

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

BÖBREK NAKLİ ÖNCESİ İMMUNOLOJİK RİSK
DEĞERLENDİRİLMESİNİN GREFT FONKSİYONLARI
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Şura USTA

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şule ŞENGÜL

ANKARA
2019

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Şura USTA	Sınav tarihi: 07 /08 / 2019
Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı : Prof.Dr. Şule ŞENGÜL	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Böbrek Nakli Öncesi İmmünolojik Risk değerlendirmesinin Greft Fonksiyonları Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

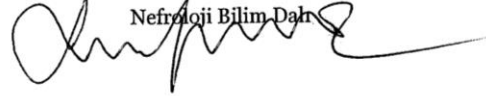
IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof.Dr. Şule ŞENGÜL

Jüri Başkanı

Tez Danışmanı


Nefroloji Bilim Dalı



Prof.Dr.Kenan KEVEN

Jüri Üyesi

Nefroloji Bilim Dalı



Prof.Dr.Turan ÇOLAK

Jüri Üyesi

Nefroloji Bilim Dalı

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi



ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince katkıları olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalının değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimime katkıda bulunan uzmanlarıma,

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan, bilgisi ve tecrübesiyle bana yol gösteren ve kendime örnek aldığım tez danışmanım Prof. Dr. Şule Şengül'e,

Asistanlık sürecimde en zor zamanımda hayatıma girip kolaylaştıran, tezimin yazım aşamasında bana sabırla destek olan ve en büyük yardımları yapan sevgili eşim Ufuk Usta'ya,

Bir gülümsemesi ile beni dünyanın en mutlu insanı yapan biricik yeğenim Ahmet Burak Set'e ve benim bugünlere gelmemi sağlayan canım anneme, canım babama ve çok sevdiğim kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Şura USTA

Ankara 2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	vi
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Renal Replasman Tedavileri	4
2.2. Böbrek Nakli	5
2.2.1. Tarihçe	5
2.2.2. Böbrek Nakline Hazırlık	6
2.3. Transplantasyon İmmünolojisi ve Böbrek Nakli Öncesi İmmunolojik Değerlendirme	7
2.3.1. Major Histocompatibility Complex (MHC) ve Fonksiyonu	7
2.3.2. Alloantijen Tanıma Mekanizmaları	8
2.3.3. Böbrek Nakli Öncesi İmmunolojik Değerlendirme	10
2.3.3.1. Kan grubu antijenleri	10
2.3.3.2. Doku grubu antijenleri	12
2.3.3.3. Panel Reaktif Antikorlar (PRA)	13
2.3.3.4. Donör Spesifik Antikorlar	14
2.3.3.5. Cross match (XM) Testleri	14
2.3.4. HLA Desensitizasyonu	14
2.4. Böbrek Nakli Sonrası İmmunolojik Komplikasyonlar	17
2.4.1. Akut Allogreft Rejeksiyonu	17
2.4.1.1. Akut T Hücre Aracılı (Hücre Selüleri) Rejeksiyon	19

2.4.1.2. Akut Antikor Aracılı (Humoral) Rejeksiyon	20
2.4.1.3. Miks akut rejeksiyon	21
2.4.2. Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon	21
2.5. Böbrek Nakli Sonrası Greft ve Hasta Sağkalımı ve Bunları Etkileyen Faktörler	22
2.5.1. Greft Sağkalımını Etkileyen Faktörler	22
2.5.1.1. Erken Dönem Greft Sağkalımı	22
2.5.1.2. Uzun Dönem Greft Sağkalımı	23
2.5.2. Hasta Sağkalımını Etkileyen Faktörler	24
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	26
3.1. Çalışma protokolü	26
3.2. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri	27
4. BULGULAR.....	29
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	29
4.2. Grupların Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması	32
4.3. Grupların Nakille İlgili Özelliklerinin Karşılaştırılması	36
4.4. Grupların İzlem Süresince GFH Ortalamalarının Karşılaştırılması	40
4.5. Gruplar Arasında Greft Sağkalım Analizleri.....	41
4.6. Gruplar Arasında Hasta Sağkalım Analizleri	43
4.7. Genel Greft Sağkalımına Etki Eden Faktörlerin Analizi.....	46
4.8. Genel Hasta Sağkalımına Etki Eden Faktörlerin Analizi	50
4.9. <i>Propensity Score Match</i> Analiz Sonuçları	53
4.9.1. Grupların Genel ve Nakille ilgili Özellikleri	53
4.9.2. <i>Propensity Score Match</i> Analiz Yapılan Hastaların Greft Sağkalımı	61
4.9.3. <i>Propensity Score Match</i> Analiz Yapılan Hastaların Hasta Sağkalımı.....	62
5. TARTIŞMA.....	65

ÖZET.....	75
ABSTRACT.....	77
KAYNAKLAR	79



KISALTMALAR

ATG	Anti timosit globulin
CDC	Complement dependent cytotoxicity test
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CSA	Siklosporin
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4
DSA	Donör spesifik antikor
Fs	Flow sitometri
HLA	Human lökosit antijenleri
HD	Hemodiyaliz
HT	Hipertansiyon
DM	Diabetes mellitus
IL-2	İnterlökin-2
IVIG	İntravenöz immunglobulin
KBH	Kronik böbrek hasarı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MFI	Mean fluorescence intensity
MHC	Major Histocompatibility Complex
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PD	Periton diyalizi
PRA	Panel reaktif antikor
SAB	Single antigen bead
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TCR	T cell (hücre) reseptörü
tGFH	Tahmini Glomeruler filtrasyon hızı
TIN	Tubulointerstisyel nefrit
TNF-alfa	Tümör nekroz faktör-alfa
VUR	Vezikoüretal reflü
XM	Cross-match

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 2.1. KBH Evreleri	4
Tablo 2.2. Albuminüri Evrelemesi	4
Tablo 4.1. Hastaların Genel Özellikleri	30
Tablo 4.2. Grupların Genel Özellikleri	34
Tablo 4.3. Grupların Nakille İlgili Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.3. (devam) Grupların Nakille İlgili Özelliklerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 4.4. Grupların İzlem Süresince Kreatinin ve GFH'larının Karşılaştırılması ...	40
Tablo 4.5. Greft Sağkalımı.....	42
Tablo 4.6. Hasta Sağkalımı	45
Tablo 4.7. Greft Sağkalımına Etki Eden Faktörler	48
Tablo 4.8. Hasta Sağkalımına Etki Eden Faktörler.....	51
Tablo 4.9. <i>Propensity Score Match</i> Analizi Yapılan Hastaların Genel Özellikleri ...	55
Tablo 4.10. <i>Propensity Score Match</i> Analizi Yapılan Hastaların Nakille İlgili Özellikleri.....	58
Tablo 4.11. <i>Propensity Score Match</i> Analiz Yapılan Hastaların Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.12. <i>Propensity Score Match</i> Analiz Yapılan Hastaların Greft Sağkalımı	61
Tablo 4.13. <i>Propensity Score Match</i> Analiz Yapılan Hastaların Sağkalımı.....	63

Şekiller Dizini

Şekil 4.1. Gruplar Arasında Greft Sağkalım Analizi	43
Şekil 4.2. Grupların Hasta Sağkalım Analizleri.....	46
Şekil 4.3. Akut Rejeksiyon Sayısının Greft Sağkalımına Etkisi.....	48
Şekil 4.4. Nakil sonrası kardiyovasküler hastalığın greft sağkalımına etkisi	49
Şekil 4.5. PRA Durumunun Canlı Nakillerde Greft Sağkalımına Etkisi	50
Şekil 4.6. Yaşın Hasta Sağkalımına Etkisi.....	52
Şekil 4.7. Nakil Sonrası Kardiyovasküler Hastalığın Hasta Sağkalımına Etkisi	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalar için hem yaşam kalitesini artıran hem de sağkalım avantajı sağlayan en başarılı renal replasman tedavisidir. Potansiyel alıcıların kanlarında anti-human lökosit antijen (HLA) antikörlerinin varlığına HLA sensitizasyonu (duyarlılaşma) denmektedir. Başarılı organ naklinin önündeki en büyük engel, verici HLA'larına karşı alıcının sensitizasyonudur. Sensitize hastaların problemleri; kadavra bekleme listesinde uzun süre beklemek, *cross-match* (XM) pozitifliği nedeni ile uygun donör bulunamaması ve akut ve kronik antikor aracılı rejeksiyon olasılığının yüksek olması nedeni ile düşük greft sağkalımıdır [1]. Bu nedenle nakil öncesi immünolojik riskin belirlenmesi ve buna göre desensitizasyon ve en uygun induksiyon tedavisinin planlanması önemlidir.

Böbrek nakli öncesi immünolojik risk değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlere tarihsel gelişimlerine göre baktığımızda; ilk olarak 1969 yılında Patel ve Terasaki *complement dependent cytotoxicity-cross match* (CDC-XM) testini böbrek naklinde immünolojik riski belirlemek için kullanmışlardır [2]. Günümüzde de standart olarak kullanılan bu yöntem, alıcıdaki antikörler ile verici lenfositlerinin yüzeyindeki antijenlerin birleşerek kompleman aktivasyonu yapması temeline dayanır. Hiperakut rejeksiyonu tahmin etmekte oldukça etkili olan hücre bazlı yöntemlerdendir. 1983 yılında anti- (HLA) antikörlerinin saptanmasında daha duyarlı, hücre temelli bir yöntem olan flow sitometrik lenfosit-cross match (Fs-XM) testi kullanılmaya başlanmıştır [3]. Bu yöntemde, alıcı serumu ile verici lenfositleri florokromla konjuge sekonder antikörle işaretlenir (anti-insan IgG veya IgM). Anti-CD3 ve anti-CD-19 ile işaretlemeyle anti-T ve anti-B antikörleri ayrı ayrı tayin edilebilir. CDC-XM'den 25 - 250 kez daha duyarlı bir yöntemdir. 1990'ların ortalarında ELİSA ve boncuk temelli immün yöntem (Luminex) gibi solid fazlı yöntemler geliştirilmiştir [4]. Bu yöntemde 3 farklı panel kullanılabilir. Bunlardan birincisi birçok bireyden elde edilen sınıf I ve II antijenlerin havuzlandığı panellerdir. İkincisi tek bir bireyin sınıf I veya II antijenlerinin bulunduğu panellerdir. Üçüncüsü ise rekombinan tek allelik HLA molekülünün emdirildiği boncukların *-single antigen beads-* (SAB) bulunduğu panellerdir. *Luminex single*

antijen bead gibi anti-HLA antikorlarının tespiti için son derece hassas ve özgülüğü yüksek tekniklerin bulunması, sensitize hastaları belirleme ve nakil öncesi immünolojik riski belirleme olanağımızı artırmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Transplantasyon Ünitesi'nde canlıdan veya kadavradan böbrek nakli yapılacak hastalarda, nakil öncesi immünolojik değerlendirmede 1970'den bu yana kompleman bağımlı sitosoksite yöntemiyle çaprazlaştırma testi (CDC-XM) ve 2002'den itibaren standart panel reaktif antikor tarama testi (PRA-Class I ve II tarama) yapılmaktadır. Ek olarak Aralık-2015 tarihinden bu yana duyarlılığı daha fazla olan *flow*-sitometrik XM (Fs-XM) ve anti-HLA antikorlarının ayrıntılı tanımlamaları ve antikor MFI titrelerinin ölçümü yapılmaktadır. Bu ayrıntılı değerlendirmeyle hastaların immünolojik riskleri nakil öncesi dönemde daha ayrıntılı değerlendirilmekte ve nakil sırasında ve sonrasında uygulanacak immunsupresif tedavinin bireyselleştirilmesi mümkün olmaktadır.

Bu çalışmada Ocak 1993-Mart 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Transplantasyon Ünitesi'nde -immünolojik risk değerlendirilmesinin merkezimizdeki bu 3 dönemi içerecek şekilde- canlıdan ve kadavradan böbrek nakli yapılmış hastalarda, immünolojik ve immünolojik olmayan komplikasyonların, greft fonksiyonlarının, greft ve hasta sağkalımlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığı (KBH), nedenine bakılmaksızın, üç ay veya daha uzun süre boyunca yapısal veya fonksiyonel böbrek hasarı ya da azalmış böbrek fonksiyonunun varlığı olarak tanımlanır. KBH tüm dünyada en büyük sağlık problemlerinden biridir. *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES)'in 2010-2016 verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkin yaş grubunun Evre 1-5 KBH prevalansı %14,8 ve Evre 3-5 KBH prevalansı %6,9'dur [5].

2011 yılında yayınlanan CREDIT çalışmasına göre Türkiye'de KBH prevalansı %15,7'dir [6]. Türkiye 2017 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu'na göre Türkiye' de renal replasman tedavisi gerektiren SDBY nokta prevalansı milyon nüfus başına 956,7, insidansı milyon nüfus başına 146,5 olarak saptanmıştır.

KBH, progresyon ve komplikasyonlara yönelik riski belirlemek ve buna yönelik hasta izlemi, hasta eğitimi ve uygun tedaviyi planlamak amacı ile evrelere ayrılmıştır. Evrelemede en çok GFH'ye göre yapılmakla birlikte albuminüri de böbrek hasarının derecelendirilmesinde kullanılmaktadır.

Tablo 2.1. KBH Evreleri

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1,73m ²)
1	Artmış veya normal GFH ile böbrek hasarı	≥90
2	Hafif derecede azalmış GFH	60-89
3a	Hafif-orta derecede azalmış GFH	45-59
3b	Orta-ağır derecede azalmış GFH	30-44
4	Ağır derecede azalmış GFH	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15

Tablo 2.2. Albuminüri Evrelemesi [7].

Albuminüri evresi	Albümin atılım hızı (mg/gün)	Tanım
A1	<30	Normal-hafif artmış.
A2	30-300	Orta derecede artmış.
A3	>300	Ciddi derecede artmış. (nefritik-nefrotik olarak klinik tanımı yapılmalı)

2.1.2. Renal Replasman Tedavileri

HD, PD ve böbrek nakli SDBY olan hastalarda tercih edilebilecek renal replasman tedavileridir. Böbrek nakli yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %90 iken, HD ve PD yapılanlarda bu oran daha düşüktür [8]. SDBY’de mortalite ve morbidite oranlarına bakıldığında en etkin renal replasman tedavisi transplantasyondur [9].

Amerikada 2016 yılında RRT gerektiren SDBY olan hastaların %87,3’ü HD, %9,72’si PD’ne başlamış olup, %2,8’ine preemprif böbrek nakli yapılmıştır [5].

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık uygulanan renal replasman tedavisi HD'dir. 2017 yılında Türkiye'de ilk kez RRT'ye başlayan hastalara %81,74 HD, %7,40 PD ve %10,86 preemtif nakil uygulanmıştır [10].

2017 yılında Türkiye'de toplam 3.342 nakil yapılmıştır. Kadavra vericiden nakil oranı %20,7'dir. 2017 yılında yapılan böbrek nakli sayısı, artışa rağmen ihtiyacın altındadır. En önemli potansiyel kaynak olan kadavra vericilerde istenilen artış sağlanamamıştır [10].

2.2. Böbrek Nakli

2.2.1. Tarihçe

İlk defa 1933 yılında insan allogreft böbrek nakli yapılmıştır. Ancak immünolojik reaksiyon nedeni ile hasta kaybedilmiştir. İlk kez 1942 yılında İngiliz zoolog Sir Peter Brian Medawar vücudun reaksiyonun bağışıklık sistemi ile ilgili olduğunu yazarak 1960 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü almıştır. Başarılı ilk böbrek nakli 23 Aralık 1954 yılında tek yumurta ikizi olan kardeşler arasında Boston'da yapılmıştır [11]. İkinci Dünya Savaşı sırasında Paris ve Boston'da kadavra nakiller yapılmış ancak immunsupresif tedavi kullanılmaması nedeni ile nakil sonrası üremi nedeniyle hastalar kaybedilmiştir. İkiz kardeşlerden naklin başarılı olması üzerine immunsupresyon üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. İlk olarak total vücut ışınlama yapılmış ancak kemik iliği aplazisine bağlı ciddi infeksiyonlar ve mortalite nedeniyle 1960'lı yılların başında bu yöntem bırakılmıştır. Daha sonra 6-merkaptopurin ve azatiopürin başarı ile kullanılmış, ardından düşük doz steroid ile 1 yıllık sağkalımda artış sağlanmıştır. Türkiye'de canlıdan ilk başarılı böbrek nakli 1975 yılında Dr. Mehmet Haberal tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılmıştır [12]. 1980'lerde kalsinörin inhibitörü olan siklosporinle birlikte greft sağkalımı %80'lere ulaşmıştır. 1990'larda takrolimus, mikofenolat mofetil ve sirolimus ile farklı etkinlik ve güvenlik profilleri ile greft sağkalımları belirgin olarak artış göstermiştir[13].

2.2.2. Böbrek Nakline Hazırlık

Çalışmalar, uzun dönem diyaliz ihtiyacı olmadan (preemptif) nakil yapılan hastalarda, hasta ve greft sağkalımının arttığını göstermiştir [14]. Böbrek nakli için en uygun zamanlama kesinlik kazanmamıştır. Replasman tedavisine erken başlamak ek sağkalım avantajı getirmemektedir [15]. Ancak hastanın üremi, asidoz, malnütrisyon, hipervolemi bulgularının gelişmesi beklenmeden tedaviye başlanması önemlidir.

Hastaların canlı vericisi varsa ya da yoksa kadavra bekleme listesine kayıt için böbrek nakline uygun olup olmadıkları değerlendirilmelidir. Başlangıç değerlendirmede hastanın detaylı öyküsü alınmalı, fizik muayenesi yapılmalı ve kan tetkikleri kontrol edilmelidir. Nakil için kontrendike bir durum olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Nakil için kesin kontrendikasyon oluşturan durumlar, aktif infeksiyon, aktif malignite, geri dönüşümlü böbrek hasarı, ciddi ve geri dönüşümsüz böbrek dışı hastalık, madde bağımlılığı, kontrolsüz psikiyatrik hastalık ve beklenen yaşam süresinin 2 yıldan kısa olmasıdır. Relatif kontrendikasyonlar ise; ciddi koroner arter hastalığı, aktif hepatit, aktif peptik ülser, morbid obezite ve medikal tedaviye uyumsuzluk sayılabilir [16]. Daha önceden malignite öyküsü olan hastalar kanser türüne göre rekürrensiz geçen uygun sürenin sonunda nakil için yeniden değerlendirilirler. Komorbid durumlar tek tek değerlendirilerek nakil öncesi bunların mümkünse tedavisi yapılmalı veya kontrol altına alınmalıdır.

Uygun vericisi olan kan grubu uyumu, doku uyumu ve XM testleri yapılarak nakil sonrası hiperakut rejeksiyonu engellemek ve immunolojik riskini belirlemek için tetkik edilir.

2.3. Transplantasyon İmmünolojisi ve Böbrek Nakli Öncesi İmmunolojik Değerlendirme

2.3.1. Major Histocompatibility Complex (MHC) ve Fonksiyonu

MHC glikoprotein genleri 6. Kromozomun kısa kolunda lokalizedir. İnsan MHC molekülleri human lökosit antijen (HLA) olarak adlandırılmıştır.

MHC molekülleri 1930'ların sonunda Peter Gorer tarafından keşfedilmiştir [17]. Normal biyolojik rolü ise 1970'lerde açıklanmıştır. Antijene özgü T hücrenin, protein formunda antijenleri tanıyamadığı ancak MHC moleküllerine bağlı parçalanmış peptid formlarını tanıyabildiği anlaşıldı. Bu hücre yüzey proteinleri, greft rejeksiyonunda temel antijenik belirteçlerdir.

MHC gen bölgesi üç farklı sınıf molekül içerir:

1. Sınıf I MHC genleri neredeyse bütün çekirdekli hücrelerin membranında eksprese edilen glikoproteinleri kodlamaktadır. Sınıf I gen ürünlerinin en önemli fonksiyonu endojen peptid antijenlerini CD8+T hücrelerine sunmaktır.
2. Sınıf II MHC gen ürünleri antijen sunan hücrelerin (makrofajlar, dendritik hücreler ve B lenfositler) membranı üzerinde eksprese edilmekte ve ekzojen peptid antijenlerini CD4+T hücrelerine sunmaktadırlar.
3. Sınıf III MHC genleri birçok farklı protein sentezlemekte ve bunların bazıları kompleman sisteminin bileşenidir veya inflamasyonda rol oynamaktadırlar.

İnsanda sınıf I MHC proteinleri HLA-A, HLA-B ve HLA-C'dir

İnsan sınıf II MHC molekülleri HLA- DP, HLA-DQ ve HLA-DR'dir.

Sınıf I MHC molekülleri bütün çekirdekli hücrelerin membranında bulunmaktadır. Self antijenler, hücre içi patojenler, tümör antijenleri ve allogreft antijenleri gibi hücre sitozolünden kaynaklanan antijenler sınıf I MHC molekülleri

ile CD8+T hücrelerine sunulmaktadır. CD8+T hücrelerin aktivasyonu da MHC proteinini eksprese eden hücreye karşı sitotoksositeye yol açmaktadır.

MHC sınıf II molekülleri, MHC sınıf I moleküllerinden farklı olarak antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunurlar. Antijen sunan hücreler doğal immün sisteme ait hücreler olup (dendritik hücreler, makrofajlar, B hücreleri) herhangi bir tehdit varlığında immün sistemi harekete geçiren ve T hücre cevabını kontrol eden hücrelerdir. MHC sınıf II ekspresyonu ile beraber ko-stimülatör moleküller ile CD4+T (T helper) hücre aktivasyonu gerçekleşmektedir.

MHC moleküllerinin işlevleri:

1. Kendi hücre yüzeyinde kendine ait sınıf I molekülünü ifade ederek hücrenin sağlıklı olduğunu göstermek.
2. Yabancı antijeni sınıf I ve sınıf II molekül üzerinde ifade ederek hücrenin yabancı olduğunu göstermek ve sitotoksik T hücreleri aktive etmek.
3. Primer lenfoid organlarda self peptidleri sınıf I ve II molekül üzerinde ifade ederek T hücrelerinin otoreaktif olmamalarını sağlamak.
4. Sekonder lenfoid organlarda self peptidleri sınıf I ve II molekül üzerinde ifade ederek T hücrelerinin otoleransını devam ettirmelerini sağlamak.

T hücrelerinin self olmayan MHC proteinlerini de antijen gibi tanıdığı ortaya konulmuştur. Transplantasyon gündeme geldiği zaman bu polimorfizmin varlığı greft reddi ile sonuçlanacaktır.

Organ naklinde grefte karşı immün yanıtta primer hedef, verici hücre yüzeyinde bulunan MHC molekülleridir ve bu kazanılmış immün sistemin bir parçasıdır.

2.3.2. Alloantijen Tanıma Mekanizmaları

T hücrelerinin alloantijeni tanıması, transplante edilen organın reddi ile sonuçlanan olaylar zincirinin primer ve merkezi olayıdır.

Alloantijen tanıma yolağında direkt ve indirekt olmak üzere 2 yolak vardır.

Direkt yolak: Konakçı T hücreleri, verici hücre yüzeyindeki allo-MHC (self olmayan) moleküllerini tanır. Peptid bağlanmamış MHC molekülleri T hücreleri tarafından tanınmadıkları için, verici MHC'ye bağlanan endojen peptidler bu tanımda rol oynar.

T hücreleri tarafından self olmayan MHC moleküllerinin direkt tanınması alloimmünite dışında gösterilmemiştir. Bu nedenle alloimmüniteyi mikroorganizmalara karşı oluşan sıradan immüniteden benzersiz biçimde ayıran bir olaydır. Bu yolağın erken alloimmün yanıtta dominant yol olduğu düşünülmektedir, çünkü allojenik veya verici hücrelerle temas sonrası proliferen olan T hücre sayısı, antijen sunan hücre ile hedef antijen sunularak oluşan klon sayısından oldukça fazladır [18].

İndirekt yolak: T hücreleri alıcı antijen sunan hücreleri tarafından sunulan alloantijen peptid yapıları tanır. İndirekt olarak söylenmesine rağmen bu yol konakçı immün sistemi tarafından yabancı veya ekzojen kaynaklı peptidlerin tanınması ile gerçekleşen normal adaptif immün sistem yanıtıdır.

T hücre ko-stimulasyonu: T hücrelerinin aktive olması için 2 farklı sinyal yolağı gerekmektedir:

1. Sinyal: Antijene spesifiktir ve T-hücre reseptörünün (TCR) antijen sunan hücrede MHC ile kompleks oluşturmuş peptid ile birleşmesiyle sağlanır.
2. Sinyal: Bir veya daha fazla TCR'nin antijen sunan hücre yüzeyinde bulunan özgül ligandlarla etkileşimi ile sağlanır (ko-stimulatör yolağı).

CD28, B7 ve CTLA4: Bu zamana kadar çeşitli ko-stimulatör yolaklar tanımlanmıştır. Ko-stimulatör yolaklardan en çok bilineni T hücre yüzeyinde bulunan CD28 ve antijen sunan hücre yüzey ligandı B7-1 veya B7-2 arasında olan ilişkidir. Bu ko-stimulatör veya aktiveleştirici sinyallere ek olarak immün yanıtı baskılamak için inhibitör sinyaller de bulunmaktadır. Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen (CTLA-4), B7-1 veya B7-2'ye bağlanarak inhibitör sinyal gönderir. CD28, T hücre aktive olmadan da hücre yüzeyinde bulunur ancak, CTLA-4 sadece T hücre

aktivasyonu başladıktan sonra hücre yüzeyinde ifade edilir. CTLA-4 B7 reseptörüne yüksek afinite ile bağlanıp immün yanıtı baskılar ve T hücre yanıtını sonlandırmada kritik rolü üstlenir.

Antijenin T hücre ile etkileşimi sonucunda hücre içine giden sinyallerle çeşitli genlerin transkripsiyonu ve sitokinlerin sentezi gerçekleşir. Öncelikle protein tirozin kinaz aktivitesi artar. Aktive olan protein tirozin kinazlar hücre içi bazı molekülleri fosforile eder ve hücre içi sinyal iletimi sağlayan moleküllerin aktive olmasını sağlar. CD4+T lenfosit kaynaklı sitokinlerin T hücre reseptörlerine (IL-2/IL-2R) bağlanması ile T lenfositlerde proliferasyon başlar. Antijen sunan hücre tarafından üretilen IL-1 ve TNF-alfa, T hücre aktivasyonunu artırır.

2.3.3. Böbrek Nakli Öncesi İmmunolojik Değerlendirme

Nakil başarısının önündeki en büyük engel alıcı ve verici arasındaki genetik ve immünolojik farklılıklardır. Nakil öncesi bu farklılıkların saptanması için bazı testlerin yapılması önemlidir.

