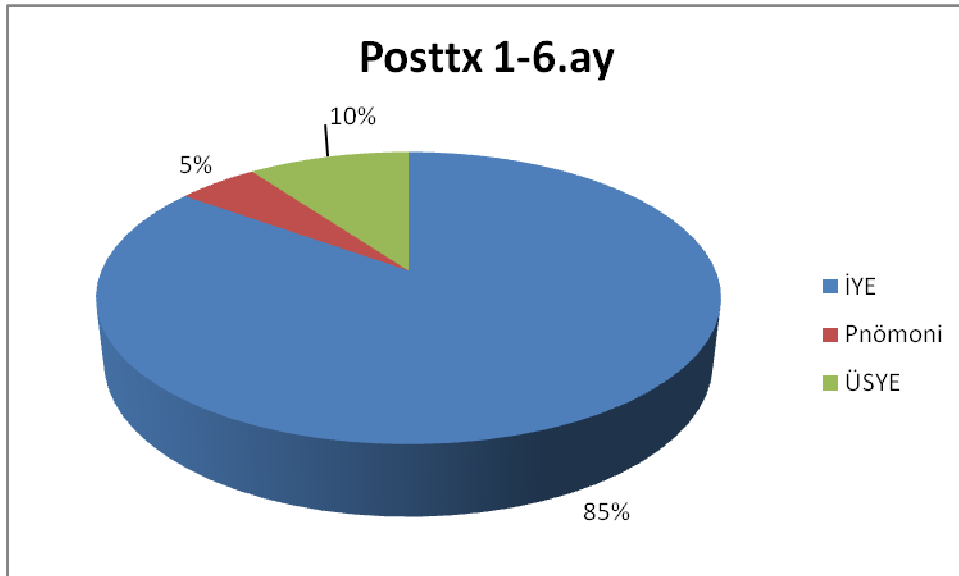
Çalışmamızda ilk 1 aylık dönemde 14 hastada İYE, 2 hastada pnömoni, 1 hastada yara yeri infeksiyonu saptandı (Şekil 9). Posttransplant 1-6 aylık dönemde 17 hastada İYE, 1 hastada pnömoni, 2 hastada ÜSYE tespit edildi (Şekil 10). Posttransplant 6. ay sonrası geç dönemde 21 hastada İYE, 1 hastada pnömoni, 2 hastada akciğer tüberkülozu, 2 hastada BK virüs infeksiyonu, 1 hastada akciğerde aspergilloma ve 1 hastada sistemik aspergillus bağlı aspergilloma ve aspergillus tiroiditi saptadık (Şekil 11). Bir hastada böbrek nakli sonrası geç

dönemde (posttransplant 2.5 yıl sonra) evlendikten sonra toplumdan kazanılmış karbepenem dirençli acinetobacter baumanii'ye bağlı İYE tespit edildi.

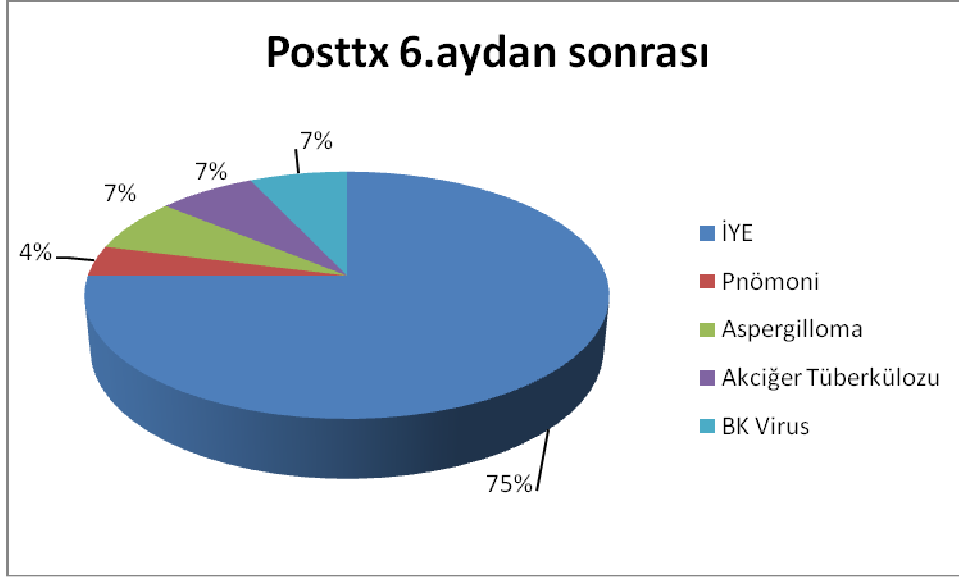
**Şekil 9. Böbrek nakli sonrası 1. ayda görülen infeksiyonlar**



**Şekil 10. Böbrek nakli sonrası 1-6. ayda görülen infeksiyonlar**



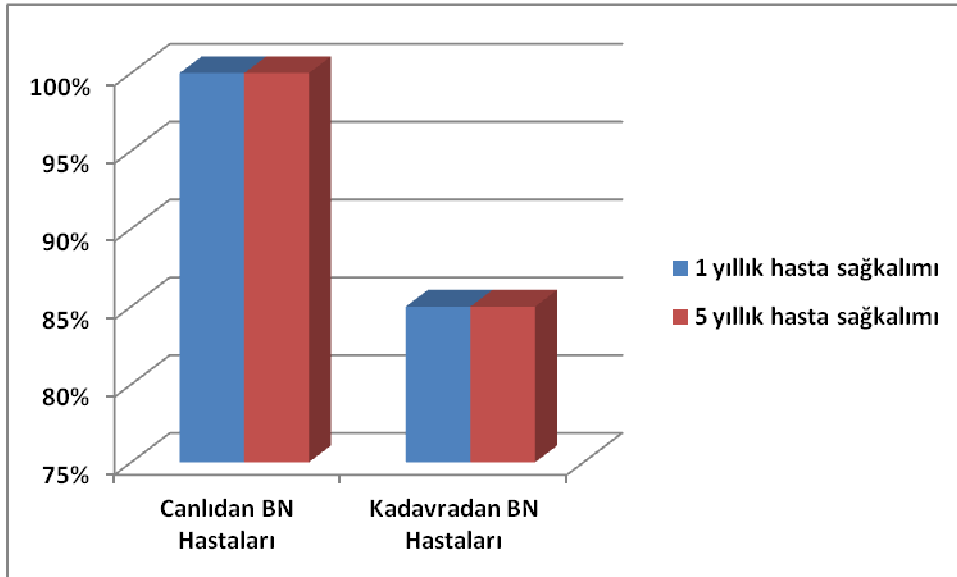
**Şekil 11. Böbrek nakli sonrası 6. aydan sonra görülen infeksiyonlar**



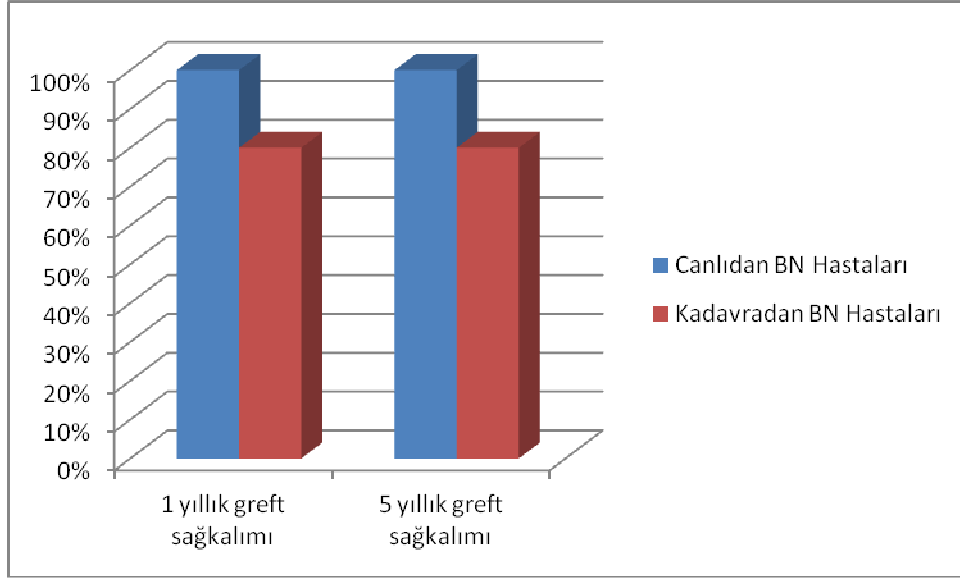
#### 5.14.Hasta ve Greft Sağkalım Oranları:

Çalışmamızda 1 ve 5 yıllık hasta sağkalımı canlıdan %100 ve %100, kadavradan %85 ve %85 olarak bulundu (Şekil 12). Hastalarımızın 1 ve 5 yıllık greft sağkalımı canlıdan BN yapılanlarda sırasıyla %100 ve %100, kadavradan BN yapılanlarda ise kadavradan BN yapılanlarda ise %80 ve %80 olarak saptandı (Şekil 13).

