

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
BÖBREK NAKLİ PROGRAMININ GÖZDEN GEÇİRİLMESİ
(2005-2012)

UZMANLIK TEZİ
DR. AYKUT SIRTBAŞ

SAMSUN – 2013

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
BÖBREK NAKLİ PROGRAMININ GÖZDEN GEÇİRİLMESİ
(2005-2012)

UZMANLIK TEZİ

DR. AYKUT SIRTBAŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yarkın Kamil YAKUPOĞLU

SAMSUN - 2013

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan haklarını asla ödeyemeyeceğim çok değerli hocalarıma, yoğun iş temposuna rağmen desteklerini esirgemeyen görev arkadaşlarıma, hayatım boyunca bitmeyen bir sabırla beni yetiőtirmek için çabalayan aileme, yolumu bekleyen sevgili eşim ve kızıma sonsuz teşekkürler.

TABLO LİSTESİ

ŞEKİL LİSTESİ

KISALTMALAR

ÖZET

ABSTRACT

1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Böbreğin Anatomisi	2
2.1.1.Böbreğin Arteriyel Kanlanması	3
2.1.2.Böbreğin Venöz Drenajı	3
2.1.3.Böbreğin Lenfatik Drenajı	3
2.2.Böbreğin Fonksiyonel Fizyolojisi	3
2.3.İmmün Yanıt	7
2.3.1.Doğal İmmün Yanıt	7
2.3.2.Edinsel İmmün Yanıt	8
2.3.2.1.Hümmoral İmmünite	8
2.3.2.2.Hüccresel İmmünite	8
2.4.Alloimmün Yanıt	13
2.4.1.MHC Sınıf I Molekülleri	14
2.4.2.MHC Sınıf II Molekülleri	14
2.4.3.MHC Sınıf III Molekülleri	15
2.4.4.Doku Tiplendirmesi	15
2.4.5.Alloantijene Yanıt Yolakları	16
2.5.Allogreft Rejeksiyon Tipleri	18
2.5.1.Hiperakut Rejeksiyon	20
2.5.2.Akut Rejeksiyon	22
2.5.3.Kronik Rejeksiyon (Kronik Allogreft Nefropatisi)	23
2.6.Böbrek Nakli Sonrası İmmünsüpresyon	24

2.7.İmmünsüpresif İlaçlar	27
2.7.1.Kalsinörin İnhibitörleri	27
2.7.2.Anti Proliferatif İlaçlar	29
2.7.3.Kortikosteroidler	30
2.7.4.Poliklonal Antikorlar	31
2.7.5.mTOR İnhibitörleri	32
2.7.6.Monoklonal Antikorlar	34
2.8.İmmünsüpresif İlaçların Kan Düzeylerinin Değerlendirilmesi	34
2.9.Böbrek Nakli	35
3.GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1.Hasta Seçimi.....	39
3.2.Böbrek Nakli Ameliyatı.....	39
3.3.Postoperatif Alıcı Takibi.....	40
4.BULGULAR	42
5.TARTIŞMA	58
6.SONUÇ	76
7.KAYNAKLAR	77

TABLolar

SAYFA NUMARASI

Tablo.1. Rejeksiyon Tipleri	19
Tablo.2. Alıcıların Preoperatif Renal Replasman Tedavileri	42
Tablo.3. Alıcıların Demografik Verileri	43
Tablo.4. Vericilerin Demografik Verileri	43
Tablo.5. Zamana Göre Kreatinin, Hemoglobin ve GFR değerleri	44
Tablo.6. Yıllara Göre Verici Tipi ve Sayıları	44
Tablo.7. BK Virüs Enfeksiyonu, Tanı ve Tedavi	52
Tablo.8. Donör Nefrektomi Yöntemlerinin Karşılaştırılması	53
Tablo.9. Damar Anastomozları	53
Tablo.10. Greft Sağkalıma Etkisi Olabilecek Faktörlerin Multivariate Analiz Sonuçları	56
Tablo.11. Hasta Sağkalıma Etkisi Olabilecek Faktörlerin Multivariate Analiz Sonuçları	57

ŞEKİLLER

SAYFA NUMARASI

Şekil.1. Nefronun Şematik Görünümü	4
Şekil.2. Edinsel İmmün Yanıt Elemanları	9
Şekil.3. Edinsel İmmün Yanıtın Evreleri	13
Şekil.4. Hiperakut Rejeksiyon	21
Şekil.5. Kronik Rejeksiyon	24
Şekil.6. İmmüsupresif İlaçların T Hücre Aktivasyon Yolağı Üzerine Etkileri	25
Şekil.7. 2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü Üye Devletlerinde Ölü ve Canlı Donör Böbrek Nakli Sayısı ve İnsani Gelişme İndeksiyle Korelasyonu	37

KISALTMALAR

ADH	Antidiüretik hormon
AHR	Akut hümöral rejeksiyon
ALG	Anti lenfosit globulin
ASH	Antijen sunan hücre
ASR	Akut sellüler rejeksiyon
ATG	Anti timosit globulin
ATI	Akut tubuler hasar
ATN	Akut tubüler nekroz
BKVN	BK virüs nefropatisi
CDC	Kompleman bağımlı sitotoksisite
CMV	Sitomegalovirüs
CsA	Siklosporin A
DH	Dentritik hücreler
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FDH	Foliküler dendritik hücreler
FSGS	Fokal segmental glomeruloskleroz
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GRE	Glucocorticoid response elements
HDI	İnsani Gelişme İndeksi
HLA	Human lökosit antijen
IL	İnterlökin
IMPDH	İnozin monofosfat dehidrogenazın
IVIG	İntravenöz immünglobulin
İVP	İntravenöz pyelografi
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KNI	Kalsinörin inhibitörü
LCM	Lenfosit cross match
MFS	Mikofenolat sodyum

MHC	Major histocompatibility complex
MMF	Mikofenolat mofetil
MPA	Mikofenolik asidin
MPGN	Membranoproliferatif glomerülonefrit
NFAT	Aktive olmuş T hücrelerinin nükleer faktörü
NK	Naturel killer
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PRA	Panel reaktif antikor
PTDM	Nakil sonrası diabetes mellitus
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliğine
sTL	Sitotoksik T lenfositler
TG	Tekrarlayan glomerülonefrit
TGF	Tümör büyüme faktörü
THR	T hücre reseptör
Th	T hepler
TND	Türk Nefroloji Derneği
TNF	Tümör nekrozis faktör
UNC	Üreteroneostomi
USG	Ultrasound
VUR	Veziko üreteral reflü

ÖZET

Amaç: Ülkemizde başarıyla renal transplantasyon uygulayan merkezlerin sayısı giderek artmaktadır. Bu çalışmada, merkezimize ait yedi yıllık bir sürede elde ettiğimiz sonuçların paylaşılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Merkezimizde, Ekim 2005-Ağustos 2012 tarihleri arasında renal transplantasyon uygulanan 207 hastanın sonuçları değerlendirildi. Hastaların operasyon sırasındaki yaşları 5 ile 62 arasında değişmekte olup ortalama yaş $33,1 \pm 12,4$ idi. 190 (%91,8) hasta erişkin, 17 (%8,2) hasta çocuk yaş grubundaydı. 147 hastaya (%71) canlı donörden, 60 hastaya (%29) ise kadavradan transplantasyon yapıldı. 29 (%14) hasta nakil sırasında preemtif dönemdeydi. Alıcı ve verici HLA uyumsuzluğu ortalama olarak $3,3 \pm 1,4$ MM (0-6) idi. Soğuk iskemi süresi kadavra vericili nakillerde ortalama $738,3 \pm 328,55$ dk idi.

Bulgular: Çalışmamızda tüm hastaların %13,5'inde (28 hasta) akut rejeksiyon atağı görüldü. Akut rejeksiyon düşünülen hastalardan %64,2'sinde (18 hasta) biyopsi ile akut rejeksiyon tanısı kanıtlandı. Akut rejeksiyon atağı olan alıcılardan 28 hasta steroid ya da ATG tedavisine yanıt verdi. Diğer iki hastaya greft nefrektomi yapıldı. Cerrahi komplikasyon oranımız %18,1 (30) olarak hesaplandı. Komplikasyonların %50'si (15) loj komplikasyonları, %17'si (5) üriner kaçak, %13'ü (4) renal ven trombozu, %10'u (3) renal arter stenozu, %7'si (2) veziköüreteral reflü ve %3'ü (1) renal arter trombozuydu. Loj komplikasyon grubunda birinci sırada hematoma %53,3 (8) sonra sırasıyla %26,7 (4) lenfositik, %13,3 (2) abses ve %6,7 (1) uzamış lenfatik drenaj görüldü. Çalışmamızdaki tüm hastalar içinden böbrek nakli sonrası takip süresi boyunca toplam 86 hastada (%41,5) enfeksiyon gelişti. Bunlardan 42 hastada üriner enfeksiyon, 13 hastada yara enfeksiyonu, 12 hastada gastroenterit, 10 hastada pnömoni, 8 hastada üst solunum yolu enfeksiyonu gelişti. Diğer enfeksiyon adıyla tanımladığımız grupta kateter enfeksiyonu ve enfektif endokardit izlendi. Olgularımızın bir, üç ve beş yıllık greft sağkalımları sırasıyla %94, %93, %92. Bir, üç ve beş yıllık hasta sağkalımları ise %97 olarak hesaplandı. Greft sağ kalımına etkisi olan faktörler ikinci kez böbrek nakli yapılması ($P=0,002$), gecikmiş greft fonksiyonu ($P=0,008$) ve vasküler komplikasyondur ($P<0,001$). Hasta sağkalımına etki eden faktör ise gecikmiş greft fonksiyonudur ($P=0,009$).

Sonuç: Hasta ve greft yaşam oranları, gelişen immünosüpresif, antibakteriyel ve antiviral ilaçlar, düzelen hijyenik koşullar, eğitim düzeyindeki artış, postoperatif bakımdaki gelişmeler

ve ekip deneyimdeki artışa paralel olarak ÷lkemizdeki diğer merkezlerle birlikte merkezimizde de yükselmeye devam edecektir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, greft yaşam oranı, komplikasyon, rejeksiyon.

ABSTRACT

Objective: The number of centers which performing renal transplantation successfully is increasing each year in our country. The results obtained in our center, in the years of between October 2005-August 2012 were reported in this study.

Materials and methods: Total 207 patients were included with end-stage renal disease in this study. To 147 patients (71%) living related donor, and to 60 patients (29%) cadaveric renal transplantation were done. Mean HLA mismatch was 3.3 ± 1.4 MM (0-6). There were 17 patients in children's age group. The mean age of the patients during the time of the operations was 33.1 ± 12.4 years (range 5-62). Cold ischemia time was 738.3 ± 328.55 sc in cadaveric renal transplantation.

Results: Acute rejection was seen in 28 patients (13.5%). Biopsy-proven acute rejection rate was 8.6%. Surgical complication rate was 16.3% (n = 27). Complication rate such as 50% (n=15) surgical space, 17% (n=5) urinary leakage, 13% (n=4) renal vein thrombosis, 7% (n=2) vesicoureteral reflux and 3% (n=1) renal artery thrombozsis respectively. Infection was developed in 93 patients (44,9%) like urinary tract infection (n=42), wound infection (n=13), gastroenteritis (n=12), pneumonia (n=10) and upper respiratory tract infection (n=8) and other infection (n=8)(like catheter infection, endocarditis etc.). Graft survivals in the first, third and fifth years were found to be 94%, 93% and 92% respectively. Patient survivals in the first, third and fifth years were found to be 97%. Factors affecting graft survival were second kidney transplantation (P=0.002), delayed graft function (P=0.008) and vascular complications (P<0.001). Factors affecting patient survival were delayed graft function.

Conclusions: In parallel to improvement in immune suppression, new antibacterial and antiviral agents, better hygienic conditions, increase in the education level, improvement in the postoperative care and increase in the experience of the surgical team, patient and graft survival rates will increase in our center as well as the other centers in our country.

Key Words: Kidney transplantation, graft survival rate, complication, rejection.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), nefron sayısında ve fonksiyonlarında ilerleyici, geri dönüşsüz azalma ile sonuçlanan, hastayı sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) götüren pek çok etyolojik sebebi olan patofizyolojik bir süreçtir. Kronik böbrek hastalığı sonrası hastaların % 90'ından fazlasında SDBY gelişir. SDBY, endojen renal fonksiyonun irreversible kaybı ile karakterize, hayatı tehdit eden, üremiden korunmak için hastaya devamlı diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin uygulandığı klinik bir tablo oluşturur¹.

Dünya çapında SDBY olduğu bilinen kişilerin sayısı giderek artmaktadır ve bunun nedeni artmış tanınan olanaklar ve global olarak tip 2 diyabet ve diğer kronik böbrek hastalığı (KBH) nedenlerinin epidemisi². Son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisinde böbrek nakli, hem sağkalım avantajı hem de yaşam kalitesinde yaptığı artışlar nedeniyle, tercih edilen renal replasman tedavisidir³. Diyaliz tedavisi ile karşılaştırıldığında daha uzun ve daha kaliteli bir yaşam ve daha ucuz tedavi olanağı sağlamaktadır. Başarıyla renal transplantasyon uygulanmış bir alıcının topluma daha fazla katkı sağlama potansiyeli bulunmaktadır⁴.

1965 ile 1980 arasındaki gelişim yıllarında azatioprin ve prednizolon temelli immüsupresyon ile birinci kadaverik donör böbrek naklinden sonraki hasta sağkalımı düzelerek %90'a kadar ulaşmış ve greft sağkalımı ise bir yılda %50'nin altından en az %60'a yükselmiştir. 1980'li yıllar ortalarında siklosporinin devreye girmesi önemli bir ilerlemedir ve bunun sonucunda %90'ın üzerinde bir yıllık sağ kalım oranlarına ve %80'in üzerinde de greft sağkalımına ulaşılmıştır⁵. Son 20 yılda kombine immüsupresan ilaçların faydalarının daha iyi anlaşılması, daha iyi organ eşleştirme, koruma ve ayrıca fırsatçı enfeksiyonlara karşı kemoprofilaksi hep beraber klinik sonuçların giderek daha iyi olmasına neden olmuştur⁶.

Dünyada ve ülkemizde yapılan böbrek nakli sayısı giderek artmakta olup beklenen düzeyin altındadır. Üniversitemizde ilk böbrek nakli 1991 yılında yapılmış ve 2005 yılına kadar toplam yirmi hastaya nakil gerçekleştirilmiştir. 2005 yılından itibaren hızlı bir artış kaydedilmiş ve Ağustos 2012 tarihine kadar 207 hastaya böbrek nakli uygulanmıştır.

Çalışmamızın amacı Kasım 2005-Ağustos 2012 tarihleri arasında üniversitemizde böbrek nakli yapılan tüm hastaların sonuçlarını değerlendirmek, sık karşılaşılan sorunları belirlemek, hasta ve greft sağkalımlarının hangi düzeyde olduğunu değerlendirmek ve başarıya etki eden faktörleri tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Böbreğin Anatomisi

Böbrekler, bir çift kırmızı-kahverengi, spinal kolonun iki tarafında, retroperitonda, derinde yerleşmiş ve iyi korunan organlardır. Erişkin erkekte normal böbrek ağırlığı yaklaşık 150 gr, kadınlarda biraz daha düşük olup yaklaşık 135 gr'dır. Uzunluğu 10-12 cm, eni 5-7 cm ve kalınlığı 3 cm'dir.

Böbreğin medial kenarında renal hilum bulunur. Renal hilum, renal sinüse açılır. Burası böbreğin orta kısmı olup, parankimle çevrilidir. Toplayıcı sistemler ve damarlar sinüsü işgal ederler ve böbreği hilumdan terk ederler.

Karın boşluğunun sağ üst kısmında karaciğerin bulunması nedeniyle, sağ böbrek sola göre 1-2 cm daha aşağı pozisyonundadır. Sol böbrek üst kutbu, tipik olarak 12. torakal vertebra düzeyinde, alt kutbu ise 3. lomber vertebra düzeyindedir. Sağ böbrek genellikle, 1. lomber vertebranın tepesi ile 3. lomber vertebranın alt kenarı arasında bulunur. Böbrekler belirgin olarak mobil organlar olup, pozisyonları, inspirasyon-ekspirasyonda diafragma hareketiyle ya da vücudun pozisyonuyla değişebilir.

Böbreğin arka yüzünde medialden laterale doğru kuadratus lumborum ve transversus abdominis aponörozunu bulunur. Psoas kasının konturuna, böbrek alt kutbu, üst kutuptan daha uzaktır. Böylece üst kutup mediale doğru az bir açı yapar. Benzer olarak, böbrek alt kutbu üst kutba göre daha öndedir. Böbreğin mediali longitudinal aksta öne doğru yaklaşık 30°lik açı yapar. Böylece damarlar ve pelvis görece olarak anterior konumdadır.

Sağ böbrek karaciğerin arkasından uzanır ve karaciğerden periton refleksiyle ayrılır. Sadece üst kutupta küçük bir retroperitoneal alanın karaciğer yüzeyi ile direkt teması vardır. Duedonum doğrudan medialdeki hiler yapıları örter. Kolonun ekstraperitoneal seyreden hepatik fleksurası sağ alt kutbu çaprazlar. Solda böbrek hilusu ve üst 2/3 bölümü retroperitoneal pankreas kuyruğu ve dalak damarlarıyla komşudur. Pankreas kuyruğu üzerinde mide arka duvarıyla, altında ise jejunum ile komşuluk yapar. Sol böbrek alt kutbu genellikle ekstraperitoneal pozisyonundaki splenik fleksura tarafından çaprazlanır. Dalak, sol böbrek üst kutbundan peritoneal refleksiyonla ayrılır. Her iki böbreğin üst kutbunun süperomedialinde adrenal bezler bulunur. Böbrekler, adrenaller ve onları değişik derecelerde saran perinefrik ya da pararenal yağ dokusu Gerato fasyası denilen perirenal fasya tarafından gevşekçe sarılmıştır^{7,8}.

2.1.1. Böbreğin Arteriyel Kanlanması

Her iki böbrek renal arterlerle beslenmektedir ve renal arterler aorta'nın dallarıdır. Sağ renal arter, sol renal artere oranla daha yukarıdan çıkmaktadır. Renal arter 4 ya da daha fazla (sıklıkla 5 dal) segmental dallara ayrılır. İlk segmental arter, posterior segmental arterdir. Posterior segmental arter, renal arterden, renal hilusa girmeden önce ayrılır. Böbrek posteriorunun genişçe bir alanı bu arter tarafından beslenir.⁸

Anterior segmental arter yukarıdan aşağı doğru sırasıyla; apikal, üst, orta, alt olmak üzere dört dala ayrılır ve böbrek anteriorundaki ilgili alanları besler. Böbrek arterleri hiçbir şekilde anastomoz yapmazlar. Gerek ana renal arter, gerekse de dalları end arterlerdir. Böbrek segmental arterleri renal sinüs boyunca ilerleyerek, lobar arterlere dallanırlar. Lobar arterler tekrar dallara ayrılır ve renal parankime girerler ki interlober arter adını alırlar. İnterlober arterler, kortikomeduller bölgede arkuat arter adını alır ve pyramid tabanına paralel olarak seyrederek. Arkuat arterlerden interlobüler arterler çıkar. İnterlobüler arterler ise afferent arteriyol olarak devam ederler.^{8 9}

2.1.2. Böbreğin Venöz Drenajı

Postglomerüler kapillerler interlobüler venlere drene olurlar ve sırasıyla arkuat, interlober, lobar ve segmental venleri oluşturduktan sonra segmental venler birleşerek renal veni oluşturur. Birbiriyle ilişkisi olmayan arterlerden farklı olarak venler, özellikle arkuat damarlar düzeyinde anastomoz yaparlar. Sağ renal ven kısadır (2-4 cm) ve V. kava inferior'a sağ yandan doğrudan girer. Sol renal ven sağdan daha uzundur. Aortun önünden geçerek V. kava inferior'un sol yan tarafına ulaşır. Sol renal vene, yukarıdan sol adrenal ven, arkadan bir lumbar ven ve aşağıdan sol gonadal ven dökülür. Her iki renal ven kendilerine eşlik eden renal arterin önünde seyrederek.⁸

2.1.3. Böbreğin Lenfatik Drenajı

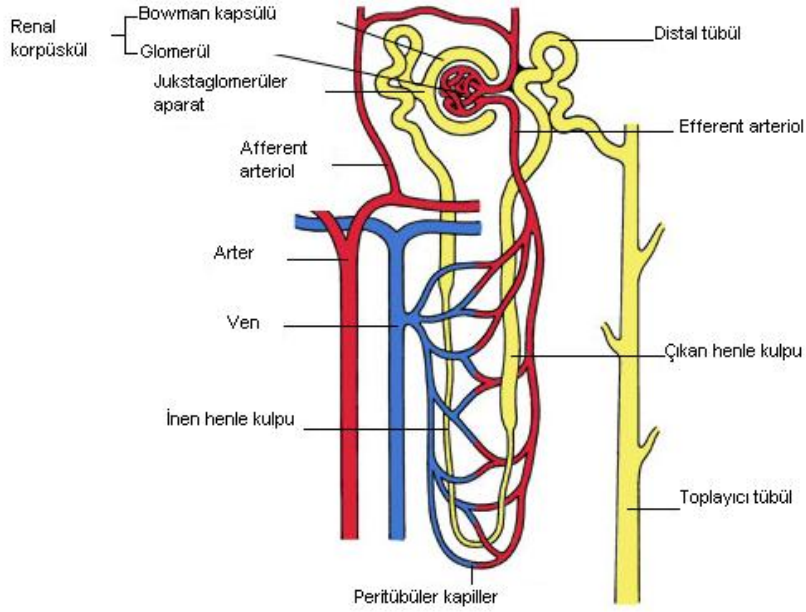
Böbreğin zengin lenfatik drenajı sinüsten çıkan kan damarlarını izler. Renal sinüste birkaç büyük lenfatik trunkus oluşturur. Sol böbreğin lenfatik drenajı öncelikle sol lateral paraaortik lenf nodlarına olur. Sağ böbrek lenfatikleri interaortakaval ve sağ parakaval lenf nodlarına drene olur. Sağ böbreğin bazı lenfatikleri sağdan sola doğru uzanarak, sol renal hilus yakınındaki sol lateral paraaortik lenf nodlarına primer olarak açılabilir.⁸

2.2. Böbreğin Fonksiyonel Fizyolojisi

Böbrekte idrar oluşumunu sağlayan en küçük yapısal ve anatomik birim nefrondur (Şekil 1). Her bir böbrek, idrar oluşturma yeteneğine sahip bir milyon kadar nefrondan oluşur ve bu

sayı doğumdan sonra sabit kalır. Bu nedenle böbrek hasarı, hastalık veya normal yaşlanma ile böbreklerdeki nefron sayısı giderek azalır. Her nefronun iki kısmı vardır:

- I. Glomerül; kandan büyük miktarda sıvının filtre olduğu kısımdır.
- II. Tübülüsler; filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü proksimal tübülüs, distal tübülüs, Henle kulpu ve toplayıcı kanallardan oluşan kısımdır.



Şekil 1: Nefronun şematik görünümü

Glomerül, epitel bir yapı içinde (Bowman kapsülü) çevrelenmiş olan afferent ve efferent arterioller arasında asılı kapiller bir ağdır. Kapiller damarlar yumaklar şeklinde dizilir. Glomerülün orta kısmında mezengiyal matrisi çevreleyen mezengiyal hücreler bulunur. Glomerülün diğer içerikleri endotel, glomerüler bazal membran ve epitel hücreleridir. Endotel hücreleri kapiller lümeni çevreler ve gözenekli bir yapı oluştururlar. Endotel hücreleri negatif yüklüdür ve filtrasyon bariyerinin yük seçici özelliklerinden sorumludur. Glomerül endotel hücreleri glomerül fizyopatolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Glomerül bazal membranı tip IV, tip V kollajen lifler içeren glikoproteinden oluşan hidrate jel tabakasıdır. Orta kısmındaki yoğun tabaka olan lamina densa ve iki dış tabaka lamina rara internadan oluşur. Plazma proteinlerinin süzülmesinde birincil bariyer olarak görev yapar ve kalınlığı 315-373 nanometre arasında değişir. Bazal membran gözenek büyüklüğü ve negatif yükü sebebiyle bir süzme bariyeri olarak işlev görür. Böylece belli bir

molekül büyüklüğündeki negatif yüklü parçacıklar pozitif yüklü olanlara göre daha zor süzülürler. Glomerül bazal membranındaki en büyük gözenek çapı 80 angstrom (A°) olduğu halde 60 A° çapındaki albümin negatif yüklü olması sebebiyle bu engeli aşamaz. Viseral epitel hücreleri ya da podositler glomerüllerdeki en büyük hücrelerdir. Glomerüler bazal membranın üzerine ayaksı çıkıntılar uzatır. Bu hücreler de negatif yükleriyle süzme bariyerine katkıda bulunurlar. Parietal epitel hücreleri Bowman kapsülünün dış kısmını oluştururlar. Bowman kapsülünde asılı duran glomerül kümeleri mukopolisakkarit ve glikoprotein içeren mesengial destek yapı içerisinde bulunurlar. Mesengial hücrelerde bulunan aktin ve miyosin yapıları mesengial hücrelere kasılma özelliği sağlar. Mesengial hücre kasılması süzme yüzey büyüklüğünü değiştirir glomerüler süzme oranını azaltır. Mesengial hücrelerde antidiüretik hormon (ADH) ve anjiotensin II (AII) gibi vazokonstriktör hormonlar için reseptörler vardır. Bu hormonlar mesengial hücre kasılması yoluyla glomerüler süzme oranını değiştirir. Mesengial hücrelerin bir diğer görevi kollajen ve glikoproteinden oluşan hücre dışı matriksi üretmek ve yeniden şekillendirmektir. Bu süreç glomerüler basal membranın kalınlaşmasına neden olur. Özellikle diyabet gibi çeşitli glomerüler hastalıkların patogenezinde önemli rol oynar. Mesengial hücrelerin bunların dışında fagositik özellikleri de vardır.

Glomerül kapsülü süzülen ultrafiltratı renal tübüle yönlendirir. Proksimal tübül glomerülün distal ucundan başlar. Proksimal tübül iki kısımdan oluşur. Tübülün ilk kısmını korteks içinde konumlanan proksimal kıvrımlı tübül oluşturur. İkinci segment olan proksimal düz tübül medüllaya girer ve sıvıyı henle kulbuna geçirir. Kulp medulla içinde bir U kıvrımı yaparak yeniden kortekse yönelir ve distal tübülü oluşturur. Distal tübül, Henle kulbunun çıkan kalın kolu ve distal kıvrımlı tübül olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur. Tübül sonuçta yeniden medulla içerisine girer ve toplayıcı kanala dönüşür. Renal papillaların uçlarındaki Bellini kanallarından renal pelvise dökülür.

Distal tübülün başlangıç kısmı her nefronda afferent arteriyolün son kısmıyla ve efferent arteriyolün başlangıç kısmıyla temas halindedir. Bu bölgedeki tübül hücreleri daha uzun ve sayıca daha fazladır. Distal tübülün bu kısmına maküla densa adı verilir. Maküla densa ve damarsal yapılar birlikte jukstaglomerüler aparat adı verilen özel bir yapı oluşturur. Bu yapı renin üretir ve glomerül ile tübül fonksiyonlarında önemli rolü vardır.

Kalp debisinin yaklaşık % 20'si böbreklerden geçer ve bu oran 1200 ml/dk kan akımına ya da 600 ml/dk'lık renal plazma akımına eşittir. Dolaşımında renal kan akımını kontrol eden trombaksan, endotelin ve anjiyotensin gibi birçok otokrin faktör ve hormon vardır. Glomerüler filtrasyon, sıvıyı yarı geçirgen kapiller duvardan dışa doğru yönlendiren net basıncın bir sonucudur. Hidrostatik basınç ve plazma onkotik basınç sıvının kapiller

duvardan geçmesini sağlar. Normal glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 120 ml/dk/1,73 m² olup günde 180 litre ultrafiltrat oluşur. Bunun büyük bir kısmı (% 98 - 99) filtrasyondan sonra yeniden emilir.

Proksimal tübülün temel işlevi ultrafiltratın kütleli izoozmotik emilimidir. Glomerüler filtratta en fazla bulunan bileşik sodyumdur ve proksimal tübülde oluşan taşınma işlemlerinin çoğu sodyumla ilişkilidir. Sodyum, Na-K-ATPaz pompası ile taşınır. Kalsiyum, glukoz ve aminoasitlerin emilimi, sodyum emilimi ile paralel bir taşınma ile olur. Filtre edilen bikarbonatın önemli bir kısmı hidrojen iyonlarının katıldığı ters taşınma mekanizmasıyla taşınır. Potasyum ve fosfatın büyük çoğunluğu bu kısımda geri emilir. Renal asit atımında önemli bir basamak olan amonyum sentezinde bu kısımda gerçekleşir. Solüt maddelerin emilimi ile su kendiliğinden peritübüler boşluğa geçer.

Henle kulbu kortikomedüller kavşakta ince inen kol olarak başlar, bir U dönüşü yapar ve ince çıkan kola dönüşür; sonra dış medullada çıkan kalın kol olur ve maküla densada sonlanır. Henle kulbunun her segmenti sodyum klorür ve suya karşı farklı geçirgenliğe sahiptir. İzoozmotik ultrafiltrat volümünün yaklaşık % 15'i, sodyum klorürün ise yaklaşık % 25'i emilir. Bu farklı emilim ile proksimal tübülden giren izotonik sıvı distal tübüle seyrelmiş olarak geçer. Kalsiyumun büyük bir kısmının emilimi de Henle kulbunda gerçekleşir. Kalın çıkan kolun medulla kısmı, paratroid hormon kontrolü altında değilken kalın çıkan kolun korteks kısmı paratroid hormon kontrolü altındadır. Henle kulbunun kalın çıkan kolu magnezyumun geri emilimi için ana bölgedir.

Distal kıvrımlı tübül sodyum klorürün aktif emilimini sağlayan ve suya geçirgen olmayan korteks içi bir yapıdır. Kortikal toplayıcı kanal mineralokortikoidlere duyarlı bir mekanizma ile sodyumun geri emilimini sağlar. Volüm eksikliği durumlarında ve aşırı aldosteron üretiminde idrar sodyumdan arındırılabilir. Potasyum sekresyonu distal tübülün son kısmında başlar ve toplayıcı kanal boyunca devam eder. Filtre olan potasyumun tamamına yakını proksimal tübülsten emildiği için, idrarla çıkan potasyum distal kısımlardan salınır. Distal nefronda proton sekresyonu bu segmentlerde bulunan bikarbonatın emilmesini sağlar. Salınan proton fosfat ile tamponlanır ya da amonyum iyonları şeklinde atılır. Toplayıcı kanallar antidiüretik hormonun başlıca etkilediği yerlerdir. Bunlar antidiüretik hormon yokluğunda suya karşı çok az geçirgendir ve ADH olmadan distal tübülden çıkan hipotonik sıvı hiçbir değişime uğramadan idrara verilebilir. Prostaglandinler toplayıcı kanalda ADH etkisi blokajı dahil birçok mekanizmayla distal su geri emilimini bozar. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar prostaglandinleri bloke ederek renal su atımını bozarlar.

Böbreklerin idrar oluşumunun yanı sıra; asit-baz ve elektrolit dengesinin sağlanması, suyun regülasyonu, toksik atıkların atılması, kan basıncının düzenlenmesi, hormon metabolizması ve glukoz metabolizması üzerine homeostatik görevleri vardır. Böbrek, vücuda alınan fazla sıvı ve solüt maddelerin eliminasyonundan sorumludur. Vücuttaki tüm elektrolitlerin dengesi böbrek tarafından yapılır. Tübüler sodyum, klor emilimi ile su volümü ve ozmolar denge; tübüler potasyum sekresyonu ile potasyum konsantrasyonu; tübüler proton sekresyonu ile asit-baz dengesi; tübüler kalsiyum, magnezyum ve fosfat transportu ile bu elektrolitlerin dengesi sağlanır. Üre, kreatinin gibi atık maddeler glomerüler filtrasyon; üre, laktat ve bazı ilaçlar (diüretikler) tübüler sekresyon yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Hipofiz hormonlarının çoğu ve insülin, glukagon gibi peptid hormonların glomerüler filtrasyonu takiben böbrekte katabolizmaları gerçekleşir. Böbrek sodyum atılımındaki değişiklikler ile hücre dışı volüme etki ederek ve renin salınımıyla vasküler dirence etki ederek kan basıncını düzenler. Renin üretimi jukstaglomerüler hücrelerde, eritropoetin üretimi ise böbreğin korteks hücrelerinde yapılır ve D vitamini aktivasyonu böbrekte gerçekleşir. Böbrek uzun süren açlıkta, glukoneogenez yoluyla plazma glukozunun regülasyonunda da rol oynar¹⁰⁻¹².

2.3. İmmün Yanıt

İmmün yanıt birçok hücrenin rol aldığı kompleks bir olaydır. Organizmanın kendisini koruma, kendine yabancı olan maddeyi tanıması ve buna karşı yanıt vermesine immün yanıt denir. İnsan vücudunun kendi doku ve organlarına zarar verebilecek etkenlere karşı direnç gösterme yeteneğine immünite (bağışıklık) adı verilir. İmmün sistemin kullandığı iki ana savunma sistemi vardır;

- 1-Doğal Bağışıklık (non-spesifik)
- 2-Edinsel Bağışıklık (spesifik)

Mikroorganizmalara karşı savunmada ilk önce doğal immün yanıtlar daha sonra ise edinsel immün yanıtlar devreye girmektedir¹³.

2.3.1.Doğal İmmün Yanıt

Doğal immünite basitçe epitelyumyal tabaka ve bunu yüzeinde bulunana antimikrobiyal maddelerden oluşan kimyasal bariyer olarak tanımlanır. Daha sınırlı bir tanım kullanılacak olursa doğal immün sistem; monosit, makrofaj, dendritik hücre, doğal katil hücre (NK), eozinofil, bazofil, nötrofil ve mast hücrelerini içeren değişik tip hücreler aracılığı ile sağlanan ve özgül olmayan korunmayı sağlar. Kompleman sistemi üyeleri, akut faz reaktanları ve sitokinler gibi değişik kimyasal medyatörler de patojenlerin doku invazyonundan korunmak için oluşan inflamatuvar yanıtta katkıda bulunurlar. Yanıtın hızlılığı

ve erken oluşması bu yanıtın özgüllüğünü ve uyarlanmış olmasını engellemektedir. Doğal immün sistemin yanıt paternlerinin dağınık ve özgüllükten yoksun olması nedeniyle bu immün yanıt sırasında komşu dokuların hasarlanması kaçınılmazdır. Özgüllükten yoksun olmasına rağmen doğal immünite oldukça etkili olup genellikle mikrobiyal invazyondan korur ve patojenleri yok eder. Mikroorganizmaların patojeniteleri genellikle doğal immün sistemden kaçabilme ve ona dayanıklılık gösterebilme yeteneklerine bağlıdır.