1. Kan grubu antijenleri
2. Doku grubu antijenleri
3. Panel reaktif antikorlar
4. Donör spesifik antikorlar
5. Cross match testleri

2.3.3.1. Kan grubu antijenleri: ABO kan grubu antijenleri sadece eritrosit yüzeyinde değil, damar endotelinde de buldukları için, ABO uyumsuz nakillerde, A veya B antikorlarının varlığı hemaglütinasyona neden olarak hiperakut rejeksiyon geliştirir. Rh antijenleri sadece eritrositlerde buldukları için rejeksiyon açısından önemli taşımazlar.

ABO kan grupları 4 gruba ayrılır: A, B, AB, O. ABO antijenleri eritrosit, lenfosit, trombositler ve epitelial ve endotelial hücre yüzeyinde bulunurlar. Kan grubu antikorlarının oluşumu konakçıya özgü olmayan antijenlere karşı oluşur. Bu nedenle hem A hem de B'ye karşı antikorlar, kan grubu O olan bir bireyde

bulunurken, kan grubu AB olan bir bireyde, A veya B antijenlerine karşı hiçbir antikor yoktur.

Doku ve kan grubu uyumsuzluğu eskiden nakil için kesin kontrendikasyon olarak kabul edilirdi. Ancak kadavra ve canlı vericilerinin sayısı nakil bekleyenleri karşılayamaması nedeni ile desensitizasyon yöntemleri uygulanarak ABO uyumsuz nakiller yapılmaya başlanmıştır.

ABO uyumsuz nakil sonrası akut humoral rejeksiyon insidansı %10 ile %30 arasında bildirilmiştir. O kan grubu olan bireylerde A ve B kan grubu olanlara göre daha yüksek titrede isoaglutinin antikor oluşur. O kan grubu alıcılarda ABO uyumsuz nakillerde akut antikor aracılı rejeksiyon gelişme insidansı daha yüksektir [19]. Akut humoral rejeksiyon riski yüksek olsa da ABO uyumsuz böbrek naklinin uzun süreli greft ve hasta sağkalımı ABO uyumlu böbrek nakli ile eşit düzeydedir [20-22].

A kan grubunun A1 ve A2 (non-A1) olmak üzere iki alt tipi vardır. A2'nin antijenik özelliği A1'e göre daha azdır ve tek başına antijenik özelliğe dayanan genel immünolojik risk, A1 > B > A2'dir [23]. A2 antijeninin düşük immünolojik riski göz önüne alındığında, verici A2 böbrekler nakil öncesi düşük anti-A titreleri olan alıcılara desensitizasyon yapılmadan başarıyla nakledilebilir. Kan grubu B ve O adaylarının daha uzun bekleme süreleri göz önüne alındığında, A2 böbreklerinin kan grubu B ve O adaylarına verildiği çalışmada, greft kaybı veya mortalitede önemli bir artış olmadan nakil bekleme sürelerinin belirgin azaldığı görülmüştür [24].

Son yıllarda, ABO uyumsuz böbrek nakli daha sık yapılan bir uygulama haline gelmiştir ve bu yaklaşımla canlı verici havuzunda artış da sağlanmıştır. Ancak akut antikor aracılı rejeksiyon riski ile birleştirildiğinde yoğun immünsüpresif gerekliliği ve maliyetle ilgili endişeler ABO uyumsuz böbrek naklinin yaygınlaşmasını kısmen sınırlandırmıştır. ABO uyumlu böbrek nakilli alıcılar ile karşılaştırıldığında, ABO uyumsuz böbrek nakilli alıcılar pnömoni, yara yeri ve üriner sistem infeksiyonları, viral (CMV, HSV, VZV, PCP ve BK virüs), infeksiyonlar için artmış risk altındadırlar [25-27]. Ek olarak, uygulanan aferez işlemine bağlı olarak pıhtılaşma faktörlerinin kaybı nedeniyle perioperatif artmış kanama riskine neden olmaktadır.

Ülkemizde 2010 tarihli bir SGK tebliğiyle ABO uyumsuz nakil geri ödeme kapsamından çıkarıldığı için yapılamamaktadır. A2'den 0 ve B kan grubuna sahip hastalara nakil yapılmasına da izin verilmemektedir [28].

2.3.3.2. Doku grubu antijenleri: MHC molekülleri insanda HLA olarak adlandırılmıştır ve 6. kromozomun kısa kolunda yer alıp 300'den fazla immunitayle ilişkili gen içermektedir. HLA moleküllerinin immün yanıttaiki rolü ve gösterdikleri çeşitlilik (polimorfizm) hücre ve organ nakillerinde aşılması gereken en büyük engeldir.

Sınıf I HLA antijenleri HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F ve HLA-G'yi içerir. Sınıf II HLA antijenleri ise HLA-DR, HLA-DQ ve HLA-DP'yi içerir. HLA alellerinin sıklıkları ve dağılımları popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Türkiye'de sağlıklı vericilerle yapılan çalışmalarda en sık rastlanan doku gruplarının HLA-A loküsü için A2, A24 ve A3, HLA-B loküsü için, B35, B51, B44 ve HLA-DRB1 loküsü için ise DR11, DR4 ve DR13 olduğu gösterilmiştir [29].

HLA uyumsuzluğu, verici allogreft hücrelerinde bulunan ancak alıcıda bulunmayan bir HLA antijenini belirtir. Alıcı ve verici arasındaki uyumsuzluk arttıkça alloimmün yanıt geliştirme riski artmaktadır. Böbrek nakli yapılmadan önce uyum profili için sadece HLA- A, -B ve HLA-DR loküsleri incelenmektedir. Bu nedenle sıfır uyumsuzluk (veya 6 antijen eşleşmesi) bu bölgelerdeki uyumu ifade eder.

Nakil öncesinde alıcı ve vericinin HLA tiplendirilmesinin doğru bir şekilde yapılması, aralarındaki uyumsuzluk derecesinin ve alıcının önceden antikor geliştirdiği verici antijenlerinin belirlenmesi için çok önemlidir.

Tarihsel olarak böbrek nakli için HLA- A, -B, -DR, -DQ loküslerine odaklanması, immünolojik tetkiklerin sınırlı olması ve bu bölgelere karşı gelişen alloimmün yanıtın hiperakut rejeksiyon ile sonuçlanacağı düşünülmesindedir. Eskiden serolojik yöntemler kullanılmaktayken son yıllarda tüm yöntemlerde olduğu gibi HLA konusunda da DNA bazlı moleküler yöntemler gelişmiştir. PCR bazlı bu yöntemler; dizilime özgü oligonükleotidlerin kullanıldığı tiplendirme (Sequence

Specific Oligonucleotide typing (SSO)), dizilime bağılı hazırlama (Sequence Specific Priming (SSP)) ve dizilim analizine dayanan tiplendirme (Sequence Based Typing (SBT)), real time PCR (RT-PCR) ve yeni jenerasyon sekanslama (NGS)'tir.

Yapılan büyük çaplı çalışmalardan elde edilen veriler, HLA uyumsuzluk derecesinin artışı ile kötü nakil sonuçlarını ilişkilendirmiştir. 1 Ocak 1987 ve 31 Aralık 2013 tarihleri arasında 189.141 böbrek nakli yapılmış hastaların veri analizinde, 1 HLA uyumsuzluğu ile greft yetmezliği riskinin %13 arttığı, 6 HLA uyumsuzluğu ile greft yetmezliği riskinin %64 daha yüksek olduğu görülmüştür [30].

289.987 yetişkin böbrek nakli alıcısını içeren 11 kohort çalışmasının meta-analizi, HLA uyumsuzluğundaki her bir artışın, greft yetmezliği riskini artırdığını göstermiştir (HR uyumsuzluk başına 1,06 %95 CI 1,05-1,07) [31].

HLA antijenleri için her bir uyumsuzluğun eşit ağırlığa sahip olmadığı bilinmektedir. Collaborative Transplant Study (CTS) analizinde HLA-DR ve HLA-B antijenlerinin HLA-A'dan daha az immünolojik yük getirdiği gösterilmiştir [32]. Avrupa ve Birleşik Krallık nakil verileri benzer şekilde, HLA-DR uyumunun HLA-A veya HLA-B'den daha iyi greft sağkalımına etkisi olduğunu göstermiştir [33, 34].

2.3.3.3. Panel Reaktif Antikorlar (PRA): HLA antijenlerine karşı alıcıda antikor oluşup oluşmadığını ve test sonucu pozitif ise bu oranı belirlemek için yapılan solid fazlı bir yöntemdir. Gebelik, kan transfüzyonu veya geçirilmiş nakillerle oluşan vericinin antijenlerine karşı alıcıda olmuş antikorların varlığı PRA olarak adlandırılır. Nakil olacak hastanın yüksek oranda PRA'ya sahip olması, böbrek nakli şansını düşüren ve hastanın uzun süre böbrek bekleme listesinde kalmasına sebep olan bir durumdur [29].

Anti-HLA antikorlarının düzeyi ortalama floresan yoğunluğu (MFI) değeri test ortamındaki boncuğa bağlanmış antikorun miktarını gösterir. HLA-C, HLA-DQ ve HLA-DP antijenlerinin protein miktarı test ortamında daha yüksek olduğu için bu antijenlere karşı antikorların MFI düzeyleri test sonucunda daha yüksek çıkar. Luminex yöntemi sırasında bazı teknik sorunlar nedeniyle de MFI ölçümü hatalı olarak yüksek ya da düşük olabilir. Bazı durumlarda da düşük MFI düzeyleri

antikoron hafife alınmasına yol açar. Luminex sonuçları hastanın duyarlılaşma öyküsü (gebelikler, kan nakli ve daha önceki böbrek nakli) ve hücre temelli testlerin sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmelidir [35].

2.3.3.4. Donör Spesifik Antikorlar: Alıcının serumunda vericinin antijenlerine karşı daha önceden oluşmuş anti-HLA antikorların varlığını gösterir. Nakil öncesinde daha önceden oluşmuş DSA'nın saptanması, antikor aracılı hiperakut rejeksiyonu öngörmek için gereklidir.

2.3.3.5. Cross match (XM) Testleri: XM testi, DSA belirlemek için kullanılan en temel immünolojik testtir. Vericinin lenfositleriyle alıcının serumu arasında bir reaksiyon oluşup oluşmadığının gözlendiği ve naklin başarısını artıran en önemli parametredir. XM testi, CDC-XM ve Fs-XM olarak iki farklı yöntemle yapılmaktadır. Fs-XM, CDC'ye göre daha hassas bulgular elde edilen bir testtir. T ve B lenfositlerin ayrılarak sınıf I ve sınıf II anti-HLA antikorlarının belirlenmesinde kullanılan Fs-XM testinin değerlendirilmesi, nakil sonrası rejeksiyon riskini azaltmaktadır. Bu parametrelerdeki gelişmeler günümüzde böbrek allogreft sağkalımını arttırsa da, allogreft rejeksiyonu nakil sonrası immün yanıtların bir sonucu olarak oluşur. Günümüzde nakil öncesi yapılan ve naklin başarısını öngörebilen immünolojik testler sayesinde nakilden sonraki dakikalar veya saatler içerisinde ortaya çıkan hiperakut rejeksiyonun görülme oranı azalmış olsa da, akut ve kronik rejeksiyon allogreft nakillerin önünde aşılması gereken önemli bir engel olarak durmaktadır.

2.3.4. HLA Desensitizasyonu

HLA antikorları varlığında yapılan nakillerde hiperakut antikor aracılı rejeksiyon ve sonrasında greft kaybı gelişmesi nedeni ile bu yaklaşımdan genel olarak kaçınılır. Ancak çeşitli desensitizasyon protokolleri ile var olan antikorların miktarının azaltılarak HLA engeline rağmen yapılmış başarılı nakiller sonrası, immünolojik olarak uyumsuz greftlerin kullanımına ilgi artmıştır [36].

OPTN 2017 verilerine [37] göre kadavra bekleme listesindeki hastaların %14'ü yüksek oranda HLA duyarlıdır (>%80 PRA olarak tanımlanmıştır). Sonuç olarak, bu

tür hastalar daha az nakil şansı bulabilmekte veya uygun verici bulabilmek için uzun yıllar bekleme listesinde kalmaktadır. Bu hastaların çoğunun başlangıç XM çalışmasında pozitiflik nedeni ile ileri tetkik yapılmadan dışlanan canlı vericileri vardır.

HLA uyumsuz nakillerde HLA uyumlu nakillere göre daha yüksek rejeksiyon ve daha düşük greft sağkalımı görülür [38, 39]. Ancak bazı çalışmalar DSA negatif duyarlılaşmış hastaların, duyarlılaşmamış hastalarla benzer sonuçları olduğunu göstermiştir [40, 41].

HLA uyumsuz nakillerde HLA uyumlu nakillere göre rejeksiyon riski, nakil sonrası hastaneye başvurma, greft kaybı ve mortalite oranları daha yüksektir. Ancak nakil bekleme listesindeki hastaların diyaliz sürelerinin uzun olması ve uygun verici bulma şansının düşük olması nedeni ile HLA uyumsuz nakiller belirgin sağkalım avantajına sahiptir [42].

HLA desensitizasyonunun 2 amacı vardır; birincisi, yaygın HLA duyarlı hastaların başarılı nakil şansını artırmak, ikincisi ise nakil sonrası bu hastalarda akut humoral rejeksiyonu önlemektir.

Desensitizasyon gerekliliğinin belirlenmesi:

Nakil öncesi potansiyel bir alıcının HLA duyarlılaşma derecesinin belirlenmesi için hastanın serumunun çözünür HLA antijenleri emdirilmiş solid boncuklara olan reaksiyonu ile test edilir. Öncelikle anti-HLA antikorlarının varlığını taramak için çoklu antijen *flow* sitometrisi yapılır. Eğer pozitifse Luminex (single antijen bead) ile hastanın hangi spesifik HLA antijenlerine karşı antikor sahibi olduğu belirlenir. Antijenlerin MFI (mean fluorescence intensity) dereceleri belirlenir. MFI dereceleri HLA laboratuvarları arasında %20-25 oranında farklılık göstermektedir. MFI eşiği nakil merkezince belirlenir ve belirli bir düzeyin üstündeyse bu hastalara desensitizasyon yapılmadan nakil önerilmez.

Canlı vericisi olan hastalar: Bir veya daha fazla canlı vericisi olan duyarlılaşmış hastalarda, öncelikle DSA varlığı açısından XM testi yapılır. Çoğu nakil merkezinde T ve B lenfosit CDC-XM ve T ve B lenfosit Fs-XM birlikte uygulanır. Bunlardan elde edilen bilgiler akut rejeksiyon riskini belirlemeye veya desensitizasyon planı yapmaya yardımcı olur.

CDC-XM ve Fs-XM sonucuna göre yaklaşımlar:

- Pozitif CDC-XM: Pozitif CDC-XM sonucu bazı merkezlerde üzerinde tartışılrsa da çoğu merkezde transplantasyon için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Amerika'da yapılan 22 merkezin katıldığı, geniş çok merkezli büyük bir çalışmada, CDC-XM pozitif HLA uyumsuz nakil yapılan hastalarda tüm nedenlere bağlı iki ve beş yıllık greft kaybı insidansı sırasıyla 19 ve 40 olarak bulunmuştur [43]. Akut rejeksiyon gelişimi ve greft kaybı riskinin yüksek olması nedeni ile pozitif CDC-XM vericisi olan hastalara desensitizasyon önerilmez ve başka bir verici veya çapraz nakil önerilir.
- Negatif CDC-XM ve pozitif Fs-XM: Bu hastalarda yaklaşım Fs-XM testinin kuvvetli pozitiflik göstermesine bağlı değişir. Eğer MCS (median channel shift) 250'nin altındaysa desensitizasyon yapılabilir. Ancak MCS >250 ise, desensitizasyon yapılmaz ve diğer potansiyel vericiler araştırılır veya çapraz nakil önerilir.
- Negatif CDC-XM ve negatif Fs-XM: Bu hastalarda DSA pozitif veya negatif olabilir. Bu hastalarda da akut veya kronik rejeksiyon gelişme riski vardır[44]. Bu yüzden DSA pozitifse XM negatif olsa da desensitizasyon yapılabilir.

Canlı vericisi olmayan hastalar: Duyarlılaşmış ve canlı vericisi olmayan hastalar, kadavra bekleme listesine kaydedilir ve nakil için uygun görüldüğünde nakil öncesi desensitizasyon önerilir.

Desensitizasyon kadavra veya canlı nakil bekleyen hastalarda yapılabilir. Her ikisinde de desensitizasyonun hedefi benzerdir ancak kadavradan yapılan nakillerde zamanlamanın öngörülebilir olmaması nedeni ile desensitizasyonun uygulaması

farklı olabilir. Kabul edilmiş tek bir desensitizasyon protokolü olmamakla birlikte en sık kullanılan protokoller; IVIG (intravenöz immunglobulin ile alıcı immun sistemin immunomodulasyonu), anti- CD20 (sıklıkla rituximab ile anti- HLA antikör üretiminden sorumlu B hücrelerin baskılanması) ve plazmaferez (extrakorporeal yöntemlerle anti-HLA antikörlerin dolaşımdan kaldırılması) yöntemlerinin kombinasyon şeklinde kullanılmasıdır.

HLA desensitizasyon protokolleri merkezin tecrübesi ve tercihinine göre bağlı değişiklik gösterir. Desensitizasyon için en uygun rejimi belirleyecek bir randomize kontrollü çalışma yoktur. Tek merkezli bir çalışmada, nakil merkezinde sık kullanılan desensitizasyon protokolü olan yüksek doz IVIG ile rituximab kombinasyonu ile ortalama PRA düzeyinde düşme, Fs-XM MCS'de azalma sağlanmış ve hastaların %75-80'i nakile hazırlanabilmiştir [45]. Daha az kullanılan rejimler olan bortezomib ve eculizumab yan etki profilleri ve maliyet etkin olmamaları nedeni ile tercih edilememektedir.

2.4. Böbrek Nakli Sonrası İmmunolojik Komplikasyonlar

2.4.1. Akut Allogreft Rejeksiyonu

Akut allogreft rejeksiyonu greft fonksiyon bozukluğunun temel sebebidir. Bazen verilebilecek en yüksek immunsupresif tedaviye rağmen böbrek eski fonksiyonunu kazanmayabilir. Akut rejeksiyon atağı atlatılsa bile uzun dönem greft sağkalımı üzerinde negatif etkisi bulunmaktadır. Akut rejeksiyon, interstisyel fibrozis/tubuler atrofi yani kronik allogreft nefropatisinin en önemli nedenlerindedir [46].

Son 30 yılda gelişen immunsupresif tedaviler ile akut rejeksiyon insidansı belirgin azalmıştır. Ancak ilaç toksisitesini azaltıp allogreft rejeksiyonunu önleyecek uygun immunsupresyonu sağlamak zordur.

Akut rejeksiyonun 2 ana formu vardır.

1. Akut T hücre aracılı (selüler) rejeksiyon: Tübüler interstisyum ve bazı vakalarda arteriyel intimada lenfositik infiltrasyon ile karakterizedir.

2. Akut antikor aracılı (humoral) rejeksiyon: Tanısı için, akut doku hasarının morfolojik kanıtı, dolaşan donör spesifik antikorlar ve greftte C4d birikimi gibi immünolojik kanıtlar gerektirir.

Akut rejeksiyon gelişimi için risk faktörleri, duyarlılaşma (presensitizasyon; yani donör spesifik antikorlar veya yüksek PRA), HLA uyumsuzlukları, pediatrik alıcı, Afro-Amerikan etnik köken, kan grubu uyumsuzluğu, uzun soğuk iskemi süresi, gecikmiş greft fonksiyonu, daha önce rejeksiyon atağı geçirmek, ikinci nakil olması ve ilaç uyumunun az olması gibi faktörlerdir [47].

Bütün rejeksiyon atakları uzun dönem greft fonksiyonlarını benzer etki göstermese de akut rejeksiyon atakları genellikle uzun dönem greft sağkalımını azaltırlar. Rejeksiyonun süresi, şiddeti ve sayısı ve tedavi sonrası iyileşme derecesi uzun dönem greft fonksiyonu etkilemektedir[48].

Çoğu akut rejeksiyon atağı nakil sonrası ilk 6 ay içinde olur. On iki aydan sonra gelişen rejeksiyonlar tipik olarak ilaç uyumsuzluğu veya immünsupresif tedavinin hızlı azaltılması nedeni ile gelişir.

Allogreft rejeksiyonunun tanısı biyopsi ile konur. Biyopside rejeksiyonun derecesi, hücresel veya humoral rejeksiyon olduğu anlaşılır. Ayrıca böbrek hasarının diğer nedenler olan CMV hastalığı, BK nefropatisi, ilaç toksisitesi ve posttransplant lenfoproliferatif hastalık gibi sebepler de dışlanır.

Farklı tedavilerin etkinliğini karşılaştırmak veya tedaviye yön vermek amacıyla akut rejeksiyon histolojik kriterlerini standardize etmek için Banff sınıflama kriteri kullanılmaktadır.

Akut antikor aracılı rejeksiyonla ciddi akut hücresel rejeksiyonu ayırt etmek zor olabilir ve her iki süreç birlikte de olabilir. Akut antikor aracılı rejeksiyonla ilişkili olduğu düşünülen allogreft fonksiyon bozukluğu vakalarının %25'inde histolojik bulgular hücresel rejeksiyon veya akut tübüler hasarı göstermektedir [49].

2.4.1.1.Akut T Hücre Aracılı (Hücresel-Selüler) Rejeksiyon

Akut hücresel rejeksiyon, allogreftin tübül, interstisyum, damarlar ve glomerüllerinde bulunan verici MHC'leriyle T hücrelerinin reaksiyona girmesi ile oluşur. Akut hücresel rejeksiyonda görülen patolojik değişiklikler; mononükleer hücreler ve nadiren eozinofiller ile interstisyel infiltrasyon ve tübüler bazal membranın infiltrasyon hücreleri ile hasarıdır (tübülit). Tübülit ve interstisyel mononükleer inflamasyon primer lezyonlardır. Tübülit olmadan düzensiz mononükleer infiltrasyon normal işlev gören allogreftte nadir değildir ve kendi başına akut hücresel rejeksiyon tanısı koymak için yeterli değildir. Nötrofil nadir görülür ve infeksiyon veya akut humoral rejeksiyon varlığını düşündürür.

Akut hücresel rejeksiyonda Banff sınıflaması [50]:

1. **Bordeline:** hafif interstisyel inflamasyon (<%25 nonsklerotik kortikal parankim; i0 veya i1) ve herhangi bir derecede tübülit (t1, t2, t3) veya belirgin interstisyel inflamasyon (>%25 nonsklerotik kortikal parankim; i2 veya i3) ve hafif tübülit (t1)
2. **Tip IA:** Belirgin interstisyel inflamasyon (>%25 nonsklerotik kortikal parankim; i2 veya i3) ve orta derecede tübülit (t2)
3. **Tip IB:** Belirgin interstisyel inflamasyon (>%25 nonsklerotik kortikal parankim; i2 veya i3) ve ileri derecede tübülit (t3)
4. **Tip IIA:** Hafif- orta intimal arteritis (v1) ve/veya interstisyel inflamasyon ve tübülit
5. **Tip IIB:** Şiddetli intimal arterit (luminal alanın %25'inden fazlasını kaplayan; v2) ve/veya interstisyel inflamasyon ve tübülit
6. **Tip III:** Transmural arterit ve / veya arteriyel fibrinoid değişimi ve beraberinde lenfositik inflamasyonla birlikte medial düz kas hücrelerinin nekrozu (v3)

Akut hücrel rejeksiyon tanısı koymak için histolojik olarak en az t2 ve i2 gerekir. Bu skorun altında borderline rejeksiyon olarak kabul edilir. Tek başına intimal arteritin varlığının (v1) önemi tartışmalıdır ama hala hücrel rejeksiyon tanısı koydurur.

2.4.1.2. Akut Antikor Aracılı (Humoral) Rejeksiyon

Akut humoral rejeksiyon; dolaşımdaki antikorların greft endotel hücreleri üzerindeki verici alloantijenlerine bağlanması sonucu oluşur. Bu da iltihaplanma, hücre hasarı ve nihayetinde greft fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır. Bu antijenler, sıklıkla HLA sınıf I ve sınıf II antijenlerini ve ABO-uyumsuz alıcılarda ABO kan grubu antijenlerini içerir.

Akut humoral rejeksiyon tanısı koymak için 3 koşulun olması gerekir:

1. Akut doku hasarının histolojik kanıtı
2. Vasküler endotel ile antikor etkileşiminin kanıtı (peritübüler kapillerin C4d boyanması gibi)
3. Dolaşan donör spesifik antikorların (DSA) serolojik kanıtı.

Histolojik bulgular: Akut humoral rejeksiyonun histolojik bulguları; endotelial ödem, arteriyoller fibrinoid nekroz, glomerüler kapillerde fibrin trombüsü ve ağır vakalarda kortikal nekrozdur. Şiddetli vaskülit, glomeruler kapiller ve peritübüler kapillerlerde nötrofilik glomerülit, fibrin trombüsü, fibrinoid nekroz ve interstisyel hemoraji akut hücrel rejeksiyona göre daha sık görülür. Bazı vakalarda akut humoral rejeksiyon sadece akut tübüler nekroz varlığı ile ortaya çıkabilir.

C4d boyanma: C4d klasik kompleman yolunun bir yıkım ürünüdür. Antijen-antikor kompleksi komplemana bağlandığı zaman kaskad aktive olur. C4 kompleman proteini C4a ve C4b olmak üzere ikiye ayrılır ve C4b daha sonra C4d'ye dönüşür. C4d'nin önemli özelliği, endotel ve kollajen bazal membranlarına kovalent olarak bağlanması, böylece kompleman aktivasyonunun ve antikor aracılı hasarın immünolojik göstergesi olmasıdır.

Normal böbreklerde glomerül, mezengiyum ve vasküler bölgede C4d tespit edilebilir. Ancak peritübüler kapillerlerde C4d birikimi yalnızca renal allogreftte tanımlanmıştır ve verici antijenine karşı gelişen kompleman aktivasyonunu gösterir. Peritübüler kapillerlerin %50'sinden fazlasında C4d boyanma diffüz pozitif, %50'den azsa fokal pozitif olarak raporlanır.

Birçok çalışmanın bulguları C4d'nin akut humoral rejeksiyon tanısında kullanımını desteklemiştir. 2003 yılında C4d boyanma Banff sınıflamasına kabul edildi [51]. Ancak akut humoral rejeksiyon tanısında C4d'nin kullanımını sınırlayan durumlar vardır. Diffüz peritübüler kapiller C4d boyanması, ABO uyumsuz böbrek nakli alıcılarında histolojik olarak hasar olmadan da görülebilir. Buna greft akomodasyonu denir [52]. Bazı hastalarda da DSA ve histolojik kanıt olmasına rağmen C4d negatiftir. Nakilin zamanı, tipi veya C4d tespiti için kullanılan teknik C4d'nin yorumlanması veya varlığını etkileyebilir. Bu durum C4d negatif akut humoral rejeksiyon olarak adlandırılır [53].