**Şekil 12. Canlıdan ve kadavradan böbrek nakli yapılan hastaların 1 ve 5 yıllık hasta sağkalımları**



### Şekil 13. Canlıdan ve kadavradan böbrek nakli yapılan hastaların 1 ve 5 yıllık greft sağkalımları



#### 5.15.Doku Uyumu ve Akut Tubuler Nekroz ile Greft Sağkalımı Arasındaki İlişki

Çalışmamızda BN yapılan hastaların HLA doku gruplarına göre puanlama yapıldı. 1 A uyumuna 1 puan, 1 B uyumuna 2 puan ve 1 DR uyumuna 2 puan verildi. Hastalar toplam puanı 5 puan üzerinde olanlara yüksek doku uyumu olan gruba, 4 ve altı uyumu olan hastalar düşük doku uyumu olan gruba dahil edildi. Böbrek nakli yapılan hastalarda doku uyumu yüksek olanların (doku puanı >5 vs doku puanı ≤4) 1. ve 5. yıl greft sağkalım oranları doku uyumu düşük olanlara göre daha yüksekti (p=0.374) (Şekil 14).

Akut tubuler nekroz gelişen hastaların greft sağkalım süreleri değerlendirildiğinde 1. yılda ATN gelişen hastaların greft sağkalımı ile ATN gelişmeyenler arasında fark yokken 5. yılda ATN gelişenlerin greft sağkalım oranları %58 iken ATN gelişmeyen hastaların sağkalım oranları %70 bulundu (p=0.184) (Şekil 15).

#### 5.16.Soğuk iskemi, Sıcak iskemi ve ATN Arasındaki ilişki

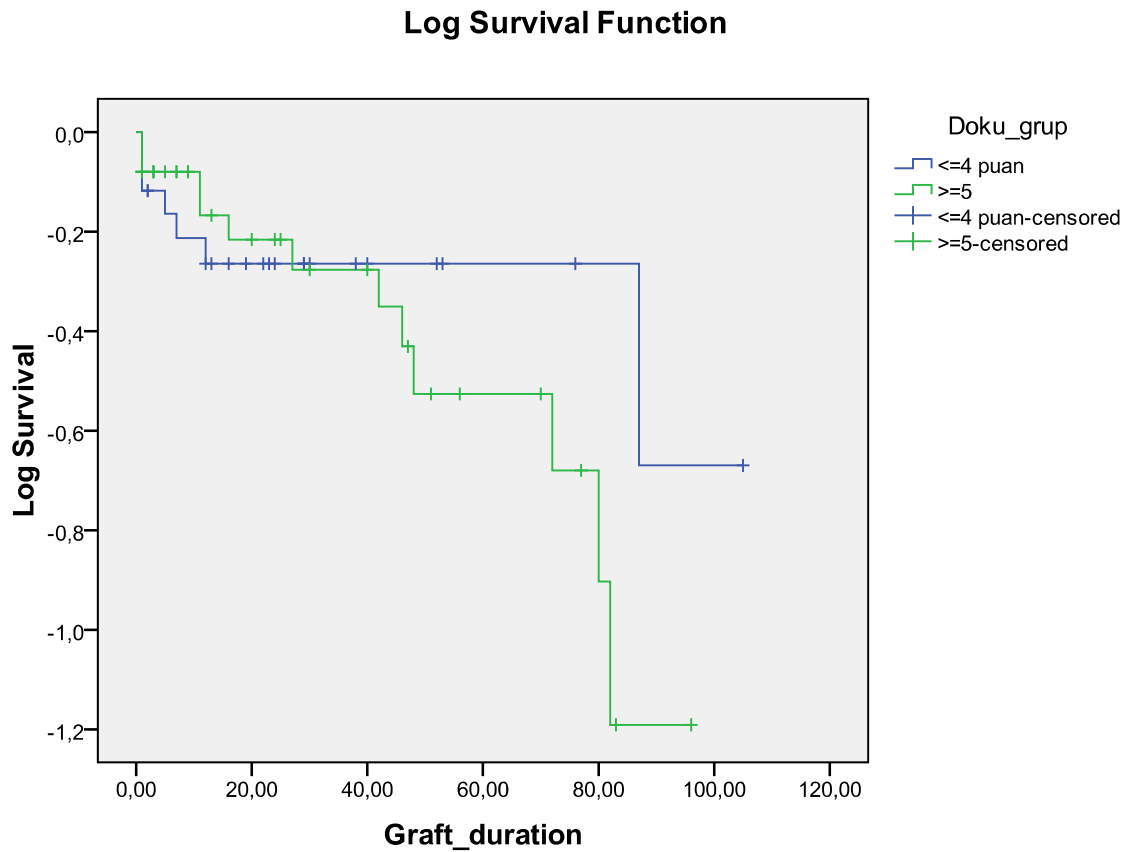
Kadavradan böbrek nakli yapıldıktan sonra ATN gelişen ve gelişmeyen hastaların soğuk ve sıcak iskemi süreleri Tablo 16'da verildi. ATN gelişen hastalarda soğuk iskemi süresi yaklaşık olarak ortalama 147 dak daha uzundu. ATN olan ve olmayan hastalarda soğuk ve

sıcak iskemi açısından istatistiksel anlamlılık yoktu.

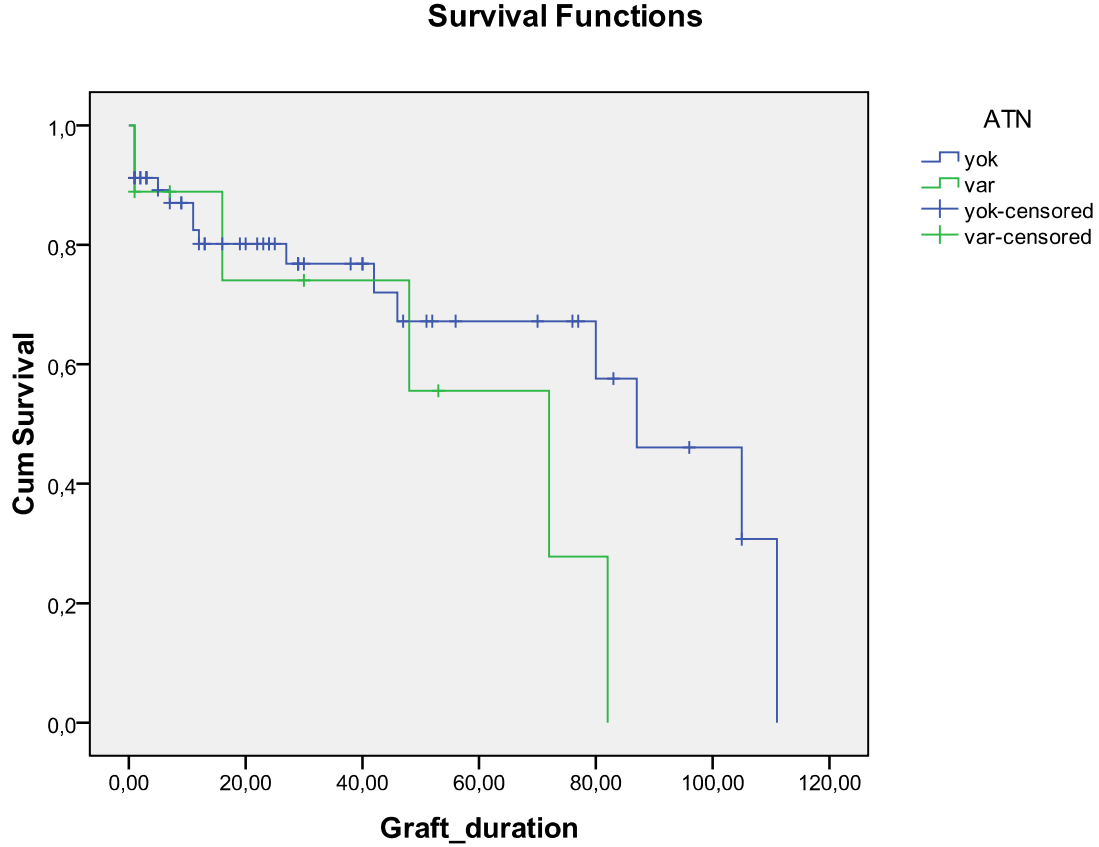
**Tablo 16. Kadavradan BN yapılan ATN gelişen ve gelişmeyen hastaların soğuk ve sıcak iskemi değerleri**

Parametreler	ATN olan hastalar	ATN olmayan Hastaklar	P değeri
Soğuk İskemi (dak)	468±319	321±247	0.36
Sıcak İskemi (dak)	27±16	33±13	0.50

**Şekil 14. Doku uyum puanı ile 1. ve 5. yıl greft sağkalımı arasındaki ilişki**



**Şekil 15. Böbrek nakli yapılan hastalarda akut tubuler nekroz gelişimi ile greft sağkalm süreleri arasındaki ilişki**



## 6.TARTIŞMA

Ülkemizde ilk başarılı böbrek nakli hem canlıdan hemde kadavradan sırasıyla 1975 ve 1978 yıllarında Hacettepe Üniversitesinde yapılmıştır. Üniversitemizde ise 2003 yılında böbrek nakli ruhsatı alınmış ve bu tarihten itibaren hem kadavradan ve hem de canlıdan BN yapılmaya başlanmıştır.