2.3.2.Edinsel immün yanıt

Doğal bağışıklıktaki engelleri aşarak vücudumuza girebilen enfeksiyon etkenlerine karşı, organizmanın kendisini savunmasıdır. Edinsel immün sistemin hedefinde ise özgün yabancı immünojenler ve yabancı proteinlerin epitoplari vardır. Belirgin bir uyarana ya da antijene karşı başlayan olaylardır.

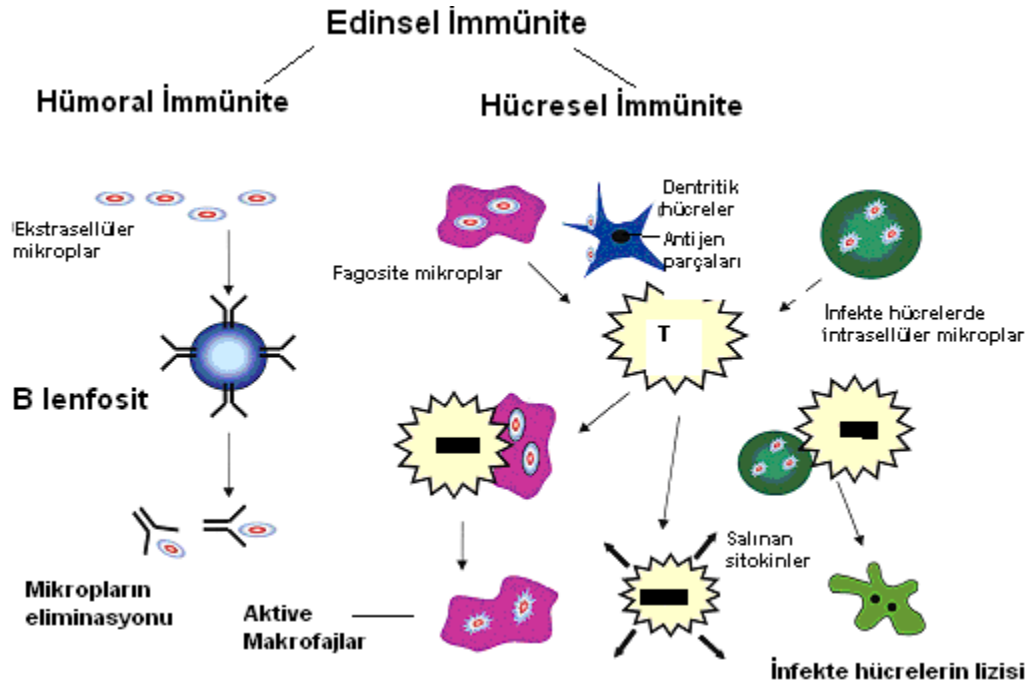
Edinsel immün yanıt farklı pek çok antijene özgül olup aynı antijenle tekrar karşılaşma halinde 'immünolojik hafıza' özelliği sayesinde şiddetini artırır¹³⁻¹⁵. İmmün sistemin farklı bileşenlerinin aracılık ettiği ve farklı mikroorganizma tiplerini ortadan kaldırmak üzere rol oynayan iki çeşit edinsel immün yanıt vardır¹³⁻¹⁵. Hem hümmoral hem de hüccresel immünite adını alan bu oluşumdaki merkezi olay, T hücrelerinin aktivasyonu ve klonal çoğalmasıdır¹⁶.

2.3.2.1 Hümmoral immünite

Plazma hücreleri tarafından sentez edilen glikoprotein yapısındaki immünglobulinler ile gerçekleşen immün yanıtıdır. Ig'ler antikor olarak da adlandırılmaktadır. Antikorlar mikrobik antijenleri tanırlar, yabancı antijenlerin enfeksiyon oluşturma özelliğini nötralize ederler ve ortadan kaldırılmak üzere çeşitli efektör mekanizmalara yönlendirirler. Hümmoral immünite hücre dışı antijenler ve bunların toksinlerine karşı geliştirilen ilk savunma mekanizmasıdır. Antikorlar bu mikroplara bağlanarak, pek çok farklı efektör mekanizmayı harekete geçirebilecek özelliktedir¹³.

2.3.2.2. Hüccresel immünite

T lenfositlerin aracılık ettiği immün yanıtıdır. Virüsler ve bazı bakteriler gibi hücre içi yabancı antijenler, fagositler ve diğer konak hücrelerin içerisinde yaşarlar. Bu sebeple dolasımdaki antikorların bu mikroorganizmalara ulaşması imkansızdır. Bu tip enfeksiyonlara karşı savunmada T lenfositler ya fagositlere edilmiş mikroorganizmaları öldürmek üzere makrofajları aktive eder ya da sitotoksik T lenfositler enfekte hücreyi doğrudan öldürür (şekil 2)¹³.



Sekil 2: Edinsel immün yanıt elemanları

Edinsel immüntenin temel hücreleri lenfositler (T,B ve NK), ASH'ler ve efektör hücrelerdir. Lenfositler yabancı antijenleri özgül olarak tanıyan ve yanıt veren hücrelerdir. Antijenleri tanıma, şekilleri ve işlevlerindeki farklılıklar lenfositlerin alt gruplarını tanımlar.

2.3.2.2.1. B lenfositler

Kanda dolayan lenfositlerin % 20 – 30 kadarını oluştururlar. B lenfositleri, kemik iliğinde hematopoietik kök hücrelerden gelişimlerine başlar ve memelilerde (insanda) burada olgunlaşmalarını tamamlarlar. Hümorale immüntenin sorumlu hücrelerdir. Kemik iliğinden yapılarak dolaşıma çıkan B hücreler olgunlaştıkça antikor yapacakları antijene göre değişir ve böylece özel bir antikor üretimi için programlanmış olurlar.

B hücreleri yüzeylerinde reseptör olarak glikoprotein yapısındaki Ig moleküllerini taşırlar. B lenfositlerinin yüzeyinde IgM, IgD ve IgG'nin Fc kısmına karşı reseptörler vardır. Yüzeylerinde Ig moleküllerini taşıyan B hücreleri, antijenik bir uyarı aldıkları zaman, aktive T hücreleri ve makrofajlardan salınan çoğalma ve farklılaşma faktörlerinin etkisi altında 12 saat içinde çoğalırlar ve plazma hücrelerine dönüşerek antikor salgırlar^{17, 18}.

2.3.2.2.2. T lenfositler

Kanda dolayan lenfositlerin % 70 – 80 kadarını oluştururlar. T lenfositleri, kemik iliğinde hematopoietik kök hücrelerden meydana gelmekte ve timosit hücreleri olarak kemik iliğinden timusa göç edip burada olgunlaşmaktadırlar^{19, 20}. Olgunlaşmaları sırasında farklılaşma geçirerek, antijenleri tanımları için gerekli olan glikoprotein yapıda yüzey reseptörlerini (cluster of differentiation– CD) kazanırlar^{18, 19}.

T lenfositleri yüzeyinde bulunan T hücre reseptör kompleksi, iki farklı yapıdan oluşur. Bunlar; THR (T hücre reseptör) ve CD3'tür. THR 100 kD ağırlığında olup, Ig gibi, değişken (V) ve sabit (C) domainlerden oluşmuş, heterodimer yapıda bir çift polipeptid zincirden meydana gelmiştir. % 95'i $\alpha\beta$, % 5'i $\gamma\delta$ heterodimeridir. THR, antijenleri özgül olarak tanıyabilmektedir. CD3 ise her biri 21-26 kD ağırlığındaki 3 membran proteininden oluşmuştur. CD3 kompleksi $\gamma, \epsilon, \delta, \zeta, \eta$ zincirlerin dimer oluşturması ile meydana gelir. η zinciri ile ζ zinciri aynı genden orijin alır. RNA splicing'deki farklılıktan dolayı karboksil terminal uçlarında farklılık vardır. ζ ve η diğerlerinden farklı olarak kısa (9 aa.) external bölge, transmembran bölge ve uzun bir internal kuyruğa sahiptir. Internal kuyruk, η 'da 113 aa., ζ 'da ise 155 aa. dir. CD3'ün transmembran bölgesindeki aspartik asit moleküle (-) yük kazandırır. Bu özellikle, CD3'ün TCR'nin transmembran bölgesinde (+) yüklü olan 1 ya da 2 aa. ile etkileşimini sağlar. CD3'ün sitoplazmik kuyrukları, immünreseptör tirozin baz aktivasyon motif (ITAM) adı verilen bir motif içerir. Bunların sinyal iletilmesinde önemli rolleri vardır. Tirozin kinazlar ile etkileşmektedirler. CD3 molekülünün antijenik sinyali, internal kuyruk aracılığı ile hücre içine ilettiği kabul edilmektedir¹⁹.

T lenfositler ise antikor üretmezler, reseptörleri antikorlardan farklı olarak membrana bağlıdır ve hücre içi mikropların antijenlerini tanıyıp ortadan kaldırmakla görevlidirler. T lenfositlerin antijen özgüllüğü sınırlıdır, bu sebeple yalnızca büyük doku uygunluk kompleksi (Major Histocompatibility Complex-MHC) dahilindeki genlerde kodlanan konak proteinlerine bağlı olan ve diğer hücrelerin yüzeyinde sunulan peptit antijenleri tanır. Sonuç olarak, T hücreleri çözünür antijenleri değil de hücre yüzeyi ile bağlantılı antijenleri tanır¹⁷. T lenfositler işlevsel olarak farklı alt gruplardan oluşurlar. En iyi tanımlanmış olanlar CD4+ [(yardımcı T lenfositler (T hepler-Th)] ve CD8+ [(sitotoksik T lenfositler (sTL)]'dir. Antijenik uyarıyı takiben Th hücreleri sitokin salgılar. Bu sitokinler, T lenfositlere ek olarak B hücreleri, makrofajlar ve diğer lökositlerin de çoğalması ve farklılaşmasını tetiklerler. sTL'ler virüslerle enfekte edilmiş olan hücreler ya da diğer hücre içi mikroplar gibi yabancı antijenleri üreten hücreleri öldürürler. Düzenleyici T hücreleri (T regülatör-Treg) olarak adlandırılan bazı T hücrelerinin işlevi temelde immün yanıtları baskılamaktır. Bu T hücrelerinin oluşumu ve meydana gelisi tam olarak anlaşılammıştır.

B ve T lenfositler oldukça farklı ve spesifik antijen reseptörleri ekspres ederler ve edinsel immün yanıtların özgüllüğü ve hafızada tutulmasından sorumludurlar.^{17, 21}. Genel olarak, bir antijene karşı immün yanıtın oluşması, onun T lenfositler tarafından tanınmasıyla başlar. Edinsel bağışıklığın başlaması ve gelişmesi için antijenlerin yakalanması ve özel

lenfositlere gösterilmesi gereklidir. Antijenler dinlenme halindeki Th lenfositine; monosit, makrofaj, dentritik hücreler (DH), glia hücreleri, derinin langerhans hücreleri gibi ASH'ler tarafından sunulurlar. Mononükleer fagositler ve foliküler dendritik hücreler (FDH) de ASH özelliğine sahip hücrelerdir. B hücreleri de özel şartlarda T hücrelerine antijen sunarlar. Bu hücreler dış ortamdaki hücre içine giren mikrobik ajanları yakalar ve immün yanıtları başlatmak üzere bu antijenleri naif T hücrelerine sunar¹⁷. Lenfositlerin antijenle aktivasyonu efektör hücreler olarak adlandırılan hücrelerin katılımıyla antijenin ortadan kaldırılmasını sağlar. Aktive olmuş T lenfositler, mononükleer fagositler ve diğer lökositler, immün yanıtların farklı basamaklarında efektör hücreler olarak görev alırlar^{17, 22}.

Hem B hem de T lenfositler, kemik iliğinde ortak bir öncüden köken alırlar. B hücre gelişimi kemik iliğinde devam ederken, T hücre öncülleri timusa göç eder ve olgunlaşır. Olgunlaşmadan sonra, B ve T hücreleri kemik iliği ve timusu terk edip dolaşıma katılır ve periferik lenfoid organlara yerleşirler^{17, 23}. İmmün sistem dokuları T ve B lenfositlerin olgunlaştığı ve antijene yanıt verebilecek hale geldiği kemik iliği ve timusdan oluşan primer lenfoid organlar (üretken, merkezi lenfoid organlar) ile naif lenfositlerin antijenle karşılaştığı lenf nodu ve dalak gibi periferik lenfoid organlardan (sekonder lenfoid organlar) oluşur²⁴. B ve T hücre olgunlaşması, antijen reseptör gen segmentlerinin somatik rekombinasyonunu ve B hücre öncülerinde Ig moleküllerinin, T hücre öncülerinde ise THR moleküllerinin ekspresyonunu içerir. B ve T hücrelerinin antijen reseptörleri sınırlı sayıdaki gen segmentinin somatik rekombinasyonu ile oluşan genler tarafından kodlanır¹⁷.

B ve T lenfositler, lenfosit soyunu oluşturmak üzere programlanmış, kemik iliği kökenli ortak bir atadan gelişirler. B hücre olgunlaşması kemik iliğinde ilerlerken, erken T hücre öncülleri timusa göç ederek olgunlaşmalarını burada tamamlarlar. Olgunlaşan lenfositler özgüllüklerini korumak için olgunlaşmalarının farklı aşamalarında seçilirler. Seçim, antijen reseptörünün ekspresyonu ve reseptörün neyi tanıdığına bağlıdır. Antijen reseptörünü taşımakta başarısız olan öncül lenfositler apoptoz ile ölür. Olgunlaşmamış T lenfositleri kendi MHC moleküllerini tanımak üzere seçilir; bu süreç pozitif seçim olarak adlandırılır. Olgunlaştıktan sonra bu T hücreleri aktive olmak için aynı MHC molekülünü tanımaya ihtiyaç duyarlar. Pozitif seçim, gelişen lenfositlerdeki antijen reseptörünün timustaki MHC moleküllerini tanınması ve doğru (kendi MHC'si ile sınırlı) antijen reseptörleri ile olgunlaşma sürecini tamamlayacağından emin olarak yaşamının devamı ve çoğalması için gereken sinyalleri iletmesine dayanır. Olgunlaşmamış T ve B lenfositleri, sırasıyla kemik iliği ve timusta sunulan kendi antijenlerini yüksek afiniteyle tanımlarıyla da seçilirler. Bu süreç negatif seçim olarak adlandırılır. Negatif seçim ile üretken lenfoid organlar dahil tüm vücutta

bulunan, kendi antijenlerine karşı reaksiyon gösterebilen potansiyel olarak tehlikeli lenfositler yok edilebilir (sekil 2.3.4)²⁵. Edinsel immün yanıtın farklı evreleri vardır²⁵;

- 1) Antijenle karşılaşma ve lenfositler tarafından tanınma
- 2) Lenfosit aktivasyonu
- 3) Saldırı
- 4) Homeostaz-immün yanıtın azalması

1) Antijenin tanınması

Her birey klonal kökenli çok sayıda lenfositte sahiptir. Her bir klon tek bir öncüden oluşur ve farklı bir antijenik determinantı tanıma ve yanıt verme kapasitesindedir. Bir antijen vücuda girdiğinde daha önceden var olan özgül bir klonu seçer ve onu aktive eder. Bu kavrama klonal seleksiyon hipotezi denir.

2) Lenfositlerin aktivasyonu

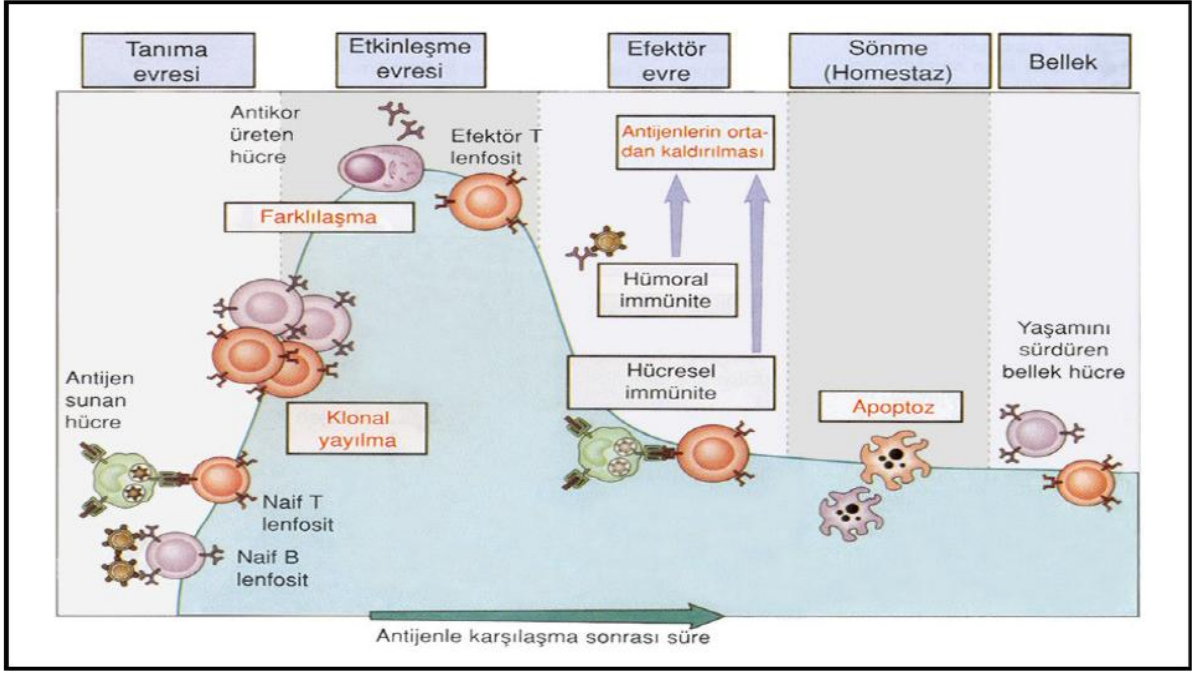
Lenfositlerin aktivasyonu iki sinyale ihtiyaç duyar. İlk sinyal antijenin kendisidir. Bu sinyal immün yanıtın özgüllüğünün göstergesidir. İkinci sinyal ise hasarlı dokular ya da mikroplara karşı oluşturulmuş olan doğal immün yanıtın bileşenleridir. Bu ikinci sinyal, immün reaksiyonların yalnızca gerektiği zaman meydana geldiğini ve öz antijenler de dahil olmak üzere zararsız moleküllere karşı gelişmediğinin garantisidir. Lenfositlerin antijenlere ve ikinci sinyallere yanıtları sonucunda yeni proteinlerin sentezi, hücresel proliferasyon ve efektör ile hafıza hücrelerine farklılaşma gerçekleşir²⁵.

3) Antijenlerin ortadan kaldırılması

Edinsel bağışıklığın bu efektör fazı, doğal bağışıklıkta da görev alan kompleman sistemi ve fagositler de dahil olmak üzere farklı savunma mekanizmalarına ihtiyaç duyar. Bu mekanizmalar, yanıtı oluşturan mikropları ve antijenleri nötralize eder ve ortadan kaldırır.

4) Homeostaz-immün yanıtın azalması

İmmün yanıtın sonunda immün sistem dinlenme haline geri döner. Antijenle uyarılmış lenfositlerin büyük bir kısmı apoptoz ile ortadan kaldırılır. Antijenle aktive olmuş T ve B lenfositlerin bazıları dinlenme evresinde uzun süre yaşayabilen hafıza hücrelerine farklılaşırlar. Bu hafıza hücreleri antijenle bir daha karşılaştığında daha hızlı ve etkin bir immün yanıt oluşturmak için gereklidir (sekil 3)²⁵.



Sekil 3: Edinsel immün yanıtın evreleri

2.3.2.2.3. NK hücreler

Üçüncü bir lenfosit grubu ise NK hücreleri olup, bu hücreler virüsler ve diğer hücre içi mikroplara karşı immün yanıtta katılırlar¹⁷.

2.4. Alloimmün Yanıt

Alloimmün yanıtın merkezinde T lenfositleri vardır. ASH'ler üzerinde sunulan verici antijenleriyle (alloantijenler) aktivasyonu takiben, allospesifik T lenfositleri çoğalır ve efektör hücrelere farklılaşır veya allogreft üzerindeki hasarı ortadan kaldırmaya çalışan diğer hücrelere yardım eder¹⁷. İnsanda alloimmün yanıtın başlamasından sorumlu öz olmayan en önemli antijenler HLA olarak bilinen MHC proteinleri ile gerçekleşir. Hücre yüzeyinde bulunan MHC molekülleri yabancı antijenleri bağlayarak immün sistemin efektör hücrelerine sunar ve immün cevabın başlamasında önemli rol oynar^{26,27}.

MHC, çeşitli hücrelerin yüzeyinde eksprese olan proteinleri kodlayan gen grubunu içerir. Yüksek oranda polimorfik olan bu bölgedeki genler tarafından kodlanan proteinlerin bazıları greft reddinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle nakil antijenleri olarak da adlandırılırlar^{28,29}. MHC gen bölgesi ürünleri olan ilk doku antijenleri lökositlerin yüzeyinde tespit edildiğinden HLA olarak tanımlanmışlardır. Daha sonra yapılan çalışmalarda bu antijenlerin sadece lökositlerde değil, doku hücrelerinde de bulunduğu anlaşılmıştır^{28,30,31}.

1930'lu yılların ortalarında R.A. Gorer ve Snell yabancı dokunun reddinde MHC antijenlerinin rol oynadığını belirlemişlerdir ³² MHC molekülleri her bir bireyde es-baskın (kodominant) olarak eksprese edilir ve MHC kompleksinde üç grup gen bölgesi (Sınıf I MHC, Sınıf II MHC, Sınıf III MHC) tanımlanmıştır (şekil 2.4.1)^{30,33}.

2.4.1. MHC sınıf I molekülleri

MHC sınıf I molekülleri, bütün çekirdekli hücrelerde bulunmaktadır. Bu bölge HLA-A, B, C, E, F, G, H, J ve X lokuslarını içermektedir. HLA-A, B, C lokusları klasik sınıf I lokusu olarak polimorfik ve fonksiyoneldir. HLA E, F, G, H, J ve X lokusları ise klasik olmayan lokuslar olarak bilinirler. Bu lokuslar yalancı gen olup herhangi bir protein ürünü kodlamazlar ³². MHC sınıf I molekülleri birbirine kovalent olmayan bir şekilde bağlanmış, amino ucu hücre dışında bir ağır zincir ve kovalent olmayarak bağlı β 2 mikroglobulinden oluşan iki ayrı polipeptid zincir içermektedir. Bunlardan polipeptid zinciri 44 kD ağırlığında ve 338 amino asit (aa) uzunluğunda birbirine disülfid bağlar ile bağlı üç ilmekten oluşur. N terminal uç ile başlayan molekül, ekstrasellüler hidrofilik bölge (1-281 residue), transmembran hidrofobik bölge (282-306 residue) ve intrasellüler hidrofilik bölge (307-338 residue) olmak üzere üç bölüme ayrılır. Ağır zincirin ekstrasellüler bölgesinde bulunan moleküllerden α ₁ ve α ₂ membranın distalinde yer alır ve her ikisi birden molekülün peptid bağlama bölgesini oluşturur. Bu bölgeler 1. ve 2. eksonlarda kodlanır ve değişkenliği belirler. Membran proksimalinde yer alan α ₃ ise T hücresi üzerinde bulunan CD8 molekülü ile etkileşme bölgesini taşır ³³.

15. kromozomda MHC içerisinde ağır zincire ek olarak bir gen tarafından kodlanan β 2-mikroglobulin, 12 kDa'lık bir alt birimdir. Polimorfik olmayan β 2-mikroglobulin membrana tutunmadan MHC sınıf I ağır zincirleri ile ilişkilidir. MHC sınıf I moleküllerine bağlanan peptidlerin 8-9 aminoasitten daha uzun olmadığı ve bunların eksojen peptidler olduğu gösterilmiştir. β 2 - mikroglobulin ağır zincir- antijenik peptid ilişkisi için gereklidir. Bu molekül ağır zincir bağlantısını stabilize eder (şekil 2.4.2) ^{33,34}.

2.4.2. MHC sınıf II molekülleri

MHC sınıf II molekülleri, özellikle B lenfositlerde, makrofajlarda, DH'lerde, endotel hücrelerde ve aktive T hücrelerinde bulunur. Makrofaj ve lenfositlerin etkileşiminde rol oynarlar ³⁰. HLA-DM, DN, DO, DP, DQ ve DR olmak üzere altı farklı lokusdan oluşmuştur. DM, DN, DO lokusları yalancı gen olup herhangi bir protein ürünü kodlamazlar. Heterodimer yapısında tip I integral membran proteinleridir. MHC sınıf II molekülleri de birbirine kovalent olmayan bir şekilde bağlanmış iki polipeptid (α ve β) zincir içerir. α zinciri 32-24 kD ve

β zinciri de 29- 32 kD ağırlığındadır. MHC sınıf II moleküller α ve β primer aa dizisine ve kristal yapısına göre dört bölgeye ayrılmaktadır.

- a) Amino terminal ekstrasellüler peptid bağlayan bölge
- b) Ekstrasellüler Ig benzeri bölge
- c) Transmembran bölge
- d) Sitoplazmik bölge

Genetik düzeninde α ve β zincirinin 2. eksonu ($\alpha 1$ ve $\beta 1$) işlevsel olarak peptid bağlama bölgesine uyan değişken bölgeyi kodlar. Bu molekülün değişken bölgesini iki ayrı zincir birlikte oluşturur. Her iki molekülde ekstrasellüler hidrofilik bölge, transmembran hidrofobik bölge ve intrasellüler hidrofilik bölge içerir. Hem α hem de β zincirinin transmembran bölgesinin bulunması bu molekülün stabilizasyonunu artırmaktadır³². Sınıf II molekülünün ayrılma bölgesi, bir CD4+ TH hücrelerine tanıtılmaya hazır peptitleri bağlayabilir. Sınıf II molekülünün ayrılma bölgesi açık uçludur ve 11 aminoasitten daha uzun peptitleri bağlayabilir. MHC sınıf II bölgesindeki taşıyıcı proteinler olan (adaptör protein-antijen sunulumu ile ilgili protein-TAP) TAP1, TAP2, LMP2 ve LMP gibi diğer genler HLA molekülünün işlenmesinde ve sunumunda önemli rol oynar^{32,35} (şekil 2.4.3).

2.4.3. MHC sınıf III molekülleri

MHC sınıf III genleri arasında birkaç kompleman geni (C2, C4a, C4b ve Faktör B), Tümör Nekrozis Faktör üyeleri (TNF- α , TNF- β , LTA, LTB) ve ısı şok proteinlerini kodlayan genler bulunmaktadır. Bu bölge MHC sınıf I ve MHC sınıf II bölgelerinin arasındadır^{32,36}.

MHC genleri, Mendelyan geçişle tanınırlar ve her bir lokusta biri anneden, biri babadan gelen genler bulunur. Çok nadiren çapraz değişimle (cross over), farklı genotip görülebilir. Human lökosit antijenlerinin (HLA) uyumsuzluğunun oranı ile nakledilen organ sağkalımı arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmalar, en önemlilerinin DR ve B olduğunu, A uyumunun ise daha az öneme sahip olduğunu göstermiştir. HLA'nın uyumsuzluk oranı karşılaştırılırken A, B, DR lokuslarında; biri anne, diğeri babadan gelen toplam altı antijenin fenotipi değerlendirilir. Vericinin alıcıdan farklı olan HLA sayısı, uyumsuzluk oranı olarak ifade edilir. Bazen bu lokuslarda tek bir fenotip belirlenir, bu durum laboratuvarında antijenin belirlenememesi veya daha sıklıkla anne ve babadan aynı antijenik yapının geçişi ile olur³⁷.

2.4.4. Doku Tiplendirmesi

Serolojik olarak doku gruplarının tespitinde, çoklu doğum yapmış, bu nedenle HLA ne karşı antikor gelişmiş, kadınlardan elde edilen serumla, gelişen reaksiyona göre tiplendirme

yapılır. Ancak son yıllarda deoksiribonükleik asit (DNA) temelli testler geliştirilmiştir. DNA tiplendirilmesinde güncel yöntemler: polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), ardışık özgül oligonükleotid problemleri (SSOPs), ardışık özgül primerler (SSP) ve ardışık temelli tiplendirme (SST) dir. DNA temelli tiplendirme yöntemleri, serolojik yöntemlere göre doğruluk, tekrar edebilme, canlı lenfosit gerektirmeme gibi avantajlar taşır.

Dolaşımda anti HLA antikorları bulunması durumunda, nakledilen organın erken yada hızlı reddedilme ihtimali vardır. Bu antikorlar gebelik, kan veya trombosit nakli, daha önce organ nakli yapılması durumunda ve viral/bakteriyel enfeksiyonlar sonucu gelişebilir ³⁷.

Organ nakli bekleyen hastalar, düzenli aralıklarla antilenfosit antikorları açısından taranmalıdırlar. Bu antikorlar sıklıkla, alıcı serumunun rastgele kan vericilerinden alınan lenfositlere, kompleman bağımlı sitotoksikite (CDC) testinde verdikleri reaksiyona göre değerlendirilir ve pozitif reaksiyon oranları panel reaktif antikor (PRA) olarak değerlendirilir. Hastada PRA varlığının iki önemli sonucu; çapraz uyum değerlendirme testinde pozitif sonuç alma olasılığının ve nakledilen organın reddedilme olasılığının daha fazla oluşudur ³⁸.

2.4.5. Alloantijene Yanıt Yolakları

2.4.5.1. Antijen Sunumu

T hücrelerinin olgunlaşması sırasında, kişide bulunan antijenlere yanıt veren T hücreleri yıkılırken (negatif seçim), yabancı proteinlere yanıt veren bir kısım ise gelişir (pozitif seçim). Organ reddinde sorumlu mekanizma, kendinden olmayan bu antijenleri tanıyan T hücrelerinin antijen sunum yolaklarını harekete geçirmesidir. Alloantijenlerin tanınması, doğrudan ve dolaylı antijen sunumu olmak üzere iki farklı şekilde gelişir. Antijenlerin doğrudan sunumu; nakledilen organda bulunan antijen sunan hücrelerin, verici alloantijenlerini (MHC molekülleri) sunarak, alıcı T hücrelerini harekete geçirmesine dayanır. Dolaylı antijen sunumunda ise: alıcının T hücreleri, vericinin MHC moleküllerine kendi ASH leri yoluyla sunulması sonucu yanıt verir. Akut organ reddinde daha çok doğrudan yolun, kronik organ reddinde ise dolaylı yolun sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Nakledilen organdaki verici lökositleri, alıcıya yolcu lökositlerle geçer. Bu lökositler, lenfoid doku ve organlar ve diğer organlarda parankimde bulunur. Bu hücrelerin en önemlisi fazla miktarda MHC molekülleri içeren dendritik hücreler olup, güçlü ASH özellikleri vardır. Yolcu lökositlerin, hem doğrudan hem de dolaylı alloimmün cevabı başlatabileceği

düşünülmektedir. İskeminin de alloimmün cevabın başlamasında rol oynadığı düşünülmektedir³⁹.

2.4.5.2.T Lenfosit Aktivasyonu

T hücrelerince yabancı antijenin tanımlanması, immün cevabı başlatan temel olaydır. Antijenler için T hücre reseptörü (THR), T hücre yüzeyindeki CD3 kompleksiyle ilişkilidir ve sinyallerin T hücresi içine geçmesinde önemli rol oynar. THR üne antijenlerin tutunması, THR ilişkili proteinler ve çeşitli uyarıcı proteinlerin fosforilasyonuna neden olur. CD4 taşıyan T hücreleri, yardımcı olarak adlandırılır ve doğrudan MHC sınıf II moleküllerine bağlanır. CD8 taşıyan T hücreleri, sitolitik alt grup olarak sınıflandırılır ve doğrudan MHC sınıf I moleküllerine bağlanır. Yardımcı T lenfositlerinin allogreft tanınmasının başlamasında rol aldığı ve daha sonraki immün cevabı düzenlediği ve artırdığı düşünülmektedir.

Aktivasyon halinde T hücreleri, immün yanıtı düzenleyen çeşitli sitokinleri üretir. Tip I yardımcı T hücreleri, interlökin-2 (IL-2), interferon γ , IL-12, tümör nekrozis faktör (TNF) salgılar. Bu sitokinler, gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarını, hücre yıkıcı aktiviteyi uyarmasının yanı sıra opsonize edici ve kompleman bağlayan IgG tipinde antikorlarında üretimini uyarır. Tip 2 yardımcı hücreler: IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 ü içeren eozinofilleri aktive ederek, IgE antikorların üretimini uyarır. Son yıllarda Tip I cevabın reaksiyona, Tip 2 cevabın immünolojik toleransa neden olduğu öne sürülmüştür; ancak yapılan çalışmalar Tip 2 cevabın tümünden tolerijenik olmadığını, organ reddinde işlevi olduğunu destekler niteliktedir³⁹.

2.4.5.3.T Hücre Birlikte Uyarıcı Yolakları

T hücrelerinin ASH lerle etkileşimiyle aktivasyonu için, diğer çeşitli moleküller de görev alır. T hücre aktivasyonunda birinci sinyal THR yoluyla, ikinci sinyal aksesuar moleküller yoluyla olur. Bu aksesuar moleküllerin birincil önemi, T hücre-ASH arasındaki birleştirici gücü artırması; ikinci görevi, T hücre aktivasyonunda THR ünün başlattığı sinyallerle ortak çalışmaktır. İkincil sinyallerden en güçlüsü, T hücre çoğalma ve farklılaşmasını sağlayan B7/CD28 molekülleridir. ASH lerde CD28 için B7-1 (CD80) ve B7-2 (CD86) olmak üzere iki ligand bulunur. Her iki molekülün CD28 için ifadesi ve kinetikleri farklıdır ve ayrı görevleri vardır. T hücrelerini, sitotoksik T lenfosit antijen CTLA-4 e bağlanarak düzenler. İmmün cevapta kritik rol oynayan diğer moleküller ASH lerdeki CD40

ve T hücrelerindeki ligandır (CD154, CD40L). CD40 bağlanması T hücrelerinin, dendritik hücreler, monositler ve B7 moleküllerinin artışına neden olur.

B lenfositler ise, özellikle allojenik MHC molekülleriyle daha önce duyarlaşmış ve antikor gelişmiş kişilerde, nakilden itibaren 24 saat içinde oluşan organ reddinde yer alır. Günümüzde çok ani organ reddi, nakil öncesi antikorları tespit etmedeki gelişmeler nedeniyle nadiren görülmektedir. Ancak bazı organ reddi ataklarında humöral bileşen vardır ve bu durum biyopside kompleman protein C4d varlığıyla anlaşılır. B hücreleri, allo cevabın başlamasında T hücrelerinden daha az önemlidir, ancak nakledilen organın yıkımındaki dönemde etkilidir ve kronik rejeksiyonda önemli rol oynayabilirler³⁹.