2.4.1.3. Miks akut rejeksiyon: Akut hücresel ve humoral rejeksiyon aynı anda bir greftte bulunabilir. Miks rejeksiyonun tahmini sıklığı çeşitli çalışmalarda zaman içinde değişmiştir.

2.4.2. Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon: İlk olarak 2001 yılında tanı konmuştur ve şu an Banff sınıflamasında ayrı bir kategoride yer almaktadır. Aktif akut humoral rejeksiyon farklı olarak kronik aktif antikor aracılı rejeksiyonda aktif inflamasyon bulguları yoktur. Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon genellikle geç dönemde gelişir (nakil sonrası >6 ay) ve akut humoral rejeksiyon öyküsünden bağımsız oluşur.

Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon tanısı için 3 koşulun olması gerekir:

1. Kronik doku hasarının morfolojik kanıtı: Transplant glomerulopati, peritübüler kapiller bazal membranda katmanlaşma veya fibröz intimal kalınlaşma ile kronik arteriopati.
2. Vasküler endotel ile antikor etkileşiminin kanıtı: Peritübüler kapillerlerin C4d boyanması gibi

3.DSA'ların serolojik kanıtı.

Akut humoral ile kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon arasındaki tek fark histolojik olarak kronik hasarın gösterilmesidir.

2.5. Böbrek Nakli Sonrası Greft ve Hasta Sağkalımı ve Bunları Etkileyen Faktörler

2.5.1. Greft Sağkalımını Etkileyen Faktörler

Greft kaybı riski yüksek riskli dönem olan erken dönem ve düşük riskli dönem olan geç dönem olarak ikiye ayrılarak incelenir [54]. Son yıllardaki gelişmeler erken dönem greft kaybını riskini azaltmıştır. Geç dönem greft kaybına etkileri yoktur ancak greft fonksiyon bozukluğunu yavaşlatmıştır.

2.5.1.1. Erken Dönem Greft Sağkalımı

Gecikmiş greft fonksiyonu, anti-HLA antikorlar, vericinin canlı /kadavra olması, vericinin hastalıkları ve birçok faktör erken dönem greft sağkalımını etkilemektedir.

Gecikmiş greft fonksiyonu erken ve uzun dönemde allogreft sağkalımına etki eden en önemli etkenlerdendir. Ayrıca daha sonra gelişebilecek akut rejeksiyonla da ilişkilidir [55].

HLA antikorları erken greft kaybı riskini artırmaktadır. 2.278 hastanın takip edildiği çalışmada HLA antikoru bulunan 500 hastanın %6,6'sında, HLA antikoru bulunmayan 1.778 hastanında %3,3'ünde birinci yıl sonunda greft kaybı gelişmiştir [56].

Canlıdan yapılan nakillerin erken dönem greft sağkalımları kadavra nakillere göre daha iyidir [57]. Özellikle kadavra nakillerde verici yaşının artması greft sağkalımını olumsuz etkilemektedir. 32.557 kadavra ile yapılan bir çalışma birinci yıl greft sağkalımının 55 yaş üstü hastalarda daha yüksek olduğunu göstermiştir

[58]. Kadavra nakillerde vericinin ölüm nedeni veya komorbiditeleri allogreft sağkalımını etkilemektedir. İskemik beyin hasarı olan kadavra nakillerde 1 yıllık greft sağkalımının diğer kadavra nakillere göre daha düşük olduğu görülmüştür [57]. Gecikmiş greft fonksiyonu kardiyak nedenlere bağlı olan kadavra nakillerde %50 iken beyin ölümü gerçekleşmiş kadavra nakillerde ise %25 tir [59].

Erken dönem greft sağkalımını nakil öncesi diyalize girme süresi de etkilemektedir. Çalışmalar preemptif nakillerde greft sağkalımını daha iyi olduğunu göstermiştir [60].

2.5.1.2. Uzun Dönem Greft Sağkalımı

Nakil sonrası ilk yıldaki greft fonksiyonu uzun dönem sağkalıma etki etmektedir [61]. Ancak uzun dönem greft kaybına yol açan kronik allogreft disfonksiyonunun patogenezi kesin olarak bilinmemektedir.

Kronik rejeksiyon ve greft kaybı, akut rejeksiyon öyküsü, HLA uyumsuzluk derecesi ve yetersiz immunsupresif tedavi sonucu gelişmektedir [46]. Akut rejeksiyon zamanı ve derecesi de kronik allogreft nefropatisine giden süreci belirlemektedir [62].

HLA uyumsuzluğunun derecesi de beraberinde getirdiği immünolojik yanıtı bağlı olarak kronik greft kaybına yol açabilmektedir. HLA uyumsuz nakillerde HLA uyumlu nakillere göre daha düşük greft sağkalımı görülür [38, 39]. Ayrıca duyarlılaşmış hastaların da PRA negatif hastalara göre uzun dönem greft sağkalımları düşüktür.

Beyin hasarı nedeni ile ölen kadavra nakillerde hasar ilişkili inflamasyonun yol açtığı böbrek endotelinde adezyon moleküllerinde artış ve MHC II ortaya çıkmasına bağlı olarak hem gecikmiş greft fonksiyonu hem de bununla ilişkili kronik greft allogreft fonksiyon bozukluğu görülmektedir [63]. Soğuk iskemi süresi uzun dönem greft fonksiyonunu etkileyen önemli faktörlerdendir [64]. Özellikle hasta yaşının büyük olması ve soğuk iskemi süresinin uzun olması birlikte greft fonksiyonunu hem erken dönemde hem de uzun dönemde kötü olarak etkilemektedir [58]. Yaşlı ve çok

genç hastalardan yapılan nakillerde fonksiyone nefron sayısının azlığına bağlı greft sağkalımının daha düşük olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [65].

CMV seropozitifliğinin de infeksiyon ilişkili sitokin aktivasyonu ve greft hasarına bağlı akut ve kronik greft kaybına sebep olabileceği görülmüştür [66].

İlaç uyumsuzluğu uzun dönem sağkalıma etkili en önemli faktörlerdendir. Yapılan bir çalışmada ölüme yol açan kardiyovasküler hastalıktan sonra uzun dönem greft sağkalımına etki eden önemli faktörün ilaç uyumu olduğu görülmüştür [67].

Nakil sonrası gelişen hipertansiyon ve hiperlipidemi uzun dönemde hem hasta hem de greft sağkalımını negatif olarak etkilemektedir [68]. Nakil sonrası hipertansiyona kullanılan immunsupresif tedavi (takrolimus, glukokortikoidler, siklosporin), gecikmiş greft fonksiyonu, kronik greft disfonksiyonu, renal arter stenozu yol açmaktadır. Bu nedenle nakil sonrası gelişen hipertansiyon bu sebepler açısından irdelenmelidir.

Proteinüri, uzamış soğuk ve sıcak iskemi süresi, akut rejeksiyon atağı, verici yaşı ve vericinin kardiyovasküler hastalığı ile ilişkili olabilir. Proteinüri varlığı 1 gr/gün'ün altında olsa bile uzun dönem greft kaybının habercisi olarak kabul edilir [69].

2.5.2. Hasta Sağkalımını Etkileyen Faktörler

Son yıllarda gerek hasta seçiminde gerekse immunsupresif tedavi belirlemede olan gelişmeler ile böbrek nakli sonrası hem greft hem de hasta sağkalımında belirgin artışlar olmuştur. Nakil sonrası hasta sağkalımı, hastanın yaşı, vericinin canlı/kadavra olması ve hastanın eşlik eden hastalıklarına bağlı olarak değişmektedir. Ayrıca cinsiyet, ırk ve uygulanan immunsupresif tedavi de diğer muhtemel nedenlerdendir.

Canlı vericiden yapılan nakillerde, kadavra nakillere göre hasta sağkalımı daha yüksektir.

Genç hastalara göre yaşlı hastalarda böbrek nakli sonrası mortalite daha yüksektir [70]. Ancak yine de günümüzdeki tedavi yöntemleri ile 65 yaş üstü

hastalarda 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları %90 ve %70'tir [71]. Sonuç olarak yaşlı diyaliz hastaları tek başına yaşa bakarak nakil listesinden çıkarılmamalıdır.

Eşlik eden sistemik hastalıklar da hasta sağkalımını olumsuz etkilemektedir. Tek başına böbreği etkileyen polikistik böbrek hastalığı gibi hastalıkların, DM, HT, KVH ve obezite gibi sistemik hastalıklara göre uzun dönem sağkalımları daha iyidir.

Böbrek nakli sonrası hastalarının %50-60'ında kardiyovasküler hastalıklar görülmektedir ve insidansı yılda %1dir [72]. Kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm de ölüme bağlı greft kayıplarının en sık nedenidir [73]. Diyabetik hastaların da diyabeti olmayan hastalara göre nakil sonrası sağkalımları düşüktür [74].

İndüksiyon, idame ve akut rejeksiyon sonrası kullanılan immunsupresif tedaviler de nakil sonrası infeksiyonların temel sebebidir. İnfeksiyonlar da nakil sonrası erken dönemde mortaliteyi artıran en önemli nedendir.

Erken greft disfonksiyonu da uzun dönem hasta sağkalımına etki eden faktörlerdendir. Ancak greft fonksiyonu ve uzun dönem hasta sağkalımı arasında net bir ilişki yoktur.

Ölüme yol açan nedenler yıllar içinde, hastanın yaşı arttıkça değişmektedir. Kardiyovasküler hastalığa bağlı ölümler genç yaşta daha az görülmekteyken, genç hastalarda malignite ve infeksiyonlar daha sık görülmektedir [75].

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1.Çalışma protokolü

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Organ Nakli Merkezi'nde Ocak 1993- Mart 2018 yılları arasında böbrek nakli yapılmış olan hastaların klinik ve laboratuvar verileri kullanılarak yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Etik kurul onayı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.04.2019 tarihinde 07-529-19 sayı numaralı raporu ile alınmıştır.

Hastane veri tabanı ve dosya bilgileri ile hastaların nakil tarihi, alıcı yaşı, alıcı cinsiyeti, nakil sayısı, nakil tipi, canlı vericilerin kan bağı durumu, primer böbrek hastalığı, nakil öncesi uygulanan renal replasman tedavi türü, verici yaşı ve cinsiyeti, HLA doku uyumu, PRA düzeyi, nakil sonrası aldığı immünsupresif indüksiyon ve idame tedavisi, hastanede yatış süresi, nakil sonrası gelişen komplikasyonlar, GGF, hastaneden çıkış kreatinini kayıt altına alınmıştır. Hastaların 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay ve sonrasında yıllık takip verileri taranarak; takip verilerinde kreatinin düzeyi, CMV ve BK viremi, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık varlığı, medikal komplikasyon, infeksiyon, akut rejeksiyon, neoplazi gelişimi, graft kaybı ve ölüm varsa tarihi ve nedeni incelenmiştir.

Hastaların tGFH bilgisayar ortamında MDRD ve CKD-EPI formülü ile hesaplandı [76, 77]. Laboratuvar tetkikleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışılmıştı.

HLA tiplendirme, çapraz uyum testi (crossmatch, XM) ve PRA testi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Doku Tiplendirme laboratuvarında çalışılmıştı. HLA tiplendirme, DNA bazlı PCR yöntemi LIFECODES HLA-SSO Typing Kits ile çalışılmıştı. PRA tarama ve tanımlama Luminex ile ve single antijen bead tekniği boncuk temelli immunassay ile çalışılmıştı. CDC-XM testi manuel olarak değerlendirilirken Fs-XM Beckman Navios cihazı ile değerlendirilmişti.

3.2. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya alınma kriteri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi'nde Ocak 1993- Mart 2018 yılları arasında böbrek nakli yapılması

18 yaşından büyük olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri

18 yaşından küçük olmak

Ölüm ya da greft kaybı dışındaki sebeplerden dolayı 6 aydan kısa sürede takipten ayrılmış olmak

Daha önce organ nakli uygulanmış olmak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Organ Nakil Merkezi'nde Ocak 1993 ve Mart 2018 tarihleri arasında 709 hastaya böbrek nakli yapılmıştır. 18 yaş altı nakil yapılan 31 hasta, 6 aydan kısa süreli merkezimizin izleminde kalmış olan 11 hasta çalışmaya alınmamıştır. Daha önce böbrek veya organ nakli yapılmış olan 37 hastadan 4 hastanın hastanemizde yapılan ilk böbrek nakil verileri kullanılmıştır ve ikinci nakilleri çalışmaya alınmamıştır. Bu hastalar çıkarıldığında 630 hasta çalışmaya alınmıştır.

Hastalar böbrek nakli öncesi yapılan immünolojik değerlendirmeye göre 3 gruba ayrılmıştır:

1. Grup I: Sadece CDC-XM testi bakılabilen Ocak 1993- Ekim 2001 tarihleri arasında böbrek nakil yapılmış 148 hastadan,
2. Grup II: CDC-XM testi ile birlikte sadece PRA tarama testi bakılan Ocak 2002- Kasım 2015 tarihleri arasında böbrek nakil yapılmış 386 hastadan,

3. Grup III: CDC-XM testi ile birlikte PRA tarama/tanımlama ve Fs-XM bakılan Aralık 2015- Mart 2018 tarihleri arasında böbrek nakil yapılmış 96 hastadan oluşmaktadır.

Bu üç grubun veri analizleri yapıldıktan sonra dönemler ve gruplar arasındaki önemli farklılıklar ve greft ve hasta sağkalımını etkileyen faktörler belirlenerek dönemler arasında hastalar *propensity* skora dayalı olarak eşleştirilerek analizler tekrarlanmıştır. Böylelikle 3 grup arasında gruplarının istatistiki karşılaştırmalar açısından neredeyse eşit olması sağlanarak analizler tekrarlanmıştır.

3.3.İstatistiksel Yöntem

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11.5 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student-t testi, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanılarak bakılmıştır. Nicel değişken bakımından ikiden fazla kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa One Way ANOVA testi, sağlanmıyorsa Kruskal Wallis H testi kullanılarak bakılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişkiye bakmak için ise Ki-kare ve Fisher Exact testleri kullanılmıştır. Nitel ve nicel değişkenler üzerinde sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak yapıldı ve gruplar arasındaki anlamlı farklar log-rank testi kullanılarak belirlenmiştir. Sağkalıma etki eden faktörleri tanımlamak için Cox orantılı hazard(risk) modeli kullanılarak çok değişkenli analizler yapılmıştır. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan değişkenler (p değeri <0,05) Cox oransal hazard(risk) modeline dahil edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır. Ayrıca veride yaş, cinsiyet, HLA mismatch ve trans tipi değişkenleri baz alınarak propensity score matching yöntemi yapılarak gruplar eş (benzer) duruma getirilmiş ve tüm analizler eş gruplar üzerinde tekrarlanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmamıza alınan hastaların genel özellikleri tablo 4.1’de sunulmuştur.

Çalışmadaki hastaların 215’i kadın (%34,1) ve 415’i erkekti (%65,9). Hastaların yaş ortalaması $36,78 \pm 11,95$ olarak bulundu.

Vericilerin 377’si kadın (%59,2), 253’ü erkekti (%40,2). Verici yaş ortalaması $45,84 \pm 12,93$ olarak bulundu. Vericilerin 132’si (%21) kadavra, 498’si (%79) canlı vericilerden oluşmaktaydı. Canlı vericilerin 365’i (%57,9) akraba, 133’ü (%21,1) akraba dışı (eş) vericilerdi. Vericilerin ortalama yaşı $45,84 \pm 12,93$ olarak bulundu.

HLA *mismatch* sayısı ortalama $2,82 \pm 1,53$, HLA-A *mismatch* sayısı ortalama $1,04 \pm 0,64$, HLA-B *mismatch* sayısı ortalama $1,02 \pm 0,66$, HLA-DR *mismatch* sayısı ortalama $0,9 \pm 0,69$ olarak bulunmuştur.

PRA durumu bilinen hastalar arasında; PRA negatif 398 hasta (%63,2), PRA *class* I pozitif 25 hasta (%4), PRA *class* II pozitif 31 hasta (%4,9), hem *class* I hem *class* II pozitif 27 hasta (4,3) ve PRA durumu bilinmeyen 149 hasta (%23,7) mevcuttur.

Nakil öncesi en sık uygulanan diyaliz türünün hemodiyaliz olduğu (%72,4), 104 hastaya preemptif (%16,7) böbrek nakli uygulandığı görülmüştür.

Hastalar nakil öncesi kronik hastalık açısından değerlendirildiğinde; en sık hipertansiyon (%61) olmak üzere %15,4’ünde DM, %5,6’sında kardiyovasküler hastalık olduğu saptanmıştır.

Hastaların SDBY’ye neden olan primer böbrek hastalıkları en sık kronik glomerulonefrit (%25,2), ikinci sırada nedeni bilinmeyen böbrek hastalığı (%23,8) ve üçüncü sırada VUR, obstruktif üropati ve kronik piyelonefrite bağlı TIN (%14) olarak tespit edilmiş olup diğer nedenler tablo 4.1’de verilmiştir.

Hastaların kan gruplarına bakıldığında; 282'sinin (%44,8) A grubu, 188'inin (%29,8) O grubu, 102'sinin (%16,2) B grubu ve 58'inin (%9,2) AB grubu olduğu görülmüştür. Verici kan gruplarının ise; 237'si (%37,6) A grubu, 281'i (44,6) O grubu, 88'i (%14) B grubu ve 24'ü (%3,8) AB grubundan oluşmaktadır.

Nakil öncesi indüksiyon tedavisi verilmeyen 333 (%53,2) olduğu tespit edilmiştir. Hastaların 225'ine (%35,8) IL-2 reseptör antagonisti, 69'una (%11) ATG uygulanmıştır. 433 hasta (%68,7) idame immunsupresif tedavi olarak kortikosteroide ek olarak takrolimus ve mikofenolat kombinasyonu almakta olup bu rejim en sık kullanılan idame immunsupresif tedavidir.

Tablo 4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Parametreler	
Cinsiyet	
Kadın (n=215)	%34,1
Erkek (n=415)	%65,9
Yaş (yıl) (ort±SS)	36,78±11,95
Verici cinsiyeti	
Kadın (n=377)	%59,8
Erkek (n=253)	%40,2
Verici yaşı (yıl) (ort±SS)	45,84±12,93
Verici (canlı/kadavra)	
Kadavra (n=132)	%21
Canlı (n=498)	%79
Akraba dışı nakil (eş) (n=133)	%21,1
Akraba nakil (n=365)	%57,9
HLA mismatch sayısı (ort±SS)	2,82±1,53
HLA-A mismatch sayısı	1,04±0,64
HLA-B mismatch sayısı	1,02±0,66
HLA-DR mismatch sayısı	0,90±0,69
PRA durumları	
PRA negatif (n=398)	%63,2
Class I pozitif (n=25)	%4
Class II pozitif (n=31)	%4,9
Class I+II pozitif (n=27)	%4,3
PRA durumu bilinmeyen (n=149)	%23,7
Soğuk iskemi süresi (saat) (ort±SS)	12,17±3,24
Nakil Öncesi Diyaliz Tipi	
Hemodiyaliz (n=452)	%72,4
Periton diyalizi (n=57)	%9,1
Preemptif (n=104)	%16,7

Tablo 4.1. (devam) Hastaların Genel Özellikleri

Parametreler	
Nakil Öncesi HT (n=265)	%61
Nakil Öncesi DM (n=67)	%15,4
Nakil Öncesi KVH (n=22)	%5,6
Primer Renal Hastalık	
Kronik glomerulonefrit (n=153)	%25,2
Sebebi bilinmeyen (n=138)	%23,8
TIN+VUR+Obstrüktif nefropati+Pyelonefrit (n=81)	%14
DM (n=58)	%10
HT (n=53)	%9,2
Diğer (n=45)	%7,8
Amiloidozis (n=40)	%6,9
Konjenital Böbrek Hastalıkları (n=17)	%2,9
Travma (n=1)	%0,2
Alıcı Kan Grubu	
A (n=282)	%44,8
O (n=188)	%29,8
B (n=102)	%16,2
AB (n=58)	%9,2
Verici Kan Grubu	
A (n=237)	%37,9
O (n=281)	%44,6
B (n=88)	%14
AB (n=24)	%3,8
İndüksiyon tedavisi	
İndüksiyon almayan (n=333)	%53,2
ATG (n=69)	%35,8
IL-2 reseptör antagonisti (n=225)	%11
İdame İmmünespresif tedavi	
KS+MMF+TAK	%68,7
KS+AZA+CSA	%20,5
KS+MMF+CSA	%6,0
KS+AZA+TAK	%2,2
KS+MMF	%1
KS+MMF+mTOR	%0,6
KS+CSA+mTOR	%0,5
KS+AZA+mTOR	%0,3
KS+AZA	%0,2

ATG: anti-timosit globulin, AZA: azatiopürin CSA: siklosporin, DM: diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, IL-2: interlökin- 2, KS: kortikosteroid, KVH:kardiyovasküler hastalık, MMF: Mikofenolat, mTOR: mTOR inhibitörleri, ort: ortalama, SS: standart sapma, TAK: takrolimus, TIN: tübuloenterstiyel nefrit, VUR: vezikoüretal reflü

4.2. Grupların Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması

Böbrek nakli öncesi yapılan immünolojik değerlendirmeye göre 3 gruba (grup I: Sadece CDC-XM testi bakılabilen Ocak 1993- Ekim 2001 tarihleri arasında böbrek nakil yapılmış 148 hastadan, grup II: CDC-XM testi ile birlikte sadece PRA tarama testi bakılan Ocak 2002- Kasım 2015 tarihleri arasında böbrek nakil yapılmış 386 hastadan, grup III: CDC-XM testi ile birlikte PRA tarama/tanımlama ve Fs-XM bakılan Aralık 2015- Mart 2018 tarihleri arasında böbrek nakil yapılmış 96 hasta) ayrılan hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılmaları tablo 4.2’de verilmiştir.

Sadece CDC-XM bakılan dönemde nakil yapılmış hastaları içeren grup I’de 41 kadın hasta (%27,7), 107 erkek hasta (%72,3), CDC-XM ile birlikte PRA taraması da yapılan hastaları içeren grup II’de 145 kadın hasta (%37,6), 241 erkek hasta (%62,4) ve CDC-XM le birlikte ayrıntılı PRA incelemesi ve Fs-XM testi yapılabilen dönemi içeren grup III’te 29 kadın hasta (%30,2), 67 erkek hasta (%69,8) bulunmaktadır. Gruplar arasında hastaların cinsiyeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,67$).

Hastaların yaş ortalaması grup I’de $31,78\pm 9,01$, grup II’de $37,23\pm 12,13$ ve grup III’te $42,68\pm 12,19$ olarak bulunmuştur. grup III’te yaş ortalaması diğer gruplara göre daha yüksek ($p<0,001$) ve 2. ve 3. grubun yaş ortalaması benzer olarak bulunmuştur ($p>0,05$).

Hastaların ortalama izlem süresi grup I’de $113,74\pm 85,25$ ay, grup II’de $92,59\pm 45,37$ ay ve grup III’te $25,89\pm 8,86$ aydır. Üç grubun da izlem süresi istatistiksel olarak birbirinden farklıdır ($p<0,001$).

Grup I’deki vericilerin 86’sı (%58,1) kadın, 62’si (%41,9) erkek, grup II’deki vericilerin 237’si (%61,4) kadın, 149’u (%38,6) erkek ve grup II’teki hastaların 54’ü (%56,2) kadın, 42’si (%43,8) erkeklerden oluşmaktadır. Verici cinsiyeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,580$).

Verici yaşları karşılaştırıldığında, grup I’in yaş ortalaması $43,36\pm 13,23$, grup II’nin yaş ortalaması $46,36\pm 12,65$ ve grup III’ün yaş ortalaması $47,53\pm 13,21$

olarak bulunmuştur ve ilk grubun yaş ortalaması diğer 2 gruba göre istatistiksel olarak küçüktür ($p=0,029$).

Grup I'de 116 (%78,4) canlı, 32 (%21,6) kadavra, grup II'de 308 (%79,8) canlı, 78 (%20,2) kadavra, grup III'te 74 (%77,1) ve 22 (%22,9) kadavra verici bulunmaktadır ($p=0,822$). Gruplar arasında kadavra verici oranı benzerken akraba dışı (eş) nakil oranının zamanla arttığı görülmüştür. ($p<0,001$).

Ortalama HLA *mismatch* sayısı grup I'de $2,02\pm 1,17$, grup II'de $2,98\pm 1,58$ ve grup III'te $3,40\pm 1,32$ olarak bulunmuştur. Üç grup da *mismatch* sayısı açısından birbirinden farklıdır ($p<0,001$). HLA alttiplerine göre *mismatch* sayıları tablo 4.2 de verilmiştir.

PRA durumu bilinen dönemi içeren grup II ve III'te PRA durumuna göre hastalar karşılaştırıldığında; grup II'de PRA negatif 330 hasta (%85,5), PRA class I pozitif 21 hasta (%5,4), PRA class II pozitif 20 hasta (%5,4) ve hem class I hem class II pozitif 14 hasta (%3,6) mevcutken grup III'te ise PRA negatif 68 hasta (%70,8), PRA class I pozitif 4 hasta (%4,2), PRA class II pozitif 11 hasta (%11,5) ve hem class I hem class II pozitif 13 hasta (13,5) mevcuttur. İki grup arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,001$).

PRA pozitifliği olan hastaların DSA durumlarına bakıldığında; grup II'deki DSA pozitif 2 hastanın birinin MFI değerinin <2000 ve diğerinin HLA DQB1'ekarşı 8400 olduğu görüldü. Grup III'te DSA pozitif 8 hastanın 5'inde MFI değerlerinin <1000 olduğu ve 3 hastanın ise MFI değerlerinin <2000 olduğu görüldü. Hepsinin XM testi negatifti. Gruplar arasında bilinen DSA pozitifliği açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0,111$).

Kadavradan nakillerde soğuk iskemi süresine bakıldığında grup I'de ortalama 16 saat, grup II'de ortalama $12,47\pm 3,18$ saat ve 3. grupta $10,81\pm 3,19$ saat olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p=0,130$).