T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde 1975-2011 yılları arasında 61 merkezde (üniversite, eğitim ve araştırma hastaneleri, vakıf üniversiteleri ve özel hastanelerde) toplam 19440 BN yapılmıştır. Bu nakillerin 14997'si canlıdan, 4443'ü kadavradan BN'li hastalardan oluşmaktadır. Ülkemizde 2010 yılı içinde canlıdan BN yapılan hasta sayısı 2107 iken, 2011

yılı içinde canlıdan BN yapılan hasta sayısı 2032'dir ve son 2 yılda canlıdan BN %3.56 oranında azalmıştır. Ülkemizde 2010 yılı içinde kadavradan BN yapılan hasta sayısı 395 iken bu sayı 2011 yılında 505'e yükselmiştir ve bu nedenle son 2 yılda kadavradan BN %27.85 oranında artmıştır. Üniversitemizde 2010 yılı içinde canlıdan 8, kadavradan 9 BN, 2011 yılı içinde ise canlıdan 6, kadavradan 7 BN yapılmıştır.

Canlıdan BN yapılan hastaların ortalama yaşları kadavradan BN yapılan hastalarinkine oranla daha gençti (36.5 yıl vs 44.8 yıl,  $p=0.049$ ). Buna karşılık kadavradan BN yapılan hastaların ortalama donör yaşları canlıdan BN yapılan hastaların donör yaşından daha düşük bulundu (50.9 yıl vs 34.8 yıl,  $p<0.0001$ ). Bu durumun nedeni araştırıldığında organ bağışı yapılan kadavraların çoğunun trafik kazası geçiren genç bireyler olduğu (min 11 yıl, maksimum 57 yıl), canlıdan BN yapılan hastaların vericilerinin ise daha çok yaşları 27-72 yıl arasında olan birinci derecede akrabaların (sıklık sırasına göre anne, baba, eş, kardeş ve diğer arabalar) olmasına bağlandı. Ülkemizde 2010 yılı içinde canlıdan BN yapılan hastalar vericilerine göre değerlendirildiğinde sıklık sırasına göre annesinden BN yapılan 259 (%29.3), eşinden BN yapılan 195 (%22), kardeşinden BN yapılan 161 (%18.2), babasından BN yapılan 112 (%12.7), diğer akrabalarından BN yapılan 71 (%8) ve çocuğundan BN yapılan 32 (%3.6) hasta olduğu tespit edildi. Benzer olarak merkezimizde de canlıdan nakillerde donör olarak anneler ilk sıradaydı (%42).

Hastaların böbrek nakli olana kadar hemodiyaliz veya periton diyalizinde geçirdikleri süre değerlendirildiğinde canlıdan BN yapılan hastaların kadavradan BN yapılan hastalara oranla daha kısa sürede BN yapıldığı saptanmıştır (4.3 yıl vs 7.9 yıl,  $p<0.0001$ ). Bu durum ülkemizde yapılan böbrek nakillerinin çoğunluğunun canlıdan olmasına ve böbrek bağışının gerek yanlış dini inanışlara gerekse geleneksel örf ve adetlere bağlı olarak gereğinden çok az sayıda olmasına bağlanabilir. Bununla birlikte Amerika Birleşik Devletlerinde beyin ölümü gerçekleşen olguların %90'dan fazlası donör olarak kullanılırken bu oran ülkemizde %10'un



altındadır. Benzer şekilde kadavradan organ kullanım oranları milyon nüfus başına İspanyada 33.6, ABD’de 32, İngilterede 19, Almanyada 17, Avrupada ortalama 21 iken ülkemizde 3.4 seviyesindedir (7-8).

Böbrek nakli yapılan hastalarımızı kan grupları açısından değerlendirdiğimizde, hem canlıdan hem de kadavradan BN yapılan hastalarımızın kan grupları ile vericilerininin kan gruplarının aynı olduğunu tespit ettik. Hem canlıdan hem de kadavradan BN grupta en fazla bulunan kan grubu A Rh (+)’di. Ülkemizde 2010 yılı içinde yapılan nakillere bakıldığında ABO kan grubu uyumsuz nakil yapılan hasta sayısı 5’ti ve bu sayı tüm nakillerin %0.04’ünü oluşturmaktaydı (7).

Kadavradan BN yapılan hastalarımızın operasyon sonrasında hastanede kalış süresi ortalama olarak 16 gün olarak bulundu (minimum 4, maksimum 60 gün). Bu süre canlıdan BN yapılan hastalarda 12 gün olarak tespit edildi (minimum 4, maksimum 28 gün). Kadavradan BN yapılan hastalarda operasyon sonrası hastanede yatış süresinin uzun olması bu hastalarda akut tübüler nekroz, akut rejeksiyon ve postoperatif infeksiyon ve sepsis oranlarının canlıdan BN yapılan hastalara oranla çok daha yüksek olmasına bağlandı. Kadavradan BN yapılan hastalarda daha yüksek oranda ATN gelişmesi soğuk iskemi süresinin canlıdan BN yapılan hastalara oranla uzun olmasına bağlanabilir. Kadavralardan alınan böbreklerin büyük çoğunluğu Antalya ilinden daha az oranda da Isparta gibi diğer çevre illerden gelmiştir. Konya ilimizde çıkan kadavra sayısı son 3 yılda toplam 9 tanedir.

Böbrek nakli sonrası erken dönemde gelişen ATN gerekse nakil sonrası geç dönemde CAN gibi greft fonksiyon bozukluğuna neden olan problemlere neden olmaktadır. Organ bağışını arttırmak için yapılması gereken en önemli iş böbrek bağışının öneminin gerek ülkemiz genelinde ve gerekse ilimiz ve ilçelerinde sivil toplum örgütleri ve basın ve yayın organlarıyla anlatılmasıdır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunda SDBY primer etyolojisi belli değildi.

Kadavradan BN yapılanlarda ortalama bekleme süresi 7.9 yıldır. Bu süre ABD’de kadavradan BN yapılan hastaların bekleme süresinden daha uzundur. Buna ek olarak çalışmamızda kadavradan BN yapılanların %80’inde 3 ve 4 mismatch tespit edildi.

Çalışmamızda BN olan hastaların %7.6’sı diyabetikti. Buna karşılık diyabetik hastalar diyaliz popülasyonunun yaklaşık 1/3’ününü oluşturmaktadır. Dolayısıyla çalışmamızın sonuçlarına göre diyabetik hastaların çok az bir kısmı nakil olabilmektedir.

Hastalarımızın takibinde erken dönemde kreatinin yüksekliği saptanan hastalar değerlendirildiğinde canlıdan BN yapılan 1 hastada, kadavradan BN yapılan 8 hastada akut rejeksiyon tespit edildi. Bu hastaların patoloji rapor sonuçları değerlendirildiğinde 8 hastada akut hümmoral rejeksiyon, 1 hastada ise akut hümmoral rejeksiyon tespit edildi. Akut hümmoral rejeksiyon tespit edilen 8 hastanın 7’sine puls kortikosteroid, intravenöz immünoglobulin, ve plazmaferez tedavisi, 1 hastaya ise bu tedaviye ek olarak rituksimab tedavisi uygulanmıştır. Sekiz hastanın 3’ü yoğun immunosupresif tedavi sonrasında sepsis nedeniyle ex olmuş, 2 tanesinde böbrek fonksiyonları korunmuş, 3 hastada kronik allograft disfonksiyonu gelişmiş ve bu 3 hastanın 1 tanesinin serum kreatinin düzeyleri 3-3.5 mg/dl arasında seyretmekte olup herhangi bir renal replasman tedavisi başlanmadan takip edilmekte diğer 2 hastanın birinde hemodiyaliz, diğerinde ise periton diyaliz tedavisine başlanmıştır. Hemodiyaliz ve periton diyalizine başlanan birer hasta ikinci kez akut rejeksiyon gelişen hastalar olduğu saptandı.

Akut hümmoral rejeksiyon saptanan hastaya ise puls kortikosteroid ve ATG tedavisi uygulanmıştır. Hastanın takiplerinde sepsis gelişmiş ve hasta postop 45. günde ex olmuştur.

Çalışmamızda hastalarda tespit edilen akut rejeksiyonların tamamı akut hümmoral rejeksiyonlardı. Yakın zamana kadar merkezimizde cross-matchler serolojik yöntemle (CDC cross-match) ile yapılmaktaydı. Son 1 yıldır üniversitemiz bünyesinde immunolojik olarak flowsitometrik T ve B crossmatch yapılmaya başlanmıştır. Yine hastaların PRA düzeyleri merkezimizde son 1 yıldır bakılabilmektedir. Dolayısıyla hastalarımızda görülen akut

hümorale rejeksiyonların nedenleri arasında crossmatchin serolojik olarak yapılması ve PRA düzeylerinin bakılmamış olması sayılabilir. Çünkü serolojik olarak bakılan CDC crossmatch ile düşük düzeylerdeki antikorlara bağlı zayıf pozitiflikler atlanabilmektedir. Bu yüzden yurtdışındaki birçok merkezde standart olarak daha duyarlı olan flowsitometrik crossmatch yapılmaktadır. Son dönemde merkezimizde yukarıda bahsedilen tetkiklerin hastalarımıza uygulanmaya başlamasıyla birlikte yapılan böbrek nakillerinde akut hümorale rejeksiyon sıklığında azalma tespit ettik.