2.5.Allogreft Rejeksiyon Tipleri

Günümüzde, immünsüpresif tedavide büyük başarılar elde edilmesine karşın, rejeksiyon halen büyük sorun olarak görülmektedir. Rejeksiyon, greft yetmezliğinin en önemli sebebidir. Grefta karşı immün sistemin cevabı 3 safhaya ayrılır: yabancı antijenlerin tanınması, antijene karşı spesifik lenfositlerin aktivasyonu ve greft rejeksiyon evresidir^{22, 39-41}. Genel olarak rejeksiyonun hiperakut, akut ve kronik olmak üzere 3 temel şekli gözlenir. Hepsi birbirinden farklı olmakla birlikte, akut ve kronik rejeksiyon aynı zamanda olabilir⁴². Rejeksiyon tipleri ve immünolojik mekanizmalar Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Rejeksiyon tipleri

Rejeksiyon Tipi	Meydana geliş süresi	Nedeni	Antikor aracılı	Hücre aracılı
Hiperakut	Dakikalar-saatler	Önceden oluşmuş Antikorlar	+++	-
Akselere	Günler	Sensitize T hücrelerinin yeniden aktivasyonu	++	+
Akut hücresel	Günler-haftalar	T hücrelerinin primer aktivasyonu	+	+++
Akut vasküler			+++	+
Kronik	Aylar-yıllar	İmmünolojik olan ve olmayan faktörler	++	+

Nakledilmiş bir böbrekteki çeşitli yapısal lezyonların sınıflandırması ve evrelendirmesinde organize ve istikrarlı bir yaklaşım geliştirmek amacıyla, Kanada'nın Banff şehrinde düzenlenen bir dizi konferansı takiben geliştirilen Banff sınıflaması genel hatlarıyla aşağıdaki gibidir ^{42, 43}

1- Normal**2- Antikor aracılı değişiklikler**

- * Aktif rejeksiyona dair morfolojik bir kanıtın olmaması, C4d birikimi
- * Akut antikor aracılı rejeksiyon
- * Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon

3- Sınırdaki değişiklikler**4- T hücre aracılı rejeksiyon**

- * Akut T hücre aracılı rejeksiyon
- * Kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon

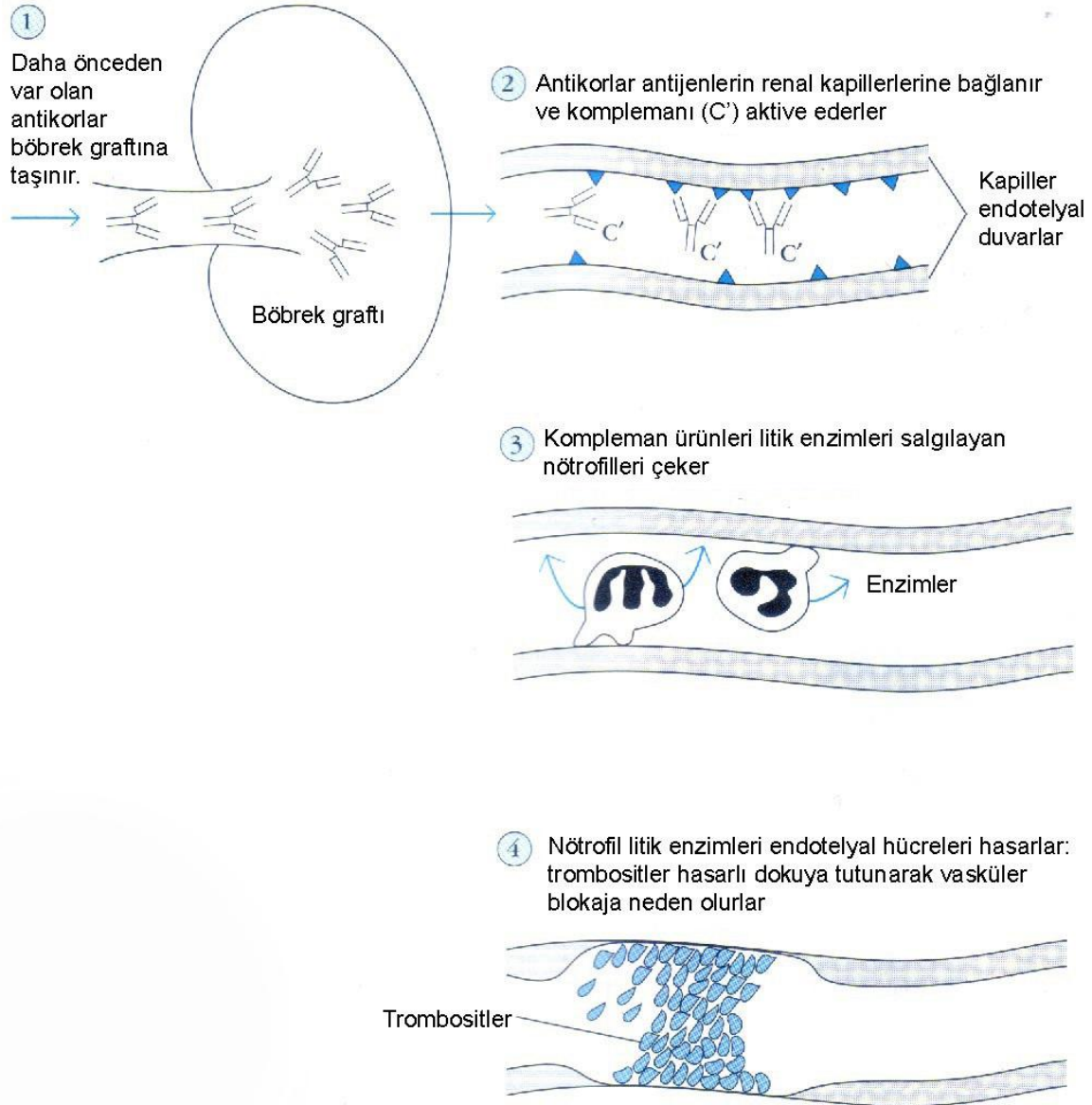
5- İnterstisyel fibrozis ve tübüler atrofi

6- Diğer

- * Kronik hipertansiyon
- * Kalsinörin inhibitör toksisitesi
- * Kronik obstrüksiyon
- * Bakteriyal pyelonefrit
- * Viral enfeksiyon

2.5.1.Hiperakut rejeksiyon

Hiperakut rejeksiyon, verici endotelial antijenlerine bağlanan, hastada daha önceden oluşmuş antikorlar aracılığı ile gerçekleşen bir olaydır. Hasta kan damarlarının greft damarlarına anastomozundan sonra dakikalar içerisinde oluşur. Hiperakut rejeksiyon da nakledilen doku damarlarında hızlı trombotik oklüzyon ve iskemik nekrozla karakterize bir tablodur ^{44, 45}. Hiperakut rejeksiyonun sebeplerinden birisi ABO uyumsuzluğudur. Hastanın dolaşım sisteminde mevcut olan verici ABO kan grubu ile uyumsuz hemaglutininler, endotelyumdaki glikolipid yapılara bağlanır. Allogreftlerin hiperakut rejeksiyonu olduğu zaman, genellikle yabancı MHC molekülleri gibi protein alloantijenlere karşı veya vasküler endotelial hücreler üzerinde daha az saptanan alloantijenlere karşı doğrudan IgG antikorları ile yönlendirilir. Böyle antikorlar genellikle daha önceki kan transfüzyonları, daha önceki nakiller ve çok sayıdaki gebeliklerle oluşabilir. Bu reaksiyonda, antikorun bağlanması komplemanı aktive eder. Antikor ve kompleman intravasküler trombozu ilerleten greft endotelyumunda bir takım değişiklikleri başlatır. Endotelial hücreler, trombosit adezyonunu ve agregasyonunu yönlendiren von Willebrand faktörün yüksek moleküler ağırlıklı formlarını salar (şekil 4) ⁴⁴.



Sekil 4: Hiperakut rejeksiyon

Endotelial hücreler normalde inhibe edici koagülasyon antitrombin III ile etkilenen hücre yüzey heparan sülfat proteoglikanlarını kaybeder. Kompleman aktivasyonu, aktive olan trombositlerle subendotelial temel membran proteinlerinin açılmasına ve endotelial hücrenin yaralanmasına sebep olur. Bu olaylar tromboz ve vasküler oklüzyona katkıda bulunur. Transplante edilen organ dönüşümsüz iskemik hasara uğrar. Böbrek nakillerinde, hiperakut rejeksiyon riski nakil öncesi yapılan cross match testi ile önemli ölçüde ortadan kaldırılabilir.

2.5.1.1. Akselere rejeksiyon

Eğer alloreaktif antikorların titresi düşükse, hiperakut rejeksiyon birkaç günün üzerinde yavaşça gelişebilir. Bu durum akselere rejeksiyon olarak isimlendirilir. Çünkü başlangıç tipik akut rejeksiyondan daha erkendir. Nakilden sonraki yirmi dört saat ile dördüncü gün arasında ortaya çıkmaktadır. Genellikle, önceki nakiller ve kan transfüzyonları, greft antijenlerine karşı

duyarlılık kazanmış hastalarda gelişmektedir ve bu olay immünolojik hafıza yanıtını düşündürür. Rejeksiyonun gelişimi hızlıdır ve hücrel ve antikor aracılığında gelişen hasarı gösterir. Greftteki hücrel infiltrasyon çok yoğun olmayabilir. Bu olayın immün baskılama olayları zor olabilir ve greft erkenden kaybedilebilir⁴⁴⁻⁴⁶.

2.5.2. Akut rejeksiyon

Genellikle naklin birinci haftasından sonra başlayan T hücreleri makrofajlar ve antikorlarla yönlendirilen vasküler bir olay ve parankimal bir yaralanmadır. Klinikte en sık saptanan rejeksiyon tipidir. Genellikle nakil sonrası 7. gün ve 90. günlerde oluşur. Genellikle akut rejeksiyonların % 75 kadarı erken dönemde ortaya çıkar. Sonraki dönemde çıkan akut rejeksiyonlar geç akut rejeksiyon olarak adlandırılır ve hem tedaviye olan yanıtları hem de prognoza olan etkisi daha kötüdür. İki farklı immünopatolojik mekanizma akut rejeksiyonu iki alt gruba ayırır^{46, 47}.

2.5.2.1. Hücre aracılı akut rejeksiyon

Akut rejeksiyonun en sık görülen türüdür. Serum kreatinin asemptomatik artışı, ateş, greft duyarlılığı, idrar miktarında azalma, tansiyonda yükselme gibi belirtilerle ortaya çıkar. Hücre aracılı akut rejeksiyonda histopatolojik olarak, intertisyumun mononükleer lenfositler ya da bazen eozinofiller ile infiltrasyonu, tubülitis deneni, tubüler epitelyum hücrelerindeki dejeneratif değişikliklere eşlik eden, tubül lümen ve duvarına yayılmış lenfosit ve monosit görüntüsü ile karakterizedir. Polinükleer lenfosit (PNL) infiltrasyonu görülmez⁴⁶. Akut hücrel rejeksiyon geçiren greftlerde mevcut olan hücrel infiltrasyonlar greft alloantijenleri için spesifik sTL'ler için belirgin olarak zenginleştirilir. sTL spesifik genleri kodlayan RNA'lar için hassas ters yönlü polimeraz zincir reaksiyonu çalışmalarıyla gösterildiği gibi renal greft biyopsilerinde sTL'lerin varlığı, klinik akut rejeksiyonun spesifik ve hassas bir göstergesidir. Hücre aracılı akut rejeksiyonların büyük kısmı yüksek doz steroid tedavisine cevap verir^{48 49}
50-52.

2.5.2.2. Antikor aracılı akut rejeksiyon (Akut hümoral rejeksiyon)

Rejeksiyonun seyrek görülen bir şeklidir. Antikor aracılı akut rejeksiyon, vericinin kan grubu ya da HLA antijenlerine karşı nakilden sonraki hafta ya da aylarda yeni oluşan antikorların yarattığı tablodur. Akut hümoral rejeksiyon, greft kan damarlarındaki bazı hücrelerde nekroz ile karakterize bir durumdur^{53, 54}. Klasik vasküler tip ve vasküler katılımın olmadığı tip olmak üzere iki tipi vardır:

a) Klasik vasküler tip

Yaygın olmayan bir rejeksiyon tipidir ve birincil olarak duvarda fibrinoid nekroz ile

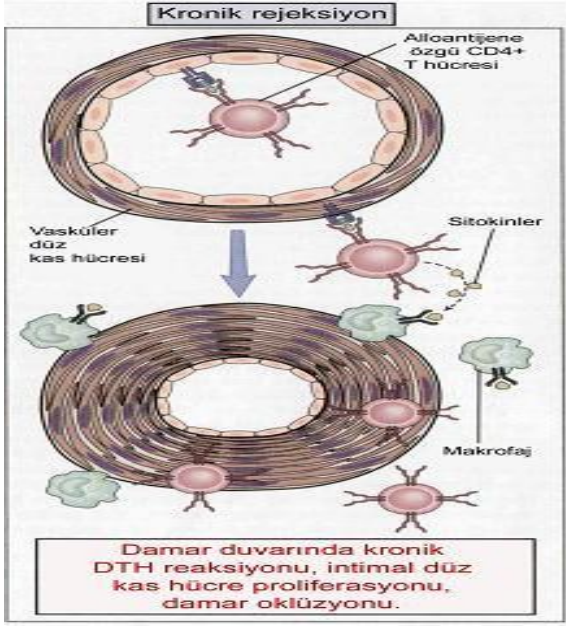
lenfosit, monosit ve nötrofil proliferasyonunu da içeren nekrotizan arteritle karakterizedir. Hiperakut rejeksiyon da antikor aracılıdır ancak başlangıçta inflamatuvar ya da fibrinoid bir bileşenin olmaması ile antikor-aracılı vasküler rejeksiyondan ayrılır^{53,55-57}.

b) Vasküler olmayan tip

Bu tip akut hümoral rejeksiyonun daha yaygın şeklidir. Histopatolojik olarak, peritübüler kapillerde kompleman 4 (C4)'ün bir yıkım ürünü olan C4d'nin birikimi ya da arteriyel fibrinoid nekroz görülür⁵⁵⁻⁵⁷. C4d, peritübüler kapiller endoteline veya bazal membran kollajenine kovalent olarak bağlanır ve hümoral rejeksiyonla ilişkili kompleman aktivasyonu için bir belirteçtir⁵⁸.

2.5.3.Kronik rejeksiyon (kronik allograft nefropatisi)

Kronik rejeksiyon, uzun dönemdeki greft fonksiyon bozuklukları için kullanılan genel bir tanımdır. Kronik allograft nefropatisi terimi kronik rejeksiyon yerine tercih edilen bir terimdir^{40, 41, 55, 59}. Kronik rejeksiyon, uzun dönemde oluşan normal organ yapısının kaybı ve fibrozis ile karakterizedir. Arterler, tübüller, interstisyum ve glomerüllerde kronik değişiklikler meydana gelir. Patogenezi karmaşıktır; tekrarlayan belirgin ya da gizli akut rejeksiyon epizodları (allojenik faktörler) ile böbrek vericisi ve hastasına bağlı immünolojik olmayan etmenler de bu sürece dahil olur. Kronik değişikliklerin çoğu immünolojik aracılı olan ya da olmayan kronik organ hasarının farklı şekillerinden kaynaklanabilir. İmmünolojik nedenler arasında HLA uyumu, geçirilmiş akut rejeksiyon atakları, PRA düzeyi, DSA varlığı, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu ve yetersiz immünsupresyon yer alır. İmmünolojik olmayan faktörler, nakil zamanındaki iskemik hasar, hipertansiyon, hiperlipidemi, proteinüri, ilaç toksisitesi, nefroskleroz, kısmi obstrüksiyon, reflü ve kronik enfeksiyon, hasta ve verici yaşı, ırk, cinsiyet, greftteki nefron sayısı sayılabilir^{40, 41, 55, 59, 60}. Histopatolojik olarak, interstisyel infiltrasyon ve fibrozis, tübüler atrofi, glomerüloskleroz, bazal membranda membranoproliferatif glomerülo nefrit (MPGN)'ye benzer çift kontur görünümü, damar duvarında kalınlaşma, lümen daralma gözlenir^{40, 41, 55}. Birçok durumda greft arteriyel okluzyonları intima düz kas hücrelerinin proliferasyonunun bir sonucu olarak oluşur. Bu olay 'greft arteriosklerozi' olarak isimlendirilir. Greft arteriosklerozi sıklıkla başarısız kalp ve böbrek nakillerinde görülür^{16,61}. Lezyonlar açıkça vasküler yaralanma bulgusu olmaksızın oluşur. Vasküler intimada düz kas hücre proliferasyonu organ parankimasının kronik gecikmiş tip hipersensitivite (delayed type hypersensitivity-DTH) reaksiyonunun özel bir formunu gösterebilir. Organ parankimasının ve kronik DTH reaksiyonları greft kan damar duvarındaki alloantijenlerle aktive olan lenfositlerin düz kas hücresi büyüme faktörleri salgılamak için makrofajları uyarmaktadır (şekil 5)^{17,62,63}.



Şekil 5: Kronik rejeksiyon

2.6. Böbrek Nakli Sonrası İmmünsüpresyon

Organ nakli sonrasında temel sorun nakledilen organın reddinin önlenmesidir. Tedavi düzenlemesi hemen nakil sonrası yoğun olarak başlayan indüksiyon tedavisi, nakilden sonra verilen idame tedavisi ve organ reddi geliştiğinde rejeksiyonu düzeltme tedavisi olarak üç gruba ayrılır. İmmün rejeksiyonun daha iyi anlaşılmasından sonra lenfosit aktivitesine sensitif modern immünsüpresifler geliştirilmiştir. İmmünsüpresyon özellikle erken posttransplant dönemde sık görülen rejeksiyonda önemlidir. Geç postoperatif dönemde greft adaptasyonu gelişir ve rejeksiyon oranları düşer. Rejeksiyon zaman içinde, proflaktik steroid düzenlemeleri ve kalsinörin dozu düşürülmesi ile azaltılmıştır^{64,65}.

Bütün immünsüpresif ajanların spesifik yan etkileri doz bağımlıdır. İmmünsüpresiflerin non spesifik yan etkileri, yüksek malignensi riski ve başta opportunistik olmak üzere enfeksiyonlardır. Günümüzde immünsüpresif rejimleri sinerjistik etki oluşturarak dozları düşürmek ve yan etkileri azaltmak üzere tasarlanmıştır⁶⁶.

Antijen tanınmasında ve rejeksiyon olayının oluşmasında kilit pozisyonunda bulunan T hücrelerinin antijeni fark etme ve çoğalma, farklılaşma ve T hücre klonlarının oluşumu ve antikor yapımı işlevinin baskı altına alınmasıdır^{67,68}.

İmmünsüpresif tedavide etki iki şekilde olmaktadır;

1-) Non spesifik

2-) Spesifik

1-) Non spesifik immünsüpresif tedavide, immün sistemin aktivasyonunu antijene bağlı olmaksızın durdurur. Bu yöntem spesifik olmayıp immün sistemin işlevini, kaskadın her evresinde baskılayıp bozduğu için hastaya enfeksiyonlara ve maligniteye karşı hassas hale getirmektedir. Günümüzde kullanılan non spesifik yöntemler doz ayarlanmalarıyla ve kombine edilerek selektivite oluşturacak tarzda uygulanır. Günümüzde en sık kullanılan nonspesifik immünsüpresif ilaçlar steroidler, anti lenfosit globulinlerdir.

2-) Spesifik immünsüpresif tedavide ise anti allograft cevabı, enfeksiyonlara duyarlılık artışını durduran tedavi protokolleri ile yapılan immün baskılamadır. Kullanılan spesifik ajanlar ise CsA, FK506, Sirolimus, everolimus, MMF, MFS'dir⁶⁹.

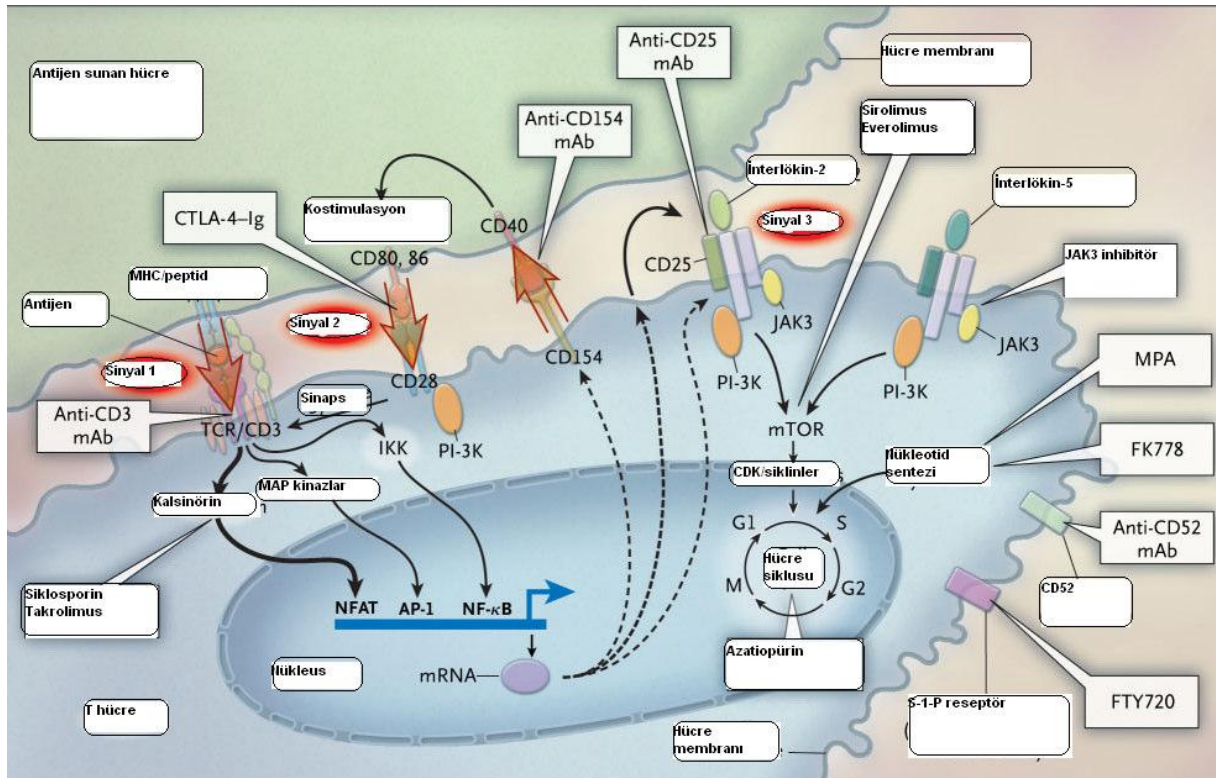
Bütün başarılı immünsüpresif protokollerin ortak hedefleri;

1- T hücre aktivasyonunu önlemek.

2- Sitokinlerin yapımına ya da sitokin-reseptör ilişkisiyle aktivasyon ve klonizasyona engel olmak.

3- Endotel hücre aktivasyonunu, antijen ekspresyonunu önlemektir.

T hücre aktivasyonu ve sonrasındaki hücresel proliferasyon için gerekli üç sinyalin bilinmesi ve klinikte kullanılan bu immünsüpresif ilaçların etkili oldukları sinyal yolları şekil 6'da gösterilmiştir⁶⁹.



Sekil 6: İmmünespresif ilaçların T hücre aktivasyon yoluğı üzerine etkileri

Sinyal 1: Antijene özgü sinyaldir. ASH'ler tarafından T hücre reseptörlerinin uyarılmasıyla oluşur ve CD3 (Cluster of differentiation-CD) kompleksi aracılığıyla iletilir. ATG, OKT3 ve CsA, FK506 gibi kalsinörin inhibitörleri sinyal 1'i hedefleyen ilaçlardır.

Sinyal 2: Antijene özgü olmayan, es-uyaran sinyaldir. ASH üzerindeki B7 molekülü ile T hücresi üzerindeki CD28'in birleşmesi ile oluşur. CTLA-4 Ig ve anti-CD154 bu sinyal üzerine etkili olabilecek umut verici iki ilaç olup, klinik kullanımları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Sinyal 3: Sinyal 3, tüm T hücre aktivasyon kaskadının hücre bölünmesine doğru ilerlemesine olanak sağlar. Eger THR ikinci uyarı olmaksızın tetiklenirse, hücre anerjik duruma geçmektedir ki bu kosulda hücre sadece inaktif değil fakat aynı zamanda daha sonraki tüm aktive edici sinyallere de yanıtız kalır. Sinyal 3'ü hedefleyen ilaçlar baziliksimab, daklizumab, sirolimus, MMF ve aza'dır⁶⁹. Klinikte immünespresif tedavi protokolleri aşğıdaki şekilde özetlenebilir.

- a) İndüksiyon tedavisi
- b) İdame tedavisi
- c) Anti-rejeksiyon tedavisi

a) İndüksiyon tedavisi

Nakil öncesi ve nakil sonrası erken dönemde akut rejeksiyonların en sık görüldüğü devre olarak ön görülüp profilaktik yoğun immünespresif ilaç yüklemesinin yapıldığı yöntemdir. Güçlü immün baskılamanın toksik yan etkileri olacağından indüksiyonun uzun süreli kullanılması mümkün değildir. İndüksiyon ilaç ve kombinasyonlarının seçimi, hastaların ve greftin durumuna göre yapılmaktadır^{67, 70}.

b) İdame tedavisi

Nakil sonrası erken ve geç dönemde kullanılır. Zamanla güçlü immün baskılamanın gereğı ortadan kalkacağından, ilaçların kan konsantrasyonlarının belirli doygunluğa ulaşacağı için sonrasında daha düşük dozlarla ilaç kombinasyonları kullanılarak idame tedavisi uygulanmaktadır. İdame tedavisi güçlü değildir, uzun dönemde sürekli kullanılacağından, rejeksiyonu önleyen ama az yan etki ve toksisite sağlayan bir yaklaşımdır⁷⁰.

c) Anti-rejeksiyon tedavisi

Rejeksiyon tedavisi de indüksiyon tedavisine benzerdir. Grefti kurtarmak amacıyla kısa

sürede yoğun immün baskılama uygulanmaktadır. Rejeksiyonun geri döndürülmesini takiben tekrar idame tedavisine ilaç dozları ayarlanması yapılarak geri dönülmektedir ⁷⁰. Tedavi protokolüne göre sınıflama aşağıda görülmektedir.

2.7. İmmünsüpresif ilaçlar

2.7.1. Kalsinörin inhibitörleri

Kalsinörin inhibitörleri solid organ (böbrek, karaciğer, kalp, akciğer) naklinde kullanılan immünsüpresif ilaçlardır. Kalsinörin inhibitörleri, böbrek naklinde immünsüpresif tedavinin temel taşı oluşturmaktadır. Bunların kullanıma girmesi ile akut hücresel rejeksiyon sıklığında azalma ve greft sağkalımın da iyileşmeler görülmüştür. İmmün yanıtı seçici olarak baskılamaktadır. Steroidlerden farklı olarak nötrofillerin fagositik fonksiyonlarını baskılamazlar. Aynı zaman da aza'da olduğu gibi kemik iliğini baskılayıcı etkileri yoktur ^{68, 71-73}. Kalsinörin inhibitörlerinin immün baskılama etkileri, kendilerine özgü sitoplazmik proteinleri ile bileşik oluşturmasına bağlıdır. Kalsinörin inhibisyonu, T hücre aktivasyonunu artıran kritik sitokin genlerinin ekspresyonunu bozmaktadır. Başarılı düzeyde kalsinörin inhibitörü temelli immünsüpresif tedavisi alan hastalar, konak savunmasında yeterli düzeyde immün yanıt islevlerini sürdürebilirler ⁶⁸. Bu grup için de CsA ve FK506 yer alır^{72, 73}. Kalsinörin inhibitörü ilaçların en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Doza bağlı olarak böbrek kan akımında ve filtrasyon hızında azalma ile geri dönüşümlü böbrek vazokonstriksiyona yol açar. Bu yüzden doza bağlı olarak kreatinin değerlerinde geçici bir yükselme görülür. Vazokonstriksiyon, hipertansiyon ve sodyum tutulumunu da artırır. Uzun dönem kalsinörin inhibitörü kullanımı sonrası yaygın olarak kronik interstisyel fibrozis görülebilir.

2.7.1.1.Siklosporin (CsA):

CsA "Tolypocladium inflatum" (gams) isimli mantardan elde edilen, 1200 kilodalton (kDa) ağırlığında ve bir tanesi özgün olmayan 11 aminoasitten oluşan lipofilik siklik bir polipeptiddir. Aminoasitlerinin çoğu hidrofobik olması nedeniyle sadece organik çözücüler ile lipidlerde çözünür⁷⁴. Pasif olarak difüzyonla hücre sitoplazması içine girmektedir ⁷⁵. CsA sitozolde bulunan molekül ağırlığı 15.000 kDa olan siklofilin olarak tanımlanan bazik bir proteine bağlanmaktadır. Siklofilin bir cis-trans peptidil prolil izomerazı olup immünofilin (immünsüpresif ilaçları bağlayan) ailesine aittir. Siklofilin ve CsA kompleksi immünsüpresif molekülü oluşturur. Bu kompleks Ca⁺⁺ ve kalmoduline bağlı bir fosfataz olan kalsinörine bağlanmaktadır. Kalsinörin interlökin-2 (IL-2) geninin çoğaltıcı bölgesinin aktivasyonunu sağlayan Ca⁺⁺'a bağlı sinyalin iletilmesinde rol oynar. NFAT(aktive olmuş T hücrelerinin

nükleer faktörü)'yı defosforile ederek NFAT'ın inaktif formundan fosfatları ayırır. Defosforilasyon gerçekleşince, NFAT T hücre büyüme faktörü IL-2 ve IL-2 reseptör içeriklerini kodlayan genleri de içeren birkaç genin promotör bölgesine bağlanarak aktivasyonun gerçekleştiği nükleus bölgesine göç eder. Böylece nükleusda IL-2 geninin transkripsiyonu engellenmiş olur. Buna bağlı olarak kalsinörinin inhibisyonu, T hücre aktivasyonu ile çoğalmasını sağlayacak olan pek çok sitokin [(IL-4, interferon-gama (IFN- γ) ve tümör nekrotizan faktör (TNF) ekspresyonunu ve CD40 ligand)] geninin, h-ras ve c myc gibi proto-onkogenlerin transkripsiyonunu da bozar. Ayrıca IL-2 ve sitotoksik T lenfosit oluşumunu inhibe eden tümör büyüme faktörü (TGF-)'nın ekspresyonunu artırmaktadır^{76,77}.

CsA oral alımını takiben gastrointestinal sistemden özellikle de ince bağırsaktan yavaş, kısmen ve değişkenlikler göstererek emilir. Yarı ömrü sekiz saat olan CsA'nın kandaki pik konsantrasyonuna 2-4 saatte ulaşmaktadır ve biyoyararlılık %30 civarındadır. Emilim sonrasında kanda primer olarak eritrosit, lökosit, plazma ve lipoproteinlere bağlanmaktadır. Yaklaşık 30 kadar metabolite dönüşen CsA'nın %90'ı safra yolu ve % 1'i değişmeden atılmaktadır. Metabolizması karaciğerde CYP (CYP3A4, CYP3A5) enzimleri tarafından olmaktadır. Emilimdeki farklılıklar, çeşitli ilaçlarla gösterdiği etkileşimler, nefrotoksisite gibi faktörler nedeniyle CsA dozunun tespiti son derece önemlidir. CsA'nın başlangıç dozu 8-10 mg/kg/gün'dür. Bu doz tedricen azaltılarak 6 ay içinde 3-5 mg/kg/gün civarına indirilir. CsA doz ayarlamalarında ve uygun dozun belirlenmesinde temel, CsA kan düzeyinin saptanmasıdır. Çünkü terapötik aralığı oldukça dardır. Nakil sonrası ilk üç ay için CsA kan düzeyleri 175-350 ng/ml idame tedavisinde ise 50-150 ng/ml arasında olmasına özen gösterilmelidir⁷⁰. CsA'nın çok ciddi yan etkileri vardır. En önemli yan etkisi yüksek konsantrasyonlarda nefrotoksisitedir. Diğer yan etkiler ise, malign tümör gelişim sıklığı, nörotoksisite, hepatoksisite, akne, diş eti hiperplazisi, ateş ve kıllanma sayılabilmektedir^{68,78}.

2.7.1.2. Takrolimus (FK506)

FK506 olarak bilinen takrolimus "Streptomyces tsukubaensis"den elde edilen molekül ağırlığı 804 kDa olan makrolid türevi bir antibiyotik bileşendir. Yüksek derecede lipofilik olan bileşik, yapı ve bağlanma yerleri farklı olsa da CsA'ya benzer yolağın inhibisyonu ile benzer bir etki gösterir. CD4+ Th lenfositleri inhibe eder. FK506, hücre içi etki mekanizmasında sitoplazmada yer alan immünofilingrubundan olan FK506 bağlayıcı protein (FKBP-12)'e bağlanmaktadır. FKBP-12'de siklofilin gibi cis-trans peptidil prolil izomerazıdır. FKBP-12 ve FK506 kompleksi immünsupresif molekülü oluşturur. Bu kompleks Ca⁺⁺ ve kalmoduline bağlı bir fosfataz olan kalsinörine bağlanmaktadır. Kalsinörin IL-2 geninin çoğaltıcı bölgesinin

aktivasyonunu sağlayan Ca^{++} 'a bağılı sinyalin iletilmesinde rol oynar. NFAT'yı defosforile ederek NFAT'ın inaktif formundan fosfatları ayırır. Defosforilasyon gerçekleşince, NFAT T hücre büyüme faktörü IL-2 ve IL-2 reseptör içeriklerini kodlayan genleri de içeren birkaç genin promotör bölgesine bağlanarak aktivasyonun gerçekleştiği nükleus bölgesine göç eder. Böylece nükleusda IL-2 geninin transkripsiyonu engellenmiş olur. Ayrıca diğer aktivasyon genlerinin transkripsiyonu da engellenmiş olur^{76,77}.