Nakil öncesi uygulanan diyaliz türüne bakıldığında grup I'de 134 hastanın (%94,4) hemodiyaliz 8 hastanın (%5,6) periton diyalizine girdiği ve hiç preemptif nakil yapılmadığı izlendi. Grup II'de nakil öncesi 259 hastanın (%67,1) hemodiyaliz

45 hastanın (%11,7) periton diyalizine girdiği ve 71 hastaya (%18,4) preemtif nakil yapıldığı izlendi. Grup III'te ise nakil öncesi 59 hastanın (%61,5) hemodiyaliz, 4 hastanın (%4,2) periton diyalizine girdiği ve 33 hastaya (%34,4) preemtif nakil yapıldığı izlendi. Grup I'de preemtif nakil hiç yapılmamış olup HD' giren hasta sayısı fazladır. 1. ve 2. grupların nakil öncesi diyaliz tipleri benzerdir. Grup III diğer gruplara göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,001$).

Nakil öncesi eşlik eden HT, DM ve KVH açısından bakıldığında 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,240$)

Grup I'de en sık obstrüktif üropati, VUR ve piyelonefrite bağlı TIN, grup II ve III'te en sık nedeni bilinmeyen böbrek hastalığı SDBY'ye yol açan primer renal hastalıklar olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak Grup II ve III'te primer renal hastalık oranları benzerken grup I diğerlerinden farklıdır ($p<0,001$).

Alıcıların kan gruplarına bakıldığında her üç grupta da en sık A grubu en az AB grubu nakil yapıldığı görülmüştür. Verici kan gruplarında grup II ve III'te en sık O grubu bulunurken, grup I'de ise A ve O grubu eşit bulunmuştur.

Tablo 4.2. Grupların Genel Özellikleri

Parametreler	Grup I n=148	Grup II n=386	Grup III n=96	p
Cinsiyet				
Kadın (n, %)	41 (%27,7)	145 (%37,6)	29 (%30,2)	0,067 ^a
Erkek (n, %)	107 (%72,3)	241 (%62,4)	67 (%69,8)	
Yaş (yıl) (ort±SS)	31,78±9,01 ⁺	37,23±12,13	42,68±12,19	<0,001 ^c
İzlem süresi (ay) (ort±SS)	113,74±85,25	92,59±45,37	25,89±8,86	<0,001 ^c
Verici cinsiyeti				
Kadın (n, %)	86 (%58,1)	237 (61,4)	54 (%56,2)	0,580 ^a
Erkek (n, %)	62 (%41,9)	149 (%38,6)	42 (%43,8)	
Verici yaşı (yıl) (ort±SS)	43,36±13,23 ⁺	46,36±12,65	47,53±13,21	0,029 ^c

Tablo 4.2. (devam) Grupların Genel Özellikleri

Parametreler	Grup I n=148	Grup II n=386	Grup III n=96	p
Verici (canlı/kadavra)				
Kadavra (n, %)	32 (%21,6)	78 (%20,2)	22(%22,9)	<0,001 ^a
Canlı (n, %)	116 (%78,4)	308 (%79,8)	74 (%77,1)	
Akraba dışı nakil(eş)	9 (%6,1) ⁺	95 (%24,6)	29 (%30,2)	
Akraba	107 (%72,3) ⁺	213 (%55,2)	45 (%46,9)	
HLA mismatch (ort±SS)	2,02±1,17	2,98±1,58	3,40±1,32	<0,001 ^c
HLA-A mismatch	1,01±0,65	1,02±0,64	1,15±0,63	0,205 ^c
HLA-B mismatch	0,74±0,54	1,08±0,67	1,21±0,65	<0,001 ^c
HLA-DR mismatch	0,62±0,62	0,97±0,69	1,04±0,70	<0,001 ^c
PRA durumları (n, %)				
PRA negatif	-	330 (%85,5)	68 (%70,8)	0,001 ^b
Class I pozitif	-	21 (%5,4)	4 (%4,2)	
Class II pozitif	-	20 (%5,2)	11 (%11,5)	
Class I+II pozitif	-	14 (%3,6)	13 (13,5)	
PRA bilinmeyen	149 (%23,7)	-	-	
DSA pozitifliği	--	2 (%0,5)	8 (%8,3)	0,111 ^b
Soğuk iskemisi süresi (saat) (ort±SS)	16,00±-	12,47±3,18	10,81±3,19	0,130 ^c
Nakil Öncesi Diyaliz Tipi (n, %)				
Hemodiyaliz	134 (%94,4)	259 (%67,1)	59 (%61,5)	<0,001 ^a
Periton diyalizi	8 (%5,6)	45 (%11,7)	4 (%4,2)	
Preemptif	-	71 (18,4)	33 (%34,4) ⁺	
Eşlik Kronik Hastalık (n, %)				
Nakil Öncesi HT	10 (%58,8)	200 (%62,3)	55 (%57,3)	<0,240 ^b
Nakil Öncesi DM	3 (%17,6)	46 (%14,3)	19 (%18,8)	
Nakil Öncesi KVH	-	15 (%4,6)	7 (%7,3)	
Primer Renal Hastalık (n, %)				
Kronik glomerulonefrit	32 (%32,7) ⁺	94 (%24,9)	20 (%20,8)	<0,001 ^a
Sebebi bilinmeyen	6 (%6,1) ⁺	109 (%28,3)	23 (%24)	
TIN+VUR+Obstrüktif nefropati+Pyelonefrit	40 (%40,8) ⁺	32 (%8,3)	9 (%9,4)	
DM	3 (%3,1) ⁺	39 (%10,1)	16 (%16,7)	
HT	2 (%2) ⁺	38 (%9,9)	13 (%13,5)	
Diğer	-	45 (%11,07)	-	
Amiloidozis	10 (%10,2) ⁺	24 (%6,2)	6 (%6,2)	
Konjenital Böbrek Hastalıkları	5 (%5,1)	4 (%1)	8 (%8,3)	
Travma	-	-	1 (%1)	

Tablo 4.2. (devam) Grupların Genel Özellikleri

Parametreler	Grup I n=148	Grup II n=386	Grup III n=96	p
Alıcı Kan Grubu				
A	75 (%50,7)	163 (%42,2)	44 (%45,8)	0,022 ^a
O	43 (%29,1)	122 (%31,6)	23 (%24)	
B	20 (%13,5)	70 (%18,2)	12 (%12,5)	
AB	10 (%6,7)	31 (%8)	17 (%17,7)	
Verici Kan Grubu				
A	63 (%42,6)	137 (%35,5)	37 (%38,5)	0,083 ^a
O	63 (%42,6)	176 (%45,6)	42 (%43,8)	
B	17 (%11,5)	62 (%16,1)	9 (%9,4)	
AB	5 (%3,3)	11 (%2,8)	8 (%8,3)	

a: Ki-kare testi b: Fisher Exact testi c: Kruskal Wallis H testi

⁺: diğerlerinden istatistiksel olarak farklı olan

4.3. Grupların Nakille İlgili Özelliklerinin Karşılaştırılması

Nakil öncesi indüksiyon tedavilerine bakıldığında grup I'de indüksiyon tedavisi almayan 120 hasta (%82,7), grup II'de 184 hasta (%47,7) ve grup III'te 29 hasta (%30,2) bulunmaktadır. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,001$). İndüksiyon tedavisi olarak ATG alan ilk grupta 22 hasta (%15,1), grup II'de 32 hasta (%8,3) ve grup III'te 15 hasta (%15,6) bulunmaktadır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,023$). IL-2 reseptör antagonisti ile indüksiyon yapılan 1. grupta 3 hasta (%2,1), 2. grupta 170 hasta (%44) ve 3. grupta 52 hasta (%54,2) bulunmaktadır. 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

İdame immunsupresif tedavi olarak ilk grupta en çok kortikosteroid ile birlikte azatioprin ve siklosporin tercih edilirlen (%82,4), grup II ve III'te en çok kortikosteroid ile birlikte mikofenolat ve takrolimus tercih edilmiştir. İlk grup ile diğer iki grup arasında idame immunsupresif tedavi açısından anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,001$).

Nakil sonrası hospitalizasyon süresi grup I'de ortalama $28,54\pm 13,50$, grup II'de ortalama $16,29\pm 12,60$ ve grup III'de ortalama $10,88\pm 0,01$ olarak hesaplandı ve 3 grubun da birbirinden istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü ($p<0,001$).

İlk grupta 11 hasta (%7,6), 2. grupta 21 hasta (%6,6), 3. grupta 10 hastada (%10,4) nakil sonrası gecikmiş greft fonksiyonu (GGF) saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,467$). Kadavra ve canlı nakiller arasında karşılaştırma yapıldığında kadavra nakillerin %26,1'inde GGF görülürken, canlıdan yapılan nakillerde %2,9'dur ($p<0,001$). Ancak grup III'te GGF görülen 10 hastanın 5'i canlı nakildir.

Grup I'de 61 hastada (%41,6), grup II'de 81 hastada (%21,5) ve grup III'te 11 hastada (%11,5) akut rejeksiyon görülmüştür. Gruplar arasında akut rejeksiyon görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,001$). Akut rejeksiyon türlerine bakıldığında grup I'deki hastaların akut rejeksiyon alt türü bilinmiyor, 2. grupta %10 akut hücrel rejeksiyon, %7,8 akut humoral rejeksiyon ve %2,6 akut hücrel+humoral rejeksiyon görülmüştür. Grup III'te ise %9,4 akut hücrel rejeksiyon %1 akut humoral rejeksiyon ve %1 akut humoral +hücrel rejeksiyon görülmüştür. Gruplar arasında akut rejeksiyon türleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,001$).

İzlem süresi boyunca bilinen en düşük kreatinin değerinin 2 katına çıkması da gruplar arasında incelenmiştir. Grup I'de 52 hastada %35,4, grup II'de 66 hastada (%17,1) ve grup III'de 5 hastada (%5,2) kreatinin 2 katına çıkmıştır. 3 grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$).

Nakil sonrası diğer komplikasyonlar da 3 grup arasında karşılaştırılmıştır. İdrar yolu infeksiyonu atak sayısı ilk grupta ortalama $0,90\pm 1,60$, grup II'de ortalama $0,53\pm 0,97$ ve grup III'te ortalama $0,46\pm 1,10$ olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu izlenmiştir ($p<0,001$).

Nakil sonrası fırsatçı infeksiyon görülme oranı grup I'de %22,1, grup II'de %31,9 ve grup III'te %3,1 olarak bulunmuştur. ($p<0,001$). Üç grupta da en sık görülen fırsatçı infeksiyon CMV infeksiyonudur (sırasıyla %17,9, %27,8 ve %3,1)'dir.

Nakil sonrası ilk grupta 2 hastada (%1,4), grup II'de 20 hastada (%6,2) ve grup III'te 2 hastada (%2,1) malignite gelişmiştir. İlk ve 3. grup benzerken 2. grupta

malignite gelişimi daha fazla izlenmiştir (p=0,03). Altı hastada kaposi sarkomu, 3 hastada ciltte skuamöz hücreli kanser, 3 hastada akciğer kanseri, 2 hastada kolon kanseri, 2 hastada lenfoma, 2 hastada meme kanseri, 1 hastada transplante böbrekte ürotelyal karsinom, 1 hastada prostat kanseri, 1 hastada endometrium kanseri, 1 hastada kolanjiyoselüler karsinom 1 hastada hepatoselüler kanser ve 1 hastada beyinde glial tümör gelişmiştir.

Nakil sonrası ilk grupta 8 hastada (%5,5), grup II'de 49 hastada (%12,7) ve grup III'te 5 hastada (%5,2) KVH gelişmiştir. Grup II'de diğer iki gruba göre daha fazla KVH izlenmiştir. (p=0,011). Nakil sonrası steroid kullanımına bağlı avasküler kalça nekrozu ilk grupta 16 hastada (%11,1), grup II'de 24 hastada (%7,5) ve grup III'te 1 hastada (%1) gelişmiştir. İlk grupta diğer iki gruba göre avasküler nekroz gelişimi daha fazladır (p=0,013). Üç grup arasında nakil sonrası fırsatçı infeksiyon, malignite, kardiyovasküler hastalık ve avasküler nekroz gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir.

Tablo 4.3. Grupların Nakille İlgili Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Grup I n=148	Grup II n=386	Grup III n=96	P
İndüksiyon tedavisi				
İndüksiyon almayan	120 (%82,7) ⁺	184 (%47,7)	29 (%30,2)	<0,001 ^a
ATG	22 (%15,2)	32 (%8,3)	15 (%15,6)	0,023 ^a
IL-2 reseptör antagonisti	3 (%2,1) ⁺	170 (%44)	52 (%54,2)	<0,001 ^a
İdame İmmünespresif tedavi				
KS+MMF+TAK	4 (%2,7) ⁺	333 (%86,3)	96 (%100)	
KS+AZA+CSA	122 (%82,4) ⁺	7 (%1,8)	-	
KS+MMF+CSA	19 (%12,8) ⁺	19 (%4,9)	-	
KS+AZA+TAK	2 (%1,4)	12 (%3,1)	-	<0,001 ^b
KS+MMF	-	6 (%1,6)	-	
KS+MMF+mTOR	-	4 (%1)	-	
KS+CSA+mTOR	-	3 (%0,8)	-	
KS+AZA+mTOR	-	2 (%0,5)	-	
KS+AZA	1 (%0,7)	-	-	

Tablo 4.3. (devam) Grupların Nakille İlgili Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Grup I n=148	Grup II n=386	Grup III n=96	p
Nakil Sonrası Hospitalizasyon Süresi (gün) (ort±SS)	28,54±13,50 ⁺	16,29±12,60	10,88±6,08	<0,001 ^c
Gecikmiş Greft Fonksiyonu	11 (%7,6)	21 (%6,6)	10 (%10,4)	0,467 ^a
Akut Rejeksiyon Sayısı				
0	84 (%57,9) ⁺	303 (%78,5)	85 (%88,5)	<0,001 ^b
1	49 (%33,3)	74 (%19,2)	7 (%7,3)	
2	12 (%8,3)	9 (%2,7)	3 (%3,1)	
3	-	-	1 (%1)	
Akut Rejeksiyon Türü (n,%)				
Akut rejeksiyon yok	84 (%57,9) ⁺	303 (%78,5)	85 (%88,5)	<0,001 ^a
Akut humoral rejeksiyon	-	30 (%7,8)	1 (%1,1)	
Akut hücrel rejeksiyon	-	39 (%10,1)	9 (%9,4)	
Hücrel+Humoral rejeksiyon	-	10 (%2,6)	1 (%1)	
Akut rejeksiyon türü bilinmiyor	61 (%42,1) ⁺	4 (%1)	-	
Kreatinin 2 katına çıkması (n,%)	52 (%35,4)	66 (%17,1)	5 (%5,2)	<0,001 ^a
BK viremi	-	54 (%17,7)	14 (%14,6)	0,734
İdrar Yolu İnfeksiyonu Atak Sayısı (ort±SS)	0,90±1,60 ⁺	0,53±0,97	0,46±1,10	<0,001 ^c
Fırsatçı İnfeksiyonlar				
CMV	26 (%17,9)	95 (%27,8)	3 (%3,1)	<0,001 ^b
Mantar	1 (%0,7)	4 (%1,2)	-	
TBC	4 (%2,8)	2 (%0,6)	-	
PCP	-	1 (%0,3)	-	
Zona	1 (%0,7)	7 (%2)	-	
Malignite Gelişimi	2(%1,4)	20 (%6,2) ⁺	2 (%2,1)	0,030 ^a
Nakil sonrası KVH	8 (%5,5)	49 (%12,7) ⁺	5 (%5,2)	0,011 ^a
Nakil sonrası Avasküler nekroz	16 (%11,1) ⁺	24 (%7,5)	1 (%1)	0,013 ^a

a: Ki-kare testi b: Fisher Exact testi c:Kruskal Wallis H testi

⁺: diğerlerinden istatistiksel olarak farklı olan

4.4. Grupların İzlem Süresince GFH Ortalamalarının Karşılaştırılması

Üç grup arasında izlem süreleri boyunca periyodik olarak alıcıların GFH'lerin karşılaştırılması Tablo 4.4.'te özetlenmiştir.

Hastaların taburculuktaki kreatinin ve GFH'lerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. 1.-3.-6.-12.-24.-36-60.-120. aylarda MDRD ve CKD- EPI ile hesaplanan GFH'lere bakıldığında grup II ve III'ün ortalama GFH'leri benzerken ilk grupta daha düşük olduğu görüldü ($p<0,01$).

Tablo 4.4. Grupların İzlem Süresince Kreatinin ve GFH'lerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Grup I n=148	Grup II n=386	Grup III n=96	p
Taburculukta kreatinin	1,32±0,35	1,36±0,77	1,37±0,54	0,852 ^a
CKD-EPI	68,49±19,80	67,82±24,33	65,87±23,37	0,627 ^a
MDRD	64,25±18,01	65,00±24,36	64,39±26,93	0,765 ^a
1.ay kreatinin	1,61±1,24 ⁺	1,31±0,98	1,25±0,60	<0,001 ^a
CKD-EPI	67,15±25,51 ⁺	73,75±23,88	73,81±25,98	0,011 ^b
MDRD	63,63±25,64 ⁺	70,62±24,06	73,84±34,34	0,004 ^b
3.ay kreatinin	1,53±0,70 ⁺	1,24±0,42	1,24±0,47	<0,001 ^a
CKD-EPI	64,48±23,51 ⁺	73,05±22,25	73,56±24,92	<0,001 ^b
MDRD	61,25±23,50 ⁺	69,72±21,76	71,83±26,21	<0,001 ^b
6.ay kreatinin	1,67±0,96 ⁺	1,28±0,57	1,20±0,37	<0,001 ^a
CKD-EPI	60,77±22,86 ⁺	71,88±22,58	73,82±23,43	<0,001 ^b
MDRD	57,46±21,77 ⁺	68,49±21,73	72,01±25,93	<0,001 ^b
12.ay kreatinin	1,61±0,82 ⁺	1,29±0,82	1,19±0,38	<0,001 ^a
CKD-EPI	60,13±20,96 ⁺	73,45±23,11	74,82±23,18	<0,001 ^a
MDRD	57,06±19,22 ⁺	69,76±21,65	72,90±24,67	<0,001 ^b
24.ay kreatinin	1,62±0,69 ⁺	1,32±1,07	1,27±0,42	<0,001 ^c
CKD-EPI	58,49±21,09 ⁺	73,58±23,40	69,32±23,40	<0,001 ^a
MDRD	55,87±20,41 ⁺	70,22±22,59	67,06±23,49	<0,001 ^a
36.ay kreatinin	1,83±1,59 ⁺	1,37±1,27	1,31±0,47	<0,001 ^c
CKD-EPI	57,79±23,18 ⁺	72,08±24,15	68,88±23,40	<0,001 ^c
MDRD	55,51±23,61 ⁺	68,89±23,30	66,31±22,41	<0,001 ^c
60. ay kreatinin	1,54±0,56 ⁺	1,54±1,78	-	<0,001 ^a
CKD-EPI	59,03±19,47 ⁺	71,37±26,18	-	<0,001 ^d
MDRD	56,20±18,10 ⁺	68,51±25,36	-	<0,001 ^d
120. ay kreatinin	3,10±3,37 ⁺	1,80±2,21	-	<0,001 ^b
CKD-EPI	46,84±27,02 ⁺	72,16±29,98	-	<0,001 ^b
MDRD	44,63±25,00 ⁺	69,85±31,07	-	<0,001 ^b

a: Kruskal Wallis H testi b: Mann Whitney U testi c:one way ANOVA d: Student-T testi

⁺: diğerlerinden istatistiksel olarak farklı olan

4.5. Gruplar Arasında Greft Sağkalım Analizleri

Grup I'deki 54 hastanın (%8,5) hastanemizde son zamanlarda izlemi olmadığı için greft kaybı gelişip gelişmediği bilinmemektedir ancak hastanın izlemi olduğu süre içindeki verileri yıllara göre yapılan sağkalım analizlerine dahil edilmiştir.

İzlem sonunda 139 (%22,1) hastada greft kaybı gelişmiştir. Bu kayıpların 46 (%33)'sı ölüm nedeni ile fonksiyonel greft kaybıdır. Greft kaybı gelişenlerin %43,2'si kadavra %69,8'i canlıdan nakil yapılan hastalardır. Grup I'de 58 hastada (%39,2), grup II'de 78 hastada (%20,2) ve grup III'te 3 hastada (%3,1) izlemde oldukları süre boyunca greft kaybı olmuştur.

Tüm hastalarda ve gruplar arasında yıllara ve canlı/kadavra nakillerde greft sağkalım analizleri Tablo 4.5.'te sunulmuştur. Tüm hastalara bakıldığında 1. yıl, 2.yıl, 3. yıl, 5. yıl ve 10. yıl genel greft sağkalım oranlarının sırasıyla %95,8, %95,3, %93, %87,7 ve %73,3 olduğu görülmüştür. Canlıdan nakillerde 1. yıl, 2.yıl, 3. yıl, 5. yıl ve 10. yıl greft sağkalım oranlarının sırasıyla %97,6, %97,1, %94,5, %89,8 ve %76,2 ve kadavradan yapılan nakillerde ise sırasıyla %96,1, %95,3, %94,4, %89 ve %78,3 olduğu görülmüştür. Gruplar arasında greft sağkalımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,019$) (Şekil 4.1.).

Birinci yıl greft sağkalım oranları grup I'de %90,5, grup II'de %96,9 ve grup III'te %97,9'dır. Birinci yılda grup I'de 14 hasta (%9,5), grup II'de 12 hasta (%3,1) ve grup III'te 2 hastanın (%2,1) greft kaybı olmuştur. Birinci yıl greft sağkalımında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,003$).

İkinci yıl greft sağkalımı grup I'de %90,3 grup II'de %95,8 ve grup III'te %95,2'dir. Hastaların ikinci yılda grup I'de 14 (%9,7)'ünde, grup II'de 16 (%4,2)'sında ve grup III'te 3(%4,8)'ünde greft kaybı mevcuttur. Gruplar arasında ikinci yıl sağkalımlarında istatistiksel olarak farklılık vardır ($p=0,003$).

Üçüncü yıl greft sağkalımı grup I'de %86,4 ve grup II'de %93,8'dir. Üçüncü yılda grup I'de 19(%13,6) hastada grup II'de 23 (%6,2) hastada greft kaybı mevcuttu. Gruplar arasında üçüncü yıl greft sağkalımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,019$).

Beşinci yılda grup I'de greft sağkalımı %80,2, grup II'de %85,3'tür. Beşinci yılda grup I'de 24(%19,8) hastada ve grup II'de 46 (%14,7) hastada greft kaybı mevcuttur. Gruplar arasında beşinci yıl greft sağkalımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,002).

Onuncu yılda da grup I'de greft sağkalımı %60,2, grup II'de %60,7'dir. Onuncu yılda grup I'de 37(%39,8) hastada ve grup II'de 68 (%39,3) hastada greft kaybı mevcuttur. Gruplar arasında onuncu yıl greft sağkalımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,136).

Tablo 4.5. Greft Sağkalımı

	1.yıl	2. yıl	3. yıl	5. yıl	10.yıl	p
Tüm hastalar	%95,8	%95,3	%93	%87,7	%73,3	
• Canlıdan n=498	%97,6	%97,1	%94,5	%89,8	%76,2	0,009 ^a
• Kadavradan n=132	%89,4	%88,6	%87,6	%80	%63,4	
Grup I	%90,5	%90,3	%86,4	%80,2	%60,2	0,019 ^b
• Canlıdan n=116	%93,1	%92,8	%89,8	%84,9	%65,7	
• Kadavradan n=32	%81,3	%78,1	%75	%64,3	%43,5	
Grup II	%96,9	%95,8	%93,8	%85,3	%60,7	
• Canlıdan n=308	%98	%97,4	%94,9	%86,6	%63,6	
• Kadavradan n=78	%92,3	%89,7	%89,7	%80,3	%52,3	
Grup III	%97,9	%95,2	-	-	-	
• Canlıdan n=74	%100	%100	-	-	-	
• Kadavradan n=22	%90,9	%78,6	-	-	-	
p	0,003 ^c		0,019 ^d	0,002 ^e		
	0,010 ^g		0,012 ^f	0,006 ^h		

a: Log Rank (mantel cox)

b: Grupların genel greft sağkalımları arasında Log Rank (mantel cox)

c: 1.yıl grup I vs grup II ve III (ki-kare testi)

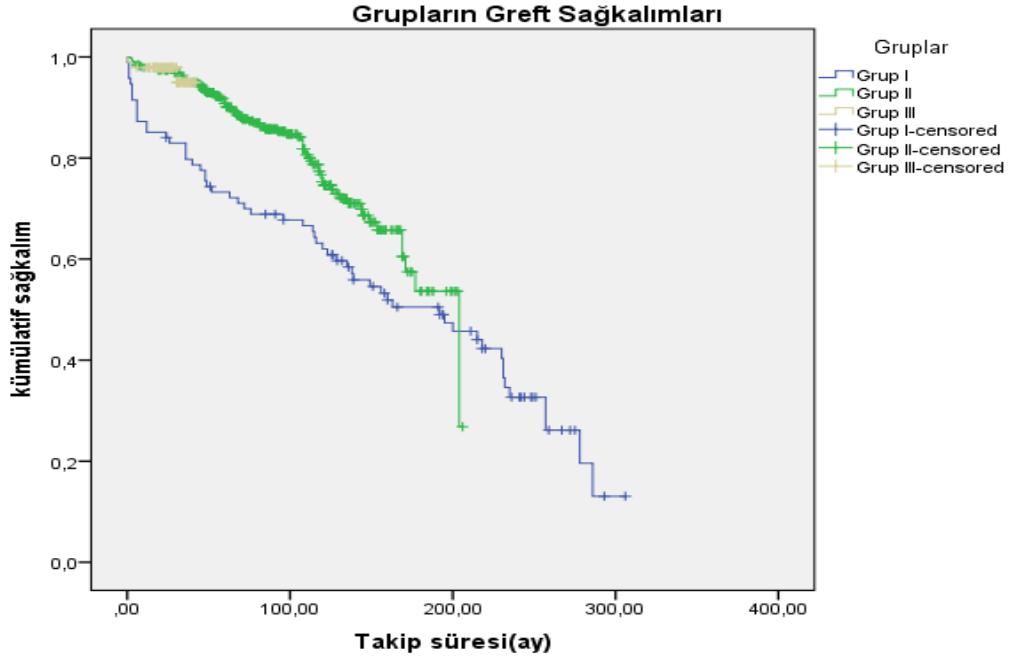
d: 3. yıl grup I vs grup II ve III (ki-kare testi)

e: 5.yıl grup I vs grup II (fisher-exact testi)

f: 3. yıl kadavra nakil grup I vs grup II (ki-kare testi)

g: 1. yıl canlı nakil grup I vs grup II ve III (fisher-exact testi)

h: 5. yıl kadavra nakil grup I vs grup II (fisher exact testi)



Şekil 4.1. Gruplar Arasında Greft Sağkalım Analizi (p=0,019)

4.6. Gruplar Arasında Hasta Sağkalım Analizleri

Grup I'de 68 (%10,7) hastanın sağkalım bilgisine ulaşamamıştır. Bu hastaların izlemi boyunca bilinen sağkalım verileri yıllara göre sağkalım analizlerinde kullanılmıştır ancak genel sağkalım analizlerine dahil edilememiştir. Bu 68 hasta dışlandığında kalan hastaların genel sağkalım oranları 1. yıl %96,6, 2. yıl %96, 3.yıl %95,4 5. yıl %92 ve 10. yıl %87,5 olarak bulunmuştur.