Son yıllarda immunsupresif tedavilerde meydana gelen gelişmelerle greft sağ kalım sürelerinde belirgin artış sağlanmıştır. Amerika ulusal organ ağı (UNOS) verilerine göre 1987 yılında 1 yıllık greft sağ kalım oranı %72.5 iken bu oran 2004 yılında %90.3 olarak bildirilmiştir (8). 1998-2007 yılı UNOS verilerine göre 1 yıllık ve 5 yıllık greft sağkalımı canlıdan BN yapılan hastalarda sırasıyla %96 ve %81, kadavradan BN yapılan hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %92 ve %71 olarak bulunmuştur. Yine UNOS verilerine göre 1 ve 5 yıllık hasta sağkalımı canlıdan böbrek nakli yapılan hastalarda sırasıyla %98 ve %91, kadavradan böbrek nakli yapılan hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %96 ve %83 bulunmuştur (37). Bizim çalışmamızda 1 ve 5 yıllık hasta sağkalımı canlıdan %100 ve %100, kadavradan %85 ve %85 olarak bulundu. Hastalarımızın 1 ve 5 yıllık greft sağkalımı canlıdan BN yapılanlarda sırasıyla %100 ve %100, kadavradan BN yapılanlarda ise kadavradan BN yapılanlarda ise %80 ve %80 olarak saptandı. Hasta ve greft sağkalımını etkileyen alıcı ve vericiye ait birçok faktör tanımlanmıştır. Alıcının yaşı bunlardan birisi olup özellikle yaşlı vericiden BN yapılan 60 yaş üstü hastalarda hasta ve greft sağkalımının rejeksiyon oranlarının bu hasta grubunda daha az görülmesine rağmen en kötü olduğu bildirilmiştir. Böbrek nakli öncesi yapılan diyaliz tedavisi süresinde greft sağkalım oranları açısından önemli olduğu ve en iyi sonuçların preemtif yapılan böbrek nakillerinde elde edildiği tespit edilmiştir (38-39). Vericinin yaşı, eşlik eden hastalıkları, ve kadavra veya canlı olması greft sağkalımı açısından

önem arzeden diğer faktörlerdir (40-42) (43). Canlı vericilerden yapılan nakillerde greft sağkalım oranları verici yaşı ve HLA uyumsuzluklarından bağımsız olarak çok daha yüksek bulunmuştur (44).

Kadavradan yapılan BN hastalarının doku uyumu ile greft sağkalımı arasında negatif ilişki mevcutken, canlıdan yapılan BN'nde bu ilişki yeni ve güçlü immunsupresiflerin kullanımıyla akraba olan ve olmayan vericilerde farklı bulunmamıştır (44). Çalışmamızda canlıdan ve kadavradan BN yapılan hastalarda doku uyumu yüksek olanların (doku puanı >5 vs doku puanı ≤4) 1. ve 5. yıl greft sağkalım oranları doku uyumu düşük olanlara göre daha yüksekti.

Akut tübüler nekroz gelişen hastaların greft sağkalım süreleri değerlendirildiğinde 1. yılda ATN gelişen hastaların greft sağkalımı ile ATN gelişmeyenler arasında fark yokken 5. yılda ATN gelişenlerin greft sağkalım oranları %58 iken ATN gelişmeyen hastaların sağkalım oranları %70 bulundu.

Çalışmamıza dahil edilen 66 BN hastanın takiplerinde 6 hastanın ex olduğu saptandı. Ex olan hastaların hepsi kadavradan nakilli hastalardı. Bunlardan 5'i yoğun immunosupresif tedavi sonrası (4'ü akut rejeksiyon nedeniyle yoğun immunosupresyon almıştı) sepsis nedeniyle, 1 tanesi ise erken dönemde kreatinin yüksekliği nedeniyle yapılan renal biyopsi sonrası kanama nedeniyle vefat etti. Ülkemizde TC Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2010 yılı içinde canlıdan BN yapılan 885 hastanın 22'si (%2.5), kadavradan BN yapılan 279 hastanın 16'sı (%5.7) ex olmuştur. 2010 yılı içinde ex olan 38 hastanın 18'i (%47.4) infeksiyon, 10'u (%26.3) kardiovasküler hastalık, 2'si (%5.3) serebrovasküler hastalık, 1'i (%2.6) akciğer embolisi, 1'i (%2.6) karaciğer yetmezliği, 1'i (%2.6) malignite, 5'i (%13.2) diğer nedenlerle ex olmuştur (7). Çalışmamızda 1 yıllık mortalite oranının yüksek olması kadavradan BN yapılan olgularda akut hümorale rejeksiyon oranının yüksek olmasına bağlandı.

Hastalarımızın posttransplant dönemde cerrahi komplikasyonlarını değerlendirdiğimizde 7'si canlıdan 9'u kadavradan BN yapılan hastalar olmak üzere toplam 16 hastada lenfositik

ettik. Lenfosel, iliak damarların üzerinde seyreden, kesilmiş lenfatik damarlardan lenf sızması sonucu oluşan birikimdir. Organ naklinden sonraki bir kaç hafta içinde gelişebilir. Literatürde bildirilen lenfosel sıklığı %1 ile %10 arasında değişmektedir. İliyak damarların direksiyonuna minimal düzeyde tutarak ve bütün lenfatikleri bağlayarak lenfosellerden kaçınmak mümkün olabilir (21). Çalışmamızda lenfosel sıklığı %24 olarak literatürde bildirilenden daha yüksek olarak saptandı. Lenfosel tespit edilen hastaların hiçbirinde ağrı dışında üreteral tıkanıklık, derin ven trombozu vb ciddi komplikasyon görülmedi. 16 hastanın 8'ine kateter konularak drenaj uygulandı. Drenaj uygulanan hastaların takibinde 5 hastada minimal düzeyde lenfosel yeniden gelişti.

Hastalarımızda 2'sinde posttransplant erken dönemde perirenal hematoma tespit edildi. Ameliyat sonrası erken dönemdeki kanamalar, böbrek hilusunda ameliyat sırasında vasospazm nedeniyle görülemeyen küçük damarlardan olan kanamalardır. Postoperatif dönemde perfüzyon düzeline bu hiler damarlar kanayabilir. Bu tip kanamaları tanımak için ameliyat sırasında bir kaç saatte hastanın vital fonksiyonlarının yakından takibi ve seri hematokrit bakılması ve renal ultrasonografi gerekir. Çok şiddetli olan kanamalarda genellikle arterin onarımını veya nefrektomi gerekebilir (22). Bizim hastalarımızda perirenal hematoma kendi kendisini sınırladı ve takiplerinde herhangi bir komplikasyona yol açmayarak rezorbe oldu.

Çalışmamızda, canlıdan BN yapılan 2, kadavradan BN yapılan 1 hastada renal arter stenozu postoperatif 5. ayda tespit edildi. Bu hastalara yapılan angiografilerinde mevcut darlığın anlamlı tıkanıklığa neden olmaması nedeniyle perkütan transluminal angioplasti ve stent uygulanmadı. Böbrek arterinde darlık (RAS), organ alıcılarının %2-12'sinde görülen ve geç ortaya çıkan bir komplikasyondur. Darlık ya uc-uc anastomozlardan sonra dikiş hattında yada anastomozun böbrek tarafındaki arter bölgesinde oluşur ve her tip arteriyel anastomozdan sonra görülebilir. Böbrek arteri yalancı darlığı (pseudo renal artery stenosis)

terimi iliak arterlerdeki aterosklerotik plaklar nedeni ile nakledilen böbrek arterinde kan akımı bozulmasını tanımlamak için kullanılmaktadır. Teknik olarak mümkün olan olgularda perkütan transluminal anjioplasti ve interarterial stent uygulaması yüksek başarı oranları ile gerçekleştirilen güvenli bir tedavi yöntemidir. Bu seride hastaların %20'sine varan kısmında yineleme olmasına rağmen %80'in üzerindeki başarının tedaviden 2 yıl sonra devam ettiği bildirilmektedir (23).