FK506 oral alımını takiben üst sindirim sisteminden ve hızlı bir şekilde olmaktadır ve safraya bağılı değildir. Yarı ömrü sekiz saat olan FK506'nın biyoyararlılığı %20 civarındadır. Metabolizması karaciğerde CYP (CYP3A4 ve CYP3A5) enzim grubu tarafından olmaktadır. Emilimdeki farklılıklar, çeşitli ilaçlarla gösterdiği etkileşimler, nefrotoksisite gibi faktörler nedeniyle FK506 dozunun tespiti son derece önemlidir. FK506'nın başlangıç dozu 0,1-0,2 mg/kg/gün'dür. Bu doz 12 saat ara ile ikiye bölünmektedir. Nakilden sonra ilk aylarda kan düzeyi 10-15 ng/ml daha sonraki aylarda da 5-10 ng/ml olarak tutulmalıdır. CsA'dan in vitro olarak 100 kat daha güçlü ama yan etkileri şiddetli ve terapötik aralığı daha dardır. FK506'nın ciddi yan etkileri arasında nefrotoksisite, diyabet, titreme, malign tümör gelişim sıklığı, nörotoksisite, diyare sayılabilmektedir^{68,69,78}.

2.7.2. Anti proliferatif ilaçlar

Standart immünsüpresifler olarak kabul edilen bir diğer grup ilaç anti proliferatifler olup, tamamlayıcı ilaçlar olarak da adlandırılırlar. Bu grupta temel olarak Aza ve MMF yer alır.

2.7.2.1. Azotiyoprin (İmuran)

Purin antimetaboliti olup, 6-merkaptopurinin nitroimidazol türevidir. Güçlü bir mitotik inhibitördür. Aza aktiflenmeden önce karaciğerde metabolize olur. Önce glutathione S-transferaz enzimi ile farmakolojik olarak inaktif olan 6-MP'e dönüştürülür. 6-MP, karaciğerde ve bağırsaklarda farmakolojik olarak aktif metabolit 6-thioisonisik aside dönüştürülür. Karaciğerde metabolize olduktan sonra oluşan aktif metabolitler purin sentezini önlemektedir⁷⁹. Hücre siklusunun sentez fazında inosinik asitten adenilik ve guanilik asit sentezini engelleyerek purin sentezi prekürsörlerinin birbirine dönüşümünü önler ve negatif feedback ile de novo purin sentez aktivasyonunu baskılayarak hem DNA hem RNA sentezini engellemiş olur. DNA sentezini engelleyerek lenfositlerin çoğalmasını ve birçok fonksiyonunu inhibe eder. Genetik replikasyonu durdurur, hücre bölünmesini baskılar. T hücre ve B hücre çoğalmasını azaltmış olur. İlk kez 1961'de kullanılan azatiopürin, kısa bir dönem sonra SDBY'nin tedavi yöntemlerinden biri haline gelmiştir. Aza'nin en büyük yan etkileri myelosit

baskılanması, lökopeni, dermatitis'dir⁸⁰.

2.7.2.2. Mikofenolat mofetil (MMF)

MMF, birkaç penisilyum türlerinin fermantasyon ürünü olup immünsupresif özellikte mikofenolik asidin (MPA) ön ilacı morfolinoetil esteridir. İlacın molekül ağırlığı 433 kDa'dur. MPA, inozin monofosfat dehidrogenazın (IMPDH) geri dönüşümlü bir inhibitörüdür. IMPDH, de-novo pürin sentezinde hız kısıtlayan kritik bir enzimdir ve inozinden guanozin nükleotid oluşumunu katalizler. MPA aracılığıyla guanozin nükleotidlerin deplesyonunun lenfositler üzerine antiproliferatif etkileri vardır. T ve B hücrelerinin çoğalmasını engellemektedir. MMF, etki sekli açısından kalsinörin inhibitörleri ve sirolimustan oldukça farklıdır. Sitokin üretimini ya da antijenin tanınmasını takiben meydana gelen olayları engellemez⁸⁰. Oral alımı takiben hızlı ve tam olarak emilir ve tamamına yakını presistemik deesterifikasyon ile aktif formu olan MPA'de hidrolize olur. MPA, %97-99 serum albüminine bağlı bulunur. MPA glukuronid (MPAG), MPA'nın majör metabolitidir.

Aktif tubuler sekresyon yolu ile idrara atılır. MAPG; barsak bakterileri tarafından MPA'ye tekrar dekonjuge edilir ve daha sonra kolondan tekrar emilir. Alınımından sonra çok hızlı bir şekilde emilir ve 6 ile 12 saat sonra plazmada ikinci bir MPA pik gözlelenebilir. Aza'den farkı lenfositler üzerine olan seçici etkileridir. In vitro olarak MMF, T ve B hücre proliferasyonunu bloke etmekte, antikor oluşumunu önlemekte ve sTL oluşumunu inhibe etmektedir. MMF aynı zamanda lenfositler üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da azaltarak vasküler endotelial hücrelere bağlanmayı engeller⁸⁰⁻⁸².

1960'lı yıllarda nakilde immünsupresif ilaç olarak kullanılmadan önce antibiyotik, antineoplastik özellikleri üzerine çalışmalar yapılmıştır. MMF, 250-1.500 mg/gün 2 x 1 kullanılmakta, enterik kaplı mikofenolat Na ise 325-650 mg/gün 2 x 1 kullanılmaktadır. FK506 ile birlikte kullanımda enterohepatik dolaşımının etkinliği CsA'ya göre artmaktadır. Kan seviyeleri ve egri altındaki seviyesi artmış olabilir. Bazen kan düzeylerine bakmaya ihtiyaç duyulabilir^{67, 83, 84}. En ciddi yan etkisi gastrointestinal sistem kanaması, diyare, bulantı, kemik iliği toksisitesi ve lökopenidir⁸⁰.

2.7.2.3. Mikofenolat Sodyum [(Mycophenolic acid-Myfortic (MYF))]

Böbrek nakilli hastalarda, organ reddinin profilaksisi kullanılmaktadır. CsA ve kortikosteroidlerle aynı anda kullanılmalıdır. Penisilyum türevidir. MPA'nın ön ilacı morfolinoetil esteridir. Pürin sentezini baskılamaktadır. Antiproliferatif etkisi ile T ve B hücrelerinin çoğalmasını engellemektedir⁸⁰.

2.7.3. Kortikosteroidler (Prednizon, metilprednizolon)

Kortikosteroidler ilk olarak 1960'lı yıllarda rejeksiyon tedavisi için kullanılmış olup

linik nakillerde merkezi bir role sahiptirler. Kortikosteroidlerin immünsüpresif etkileri makrofajlar, T hücre, B hücre ve endotel hücrelerini etkileyerek immünsüpresif ve anti inflamuar etki oluştururlar⁸⁵. Hidrofobiktirler ve hücre içine difüze olup burada 90 kDa ağırlığındaki ısı şok proteini ile ilişkili bulunan sitoplazmik reseptörlere bağlanırlar. Sonuç olarak, ısı şok proteini ayrıştır ve steroid-reseptör kompleksi glukokortikoid yanıt elemanları (glucocorticoid response elements-GRE) olarak adlandırılan DNA dizilerine bağlandıkları nükleusa geçerler. GRE dizileri pek çok sitokin geninin kritik promoter bölgelerinde bulunmuştur ve steroid-reseptör kompleksinin GRE'ye bağlanmasının, sitokin genlerinin transkripsiyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. Kortikosteroidler aynı zamanda pek çok sitokin kodlayan genlerin uyarılmasında önemli bir role sahip bir transkripsiyon faktörü olan NF-B'nin nükleusa translokasyonunu inhibe eder. Kortikosteroidler IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF ve IFN-gama ekspresyonunu inhibe eder. Sonuçta, T hücre aktivasyon sürecinin tüm evreleri inhibe olur⁸⁶⁻⁸⁸. Kortikosteroidlerin oral emilimi iyi olup, %70-90'ı plazma proteinlerine bağlanır. Organ naklinin öncesi ve sonrasında yüksek doz steroid tedavisi (300-2.500 mg) uygulanır. İndüksiyon sonrası ilk 6 ay da 5-10 mg/gün 'e, 1-2 yıl için de 5 mg/gün'e geçilir. Akut hücresele rejeksiyon tedavisinde 125-1.000 mg/gün olarak 2-3 gün süreyle verilir ve 4-8 haftada doz azaltılır. Kortikostreoidlerin tedavisinin hipertansiyon, hiperglisemi, osteoporoz, hiperlipidemi, büyüme geriliği gibi pek çok yan etkisi olduğundan, mümkün olan en kısa sürede doz azaltılması gerekmektedir^{88,89}.

2.7.4. Poliklonal antikorlar

2.7.4.1. Anti timosit globulin (Atgam-ATG), Anti lenfosit globulin (Tymoglobulin-ALG)

İmmun mekanizmanın elemanlarına karşı oluşturmuş antikorlar, rejeksiyon profilaksisi ve rejeksiyonun geri döndürülmesinde kullanılmaktadır. Dolaşımdaki ve dokudaki lenfositleri seçici olarak azaltarak, ya da opsonize ederek etki ederler. Poliklonal antikorlar, at ya da tavşanların kültüre edilmiş insan lenfoblastları, dalağı ya da timusundan köken alan hücrelerle immünize edilmesiyle üretilmiştir. Poliklonal antikorlar, daha sonra anti-eritrosit ve anti trombosit antikorlarının temizlenmesini içeren bir dizi işlemle saflaştırılır⁶⁸. Poliklonal antikorların etki mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte T hücre belirteğine karşı yönelmiş sitotoksik antikorlar içerir. T hücre cevabını bozarlar ve bu etki tedavi kesildiği zamanda da devam etmektedir. Uygulandıktan sonra periferik kan lenfositlerinde deplezyon meydana gelir. Özellikle T lenfositler olmak üzere lenfositler lize olur ya da retikuloendotelial sistem tarafından temizlenir. Antikor lenfositlerin yüzey antijenlerini de maskeleyebilir. ATG kullanımı ile uzamış lenfopeniyle karşılaşılabilir ve CD4 alt kümesi uzun yıllar boyunca

baskılanmış olarak kalabilir^{90,91}. Bu rejimler klinikte 1) steroide dirençli rejeksiyon veya artrit içeren rejeksiyon tedavisinde, 2) yüksek oranda sensitize veya 3 aydan daha kısa bir süre içerisinde immünolojik olarak rejekte olmuş ikinci nakillerin tedavisinde, 3) kadaverik böbrek nakillerinde CsA'nın tam doz kullanımından önce başlangıçtaki akut tubüler nekroz (ATN) esnasında dörtlü tedavinin bir parçası olarak kullanılırlar. Rejeksiyon ve indüksiyon tedavisi olarak tedavi 7-10 gün verilir. Ciddi erken ve geç yan etkiler oluşabilir^{90, 91}. İlk uygulama sonrasında üşüme, titreme ve eklem ağrıları sık görülmektedir⁹².

2.7.4.2. IVIG

Standart IVIG preparatları yaklaşık olarak 5000-10000 verici plazmasından elde edilmektedir. Çok sayıda vericiden hazırlanması nedeniyle vericilerin doğal infeksiyon ve immünizasyon ile oluşmuş çok çeşitli tipteki antikolarını içerirler. Kullanımda olan IVIG preparatları, IgA ve IgG subgrupları yönünden aralarında küçük farklılıklar içerirler. Ticari bir IVIG preparatı %95 ve üzeri IgG, % 2.5'den az IgA ve IgM içerir. IgG altgrupları; IgG1 % 55-70, Ig G2 % 30-38, Ig G3 % 0-6, Ig G4 % 0.7-2.6 olarak bulunur. Saf immünglobulin glukoz, maltoz, glisin, sukroz, mannitol veya albumin ile stabilize edilir. IVIG'nin ortalama yarı ömrü üç haftadır. IgG molekülü, dört polipeptid zincirden (iki hafif, iki ağır) oluşmaktadır. Hem hafif hem de ağır zincirlerin değişken (V) ve sabit (C) olarak belirtilen bölümleri mevcuttur. Bir hafif ve bir ağır zincir disülfid bağla kovalent olarak bağlanır. Hafif ve ağır zincirin değişken kısımları kovalent olmayacak şekilde bağlanmıştır ve antijen bağlayan kısmı oluşturmaktadır. IgG nin hücrelerle bağlantısını IgG'nin Fc kısmı sağlamakta ve Fc reseptörleri aracılığıyla fagositlerde, B hücre ve diğer antijen sunan hücrelerle karşılıklı iletişim meydana gelmektedir⁹³. İlk olarak humoral immün yetmezlik hastalıklarının tedavisi için geliştirilmiş olan havuzlanmış insan gama globulin preparatları bugün artık pek çok otoimmün ve inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. IVIG'in etki mekanizması karmaşıktır. Yüksek oranda sensitize hastalarda IVIG, anti-HLA'yı inhibe eder. Anti-HLA, reaktif T ve B hücrelerinin uzun süreli baskılanmasına neden olur. IgG sentezi için gerekli olan sitokin sinyalizasyonu inhibe edilir. Ayrıca alloimmünizasyon, T hücre reseptörünün engellemesi yolu ile inhibe edilir. IVIG immünsüpresif aktivitesinden çok immün düzenleyici etkisiyle tanınır ve kullanımında immünsüpresyonun bilindik komplikasyonları yoktur⁹⁴.

2.7.5. mTOR inhibitörleri

mTOR, hücre bölünmesi sürecindeki anahtar bir düzenleyici enzimdir. 'TOR' inhibitörleri etki mekanizmaları bu kinazın inhibisyonu ile yakından ilişkili olan benzer iki immünsüpresif ilaç içerir⁶⁸.

2.7.5.1. Rapamisin (Sirolimus)

Sirolimus 1997 yılında FDA tarafından klinik kullanım için ve 2002 yılında da Avrupa'da CsA tedavisine destek ilaç olarak lisans almıştır⁹⁵. Sirolimus FK506'ya benzeyen makrolid bir antibiyotik

bileşen olup, “Streptomyces hygroscopicus” tan elde edilmektedir. IL-1, -2, -3, -4, -6, -7, -12 ve -15 gibi sitokinlere ek olarak alloantijenlerle de uyarılan T hücre proliferasyonunu bloke eder. Ayrıca B hücrelerinin antijen ve sitokinle sağlanan proliferasyon ve farklılaşmasını da engeller⁹⁶.

Sirolimus ve mTOR (memeli hedef rapamisin-mamalian Target of Rapamune) hücre içinde immunofilin FKBP-12 ye bağlanır. IL-2 gibi sitokinler ve CD28-B7.1 gibi eş-uyaran proteinler, sirolimusun hedefi olarak bilinen bir kinaz olan mTOR’u aktive ederler. Sirolimus, FKBP12 ile bir kompleks oluşturur. Sirolimus/FKBP12 kompleksi belirli proteinlerin fosforilasyonunu düzenleyen mTOR'a bağlanır. mTOR inhibisyonu translasyon aktivitesi, DNA sentezi ve protein sentezinde azalmaya neden olarak hücre döngüsünün G1'den S fazına geçişini bloke eder⁹⁵.

Nefrotoksik olmayan, rejeksiyon için geniş çaplı antiproliferatif etki gösteren bu ilacın CsA ile sinerjistik olarak çalıştığı ve eş güçte olduğu bulunmuştur⁹⁵. mTOR inhibitörlerinin ana kullanım alanı, idame immünsüpresyon tedavisinde kalsinörin inhibitörüne bağlı nefrositotoksisite ve tümör varlığında⁹⁷. Bazı çalışmalar da ise CsA ile birlikte kullanımın da tek başına CsA kullananlardan daha yüksek kreatinin düzeylerine yol açtığı gösterilmiştir⁹⁸. İlaç kombinasyonlarda aşırı immünsüpresyon ve trombositopeni, hipertansiyon, karaciğer enzimlerinde yükselme doza bağımlı olarak meydana gelebilen en sık yan etkilerdir. Diğer yan etkileri arasında; anemi, lökopeni, trombositopeni, hipokalemi, hipomagnezemi, ateş, yara iyileşmesinde gecikme, hiperlipidemi, oral ülser ve nonenfeksiyöz interstisyel pnömoni, periferik veya fasiyal ödem, nadiren de lisinopril alanlarda anjiyo ödem ve gastrointestinal sistem belirtileri görülebilmektedir^{99, 100}. İdame doz olarak 2 mg/kg/gün olarak veya 5 mg/kg/gün olarak kullanılmaktadır. Sirolimus ilaç doz ayarlaması kan düzeyinin takibi ile yapılmaktadır¹⁰¹. Dengeli renal nakilli hastalarda tekrarlanan dozlardan sonra terminal yarı ömrü 62 saattir. Buna karşılık, etkinlik yarı ömrü daha kısa olup, ortalama sabit kan konsantrasyonları 5-7 gün sonra oluşur.

Sirolimus hem CYP3A4, hem de P-glikoprotein substratıdır. Sirolimus geniş çapta o-demetilasyon ve/veya hidrosilasyona uğrayarak metabolize edilir. Hidrosil, demetil ve hidrosidemetil dahil yedi ana metaboliti tam kanda saptanabilmektedir. Sirolimus insan tam kanındaki ana bileşik olup, immunosupressif etkide % 90'dan fazla payı vardır. Sağlıklı gönüllülere tek doz [14C] sirolimus verildiğinde, radyoaktivitenin çoğunluğu (% 91.1) feçes, az miktarı da (% 2.2) idrar yolu ile atılır^{96, 98}.

2.7.5.2. Everolimus

Everolimus, sirolimus gibi mTOR inhibitörlerindedir. Kimyasal yapı olarak sirolimusa benzer makrolid türevidir^{102, 103}. Everolimus proliferasyon sinyal inhibitörü olarak büyüme faktör aracılı sinyal transdüksiyonu inhibe eder. Everolimus büyüme faktör reseptörüne bağlanarak p70S6 kinazı baskılayarak IL-2, IL-15 aracılığı ile T ve B hücre çoğalmasını G1'den S evresine geçişde durdurur¹⁰⁴. Sirolimus'dan farklı farmakokinetik özellikleri vardır. Özellikle, everolimus 28 saat daha kısa yarı ömür ve kan konsantrasyonu 4 gün sonra kararlı duruma erismeye sirolimus'dan farklıdır. En sık yan etkileri arasında hiperlipidemi, artmış serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri, anemi, proteinüri

görülebilmektedir¹⁰². Kalp nakilli hastalarda kardiyak allogreft vaskülopati insidansını ve şiddetini azaltmada everolimus aza'den daha etkindir¹⁰³. Metabolizması karaciğerde CYP enzim grubu tarafından olmaktadır¹⁰⁵. Emilimdeki farklılıklardan dolayı certican dozunun tespiti de önemlidir. Baslangıç dozu 0,75 mg/kg/gün'dür. Kan düzeyi 3-8 ng/ml olacak şekilde ayarlanmalıdır¹⁰².

2.7.6. Monoklonal antikolarlar

2.7.6.1. Muromonab-CD3 (OKT3)

Anti-CD3 monoklonal antikoru bu gruptan anti rejeksiyon tedavisinde kullanılan tek preparat OKT3'tür. 1987 yılında klinikte kullanıma sunulmuştur¹⁰⁶.

2.7.6.2. Anti-CD25 monoklonal antikolarlar (Baziliksımab, Daklizumab)

IL-2 reseptörüne karşı hedeflenmişlerdir. Reseptörü sadece aktive T hücrelerinin üzerinde bulunur. Antikorum reseptöre bağlanması ile IL-2 aracılı yanıtlar bloke edilir. Böylece IL-2'nin üretimini azaltan kalsinörin inhibitörlerinin etkisini artırır. Akut rejeksiyon epizodlarını tedavi etmek için değil önlemek için tasarlanmışlardır¹⁰⁷. Baziliksımab ve daklizumab benzer iki bileşen olup CsA ve kortikosteroidlerle birlikte kullanıldıklarında akut rejeksiyon epizodlarının insidansını azaltma kapasiteleri vardır. Her ikisi de mürin monoklonal antikoları olarak köken alırlar sonrasında ise genetik mühendisliğiyle molekülün büyük kısmı insan IgG'si ile yer değiştirir. Baziliksımab'ın IL-2 reseptörü için olan afinitesi daklizumabın reseptör için olan afinitesinden daha büyüktür¹⁰⁸.

2.7.6.3. Anti-CD52, anti-CD20 monoklonal antikolarlar (Alemtuzumab, Rituksımab)

Alemtuzumab T-hücre, B-hücre, monosit/makrofaj ve NK hücre gibi CD34 hücrelerde bulunan membran glikoproteini CD52'ye karşı oluşturulmuş monoklonal antikolarlardır¹⁰⁹. Calne ve ark. tarafından nakil sonrası hastalarda düşük doz CsA monoterapisi ile kombine olarak rejeksiyona karşı profilaktik olarak indüksiyon tedavisinde kullanılmış, 5 yıllık greft sağkalımında artış bildirilmiştir¹¹⁰. Rituksımab anti-CD20 monoklonal antikordur. Antikor ilişkili rejeksiyon ve şiddetli T-hücre ilişkili rejeksiyonda kullanılabilir. Nakil öncesi oluşan alloantikoların baskılanmasını sağlamaktadır¹¹¹.

2.8. İmmünsüpresif İlaçların Kan Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Böbrek nakilli hastalarda uygulanan immünsupresif tedavide yeterli immünsupresyon ile ilaç toksisitesi arasındaki dengeyi sağlamak tedavinin etkinliği açısından önemlidir. İmmünsupresif tedavinin izlemi ile tedavi edici ve toksik dozajlar belirlenebilir ve gerekli hedeflere ulaşılabilir. Kan düzeyi ölçümü, yeterli immün baskılamada ve toksisitenin önlenmesinde yol gösterici olabilmektedir. Özellikle CsA ve FK506'nın kan düzeylerinin tespit edilmesi tedavi açısından gereklidir. Hasta ve hastalararası metabolizmanın değişiklik göstermesi çok dar terapötik olmaları sebebi ile bu iki ilacın kan düzeylerinin ölçülmesi böbrek nakli olan hastanın yönetiminin doğası gereğidir. Her iki ilacın karaciğer mikrozomal enzim sisteminde bulunan CYP3A tarafından ve p-glikoprotein yolu ile metabolizması, ilaç kinetiğinin hastalar arasındaki büyük değişkenliği, ilaç etkileşimleri doz ayarlamasının önemini

vurgulamaktadır. CsA ve FK506 sık kullanılan birçok ilaçla etkileşebilir ve bu nedenle ilaç etkileşimleri yakından takip edilmelidir. Mikrozoal enzimlerden özellikle CYP3A sistemini etkileyen herhangi bir ilaç, bu ilaçların kan düzeyini etkileyebilir. Bu enzimi inhibe eden maddeler bu ilaçların metabolizmasını azaltıp kan düzeyini arttırabilir. Bunun aksine CYP3A aktivitesini indükleyen ilaçlar metabolizmayı arttırır ve kan seviyesini azaltabilir. İlaçların kan ve doku konsantrasyonu, etkililik ve toksisitesinin oluşmasında farmakokinetik, farmakodinamik ve farmakogenetik faktörler rol oynamaktadır. Burada ilaç yanıtını etkileyen faktörler, genetik farklılığa göre ilaçların metabolizma ve etkilerinin bireyler arasında değişmesi, ilaç taşıyıcı enzimler ve genler rol oynamaktadır¹¹².

2.9. Böbrek Nakli

Dünya çapında SDBY olduğu bilinen kişilerin sayısı giderek artmaktadır ve bunun nedeni artmış tanısal olanaklar ve global olarak tip 2 diyabet ve diğer kronik böbrek hastalığı (KBH) nedenlerinin epidemisi¹¹³. Böbrek nakli, SDBY'nin en başarılı tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Böbrek nakli ile hastaların hem yaşam süresi, hem de yaşam kalitesi artmaktadır¹¹⁴.

Dünyada başarılı ilk böbrek nakli 23 Nisan 1954 tarihinde Boston'da tek yumurta ikizleri arasında yapılan bir böbrek nakli olduğu yaygın şekilde kabul edilmektedir¹¹⁵. Ülkemizde ise, 1975 yılında Haberal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır¹¹⁶.

1965 ile 1980 arasındaki gelişim yıllarında azatioprin ve prednizolon temelli immunosupresyon ile birinci kadaverik donör böbrek naklinden sonraki hasta sağkalımı giderek düzelerek %90'a kadar ulaşmış ve greft sağkalımı ise bir yılda %50'nin altından en az %60'a yükselmiştir. 1980'li yıllar ortalarında siklosporinin devreye girmesi önemli bir ilerlemedir ve bunun sonucunda %90'ın üzerinde bir yıllık sağ kalım oranlarına ve %80'in üzerinde de greft sağkalımına ulaşılmıştır (2). Son 20 yılda kombine immüno-supresan ilaçların faydalarının daha iyi anlaşılması, daha iyi organ eşleştirme, koruma ve ayrıca fırsatçı enfeksiyonlara karşı kemoprofilaksi hep beraber klinik sonuçların giderek daha iyi olmasına neden olmuştur.

Diyaliz ile karşılaştırıldığında rtx daha uzun ömür, daha kaliteli bir yaşam ve daha ucuz tedavi imkanı sunmaktadır¹¹⁷. Ancak, kadavra ve alıcı sayıları arasında ciddi uyumsuzluk vardır. Nedenin canlı donör programlarındaki hızlı artış olduğu düşünülmektedir. Birçok canlı donör ve alıcı arasında ABO ve HLA uyumsuzluğu bulunmaktadır¹¹⁸.

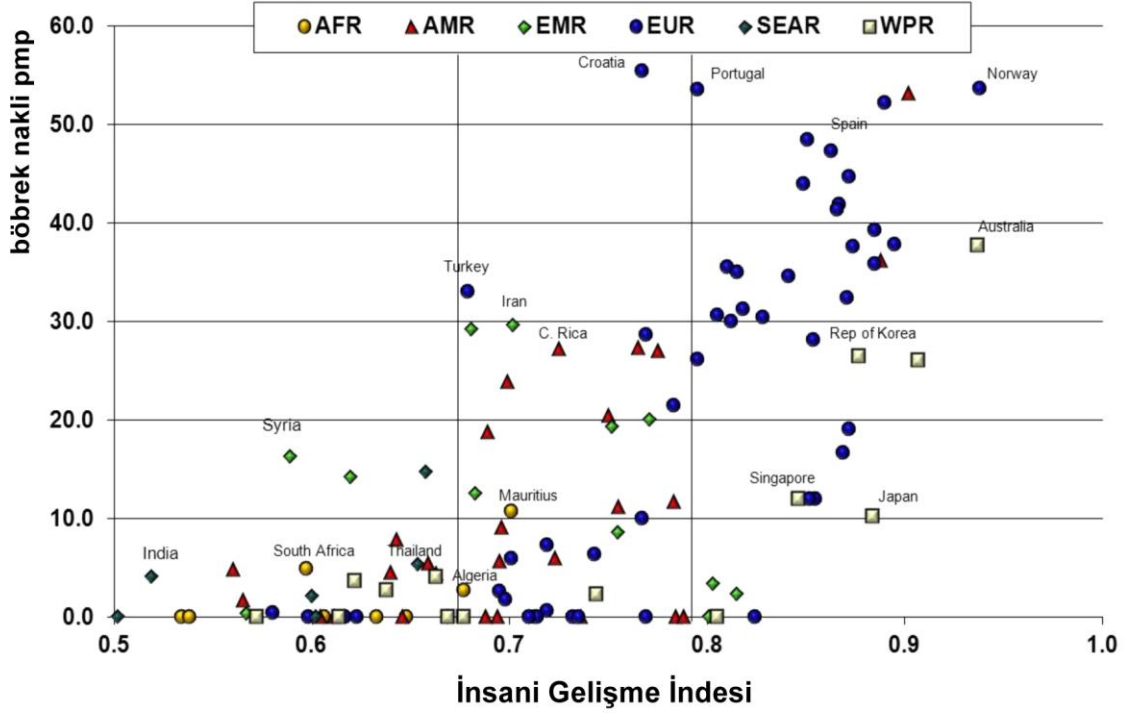
Yeni gelişmeler birçok grubun, dikkatle seçilmiş düşük titreli ABO antikörleri olan alıcılara yapılan ABO kan grubu uyumsuz nakillerde bile mükemmel sonuçlar bildirmesine yol

açmıştır ¹¹⁹. Yüksek donör spesifik HLA antikoru titresi olanlarda ve daha önce ‘nakil yapılamaz’ durumda olanlarda bile daha iyi desensitizasyon protokolleri ¹²⁰ ve eşleştirilmiş böbrek değişimi programları artık başarılı bir nakil için gerçek fırsatlar sunmaktadır¹²¹.

Diyaliz maliyetleri gelişmiş ülkelerde bile yüksektir, ama gelişmekte olan ülkelerde aşırı yüksektir. Düşük gelirli ülkelerde SDBY için diyalize başlayan hastaların çoğu maliyet sorunları nedeniyle diyalize başladıktan sonraki 3 ay içinde ölür veya tedaviyi keser¹¹³.

İstisnalara rağmen orta ve düşük gelirli ülkelerde hem hemodiyaliz tesislerinin sağlanması hem de periton diyalizinin kabulü çok sınırlı kalmıştır. Nakil maliyeti nakilden sonraki ilk yılda idame diyalizinin maliyetini aşıya da (örn. Pakistan’da 5245 Dolar ve ilk yılda 1680 Dolar) özellikle ucuz jenerik immünsüpresyonun gelişmesiyle maliyetler sonraki yıllarda diyalize göre çok daha düşüktür. Nakil böylece SDBY’nin başarılı tedavisi için erişimi artırırken genel maliyeti azaltır¹²².

Düşük ve orta HDI değerlerine sahip ülkelerde nakil oranı düşüktür ve en zengin ülkeler arasında bile nakil oranları çok farklılık göstermektedir. Bir milyon nüfus başına (pmp) 30 üzerinde nakil oranları 2010 yılında Batı Avrupa, A.B.D. ve Avustralya ile sınırlı olmuşken 20 ile 30 pmp arasını elde eden ülkelerin dağılımı biraz daha geniş olmuştur. Türkiye’nin çok sayıda etkin nakil programı vardır ve yerel zorluklara rağmen ulusal İnsani Gelişme İndeksi(HDI) dikkate alınca önemli bir performansa sahiptir¹²³. Şekil 7 dünya çapında nakle erişimde önemli farklılıkları göstermektedir (Dünya Sağlık örgütü/Organisation Mondiale de la Santé (DSÖ/OMS).



Şekil 7: 2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü Üye Devletlerinde Ölü ve Canlı Donör Böbrek Nakli Sayısı ve İnsani Gelişme indeksiyle korelasyonu. *DSÖ Bölgelerine göre gruplandırılmıştır. (AFR = Afrika, AMR = Amerika Kıtası, EMR = Doğu Akdeniz, EUR = Avrupa, SEAR = Güney Doğu Asya, WPR = Batı Pasifik)*

Gelişmekte olan ülkelerde nakil oranlarının zayıf olması sıklıkla hem bu çok sayıda etkileşimli faktör hem de daha kötü alt yapı ve yetersiz eğitilmiş iş gücü nedeniyle. Azalmış bağış oranlarına ayrıca beyin ölümüyle ilgili adli çerçeve bulunmaması ve dini, kültürel ve sosyal sınırlamalar etkide bulunabilir. Bu faktörlerin tümüne hastanın naklin başarısı hakkında endişeleri, doktorun yanlılığı, diyalizi yeğleyen ticari teşvikler ve coğrafi uzaklık dikkate alındığında organ nakline erişimdeki zorluk dünya nüfusunun çoğu için hemen hemen kaçınılmazdır.

Hem canlı bağışının hem kadavra donör bağışının, ülkelerin organ nakli açısından kendi kendine yeterli olmayı geliştirmeleri için kritik önemi olduğu artık DSÖ tarafından da kabul edilmektedir (24). Ancak dünyada hiçbir ülke vatandaşlarının gereksinimlerini karşılamak için bu kaynaklardan yeterli sayıda organ sağlayamamaktadır¹²⁴.

Şimdiki standart ‘beyin ölümünden sonra bağış’ yerine ‘kardiyak ölümünden sonra bağış’ durumuna dönme birçok ülkede kadaverik organ bağışı rakamlarını arttırmıştır. Nakil oranını arttırmak için başka bir strateji kadaverik organ donörleri için kabul kriterlerini genişletmek olmuştur. Bu tür ‘genişletilmiş kriterli’ donörler ek dikkat ve alıcının özellikle onay vermesini gerektirir¹²⁵.

Ülkemizde yıllar içinde yapılan böbrek nakli sayıları giderek artmaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın 2009 verilerine göre 2362 hastaya böbrek nakli yapılmıştır. Yapılan nakillerin %78.9'u canlı vericilerden yapılmıştır ¹²⁶. Böbrek naklinde giderek artan başarıda en önemli etken yeni geliştirilen immünsüpresif ilaçlardır. İmmünsüpresif ilaçlar dışında başarıyı etkileyen faktörler arasında alıcının yaşı, vericinin yaşı, donörün kadavra veya canlı oluşu, kan grubu uyumu, HLA uyumu, soğuk iskemi zamanı, altta yatan hastalık sayılabilir.

3.1.GEREÇ ve YÖNTEM

3.2. Hasta Seçimi

Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda Ekim 2005-Ağustos 2012 tarihleri arasında yapılan toplam 207 hasta retrospektif olarak incelendi. Üniversitemizde 1991 yılında yapılan ilk böbrek naklini takiben 2005 yılına kadar 20 (19'u canlı vericiden,1'i kadavradan) böbrek nakli gerçekleştirilmiştir. Ancak bu hastalar kayıtları çok kısıtlı olduğundan çalışmaya dahil edilmediler.

Hastalar hakkındaki tüm klinik ve laboratuvar bulguları, hastanemizdeki kayıt sistemi ve hasta takip dosyalarından elde edildi. Böbrek alıcı ve verici adayları böbrek nakli hazırlık polikliniğinde bilgilendirildikten ve onayları alındıktan sonra nakil hazırlığına başlandı. İmmünolojik açıdan donör uygunluğu kan grubu, HLA ve lenfosit cross match testleri ile belirlendi.

Canlı vericilerin böbrek fonksiyonları, serum kreatinin düzeyleri, 24 saatlik idrar toplanarak hesaplanan kreatinin klirensleri (≥ 80 ml/dk) ve protein atımları (≤ 150 mg/gün) ve tam idrar tetkikleri yapılarak değerlendirildi. Bütün alıcı ve verici adaylarında hepatit B, C ve CMV virüs serolojik çalışmaları yapıldı.

Verici adaylarına rutin ultrasonografik inceleme yapılarak renal patolojiler araştırıldı. Donörlerin son basamak değerlendirmesinde MAG-3 renal sintigrafi ve vasküler ve üreter anatomisini ortaya koymak için bilgisayarlı tomografik anjiyografi yapıldı.

Doku gruplarının tayini üniversitemiz İmmünoloji laboratuvarında polimerize zincir reaksiyonu ile belirlendi. Çapraz karşılaştırma testi, yine immünoloji laboratuvarında kompleman bağımlı sitotoksosite testi ile yapıldı. Panel reaktif antikor (PRA) belirlenmesi Terasaki mikrolenfotoksosite yöntemiyle yapıldı ve PRA(+) bulunan hastalarda özgül PRA'lar tespit edildi.