Canlıdan yapılan nakillerin 1.,2.,3.,5. ve 10. yıl sağkalım oranları sırasıyla %98,2, %98,2, %96,7, %93,6 ve %90,4 ve kadavradan nakillerin sağkalım oranları sırasıyla %90,8, %90,8, %90,8, %84,8 ve %77,8 olarak bulunmuştur.

Hastaların sağkalım bilgileri tablo 4.6.'da özetlenmiştir.

Grup I'de 80 hastanın sağkalım bilgisine ulaşılabilirdi. Kadavradan nakil yapılmış 6 hasta (%4,05) ve canlıdan nakil yapılmış 14 hasta (%9,45) izlemde kaybedilmiştir. 13 hastanın ölüm nedeni bilgisine ulaşılabilmiştir. Üç hasta bakteriyel pnömoni, 2 hasta akciğer tüberkülozu, 2 hasta CMV pnömonisi, 2 hasta

intraabdominal sepsis, 2 hasta serebrovasküler hastalık, 1 hasta nakil sonrası anastomoz kaçağı ve 1 hasta CMV ensefaliti nedeni ile kaybedilmiştir.

Grup II'de kadavradan nakil yapılmış 13 hasta (%3,36) ve canlıdan nakil yapılmış 26 hasta (%6,73) kaybedilmiştir. 10 hastanın dış merkezde olmasından dolayı ölüm nedeni bilinmemektedir. Kalan hastalardan 6'sı maligniteler, 4'ü septik şok, 2'si kalp yetmezliğine bağlı solunum yetmezliği, 1'i pulmoner tromboemboli, 1'i CABG sonrası kanama, 1'i hemolitik üremik sendrom ve 1'i de pulmoner aspergillozis nedeni ile kaybedilmiştir.

Grup III'te ise kadavradan nakil yapılmış 2 hasta (%2,08) kaybedilmiş, canlı nakillerde kaybedilen hasta olmamıştır. Bir hasta nakil sonrası ilk saatlerde solunum yetmezliği nedeniyle diğer hasta pnömoniye bağlı septik şok nedeniyle kaybedilmiştir.

Grupların genel hasta sağkalımları karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır ($p=0,152$) (Şekil 4.2). Canlı ve kadavra nakillere ayrı ayrı baktığımızda da sağkalımlar arasında belirgin fark görülmemiştir. ($p=0,70$).

Birinci yılda grup I'de 10 (%6,8), grup II'de 5 (%1,3) ve grup III'te 2 (%2,1) hasta kaybedilmiştir. Birinci yıl hasta sağkalımlara bakıldığında grup I'de %93,2, grup II'de %98,7 ve grup III'te %97,9 olarak bulunmuştur ve grup I'de hasta sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p=0,003$).

İkinci yılda grup I'de 11 (%7,6), grup II'de 6 (%1,6) ve grup III'te 2 (%3) hasta kaybı mevcuttur. İkinci yıl sağkalımlarına bakıldığında grup I'de %92,4, grup II'de %98,4 ve grup III'te %97,0 olarak bulunmuştur ve grup I'de sağkalım diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p=0,002$).

Üçüncü yılda grup I'de 12(%8,6) ve grup II'de 7 (%1,8) hasta kaybı mevcuttur. Grupların üçüncü yıl sağkalımlarına bakıldığında grup I'de %91,4 ve grup II'de %98,2 olarak bulunmuştur ve grup II'de sağkalım oranı istatistiksel olarak daha yüksektir ($p=0,001$).

Beşinci yılda grup I'de 13(%11) ve grup II'de 20 (%5,9) hasta kaybı mevcuttur. Grupların beşinci yıl sağkalımlarına bakıldığında grup I'de %89, grup II'de %94,1 olarak bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,001).

Onuncu yılda grup I'de 14 (%15,4), grup II'de 31 (%16,5) hasta kaybı mevcuttur. Grupların onuncu yıl sağkalımlarına bakıldığında grup I'de %84,6, grup II'de %83,5 olarak bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,042).

Tablo 4.6. Hasta Sağkalımı

	1.yıl	2. yıl	3. yıl	5. yıl	10.yıl	p
Tüm hastalar	%96,6	%96,2	%95,4	%92	%87,5	
Canlıdan n=498	%98,2	%98,2	%96,7	%93,6	%90,4	0,023 ^a
Kadavradan n=132	%90,8	%90,8	%90,8	%84,8	%77,8	
Grup I	%93,2	%92,4	%91,4	%89	%84,6	0,152 ^k
Canlıdan n=116	%95,7	%94,7	%93,6	%91,3	%87,3	
Kadavradan n=32	%83,9	%83,9	%83,3	%80,8	%75	
Grup II	%98,7	%98,4	%98,2	%94,1	%83,5	
Canlıdan n=308	%99,4	%99	%98,7	%95,9	%86,8	
Kadavradan n=78	%96,2	%96,2	%96,2	%87	%72,7	
Grup III	%97,9	%97	-	-	-	
Canlıdan n=74	%100	%100	-	-	-	
Kadavradan n=22	%90,9	%85,7	-	-	-	
p	0,003 ^b 0,028 ^c	0,002 ^d 0,024 ^e	0,001 ^f 0,019 ^g 0,012 ^h	0,001 ⁱ 0,028 ^j		

a: Log Rank (mantel cox)

b: 1. yıl grup I vs grup II ve III (fisher exact testi)

c: 1. yıl canlı nakillerde grup I vs grup II ve III (fisher exact testi)

d: 2. yıl grup I vs grup II ve III (fisher exact testi)

e: 2. yıl canlı nakil grup I vs grup II ve III (fisher exact testi)

f: 3. yıl grup I vs grup II (ki-kare testi)

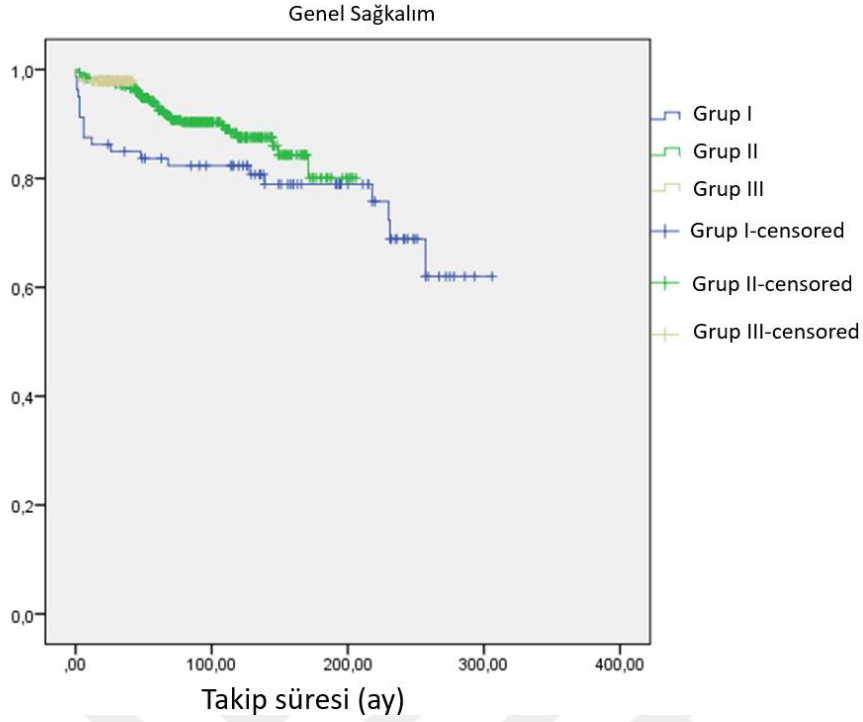
g: 3. yıl canlı nakil grup I vs grup II (fisher exact testi)

h: 3. yıl kadavra nakil grup I vs grup II (fisher exact testi)

i: 5. yıl grup I vs grup II (fisher exact testi)

j: 5. yıl kadavra nakil grup I vs grup II (fisher exact testi)

k: gruplar arasında genel hasta sağkalımı (Log Rank (mantel cox))



Şekil 4.2. Grupların Hasta Sağkalım Analizleri (p=0,152)

4.7. Genel Greft Sağkalımına Etki Eden Faktörlerin Analizi

Greft sağkalımına etki etmesi beklenen hastanın yaşı, cinsiyeti verici cinsiyeti ve yaşı, nakil türü, HLA mismatch sayısı, PRA pozitifliği, soğuk iskemi süresi, nakil öncesi eşlik eden hastalıklar, primerböbrek hastalığı, aldığı immunsupresif tedaviler, gecikmiş greft fonksiyonu, akut rejeksiyon gibi faktörler cox regresyon analizi ile önce tek değişkenli analiz ile değerlendirildi. Anlamlı çıkan faktörler çoklu değişken analizi ile tekrar değerlendirildi.

Hastanın cinsiyeti greft sağkalımına etkili bulunmamıştır (p=0,290). Hasta yaşı 45 yaş altı ve 45 yaş üstü olarak kategorize edildiğinde greft sağkalımına etkili bulunmamıştır (p=0,054).

Vericinin cinsiyeti ve yaşının greft sağkalımına etkisi bulunmamıştır (sırasıyla p=0,970 ve p=0,656).

Kadavra veya canlı nakil yapılması da greft sağkalımına etkili bulunmuştur (p=0,035) ancak çoklu değişken analizlerinde anlamlılığını kaybetmiştir (p>0,05).

HLA mismatch sayısı 3 ve altı ve 3'ün üzerinde olmak üzere kategorize edildiğinde greft sağkalımına etkili bulunmamıştır ($p=0,703$).

PRA durumu negatif olan hastaların PRA pozitif ve PRA'sı bilinmeyen dönemlere göre greft sağkalımlarının daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,039$). Ancak çoklu analizlerde anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kadavra nakillerde soğuk iskemi süresi 12 saat üstü ve altı olarak kategorize edildiğinde greft sağkalımına etkisi görülmemiştir ($p=0,990$).

Nakil öncesi eşlik eden DM, HT ve KVH öykü greft sağkalımına etkili bulunmamıştır ($p=0,127$).

Primer böbrek hastalığının greft sağkalımına etkisi bulunmamıştır ($p=0,107$). Nakil öncesi uygulanan RRT'nin de greft sağkalımına etkisi bulunmamıştır ($p=0,322$).

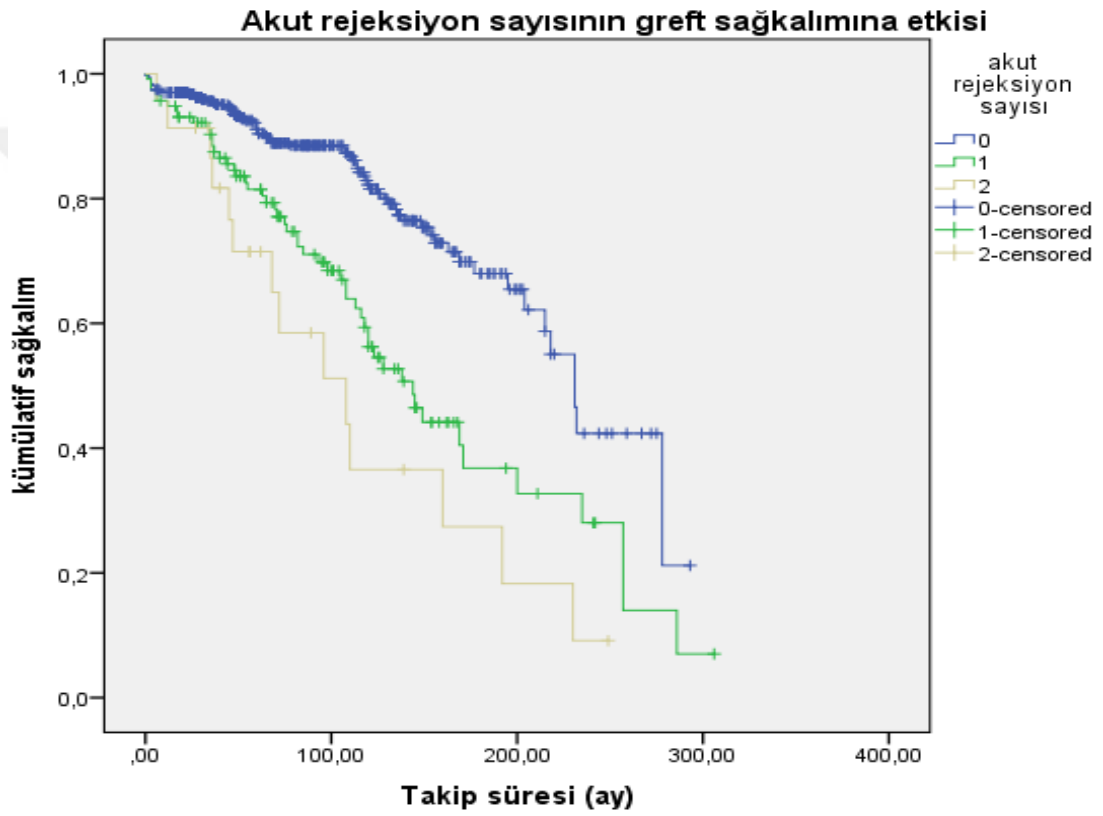
İndüksiyon tedavisinin greft sağkalımına etkisi görülmemiştir ($p=0,285$). İdame immunsupresif tedavinin greft sağkalımını etkilediği görülmüştür ($p=0,011$) ancak çoklu analizlerde anlamlılığını yitirmiştir.

Gecikmiş greft fonksiyonunun greft sağkalımına etkisi görülmemiştir ($0,073$).

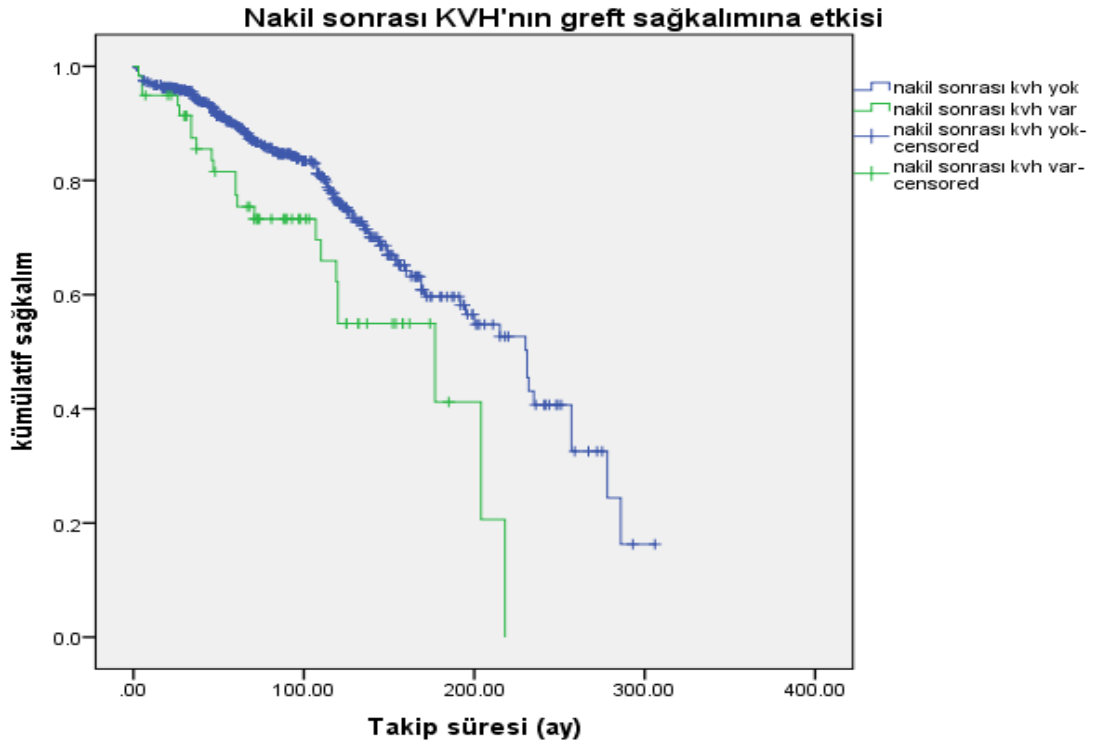
Bir veya daha fazla akut rejeksiyon atağı geçirmenin greft sağkalımını negatif yönde etkilediği görülmüştür ($p<0,001$). Çoklu analizlerde bir kez akut rejeksiyon atağı geçiren hastaların, hiç akut rejeksiyon geçirmeyen hastalara göre greft kaybı riskinin 2.430 kat daha fazla olduğu [HR=3.64 CI: 2.32-5.72 ($p<0,001$)], benzer şekilde 2 kez akut rejeksiyon atağı geçiren hastaların olan hastaların, hiç akut rejeksiyon geçirmeyen hastalara göre greft kaybı riskinin yaklaşık 4.106 kat daha fazla olduğu söylenebilmektedir [HR=7.33 CI: 3.87-13.86 ($p<0,001$)] (Şekil 4.3.) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Greft Sağkalımına Etki Eden Faktörler

		Hazard Oranı	Güven aralığı		P
			Alt sınır	Üst Sınır	
Akut Rejeksiyon	0	1 (referans)	-	-	-
	1	2.430	1.690	3.492	<0,001
	2	4.106	2.302	7.325	<0,001
Nakil sonrası KVH		2.050	1.290	3.257	0,002

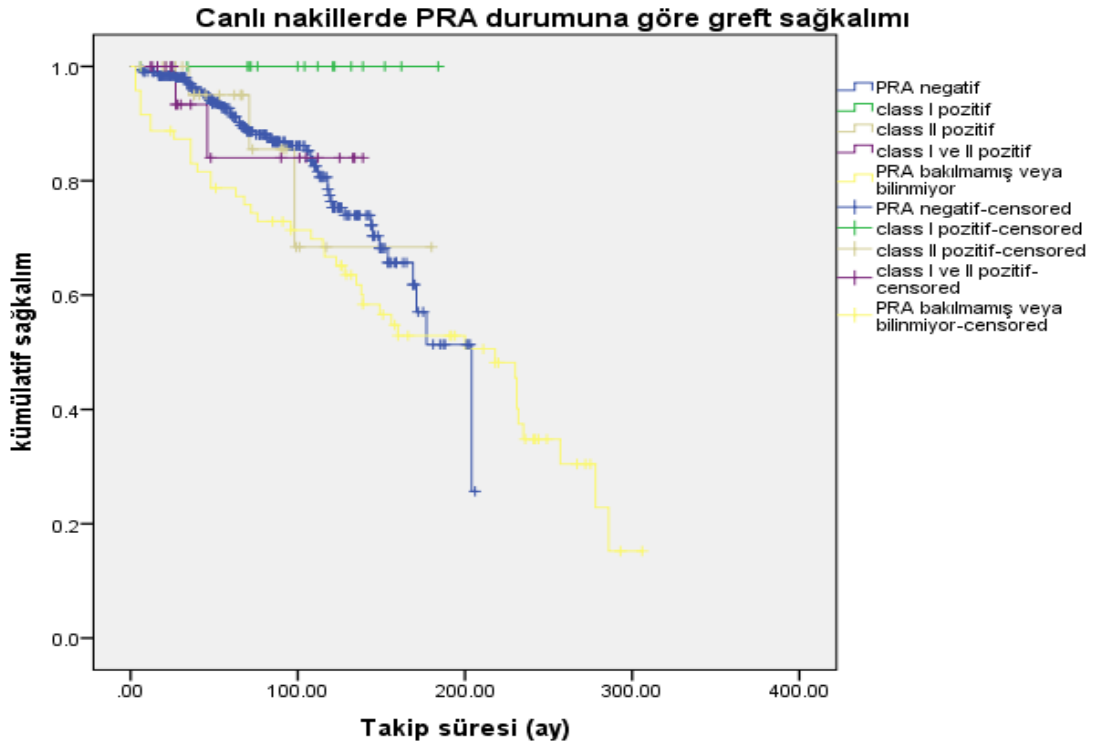


Şekil 4.3. Akut Rejeksiyon Sayısının Greft Sağkalımına Etkisi ($p < 0,001$)



Şekil 4.4. Nakil sonrası kardiyovasküler hastalığın greft sağkalımına etkisi (p=0,002)

Hastalar PRA durumuna göre PRA durumu bilinmeyen veya bakılmamış olan, PRA negatif, PRA class I pozitif, PRA class II pozitif ve PRA class I ve II pozitif olarak ayrılıp sağkalım analizleri tekrarlandığında ve canlı ve kadavra için ayrı değerlendirildiğinde greft sağkalımının kadavra nakillerde PRA durumu negatif olanlarda pozitif veya bilinmeyen gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür. (p=0,035). Ancak kadavra nakillerde greft sağkalımına etkili bulunmamıştır (p=0,094).



Şekil 4.5. PRA Durumunun Canlı Nakillerde Greft Sağkalımına Etkisi (0,035)

4.8. Genel Hasta Sağkalımına Etki Eden Faktörlerin Analizi

Hasta sağkalımına etki etmesi beklenen hastanın yaşı, cinsiyeti verici cinsiyeti ve yaşı, nakil türü, HLA mismatch sayısı, PRA pozitifliği, soğuk iskemi süresi, nakil öncesi eşlik eden hastalıklar, primerböbrek hastalığı, aldığı immunsupresif tedaviler, gecikmiş greft fonksiyonu, akut rejeksiyon gibi faktörler cox regresyon analizi ile önce tek değişkenli analiz ile değerlendirildi. Anlamlı çıkan faktörler çoklu değişken analizi ile tekrar değerlendirildi.

Cinsiyetin hasta sağkalımına etkisi bulunmamıştır ($p=0,146$). Hasta yaşı 45 yaş üstü ve 45 yaş altı olarak kategorize edildiğinde sağkalıma etkili olduğu görülmüştür ($p<0,001$). (Şekil 4.6). Çoklu analizlerde de yaşı >45 olan hastaların, yaşı ≤ 45 olan hastalara göre ölüm riskinin yaklaşık 5.733 kat daha fazla olduğu söylenebilmektedir [HR: 2.54 CI: 1.46-4.43 ($p=0,001$)] (Tablo 4.8).

Vericinin cinsiyetinin sağkalıma etkisi bulunmamaktadır (p=0,146). Verici yaşı 45 yaş üstü ve 45 yaş altı olarak kategorize edildiğinde sağkalıma etkisi bulunmamıştır (p=0,546).

Vericinin canlı veya kadavra olmasının sağkalıma etkisi olduğu görülmüştür (p=0,09). Ancak çoklu analizlerde anlamlı çıkmamıştır.

HLA mismatch sayısı 3 ve altı ve 3'ün üzerinde olmak üzere kategorize edildiğinde sağkalıma etkisi bulunmamıştır (p=0,337)

PRA durumunun negatif, pozitif veya bilinmiyor olması hasta sağkalımına etkili bulunmamıştır (p=0,490).

Kadavra nakillerde soğuk iskemi süresi 12 saat üstü ve 12 saat altı olarak kategorize edildiğinde sağkalıma etkisi bulunmamıştır (p=0,362). Gecikmiş greft fonksiyonunun da hasta sağkalımına etkisi görülmemiştir (p=0,514).

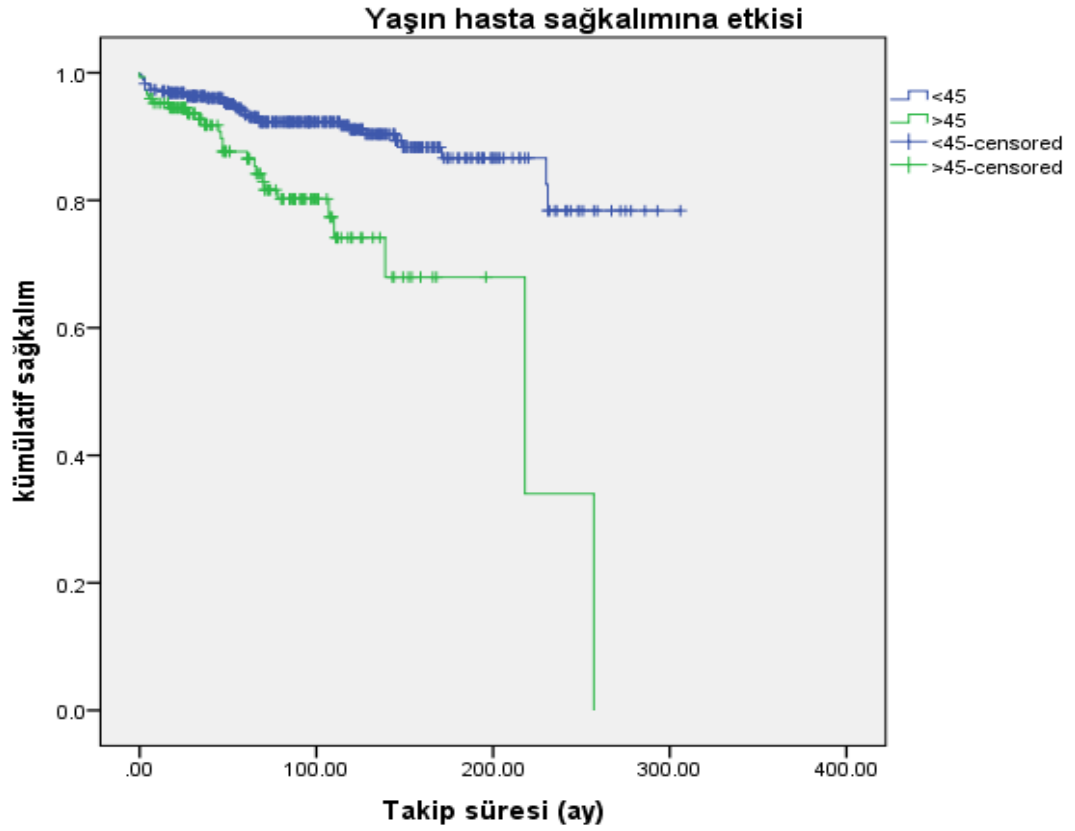
Nakil öncesi hastaların DM, HT ve KVH öyküsü olmasının sağkalımı negatif etkilediği görülmüştür (p=0,001). Ancak çoklu analizlerde anlamlı kabul edilmemiştir.

Nakil öncesi uygulanan RRT türünün hasta sağkalımına etkisi gösterilememiştir (p=0,924). İndüksiyon ve idame immunsupresif tedavilerin de hasta sağkalımına etkisi bulunmamaktadır (p=0,304 ve p=0,424).