Postransplant dönemde saptanabilen bir diğer cerrahi komplikasyon idrar kaçağıdır. Çalışmamızda idrar miktarında azalma saptanan ve ultrasonografide perirenal sıvı koleksiyonu görülen 1'i kadavradan diğeri de canlıdan BN yapılan toplam 2 hastada idrar kaçağı tespit edildi. İdrar kaçağı mesane, üreter veya böbrek kaliksi seviyesinden olabilir. Tipik olarak organ naklinden sonraki birkaç gün içinde veya böbrek işlevi gecikenlerde diürezin başlamasıyla ortaya çıkar. İdrar kaçağı üreteral anastomoz hattında aşırı diseksiyon nedeni ile kan damarlarının hasar görmesine bağlı nekroz sonucu olabilir. Verici üreterin distalindeki kan damarları genellikle organ çıkarılması sırasında hasar görürler. Drenaj sıvısında ölçülen keratinin düzeyinin plazma keratinin düzeyinden yüksek bulunması sızan sıvının idrar olduğunun bir kanıtıdır. Ameliyat alanı drene edilmemişse idrar kaçağı çok şiddetli ağrı, idrar geri emilimi nedeni ile plazma kreatinin seviyesinde yükselme ve ultrasonografide sıvı dansiteli bir kitle ile kendini belli edebilir. Eğer ultrasonografide sıvı kolleksiyonu tespit edilirse sıvı steril koşullar altında boşaltılmalı ve acil olarak kreatin ölçümü için gönderilmelidir. Tedavide Foley kateteri mesane içi basıncı düşürerek kaçağı azaltabilir ve bazen durdurabilir. Perkütan antegratnefrostomi kaçağın tanısında kullanılabilir ve idrar akımını kontrol etmeye yarayabilir. Bazı kaçaklar sadece eksternal drenaj ve stent yerleştirilmesi ile kesin olarak tedavi edilebilir. Bununla beraber yeterince hidronefroz mevcut olmadığından toplayıcı sisteme perkütan olarak ulaşmak zor olabilir. Eğer üreterde beslenme sorunu varsa perkütan tedavi hiç bir zaman çözüm olmayacak ve bu yaklaşım kesin tedaviyi

geciktirecektir. Bu nedenlerle idrar kaçağında erken cerrahi girşim ve onarım genellikle gerekir (22). Hastalarımızın idrar kaçağı tedavisi perkütan drenajla yapıldı. Takiplerde 1 hastanın idrar kaçağı gerilemediği için üreteroneosistostomi operasyonu yapıldı. Operasyon sonrası herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

Böbrek nakillerinde gastrointestinal komplikasyonlar nadir değildir. Bulantı ve kusma gibi basit sayılabilecek sorunlar, bu hastalara verilmesi gereken çok sayıda ilaç nedeniyle olabileceği gibi intestinal obstrüksiyon, peritonit, kolesistit, infeksiyöz gastrit, pankreatit gastrik ülserasyon ve kolon perforasyonu gibi daha ciddi durumlarda ortaya çıkabilir. İmmüsupresyon altındaki hastalarda peritonitin tipik bulgu belirtileri silik olabileceğinden persistan karın ağrısı olan hastaların peritonit açısından değerlendirilmesi hayat kurtarıcı olacaktır. Yüksek mortaliden kaçınmak için vaktinde tanı ve cerrahi tedavi esastır (22).

Çalışmamızda 2 hastada postoperatif erken dönemde peritonit tespit edildi. Bu hastaların ikisi de transplantasyon öncesi periton diyaliz yapmaktaydı ve kadavradan nakilli hastalardı. Hastalardan bir tanesinde periton sıvısında *Acinetobacter baumannii* üredi ve kültür antibiyogram sonuçlarına göre tigesiklin 50 mg 2x1 IV başlandı. Tedavinin 17. gününde hasta sepsis nedeniyle vefat etti. Diğer hastada ise periton kültüründe üreme tespit edilmedi ve seftriakson 2x1 gr ve vancomisin 1x1 gr (48 saatte bir) ile peritonit tedavi edildi. Postoperatif peritonit gelişiminin önlenmesi ve gerekirse uygun antibiyoterapinin uygulanması açısından periton diyaliz hastalarında transplantasyon öncesi değerlendirmede mutlaka periton sıvısında lökosit bakılmasını önermekteyiz.

Kontipasyon ve ileus da sık rastlanan postoperatif sorunlardır (22). Çalışmamızda postoperatif hipokalemiye bağlı olarak kadavradan BN yapılan bir hastada ileus tespit edildi ve potasyum replasmanı ile ileusun gerilediği gözlendi.

Çalışmamızda posttransplant hipertansiyon canlıdan ve kadavradan BN yapılan hastalarda benzer oranlarda gözlenmiştir (sırasıyla %7.7 vs %7.5). Canlıdan BN yapılan hastaların

%88.5'i kadavradan BN yapılan hastaların (%92.5) bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamil kullanmaktaydı. Posttransplant dönemde hipertansiyon sıklığı %75-90 arasında bildirilmiştir ve bu dönemde kan basıncının yüksek seyretmesi kardiovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli bir risk faktörüdür (45). Bu nedenle KBH'sı bulunan hastalarda olduğu gibi BN sonrasında da kan basıncının sistolik 130 mmHg diyastolik kan basıncının 80 mmHg'nın altında tutulması önerilmektedir (46). Hipertansif BN'li hastaların tedavisinde yaygın olan görüş renin-angiotensin-aldosteron sistemini bloke eden angiotensin dönüştürücü enzim blokerleri veya angiotensin reseptör blokerlerini kullanımı lehine olsada yapılan bir metaanalizde bu ilaçların mutlak kullanımı için yeterli kanıt bulunamamıştır (47). Bizim hastalarımızın çoğunluğu antihipertansif ilaç olarak non-dihidropiridin grubu verapamil kullanmaktaydı. Bu ilacın kullanılmasındaki esas amaç vasküler etkili bir antihipertansif olması yanında hastalarımızın kullanmakta olduğu kalsinörin inhibitörlerinin (KNİ) de eliminasyonunu sağlayan karaciğerdeki sitokrom p-450'nin verapamil ile bloke edilerek daha düşük KNİ dozlarında daha yüksek serum seviyelerini elde etmekte.

Posttransplant dönemde BN hastalarda saptanan bir diğer medikal komplikasyon yeni diyabet (NODAT) gelişimidir ve yapılan çalışmalarda NODAT sıklığı %74 oranında bulunmuştur (36). NODAT, genel popülasyonda görülen diyabette olduğu gibi koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalık ve bunlara bağlı morbidite ve mortaliteyle yakından ilişkilidir (36, 48). Buna ek olarak NODAT saptanan BN'li hastalarda greft ömrünün azaldığı ve enfeksiyon sıklığının arttığı tespit edilmiştir (49). Çalışmamızda NODAT sıklığı canlıdan BN yapılan hastalarda %50 oranında, kadavradan BN yapılan hastalarda %37.5 oranında tespit edilmiştir.

Posttransplant anemi BN'li hastalarda sık gözlenen komplikasyonlar arasındadır (34). Avrupa kılavuzuna göre yetişkin erkeklerde 13.5 g/dl, kadınlarda ise 11.5 g/dl'nin altı anemi olarak kabul edilmektedir (50). Posttransplant aneminin en önemli sebepleri arasında greft



fonksiyonu sayılmaktadır. Renal transplantasyon sonrası anemi derecesinde arttıkça greft fonksiyon azalmaktaydı (51). Çalışmamızda posttransplant anemi sıklığını canlıdan BN yapılan hastalarda %6, kadavradan BN yapılan hastalarda ise %15 oranında saptadık. Bu durum daha önce yapılan çalışmalar ile benzerdi.

Posttransplant dönemde karşılaşılan bir diğer hematolojik komplikasyon posttransplant lökopenidir ve çalışmalarda sıklığı ilk bir yılda %28 oranında belirtilmiştir (52). Nötropeni gelişiminde en önemli faktör hastalarda kullanılan immüsupresif ve antibakteriyel ve antiviral ilaçlardır (52).

Posttransplant dislipidemi BN'li hastalarda sık görülen bir metabolik komplikasyondur. Genel popülasyonda elde edilen verilerden yola çıkılarak posttransplant dönemde saptanan dislipideminin tedavi edilmesi önerilmekle beraber bu popülasyondaki tedavi ile hedef lipid değerleri tam net değildir (53). Posttransplant dislipideminin en sık nedenleri arasında immüsupresif ilaçlar, özellikle kalsinörin inhibitörleri, kortikosteroidler ve rapamisin kullanımı, diyabet, hipotiroidi, nefrotik sendrom, kronik karaciğer hastalıkları ve aşırı alkol alımı sayılmaktadır (53). Böbrek naklinin ilk yılında hiperkolesterolemi (total kolesterol  $\geq 200$  mg/dl) görülme oranı %80-90 iken, LDL düzeyi yüksek olan hasta oranları %90-97 arasında olabilmektedir (35). Bizim çalışmamızda canlıdan BN yapılan hastalarda posttransplant dislipidemi görülme sıklığı %69.2, kadavradan BN yapılan hastalarda ise bu oran %55 olarak bulundu. Bulunan bu yüksek oranlar özellikle immüsupresif amaçlı kullanılmakta olan kalsinörin inhibitörü takrolimusa ve steroid türevlerine bağlandı. Çalışmamızda posttransplant dislipidemi tedavisi amacıyla canlıdan nakil yapılan hastaların %31'ne, kadavradan nakil yapılan hastaların ise %25'ine statin tedavisi başlanmıştır.