3.3. Ameliyat

Diyaliz programında olan hastalara ameliyat günü preoperatif diyaliz uygulandı. Canlı vericilerde, renal anjiyografide herhangi bir damar anomalisi, üreter anomalisi ya da böbrek fonksiyonları arasında ciddi fark yoksa sol donör nefrektomi yapıldı. Vasküler anomali, kompleks anatomi veya diferansiye fonksiyonlarda %5'ten fazla fark mevcut olanlarda ise sağ donör nefrektomi yapıldı. Donör nefrektomiler laparoskopik veya açık cerrahi yöntemle gerçekleştirildi. Herhangi bir kontraendikasyon yoksa allogreft sağ iliak fossaya yerleştirildi.

Soğuk ve sıcak iskemi süreleri kaydedildi. Anastomoz için eksternal iliak arter ve ven öncelikle tercih edildi. Vasküler anastomozda herhangi bir kontrendikasyon yoksa renal arter eksternal iliak artere uç-yan ve renal ven eksternal iliak vene uç-yan anastomoz edildi.

Üreter anastomozu için Taguchi (Modifiye Lich-Gregoir) üreteroneosistostomi tekniği uygulandı. Tüm hastalarda double j (DJ) stent rutin olarak kullanıldı.

3.4.Postoperatif Alıcı Takibi

Tüm hastalar postoperatif erken dönemde renal doppler USG ve PA akciğer grafisi ile değerlendirildi. Kontrendikasyon olmayan alıcılarda üretral kateter ortalama postoperatif 5. gün, DJ stent ise 21. günde çekildi.

Canlı alıcıların büyük çoğunluğuna basiliksimab veya daklizumabdan oluşan indüksiyon tedavileri verilirken, kadavra böbrek alıcılarında ve immünolojik olarak yüksek riskli olan alıcılarda monoklonal (basiliksimab) veya poliklonal (antitimosit globulin-ATG) antikorlarla indüksiyon tedavisi verildi. İdame tedavisinde ise çoğunlukla takrolimus, mikofenolat mofetil/mikofenolat sodyum ve steroidden oluşan üçlü immünsüpresif tedavi tercih edildi. Takrolimus için hedef kan düzeyi ilk 3 ay için 8-12 ng/ ml, sonrasında 3-8 ng/ml olarak belirlendi.

Enfeksiyon profilaksisi için tüm hastalara altı ay süreyle trimetoprim/sulfametaksazol ve asiklovir/valosiklovir/valgansiklovir verildi.

Alıcılar foley kateterleri çekildikten ve ilaç eğitimleri verildikten sonra taburcu edildi ve düzenli olarak kontrollere çağrıldı. İlk ay haftada iki kez, ikinci ay haftada bir, üçüncü ay on beş günde bir ve sonrasında aylık nefroloji poliklinik takibine alındılar. Her kontrolde tam kan sayımı, ayrıntılı biyokimyasal analizler, immünsüpresif ilaç düzeyleri, tam idrar tahlili, idrar kültürü ve gerektiğinde ek tetkiklerle değerlendirildi.

Akut rejeksiyon tanısı hastanın kliniği, kan biyokimyası, renal renkli dopler ultrasonografi, renal sintigrafi ve biyopsi ile konuldu. Rejeksiyondan şüphe edildiğinde, allogretf biyopsileri yapıldı. Rejeksiyon varlığında steroid pulse tedavisi, steroid dirençli rejeksiyonların tedavisinde ise ATG (2.5 mg/kg) ve/veya plazmaferez + IVIG kullanıldı.

Vericilerin nakil öncesi ve alıcıların nakil sonrasında 6. ve 12. ay GFR leri Böbrek Hastalığında Diyet Düzenlenmesi (Modification of Diet on Renal Disease, MDRD-extended version) formülü kullanılarak elde edildi.

Nakil sonrası ilk yedi gün içerisinde diyaliz ihtiyacı gecikmiş greft fonksiyonu olarak değerlendirildi.

Çalışma verileri SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Science) programında analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, ordinal değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi.Hasta ve greft sağkalımları Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı. Hasta ve greft sağkalımlarına etki eden faktörler cox-regresyon analizi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

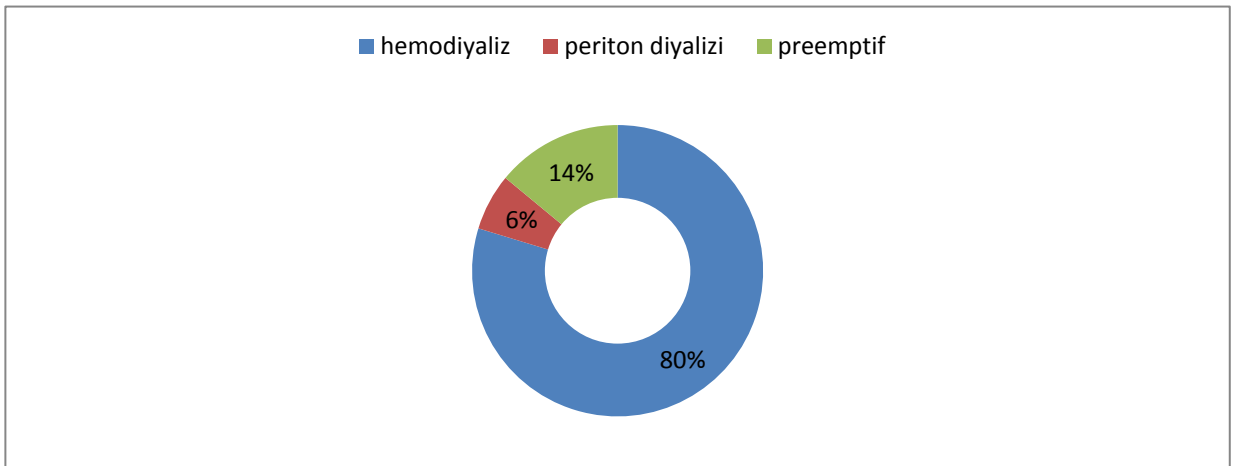
Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda Ekim 2005-Ağustos 2012 tarihleri arasında yapılan 122 (%58,9) erkek, 85 (%41,1) kadın olmak üzere toplam 207 hasta dahil edildi. Alıcıların operasyon sırasındaki yaşları 5 ile 62 arasında değişmekte olup ortalama yaş $33,1 \pm 12,4$ idi. 190 (%91,8) hasta erişkin, 17 (%8,2) hasta çocuk (<18 yaş) yaş grubundaydı.

Nakil öncesi dönemde 165 hastaya (%79,7) hemodiyaliz, 13 hastaya (%6,3) periton diyaliz tedavisi uygulanmaktaydı. Alıcıların nakil öncesi ortalama renal replasman tedavisi süresi $44,6 \pm 48,7$ (1-204) aydır. Yirmi dokuz (%14) hastaya preemtif dönemde böbrek nakli yapıldı. Alıcıların nakil öncesinde renal replasman tedavileri Tablo 2 ve Grafik 1'de belirtilmiştir.

Tablo 2: Alıcıların Preoperatif Renal Replasman Tedavileri

Renal replasman tedavisi	Hasta sayısı	Oran(%)
Hemodiyaliz	165	79,7
Periton diyalizi	13	6,3
Preemtif	29	14
Toplam	207	

Grafik 1: Renal Replasman Tedavileri



Gerçekleştirilen böbrek nakillerinde ortalama HLA uyumsuzluğu $3,3 \pm 1,4$ (0-6), ortalama renal replasman tedavi süresi $44,6 \pm 48,77$ (1-204) aydır. Alıcıların ve vericilerin demografik özellikleri Tablo 3 ve Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 3: Alıcıların Demografik Verileri

YAŞ ORTALAMASI(yıl)	33,1±12,44 (5-62)
CİNSİYET, K/E	85 (%41,1) / 122 (%58,9)
ÇOCUK(n/%)	17-%8,21
RRT SÜRESİ(ay)	44,6±48,7 (1-204)
HLA-UYUMSUZLUĞU(MM)	3,3±1,4 (0-6)
PREEMPTİF	%14 (29)
BOY(cm)	161,4±14,3
AĞIRLIK(kg)	59,5±14,76
VKI(vücut kitle indeksi)	22,6±3,97
ORT. TAKİP SÜRESİ(ay)	32,7±23,7 (1-81)

Laparoskopik donör nefrektomi yapılan canlı vericilerde ortalama sıcak iskemi süresi 150,1±58,3 saniye idi. Soğuk iskemi süresi kadavra vericili nakillerde ortalama 738,3±328,55 dk, canlı vericili nakillerde ise 166,7±78,35 dk idi.

Tablo 4: Vericilerin demografik, klinik ve laboratuvar verileri

CİNSİYET, K/E	108 (%52,2)/99 (%47,8)
YAŞ ORTALAMASI(yıl)	41,5±14,62 (1-78)
AKRABA CANLI VERİCİ	%50,7 (105)
AKRABA OLMAYAN CANLI VERİCİ(eş)	%20,3 (42)
KADAVRA	%29 (60)
SICAK İSKEMİ SÜRESİ(sn)	150,1±58,3
CANLI SOĞUK İSKEMİ SÜRESİ(dk)	166,7±78,35 (3-439)
KADAVRA SOĞUK İSKEMİ SÜRESİ(dk)	738,3±328,55 (36-1571)
ÇOKLU ARTER	%12,5
YÖN, SAĞ/SOL	%36,9/%63,1
NEFREKTOMİ	
-Açık	%43,5(64)
-Laparoskopik	%56,5(83)
KREATİNİN KLİRENSİ(ml/dk)	122,84±25,40

Ortalama takip süresi 32,7±23,7 (1-81) aydı. Donörlerin yaşı 1-78 arasında değişmekte olup ortalama yaş 41,5±14,6 idi. 147 hastaya (%71) canlı donörden, 60 hastaya (%29) ise kadavradan transplantasyon yapıldı (Tablo 6 ve Grafik 2). Canlı vericilerin 105'i (%71) akraba, 42'si (%29) ise eşlerdi. Yıllara göre nakil sayıları; 2005 yılında 3, 2006'da 38, 2007'de 6, 2008'de 30, 2009'da 32, 2010'da 33 ve 2011'de 41 olmuştur. Ortalama 32,7 aylık takip süresinde fonksiyone greftli 185 hastanın birinci ay sonunda serum kreatinin ortalamaları 1,22±0,95 (0,41-9,9) mg/dl ve 12 aylık takibi tamamlayan 150 hastanın ortalama serum kreatinin düzeyleri ise 1,18±0,67 (0,41-6,65) mg/dl idi (Tablo 5).

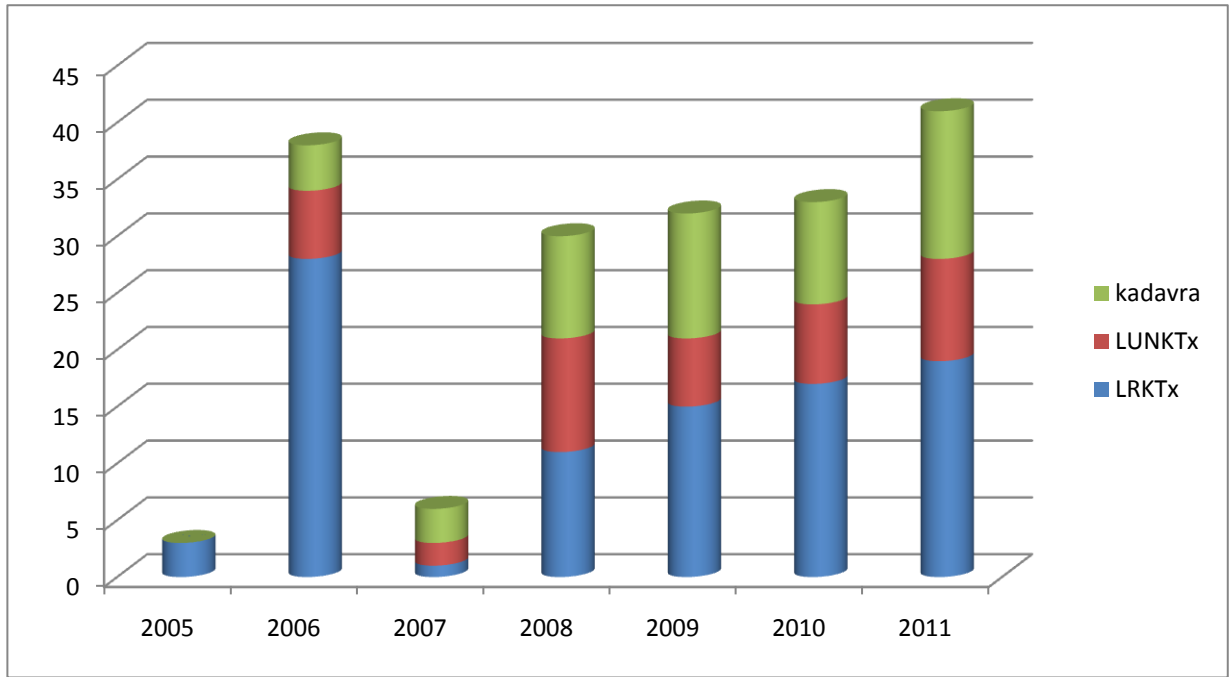
Tablo 5: Zamana Göre Kreatinin, Hemoglobün ve GFR değerleri

SÜRE	KREATİNİN (mg/dl)	HEMOGLOBİN (g/dl)	GFR (ml/dk)	HASTA SAYISI
1. AY	1,22±0,95(0,41-9,9)	11,1±1,79(6,2-16,9)		187
3. AY	1,14±0,44(0,4-3,2)	12,9±1,82(6,9-18,8)		175
6. AY	1,14±0,45(0,4-3,2)	13,2±1,98(6,1-18)	82,5±30,3	166
12. AY	1,18±0,67(0,4-6,6)	13,5±1,89(9,3-17,9)	86,1±33,9	147
24. AY	1,19±0,44(0,3-2,8)	13,7±2,10(8,3-18)		116
36. AY	1,26±0,68(0,6-5,5)	13,8±1,99(7,3-17)		82
48. AY	1,23±0,52(0,6-2,9)	13,7±2,01(7-17,9)		55

Tablo 6: Yıllara göre verici tipi ve sayıları (LRKTx: akraba olan, LUNKTx: eşler)

	LRKTx	LUNKTx	kadavra	Toplam
2005	3	0	0	3
2006	28	6	4	38
2007	1	2	3	6
2008	11	10	9	30
2009	15	6	11	32
2010	17	7	9	33
2011	19	9	13	41

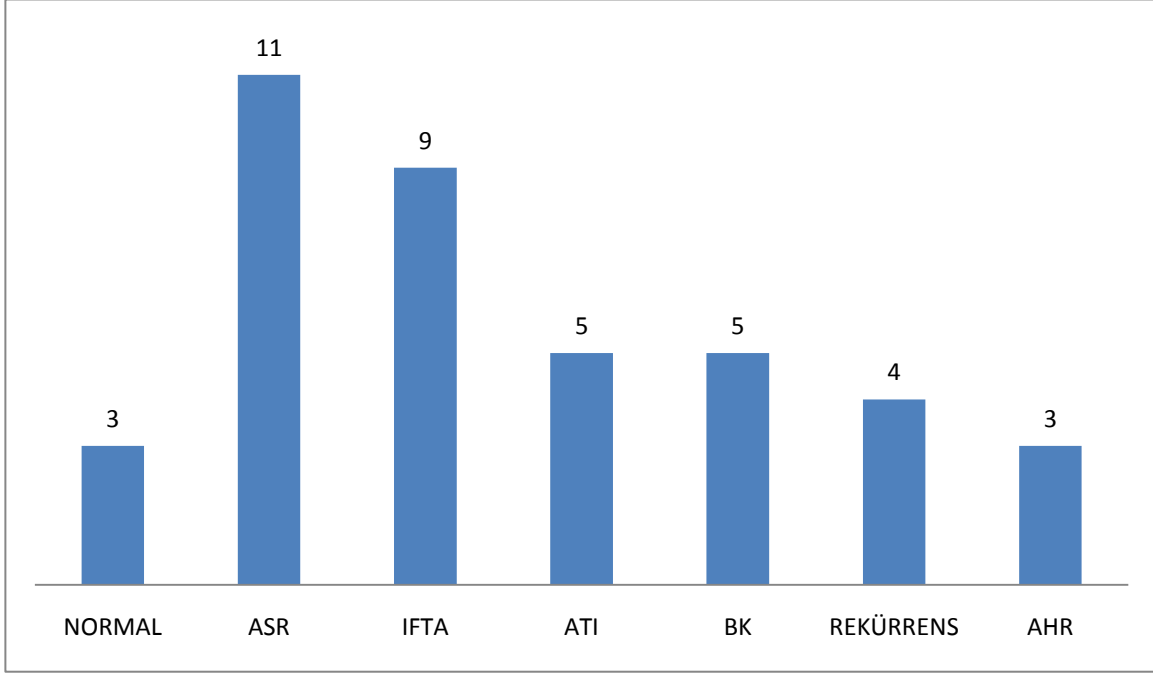
Grafik 2: Yıllara Göre Böbrek Nakli Sayıları



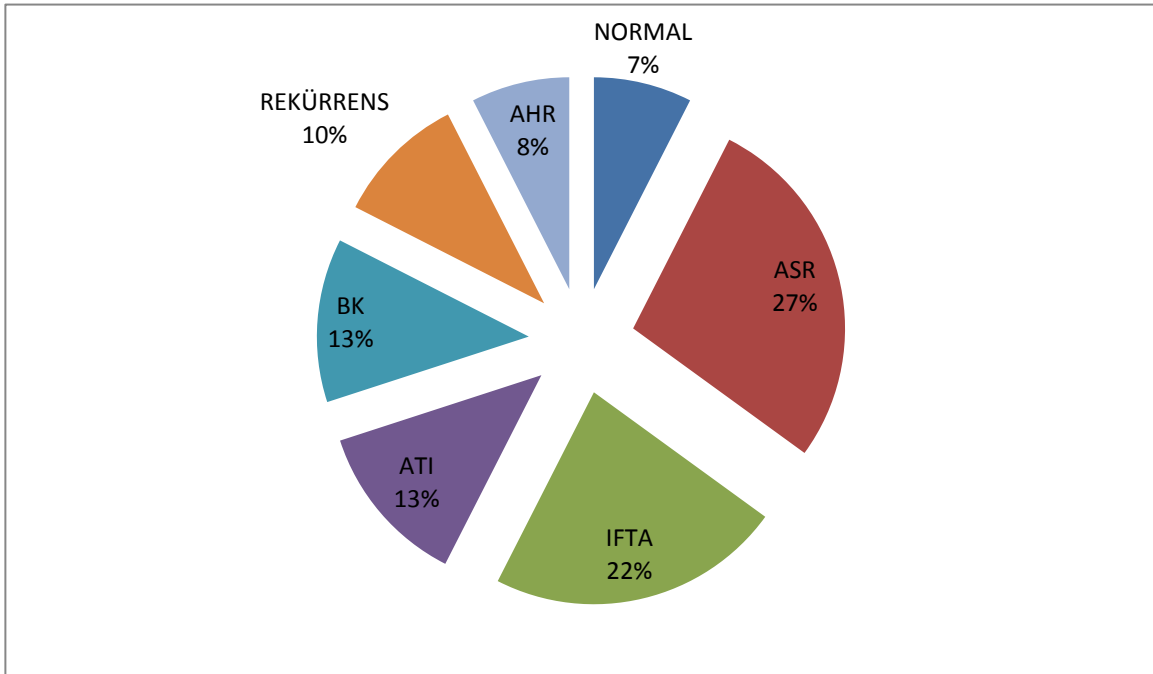
Çalışmamızda tüm hastaların %13,5'inde (n=28) akut rejeksiyon atağı görüldü. Akut rejeksiyon düşünülen hastalardan %64,2'sinde (n=18) biyopsi ile akut rejeksiyon tanısı kanıtlandı. Tüm hastaların %8,6'sında biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon tespit edildi. Toplam 40 hastaya biyopsi yapıldı. Patoloji sonuçları değerlendirildiğinde ilk sırada %35 (%27 ASR, %8 AHR) ile akut rejeksiyon gelmektedir. İnterstisyel fibrozis-tubuler atrofi %22, akut tubuler zedelenme %13, %13 BK virüs, %10 rekürren hastalık ve %7 normal sonuç bulunmuştur. Allogreft biyopsi sonuçları Grafik 3 ve 4'te gösterilmiştir.

Akut rejeksiyon düşünülen hastalar hospitalize edilerek intravenöz steroid tedavisi verildi. Steroide yanıt alınamayanlara ATG ya da plazmaferez uygulandı. Akut rejeksiyon atağı olan alıcılardan 26 hasta steroid ya da ATG tedavisine yanıt verdi. Diğer iki hastaya greft nefrektomi yapıldı. Bunlardan birinde tip 3 akut selüler rejeksiyon nedeniyle greft kaybı oldu. AHR nedeniyle tedavi edilip, yanıt alınan bir hasta daha sonra gelişen endokardit nedeniyle fonksiyone allogreft ile kaybedildi.

Grafik 3: Allogreft Böbrek Biyopsi Sonuçları

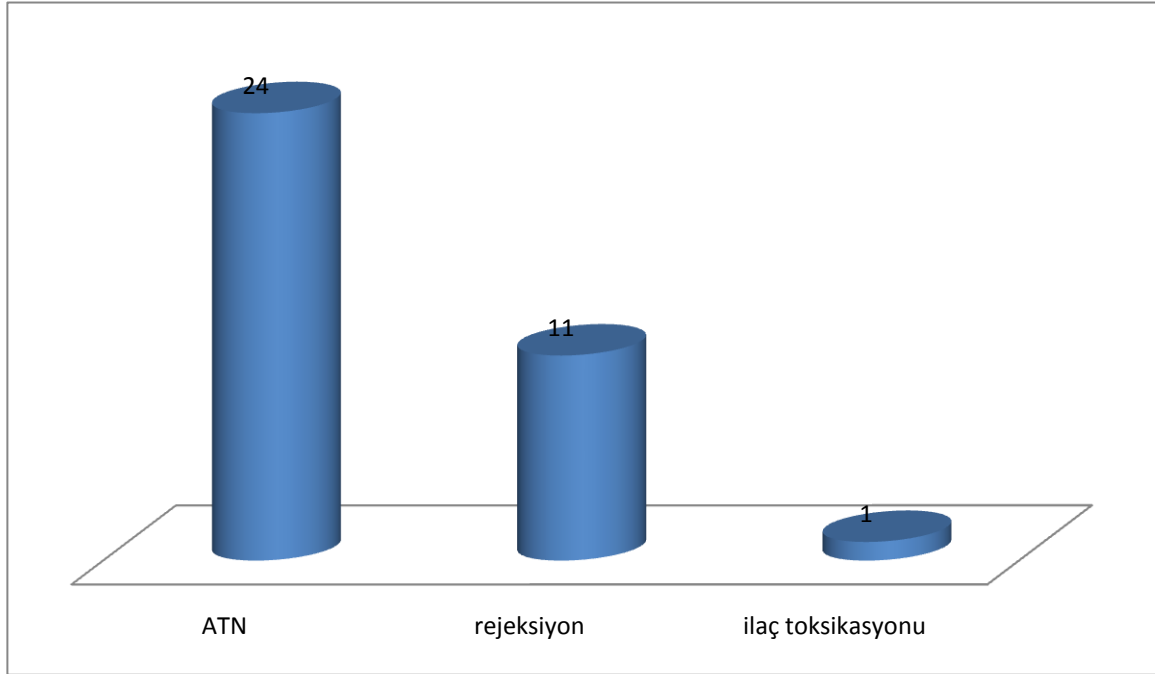


Grafik 4: Allogreft Böbrek Biyopsi Oranları

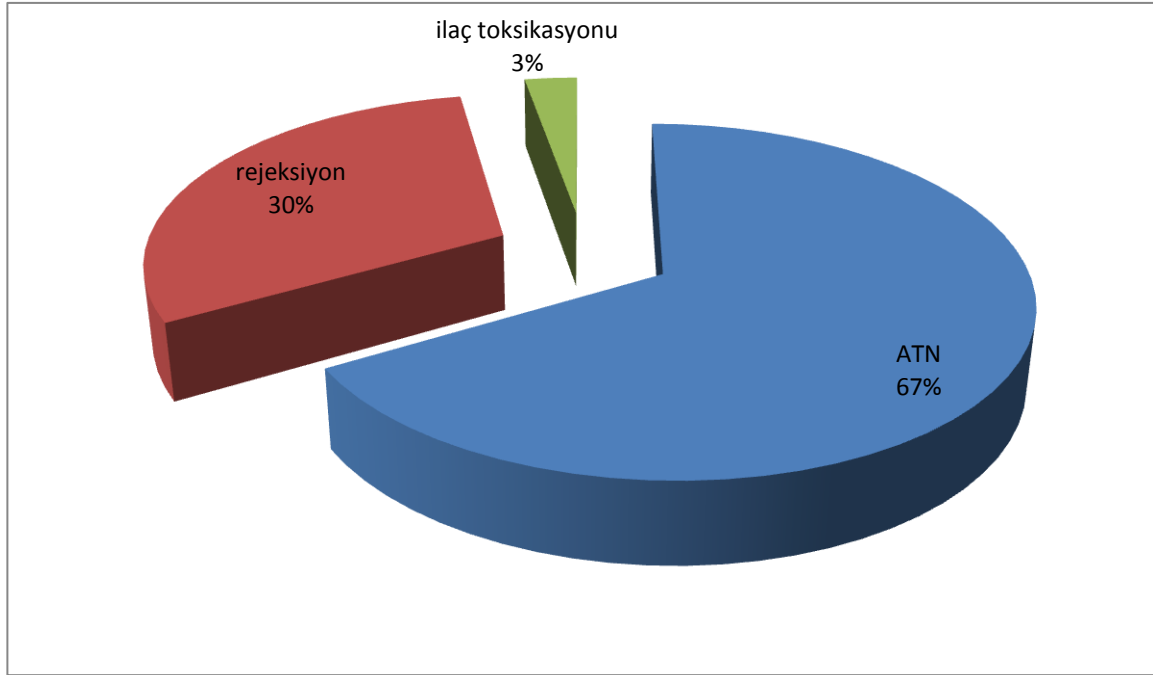


Toplam 36 alıcıda (%17,4) gecikmiş greft fonksiyonu görüldü. Bunların %67'si (24) akut tubuler nekroz, %30'u (11) akut rejeksiyon ve %3'ü (1) ilaç toksikasyonu şeklindeydi (Grafik 5-6). 11 hastanın 10'unda akut sellüler rejeksiyon, 1 hastada akut hümöral rejeksiyon tespit edildi. Bir hastada teknik komplikasyona bağlı gecikmiş greft fonksiyonu görüldü. Postoperatif erken dönemde venöz tromboz nedeniyle safen ven kullanılarak spiral ven grefti ile interpozisyon yapılan hastanın işlem sonrasında greft fonksiyonları normale dönmüştür ve halen fonksiyone greft ile takip edilmektedir. Gecikmiş greft fonksiyonu olan hastaların %25'inde (9) greft kaybı olmuştur. Bu sayı tüm greft kayıplarının %60'ını oluşturmaktadır. Gecikmiş greft kaybı çalışmamızda greft ve hasta sağkalımlarını etkilemiştir (Tablo 10-11).

Grafik 5: Gecikmiş Greft Fonksiyonu Nedenleri (hasta sayısı)



Grafik 6: Gecikmiş Greft Fonksiyonu Nedenleri (oran)



Çalışmamızda 4 hastada (%1,9) tekrarlayan glomerülonefrit olgusu tespit edildi. Biri hariç hepsinin vericisi kadavraydı. 2 hastada FSGS ve diğer iki hastada MPGN nüksü gözlemlendi. İki kadın, ikisi erkekti ve yaş ortalamaları $27\pm 11,88$ idi. Nakilden sonra ortalama 4,2 ay sonra hastalara tanı konuldu ve tamamı ilk altı ayda tespit edildi. Hepsinde tanı anında nefrotik düzeyde proteinüri ve eş zamanlı kreatinin yüksekliği mevcuttu. Vericilerin yaş ortalaması $45,2\pm 13,54$ (32-63) olarak hesaplandı. Hastaların hepsine steroid pulse tedavisi ve plazmaferez uygulandı. Birinci yıl sonunda ortalama kreatinin değeri 1,02 mg/dl idi. FSGS nüksü olan bir greft nakil sonrası 1. ayın sonunda kaybedildi. Hasta kaybı olmadı.

Cerrahi komplikasyon oranımız %18,1 (30) olarak hesaplandı. Görülen komplikasyonların %50'si (15) loj komplikasyonları, %17'si (5) üriner kaçak, %13'ü (4) renal ven trombozu, %10'u (3) renal arter stenozu, %7'si (2) vezikoureteral reflü ve %3'ü (1) renal arter trombozuydu. Loj komplikasyon grubunda birinci sırada hematoma %53,3 (8) sonra sırasıyla %26,7 (4) lenfositik, %13,3 (2) abse ve %6,7 (1) uzamış lenfatik drenaj görüldü. Cerrahi komplikasyon verileri Grafik 7-8'deki gibidir.

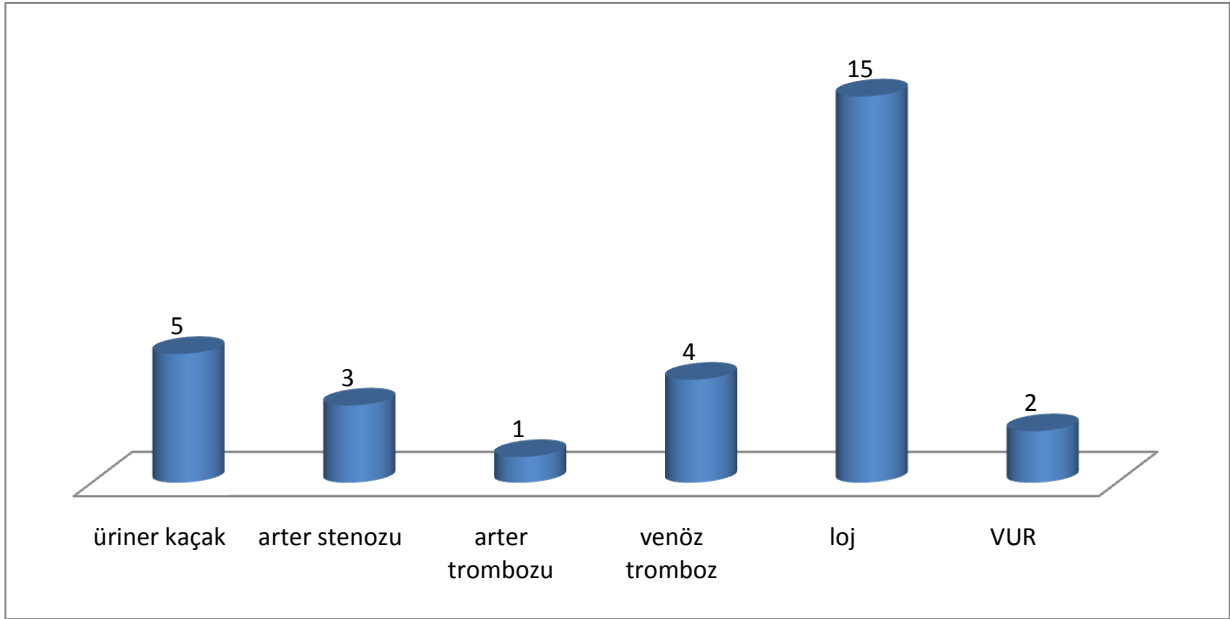
Üriner kaçak olan 2 hastada üreteroneostomi, 1 hastada mesane perforasyon onarımı, bir hastada perkütan nefrostomi kateteri takılması ve bir hastada üretral kateterizasyon uygulandı ve tamamı başarılı şekilde tedavi edildi.

Venöz tromboz nedeniyle değerlendirilen 4 hastanın birinde postoperatif erken dönemde trombektomi yapıldı. Diğer alıcıların hepsine nakil sonrası ilk 3 gün içinde greft nefrektomi yapıldı.

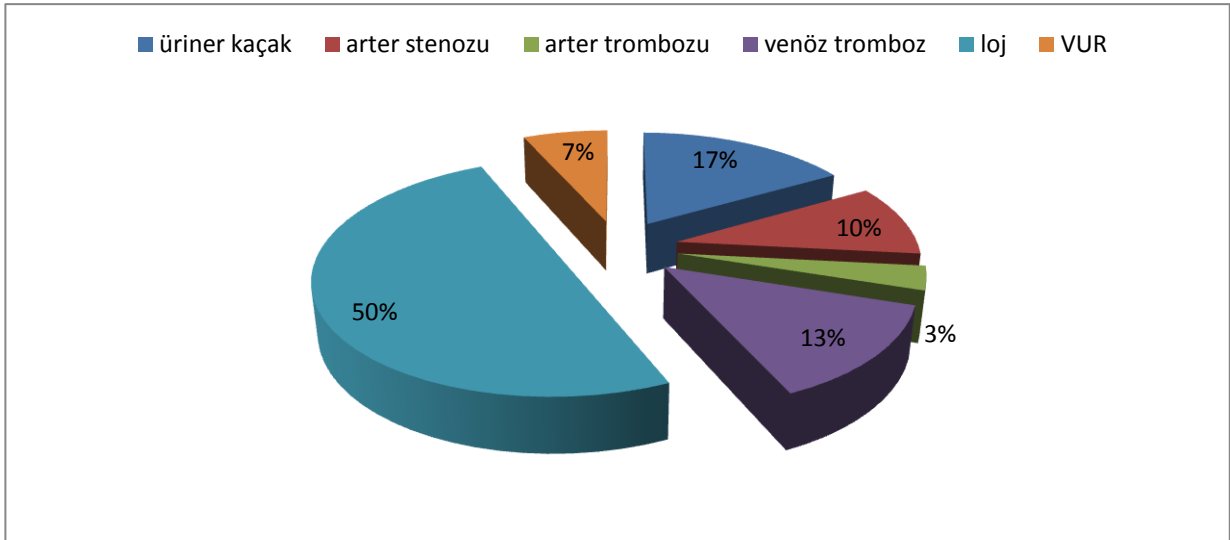
Postoperatif 2. ayda renal arter darlığı nedeniyle balon anjioplasti uygulanan bir hastada işlem sırasında diseksiyon gelişmesi üzerine acil eksplore edilerek renal arter vasküler yama ile onarıldı. Bir buçuk yaşında bir kadavradan en-block böbrek nakli yapılan bir hastada böbreklerden birinin arterinde pozisyona bağlı twist oluşması nedeniyle erken dönemde eksplore edildi ve renal arterde trombüs ve aynı böbrekte ileri derecede iskemi bulguları olduğundan greft nefrektomi uygulandı. Aynı alıcıda diğer allogreft akut hümöral rejeksiyon nedeniyle kaybedildi. Başka bir alıcıda postoperatif 2. günde renal arter darlığı nedeniyle eksplorasyon yapıldı ve renal arterde daralmaya neden olan sütün materyali izlendi ve alındıktan sonra iskemi bulgularının kaybolduğu gözlemlendi. Postoperatif erken dönemde kontrol doppler USG de renal arter akımının olmadığı görülen bir alıcıda renal arterde kingleşmeye neden olan sütün materyalleri alınarak böbrek tonusunun ameliyat sırasında düzeldiği görüldü ve hastanın greft fonksiyonları normale döndü.