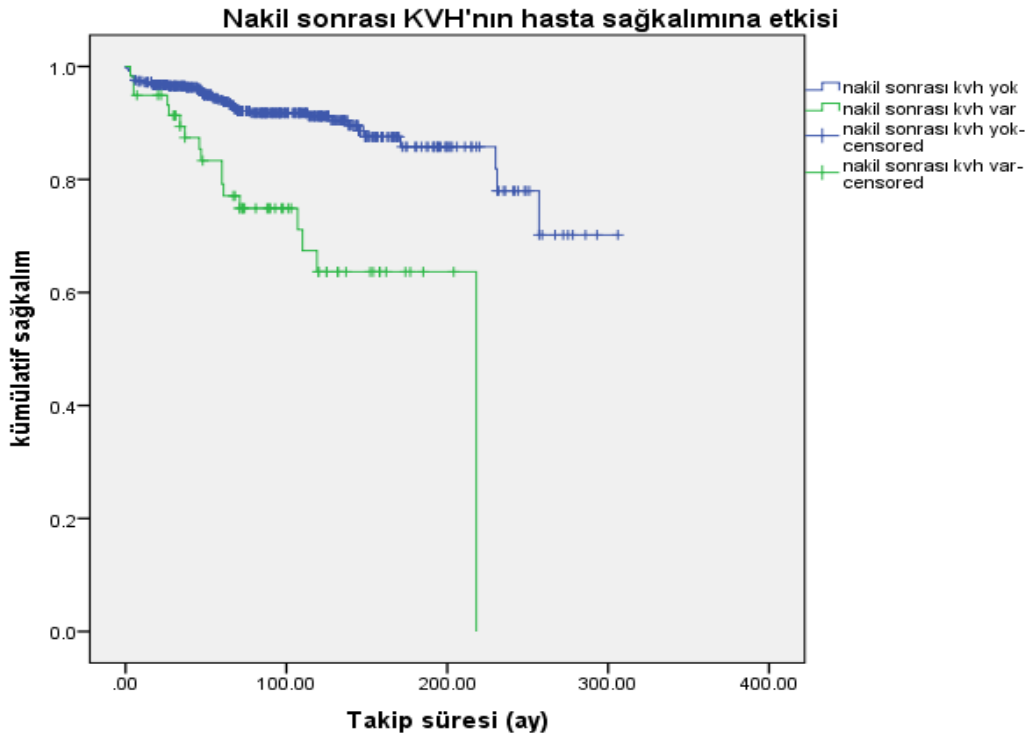
Nakil sonrası kardiyovasküler hastalıkların hasta sağkalımını negatif yönde etkilediği görülmüştür [HR: 2.77 CI: 1.52-5.05 (p=0,001)] (Tablo 4.8) (Şekil 4.7.).

Tablo 4.8. Hasta Sağkalımına Etki Eden Faktörler

		Hazard Oranı	Güven aralığı		p
			Alt sınır	Üst Sınır	
Yaş	≤45	1 (referans)	-	-	-
	>45	2.546	1.462	4.432	0,001
Nakil sonrası KVH		2,776	1.525	5.054	0,001



Şekil 4.6. Yaşın Hasta Sağkalımına Etkisi ($p < 0,001$)



Şekil 4.7. Nakil Sonrası Kardiyovasküler Hastalığın Hasta Sağkalımına Etkisi

Hastalar PRA durumuna göre PRA durumu bilinmeyen veya bakılmamış olan, PRA negatif, PRA class I pozitif, PRA class II pozitif ve PRA class I ve II pozitif olarak ayrılıp sağkalım analizleri tekrarlandığını, canlı ve kadavra için ayrı değerlendirildiğinde hasta sağkalımına da etkisi bulunmamaktadır (p=0,716 ve p=0,370).

4.9. Propensity Score Match Analiz Sonuçları

4.9.1. Grupların Genel ve Nakille ilgili Özellikleri

Gruplar arasında karşılaştırmalara baktığımız zaman hasta yaşları, vericilerin canlı veya kadavra olması, HLA mismatch sayılarının farklı olduğu görüldü. Hastalar bu değişkenler bakımından birebir eşleşmesi için propensity score match analizi ile eşleştirildi.

Grup I'de 48 hasta, grup II'de 55 hasta ve grup III'te 51 hasta olacak şekilde eşleşme sağlandı.

Grupların genel özellikleri tablo 4.9.'da özetlenmiştir.

Grup I'de 14 (%29,2) kadın, 34 (%70,8) erkek hasta, grup II'de 17 (%30,9) kadın, 38 (%69,1) erkek hasta ve grup III'te 16 (%31,4) kadın ve 35 (%68,6) erkek hasta bulunmaktadır. Yaş ortalamaları grup I'de 34,98±9,76, grup II'de 38,62±11,67 ve grup III'te 38,51±11,00'dir. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar benzerdir.

Ortalama izlem süresi grup I'de 108,79±83,48, grup II'de 98,52±50,03 ve grup III'te 26,90±8,3 olarak bulunmuştur. Takip süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,001).

Grup I'de vericilerin 26 (%54,2)'si kadın, 22 (%45,8) erkek, grup II'de 33 (%60) kadın 22 (%40)'si erkek ve grup III'te 30 (%58,8)'u kadın 21 (%41,2)'i erkektir. Gruplar arasında verici cinsiyeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0,840). Verici yaşı grup I'de ortalama 41,89±14,56, grup II'de 48,92±11,92 ve grup III'te 48,92±11,92 olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark mevcuttur (p=0,040).

Verici türüne bakıldığında grup I'de 18 (%37,5) kadavra 30 (%62,5) canlı nakil, grup II'de 22 (%40) kadavra, 33 (%60) canlı nakil ve grup III'te 12 (%23,5) kadavra ve 39 (%76,5) canlı nakil yapılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

HLA mismatch ortalama sayıları grup I 'de $2,48 \pm 1,01$, grup II'de $2,53 \pm 0,97$ ve grup III'te $2,61 \pm 1,00$ olarak bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0,705$).

Grup I'deki hiçbir hastanın PRA'sı bilinmemektedir. Grup II'de 44(%80) hastanın PRA'sı negatif, 5 (%9,1) hastanın class I pozitif, 3 (%5,5) class II pozitif, 2(%3,6) hastanın class I ve II pozitif ve 1 (%1,8) hastanın PRA durumu bilinmemektedir. Grup II'de 40 (%78,4) hastanın PRA'sı negatif, 1(%2) hastanın PRA class I pozitif, 4 (%7,8) hastanın class II pozitif ve 6 hastanın class I ve II pozitifdir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,001$).

Kadavra nakillerde grup I'de soğuk iskemi süresi bilinen hasta yoktur. Grup II'de soğuk iskemi süresi ortalama $12,13 \pm 3,70$, grup II'de $11,42 \pm 2,82$ olup iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık yoktur ($p=0,721$).

Nakil öncesi uygulanan RRT türlerine bakıldığında grup I'de 45 (%95,7) hastaya HD, 2 (%4,3) hastaya PD uygulanmıştır. Grup II'de 25 (%45,45) hastaya HD, 3(%5,45) hastaya PD ve 1(%1,8) hastaya preemtif nakil yapılmıştır. Grup II'te 36 (%70,6) hastaya HD, 1 (%2) hastaya PD 14 (%27,5) hastaya preemtif nakil yapılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$).

Nakil öncesi eşlik eden HT, DM, ASKH oranlarına bakıldığı zaman gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,22$).

Hastaların SDBY'ye yol açan primer böbrek hastalıkları incelendiğinde grup I'de en sık neden VUR, obstruktif üropati ve piyelonefrite bağlı TIN, grup II ve III'te ise sebebi bilinmeyen böbrek hastalığı olduğu görülmüştür ($p=0,001$).

Tablo 4.9. Propensity Score Match Analizi Yapılan Hastaların Genel Özellikleri

Parametreler	Grup 1 n=48	Grup 2 n=55	Grup 3 n=51	p değeri
Cinsiyet				
Kadın (n, %)	14 (%29,2)	17 (%30,9)	16 (%31,4)	0,823 ^b
Erkek (n, %)	34 (%70,8)	38 (%69,1)	35 (%68,6)	
Yaş (yıl) (ort±SS)	34,98±9,76	38,62±11,67	38,51±11,00	0,204 ^a
İzlem süresi (ay) (ort±SS)	108,79±83,48	98,52±50,03	26,90±8,3	<0,001 ^a
Verici cinsiyeti				
Kadın (n, %)	26 (%54,2)	33 (%60)	30 (%58,8)	0,840 ^b
Erkek (n, %)	22 (%45,8)	22 (%40)	21 (%41,2)	
Verici yaşı (yıl) (ort±SS)	41,89±14,56 ⁺	45,92±14,11	48,92±11,92	0,040 ^c
Verici (canlı/kadavra)				
Kadavra (n, %)	18 (%37,5)	22 (%40)	12 (%23,5)	0,162 ^b
Canlı (n, %)	30 (%62,5)	33 (%60)	39 (%76,5)	
Akraba dışı nakil(eş)	5 (%10,4)	11 (%20)	5 (9,8)	
Akraba	25 (%52,1)	22 (%40)	34 (%66,7)	
HLA mismatch (ort±SS)	2,48±1,01	2,53±0,97	2,61±1,00	0,705 ^a
HLA-A mismatch	1,06±0,69	0,84±0,57	0,90±0,60	0,197 ^a
HLA-B mismatch	0,87±0,48	1±0,57	0,86±0,53	0,366 ^a
HLA-DR mismatch	0,83±0,59	0,82±0,61	0,84±0,64	0,982 ^a
PRA durumları (n, %)				
PRA negatif	-	44 (%80)	40 (%78,4)	<0,001
Class I pozitif	-	5 (%9,1)	1 (%2)	
Class II pozitif	-	3 (%5,5)	4 (%7,8)	
Class I+II pozitif	-	2 (3,6)	6 (%11,8)	
Bakılmamış ya da Bilinmiyor	48 (%100) ⁺	1 (%1,8)	-	
DSA pozitifliği	-	1 (%1,8)	1 (%2)	0,318 ^a
Soğuk iskemi süresi (saat) (ort±SS)	-	12,13±3,70	11,42±2,82	0,721 ^a
Nakil Öncesi Diyaliz Tipi (n, %)				
Hemodiyaliz	45 (%95,7) ⁺	38 (%69,1)	36 (%70,6)	<0,001 ^b
Periton diyalizi	2 (%4,3)	11 (%20)	1 (%2)	
Preemptif	-	1 (%1,8)	14 (%27,5) ⁺	
Eşlik Eden Kronik Hastalık (n, %)				
Nakil Öncesi HT	2 (%4,16)	25 (%45,45)	8 (%15,68)	0,22 ^b
Nakil Öncesi DM	2 (%4,16)	3 (%5,45)	26 (%50,9)	
Nakil Öncesi KVH	-	2 (%3,63)	2 (%3,92)	

Tablo 4.9. (devam) Propensity Score Match Analizi Yapılan Hastaların Genel Özellikleri

Parametreler	Grup 1 n=48	Grup 2 n=55	Grup 3 n=51	p değeri
Primer Renal Hastalık (n, %)				
Kronik glomerulonefrit	8(%29,6)	13 (%23,6)	10 (%19,6)	0,001 ^b
Sebebi bilinmeyen	2(%7,4) ⁺	19 (%34,5)	11 (%21,6)	
TIN+VUR+Obstrüktif nefropati+Pyelonefrit	12 (%44,14) ⁺	4 (%7,3)	5 (%9,8)	
DM	2 (%7,4)	3 (%5,5)	7 (%13,7)	
HT	1 (%3,7)	6(%10,9)	8 (%15,7)	
Diğer	-	5 (%9,1)	-	
Amiloidozis	1 (%3,7)	4 (%7,3)	4 (%7,8)	
Konjenital Böbrek Hastalıkları	1(%3,7)	1 (%1,8)	5 (%9,8)	
Travma	-	-	1 (%2)	
Alıcı Kan Grubu				
A	26 (%54,2)	23 (%41,8)	22 (%43,1)	0,472 ^b
O	12 (%25)	19 (%34,5)	15 (%9,4)	
B	7 (%14,6)	8 (%14,5)	5 (%9,8)	
AB	3 (%6,3)	5 (%9,1)	9 (%17,6)	
Verici Kan Grubu				
A	23 (%43,8)	23 (%41,8)	20 (%39,2)	0,351 ^b
O	22 (%45,8)	22 (%40)	22 (%43,1)	
B	5 (%10,4)	9 (%16,4)	5 (%9,8)	
AB	-	1 (%1,8)	4 (%7,8)	

a: Kruskal-Wallis testi b: Ki-kare testi c: oneway-ANOVA testi

+: istatistiksel olarak farklı olan

Grupların indüksiyon tedavileri incelendiğinde; grup I’de 32 (%68,1) hasta, grup II’de 23 (%41,8) hasta ve grup III’te 27 (%52,9) hastaya indüksiyon tedavisi uygulanmadan nakil yapılmıştır. Grup I’de 13 (%27,7) hasta, grup II’de 4 (%7,3) hasta ve grup III’te 7 (%13,7) hastaya indüksiyon tedavisi olarak ATG uygulanmıştır. Grup I’de 2 (%4,3) hasta, grup II’de 28 (%50,9) hasta ve grup III’te 17 (%33,3) hastaya indüksiyon tedavisi olarak IL-2 reseptör antagonisti verilmişti. Gruplar arasında indüksiyon tedavileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,001$).

İdame immunsupresif tedavi olarak grup I'de en çok kortikosteroid ile birlikte azatiopürin ve siklosporin tercih edilirken (%79,2), grup II ve III'te kortikosteroid ile birlikte mikofenolat ve takrolimus tercih edilmiştir (sırasıyla %76,4 ve %100). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,001$).

Nakil sonrası hospitalizasyon süresi grup I'de $26,93\pm 10,04$, grup II'de $23,12\pm 20,23$ ve grup III'te $10,72\pm 6,17$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$).

GGF grup I'de 6 (%12,8), grup II'de 4 (%10) ve grup III'te 4 (%7,8) hastada görülmüştür ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,722$).

Grup I'de 17 (%36,2), grup II'de 12 (%21,8) ve grup III'te 8 (%15,7) hastada akut rejeksiyon görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). Grup I'de akut rejeksiyon türü bilgisine ulaşılamamıştır. Grup II'de 6 (%10,9) hastada akut humoral rejeksiyon, 4 (%7,3) hastada akut hücrel rejeksiyon ve 2 (%3,6) hastada akut hücrel ve humoral rejeksiyon birlikte görülmüştür. Grup III'de 1 (%2) hastada akut humoral rejeksiyon, 7(%13,7) hastada akut hücrel rejeksiyon görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,001$).

Grup I'de 14 (%29,2), grup II'de 10 (%18,2) ve grup III'te 4 (%7,8) hastada kreatinin değeri takip süresince sahip oldukları en düşük kreatinin değerinin iki katına çıkmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,023$).

Nakil sonrası diğer komplikasyonlar da 3 grup arasında karşılaştırılmıştır. İdrar yolu infeksiyonu atak sayısı ilk grupta ortalama $0,57\pm 0,80$, grup II'de ortalama $0,57\pm 0,91$ ve grup III'te ortalama $0,41\pm 1,04$ 'tür ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0,121$).

Nakil sonrası fırsatçı infeksiyon görülme oranı grup I'de %32,6, grup II'de %30,5 ve grup III'te %3,9 olarak bulunmuştur. ($p=0,011$). Üç grupta da en sık görülen fırsatçı infeksiyon CMV infeksiyonudur (sırasıyla %32,6, %28,3 ve %3,9).

Nakil sonrası ilk grupta 1 hastada (%2,2), grup II'de 2 hastada (%5) ve grup III'te 1 hastada (%2) malignite gelişmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık yoktur (p=0,648).

Nakil sonrası ilk grupta 3 hastada (%6,4), grup II'de 10 hastada (%18,2) ve grup III'te 3 hastada (%5,9) KVH gelişmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0,065). Nakil sonrası steroid kullanımına bağlı avasküler kalça nekrozu ilk grupta 7 hastada (%14,9), grup II'de 4 hastada (%10) ve grup III'te 1 hastada (%2) gelişmiştir. İlk iki grupta, grup III'e göre avasküler kalça nekrozu gelişimi istatistiksel olarak fazladır (p=0,023).

Tablo 4.10. Propensity Score Match Analizi Yapılan Hastaların Nakille İlgili Özellikleri

Parametreler	Grup I n=48	Grup II n=55	Grup III n=51	p
İndüksiyon tedavisi				
İndüksiyon almayan	32 (%68,1) ⁺	23 (%41,8)	27 (%52,9)	<0,001 ^a
ATG	13 (%27,7)	4(%7,3)	7 (%13,7)	
IL-2 reseptör antagonisti	2 (%4,3) ⁺	28 (%50,9)	17(%33,3)	
İdame İmmüsupresif tedavi				
KS+MMF+TAK	1 (%2,1) ⁺	42(%76,4)	51 (%100)	<0,001 ^a
KS+AZA+CSA	38(%79,2) ⁺	1 (%1,8)	-	
KS+MMF+CSA	8 (%16,7)	3 (%5,5)	-	
KS+AZA+TAK	-	4 (%7,3)	-	
KS+MMF	-	2 (%3,6)	-	
KS+MMF+mTOR	-	1 (%1,8)	-	
KS+CSA+mTOR	-	-	-	
KS+AZA+mTOR	-	2 (%3,6)	-	
KS+AZA	1(%2,1)	-	-	
Nakil Sonrası Hospitalizasyon Süresi (gün) (ort±SS)	26,93±10,04	23,12±20,23	10,72±6,17 ⁺	<0,001 ^b
Gecikmiş Greft Fonksiyonu	6 (%12,8)	4 (%10)	4 (%7,8)	0,722 ^a
Akut Rejeksiyon Sayısı				
0	30 (%63,8)	43 (%78,2)	43 (%84,3)	0,191 ^a
1	15 (%31,9)	9 (%16,4)	(%11,8)	
2	2 (%4,3)	3 (%5,5)	1 (%2)	
3	-	-	1 (%2)	

Tablo 4.10. (devam) Propensity Score Analizi Yapılan Hastaların Nakille İlgili Özellikleri

Parametreler	Grup I n=48	Grup II n=55	Grup III n=51	p
Akut Rejeksiyon Türü (n,%)				
Akut rejeksiyon yok	30 (%63,8) ⁺	43 (%78,2)	43 (%82,4)	<0,001 ^a
Akut humoral rejeksiyon	-	6 (%10,9)	1 (%2)	
Akut hücrel rejeksiyon	0	4 (%7,3)	7 (%13,7)	
Hücrel+Humoral rejeksiyon	0	2 (%3,6)	-	
Akut rejeksiyon türü bilinmiyor	17 (%36,2)	-	-	
Kreatinin 2 katına çıkması (n,%)	14 (%29,2)	10 (%18,2)	4 (%7,8)	0,023 ^a
BK viremi	-	6 (%16,2)	10(%19,6)	0,108 ^a
İdrar Yolu İnfeksiyonu Atak Sayısı (ort±SS)	0,57±0,8	0,57±0,91	0,41±1,04	0,121 ^b
Fırsatçı İnfeksiyonlar				
CMV	9 (%32,6)	13 (%28,3)	2(%3,9) ⁺	0,011 ^a
Mantar	-	-	-	
TBC	-	-	-	
PCP	-	-	-	
Zona	-	1 (%2,2)	-	
Malignite Gelişimi	1 (%2,2)	2 (%5)	1(%2)	0,648 ^a
Nakil sonrası KVH	3 (%6,4)	10 (%18,2)	3 (%5,9)	0,065 ^a
Nakil sonrası Avasküler nekroz	7 (%14,9)	4 (%10)	1 (%2) ₊	0,023 ^a

a: Kruskal-Wallis testi b: Ki-kare testi
+: istatistiksel olarak farklı olan

Hastaların ortalama kreatinin ve MDRD ve CKD EPI'ye göre yapılan GFH Tablo 4.11.'da verilmiştir. İlk grubun taburculuk verilerine ulaşılammıştır. Grup I ve II'nin taburculuk kreatinin ve GFH arasında anlamlı farklılık yoktur.

İzlemde 1.,3.ve 6. ay kreatinin ve GFH arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Grup I'de 12. ve 24. ayda ortalama kreatinin değerleri diğer iki gruba daha yüksek ve GFH daha düşüktür. Grup I ve grup II arasında 60. ve 120. aydaki kreatinin ve GFH arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 4.11. Propensity Score Match Analiz Yapılan Hastaların Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Grup I n=48	Grup II n=55	Grup III n=51	p
Taburculukta kreatinin	-	1,73±1,80	1,43±0,54	0,738 ^a
CKD-EPI	-	59,36±23,43	64,36±24,71	0,534 ^a
MDRD	-	56,27±21,29	63,30±31,31	0,548 ^a
1.ay kreatinin	1,68±1,48	1,49±1,55	1,34±0,67	0,675 ^a
CKD-EPI	67,76±29,40	71,16±25,49	70,98±27,11	0,787 ^b
MDRD	64,23±27,86	67,94±24,26	71,17±39,17	0,580 ^a
3.ay kreatinin	1,48±0,66	1,30±0,59	1,35±0,52	0,166 ^a
CKD-EPI	65,01±25,74	72,83±24,44	68,68±25,13	0,300 ^b
MDRD	72,82±27,17	70,18±24,56	66,40±26,11	0,072 ^a
6.ay kreatinin	1,50±0,60	1,40±0,61	1,29±0,37	0,245 ^a
CKD-EPI	63,04±24,09	64,71±24,57	69,37±22,98	0,323 ^a
MDRD	60,23±23,23	64,72±23,26	67,13±24,94	0,295 ^a
12.ay kreatinin	1,58±1,01 ⁺	1,37±0,75	1,26±0,38	0,010 ^a
CKD-EPI	59,78±19,62 ⁺	70,72±24,69	71,46±22,08	0,023 ^b
MDRD	57,00±18,50 ⁺	67,83±23,53	68,11±20,75	0,020 ^b
24.ay kreatinin	1,46±0,45 ⁺	1,33±0,79	1,30±0,39	0,039 ^a
CKD-EPI	61,15±20,40	71,81±23,01	67,09±20,52	0,066 ^b
MDRD	58,31±19,27	69,27±23,35	63,68±18,16	0,045 ^b
36.ay kreatinin	1,44±0,55 ⁺	1,29±0,46	1,31±0,51	0,262 ^a
CKD-EPI	61,95±20,68 ⁺	70,43±22,66	69,35±22,45	0,211 ^b
MDRD	59,54±21,23 ⁺	68,01±22,67	65,52±20,04	0,222 ^b
60. ay kreatinin	1,52±0,43	1,74±2,22	-	0,015 ^a
CKD-EPI	55,71±14,74	70,68±29,29	-	0,004 ^a
MDRD	53,27±13,39	67,73±27,60	-	0,002 ^a
120. ay kreatinin	2,33±3,18	1,47±1,60	-	0,043 ^a
CKD-EPI	54,23±23,73	78,75±25,22	-	0,003 ^a
MDRD	51,85±21,84	75,67±23,98	-	0,003 ^a

a: Kruskal-Wallis testi b: Ki-kare testi
+: istatistiksel olarak farklı olan

4.9.2. Propensity Score Match Analiz Yapılan Hastaların Greft Sağkalımı

Propensity score match analiz yapılan 154 hastadan, takipte grup I'de bulunan 19 hastanın greft kaybı olup olmadığı bilinmiyor. Genel sağkalım analizlerine bu hastalar dahil edilmemiştir ancak yıllara göre yapılan karşılaştırmada bu hastaların takip oldukları süre boyunca verileri kullanılmıştır.

Grup I'de 18 (%62,1), grup II'de 11 (%20) ve grup III'te 1(%2) hastada greft kaybı gelişmiştir. Greft kaybı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,068).

Greft sağkalım oranları tüm grupta 1.,2.,3.,5. ve 10. yıl sırasıyla %93,3, %93,3, %92,2, %93,9 ve %88,1'dir (Tablo 4.10.) Canlıdan nakillerde greft sağkalımı 1.,2.,3.,5. ve 10. yıl sırasıyla %95,6, %95,6, %93,7, %93,7 ve %84,9 ve kadavra nakillerde sırasıyla %88,9, %88,9, %88,9 %78,6 ve %55,7 olarak bulunmuştur (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. Propensity Score Match Analiz Yapılan Hastaların Greft Sağkalımı

	1.yıl	2. yıl	3. yıl	5. yıl	10.yıl	p
Genel n =154	%93,3	%93,3	%92,2	%93,9	%88,1	
Canlıdan nakil n=102	%95,6	%95,6	%93,7	%93,7	%84,9	0,069 ^a
Kadavradan nakil n=52	%88,9	%88,9	%88,9	%78,6	%55,7	
Grup I	%85,4	%85,4	%84,8	%80	%63,3	0,068 ^b
• Canlıdan n=30	%86,7	%86,7	%85,7	%84	%68,4	
• Kadavradan n=18	%83,3	%83,6	%83,3	%73,3	%54,5	
Grup II	%96,4	%94,5	%94,1	%88,4	%71,4	
• Canlıdan n=22	%100	%100	%96,6	%96,2	%80	
• Kadavradan n=33	%90,9	%86,4	%90,9	%76,5	%61,5	
Grup III	%98	%97,2	-	-	-	
• Canlıdan n=12	%100	%100	-	-	-	
• Kadavradan n=39	%91,7	%88,9	-	-	-	
p	0,028 ^c 0,006 ^d	0,018 ^e		0,023 ^f		

a:log-rank (mantel-cox)

b: Grupların genel greft sağkalımı (log-rank (mantel-cox))

c: 1. yıl grup I vs grup II ve III (fisher exact testi)

d: 1. yıl canlı nakillerde grup I vs grup II ve III (fisher exact testi)

e: 2. yıl canlı nakiller grup I vs grup II ve III (fisher exact testi)

f: 5. yıl grup I vs grup II (fisher exact testi)0,023

Birinci yıl greft sağkalımı grup I'de %85,4, grup II'de %96,4 ve grup III'te %98'dir. İlk yılda grup I'de 7 (%14,6) hastada grup II'de 2 (%3,6) hastada ve grup III'te 1(%2) hastada greft kaybı mevcuttur. Gruplar arasında birinci yıl greft sağkalımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,028).

İkinci yıl greft sağkalımı grup I'de %85,4, grup II'de %94,5 ve grup II'te %97,2dir. İkinci yılda grup I'de 7(%14,6), grup II'de 3 (%5,5) ve grup III'te 1 (%2,8) hastada greft kaybı mevcuttu. Gruplar arasında ikinci yıl greft kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,096).