Posttransplant dönemde sık karşılaşılan bir diğer metabolik bozukluk sekonder hiperparatiroidizm sonucu gelişen hiperkalsemidir. Bu durum BN sonrası erken dönemde hastaların %30-50'sini görülmekle birlikte nakil sonrasında izlemde bu hastaların önemli bir

kısımında düzelme olduğu bildirilmiştir (54). Son yıllarda yapılan çalışmalarda paratiroid adenomu olan hastaların böbrek naklinden önce operasyon olması önerilmektedir (55). Çalışmamızda canlıdan BN yapılan hastaların 2'sine, kadavradan BN yapılan hastaların 4'üne paratiroid adenom nedeniyle paratiroidektomi yapılmıştı. Hiperparatiroidisi olup adenom saptanmayan hastalara kalsiyum ve fosfor düzeyleri değerlendirildikten sonra canlıdan BN yapılan 2 hastaya, kadavradan böbrek nakli yapılan 8 hastaya aktif D vitamin tedavisi başlandı. Erken dönemde hipokalsemi olan toplam 9 BN hastaya da oral kalsiyum + D vitamin tedavisi verildi. Hastaların takiplerinde hiperfosfatemi tespit edilen toplam 4 hastaya kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı olan kalsiyum asetat tedavisi verildi. İdeal olanı hastalara preoperatif dönemde paraidektomi yapmaktır.

Posttransplant avasküler nekroz kas-iskelet sisteminde kalıcı sakatlıklara neden olan önemli bir komplikasyondur (56). Patogeneizde kemikteki trabeküllerin ve osteositlerin ölümü önemli rol oynamaktadır. Bu duruma sebep olan faktörler arasında siklosporin ve kortikosteroid kullanımı, diyabet, adipozit hipertrofisi ve daha önceden varolan kemik hastalığı sayılabilir (57). En sık vücut ağırlığını taşıyan uzun kemiklerde görülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda 3 yıllık sıklık %11 olarak bildirilmiştir (58-59). Son yıllarda bu sıklık giderek azalmaktadır (60). Çalışmamızda BN yapılan avasküler nekroz saptanan hastaların tamamında lezyon femur başındaydı. Canlıdan BN yapılan hastaların %11.5'inde, kadavradan BN yapılan hastaların ise %7.5'inde femur başında avasküler nekroz mevcuttu. Bu hastalardan 2 tanesi opere edildi ve postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon tespit edilmeden iyileşme gözlemlendi.

Derin ven trombozu posttransplant dönemde özellikle kalsinörin inhibitörü olan takrolimus ve siklosporin kullanımına, proteinüriye, CMV enfeksiyonlarına ve eritrositoza ikincil olarak gelişebilmektedir (61).

Böbrek nakilli hastaların idame immunsupresif tedavi protokollerinde genellikle birden fazla

sayıda ilaç kullanılmaktadır. Burada esas amaç T hücre aktivasyon kaskadının belirli aşamalarının bu değişik grup ilaçlarla bloke edilmesi ve böylece daha güçlü bir immunsupresyon sağlamak ve ilaç dozlarını mümkün olduğunca düşük tutmaktır (62-63). Günümüzde kanıta dayalı yapılmış çalışmaların sonuçlarına rağmen BN'li hastalar için ideal immunsupresif rejim halen net değildir. Bu nedenle tüm dünyada değişik merkezler çeşitli ilaç kombinasyonlarını kullanmaktadır. Hangi kombinasyon kullanılırsa kullanılsın bu tedavi uygulamaları ile 1990'lı yılların başında %50 dolayında olan akut rejeksiyon oranı %20'ye kadar geriletmiştir (64). Son yıllarda uygulanan protokollerin bazılarında nefrotoksik oldukları gerekçesiyle kalsinörin inhibitörü olan ilaçları içermemektedir (65). Buna rağmen son yıllarda yapılan randomize prospektif bir çalışma olan ELITE-Symphony çalışmasında en iyi sonuçların düşük dozda takrolimus ile kortikosteroid ve MMF kombinasyonu ile aldığı ortaya konulmuştur (63) Kliniğimizde de bu çalışmaların sonuçlarına benzer olarak hem canlıdan hem de kadavradan BN yapılan hastaların idame tedavisinde en sık kullanılan protokol kortikosteroid+takrolimus+mikofenolat mofetil/sodyum tedavisidir.

Böbrek nakli sonrası yoğun immunsupresif ilaç kullanımına bağlı olarak ciddi infeksiyonlar görülmektedir (66). Posttransplant ilk 1 aylık dönemde genellikle yara yeri infeksiyonu, pnömoni, idrar yolu infeksiyonu ve kateter infeksiyonları sık olarak görülmekte iken 1-6 aylık periyotta sitomegalovirus (CMV), kriptokok, pnömosistis jirovecii gibi fırsatçı mikroorganizmalar ile gelişen infeksiyonlar ön plandadır (67). Altıncı aydan sonra ise geç fırsatçı infeksiyonlar (kriptokok, CMV, VZV, parvovirus B-19, BK virus, listeria, tüberküloz, HBV ve HCV) gözlenmektedir (68). Çalışmamızda ilk 1 aylık dönemde 14 hastada İYE, 2 hastada pnömoni, 1 hastada yara yeri infeksiyonu saptandı. Posttransplant 1-6 aylık dönemde 17 hastada İYE, 1 hastada pnömoni, 2 hastada akciğerde aspergilloma tespit edildi. Posttransplant 6. ay sonrası geç dönemde 21 hastada İYE, 1 hastada pnömoni, 2 hastada akciğer tüberkülozu 2 hastada BK virüs infeksiyonu saptadık. Akciğer tüberkülozu tanısı

konulan hastalar kadavradan nakilli hastalardı ve bu hastalara operasyon sonrası izoniyazid profilaksisi başlanmıştı. Anti-tüberküloz tedavi olarak bu hastalara ilk 2 ay izoniyazid, rifampin, ethambutol ve pirazinamid başlandı sonraki 7 ay izoniyazid ve rifampisin tedavisi ile iyileşme sağlandı. INH profilaksisi yapılan hasta oranı çalışmamızda %20 olarak yüksek bulundu. BK virüs saptanan 2 hastanın immunsupresif tedavi dozları azaltıldı, ciprofloksasin 2x500 mg ve 2 haftada bir 40 gr 2 kür IVIG tedavisi uygulandı. Akciğerde aspergillus tespit edilen her iki hastada kadavradan nakilli hastalardı. Bu hastalardan 1 tanesinde sistemik aspergillosise ikincil tiroidit gelişti. Bu hastalara 6 ay varikonazol tedavisi uygulandı ve tedavi sonrası kür sağlandı.

Çalışmamızda hem erken hem de geç posttransplant dönemde en sık görölen infeksiyon idrar yolu infeksiyonu olarak tespit ettik. Tüm hastalarımız trimetoprim profilaksisi altında olmasına rağmen bu kadar sık İYE saptanması hastalarımızda trimetoprim direnci gelişimini düşündürmektedir. Trimetoprim profilaksisi pnömosistis jiroveci'nin önlenmesinde önemli olmasına rağmen hastalarımızı İYE infeksiyonundan korumamıştır. Hastalarımızda erken ve geç dönemde yüksek oranlarda tespit edilen İYE bir diğer nedeni de operasyon esnasında hastalarımızın tamamına takılan ve genellikle 1. aydan sonra sistostomi altında çekilen double-J kateter uygulaması olduğunu düşünmekteyiz.

## 7. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda 40'ı kadavradan 26'sı canlıdan olmak üzere toplam 66 böbrek nakilli hastamızın demografik verilerini, erken ve geç dönem medikal ve cerrahi komplikasyonları ve hasta-greft sağkalım oranlarını değerlendirdik.
2. Canlıdan BN yapılan hastaların ortalama yaşları kadavradan BN yapılan hastalarinkine oranla daha gençti. Buna karşılık kadavradan BN yapılan hastaların ortalama donör yaşları canlıdan BN yapılan hastaların donör yaşından daha düşük bulundu.
3. Çalışmamıza dahil edilen böbrek nakli yapılan tüm hastaların nakil sonrası hastanede kalış süreleri  $15\pm 11$  gün olarak bulundu. Canlıdan nakil yapılan hastalarda bu süre  $12\pm 6$  gün iken, kadavradan nakil yapılan hastalarda bu süre  $16\pm 13$  gündü. Hastanede yatış süresi kadavradan BN yapılanlarda uzun olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi.
4. Hastaların 12'si kadın, 14'ü erkek olmak üzere toplam 26 hastamıza canlıdan böbrek nakli yapılmıştı. Canlıdan nakil yapılan hastaları vericilerine göre değerlendirdiğimizde en sık annelerden daha sonra da babalardan böbrek bağıışı olduğunu tespit ettik. Canlıdan BN yapılan 26 hastanın ortalama soğuk ve sıcak iskemi süreleri sırasıyla  $43\pm 16$  dakika ve  $16\pm 10$  dakika olarak tespit edildi.
5. Hastaların 18'i kadın, 22'si erkek olmak üzere toplam 40 hastamıza kadavradan böbrek nakli yapılmıştı. Kadavra donörlerin ortalama yaşı  $34.8\pm 15.2$  yıldı (min 11 yıl, maksimum 57 yıl). Kadavradan BN yapılan 40 hastanın ortalama soğuk ve sıcak iskemi süreleri sırasıyla  $340\pm 257$  dakika ve  $32\pm 18$  dakika olarak tespit edildi. Kadavradan nakil yapılan hastalar çoğunluğunda 3 veya 4 mismatch mevcuttu.
6. İndüksiyon immunsupresyon tedavisi olarak canlıdan BN yapılan hastaların tamamına basiliximab uygulanırken, buna karşılık kadavradan böbrek nakli yapılan hastaların çoğunluğunda ATG kullanıldı.
7. İdame immunsupresyon tedavi kombinasyonlarına bakıldığında hem canlıdan hem de

kadavradan böbrek nakli yapılan hastalarda en sık uygulanan kombinasyon kortikosteroid + takrolimus + mikofenolat mofetil/sodyumdu.