Nakil sonrası ilk haftada toplam 8 alıcıda greft böbrek etrafında hematoma gelişti. Bir hasta derin ven trombozu nedeniyle tedavi almaktaydı. Diğer hastalarda koagülasyon bozukluğuna neden olan herhangi bir faktör yoktu. Hematom nedeniyle 4 hastaya erken dönemde eksplorasyon yapıldı, diğer 4 hasta konservatif izlendi. Lenfoseli olan olgular perkütan drenaj ile tedavi edildiler. Uzamış lenfatik drenajı olan bir hastanın drenaj kateteri postoperatif 18. günde çekildi. Bir hasta postoperatif 3. günde perirenal abse nedeniyle eksplore edildi ve üç hafta intravenöz antibiyotik tedavisi uygulandı.

Grafik 7: Cerrahi Komplikasyon Sayıları

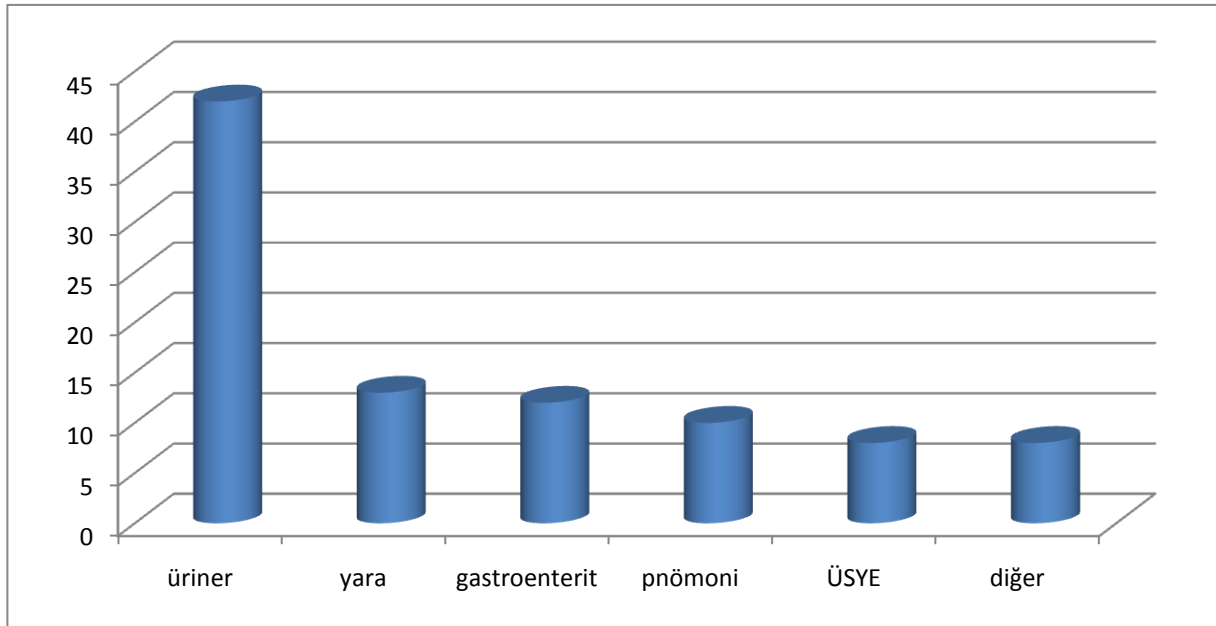


Grafik 8: Cerrahi komplikasyon oranları



Üriner enfeksiyonlar cerrahi komplikasyonların dışında enfeksiyonlar başlığında ayrıca değerlendirildi. Çalışmamızdaki tüm hastalar içinden böbrek nakli sonrası takip süresi boyunca toplam 93 hastada (%44,9) enfeksiyon gelişti. Bunlardan 42 hastada (%20,2) üriner enfeksiyon, 13 hastada (%6,2) yara enfeksiyonu, 12 hastada (%5,7) gastroenterit, 10 hastada (%4,8) pnömoni, 8 hastada (%3,8) üst solunum yolu enfeksiyonu gelişti (Grafik 9-10). Diğer enfeksiyon adıyla tanımladığımız grupta (%4) kateter enfeksiyonu ve enfektif endokardit gibi enfeksiyonlar izlendi.

Grafik 9: Nakil Sonrası Görülen Enfeksiyonlar



Tüm alıcılara valasiklovir ya da valgansiklovir ile nakil sonrasında altı ay boyunca CMV enfeksiyonu profilaksisi yapıldı. 207 hastanın 5'inde (%2,4) nakil sonrasında CMV enfeksiyonu gelişti. Bunların %80'i kadavra vericili nakillerden oluşuyordu. İki hasta çocuk yaş grubundaydı. Hepsi rutin PCR CMV taramasıyla saptandılar. %80'i nakil sonrası ilk bir yıl içinde tespit edildi. Tüm hastalar hastanede yatırılarak intravenöz gansiklovir ile 3-4 hafta tedavi edildiler. Tedavi sonrası bütün hastalarda PCR CMV negatifleşti. Postoperatif 4. ayda CMV enfeksiyonu nedeniyle tedavi edilen bir hasta 3 ay sonra tıkanma ikteri nedeniyle değerlendirilirken, ERCP komplikasyonuna bağlı kaybedildi. Üç hastada CMV enfeksiyonuyla eş zamanlı kreatinin yüksekliği mevcuttu. Bunlardan bir hastada eş zamanlı üriner enfeksiyon, bir hastada akut rejeksiyon ve diğer hastada greft renal arter stenozu tespit edildi. Ek hastalıkları tedavi edilen hastaların CMV enfeksiyon tedavisi bitmeden greft fonksiyonları normale döndü. CMV enfeksiyonuyla greft ve hasta sağkalımı arasında ilişki tespit edilmedi (Tablo 10-11).

5 hastada anti-HCV pozitifliği mevcuttu. Bunların hepsi nakil öncesinde tespit edildi. Sadece 1 hastada PCR HCV RNA pozitifliği vardı ve nakil öncesinde interferon ile tedavi edildikten sonra PCR HCV RNA negatifleşti. Diğer hastalarda anti HCV pozitifliği ve bu nedenle herhangi bir tedavi uygulanmadı. Bu hastalarda nakil sonrasında immünsüpresyon dozu diğer alıcılarda olduğu gibi uygulandı. CMV enfeksiyonu da görülen bir hasta ERCP komplikasyonu nedeniyle kaybedildi. Onun dışında bütün greftler fonksiyone olarak halen takip edilmektedir.

Toplam 5 hastamızda (%2,4) BK virüs enfeksiyonu görüldü. 3 hasta kadavra vericili, 2 hasta canlı vericili alıcılardan oluşmaktaydı. BK virüs nefropatisi olan hastalarda tanı, tedavi ve böbrek fonksiyonları Tablo 7’de gösterilmiştir. Merkezimizde BK virüs bakılmadığı için tetkikler dış merkezde yapılmış olup 3 hastada biyopsi, 1 hastada PCR ve 1 hastada hem PCR hem de biyopsi ile BK virüs tespit edildi. Bütün hastalarda eş zamanlı kreatinin yüksekliği mevcuttu. Tanı alan hastalardan 3’ünde immünsüpresif tedavi dozu azaltıldı. 1 hastada hem doz kısıtlandı hem de IVIG uygulandı. 1 hasta ise sidofovir ile tedavi edildi. BK virüs enfeksiyonu nedeniyle aynı kadavra donörden nakil yapılan iki greft kaybedildi. BK virüs enfeksiyonu sonrasında hiçbir hastanın böbrek fonksiyonu enfeksiyon öncesindeki durumuna dönmedi.

Tablo 7: BK Virüs Enfeksiyonu, Tanı ve Tedavi

Hasta	Görülme zamanı (ay)	BKVN öncesi kr (mg/dl)	BKVN sırasında kr (mg/dl)	Tanı yöntemi	Tedavi	Verici tipi	Sonuç
1	14	1,22	2,2	Bx	Doz kısıtl.	Canlı	Kr 2,7
2	7	1,3	3	Bx	Doz kısıtl.	Kadavra	Greft kaybı
3	6	1,3	1,9	Bx	Doz kısıtl.	Kadavra	Greft kaybı
4	21	0,8	1,55	Bx+PCR	Dozkısıt+IVIG	Kadavra	Kr 1,22
5	5	0,46	1,02	PCR	sidofovir	Canlı	Kr 1,08

11 hastada (%5,4) nakil sonrası diabetes mellitus gelişti. Hastaların yaş ortalamaları 41,81±9,57 (31-56)’dir. %81,8’i canlı vericili, %18,2’si ise kadavra vericili nakillerden oluşmaktaydı. 2 hastada steroide cevaplı akut rejeksiyon görüldü. Nakilden sonra ortalama DM gelişme zamanı 6,2±5,4 (1-19) ay olarak hesaplandı. 40,3±18,99 aylık takipte hiç hasta ya da greft kaybı olmadı. Hastaların birinci yıl sonunda kreatinin değerleri ortalama 1,25±0,27 mg/dl idi. Bir hastada nakil öncesi HCV enfeksiyonu, başka bir hastada ise eş zamanlı CMV enfeksiyonu vardı. Takrolimus kullanan 2 hastada siklosporine geçildi. Diğerlerinde immünsüpresyon dozu düşürüldü. 2 hastada insülin, 4 hastada oral antidiyabetik ve diyet tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlandı.

Canlı vericilerden 64’üne (%43,5) açık, 83’üne (%56,5) laparoskopik donör nefrektomi uygulandı. Laparoskopik yöntemle yapılan ilk 40 vericide el yardımcı laparoskopik donör nefrektomi yöntemi uygulandı. Açık yapılan canlı donör nefrektomilerde alıcıların postoperatif

6. ay kreatinin değeri ortalama $1,12 \pm 0,29$ mg/dl, 12. ayda $1,12 \pm 0,26$ mg/dl, laparoskopik prosedür uygulanan donörlerin alıcılarında ise posoperatif 6. ayda $1,06 \pm 0,39$ mg/dl ve 12. ayda $1,10 \pm 0,35$ mg/dl idi. Donör nefrektomi yöntemleri Tablo 8’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 8: Donör Nefrektomi Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Donör nx	Preop gfr mg/dl	6. ay kreatinin mg/dl		12. ay kreatinin mg/dl	
Açık	$107,8 \pm 26,29$	$1,12 \pm 0,29$	P=0,3	$1,12 \pm 0,26$	P=0,7
Laparoskopik	$112,23 \pm 20,41$	$1,06 \pm 0,39$		$1,10 \pm 0,35$	

168 hastadan 112'sinde renal arter anastomozu (%66,7) eksternal iliak artere uç-yan, 8 hastada (%4,8) internal iliak artere uç-uç ve 48 hastada (%28,6) common iliak artere uç yan şekilde 6/0 polipropilen ile devamlı tarzda sütüre edildi. Greftlerden 147'sinde (%87,5) tek arter, 21'inde (%12,5) birden fazla arter mevcuttu. 166 hastada (%99,4) greft veni eksternal iliak vene uç-yan ve 1 hastada (%0,6) common iliak vene uç-yan anastomoz edildi (Tablo 9).

Tablo 9: Damar Anastomozları

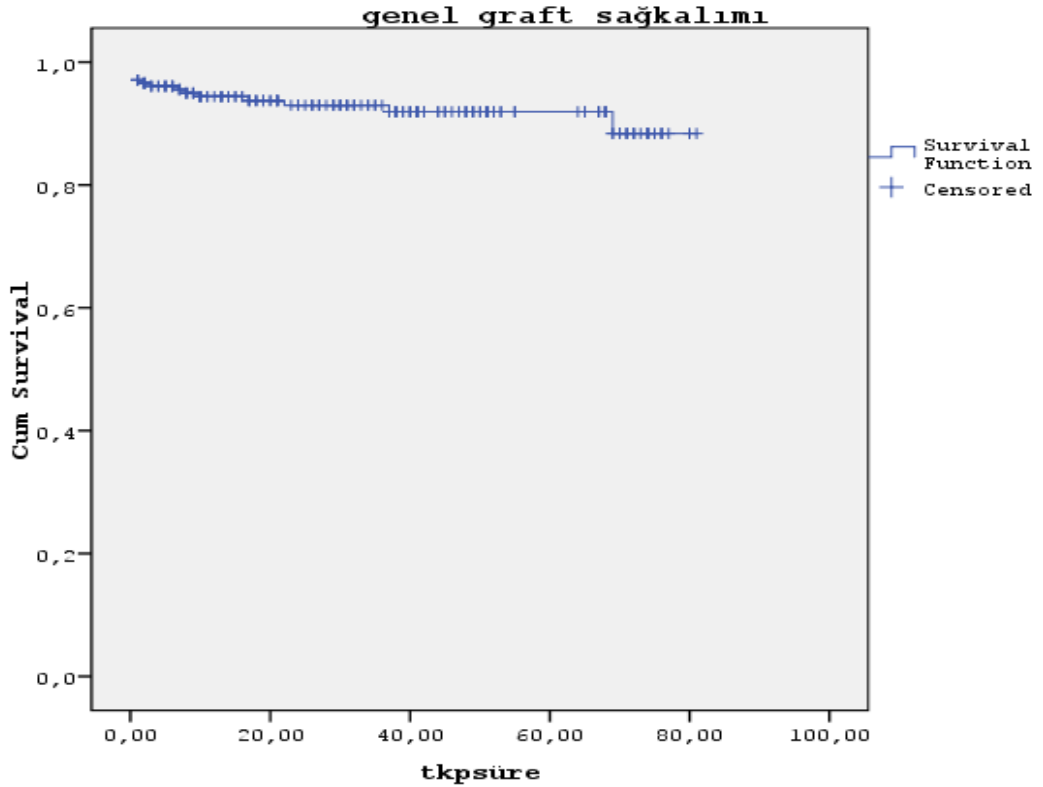
	External iliak ven	Common iliak ven
External iliak arter	112 %66,7	
İnternal iliak arter	8 %4,7	
Common iliak arter	47 %27	1 %0,6

Çalışmamızda değerlendirilebilir 168 allogreftten 21'inde (%12,5) birden fazla arter mevcuttu ve allogreftlerin %55'i sol, %45'i sağ böbrekti. %61,9'u canlı, %38,1'i kadavra

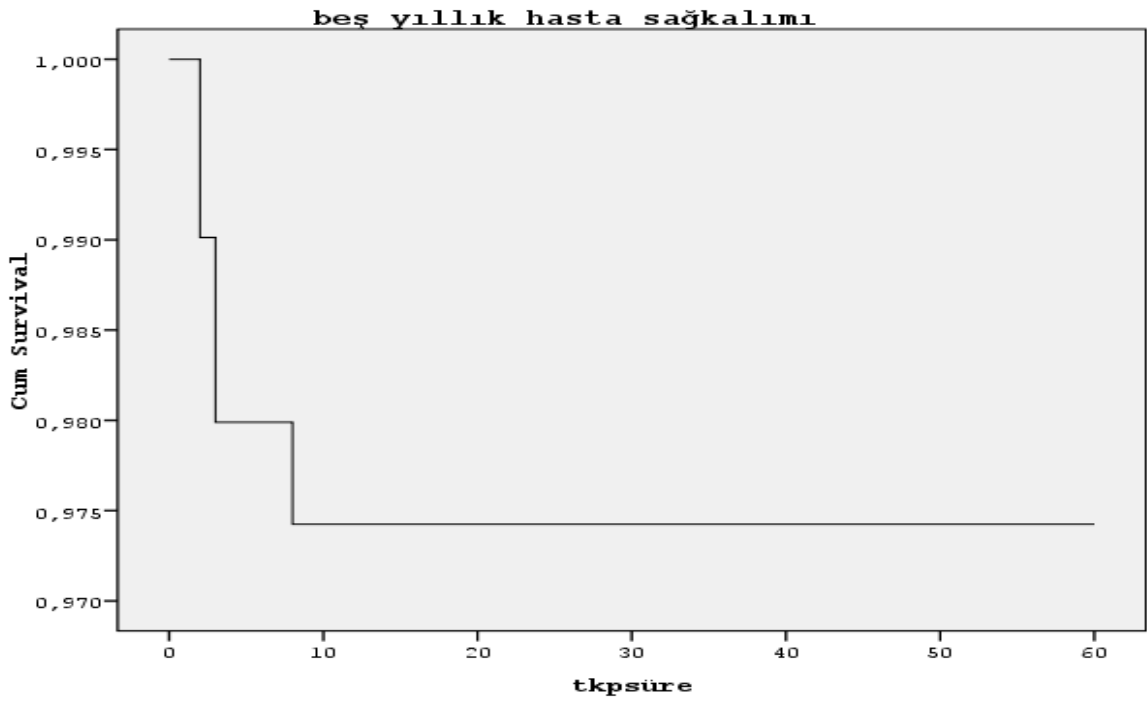
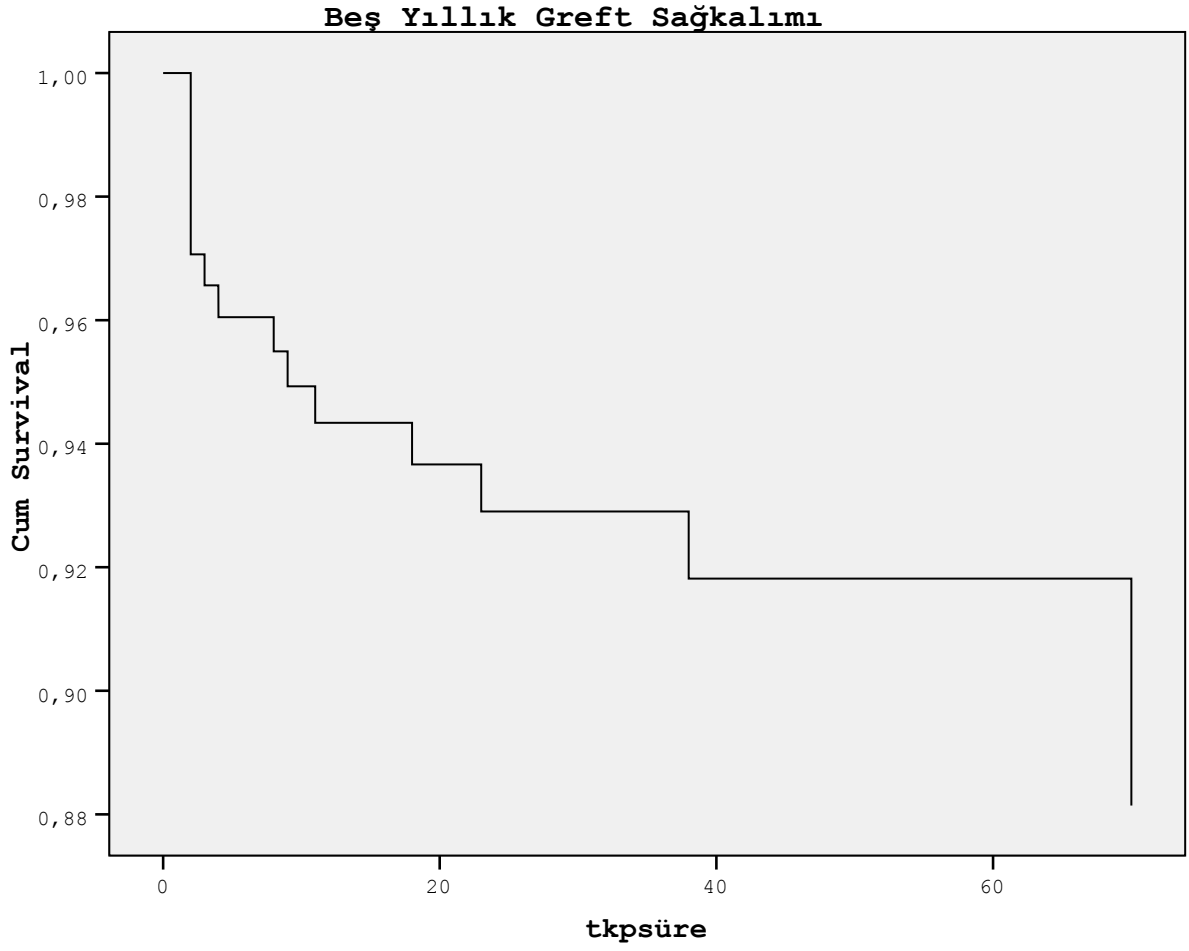
böbreğiydi. %38'inde (8) tek anastomoz, %62'sinde (13) çift anastomoz yapıldı. Çoklu artere sahip 2 hastada donör nefrektomi laparoskopik prosedürle yapıldı. Tek anastomoz olan 4 hastada Carrel patch yapıldı, 2 hastada arka masada renal arterler yan-yan arterioplasti yapıldı ve 2 hastada üst polar arter %5'ten az debisi olduğu düşünülerek ligate edildi. Hasta kaybı olmadı.

207 alıcıdan oluşan serimizde ortalama $32,7 \pm 23,7$ (1-81) aylık takipte genel greft sağkalımı %88,4, hasta sağkalımı %97,5 idi (Grafik 11-12). Bir, üç ve beş yıllık greft sağkalımları sırasıyla %94, %93, %92. Bir, üç ve beş yıllık hasta sağkalımları %97 olarak hesaplandı. Greft sağ kalımına etkisi olan faktörler ikinci kez böbrek nakli yapılması, gecikmiş greft fonksiyonu ve vasküler komplikasyondur. Hasta sağkalımına etki eden faktör ise gecikmiş greft fonksiyonudur. Greft ve hasta sağkalımına etkisi olan ve olmayan faktörler Tablo 10 ve Tablo 11'de değerlendirilmiştir

Grafik 10: Genel Sağkalım Oranı



Grafik 11: Beş Yıllık Greft ve Hasta Sağkalımları



Tablo 10 : Greft sağkalıma etkisi olabilecek faktörlerin multivariate analiz sonuçları (130 hasta)

FAKTÖR	P DEĞERİ	ODDS RATIO	GÜVEN ARALIĞI (CI)
ALICI YAŞI	0,21		
ALICI CİNSİYETİ	0,58		
ALICI BMI	0,93		
HLA MM	0,28		
PRİMER BÖBREK HAST.	0,50		
VERİCİ YAŞI	0,08		
VERİCİ TİPİ	0,15		
VERİCİ CİNSİYETİ	0,10		
RRT	0,39		
DİYALİZ SÜRESİ	0,64		
ARTER SAYISI	0,52		
AKUT REJEKSİYON	0,59		
GECİKMİŞ GEFT FONKS.	0,008	7,036	1,662-29,781
SOĞUK İSKEMİ SÜRESİ	0,53		
İKİNCİ NAKİL	0,002	12,424	2,558-59,647
ÜROLOJİK KOMPLİKASYON	0,24		
VASKÜLER KOMPLİKASYON	<0,001	3,137	1,656-5,942
LOJ KOMPLİKASYONU	0,50		
ÜRİNER ENFEKSİYON	0,73		
BK VİRÜS ENFEKSİYONU	0,49		
CMV ENFEKSİYONU	0,60		
HCV	0,67		
NAKİL SONRASI DM	0,36		

Tablo 11 : Hasta sağkalma etkisi olabilecek faktörlerin multivariate analiz sonuçları (130 hasta)

FAKTÖR	P DEĞERİ	ODDS RATIO	GÜVEN ARALIĞI (CI)
ALICI YAŞI	0,054		
ALICI CİNSİYETİ	0,06		
ALICI BMI	0,11		
HLA MM	0,53		
PRİMER BÖBREK HAST.	0,97		
VERİCİ YAŞI	0,16		
VERİCİ TİPİ	0,70		
VERİCİ CİNSİYETİ	0,37		
RRT	0,58		
DIYALİZ SÜRESİ	0,36		
ARTER SAYISI	0,51		
AKUT REJEKSİYON	0,056		
GECİKMİŞ GEFT FONKS.	0,009	21,335	2,172-209,599
SOĞUK İSKEMİ SÜRESİ	0,26		
İKİNCİ NAKİL	0,62		
ÜROLOJİK KOMPLİKASYON	0,84		
VASKÜLER KOMPLİKASYON	0,70		
LOJ KOMPLİKASYONU	0,60		
ÜRİNER ENFEKSİYON	0,52		
BK VİRÜS ENFEKSİYONU	0,62		
CMV ENFEKSİYONU	0,06		
HCV	0,28		
NAKİL SONRASI DM	0,15		

5. TARTIŞMA

Böbrek transplantasyonu son dönem böbrek yetmezliğinde en seçkin tedavi yöntemidir.¹¹⁴ Diyaliz tedavisi ile karşılaştırıldığında daha uzun ve daha kaliteli bir yaşam ve daha ucuz tedavi olanağı sağlamaktadır.¹¹⁷ Başarıyla renal transplantasyon uygulanmış bir alıcının topluma daha fazla katkı sağlama potansiyeli bulunmaktadır.

İlk başarılı böbrek naklinin yapıldığı 1954 yılından bu yana, immünobiyojinin daha iyi anlaşılması ve özellikle siklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil gibi ilaçların klinik kullanıma girmesiyle böbrek nakli SDBY'nin tedavisinde hem sağkalım avantajı hem de hastalara sunduğu yüksek yaşam kalitesi nedeniyle tercih edilen tedavi biçimi olmuştur.^{127, 128}

Ülkemizde ilk başarılı böbrek nakli 1975 yılında Haberal ve ark. tarafından canlı verici kullanılarak, ilk kadavradan böbrek nakli ise yine aynı ekip tarafından 1978 yılında gerçekleştirilmiştir.¹¹⁶

Ülkemizde renal replasman tedavisi gören hasta sayısı hızla artmaktadır. TND'nin verilerine göre 2009 yıl sonu itibarıyla 59443 hastanın renal replasman tedavisi aldığı tespit edilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği prevalansı milyon nüfus başına 819, insidansı ise 197 olarak hesaplanmıştır. Hemodiyaliz (%78,5) en sık kullanılan tedavi yöntemi olup, bunu transplantasyon (%12,4) ve periton diyalizi (%9,1) takip etmektedir.¹²⁹

Üniversitemizde 1991 yılında yapılan ilk böbrek naklini takiben 2005 yılına kadar 20 (19'u canlı vericiden, 1'i kadavradan) böbrek nakli gerçekleştirilmiştir. Sağlık Bakanlığı Böbrek Nakli Merkezleri yönergesi'ne göre 2005 yılında üroloji A. D. çatısı altında böbrek nakli programı yeniden yapılandırılmıştır. Çalışmamıza Ekim 2005-Ağustos 2012 tarihleri arasında merkezimizde böbrek nakli yapılan 207 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Ortalama takip süresi 32,7±23,7 (1-81) aydır.

Hem canlı bağışının hem kadavra donör bağışının, ülkelerin organ nakli açısından kendi kendine yeterli olmasının kritik önemi olduğu artık DSÖ tarafından da kabul edilmektedir. Ancak dünyada hiçbir ülke vatandaşlarının gereksinimlerini karşılamak için bu kaynaklardan yeterli sayıda organ sağlayamamaktadır.¹³⁰

SDBY olan hastaların transplantasyon olabilmelerinin önündeki en büyük engel, artan greft ihtiyacına karşılık donör sayısının aynı oranda artmamasıdır. Ülkeler kendi sosyo-ekonomik düzeyleri, ahlaki değerleri ve bu konudaki organizasyonları doğrultusunda değişik kaynaklardan farklı oranlarda greft temini yollarına başvurmaktadır. Her ne kadar en iyi transplantasyon sonuçları yaşayan donörlerden alınan greftler sonucunda elde edilse de bu kaynağın artan ihtiyacı karşılayamadığı açıktır. Organ naklinde asıl amaç kadavra organ

sayısını artırmak olmalıdır.¹³¹

Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre 2009 yılında 2362 hastaya böbrek nakli yapılmıştır. Yapılan nakillerin %78.9'u canlı vericilerden yapılmıştır.¹³² 2011 de bu sayı 2953'e ulaşmıştır. Canlı vericilerden yapılan nakil oranı %82,3 olmuştur. Toplam böbrek nakli sayısındaki artışlar ümit vericidir ancak kadavra oranlarının düşük olması istenen bir sonuç değildir.

Merkezimizde 2008 yılında yapılan nakil sayısı 20 iken, 2009'da 32 ve 2011'de 41'e ulaşmıştır. Kadavradan yapılan nakil oranlarına baktığımızda 2006 yılında %10,5 iken 2011 yılında bu oran %30,9 olmuştur. Türkiye ortalamasıyla karşılaştırıldığında, özellikle kadavra nakil oranlarında belirgin artış dikkat çekmektedir.

Preemptif (diyaliz tedavilerine başlamadan) dönemde yapılan böbrek nakillerinin, hem hasta ve greft sağkalımı üzerine, hem de maliyet üzerine olumlu etkileri vardır. Bu nedenle özellikle canlı vericili böbrek nakillerinin preemptif hastalar için kullanılması önerilmektedir.¹³³ Merkezimizde gerçekleştirilen böbrek nakillerinin %14'ü preemptif alıcılardan oluşmaktadır.

Renal transplantasyon sonrasında greft kaybının en önemli nedeni rejeksiyonlardır. Akut rejeksiyonun %5 ile %23 arasında ve ortalama % 13 oranında görüldüğü, farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.¹³⁴ Rejeksiyon atakları, kadavradan nakil yapılan hastalarda daha sık görülmektedir.

Böbrek nakli öncesinde hastaların böbrek vericisinin HLA antijenlerine karşı duyarlaşmaya sahip olup olmadığını ortaya koymak için lenfosit cross match (LCM) testi yapılmakta (klas I ve II antijenlere karşı) ve pozitif sonuç varlığında transplantasyon gerçekleştirilmemektedir. Ek olarak yine nakil öncesi HLA antijenlerine duyarlılık durumunu yansıtmak üzere, panel reaktif antikor (PRA) denilen ve değişik HLA klas I ve II antijen havuzuna karşı alıcı serumunda mevcut antikorların saptanmasını sağlayan testler de yapılmaktadır. PRA klas I ve II pozitifliği alıcıda HLA antijenlerine karşı antikor varlığını gösterirken, LCM bu antijenlerin donör özgül olup olmadığını ortaya koyan en önemli testtir.¹³⁵

Yapılan bir çalışmada böbrek nakli sonrasında 3. ay protokol biyopsilerde subklinik rejeksiyon %45 saptanırken, 1. yılda bu durum %25 oranında dikkati çekmiş ve her iki durumun artan HLA mismatch sayısı ile korele olduğu ortaya konmuştur.¹³⁶ Yine Nankivel ve ark. tarafından yapılan protokol biyopsi çalışmalarında 3. ayda borderline değişiklikleri ve subklinik rejeksiyonu olan olgular 1. yılda protokol biyopsi ile değerlendirildiğinde daha yüksek kronik hasar bulgularına sahip oldukları ortaya konmuştur.

Bu araştırmalara ek olarak Rush ve ark.¹³⁶ tarafından yapılan bir çalışmada ilk 1-2-3-6 12. aylarda protokol biyopsi ile saptanan subklinik rejeksiyonların steroid ile tedavi sonucunda 24. ayda tedavi edilen grupta tedavi edilmeyen gruba göre anlamlı olarak daha iyi greft işlevini sağlandığı gözlenmiştir. Bu bulgular süreğen ve subklinik düzeyde immünolojik tepkileri uzun dönemde greft işlevini olumsuz etkilediğini ortaya koymaktadır. Ancak çalışmalarda her ne kadar protokol biyopsiler ön plana çıksa da, işlemin invaziv ve bazen komplikasyonlara neden olması birçok merkezi rutin protokol biyopsi uygulamalarından uzaklaştırmaktadır.

Serum kreatinin düzeyi yazık ki renal transplant izleminde hasarın erken saptanmasında duyarlı bir yöntem değildir. Kronik hasar bulguları ciddi düzeye ulaştığında serum kreatinin düzeyi artmakta ve bu nedenle klinik izlemede süreğen hasara yönelik yeterli bilgi verememektedir. Bu nedenle immünolojik hasarın ve duyarlaşmanın daha iyi bir belirleyici ile öngörülmesi son dönemde birçok merkezde araştırılmakta ve anti-HLA antikörlerin nakil sonrasında monitorizasyonunun, greft rejeksiyonu gelişimi ve uzun dönemde kronik immün hasarın ortaya konmasında iyi bir yöntem olacağı düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda nakil sonrasında da anti-HLA antikörlerinin gelişebildiği ortaya konulmuştur.^{137, 138}

Halen HLA antikru olan ve greft işlevi normal olan hastalara ne yapılması konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır. Bütün bu çalışmalar ışığında böbrek nakli sonrasında immünolojik monitorizasyonun HLA antikör gelişiminin izlenmesi ile yapılıp yapılamayacağı halen net olarak ortaya konulamamıştır.

Çalışmamızdaki hastaların %13,5'inde (n=28) akut rejeksiyon atağı görüldü. Biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon oranı %8,6 dır. Tüm biyopsi sonuçlarına bakıldığında en sık akut sellüler rejeksiyon (ASR) (%33), ikinci sırada interstisyel fibrozis tubuler atrofi (%14) ve akut tubuler hasar (ATI) gelmektedir. Akut rejeksiyon atağı geçiren grupta ise en sık ASR (%71) görülmüştür. Sonra sırasıyla akut hümöral rejeksiyon (%14), akut tubuler hasar (%5) ve interstisyel fibrozis ve tubuler atrofi gelmektedir. %5 hasta biyopsisinde patoloji saptanmadı.

Merkezimizde biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesinde ve laboratuvar çalışmalarında zamanla azalmakla birlikte bir takım aksaklıklar yaşanmaktadır. Bu durum daha erken ve daha özgül tanı koymada sorun oluşturmaktadır. Bu sorunun ortadan kaldırılması nakil sonrası başarının artışına neden olabilecektir.

Akut rejeksiyon düşünülen hastalar hospitalize edilerek intravenöz steroid tedavisi verildi. Steroide yanıt alınamayanlara ATG ya da plazmaferez uygulandı. Akut rejeksiyon atağı olan alıcılardan 28 hasta steroid ya da ATG tedavisine yanıt verdi. Diğer iki hastaya greft nefrektomi yapıldı. Bunlardan birinde tip 3 akut sellüler rejeksiyon nedeniyle greft kaybı oldu.