Üçüncü yıl greft sağkalımı grup I'de %84,8, grup II'de %94,1 ve grup III'te %92,3'tür. Üçüncü yılın sonunda greft kaybı ilk grupta 7 (%15,2) ikinci grupta 3 (%5,9), grup III'te 1(%7,7) hastada mevcuttu. Üçüncü yıl greft sağkalımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,297).

Beşinci yıl greft sağkalımı grup I'de %80, grup II'de %88,4'tür. Beşinci yılın sonunda greft kaybı ilk grupta 8 (%20) ve ikinci grupta 5 (%11,6) hastada mevcuttu. Beşinci yıl greft sağkalımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,047).

Onuncu yıl greft sağkalımı grup I'de %63,3, grup II'de %71,4 olarak bulunmuştur. Onuncu yılın sonunda greft kaybı ilk grupta 11 (%36,7) ve grup II'de 8 (%28,6) hastada mevcuttu. Onuncu yıl greft sağkalımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,300).

4.9.3. Propensity Score Match Analiz Yapılan Hastaların Hasta Sağkalımı

Takip süresince 154 hastanın 13 (%8,4) kaybedilmiştir. 22 (%14,3) hastanın sağkalım bilgisine ulaşılamamıştır ve bu hastaların hepsi ilk grupta yer almaktadır.

Hasta kayıplarının 7'si (%53,8) ilk grupta, 5 'i (%38,4) grup II'de ve 1'i (%7,7) grup II'te yer almaktadır.

Hastaların genel sağkalımları, canlı ve kadavra nakillerde ayrı ayrı Tablo 4.13'de özetlenmiştir.

Tablo 4.13. Propensity Score Match Analiz Yapılan Hastaların Sağkalımı

	1.yıl	2. yıl	3. yıl	5. yıl	10.yıl	p
Genel n =154	%93,9	%93,9	%93,9	%93,9	%83,4	
Canlıdan nakil n=102	%96,6	%96,6	%96,6	%96,6	%90,2	0,112 ^a
Kadavradan nakil n=52	%88,6	%88,6	%88,6	%84,6	%79	
Grup I	%89,6	%87,5	%87	%85	%79,3	0,047 ^b 0,023 ^c
• Canlıdan n=30	%93,3	%90	%89,3	%88	%83,3	
• Kadavradan n=18	%83,3	%83,3	%83,3	%80	%72,7	
Grup II	%98,2	%98,2	%98,2	%95,7	%90,3	
• Canlıdan n=22	%100	%100	%100	%100	%94,7	
• Kadavradan n=33	%95,5	%95,5	%95,5	%88,2	%83,3	
Grup III	%98	%97,4	-	-	-	
• Canlıdan n=12	%100	%100	-	-	-	
• Kadavradan n=39	%91,7	%88,9	-	-	-	

a: Log-Rank (mantel cox)

b: Grupların genel hasta sağkalım analizi Log-Rank (mantel cox)

c: Grupların 5. yıl hasta sağkalımları arasında (fisher exact)

Birinci yılda grup I'de 5 (%10,4) grup II'de 1 (%1,8) ve grup III'te 1 (%2) hasta kaybedilmiştir. Birinci yıl sağkalımlara bakıldığında grup I'de %89,6, grup II'de %98,2 ve grup III'te %98 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,109).

İkinci yılda grup I'de 6 (%12,5) grup II'de 1 (%1,8) ve grup III'te 1 (%2,6) hasta kaybı mevcuttur. İkinci yıl sağkalımlara bakıldığında grup I'de %87,5 grup II'de %98,2 ve grup III'te %97,4 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,053).

Üçüncü yılda grup I'de 6 (%13) grup II'de 1 (%1,8) ve grup III'te 1 (%7,1) hasta kaybı mevcuttur. Üçüncü yıl sağkalımlara bakıldığında grup I'de %87, grup II'de %98,2 ve grup III'te %92,9 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,087).

Beşinci yılda grup I'de 6 (%15) ve grup II'de 2 (%4,3) hasta kaybı mevcuttur. Beşinci yıl sağkalımlara bakıldığında grup I'de %85 ve grup II'de %98,2 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,023).

Onuncu yılda grup I'de 6 (%20,7) ve grup II'de 3 (%9,7) hasta kaybı mevcuttur. Onuncu yıl sağkalımlara bakıldığında grup I'de %79,3 ve grup II'de %90,3 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,081$).



5. TARTIŞMA

İmmunolojik risk değerlendirmesinin greft fonksiyonlarına etkisinin araştırıldığı bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Organ Nakli Merkezi'nde böbrek nakli yapılmış 630 hasta incelenmiştir.

Sadece CDC-XM bakılan dönemde nakil yapılmış hastaları içeren grup I'de 41 (%27,7) kadın hasta 107(%72,3) erkek hasta CDC-XM ile birlikte PRA taraması da yapılan hastaları içeren grup II'de 145 (%37,6) kadın ve 241 (%62,4) erkek hasta ve CDC-XM le birlikte ayrıntılı PRA incelemesi ve Fs-XM testi yapılabilen dönemi içeren grup III'te 29 (%30,2) kadın ve 67 (%69,8) erkek hasta bulunmaktadır (p=0,67). Yaş ortalaması grup I'de diğer gruplara göre daha düşüktür (p<0,01) ve ortalama izlem süresi grup I'de 113,74±85,25 ay, grup II'de 92,59±45,37 ay ve grup III'te 25,89±8,86 aydır (p<0,001). Gruplar arasında canlı ve kadavra verici oranı benzerken akraba dışı nakil oranı zamanla artmıştır(p<0,001). Ortalama HLA mismatch sayısı grup I'de 2,02±1,17, grup II'de 2,98±1,58 ve grup III'te 3,40±1,32'dir (p<0,001). PRA durumu bilinen dönemi içeren grup II ve III karşılaştırıldığında grup III'te PRA pozitif nakil oranı daha fazladır (p=0,001). Grup I'de hastaların %82,7'si grup II'de %47,7'si ve grup III'te %30,2'si indüksiyon tedavisi almamıştır. Grup II ve III'te en çok tercih edilen indüksiyon tedavisi IL-2 reseptör antagonistidir. İdame immünespresif tedavi rejimi olarak grup I'de en çok KS+AZA+CSA tercih edilirken grup II ve III'te KS+MMF+TAK tercih edilmiştir. Gecikmiş greft fonksiyonu tüm gruplarda benzer görülmüştür. Ortalama taburculuk kreatinin ve GFH benzerken (p=0,852), 1.2.3.5.10 yılda grup I'de diğer iki gruba göre kreatinin daha yüksek,GFH daha düşük bulunmuştur(p<0,001). Akut rejeksiyon en fazla grup I'de en az grup II' de görülmüştür (p<0,001). En sık görülen rejeksiyon türü akut hücrel rejeksiyondur. İzlem boyunca bilinen en düşük kreatinin değerinin ikiye katlanması grup I'de diğer gruplara göre daha fazladır (p<0,001). İdrar yolu enfeksiyon atakları grup I'de diğer gruplara göre daha fazladır. Malignite gelişimi, fırsatçı enfeksiyonlar ve nakil sonrası KVH grup II'de diğer gruplara göre daha fazla izlenmiştir. Nakil sonrası avasküler kalça nekrozu ise grup I'de daha yüksek oranda izlenmiştir.

Gruplar arasında da yıllara göre greft sağkalımının 1. yılda grup II ve III'te 3. ve 5. yılda Grup II'de diğer gruplara yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,005$). Grupların yıllara göre hasta sağkalımı 1. ve 2. yılda grup II ve III'te, 3., 5. ve 10. yıllarda ise grup II'de göre yüksek bulunmuştur ($p<0,005$).

Çalışmadaki hastaların demografik verileri incelendiğinde 415'inin (%65,9) erkek ve 215'inin (%34,1) kadın, yaş ortalamasının $36,78\pm 11,95$, 452'sinin (%72,4) nakil öncesi RRT türünün HD, 57'sinin (%9,1) PD ve 104'ünün (%16,7) preemtif nakil, 498'inin (%79) vericisinin canlı ve 132'sinin (%21) vericisinin kadavra olduğu görüldü. Böbrek nakli yapılan hastaların primer hastalıkları incelendiğinde %25,2'sinde kronik glomerülonefrit, %23,8'inde sebebi bilinmeyen ve %14'ünde VUR, obstrüktif üropati ve pyelonefrite bağlı TIN ilk 3 sırayı oluşturmaktaydı. USRDS (*United States Renal Data System*) verilerine bakıldığında da DM, HT ve glomerulonefrit dışındaki nedenlerde son dönemlerde artış görülmüştür [5].

2017 yılı sonu itibariyle ülkemizde böbrek nakillerinin %62,19' u erkek %37,81'i kadın hastaya uygulanmış ve %75,89'u canlı, %24,11'i kadavradan yapılmıştır [10]. Bu veriler çalışmamızın verileri ile örtüşmektedir. Amerika verilerine bakıldığında böbrek nakillerinin %72'sini kadavra nakiller oluşturmaktadır [5]. Ülkemizde 2017 yılı insidans verilerinde hasta yaşı %45,38 oranında 20-44 yaş grubundan oluşmaktadır. Nakil öncesi uygulanan diyaliz türü %55,12 HD, %6,01 PD ve %38,45 preemtif nakil oluşturmaktadır ve primer böbrek hastalıklarını %28,46 nedeni bilinmeyen, %19,29 diğer hastalıkları ve %17,36 hipertansiyon oluşturmaktadır [10]. Bu veriler kabaca bizim verilerimizle örtüşmektedir. USRD verilerine göre 2016 yılı sonu itibariyle preemtif nakil oranı %17'dir ve canlı nakillerin %31'ini oluşturmaktadır [78] ve merkezimizin preemtif nakil oranına göre düşüktür.

Preemtif nakillerde biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon sıklığında azalma ve GGF'nin az görülmesi nedeni ile hasta ve greft sağkalımı nakil öncesi diyalize giren hastalara göre daha iyidir [79]. Ayrıca nakil öncesi diyalize giren hastalarda inflamatuvar markerların daha yüksek olması ve ateroskleroz gibi sebepler nakil sonrası mortaliteyi artırmaktadır [80]. Bizim merkezimizde de zamanla preemtif

nakil sıklığı artmıştır ve sonlanımların son zamanlarda daha iyi olmasının sebeplerinden biri olabilir.

Hastalar nakil öncesi immünolojik tetkiklerin farklı yapıldığı dönemlere göre üç gruba ayrıldı ve gruplar arasında hasta sayısı, hasta yaşı, verici yaşı, izlem süresi, vericinin canlı veya kadavra olması, HLA mismatch sayısı, PRA durumları, nakil öncesi uygulanan diyaliz tedavisi, SDBY'ye neden olan primer böbrek hastalığı, aldıkları indüksiyon ve idame immunsupresif tedavilerinin farklı olduğu görüldü.

Sadece CDC-XM bakılarak nakil yapılan grup I ve CDC-XM testi ile birlikte sadece PRA tarama testi bakılan grup II'de izlem süresi, CDC-XM testi ile birlikte PRA tarama/tanımlama ve Fs-XM bakılan grup III'e göre belirgin uzundur. Bu durum çalışmamızdaki en büyük kısıtlılıklardan biridir ve grup III'te uzun dönem komplikasyonların daha az görülmesi ve uzun dönem sağkalımların bilinmemesine yol açmıştır.

Gruplar arasında kadavra nakil oranında belirgin farklılık yokken, akraba dışı nakil oranının son yıllarda arttığı görülmüştür. Akraba dışı nakiller etik problemler nedeni ile Batı'da tercih edilmezken, Ortadoğu'da sık yapılmaktadır. Akraba dışı nakillerde hasta sağkalımları neredeyse akraba nakillere benzerken, greft sağkalımlarının daha düşük olmasına rağmen [81], çalışmamızda akraba dışı nakillerin greft sağkalımına etkisi izlenmemiştir. Ülkemizde en büyük donör kaynaklarından biri olan akraba dışı nakiller etik kurul onayıyla gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmaya dahil edilmiş canlıdan akraba dışı nakil olmuş hastaların tamamında canlı verici eşlerdir.

Çalışmamızda ortalama HLA mismatch sayısının $2,82 \pm 1,53$ olduğu ve yıllar içinde daha fazla HLA uyumsuz nakil yapmaya başladığımız görülmüştür. Grup I'de ortalama mismatch sayısı 2,02 iken, grup III'te 3,40'tır. Ülkemizde de 2015 yılında 6 mismatch nakil oranı %14,52 iken 2017 yılında bu oran %20,42'ye çıkmıştır [10, 82]. HLA uyumsuz nakillerin böbrek nakli sonrası sonlanımlara etkisi hala tartışmalıdır. 2004 yılında 33.443 hasta ile yapılan çalışmada immünolojik olmayan diğer risk faktörlerinin yokluğunda uygun immunsupresif tedavi ile HLA uyumsuz nakillerin sonlanımlarının HLA uyumlu nakiller ile benzer olduğu görülmüştür [83].

2018 yılında yayınlanan 486.608 böbrek nakli yapılan hastayı içeren 23 kohort çalışmasının metaanalizinde, HLA uyumsuzluğunun hasta ve greft sağkalımında hala kritik prognostik önemi olduğu, her bir mismatch ile greft yetmezlik riskinin arttığı gösterilmiştir [31]. Ancak son zamanlarda immunsupresif tedavilerin gelişmesi ile birlikte ve HLA uyumsuz nakil yapılan hastaların kadavra bekleme listesi veya diyalizde kalanlara göre sağkalımlarının daha iyi olması nedeni ile HLA uyumsuz nakiller daha cazip gelmeye başlamıştır [28]. Bizim çalışmamızda da HLA uyumsuzluğunun greft ve hasta sağkalımına etkisi bulunmamıştır.

PRA testi yapılan dönemde hastaların %82,7'sinde PRA negatif %5,2'sinde class I pozitif, %6,4'ünde class II pozitif ve %5,6'sında hem class I hem class II pozitifdir. Grup II'de PRA pozitifliği olan 55 (%14,2) hasta grup II'de ise 28(%29,2) hasta mevcuttur. İlk grupta PRA henüz yapılamıyorken ikinci grupta sadece PRA tarama testi, üçüncü grupta ise PRA tarama testine ek olarak *single antiijen bead* yöntemi kullanılmaktadır. Giderek artan PRA pozitif nakil oranı PRA pozitifliğini daha hassas yöntemlerle değerlendirmemizin bir sonucudur ve yıllar içinde daha yüksek riskli hastalara nakil yaptığımız göstermektedir. Çalışmamızda PRA pozitif hastalarda desensitizasyon gerektirecek DSA pozitifliği saptanmamıştır ve DSA pozitif olan hastaların tamamının XM testleri negatiftir. PRA class I veya class II pozitif 4000'den fazla kadavra böbrek alıcısı hasta ile yapılan çalışmada, PRA class I veya II pozitif hastalarda HLA uyumsuzluğu varlığında bile greft sağkalımı üzerinde bir etki görülmemişken PRA class I ve class II pozitif ve HLA uyumsuzluğu olan hastalarda rejeksiyon oranında belirgin artış görülmüştür [84]. Kore'de yapılan bir çalışmada PRA pozitif (>%0) hastalarda greft rejeksiyon riskinde artışa yok açtığı görülmüştür [85]. Bizim çalışmamızda da canlı nakillerde PRA negatif hastaların PRA pozitif veya PRA bilinmeyen hastalara göre greft sağkalımının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Hastanın nakil öncesi eşlik eden özellikler vasküler sistemik hastalıklar nakil sonrası hasta sağkalımını olumsuz etkilemektedir. Fonksiyonel greft ile ölüm greft kaybının en sık sebebidir. 86.502 hasta ile yapılan bir çalışmada fonksiyonel greft kaybının en sık sebebinin kardiyovasküler hastalıkları olduğu gösterilmiştir [86]. Diyabetik ve diyabetik olmayanların karşılaştırıldığı bir çalışmada; diyabetik

hastalarda nakil sonrası kardiyovasküler olaylar, tüm sebeplere bağlı ölümlerin ve kardiyovasküler nedenli ölümlerin daha fazla olduğu görülmüştür [87]. Bizim çalışmamızda nakil öncesi eşlik eden DM, HT ve KVH hasta sağkalımını negatif yönde etkilediği görülmüş ancak çoklu analizlerde anlamlılığını yitirmiştir.

İndüksiyon tedavisi ülkemizde dünyada gelişen rejimlere uygun olarak değişmiştir. KDIGO kılavuzu tüm tek tumurta ikizleri dışında tüm nakillerde indüksiyon tedavisi kullanımını önermektedir [7]. Grup I'deki hastaların %82'si indüksiyon tedavisi almadan nakil yapılmışken grup III'te hastaların sadece %30'u indüksiyon uygulanmadan nakle girmiştir. Grup II'de ATG hastaların %8'inde kullanılmışken Grup III'te hastaların %15,6'sına indüksiyon tedavisinde ATG verilmiştir. Grup III'te yapılan nakillerde PRA pozitiflik oranının daha fazla olması HLA mismatch sayısının fazla daha fazla olması ve donör yaşının daha yaşlı olması gibi immünolojik riski artıran faktörler nedeni ile ATG daha fazla tercih edilmiştir. 278 hasta ile yapılan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada IL-2 reseptör antagonisti ve ATG karşılaştırıldığında; ATG tedavisinin akut rejeksiyon insidansı ve şiddetini azalttığı ancak hasta ve greft sağkalımı için IL-2 reseptör antagonisti ile benzer etkileri olduğu gösterilmiştir [88]. Bizim çalışmamızda da indüksiyon tedavisinin tek değişken analizinde greft sağkalımına etkisi görülürken çok değişkenli analizlerde hasta ve greft sağkalımına etkisi gözlenmemiştir.

İdame immunsupresif tedavi olarak 1990'larda kortikosteroid ile eş zamanlı siklosporin ve azatiopürin tercih edilirken, 2000li yıllardan sonra kortikosteroid ile birlikte takrolimus ve mikofenolat daha fazla kullanılan immunsupresif tedavi rejimi olmuştur. Grup I'de kortikosteroid, siklosporin ve azatiopürin en sık kullanılırken diğer iki grupta kortikosteroid, takrolimus ve mikofenolat en sık kullanılan immunsupresif tedavi yöntemidir. Siklosporine kıyasla takrolimusun akut rejeksiyon oranının daha düşük olduğu ve ilk yıl greft sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu randomize kontrollü çalışmaların meta analizlerinde gösterilmiş ve KDIGO kılavuzlarında belirtilmiştir [7, 89]. Mikofenolatın azatiopürine göre ölüm dışı greft kaybı, akut rejeksiyon ve kronik allogreft nefropati riskini azalttığı randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir [90]. Çalışmamızda çoklu analizlerde idame immunsupresif tedavinin greft sağkalımına etkisi görülmemiştir.

Nakil sonrası hospitalizasyon süresi en uzun olan grup I, en kısa olan grup III'dir. Nakil sonrası taburculuk süresini uzatan ,hastanın yaşı, KOAH, KAH, obesite gibi komorbid durumlar, kadavra nakil, daha önce nakil öyküsü, gecikmiş greft fonksiyonu, soğuk iskemi süresi, immunsupresif tedavi protokolü gibi bir çok faktör mevcuttur [91]. Bizim çalışmamızda GGF olan 42 hastadan 41'inin hospitalizasyon süresi >14 gün olarak bulunmuştur(p<0,001).

GGF tüm gruplar arasında benzer olarak bulunmuştur. Grup I ve II'de GGF görülen nakillerin %63-80'ini kadavra nakiller oluşturmaktadır. Ancak grup III'te GGF görülen nakillerin %50'si kadavra nakildi. GGF, soğuk iskemi süresi, verici yaşı, donörün inotrop desteği alıp almaması, donörün diyabetik veya hipertansif olup olmaması, alıcının nakilden önce HD süresi, intraoperatif hipovolemi, alıcının tromboza eğilimi gibi birçok faktörden etkilenmektedir ancak bunlar arasında değiştirilebilir risk faktörleri sadece soğuk iskemi süresi ve hipovolemidir. [92]. GGF'nin akut rejeksiyon, hasta ve greft sağkalımı için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir [93]. GGF'nin greft sağkalımı üzerine etkisini incelemek için yapılan metaanalizde de GGF'nin akut rejeksiyon ve daha yüksek kreatinin düzeyi ile ilişkili olduğu ve greft sağkalımını azaltırken hasta sağkalımına etkisi olmadığı gösterilmiştir [94]. Ancak bizim çalışmamızda GGF'nin greft ve hasta sağkalımına etkisi bulunmamıştır (p=0,073 ve p=0,514).

Akut rejeksiyon kronik allogreft nefropatisinin en önemli sebebidir [46]. Yapılan bir çok çalışmada geç dönemde olan akut rejeksiyonların kronik rejeksiyona daha sık yol açtığını gösterse de [46] ANZDATA analiz çalışmasında akut rejeksiyon ataklarının uzun dönem sonuçlarını incelendiğinde erken dönem (nakil sonrası ilk 6 ay) akut rejeksiyon geçirmenin hem hasta hem de greft kaybına yol açtığını gösterilmiştir [95]. Son yıllarda akut rejeksiyon sıklığı immunsupresif tedavilerde olan gelişmeler nedeni ile azalmıştır. Kullanılan lenfosit baskılayıcı immunsupresif tedaviler akut hücrel rejeksiyon riskini azaltsa da akut humoral ve miks rejeksiyon tedaviye akut hücrel rejeksiyon kadar iyi yanıt vermemesi hala kronik allogreft nefropatisinin önleyemememizin sebeplerindedir [96]. Bizim çalışmamızda da akut rejeksiyon sıklığı yıllar içinde azalmıştır. Akut hücrel rejeksiyon en sık görülen rejeksiyon türü olarak bulunmuştur ve akut rejeksiyonun

bağımsız ve çoklu analizlerde greft sağkalımını azalttığı ve her bir atak ile greft kaybı riskinin arttığı görülmüştür.

İmmünesupresif tedavilerin gelişmesi ve hasta sağkalımının artmasıyla birlikte nakil sonrası enfeksiyon ve malignite gelişme riskinde artış meydana gelmiştir [97]. Üriner sistem enfeksiyonları nakil sonrası en sık görülen enfeksiyonlardır. Çalışmamızda hastaların üriner sistem enfeksiyon atak sayıları grup I'de diğer iki gruba daha yüksek bulunmuştur. 301 hastayla yapılan tek merkezli çalışmada tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarının greft fonksiyonu üzerine etkisi gösterilememiştir [98]. 1116 hasta ile yapılan bir başka çalışmada tedavi edilmemiş üriner sistem enfeksiyonlarının akut hücrel rejeksiyon riskini artırdığını göstermiştir [99]. Çalışmamızda üriner sistem enfeksiyonlarının greft kaybına etkisi gösterilmemiştir ($p=0,388$).

Nakil sonrası fırsatçı enfeksiyonlar grup I'de en fazla grup III'te en az görülmüştür. Ancak grup III'te takip süresinin kısa olması enfeksiyonları değerlendirmek konusunda bizi yanıltıyor olabilir. İmmünesupresif tedavilerin değişmesi karşımıza çıkan enfeksiyonun da değişmesine yol açmıştır. T lenfosit baskılayıcı ajanların dahasık kullanılması ile CMV, EBV gibi viral enfeksiyonların artmasına, steroid kısıtlanması ise PCP insidansını azalmasına neden olmuştur [100].

Kronik immünesupresif tedavi kullanımını nakil hastalarında topluma göre kanser sıklığının artmasına yol açmıştır. Nakil hastalarında özellikle Hodgkin (EBV ilişkili) ve non-Hodgkin lenfoma, kaposi sarkomu (HHV-8), anogenital kanserler (HPV) ve hepatoselüler kanser (HBV, HCV) gibi viral enfeksiyonların neden olduğu kanserlerde artış vardır. Ayrıca akciğer, böbrek, cilt ve tiroid kanserleri de nakil hastalarda artmıştır [101]. Bizim çalışmamızda kaposi sarkomu, ciltte squamöz hücreli kanser ve akciğer kanseri en sık görülen kanserle olmuştur. Kanser gelişiminin en fazla grup II'de olmasının sebebi diğer gruplara göre hasta popülasyonunun fazla, grup III'e göre izlem süresinin uzun ve grup I'e göre hasta bilgi kayıtlarının daha iyi tutulması olarak düşünülmüştür.

Kardiyovasküler hastalıklar nakil sonrası mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerindedir [102]. Nakil sonrası kardiyovasküler hastalık gelişimi en fazla grup

II'de görülmüştür. Bizim çalışmamızda nakil sonrası kardiyovasküler hastalık ile hasta sağkalımı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Nakil sonrası KVH'lara bağlı ölümler diyabetik hastalarda ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır ancak diyabetik olmayanlarda ölüm nedeni başlıca immunsupresyona bağlı enfeksiyonlar maligniteler nedeni ile gelişmektedir [87]. Çalışmamızda nakil sonrası KVH gelişen 48 hastanın %72,9'unda nakil öncesi HT, %33,4'ünde nakil öncesi DM ve %25'inde nakil öncesi ASKH bulunmaktadır. Hastaların %14,6'sında ise öncesinde kronik hastalık yoktur.

Nakil hastalarında kalça avasküler nekrozu steroid kullanımı, kalsinörin inhibitörleri ve persistan hiperparatiroidizme bağlı gelişmektedir [103]. Kalsinörin inhibitörlerinin de kemik metabolizmasına negatif etkileri olsa da yapılan düşük doz steroid tedavisi ile birlikte takrolimusun kemik yapısını siklosporine göre daha az etkilediğini gösteren bir çalışma mevcuttur [104]. Bizim hasta grubumuzda da son yıllarda steroid dozu daha hızlı azaltılıp minimum dozda idame tedavisinin verilmesi avasküler nekroz sıklığını azaltmıştır.

Ayrıntılı immünolojik risk değerlendirilmesinin yapılmaya başlandığı grup II ve III'te hasta ve greft sağkalımlarının grup I'den daha yüksek olduğu görülmüştür. Genel sağkalım analizinde grup I'de izlemi devam etmeyen hastalar nedeni ile aradaki farkın gerçekte daha düşük olduğu kanaatindeyiz. Çünkü takip eden yıllar içinde bakıldığında ilk beş yılda greft sağkalımı grup I'de diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkmıştır.

Genel hasta sağkalımında gruplar arasında istatistiksel fark olmamasının sebebi grup I'deki hastaların halihazırdaki sonlanımları bilememizden kaynaklanmaktadır. Yıllara göre bakıldığında grup I'deki hasta sağkalımlarının hem kadavrada hem canlıda diğer iki gruba göre düşük olduğunu görüyoruz.