8. Böbrek nakli yapılan hastaların 9'unda akut rejeksiyon, 18'inde gecikmiş graft fonksiyonu, 8'inde akut tubuler nekroz saptandı. Bu hastalardan 15'ine posttransplant dönemde hemodiyaliz tedavisi uygulandı. 66 hastanın 17'sinde (% 25.7) posttransplant dönemde kronik allograft yetmezliği tespit edildi.

9. Akut rejeksiyon saptanan 9 hastanın 8'si kadavradan 1'i canlıdan nakil yapılan hastalardan oluşmaktaydı. Böbrek biyopsisi yapılan 9 hastanın patoloji rapor sonuçlarına 8'sinde akut hümmoral rejeksiyon, 1'inde akut hümmresel rejeksiyon tespit edildi.

10. Altmış altı böbrek nakilli hastanın takiplerinde 6 hastanın ex olduğu saptandı. Exitus olan hastaların hepsi kadavradan nakilli hastalardı. Bunlardan 5'i akut rejeksiyon nedeniyle yoğun immunosupresif tedavi sonrası sepsis nedeniyle, 1 tanesi ise erken dönemde kreatinin yüksekliği nedeniyle yapılan renal biyopsi sonrası kanama nedeniyle ex oldu.

11. Çalışmamızda 1 ve 5 yıllık hasta sağkalımı canlıdan %100 ve %100, kadavradan %85 ve %85 olarak bulundu. Hastalarımızın 1 ve 5 yıllık greft sağkalımı canlıdan BN yapılanlarda sırasıyla %100 ve %100, kadavradan BN yapılanlarda ise %80 ve %80 olarak saptandı.

12. Transplantasyon sonrası dönemde hastalarımızda en sık görülen cerrahi komplikasyon lenfoseldi.

13. Transplantasyon sonrası dönemde hastalarımızda en sık görülen medikal komplikasyonlar yeni gelişen diyabet (NODAT) ve dislipidemiydi.

14. Çalışmamızda hastalarımızın hem erken dönem hem de geç dönem takiplerinde en sık karşılaşılan infeksiyon idrar yolu infeksiyonuydu.

15. Canlıdan ve kadavradan BN yapılan hastalarda doku uyumu yüksek olanların 1. ve 5. yıl greft sağkalım oranları doku uyumu düşük olanlara göre daha yüksekti. Akut tubuler nekroz gelişen hastaların greft sağkalım süreleri değerlendirildiğinde 1. yılda ATN gelişen hastaların

greft sağkalımı ile ATN gelişmeyenler arasında fark yokken 5. yılda ATN gelişenlerin greft sağkalım oranları %58 iken ATN gelişmeyen hastaların sağkalım oranları %70 bulundu.

## 8.REFERANSLAR

1. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1862-71.
2. [www.tsn.org.tr/document/registry](http://www.tsn.org.tr/document/registry).
3. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999 Dec 2;341(23):1725-30.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002.;39(2):1-266.
5. Suleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Jager K, Seyahi N, Erek E. Trends in renal replacement therapy in Turkey, 1996-2008. *Am J Kidney Dis.* 2011 Mar;57(3):456-65.
6. Kopyt N. Management and treatment of chronic kidney disease. *Nurse Pract.* 2007 Nov;32(11):14-23.
7. [www.tsn.org.Registry2010](http://www.tsn.org.Registry2010).
8. [www.unos.org](http://www.unos.org). Transplantation outcomes.
9. Land W, Vincenti F. Toxicity-sparing protocols using mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation.* 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S221-34.
10. Hardinger KL. Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation. *Pharmacotherapy.* 2006 Dec;26(12):1771-83.
11. Kapic E, Becic F, Kusturica J. Basiliximab, mechanism of action and pharmacological properties. *Med Arh.* 2004;58(6):373-6.
12. Tang IY, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Immunosuppressive strategies to improve outcomes of kidney transplantation. *Semin Nephrol.* 2007 Jul;27(4):377-92.
13. Morales JM. Immunosuppressive treatment and progression of histologic lesions in kidney allografts. *Kidney Int Suppl.* 2005 Dec(99):S124-30.
14. Bestard O, Cruzado JM, Grinyo JM. Calcineurin-inhibitor-sparing immunosuppressive protocols. *Transplant Proc.* 2005 Nov;37(9):3729-32.
15. Ponticelli C, Tarantino A, Campise M, Montagnino G, Aroldi A, Passerini P. From cyclosporine to the future. *Transplant Proc.* 2004 Mar;36(2 Suppl):557S-60S.
16. Seron D, Moreso F. Preservation of renal function during maintenance therapy with cyclosporine. *Transplant Proc.* 2004 Mar;36(2 Suppl):257S-60S.
17. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ.* 2005 Oct 8;331(7520):810.
18. Davies NM, Grinyo J, Heading R, Maes B, Meier-Kriesche HU, Oellerich M. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Sep;22(9):2440-8.
19. Wang K, Zhang H, Li Y, Wei Q, Li H, Yang Y, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil versus azathioprine after renal transplantation: a systematic review. *Transplant Proc.* 2004 Sep;36(7):2071-2.
20. Chueh SC, Kahan BD. Clinical application of sirolimus in renal transplantation: an update. *Transpl Int.* 2005 Mar;18(3):261-77.

21. Langer RM, Kahan BD. Incidence, therapy, and consequences of lymphocele after sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2002 Sep 27;74(6):804-8.
22. Danovitch GM. *Handbook of Kidney Transplantation*. 2010.
23. Bruno S, Remuzzi G, Ruggenti P. Transplant renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jan;15(1):134-41.
24. A Report of the Lisbon Conference on the Care of the Kidney Transplant Recipient. *Transplantation*. 2007;83:S1-S22.
25. Numakura K, Satoh S, Tsuchiya N, Horikawa Y, Inoue T, Kakinuma H, et al. Clinical and genetic risk factors for posttransplant diabetes mellitus in adult renal transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation*. 2005 Nov 27;80(10):1419-24.
26. ADA Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care*. 2006;29(S4).
27. Ebeling PR. Transplantation osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2007 Mar;5(1):29-37.
28. John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int*. 2001 Sep;60(3):1148-53.
29. Grinyo JM. Steroid sparing strategies in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Oct;20(10):2028-31.
30. Messa P, Ponticelli C, Berardinelli L. Coming back to dialysis after kidney transplant failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Sep;23(9):2738-42.
31. Magee CC, Pascual M. Update in renal transplantation. *Arch Intern Med*. 2004 Jul 12;164(13):1373-88.
32. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11;349(24):2326-33.
33. WHO. Nutritional anemia. World Health Organization Technical Report Series No.405. 1968.
34. Yorgin PD, Scandling JD, Belson A, Sanchez J, Alexander SR, Andreoni KA. Late post-transplant anemia in adult renal transplant recipients. An under-recognized problem? *Am J Transplant*. 2002 May;2(5):429-35.
35. Moore R, Thomas D, Morgan E, Wheeler D, Griffin P, Salaman J, et al. Abnormal lipid and lipoprotein profiles following renal transplantation. *Transplant Proc*. 1993 Feb;25(1 Pt 2):1060-1.
36. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*. 2003 May 27;75(10 Suppl):SS3-24.
37. [www.ustransplant.org](http://www.ustransplant.org).
38. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int*. 2000 Sep;58(3):1311-7.
39. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med*. 2001 Mar 8;344(10):726-31.
40. Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jul;16(7):2098-110.
41. Metcalfe MS, Butterworth PC, White SA, Saunders RN, Murphy GJ, Taub N, et al. A case-control comparison of the results of renal transplantation from heart-beating and non-heart-beating donors. *Transplantation*. 2001 Jun 15;71(11):1556-9.
42. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Mar;12(3):589-97.



43. Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM, Takemoto S, Cho YW. Significance of the donor age effect on kidney transplants. *Clin Transplant*. 1997 Oct;11(5 Pt 1):366-72.
44. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med*. 1995 Aug 10;333(6):333-6.
45. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*. 2006 Sep 15;82(5):603-11.
46. (K/DOQI). KDOQI. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004 May;43(5 Suppl 1):S1-290. 2004;43(5 Suppl 1):1-290.
47. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant*. 2007 Oct;7(10):2350-60.
48. Fuggle SV, Allen JE, Johnson RJ, Collett D, Mason PD, Dudley C, et al. Factors affecting graft and patient survival after live donor kidney transplantation in the UK. *Transplantation*. 2010 Mar 27;89(6):694-701.
49. Goldberg PA. Comprehensive management of post-transplant diabetes mellitus: from intensive care to home care. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007 Dec;36(4):907-22; viii.
50. Guidelines EBP. Anemia Evaluation *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):ii2-ii5.
51. Mix TC, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, Pereira BJ, et al. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003 Nov;3(11):1426-33.
52. Zafrani L, Truffaut L, Kreis H, Etienne D, Rafat C, Lechaton S, et al. Incidence, risk factors and clinical consequences of neutropenia following kidney transplantation: a retrospective study. *Am J Transplant*. 2009 Aug;9(8):1816-25.
53. Altinkaya L. Böbrek Naklinde Kardiyovasküler Hastalıklar, Hipertansiyon ve Dislipidemi. *Türkiye Klinikleri*. 2010;3(2):84-93.
54. Borchhardt K, Sulzbacher I, Benesch T, Fodinger M, Sunder-Plassmann G, Haas M. Low-turnover bone disease in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2007 Nov;7(11):2515-21.
55. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, et al. Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ*. 2005 Nov 8;173(10):S1-25.
56. Nehme D, Rondeau E, Paillard F, Moreau JF, Nussaume O, Kanfer A, et al. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: relation with hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4(2):123-8.
57. Abbott KC, Koff J, Bohlen EM, Oglesby RJ, Agodoa LY, Lentine KL, et al. Maintenance immunosuppression use and the associated risk of avascular necrosis after kidney transplantation in the United States. *Transplantation*. 2005 Feb 15;79(3):330-6.
58. Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, Weil R, 3rd. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: experience in 194 transplant recipients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1978 Jan;57(1):25-45.
59. Metselaar HJ, van Steenberge EJ, Bijnen AB, Jeekel JJ, van Linge B, Weimar W. Incidence of osteonecrosis after renal transplantation. *Acta Orthop Scand*. 1985 Oct;56(5):413-5.
60. Parfrey PS, Farge D, Parfrey NA, Hanley JA, Guttman RD. The decreased incidence of aseptic necrosis in renal transplant recipients--a case control study. *Transplantation*. 1986 Feb;41(2):182-7.
61. Poli D, Zanazzi M, Antonucci E, Bertoni E, Salvadori M, Abbate R, et al. Renal

transplant recipients are at high risk for both symptomatic and asymptomatic deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2006 May;4(5):988-92.

62. Ponticelli C, Tarantino A. Immunosuppressive protocols for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12 Suppl 1:45-50.

63. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2007 Dec 20;357(25):2562-75.

64. Sever MŞ. Böbrek Transplantasyonunda kullanılan İmmunosupresif İlaçlar ve Takipleri. *Türkiye Klinikleri.* 2010;3(2):13-7.

65. Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, Cho S, Ekberg H, Grinyo J, et al. Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation.* 2001 May 15;71(9):1282-7.

66. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007 Dec 20;357(25):2601-14.

67. Patel R. Infections in recipients of kidney transplants. *Infect Dis Clin North Am.* 2001 Sep;15(3):901-52, xi.

68. Fishman JA. Infection in renal transplant recipients. *Semin Nephrol.* 2007 Jul;27(4):445-61.

## 9.ÖZET

**Amaç:** Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında en iyi tedavi şekli böbrek naklidir. Çalışmamızda son 8 yılda merkezimizde kadavra ve canlıdan yapılan böbrek nakillerinin (BN) demografik verileri ile birlikte böbrek fonksiyonları ve posttransplant komplikasyonları araştırmayı hedefledik.

**Materyal-Method:** Çalışmaya 40'ı kadavradan, 26'sı canlıdan BN yapılan toplam 66 hasta (K/E: 36/30) dahil edildi. Canlıdan BN yapılan toplam 8 hastada laparoskopik yöntemle nefrektomi yapıldı. Donör böbrekleri alıcıların hepsinde sağ fossa iliakaya yerleştirildi.

**Sonuçlar:** BN yapılan hastaların kronik böbrek hastalığı etyolojisi kronik glomerulonefrit (%10.6), diabetes mellitus (%7.6), hipertensif nefroskleroz (%9.1), amiloidoz (%6.1), otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (%3), kronik tubulointerstisyel nefrit (%1.5) ve etyolojisi bilinmeyendi (%62.1). Alıcıların ortalama yaşı  $41\pm 11.6$  yılı. Ortalama transplantasyon süresi sırasıyla  $32,2\pm 31.4$  aydı. Ortalama serum kreatinin değerleri  $1,4\pm 0,9$  tespit edildi. Uzamış graft fonksiyonu, kronik allograft nefropati ve akut rejeksiyon oranları sırasıyla % 27.3, %25.7 ve % 13.6 idi. Transplantasyon sonrası cerrahi komplikasyon olarak lenfösel (%24.2), idrar kaçağı (%3), perirenal hematoma (%3), peritonit (%3), renal arter stenozu (%4.5) ve ileus (%1.5) tespit edildi. Çalışmamızda canlıdan BN hastalarında 1 yıllık hasta ve greft sağkalımı canlıdan %100 ve %100, kadavradan BN yapılan hastalarda ise %85 ve %80 olarak bulundu.

**Sonuç:** Renal transplantasyon hemodiyaliz ve periton diyalizine tercih edilen renal replasman tedavisi seçeneği olmalıdır.

## 10.SUMMARY

**Purpose:** Renal transplantation (RTx) is the best therapeutic modality for end-stage renal disease patients. We report 8 years single centre experience on cadaveric and living donor RTx in terms of demographic features along with graft functions and posttransplant complications.

**Material-Method:** We enrolled 66 RTx (F/M: 33/40) patients consists of 40 cadaveric and 26 living donors. Laparoscopic nephrectomy was applied in 8 living donor RTX patients. All donor kidneys were replaced in the right iliac fossa.

**Results:** The etiology of ESRD were chronic glomerulonephritis (10.6%), diabetes mellitus (7.6%), and hypertensive nephrosclerosis (9.1%), amyloidosis (%6.1), autosomal dominant polycystic kidney disease (%3), chronic tubulointerstitial nephritis (%1.5) and unknown etiology (63%). Mean recipient age was  $41\pm 11.6$  years. Mean transplant duration was  $32.2\pm 31.4$  months. Delayed graft function, chronic allograft nephropathy and acute rejection were observed in % 27.3, %25.7 and % 13.6 of patients, respectively. Posttransplantation surgery complications include lymphocele (24%), urinary leak (3%), perirenal hematoma (3%), renal artery stenosis (4.5%), ileus (1.5%), and peritonitis (3%). In living donor Rtx patients, patient and graft survival rates were 100% and 100% for 1 years, respectively. In cadaveric Rtx patients, patient and graft survival rates were 85% and 80% for 1 year, respectively.

**Conclusion:** Renal transplantation should be the preferred renal replacement therapy in both hemodialysis and peritoneal dialysis patients.

## 11. TEŞEKKÜRLER

Öncelikle Necmettin ERBAKAN Üniversitesi Nefroloji Kliniğinde eğitim ve öğretimimizde bütün emeğini ve fedakarlığını ortaya koyan, öğütleri ile bizlere hem tıp yaşamızda hem de günlük hayatımızda çok değerli katkılarda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK Hocama,

Kliniğimizde tüm araştırma görevlisi arkadaşlarımla ve hocalarımla gözünde apayrı yeri olan, hem insani vasıfları, hem çalışma azmi, hem de doktorluk meziyetleri ile örnek aldığım, bana bilimsel alanda örnek olan Nefroloji Kliniğinin bilimdalı başkanı saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Halil Zeki TONBUL Hocama,

Anabilim dalımızın saygıdeğer öğretim üyeleri olan Prof. Dr. Mehdi YEKSAN ve Prof. Dr. Süleyman TÜRK hocalarıma her zaman verdikleri sonsuz destekleri için,

Böbrek naklini gerçekleştiren başta saygıdeğer Prof. Dr. Şakir TAVLI olmak üzere, Doç. Dr. Mehmet ERİKOĞLU, Doç. Dr. Ahmet TEKİN, Yrd. Doç. Tevfik KÜÇÜKKARTALLAR hocalarıma ve tüm nakil ekibine,

Nakil koordinatörümüz Dr. Pelin TAŞDEMİR'e

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum Uzm. Dr. Hüseyin ATALAY, Uzm. Dr. Yalçın SOLAK, Uzm. Dr. Melih Anıl, Uzm. Dr. Zeynep BIYIK, Uzm. Mustafa SAĞLAM, Uz. Dr. Fatih Mehmet ERDUR ve Dr. Abdzhappar GAİPOV'a,

Tüm Nefroloji kliniği hemşire ve personeline,

Sınırsız fedakârlıkları ile bana destek olan sevgili anneme, babama, oğlum Ahmet Kağan'a ve aileme,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER EDİYORUM...