Akut hümöral rejeksiyon geçiren bir hastanın böbrek fonksiyonları plazmaferez tedavisiyle normale döndükten sonra endokardit nedeniyle fonksiyone greftle kaybedildi. Çalışmamızda akut rejeksiyonla greft ($p=0,59$) ve hasta (0,056) sağkalımları arasında ilişki tespit edilmedi.

Böbrek nakli yapılan hastaların %30-50'sinde son dönem böbrek yetmezliği etiyolojisi glomer lonefritlerdir ^{139, 140}. Primer glomerülonefriti olan hastalarda nakil sonrası hastalıklarının tekrarlama riski vardır ^{139, 141}. Tüm böbrek nakilleri göz önüne alındığında, böbrek naklinden sonra orijinal glomerülonefrit hastalığının n ks etme oranının %6 ile 9 arasında değiştiği gözlenmiştir ^{142, 143}. Çalışmamızda 4 hastada (%1,9) tekrarlayan glomerülonefrit olgusu tespit edildi. Tekrar eden glomer lonefritlerle ilgili klinik çalışmaları yürütmek ve standardize etmek oldukça zordur; çünkü günümüzde hala birçok merkezde rutin protokol biyopsileri yapılmamaktadır ve biyopsiler ancak klinik veya laboratuvar olarak anormallik saptandığında yapılmaktadır.

Gayet iyi bilinmektedir ki, birçok hastada histolojik olarak var olan ama rutin biyopsi yapılmadığı için teşhis konulamayan glomerülonefritler gözlenmektedir. Ayrıca çoğu son dönem böbrek hastası hastalığının son aşamasında ve kronik dönemde nefroloğa başvurduğundan biyopsi yapılmamakta ve asıl böbrek hastalığının nedeni ortaya konamamaktadır. Tekrarlayan glomerülonefrit (TG) tanısını koymanın bir başka zorluğu da orijinal hastalığın histolojik bulgularının dışında; yapılan biyopsilerde genellikle kronik allogreft nefropati ve kalsinörin inhibitörlerinin oluşturduğu hasara bağlı histolojik belirtilerinin de bulunmasıdır. Birçok durumda kesin tanı koymak için biyopsi preparatının ışık mikroskopisi, immünfloresan, immünhistokimyasal yöntemlerle ve hatta elektron mikroskopi ile incelenmesi gerekli olabilir. Bütün bu zorluklar göz önüne alındığında bile günümüzde TG'in önemli bir greft disfonksiyon nedeni olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır ^{139, 144, 145}.

Briganti ve arkadaşlarının yaptıkları geniş çaplı bir araştırmada, böbrek naklinden sonra greft disfonksiyonuna neden olan sebepler arasında TG 3. sıklıkta gözlenen patoloji olarak saptanmıştır. Ayrıca TG'ye bağlı greft kaybı nakil sonrası fonksiyon görme süresi uzadığa artmaktadır. Briganti'nin verilerine göre nakilden sonraki ilk yıl greft kaybı %0,6 iken, 10. yılda bu oran %8,4 e çıkmaktadır ¹³⁹. Rekürens oranları, klinik seyir ve greft sağ kalımına olan etkiler, TG'in tipine göre değişmektedir.

Fokal Segmental Glomeruloskleroz rekürrensi için suçlanan risk faktörleri arasında, geniş yaş, orijinal hastalığın hızlı ilerlemesi (3 yıl içinde son dönem böbrek hastalığı gelişmiş olması), mezenjial hiperselülarite, beyaz ırk ve daha önceden FSGS rekürrensi nedeni ile greft kaybı olması sayılmaktadır ¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Ayrıca nakil sonrası hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği ve

yaşlı donör de risk faktörleri arasında gösterilmektedir. Çalışmamızda tekrarlayan glomerülonefrit olgularının yaş ortalamasının belirgin düşük olması literatür bulgularını desteklemektedir.

Klinik olarak bu hastaların çoğunda böbrek naklinin hemen sonrasında nefrotik düzeyde proteinüri gözlenir ve bu hastaların %30-40'ında geft kaybı gözlenir (erken rekürrens)^{140, 148, 149}. Proteinüri histolojik lezyonlar ortaya çıkmadan görülebilir. Daha nadir olarak aylar veya yıllar içinde gelişebilen geç rekürrens görülebilir. Geç rekürrens kalsinörin toksisitesi ile karışabilir¹⁴⁸. Hastalarımızın hepsine nefrotik düzeyde proteinüri ve kreatinin yüksekliği vardı. Tedaviden sonra greft kaybı olan hasta dışında ortalama 1. yıl kreatinin değeri 1,02 mg/dl'dir. Olgularımızın görülme zamanı nakil sonrası 4,2 ay olup tamamı ilk 6 ay içinde tespit edilmiştir.

Tedavide plasma değişiminin erken dönemde uygulanması oldukça önemlidir. Çünkü zaman geçtikçe skleroz olan glomerül sayısı artacağı için; tedavi şansıda azalmaktadır. Plazma değişimi sonrası relapsı önlemek için kronik plazmaferez tedavisi veya beraberinde siklosporin ve siklofosamid tedavisi denenebilir^{140, 146}. Canud ve ark.ları 2005 ve 2007 yıllarında nakil yapıp rekürren FSGS gelişen yoğun ve uzun süreli standart bir tedavi alan hasta grubu ile (10 hasta), aynı merkezde 1997-2005 yılları arasında nakil yapıp rekürren FSGS gelişen ve standart bir tedavi almayan hasta grubunu karşılaştırmış (kontrol grup, 19 hasta) ve yoğun ve uzun süreli standart bir tedavi alan (uzun süreli plazma değişim tedavisi yüksek doz steroid, 14 gün intravenöz siklosporin, sonrasında oral siklosporin) hasta grubunda kontrol grubuna göre tam ve parsiyel remisyon oranları anlamlı derecede yüksek olarak bulmuşlardır (%90'a karşı %27)¹⁵⁰. Çalışmamızdaki hastaların hepsine önce pulse steroid ve plazmaferez uygulandı ve kullandıkları kalsinörin inhibitör tedavisine devam edildi.

Önleyici olarak ameliyatın 1 hafta öncesinde 2-8 seans plazmaferezin veya ameliyatın hemen sonrasında profilaktik olarak plazmaferez tedavisinin çocuklarda¹⁵¹, ve yüksek riskli olan hastalarda rekürrensi önlediği savı ortaya atılmıştır. Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve angiotensin reseptör blokörlerinin nakil sonrasında tekrarlayan FSGS hastalarında proteinüriyi geriletğine ilişkin çalışmalar da bulunmaktadır¹⁴⁸. Merkezimizde FSGS tanısı olan hastalara nakil öncesinde plazmaferez uygulanmadı. Ancak nakil sonrasında tekrarlayan FSGS hastalığı olan alıcılarda ACE inhibitörleri baş vurduğumuz bir tedavi seçeneğidir.

Hem tip 1 MPGN'nin hem de tip 2 MPGN'nin böbrek nakli sonrası rekürrens oranları oldukça yüksektir. Tip I MPGN nakil sonrasında hastaların %20-50'sinde tekrarlar ve klinik olarak kendini proteinuri ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ile gösterir. İlk naklinde

tekrarlayan Tip 1 MPGN'ye bağlı olarak greft kaybı olmuş olan hastalarda, ikinci nakilden sonra tekrarlayan Tip 1 MPGN'ye bağlı olarak greft kaybı oranları %80'lere yaklaşır ¹⁵².

Lorenz ve arkadaşlarının yakın zamanda yayınlanan bir çalışmasında, 11 yıllık zaman diliminde, böbrek nakli yapılan 1321 hastanın 29'unda nakil sonrası tekrarlayan MPGN saptanmıştır. Günümüzde hala nakil sonrası nüks eden MPGN'nin kesin tedavisi konusunda üstünde görüş birliğine varılmış tedavi protokolü yoktur.

Merkezimizde rutin protokol biyopsisi yapılmamaktadır. Ancak alıcılar kontrollerde spot idrarda protein/kreatinin oranıyla takip edilmektedirler ve proteinüri varlığında allogreft biyopsisi yapılmaktadır. Bu nedenle tekrarlayan glomerülonefrit oranımız düşük hesaplanmıştır. Sadece bir hastada FSGS nüksü nedeniyle greft kaybı olmuştur. Literatür ile karşılaştırıldığında gerek greft ve hasta sağ kalımı, gerekse böbrek fonksiyonları bakımından sonuçlarımız olumludur. Bunun nedeni hastaların nakil sonrasında yakın takip edilmeleri ve zamanında tedaviye başlanması olabilir.

Renal transplantasyonun ilk yapıldığı yıllarda %10-%25¹⁵³⁻¹⁵⁵ oranında görülen ürolojik komplikasyonlar, %20-%30'lara varan mortaliteye sahipti. Komplikasyonların tanı ve tedavisindeki gelişmeler ve immünsüpresif tedavisindeki yeniliklere rağmen günümüzde renal transplantasyon sonrasında ürolojik komplikasyonlar %3-14 oranında görülmekte, %10-15 kadar greft kaybına ve %15'e varan mortaliteye neden olmaktadır.^{156, 157} çalışmamızda ürolojik komplikasyon grlme oranı %3,6 dır. rolojik komplikasyon nedeniyle greft ya da hasta kaybı olmadı.

Üreteral stenoz ve kaçak, renal transplantasyonlardan sonra görülen en sık ürolojik komplikasyonlar olup, sıklıkları %2 ile %13 arasında değişmektedir. Greft böbreğin kaybına kadar gidebilen sonuçlara yol açan bu komplikasyonların tedavisinde reteroneosistostomi ve pyeloreterostomi gibi cerrahi yöntemler uygulanmaktadır.^{158, 159} Renal transplantasyon yapılan hastalarda, takipte ortaya çıkan pek çok vasküler ve non-vasküler komplikasyonların tedavisinde olduğu gibi, üreteral stenoz ve kaçak olgularında da perkütan girişimsel tekniklerle başarılı sonuçlar bildirilmektedir.^{146, 150, 160, 161}

Böbrek naklinden sonrasında karşılaşılan ürolojik komplikasyonların içinde % 0-8,9 oranıyla üriner kaçak en fazla görülenidir. Genellikle distal üreteral nekroza bağlıdır ve en sık görülen erken komplikasyondur.¹

Bazı çalışmalarda dj stent kullanılması üreterovezikal anastomozu koruduğu gerekçesiyle önerilmektedir.^{155, 162, 163} Ancak riner kaçak riskini azaltmadığı ve üriner enfeksiyon riskini artırdığı belirtilen çalışmalarda vardır.^{164, 165} D. Giakoustidis ve ark. 44 dj stentli ve 73 dj stentsiz iki alıcı grubu incelemişler. İki grubada Lich-Gregoir tekniği ile

üreteroneosistostomi yapılmış. Stentli grupta üriner kaçak oranı %2,3, stentsiz grupta %4,1 olarak tespit etmişler.

Çalışmamızdaki hastaların hepsinde UNC Taguchi tekniği ile yapıldı ve intraoperatif dj stent takıldı. Stentler postoperatif 21. günde, foley kateter 5. günde çekildi. Toplam 5 hastada (%3) ameliyat sonrasında üriner kaçak saptandı.

Kaçaklar erken ve geç olarak ikiye ayrılabilir. Erken olanlar nakilden sonraki ilk günden 3 - 4 haftaya kadar tespit edilebilir.¹⁶⁶ Üriner kaçak olgularımızın hepsi postoperatif ilk 3 haftada görüldü. Çoğunlukla loj drenlerinden uzun süre drenajın devam etmesi, idrar miktarında azalma ya da kreatinin yüksekliği ile fark edildiler.

Tanı için kullanılan yöntemler voiding sistoüretogram, MAG3 sintigrafisi ya da Doppler USG 'dir. Sintigrafide extravezikal radyonüklid tutulumu ya da USG ile periallogreft sıvı birikimi gösterilebilir. İ.V.P'de tanıyı kanıtlayabilir ancak kontrast madde kullanılması tercih edilmez. Ayrıca biriken sıvıların analizinde kreatinin konsantrasyonu, hücre sayımı, gram boyama ve kültür yapılarak tanı kanıtlanır.^{5, 11}

Şüphe duyulan hastaların hepsine USG yapıldı. Varsa drenaj kateterlerinden kreatinin bakılarak tanı desteklendi. Ürinom düşünülen hastaların hepsinde tanı MAG3 sintigrafisi ile doğrulandı. Bir olgu, ateşli enfeksiyon ve karın hassasiyeti ile 3. haftada başvurdu. Üreterovezikal bileşkeden üriner kaçak tanısı konduktan sonra antibiyotik baskısı altında eksplorasyon yapıldı. Greft üreterin distal iki cm lik kısmının nekroze olduğu görüldü ve boari flap kullanılarak UNC yapıldı. Bir hastada postoperatif 2. haftada mesane anterior duvardan perforasyon olduğu fark edildi ve primer onarıldı.

Postoperatif 5. günde haftada foley kateter çekildikten sonra drenaj kateterinden idrar geldiği fark edilen bir hasta, tekrar üretral foley kateter takılarak takip edildi. 18 gün foley kateterle takipten sonra kaçağın kaybolduğu görüldü.

Yine postoperatif birinci haftanın sonunda loj dreninden halen drenaj olması nedeniyle ürinom düşünülen bir hastaya MAG3 sintigrafisi yapıldı. Ürinom saptanmaması üzerine drenaj kateteri iki hafta daha çekilmedi ve kontrol MAG3 sintigrafisi yapıldı. Bu sefer ürinom tanısı kondu ancak lokalizasyon hakkında bilgi edinilemedi ve postoperatif altıncı haftada greft böbreğe perkütan nefrostomi kateteri konuldu. Anterograd pyelografi yapıldı ve perirenal alana kontrast madde doluşu izlendi. Ancak tam olarak lokalize edilemedi.

Böbrek etrafındaki koleksiyona iki kez perkütan drenaj uygulandı. Postoperatif 12. haftada yapılan kontrol MAG3 ve USG de kaçak ve perirenal koleksiyon olmadığı görüldükten sonra nefrostomi kateteri çekildi. Ürinom tanısı konan tüm hastalara profilaktik antibiyotik tedavisi uygulandı.

Böbrek nakli sonrası erken dönemde lenfösel görölme oranı literatürde %0,6 ila %18'dir.¹⁶⁷ Donör hilus lenfatikleri ve alıcı iliak lenfatik ağının iyi bağlanamamasından dolayı oluşmaktadır.^{168, 169} Tedavide perkütan drenaj ya da peritoneal marsupiyalizasyon tercih edilebilecek yöntemlerdir.¹⁶⁸ Çalışmamızda lenfösel görölme oranı %2,4 olarak hesaplandı. Gerek donör nefrektomi, gerekse nakil sırasında lenfatik yapıların diseksiyonu en az şekilde yapılmaya çalışıldı ve koterizasyondan çok lenfatik yapıların bağlanarak kontrolü tercih edildi. Semptomatik lenföseli olan alıcılar, perkütan drenaj için kateterize edilerek tedavi uygulandı.

Veziko üreteral reflü (VUR) hastalığı böbrek nakli yapılan hastalarda semptomatik üriner sistem enfeksiyonu ve morbidite nedenidir. Literatürde %2-%79 arasında görüldüğü rapor edilmektedir.¹⁷⁰ Böbrek nakli sonrası vezikoüreteral reflü üreter anastomoz tekniğindeki hatalara, tekrarlayan rejeksiyon ataklarına ve yüksek doz steroid uygulamasına bağlı gelişebilmektedir.¹⁷¹⁻¹⁷³ Merkezimizde nakil sonrasında tekrarlayan semptomatik üriner enfeksiyon varlığında hastalar VUR açısından değerlendirildiler. 2 hastada VUR tespit edildi. Bir hastaya subüreterik sklerozan madde enjeksiyonu yapıldıktan sonra semptomları düzeldi. Diğer hasta profilaktik antibiyotik tedavisi altında izlenmektedir. VUR'ye bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında değişiklik, hasta veya greft kaybı görülmedi.

Son dönem böbrek yetmezliğinin en başarılı tedavi yöntemi olan renal transplantasyon sonrası alıcıların % 75'inde ilk yıl içinde enfeksiyonlarla karşılaşmaktadır. Bunlar içinde viral etkenler önemli yer tutsa da bakteriyel kaynaklı idrar yolu enfeksiyonları azımsanamayacak sıklıktadır ve operasyon sonrası ilk altı ayda hastaların üçte birinde idrar yolu enfeksiyonuna rastlanır.

Renal transplantasyon sonrası üriner sistem enfeksiyonları siktir. İmmünespresif dozlarının düşürölmesi ve profektik antibiyotik kullanımına rağmen transplantasyon yapılan hastaların % 35-80'inde bakteriüri mevcuttur.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶

Renal transplantasyon yapılan hastaların operasyon sonrası dönemde izlenmesine dayanılan çalışmaların çoğu idrar yolu enfeksiyonu ataklarının genellikle ilk altı ayda daha sık gözlemlendiklerini göstermektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Böbrek Hastaları Veri Bankasının retrospektif incelenmesiyle yapılan 28942 hastalık bir çalışmada transplantasyon sonrası ilk 6 ayda idrar yolu enfeksiyonlarının daha sık olduğu,¹⁷⁷ yine Japonya'da 363 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada da böbrek alıcılarında görölün üriner enfeksiyonların çoğunun ilk yıl içinde ortaya çıktığı tespit edilmiştir.¹⁷⁸

Bizim serimizde alıcıların postoperatif takiplerinde zamandan bağımsız olarak toplam

enfeksiyon oranı %44,9 dur. Yine toplam üriner enfeksiyon görülme oranı %20,3 tür. 42 hastada toplam 50 üriner enfeksiyon atağı tespit edildi. Üriner enfeksiyonların %62 si transplantasyon sonrası ilk bir ay, %90 ı ilk altı ay içerisinde görüldü.

Cinsiyetin böbrek alıcılarındaki üriner enfeksiyon açısından risk faktörü olup olmadığı değerlendirildiğinde ise Takai ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kadınlarda görülen enfeksiyon oranının (% 49) erkeklerdekinden (% 14) belirgin yüksek olduğu görülmüştür.¹⁷⁸ 500 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışma ise ortalama 42 ay takip edilen hastalarda kadınların % 68'inde erkeklerin % 30'unda idrar yolu enfeksiyonu geliştiğini göstermiştir.¹⁷⁹ Üriner enfeksiyon atağı geçiren hastalarımızın %40,5 i erkek, %59,5 i kadınlardan oluşuyordu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0,03)

Böbrek nakli yapılmış hastaların özellikleri incelenerek idrar yolu enfeksiyonu için oluşturdukları riskin değerlendirilmesi için de çalışmalar yapılmıştır. Abbott ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif incelemede kronik böbrek yetmezliği etiyojisi kronik pyelonefrit olanların, diyabetes mellitusu olan hastaların ve operasyon sonrası greft fonksiyonu geciken hastaların idrar yolu enfeksiyonu için daha fazla risk altında oldukları görülmüştür.¹⁸⁰

Yapılan başka bir analizde incelenen hastaların 65 yaş ve üzeri olan hastaların % 55 'inde idrar yolu enfeksiyonu görülürken bu oran 30 yaş ve altı için % 38 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada kadavra verici ve etiyojide vezikoureteral reflü olması risk faktörü olarak belirlenmiştir.¹⁷⁹

Birden fazla üriner enfeksiyon atağı geçiren altı hastayı ayrıca değerlendirdik. Primer böbrek hastalığı VUR olan bir hastamıza renal transplantasyon sırasında sol nativ nefroureterektomi ve augmentasyon ureterosistoplasti yapılmıştı. Aynı hastaya 2. ayda posttransplant diabet tanısı kondu. Vericisi kadavra olan bu hastamızda ilk bir yılda idrar kültüründe 2 kez Klebsiella pneumonia ve bir kez E. coli tespit edildi. Hastanın 1. ay serum kreatinin değeri 0,98 olup 6. Ayda 1,32 dir. Her atakta tedavi uygulanan hastanın birinci yıl sonunda GFR değeri 66,5 olarak hesaplandı.

Primer böbrek hastalığı bilinmeyen ve vericisi kadavra olan başka bir hastanın idrar kültüründe birinci yılda toplam 3 kez Klebsiella pneumonia izole edildi. İlk enfeksiyon postoperatif 1. haftada görüldü ve eş zamanlı akut rejeksiyon atağı geçiren hastaya 3 gün pulse steroid tedavisinden sonra 14 gün ATG uygulandı.

İki kez üriner enfeksiyon nedeniyle tedavi edilen ve etken iki ataktada klebsiella pneumonia olan bir hastanın sağ nativ böbrek absesi nedeniyle başka bir merkezde nativ

nefrektomi öyküsü vardı. Mesane fonksiyonları normal olarak değerlendirilen hastanın ameliyat öncesi dönemde tekrarlayan üriner enfeksiyon öyküsü mevcuttu.

İki kez idrar kültüründe *Serratia marcescens* üreyen bir hastada postoperatif 1. ayda üretero vezikal bileşkeden kaçak olması nedeniyle nativ üreteroüreterostomi yapıldı. Postoperatif 3. aydan sonra üriner enfeksiyon tekrarı görülmedi. Aynı hastaya postoperatif 6. ayda posttransplant diabet tanısı konuldu.

Üreterik stentlerin transplantasyon sonrası erken dönem komplikasyonları azalttığı bir çok çalışma tarafında gösterilmiş olsa da idrar yolu enfeksiyonu riskini arttırdıkları düşünülmektedir. Ranganathan ve arkadaşlarının 100 hastayı inceleyerek yaptıkları çalışmada operasyon sırasında stent yerleştirilen 79 hasta ile yerleştirilmeyen 18 hasta karşılaştırılmış, stentle takip edilen grupta idrar yolu enfeksiyonu oranını % 71 olduğu görülürken stentsiz hastalarda bu oranın % 39 olduğu görülmüştür(p=0,02).

Stenti çekilen ve takibe devam edilen hastalarda görülen yeni enfeksiyon atağı insidansının, hiç enfeksiyon atağı olmamış hastalarinkine oranla daha fazla olduğu izlenmiştir. Stentle takip edildiği sırada üriner enfeksiyon atağı geçiren 46 hastanın 25'inin (% 54'ünün) stent çekildikten sonra da enfeksiyon atağı geçirdiğini, stentle takip sırasında hiç üriner enfeksiyonu olmayanların ise % 30'unda idrar yolu enfeksiyonu geliştiğini gözlemlemişlerdir.¹⁸¹

Etken mikroorganizmalara bakıldığında çalışmaların neredeyse tamamı en sık etken olarak *E.coli* 'yi işaret etmektedir. Valera ve arkadaşlarının idrar yolu enfeksiyonu tespit ettikleri transplant alıcılarında tespit ettikleri etkenlerin % 90'ı gram negatif mikroorganizmalarken bunlar içinde en sık görülen *E.coli* olmuştur.¹⁸²

Takai ve arkadaşları da en sık etken olarak gram negatifleri izole etmişler, bunların üçte birinin *E.coli*, beşte birinin *Enterococcus* ve *Klebsiella/Enterobakter* türleri olduğunu tespit etmişlerdir. İdrar kültürlerindeki üremelerde sonuçların yaştan bağımsız olduğunu tespit etmişlerdir.¹⁷⁸

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise izole edilen etkenler *Escherichia coli* (% 59,1), *Klebsiella spp* (% 16,9), *Enterococcus spp* (% 6,5), *Enterobacter spp* (% 6,5), *Pseudomonas aeruginosa* (% 4,0), *Proteus spp* (% 4,0), *Citrobacter spp* (% 0,8), *A.baumannii* (% 0,8), *Staphylococcus spp* (% 1,6) ve *S. marcescens* (% 0,8) olarak sıralanmıştır.¹⁸⁰

Çalışmamızda renal transplantasyon sonrasında görülen üriner sistem enfeksiyon etkenlerinden *E. coli* %52 ile birinci sıradadır. Sonra sırasıyla *K. Pneumonia* (%26),

Enterococcus (%14), Serratia marcescens (%5) ve Citrobacter (%3) gelmektedir. Birden fazla üriner enfeksiyon atağı geçiren hastalarda K. pneumoniae %50 oranında birinci sıradadır.

İdrar yolu enfeksiyonu gelişen transplant alıcılarında hasta ve greft sağkalımlarının enfeksiyondan etkilenmediği tespit edilmiştir.¹⁷⁷ Çalışmamızda üriner enfeksiyonla alıcıların greft(p=0,73) ve hasta(0,52) sağkalımları arasında ilişki gözlenmedi.

Enfeksiyonlar böbrek nakli sonrasında görülen hasta kayıplarının bilinen en sık ikinci nedenidir. İnsidansın yüksek olmasının en önemli sebebi, bu hastalara uygulanan immünsüpresif tedavidir. Nakil sonrası 1. ayda hastane kaynaklı enfeksiyonlar sık görülürken, 2-6. aylarda fırsatçı enfeksiyonlar etken olarak karşımıza çıkmaktadır.¹⁸³

En önemli enfeksiyon nedenlerinden biri CMV enfeksiyonudur. Böbrek nakil alıcılarında %8-%32 oranında görülür. CMV enfeksiyonu sıklıkla nakilden sonraki 1-4. aylarda görülür. CMV enfeksiyonu akut ya da kronik greft kaybıyla beraberlik gösterebilir. Latent CMV enfeksiyonu, böbrek nakli sonrasında anti-lenfosit antikor tedavisi, sitotoksik ilaçlar, sistemik enfeksiyon, immünsüpresyonun dozu ve inflamasyon gibi araya giren nedenlerle aktifleşebilir¹⁸³⁻¹⁸⁵.

Hastalık akut enfeksiyon ya da latent virüsün reaktivasyonu şeklinde kendini gösterebilir. Profilaksi yokluğunda akut enfeksiyon genellikle immünsüpresyonun en yoğun olduğu ilk 3 ay içinde görülmektedir. Bazende greft böbrekte kronik allogreft nefropatisi yapmak suretiyle özellikle 1 yıldan sonraki greft kayıplarında etkili olabilmektedir¹⁶⁶.

CMV hastalığı kendini klinikte ateş, lökopeni, trombositopeni, hepatit, pnömoni ve gastrointestinal ülserler şeklinde gösterebilir. Tanıda klinik, radyolojik bulgular ile beraber son yıllarda kanda çok düşük düzeyleri dahi kantitatif olarak tespit eden testler yararlı olmaktadır. Bunlar CMV antijeni ya da CMV DNA (PCR) ölçümleridir^{174, 186, 187}. Tedavi immünmodülasyon, antiviral tedavi ve immünsüpresyon dozunun azaltılması (mümkünse) gibi seçeneklerin kombinasyonu şeklinde yapılabilir¹⁷⁷.

Önerilen standart antiviral tedavi 2-3 hafta intravenöz gansiklovir (5 mg/kg günde iki kez, böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlanabilir) tedavisidir. Oral tedavi kısıtlı absorpsiyon ve düşük biyoyararlanım nedeniyle tavsiye edilmemektedir¹⁷⁷.

Merkezimizde böbrek nakli sonrasında CMV enfeksiyonu 5 hastada (%2,4) görüldü. 4 hasta kadavra alıcısıydı. Literatürde bahsedildiği gibi bizim hastalarımızda da

immünsüpresyonun yoğun olduğu dönemde CMV enfeksiyonları tespit edildi. Olguların %80'i ilk bir yıl içinde görüldü. 3 alıcıda eş zamanlı kreatinin yüksekliği mevcuttu. Bunlardan birinde ateşli, üriner enfeksiyon vardı ve hidrasyon ve antibiyoterapi ile greft fonksiyonları normale döndü.

Başka bir hastada akut rejeksiyon atağı nedeniyle pulse steroid tedavisi uygulandı ve diğer hastada greft renal arter stenozu saptandı. Hastaya antiviral tedavi uygulandıktan sonra PCR CMV negatif oldu ancak angioplasti yapıldıktan sonra greft fonksiyonları normale döndü. Yine başka bir hastamız antiviral tedaviden sonra başka bir nedenle kaybedildi. Hastalarımızın hepsinde 3-4 hafta intravenöz gansiklovir tedavisi uygulandı.

CMV enfeksiyonu geçiren hastalarımızda greft(0,6) ve hasta(0,06) sağkalımları açısından anlamlı bir fark saptamadık. Çalışmamızda CMV enfeksiyon oranının literatürle uyumlu gözükmemesinin nedeni, merkezimizde ilk zamanlarda PCR CMV testinin rutin yapılmayışı olabilir. Olguların %80'i test rutin yapılmaya başlandıktan sonra ortaya çıkmıştır. Hastaların çoğunluğunun erken teşhis edilmesinin, daha enfeksiyon kliniği oluşmadan tedavi edilerek greft fonksiyonlarının etkilenmemesine neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Böbrek nakli sonrasında hepatit C prevalansı farklı çalışmalarda farklı olmakla birlikte ortalama %2,6 ile %66 oranında görülmektedir.¹⁸⁸ Nakil öncesinde HCV enfeksiyonu geçirmiş olmanın, nakil sonrasında greft ve hasta sağkalımlarına olan etkisi tartışmalıdır.¹⁸⁹ HCV'nin nakil yapılmadan tedavi edilmiş olması, hem karaciğer hasarına neden olabilecek hem de renal fonksiyonları bozabilecek bir HCV progresyon riskini azaltır.¹⁹⁰

6365 hasta üzerinde yapılan bir meta-analizde anti-HCV'nin greft ve hasta kaybı için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiş.¹⁹¹ Pereira ve arkadaşlarının yayınladığı, 14 merkezin katılımı ile gerçekleştirilen bir çalışmada böbrek nakli bekleyen hastalar arasında anti-HCV prevalansı %19 bulunmuş, nakil öncesi dönemde anti-HCV pozitif olan hastalarda nakil sonrası dönemde 1,41 kat artmış rölatif ölüm riski saptanmıştır. Bu riskin, nakillerden sonra karaciğer hastalığı ve enfeksiyonlara bağlı olarak artmış olduğu saptanmıştır.¹⁹²

Benzer şekilde, seronegatif vericilerden böbrek nakli yapılan rastgele seçilen 103 hastanın ölüm riskleri değerlendirildiğinde, nakil öncesi dönemde anti-HCV pozitif olan alıcılarda ölüm riskinin seronegatif gruba göre 3,3 kat fazla olduğu görülmüştür.¹⁹³ Fakat nakil öncesi dönemde anti-HCV pozitif veya seronegatif olan renal transplant alıcılarında hasta yaşam süreleri açısından fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır.¹⁹⁴ Hepatit C pozitif

hastalar bubreğ transplantasyonundan sonra yakından izlenmelidir. Viral replikasyon (HCV RNA) ve karaciğ er enzimleri düzenli olarak izlenmelidir.¹⁹⁵

Çalışmamızda nakil öncesinde anti-HCV seropozitifliği saptanan 5 (%2,4) olgudan sadece birinde PCR ile HCV tespit edilmiş ve interferon tedavisi uygulanmıştı. Diğer hastalar yakın takibe alındılar. Anti HCV seropozitifliği ile greft (p=0,6) ve hasta (p=0,2) sağkalımı arasında ilişki tespit edilmedi. Çalışmamızdaki anti-HCV seropozitiflik oranının düşük olması hasta sayısının az olması ile ilgili olabilir.

Son zamanlarda renal transplant alıcılarında BKVN insidansında kümülatif bir artış göze çarpmaktadır. Bu nedenle BKVN insidansını doğru olarak tahmin etmek zordur. Takrolimus ve MMF gibi daha yeni immünoşpresif ilaçlar ile daha güçlü immünoşpresyon bu artıştan sorumlu tutulmaktadır.^{196, 197} Tüm dünyada transplantasyon merkezleri arasında BKVN insidansı %2 ila 9,3'tür.¹⁹⁸⁻²⁰² Güncel çalışmalar, ortalama tanı zamanını transplantasyon sonrası 7,8 ay olarak bildirirken^{198, 203}, Ramos ve ark.²⁰⁰ transplantasyon sonrası 12,8 ay olarak rapor etmişlerdir.

Merkezimizde BK virüs nefropatisi %2,4 (n=5) oranında görülmüştür. Kadavradan nakil yapılan iki hastaya ATG indüksiyon tedavisi verilmiş ve sonrasında bütün hastalara takrolimus + MMF + steroid kombinasyonu uygulanmıştı. 3 hastada değişik nedenlerle takrolimus yerine sikloşporin tedavisine geçiş yapıldı. Nakil sonrasında BK virüs enfeksiyonu görülme zamanı ortalama 10,6 ay olarak hesaplandı.

BKVN'si transplantlı hastalarda greft kaybının önemli bir sebebidir.^{196, 198} Nickeleit¹⁹⁶, Hirsch¹⁹⁸ ve ark. renal greft kaybını %40 ve %80 olarak rapor ederken, Randhowa ve ark.¹⁹⁹ virüsle enfekte renal transplantlı hastalarda bu oranı %44 olarak bulmuşlardır. Merkezimizde BK virüs nedeniyle greft kaybı %40 oranındadır ancak multivariate analiz sonuçlarına göre hasta ve greft sağkalımı ile istatistiksel olarak ilişki tespit edilmemiştir. BKVN'li hastaların hepsinde, önceki çalışmalarda²⁰⁴ bildirilmiş olduğu gibi renal fonksiyonlarda bozulma mevcuttu. Erkek cinsiyet, ileri yaş, HLA uyumsuzluğu, erken rejeksiyon BKVN gelişimde önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir.^{205, 206} Çalışmamızda BKVN olan hastalarımızın hepsinin erkek oluşu diğer çalışmaları destekler niteliktedir.

Bir diğer major risk faktörü olarak takrolimus ve MMF kullanımı üzerinde durulmaktadır.^{205, 206} BKVN görülme oranı bu tür güçlü immünoşpresiflerin kullanıma girmesi ile artmıştır.²⁰⁷ Mengel ve ark.¹⁹⁷ takrolimus+MMF+metilprednizolon (PRD) kullanan hastalarda BKVN riskinin 13 kat fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda tanı anında 3 hasta sikloşporin almaktaydı ancak bu hastaların tümüne nakil sonrasında takrolimus + MMF +

metilprednizolon kombinasyonu başlanmıştı.