Hastalar yaş, cinsiyet, HLA mismatch sayısı ve verici türünün birebir eşleşmesi sağlanarak yapılan *propensity score match* analizi ile tekrar değerlendirilmiştir. Gruplar arasında hastaların PRA durumları, indüksiyon ve idame immunsupresif tedavileri, RRT türleri, primer böbrek hastalıkları ve izlem süreleri farklıdır ($p<0,05$). Eşleşme sonunda hastaların, GGF, kreatinin 2 katına çıkması, idrar yolu enfeksiyonu

atak sayısı, malignite gelişimi ve nakil sonrası KVH oranları benzer olarak sonuçlandı. Akut rejeksiyon sayısında ve hospitalizasyon süresinde zamanla azalma *propensity score match analizi* sonrasında da görülmüştür. Grup I'deki sonuçların eşleşme sonrası daha iyi olduğu ancak greft ve hasta sağkalımlarının grup II ve III'te hala daha yüksek olduğunu görmekteyiz.

Zaman içinde alıcı ve verici yaş ortalamasında, akraba dışı nakil oranında, ortalama HLA *mismatch* sayısında, preemtif nakil oranlarında ve PRA pozitif alıcı oranlarında anlamlı artışlar olduğu görülmüştür. İndüksiyon tedavisi alma oranı da zaman içinde artmıştır. 2000'li yıllarla birlikte KS+AZA+CSA idame tedavisi yerini KS+MMF+TAK seçeneğine bırakmıştır. Nakil sonrası hastanede yatış süresi zaman içinde belirgin bir şekilde kısalmış, taburculuk tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) gruplar arasında benzerken izlemde grup I'de diğer iki gruba göre daha düşük bulunmuştur. Akut rejeksiyon ataklarında azalma ve hasta ve greft sağkalımında iyileşme görülmüştür.

Çalışmamızın ana çıkış noktası olan immünolojik risk değerlendirilmesinin hastaların mismatch sayılarının, hasta ve verici yaşının ve akraba dışı nakil oranı gibi risk faktörlerinin artışına rağmen akut rejeksiyon ve greft ve hasta sağkalımına pozitif etkisi hem tüm hastalarda hem *de propensity score match analizi* ile eşleşme sonrasında görülmüştür. İmmünolojik risk değerlendirmesinin daha ayrıntılı olarak yapıldığı grup III'teki hastaların izlem süresinin uzaması ve hasta sayısının artması ile farkın daha net görülebileceği görüşündeyiz.

Çalışmamızın retrospektif olması kısıtlayıcı bir faktördür. Altmış sekiz hastanın yaşayıp yaşamadığı bilgisine ve 54 hastanın greft kaybı olup olmadığı bilgisine ulaşamamız ilk gruptaki hastaların genel greft ve hasta sağkalımlarını sağlıklı değerlendirememize yol açmıştır. Ayrıca grup III'teki hastaların izlem süresinin kısa olması uzun dönem sağkalım ve komplikasyonların değerlendirilememesine sebep olmuştur.

İzlem sürelerinin uzaması ile ayrıntılı PRA ve Fs-XM testinin yapıldığı dönemlerin sağkalım analizleri ve komplikasyonları daha net değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır.

Sonuç olarak gelişen immunsupressif uygulamalarla birlikte, 2000’li yıllardan itibaren böbrek nakli öncesi immunolojik risk değerlendirmesindeki gelişmeler ve ilgili testlerin kullanılmaya başlanması, daha yüksek riskli hastalara nakillerin yapılmaya başlanmış olmasına rağmen, merkezimizde böbrek nakli hastalarında greft ve hasta sağkalımına olumlu etkilemiştir. İmmunolojik riskin ayrıntılı değerlendirilmesiyle birlikte nakil öncesi hazırlıkların, indüksiyon ve idame tedavilerinin bireyselleştirilmesi de greft ve hasta sağkalımlarındaki düzelmede rol oynamış olabilir.



ÖZET

Giriş: Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için hem yaşam kalitesini artıran hem de sağkalım avantajı sağlayan en başarılı renal replasman tedavisidir. Merkezimizde canlıdan veya kadavradan böbrek nakli yapılacak hastalarda, nakil öncesi immunolojik değerlendirmede 1970'den bu yana kompleman bağımlı sitotoksosite çaprazlaştırma testi (CDC-XM), 2002'den itibaren standart panel reaktif antikor tarama testi (PRA-Class I ve II tarama) ve Aralık-2015'den bu yana flow-sitometrik XM (Fs-XM) ve anti-HLA antikorlarının ayrıntılı tanımlamalarıyla birlikte MFI titrelerinin ölçümü yapılmaktadır. Bu çalışmada Ocak 1993-Mart 2018 yılları arasında, merkezimizdeki immünolojik risk değerlendirilmesinin bu 3 dönemini içerecek şekilde canlıdan veya kadavradan böbrek nakli yapılmış hastalarda nakil sonrası gelişen immünolojik/immunolojik olmayan komplikasyonların, greft ve hasta sağkalımlarının ve bunları etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Merkezimizde Ocak 1993 ve Mart 2018 tarihleri arasında böbrek nakli yapılmış olan 630 hasta çalışmaya alınmıştır. Sadece CDC-XM bakılan dönemde 148 hasta (grup I), CDC-XM testi ile birlikte PRA tarama testi bakılan dönemde 386 hasta (grup II) ve ayrıntılı PRA taramalarıyla birlikte Fs-XM testi de yapılmış dönemde 96 hastanın (grup III) demografik, laboratuvar ve transplantasyonla ilgili verileri karşılaştırıldı. Graft ve hasta sağkalım analizleri ve bunları etkileyen faktörler analiz edildi. Ayrıca bu üç dönem arasındaki önemli farklılıklar ve greft ve hasta sağkalımını etkileyen faktörler belirlendikten sonra dönemler arasında grupların istatistikî karşılaştırmalar açısından neredeyse eşit olmasını sağlamak amacıyla hastalar propensity skora dayalı olarak eşleştirildi ve analizler tekrarlandı.

Bulgular: Gruplardaki kadın-erkek cinsiyet oranı benzerdir ($p=0,67$). Grupların yaş ortalaması grup I'de $31,78\pm 9,01$, grup II'de $37,23\pm 12,13$ ve grup III'te $42,68\pm 12,19$ 'dur ($p<0,001$). Ortalama izlem süresi grup I'de 113 ± 85 ay, grup II'de 92 ± 45 ay ve grup III'te 25 ± 8 aydır ($p<0,001$). Kadavra verici oranı üç grupta da benzerdir. Ortalama HLA mismatch sayısı grup I'de $2,02\pm 1,17$, grup II'de $2,98\pm 1,58$

ve grup III'te $3,40 \pm 1,32$ 'dir ($p < 0,001$). PRA durumu bilinen dönemlerde PRA pozitif alıcıların sayısının son dönemlerde arttığı görülmüştür ($p = 0,001$). İndüksiyon tedavi alma oranı ve idame immunsupresif tedavi rejimleri de zamanla değişmiştir. Ortalama taburculuk kreatinin ve GFH benzerken ($p = 0,852$), izlem boyunca grup I'de diğer iki gruba göre GFH daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Akut rejeksiyon en fazla grup I'de en az grup II'de görülmüştür ($p < 0,001$).

Greft sağkalımlarının sadece CDC-XM yapılan döneme göre (grup I) diğer dönemde daha yüksek olduğu ($p = 0,019$) hasta sağkalımının da yıllara göre incelendiğinde grup II ve III'te daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$). Propensity score match analizi ile hastaların yaş, cinsiyeti vericinin türü ve HLA mismatch sayısı bakımından birebir eşleşmesi sağlandıktan sonra grup I'de 48, grup II'de 55 ve grup III'te 51 eşleşti ve analizleri tekrarlandı. Greft ve hasta sağkalımının grup II ve III'te grup I'e göre daha yüksek olduğu görüldü.

Sonuç: Gelişen immunsupresif uygulamalarla birlikte, 2000'li yıllardan itibaren böbrek nakli öncesi immunolojik risk değerlendirmesindeki gelişmeler ve ilgili testlerin kullanılmaya başlanması, daha yüksek riskli hastalara nakillerin yapılmaya başlanmış olmasına rağmen, merkezimizde böbrek nakli hastalarında greft ve hasta sağkalımına olumlu etkilemiştir. İmmunolojik riskin ayrıntılı değerlendirilmesiyle birlikte nakil öncesi hazırlıkların, indüksiyon ve idame tedavilerinin bireyselleştirilmesi de greft ve hasta sağkalımlarındaki düzelmede rol oynamış olabilir.

Anahtar Sözcükler: Kidney transplantation, risk assessment, graft survival, survival, end stage kidney disease.

ABSTRACT

Introduction : Kidney transplantation is the most successful renal replacement therapy for patients with end stage renal disease (ESRD), which offers improving quality of life and survival advantage. In our center, since 1970 complement-dependent cytotoxicity cross match, since 2002 standard panel reactive antibody screening (PRA-class I and II screening) and since December 2015 flow cytometry crossmatch (Fs-XM) assay and detection of anti-HLA antibodies more specific methods and measuring mean fluorescence intensity (MFI) titers have been performed pretransplant cadaver and living kidney recipients. The aim of this study was to evaluate the immunological/non-immunological complications, graft and patients survivals and the factors affecting survival in living or cadaveric kidney transplant recipient who underwent transplantation between January 1993 and March 2018 that including three stages of immunological risk assessment period in our center.

Methods: 630 patients who underwent kidney transplantation between January 1993 and March 2018 were enrolled. Group I include 148 patients who were just tested with CDC-XM, group II include 96 patients who were tested with CDC XM and PRA screening and group III include 96 patients who were tested with Fs-XM and detailed PRA. Patients' demografic features, laboratory and transplantation data were compared. Graft and patient survival and factors affecting them were analyzed. Also after determining the differences of these groups and factors affecting graft and patient survival, patients were matched based on the propensity score match analysis in order to ensure the groups were nearly equal in terms of statistical comparasions and after that analyzes were repeated.

Results: In groups female male ratio were similar ($p=0,67$). The mean age of the groups was 31.78 ± 9.01 in group I, 37.23 ± 12.13 in group II and 42.68 ± 12.19 in group III ($p<0,001$). The mean follow-up period was 113 ± 85 months in group I, 92 ± 45 months in group II, and 25 ± 8 months in group III ($p <0.001$). The rate of cadaveric donor were similar in each group. The mean number of HLA mismatches was 2.02 ± 1.17 in group I, 2.98 ± 1.58 in group II, and 3.40 ± 1.32 in group III

($p < 0,001$). It has been observed that the number of PRA positive recipients increased in recent periods with known PRA status ($p = 0,001$). The rate of given induction treatment and maintenance immunosuppressive treatment regimens also changed over time. While the average creatinine and GFR at discharge was similar in groups ($p = 0.852$), GFR was lower in group I than the other two groups during the follow-up ($p < 0.001$). Acute rejection rate was highest in group I and least in group II ($p < 0.001$).

Graft survival was higher in the other period than in the tested only with CDC-XM period (group I) ($p = 0.019$) and patient survival was also higher in group II and III in each years during follow-up ($p < 0,05$).

After matching the age, sex, donor type and HLA mismatch number of the patients with propensity score, 48 patients in group I, 55 patients in group II and 51 patients in group III were matched and the analyzes were repeated. After analysis, graft and patient survival were higher in group II and III than in group I.

Conclusion: With improvements in immunological risk assessment, the use of related tests before renal transplantation and since 2000s the development of immunosuppressive therapy have positively affected graft and patient survival in kidney transplant patients in our center, although transplantations were made to higher-risk patients recent years. Detailed assessment of immunological risk and individualization of pre-transplant evaluation and induction and maintenance therapies may also have played a role in improving graft and patient survival.

Keywords: Kidney transplantation, risk assessment, graft survival, survival, end stage kidney disease.

KAYNAKLAR

1. Marfo, K., et al., *Desensitization protocols and their outcome*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2011. **6**(4): p. 922-936.
2. Patel, R. and P.I. Terasaki, *Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation*. New England Journal of Medicine, 1969. **280**(14): p. 735-739.
3. Garovoy, M., *Flow cytometry analysis: a high technology crossmatch technique facilitating transplantation*. Transplant proc, 1983. **15**: p. 1939-1944.
4. Gebel, H. and R. Bray, *HLA antibody detection with solid phase assays: great expectations or expectations too great?* American Journal of Transplantation, 2014. **14**(9): p. 1964-1975.
5. *2018 USRDS Annual Data Report*. 2018; Available from: <https://www.usrds.org/2018/>.
6. Süleymanlar, G., et al., *A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey—the CREDIT study*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2010. **26**(6): p. 1862-1871.
7. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. . . Off J Int Soc Nephrol. , 2013.
8. Meier- Kriesche, H.U., J.D. Schold, and B. Kaplan, *Long- term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies?* American Journal of Transplantation, 2004. **4**(8): p. 1289-1295.
9. Wolfe, R.A., 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. **341**(23): p. 1725-30.
10. *Türkiye Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu*. 2017.

11. Merrill, J.P., et al., *Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins*. Journal of the American Medical Association, 1956. **160**(4): p. 277-282.
12. Erek, E., G. Süleymanlar, and K. Serdengeçti, *Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2002. **17**(12): p. 2087-2093.
13. Morris, P.J., *Transplantation—a medical miracle of the 20th century*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(26): p. 2678-2680.
14. Ojo, A.O., et al., *Prognosis After Primary Renal Transplant Failure And The Beneficial Effects Of Repeat Transplantation: Multivariate Analyses from the United States Renal Data System1, 2*. Transplantation, 1998. **66**(12): p. 1651-1659.
15. Ishani, A., et al., *The impact of residual renal function on graft and patient survival rates in recipients of preemptive renal transplants*. American journal of kidney diseases, 2003. **42**(6): p. 1275-1282.
16. Pham, P.T., et al. *Evaluation of adult kidney transplant candidates*. in *Seminars in dialysis*. 2010. Wiley Online Library.
17. Gorer, P., *The detection of a hereditary antigenic difference in the blood of mice by means of human group A serum*. Journal of Genetics, 1936. **32**(1): p. 17.
18. Matzinger, P. and M.J. Bevan, *Why do so many lymphocytes respond to major histocompatibility antigens?* Cellular immunology, 1977. **29**(1): p. 1-5.
19. Toki, D., et al., *Blood group O recipients associated with early graft deterioration in living ABO-incompatible kidney transplantation*. Transplantation, 2009. **88**(10): p. 1186-1193.
20. Opelz, G., et al., *Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers*. Transplantation, 2015. **99**(2): p. 400-404.

21. Tydén, G., et al., *Implementation of a protocol for ABO-incompatible kidney transplantation—a three-center experience with 60 consecutive transplantations*. *Transplantation*, 2007. **83**(9): p. 1153-1155.
22. Takahashi, K., et al., *Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan*. *American journal of transplantation*, 2004. **4**(7): p. 1089-1096.
23. Breimer, M. and B. Samuelsson, *The specific distribution of glycolipid-based blood group A antigens in human kidney related to A1/A2, Lewis, and secretor status of single individuals. A possible molecular explanation for the successful transplantation of A2 kidneys into O recipients*. *Transplantation*, 1986. **42**(1): p. 88.
24. Hurst, F.P., et al., *Transplantation of A2 kidneys into B and O recipients leads to reduction in waiting time: USRDS experience*. *Transplantation*, 2010. **89**(11): p. 1396-1402.
25. Lentine, K.L., et al., *Early clinical complications after ABO incompatible live donor kidney transplantation: A national study of Medicare-insured recipients*. *Transplantation*, 2014. **98**(1): p. 54.
26. Sharif, A., et al., *Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO-and HLA-incompatible kidney transplant recipients*. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 2012. **7**(8): p. 1320-1327.
27. Habicht, A., et al., *Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients—a single centre experience*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011. **26**(12): p. 4124-4131.
28. Erdoğan Ş., Ş.Ş., *Immunologic Risk Assessment Before Kidney Transplantation: An Update*. *Turk J Nephrol* 2019. **28** (3): p. 216-24.
29. *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri* 2016.
30. Williams, R.C., et al., *The risk of transplant failure with HLA mismatch in first adult kidney allografts 2: living donors, summary, guide*. *Transplantation direct*, 2017. **3**(5).

31. Shi, X., et al., *What is the impact of human leukocyte antigen mismatching on graft survival and mortality in renal transplantation? A meta-analysis of 23 cohort studies involving 486,608 recipients.* BMC nephrology, 2018. **19**(1): p. 116.
32. Opelz, G., *Correlation of HLA matching with kidney graft survival in patients with or without cyclosporine treatment.* Transplantation, 1985. **40**(3): p. 240-243.
33. Gilks, W.R., et al., *Substantial benefits of tissue matching in renal transplantation.* Transplantation, 1987. **43**(5): p. 669-674.
34. Doxiadis, I.I., et al., *Simpler and equitable allocation of kidneys from postmortem donors primarily based on full HLA-DR compatibility.* Transplantation, 2007. **83**(9): p. 1207-1213.
35. Bettinotti, M.P., A.A. Zachary, and M.S. Leffell, *Clinically relevant interpretation of solid phase assays for HLA antibody.* Current opinion in organ transplantation, 2016. **21**(4): p. 453.
36. Sethi, S., et al., *Desensitization: overcoming the immunologic barriers to transplantation.* Journal of immunology research, 2017. **2017**.
37. Hart A, S.J., Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, Wainright JL, Kucheryavaya A, Woodbury M, Snyder JJ, Kasiske BL, Israni AK *OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney.* Am J Transplant., 2017;17. **2017;17**
38. Terasaki, P.I., et al., *High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors.* New England Journal of Medicine, 1995. **333**(6): p. 333-336.
39. Takemoto, S.K., et al., *Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation.* New England Journal of Medicine, 2000. **343**(15): p. 1078-1084.
40. Lefaucheur, C., et al., *Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation.* Journal of the American Society of Nephrology, 2010: p. ASN. 2009101065.

41. Wehmeier, C., et al., *Donor specificity but not broadness of sensitization is associated with antibody- mediated rejection and graft loss in renal allograft recipients*. American Journal of Transplantation, 2017. **17**(8): p. 2092-2102.
42. Orandi, B.J., et al., *Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors*. New England Journal of Medicine, 2016. **374**(10): p. 940-950.
43. Orandi, B., et al., *Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation: a multicenter study*. American Journal of Transplantation, 2014. **14**(7): p. 1573-1580.
44. Schinstock, C.A., et al., *Kidney Transplant With Low Levels of DSA or Low Positive B-Flow Crossmatch: An Underappreciated Option for Highly Sensitized Transplant Candidates*. Transplantation, 2017. **101**(10): p. 2429-2439.
45. Vo, A.A., et al., *Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation*. New England Journal of Medicine, 2008. **359**(3): p. 242-251.
46. Basadonna, G., et al., *Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection*. Transplantation, 1993. **55**(5): p. 993-995.
47. Pratschke, J., et al., *Immunological risk assessment: the key to individualized immunosuppression after kidney transplantation*. Transplantation Reviews, 2016. **30**(2): p. 77-84.
48. Opelz, G. and B. Döhler, *Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation*. Transplantation, 2008. **85**(5): p. 661-666.
49. Mauiyyedi, S., et al., *Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification*. Journal of the American Society of Nephrology, 2002. **13**(3): p. 779-787.
50. Haas, M., et al., *The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody- mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next- generation clinical trials*. American Journal of Transplantation, 2018. **18**(2): p. 293-307.

51. Racusen, L.C., P.F. Halloran, and K. Solez, *Banff 2003 meeting report: new diagnostic insights and standards*. American journal of transplantation, 2004. **4**(10): p. 1562-1566.
52. Bach, F., et al. *Accommodation: a working paradigm for progressing toward clinical discordant xenografting*. in *Transplantation proceedings*. 1991.
53. Haas, M., et al., *Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d- negative antibody- mediated rejection and antibody- associated arterial lesions*. American Journal of Transplantation, 2014. **14**(2): p. 272-283.
54. Prommool, S., et al., *Time dependency of factors affecting renal allograft survival*. Journal of the American Society of Nephrology, 2000. **11**(3): p. 565-573.
55. Group, K.D.I.G.O.T.W., *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients*. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2009. **9**: p. S1.
56. Terasaki, P.I. and M. Ozawa, *Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial*. American Journal of Transplantation, 2004. **4**(3): p. 438-443.
57. Port, F.K., et al., *Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004*. American Journal of transplantation, 2005. **5**(4p2): p. 843-849.
58. Woo, Y., et al., *The advanced age deceased kidney donor: current outcomes and future opportunities*. Kidney international, 2005. **67**(6): p. 2407-2414.
59. Morris, P.J., *Kidneys donated after cardiac death are acceptable*. The Lancet, 2010. **376**(9749): p. 1276-1278.
60. Meier-Kriesche, H.-U., et al., *Effect of waiting time on renal transplant outcome*. Kidney international, 2000. **58**(3): p. 1311-1317.

61. Hariharan, S., et al., *Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival*. *Kidney international*, 2002. **62**(1): p. 311-318.
62. Meier-Kriesche, H.-U., et al., *Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era*. *Transplantation*, 2000. **70**(7): p. 1098-1100.
63. Novitzky, D., A. Rose, and D. Cooper, *Injury of myocardial conduction tissue and coronary artery smooth muscle following brain death in the baboon*. *Transplantation*, 1988. **45**(5): p. 964-966.
64. Quiroga, I., et al., *Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2006. **21**(6): p. 1689-1696.
65. DE FIJTER, J.W., et al., *Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2001. **12**(7): p. 1538-1546.
66. Waldman, W.J. and D.A. Knight, *Cytokine-mediated induction of endothelial adhesion molecule and histocompatibility leukocyte antigen expression by cytomegalovirus-activated T cells*. *The American journal of pathology*, 1996. **148**(1): p. 105.
67. Burke, G., et al., *Long-term results of kidney transplantation at the University of Miami*. *Clinical transplants*, 1989: p. 215-228.
68. Sanders Jr, C.E. and J.J. Curtis, *Role of hypertension in chronic renal allograft dysfunction*. *Kidney international Supplement*, 1995(52).
69. Halimi, J.M., et al., *Early low- grade proteinuria: Causes, short- term evolution and long- term consequences in renal transplantation*. *American Journal of Transplantation*, 2005. **5**(9): p. 2281-2288.
70. Becker, B.N., et al., *Using renal transplantation to evaluate a simple approach for predicting the impact of end-stage renal disease therapies on patient survival: observed/expected life span*. *American journal of kidney diseases*, 2000. **35**(4): p. 653-659.

71. Fabrizii, V., et al., *Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter?* Journal of the American Society of Nephrology, 2004. **15**(4): p. 1052-1060.
72. Ojo, A.O., *Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention.* Transplantation, 2006. **82**(5): p. 603-611.
73. Bethesda, M., *US Renal Data System. USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States.* 2008.
74. Locatelli, F., P. Pozzoni, and L. Del Vecchio, *Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease.* Journal of the American Society of Nephrology, 2004. **15**(1 suppl): p. S25-S29.
75. Briggs, J.D., *Causes of death after renal transplantation.* Nephrology Dialysis Transplantation, 2001. **16**(8): p. 1545-1549.
76. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation.* Annals of internal medicine, 1999. **130**(6): p. 461-470.
77. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate.* Annals of internal medicine, 2009. **150**(9): p. 604-612.
78. Jay, C.L., et al., *Reassessing preemptive kidney transplantation in the United States: Are we making progress?* Transplantation, 2016. **100**(5): p. 1120.
79. Mange, K.C., M.M. Joffe, and H.I. Feldman, *Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors.* New England Journal of Medicine, 2001. **344**(10): p. 726-731.
80. Meier- Kriesche, H.U. and J.D. Schold. *The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation.* in *Seminars in dialysis.* 2005. Wiley Online Library.
81. Sever, M.Ş., et al., *Outcome of living unrelated (commercial) renal transplantation.* Kidney International, 2001. **60**(4): p. 1477-1483.

82. *Türkiye Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu, Transplantasyon İnsidansı* 2015.
83. Su, X., et al., *Diminishing significance of HLA matching in kidney transplantation*. American Journal of Transplantation, 2004. **4**(9): p. 1501-1508.
84. Süsal, C. and G. Opelz, *Kidney graft failure and presensitization against HLA Class I and Class II antigens I*. Transplantation, 2002. **73**(8): p. 1269-1273.
85. Lee, K.-W., et al. *Effect of panel-reactive antibody positivity on graft rejection before or after kidney transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 2004. Elsevier.
86. Ojo, A.O., et al., *Long-term survival in renal transplant recipients with graft function*. Kidney international, 2000. **57**(1): p. 307-313.
87. Cosio, F.G., et al., *Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes*. American Journal of Transplantation, 2008. **8**(3): p. 593-599.
88. Brennan, D.C., et al., *Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(19): p. 1967-1977.
89. Webster, A.C., et al., *Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data*. Bmj, 2005. **331**(7520): p. 810.
90. Wagner, M., et al., *Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(12).
91. Johnson, C.P., et al., *Pre- transplant identification of risk factors that adversely affect length of stay and charges for renal transplantation*. Clinical transplantation, 1999. **13**(2): p. 168-175.
92. Perico, N., et al., *Delayed graft function in kidney transplantation*. The Lancet, 2004. **364**(9447): p. 1814-1827.

93. Mogulla, M., S. Bhattacharjya, and P.A. Clayton, *Risk factors for and outcomes of delayed graft function in living donor kidney transplantation- a retrospective study*. Transplant International, 2019.
94. Yarlagadda, S.G., et al., *Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis*. Nephrology dialysis transplantation, 2008. **24**(3): p. 1039-1047.
95. Clayton, P.A., et al., *Long-Term Outcomes after Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients: An ANZDATA Analysis*. Journal of the American Society of Nephrology, 2019: p. ASN. 2018111101.
96. Gaston, R.S., et al., *Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure*. Transplantation, 2010. **90**(1): p. 68-74.
97. Fishman, J., *Infection in organ transplantation*. American Journal of Transplantation, 2017. **17**(4): p. 856-879.
98. Ariza- Heredia, E.J., et al., *Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation*. Clinical transplantation, 2014. **28**(6): p. 683-690.
99. Lee, J.R., et al., *Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: A single center report of 1166 kidney allograft recipients*. Transplantation, 2013. **96**(8).
100. Cross, T.J., P.A. Berry, and A.K. Burroughs, *Infection in solid-organ transplant recipients*. New England Journal of Medicine, 2008. **358**(12): p. 1302-1302.
101. Engels, E.A., et al., *Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients*. Jama, 2011. **306**(17): p. 1891-1901.
102. Kasiske, B.L., et al., *Cardiovascular disease after renal transplantation*. Journal of the American Society of Nephrology, 1996. **7**(1): p. 158-165.
103. Bouquegneau, A., et al., *Bone disease after kidney transplantation*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2016. **11**(7): p. 1282-1296.

104. Goffin, E., et al., *Tacrolimus and low-dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation*. *Transplant international*, 2002. **15**(2-3): p. 73-80.