BKVN tedavisinde en yaygın yaklaşım, immünosupresyonun azaltılmasıdır.^{208, 209} Güncel raporlar, düşük doz sidofovir kullanımının da faydalı olabileceğini bildirmişlerdir.^{210, 211} Sidofovir bir sitozin analogu ve viral DNA polimeraz inhibitörüdür. Ancak, BKV bir viral polimeraz genine sahip olmadığından, sidofovirin BKV replikasyonunu inhibe etme mekanizması tam olarak bilinmemektedir.^{212, 213} Yirmi bir BKVN'li renal transplant alıcısında yapılmış bir çalışmada, sidofovir tedavisi uygulanmış 8 hastada greft kaybı görülmezken, sidofovir tedavisi almamış 13 hastanın %70'inde greft kaybı meydana gelmiş.²¹⁴ İmmünglobulin tedavisinin BKVN tedavisinde, özellikle rejeksiyonla eş zamanlı olan vakalarda değerli bir tedavi olabileceği rapor edilmiştir.²¹⁵

Çalışmamızda BK virüs enfeksiyonu tespit edilen hastaların hepsinde immünsüpresyon dozu azaltılmıştır. Bir hastada IVIG ve bir hastada sidofovir kullanılmıştır. Aynı kadavra donörden nakil yapılan 2 alıcıda BKVN'ne bağlı greft kaybı gerçekleşmiş olup diğer hastalarda ise tedaviye yanıt alınmış ancak hepsinde greft fonksiyonlarında kalıcı bir azalma görülmüştür. Sonuç olarak BK virüs nefropatisi ve buna bağlı greft kayıpları diğer çalışmalardaki gibidir. Ancak tanı koymada başka merkezlerden yardım alıyor olmak bize zaman kaybettirmektedir. Bu sorunun aşılması tedaviye daha erken başlamamıza ve sonuçların daha iyi olmasına neden olabilir.

Böbrek nakli sonrası gelişen diabetes mellitus (nakil sonrası-DM; PTDM) ve bozulmuş glukoz toleransı böbrek nakli hastalarında %7-20 oranında gelişmektedir^{216, 217}. PTDM kardiyovasküler mortalite ve morbidite artışı, greft işlev kaybı, periferik arter hastalığı, azalmış greft ve hasta ömrü ve artmış tedavi maliyetine neden olmaktadır. PTDM gelişiminden sıklıkla bağışıklığı baskılayıcı ilaçlar sorumludur. Kalsinörin inhibitörleri (KNI) bu alanda en çok suçlanan ajanlardır. Takrolimus bağlı PTDM riski özellikle erken posttransplant dönemde daha yüksek (ortalama %17-20) iken geç dönemde siklosporin ile benzer (%5- 8) oranlar vardır^{52, 217}. PTDM gelişiminde yüksek doz steroid kullanımı, aile öyküsü, sitomegalovirüs enfeksiyonu, hepatit-C virüs enfeksiyonu ve kilonun da önemli katkısı bulunmaktadır^{46, 47}. Bizim çalışmamızda 11 hastada (%5,4) nakil sonrası diabetes mellitus gelişti. Bir hastada nakil öncesi HCV enfeksiyonu, başka bir hastada ise eş zamanlı CMV enfeksiyonu vardı. Bu hastalardan ikisinde akut rejeksiyon atağı görülmüş olup birisi eş zamanlı CMV enfeksiyonu olan hastadır.

KNI'leri insülin salınımını engellemekte ve beta hücrelerinde yapısal değişikliklere neden olmakta, steroidler ise insülin direncini arttırmaktadır^{44, 45}. PTDM nedeniyle KNI'lerinin değiştirilmesi konusunda farklı görüş ve değerlendirmeler vardır. Siklosporine

bağlı artmış hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı nedeniyle kardiyovasküler risk daha yüksektir. Takrolimus'un en kuvvetli ve renal işlevleri en iyi koruyan bağışıklığı baskılayıcı ilaç olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir ²¹⁸. Bu nedenlerle PTDM gelişen hastalarda daha iyi şeker kontrolü sağlamak amacıyla siklosporine geçildiğinde greft işlevlerinin bozulabileceği, rejeksiyon atağının tetiklenebileceği ayrıca beta hücre hasarı nedeniyle şeker kontrolü üzerine belirgin olumlu etkisinin görülmeme olasılığının olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca takrolimusun diyabet yapıcı etkisi doz ile ilişkili iken siklosporinin dozdan bağımsızdır ²¹⁹. Bu nedenle takrolimus kullanmakta iken PTDM gelişen vakalarda siklosporine geçmek yerine düşük doz takrolimus ile tedaviyi sürdürmenin daha üstün olabileceği düşünülmüştür.

PTDM kardiyovasküler mortalite-morbidite ve greft-hasta sağ kalımı açısından çok önemlidir. Nakil sonrası dönemde sıklıkla ilk 3-6 aylık dönemde gelişmektedir. Kalsinörin inhibitörleri özellikle de takrolimus en çok suçlanan ajanlardır. Takrolimus kullanmakta iken DM gelişen vakalardaki bağışıklığı baskılayıcı tedavi yaklaşımı konusu kesinlik kazanmamıştır. Düşük doz takrolimus + mikofenolik asit + prednizolon kombinasyonunun greft-hasta sağkalımı açısından en etkin rejim olduğu Elite-SYMPHONY çalışması ile gösterilmiştir ²¹⁸.

Lidia ve ark. nın yaptığı çalışmada PTDM'lu olgularda takrolimustan siklosporine geçildiğinde şeker kontrolünün belirgin olarak düzeldiği, greft işlevleri ve akut rejeksiyon atağı sıklığını ise benzer olduğu gösterilmiştir ²²⁰. DIRECT çalışmasında posttransplant ilk 6 ayda takrolimusa bağlı DM gelişme oranının daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızda nakilden sonra ortalama DM gelişme zamanı 6,2±5,4 (1-19) aydı ve bu süre içinde hasta ya da greft kaybı olmadı.

Son yıllarda cerrahi komplikasyonların oranı gittikçe azalmakla birlikte renal transplantasyon sonrasında greft disfonksiyonuna yol açabilecek bir dizi vasküler ya da non-vasküler komplikasyon görülebilmektedir. Vasküler komplikasyonların %12,5-14'e varan oranlarda görülebildiği ve tüm transplantektomilerin %1,7-4,4'ünün nedenini oluşturduğu bildirilmektedir.¹⁸⁸ En sık rastlanan vasküler komplikasyon renal arter stenozudur (%1,5-10).¹⁸⁹⁻¹⁹¹ Diğer sık görülen vasküler komplikasyonlar arasında venöz ve arteriyel tromboz, anastomoz bölgesinden kanama, segmental infarkt, intrarenal/ekstrarenal arteriyovenöz fistüller ve psödoanevrizmalar sayılabilir.¹⁹⁰⁻¹⁹²

Hatalı sütür tekniği, renal arter trasesinde kingleşme, vaza vazorumların diseksiyonu ve immünolojik mekanizmalar bu komplikasyonların oluşmasında önemli rol oynamaktadır.¹⁸⁹

Çalışmamızda vasküler komplikasyon oranımız %4,8 dir. Bunlardan renal ven trombozu %2,4 (n=4), renal arter stenozu %1,8(n=3) ve renal arter trombozu %0,6(n=1) oranında görüldü. Bir hastada postoperatif erken dönemde idrar çıkışında azalma ve hipertansiyon nedeniyle renal doppler USG ile yakın takip edildi. Postoperatif 1. ayın sonunda yine doppler USG bulgusu olarak renal arter stenozundan şüphe edildi. MR angiografide anastomoz seviyesinde darlık olduğu doğrulandı. Ardından hastaya girişimsel radyoloji tarafından selektif renal anjiyografi yapıldı. Anastomozda %95 in üzerinde darlık olduğu tespit edildi. Balon anjioplasti planlandı ancak işlem sırasında anastomoz hattında diseksiyon gelişmesi üzerine hasta acil operasyona alındı. Vasküler yama kullanılarak re-anastomoz yapıldı. Yaklaşık dört yıldır takipte olan hastanın son kreatinin değeri 1.45 tir.

103 hastanın incelendiği bir çalışmada, 3 hastada (%2,9) renal ven trombozu, 4 hastada (%3,9) renal arter trombozu, 1 hastada (%1) intrarenal pseudoanevrizma ve 10 hastada (%9,7) renal arter stenozu tespit edilmiş. Alıcıların hepsine postoperatif erken dönemde doppler USG yapılmış. 3 allogreft renal arter trombozu ve 2 allogreft renal ven trombozu olmak üzere toplam 5 allogreft postoperatif erken dönemde vasküler komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiş.²²¹

Bir hastamızda postoperatif 1. günde kontrol doppler USG de renal arter stenozu tespit edildi. Postoperatif 2. günde eksplorasyon yapıldı. Renal arterde akımı engelleyen bir sütür materyali kesildikten sonra renal arter akımının normale döndüğü görüldü. Hasta bir yıldır sorunsuz takip edilmektedir. Kadavradan böbrek nakli yapılan bir hastada renal ven anastomozu sırasında renal ven renal hilusa kadar yırtıldı. Hilus düzeyinde spatülize edilen vena araya vena cava inferiordan alınan greft konularak eksternal iliak vene uç-yan anastomoz başarı ile gerçekleştirildi. Kadavra donörden en-bloc böbrek nakli yapılan başka bir hastada ise renal arter trombozu nedeniyle erken dönemde bir böbreğe greft nefrektomi yapıldı, diğer böbrek ise akut hümoral rejeksiyon nedeniyle kaybedildi.

Toplam 4 hastada venöz tromboz tespit edildi. Bu hastalardan birinde postoperatif erken dönemde acil eksplorasyon yapıldı. Trombektomi ve safen ven kullanılarak spiral ven grefti uygulanan hastada greft fonksiyonları normale döndü. Diğerlerine ise greft nefrektomi yapıldı. Çalışmamızda vasküler komplikasyonlar greft sağkalımını etkilemiştir(p<0,001).

Böbrek nakli için kullanılan organlarda en sık rastlanan anomali renal arterin sayısal anomalileridir. Canlı böbrek vericilerinde tek taraflı çoklu renal arter anomalisi %23-30, çift taraflı olması ise %9-10 olarak bildirilmiştir.^{222, 223} Çoklu renal arteri olan greftlerin kullanımı

vasküler ve ürolojik komplikasyonları arttıracığı düşünülerek önceleri görece kontrendikasyon kabul edilirdi. ^{223, 224} Ancak organ kıtlığı nedeni ile çoklu renal arterli böbrekler sıklıkla kullanılmaya başlanmış ve başarılı nakil serileri bildirilmiştir.

Çoklu renal arteri olan böbreklerin nakil işleminde kullanılması teorik olarak bazı riskleri de beraberinde getirmektedir. Uzamış soğuk ve/veya sıcak iskemi süresi nedeniyle akut tübüler nekroz, gecikmiş greft fonksiyonu ve rejeksiyon daha sık görülebilir. Bununla birlikte işlem teknik olarak daha zordur, bu nedenle vasküler ve ürolojik komplikasyon görülme riski daha yüksektir. Roza ve ark. çoklu renal arteri olan 42 nakil hastasının sonuçlarını değerlendirmiş, postoperatif ilk 30 gün içinde 16 olguda (%40) komplikasyon bildirmiştir. ²²³ Buna karşılık daha sonra bildirilen klinik serilerde kadavra veya canlı donörlerden yapılan çoklu renal arterli böbrek nakillerinde bazı cerrahi prensiplere uyulduğunda tek renal arterli olgulara benzer sonuçlar elde edilebileceği gösterilmiştir. ²²⁵⁻²³⁰

Canlı vericili böbrek nakillerinde merkezlerin birden çok böbrek arteri varlığında allogreftin kullanımına yönelik farklı yaklaşımları nedeniyle birden çok böbrek arteri sıklığı otopsi ve kadavra serilerinden farklı olarak %7,5 ile 25 arasında bildirilmiştir. ²³¹⁻²³³

Merkezimizde yapılan nakillerde birden fazla allogreft arter oranı %12,5 (kadavrada %14,5, canlıda %11,5)'tir. Canlı vericilerde ikiden fazla arterli allogreft nakli yapılmadı. Kadavradan yapılan nakillerde ise ikiden fazla arterli allogreftte rastlanmadı. İki arterli nakillerin hiçbirinde işleme bağlı komplikasyon gelişmedi.

Kadavradan yapılan nakillerde böbreklerin inferior vena kava ve aorta ile birlikte en blok çıkarılması damarlara zarar verme riskini minimuma indirmektedir. Kadavra vericili nakillerde aortik yama kullanılarak eksternal veya kommon iliyak artere anastomoz yapılması çoklu renal arterlerin küçük çaplarından dolayı oluşabilecek cerrahi riski ortadan kaldırmakta ve operasyon süresinin uzamasını engellemektedir. Bu nedenle uygun olgularda ilk tercihtir. ²²² Ancak aortik yama kullanılarak arter anastomozu özellikle sağ böbreğin naklinde arter çok uzun kaldığı ve katlantı riski yüksek olduğu için çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bizim serimizde kadavra vericilerinden 4'ünde aortik yama kullanılmıştır.

Üst pol aksesuar arteri 2 mm altında ve böbreğin %5'inden az kısmını kanlandırıyor ise önemli parenkimal kayba ve komplikasyona neden olmadan bağlanabilir. ^{230, 232, 234} Ancak alt pol aksesuar arterleri üreteri besledikleri için korunması gereklidir. Alt pol arterin tıkanması üreter nekrozu, renal fistül gibi pek çok ürolojik komplikasyona neden olabilir. ²²³ İnférieur epigastrik arter özellikle ince ve kısa alt pol arter anastomozu için iyi bir seçenektir. ²³⁵ Arterin çapı genellikle aksesuar arter için uygun olup, yeterli uzunluk kolaylıkla elde edilebilir. İnférieur epigastrik arterde aterosklerotik hastalıkların nadir görülmesi küçük damar

anastomozları için bir avantajdır. Ayrıca ana arter anastomoz yapıldıktan sonra böbrek perfüze edilip ikinci sıcak iske mi süresi kısa tutulabilir. Ancak arter ince olduğu için cerrahisi zordur ve pek çok olguda mikrocerrahi yaklaşım gerektirebilir.²³⁴ Çalışmamızda 2 hastada üst polar arter %5'ten az kanlandırdığı düşünülerek bağlandı. Bir hastada eksternal iliak artere uç-yan, 2 hastada ise inferior epigastrik artere uç-uç anastomoz yapıldı. Nakil sonrası yapılan doppler USG kontrolünde vasküler yapılarda sorun olmadığı görüldü.

Ratner ve ark.larının 1995 yılında ilk laparoskopik donör nefrektomi yapımlarından sonra işlem hızla yaygınlaşmıştır.²³⁶ Donör morbiditesinin azalması ve daha iyi kozmetik sonuç alınması canlı vericileri cesaretlendirmiş, canlı vericili böbrek naklinde ciddi bir artış gözlenmiştir. Son yıllarda laparoskopik donör nefrektomi uygulanan çoklu damarlı böbreklerle yapılan nakillerle ilgili başarılı sonuçlar bildirilmiştir.^{237, 238} Serimizde çok arterli 2 hastada donör nefrektomi laparoskopik olarak yapılmıştır. Bu sayı canlıdan yapılan çok arterli böbreklerin %15'ini oluşturmaktadır. Canlı vericilerin genelinde laparoskopik nefrektomi oranı %39,1'dir. Bu farkın nedeni merkezimizde önceden yapılan nakillerde çok arterli donör nefrektomilerde açık prosedürün tercih edilmiş olması olabilir.

Son 10 yıl içerisinde, kısa dönem allogreft sağkalımı açısından önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. 1995 yılında A.B.D.'de standard kriterlere uygun kadavra donörlerinden yapılan böbrek nakillerinde 1 yıllık greft sağkalımı %87 iken bu rakam 2004 yılında %91 olmuştur. Yine aynı dönem içerisinde canlı vericili nakillerde bir yıllık greft sağkalımı %93'ten %95'e çıkmıştır. 2004 yılında hasta sağkalımları kadavra ve canlı vericili nakiller için sırasıyla %96 ve %98'dir¹⁷⁸.

207 alıcıdan oluşan serimizde ortalama 32,7±23,7 (1-81) aylık takipte genel greft sağkalımı %88,4, hasta sağkalımı %97,5 idi. Bir, üç ve beş yıllık greft sağkalımları sırasıyla %94, %93, %92. Bir, üç ve beş yıllık hasta sağkalımları %97 olarak hesaplandı. Greft sağkalımına etkisi olan faktörler ikinci kez böbrek nakli yapılması, gecikmiş greft fonksiyonu ve vasküler komplikasyondur. Hasta sağkalımına etki eden faktör ise gecikmiş greft fonksiyonudur. Verici tipi, diyaliz süresi, alıcı ve verici cinsiyeti ve anastomoz tekniğinin greft ve hasta sağkalımına etkisi olmamıştır. Nedeni serimizdeki hasta sayısının az olması olabilir.

6. SONUÇ

1. Merkezimizde yapılan böbrek nakli sayısı her yıl giderek artmaktadır.
2. Verici sayısının yetersizliği nedeniyle yapılan çalışmalarda özellikle kadavra vericilerin sayısı artırılmaya çalışılmaktadır. Merkezimizde yapılan kadavra vericili nakil oranı %29'dur ve bu oran Türkiye ortalamasının üzerindedir.
3. Alıcıların %14'üne henüz diyaliz tedavisine başlamadan böbrek nakli gerçekleştirilmiştir. Uzayan diyaliz sürelerinin organ nakli üzerindeki olumsuz etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle son yıllarda dünyada da artık mümkün olan en erken dönemde nakil yapılması eğilimleri giderek güçlenmektedir.
4. Laparoskopik yöntemle yapılan donör nefrektomilerin son zamanlarda artmış olması, hem vericilerin konforu hem de daha az hastanede kalış süresi nedeniyle istenen bir sonuç olmuştur.
5. Böbrek biyopsisi rejeksiyon düşünülen hastalarda tedaviye başlamak için vazgeçilmez bir tanı yöntemidir. Öyleki dünyada bazı merkezlerde hasta takibinde sorun olsun ya da olmasın protokol biyopsileri yapılmaktadır. Biyopsilerin patolojik incelemesinde teknik donanım eksikliği nedeniyle bir takım aksaklıklar yaşanmış olup bazı hastaların tedavileri gecikmiştir. Bu eksikliklerin giderilmesi alıcı takibindeki başarılarımızı artırabilir.
6. Hasta izlemi konusunda geçmişe nazaran önemli yol alınmıştır. Alıcıların neredeyse tamamı takiplerini düzenli olarak yaptırmaktadırlar.
7. Hastaların nakil sonrasında enfeksiyon geçirme oranı %41.5 olarak hesaplandı ve %52'si ilk bir ay içinde görüldü. Literatür ile karşılaştırıldığında belirgin fark izlenmedi ancak nakil hastalarının hastanede yatarken daha izole ortamda bulundurulmaları enfeksiyon oranını düşürebilir.
8. Gerek komplikasyon oranları, gerekse sağkalım oranları değerlendirildiğinde merkezimizde böbrek nakli dünya standartlarına uygun bir şekilde başarıyla uygulanmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Jungers P, Joly D, Barbey F, Choukroun G, Daudon M. [Nephrolithiasis-induced ESRD: frequency, causes and prevention]. *Nephrol Ther.* 2005 Nov;1(5):301-10.
2. Rutkowski P, Klassen A, Sebekova K, Bahner U, Heidland A. Renal disease in obesity: the need for greater attention. *J Ren Nutr.* 2006 Jul;16(3):216-23.
3. Milliner DS. Stones, bones, and heredity. *Acta Paediatr Suppl.* 2006 Jul;95(452):27-30.
4. Yonem O, Ozkayar N, Balkanci F, Harmanci O, Sokmensuer C, Ersoy O, et al. Is congenital hepatic fibrosis a pure liver disease? *Am J Gastroenterol.* 2006 Jun;101(6):1253-9.
5. Namasivayam S, Kalra MK, Small WC, Torres WE, Mittal PK. Multidetector row computed tomography evaluation of potential living laparoscopic renal donors: the story so far. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2006 May-Jun;35(3):102-14.
6. Ozcan O, Tekgul S, Duzova A, Aki F, Yuksel S, Bakkaloglu A, et al. How does the presence of urologic problems change the outcome of kidney transplantation in the pediatric age group. *Transplant Proc.* 2006 Mar;38(2):552-3.
7. Kabalin JN, surgical anatomy of the retroperitoneum, kidneys and ureters. In: Walsh RC, Retik AB, Vaughan ED, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Wein AJ. *Campbells Urology*, 8th ed. 2002 Philadelphia, Pennsylvania 19106,1, pp. 1-70.
8. Walsh PC RA, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell üroloji sekizinci baskı ed: Güneş kitabevi; 2005.*
9. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, editors. *Temel üroloji. üçüncü baskı ed. Ankara: Güneş tıp kitabevleri; 2007.*
10. Davidovich E, Frishberg Y, Aframian DJ, Peretz B. Calculus in a toddler with end-stage renal disease due to prune-belly syndrome. *Oral Dis.* 2006 Jan;12(1):63-6.
11. Yakupoglu U, Kocak H, Karatas GU, Yakupoglu YK, Dinckan A, Kececioglu N, et al. Simvastatin therapy in lymphocyte cross-match-positive kidney transplantation candidates. *Transplant Proc.* 2005 Sep;37(7):2933-5.
12. O'Riordan E, Goligorsky MS. Emerging studies of the urinary proteome: the end of the beginning? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005 Nov;14(6):579-85.
13. Abbas AK., Lichtman A.H. *Cellular and Molecular Immunology*, Fifth Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:1-15.
14. Banas B., Barat a., Mampaso F., De Lema GP. Introduction: The immune system. *Renal transplant Rejection. A Practical Guide.* 2007;9-17.
15. Hamid R. The cell as a bridge between innate and adaptive immune systems: implications for the kidney. *Kidney International*, 2002;61:1935-1946.
16. Kubly J. Generation of B cell and T cell responses. *Immunology*, third edition. 1997;555-571.
17. Abbas A.K., Lichtman A.H. *Cellular and Molecular Immunology Fifth Edition*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005;16-39.
18. Francis D.M.A., Dumble L.J., Bowes L., G.J.A. Clunie, and I.M. Macdonald.: Adverse Influence of Recipient Lymphoid Resistance to In Vitro Immunosuppression on the Outcome of Kidney Transplants, *Transplantation.* 1988; 46: 853-857.
19. Dyer P., Middleton D.: *Histocompatibility testing a practical Approach.* 1992; 3-8.
20. Weir DM., Stewart J.: *Immunology*, seventh edition. 1993; 8.
21. IUIS/WHO Subcommittee on CD Nomenclature CD antigens 1993: an updated nomenclature for clusters of differentiation on human cells. *Bulletin of the world Health Organization* 1994; 72: 807-808.

22. Abbas AK, Lohr J, Knoechel B. Balancing autoaggressive and protective T cell responses. *J Autoimmun.* 2007 Mar-May;28(2-3):59-61.
23. Abbas AK, Lichtman AH. Temel immünoloji. immün Sistem slev ve Bozuklukları.Yıldız Camcıoglu, Günnur Deniz, editörler. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2007; pp. 1-20.
24. Kraal G and RE Mebius. High endothelial venules: lymphocyte traffic control and controlled traffic. *Adv Immunol* 1997; 65: 347-395.
25. Robey E, Schlissel M. Lymphocyte development. *Curr Opin Immunol.* 2003 Apr;15(2):155-7.
26. Peakman M, Deale A, Field R, Mahalingam M, Wessely S. Clinical improvement in chronic fatigue syndrome is not associated with lymphocyte subsets of function or activation. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997 Jan;82(1):83-91.
27. Trowsdale J., Campbell RD. The 12th International MHC map genetic diversity of HLA, 1997; 8.
28. Bender K. The HLA system medical services industry and investment Ltd, Biotest Diagnostics 1991;19.
29. Peakman M., Vergani D.: Transplantation, Basic and Clinical Immunology, 1997;147-160.
30. Peakman M., Vergani D. The human leukocyte antigen. *Basic And Clinical Immunology*, 1997; 54-57.
31. Abbas AK., Lichtman AH., Pober JS.: The Major histocompatibility complex. *Cellular and molecular immunology*, third edition, 1997; 103.
32. Kubly J. Major histocompatibility complex. *Immunology* third edition, USA 1997; 224–240.
33. Abbas AK., Lichtman AH., Pober JS.: The Major histocompatibility complex. *Cellular and molecular immunology*, second edition, 1994; 104-114.
34. Stites DP., Terr AI., Parslow TG.: Antigen presentation and The Major Histocompatibility Complex. *Basic and Clinical Immunology*, eighth edition.1994;58-65.
35. Kelly AP., Monaco JJ., Cho S., Trowsdale JA.: New human HLA class II locus, DM, 1991; 353571: -573.
36. Roitt. The recognition of antigen. *Roitt's Essential Immunology*, ninth edition. 1997; 72-79.
37. Cecka JM, Reed EF. Histocompatibility Testing, Cross-matching, and Allocation of Kidney Transplantation. Fourth ed. Danovitch GM. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia.
38. Susal C, Opelz G. Options for immunologic support of renal transplantation through the HLA and immunology laboratories. *Am J Transplant.* 2007 Jun;7(6):1450-6.
39. Mandelbrot DA, Sayegh MH. Transplantation Immunobiology. Handbook of Kidney Transplantation. Fourth ed. Danovitch GM. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia.
40. Titiz . Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım. kinci baskı.Bölüm (1) 2004;1:15-52.
41. Danovitch GM.: Böbrek Nakli El Kitabı. Tuncer Karpuzoglu, çeviri editörü. Üçüncü baskı. Ankara: Güneş Kitapevi, 2003; pp.17-37.
42. Braun WE. Renal transplantation: basic concepts and evolution of therapy. *J Clin Apher.* 2003;18(3):141-52.
43. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant.* 2008 Apr;8(4):753-60.
44. Marchetti P, Navalesi R: The metabolic effects of cyclosporin and tacrolimus. *J Endocrinol Invest* 2000; 23 (7): 482-490.

45. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, Wiland A, Fink JC, Bartlett ST, Cangro CB, Blahut S, Papadimitriou JC: Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: Morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999; 68 (3): 396-402.
46. Bonato V, Barni R, Cataldo D, Collini A, Ruggieri G, De Bartolomeis C, Dotta F, Carmellini M: Analysis of posttransplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2008; 40 (6): 1888-1890.
47. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3 (2): 178-185.
48. Satterwhite T, Chua MS, Hsieh SC, Chang S, Scandling J, Salvatierra O, et al. Increased expression of cytotoxic effector molecules: different interpretations for steroid-based and steroid-free immunosuppression. *Pediatr Transplant*. 2003 Feb;7(1):53-8.
49. Sarwal MM, Jani A, Chang S, Huie P, Wang Z, Salvatierra O, Jr., et al. Granulysin expression is a marker for acute rejection and steroid resistance in human renal transplantation. *Hum Immunol*. 2001 Jan;62(1):21-31.
50. Kalble T, Tricker AR, Hoang J, Mohring K, Schmidt-Gayk H, Staehler G. Effect of vitamin C on endogenous formation of N-nitrosamines in ureterosigmoidostomy patients. *Urol Int*. 1991;46(1):22-6.
51. Cecka JM, Terasaki PI. Early rejection episodes. *Clin Transpl*. 1989:425-34.
52. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P: New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004; 4 (4): 583-595.
53. Singh N, Pirsch J, Samaniego M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. *Transplant Rev (Orlando)*. 2009 Jan;23(1):34-46.
54. Groschel J, Riedasch G, Kalble T, Tricker AR. Nitrosamine excretion in patients with continent ileal reservoirs for urinary diversion. *J Urol*. 1992 Apr;147(4):1013-6.
55. Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Mar;13(3):779-87.
56. Bickerstaff A, Pelletier R, Wang JJ, Nadasdy G, DiPaola N, Orosz C, et al. An experimental model of acute humoral rejection of renal allografts associated with concomitant cellular rejection. *Am J Pathol*. 2008 Aug;173(2):347-57.
57. Colvin BR. Antibody-Mediated Renal allograft rejection diagnosis: and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol*, 2007;18: 1046-1056.
58. Feucht HE. Significance of donor-specific antibodies in acute rejection. *Transplant Proc*. 2005 Nov;37(9):3693-4.
59. Braun WE. Update on kidney transplantation: increasing clinical success, expanding waiting lists. *Cleve Clin J Med*. 2002 Jun;69(6):501-4.
60. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Cibrik DM, Punch JD, Leichtman AB, et al. Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation*. 2000 Oct 15;70(7):1098-100.
61. AK Abbas, AH Lichtman, JS Pober; *Transplantation immunology, cellular and molecular immunology* Fourth Edition, 2000;363-383.
62. Azuma H, Tilney NL. Chronic graft rejection *Curr Opin Immunol*, 1994;6:70.
63. Haval Shirvan. Chronic allograft rejection, *Transplantation*,1999;68:715-726.
80. Azuma H, Tilney NL. Chronic graft rejection *Curr Opin Immunol*, 1994;6:70.
64. Augustine JJ, Hricik DE. Minimization of immunosuppression in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007 Nov;16(6):535-41.

65. Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Minimizing immunosuppression, an alternative approach to reducing side effects: objectives and interim result. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;3 Suppl 2:S101-16.
66. Budde K, Glander P. Pharmacokinetic principles of immunosuppressive drugs. *Ann Transplant*. 2008;13(3):5-10.
67. Titiz . Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım. Üçüncü baskı. 2010;Bölüm 1:105-228.
68. Danovitch GM.: Böbrek Nakli El Kitabı. Tuncer Karpuzoglu, çeviri editörü. Üçüncü baskı. Ankara Günes Kitapevi, 2003; pp.62-110.
69. Halloran PF.: Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2715-2729.
70. Sevki Sert, editör.: Böbrek Transplantasyonu El Kitabı, 2000;147-161.
71. Zhao Y., Song M., Guan D., Bi S., Meng J., Li Q., and Wang W.: Genetic Polymorphisms of CYP3A5 Genes and Concentration of the Cyclosporine and Tacrolimus. *Transplantation Proceedings*, 2005;37:178-181.
72. Halloran PF. Mechanism of action of the calcineurin inhibitors. *Transplant Proc*,2001;33 (7-8):3067-3069.
73. Halloran PF., Kung L, Noujaim J. Calcineurin and the biological effect of cyclosporine and tacrolimus. *Transplant Proc*,1998;30 (5):2167-2170.
74. Calne RY., Rolles K., White DJG., et al.: Cyclosporin a initially as the only immunosuppressant in 36 recipients of cadaveric organs: 32 kidney, 2 pancreas and 2 livers. *Lancet*, 1979;2:1033.
75. Konuk N.: Akut Graft Versus Host hastalığı, *Klinik Gelisim*, 1997;10:57-59.
76. Roy First M.: An update on new Immunosuppressive Drugs undergoing preclinical and clinical trials: Potential applications in organ transplantation. *American journal of Kidney diseases*, 1997;29 (2):303-217.
77. Stuart LS. And Gerald RC.: The mechanism of action cyclosporine A and FK506. *Immunology Today*, 1992;13:137-141.
78. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet*,1999; 353: 1083-1091.
79. Ellison GB., Callahan S., Bieber S., Hitchings GH., and Rundles RW.: A summary of investigations with 6-(1-methy-4-nitro-r-imidazo-lyl) thio purine (BW 57-322) *Cancer Chemother Rep*, 1961;14:93.
- 96.Murray JE., Merrill JP., Harrison JH., Wilson.
80. Srinivas TR, Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Mycophenolate mofetil in solid-organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Dec;4(12):2325-45.
81. Fulton B, Goa KL. Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs*. 1997 Feb;53(2):281-98.
82. Shaw LM, Sollinger HW, Halloran P, Morris RE, Yatscoff RW, Ransom J, et al. Mycophenolate mofetil: a report of the consensus panel. *Ther Drug Monit*. 1995 Dec;17(6):690-9.
83. Pellegrino B, Schmidt RJ. Why work together? Developing effective comanagement strategies for the care of patients with CKD. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011 Nov;18(6):396-9.
84. David NE., Pereira LM., Kakehashi E., Sumita NM., mendes MC. Et al.: The need of mycophenolic acid monitoring long term renal transplants. *Clin Transplant*, 2005; 19 (1):19-25.
85. Auphan N, Didonato JA, Helmsberg A, Rosette C, Karin M. Immunoregulatory genes and immunosuppression by glucocorticoids. *Arch Toxicol Suppl*. 1997;19:87-95.

86. Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS, Jr. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science*. 1995 Oct 13;270(5234):283-6.
87. Karin M. New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable? *Cell*. 1998 May 15;93(4):487-90.
88. Tom SB., Melk A.: Immunosuppression in pediatric kidney transplantation. In: Geary DF., Schaefer F., eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*, 2008; p.905-926.
89. Billing H, Rieger S, Ovens J, Susal C, Melk A, Waldherr R, et al. Successful treatment of chronic antibody-mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2008 Nov 15;86(9):1214-21.
90. Nashan B. Antibody induction therapy in renal transplant patients receiving calcineurin-inhibitor immunosuppressive regimens: a comparative review. *BioDrugs*. 2005;19(1):39-46.
91. Weimer R, Staak A, Susal C, Steller S, Yildiz S, Pelzl S, et al. ATG induction therapy: long-term effects on Th1 but not on Th2 responses. *Transpl Int*. 2005 Feb;18(2):226-36.
92. Brennan DC, Flavin K, Lowell JA, Howard TK, Shenoy S, Burgess S, et al. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999 Apr 15;67(7):1011-8.
93. Schwartz SA. Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2000 Dec;47(6):1355-69.
94. Schwartz SA. Intravenous immunoglobulin (IVIG) for the therapy of autoimmune disorders. *J Clin Immunol*. 1990 Mar;10(2):81-9.
95. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation*. 2001 Sep 15;72(5):777-86.
96. Podder H, Stepkowski SM, Napoli K, Kahan BD. Pharmacokinetic interactions between sirolimus and cyclosporine exacerbate renal dysfunction. *Transplant Proc*. 2001 Feb-Mar;33(1-2):1086.
97. Podder H, Stepkowski SM, Napoli KL, Clark J, Verani RR, Chou TC, et al. Pharmacokinetic interactions augment toxicities of sirolimus/cyclosporine combinations. *J Am Soc Nephrol*. 2001 May;12(5):1059-71.
98. MacDonald AS. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation*. 2001 Jan 27;71(2):271-80.
99. Shefet D, Ben-Dor I, Lustig S. Sirolimus-induced interstitial pneumonitis after renal transplantation. *Transplantation*. 2004 Sep 27;78(6):950.
100. Wadei H, Gruber SA, El-Amm JM, Garnick J, West MS, Granger DK, et al. Sirolimus-induced angioedema. *Am J Transplant*. 2004 Jun;4(6):1002-5.
101. Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant*. 2003 Jun;3(6):665-73.
102. Pascual J, Boletis IN, Campistol JM. Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage and future directions. *Transplant Rev*, 2006; 20: 1–18.
103. Pascual J. Everolimus in clinical practice--renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jul;21 Suppl 3:iii18-23.
104. Nashan B. The role of Certican (everolimus, rad) in the many pathways of chronic rejection. *Transplant Proc*. 2001 Nov-Dec;33(7-8):3215-20.

105. Kuhn B, Jacobsen W, Christians U, Benet LZ, Kollman PA. Metabolism of sirolimus and its derivative everolimus by cytochrome P450 3A4: insights from docking, molecular dynamics, and quantum chemical calculations. *J Med Chem.* 2001 Jun 7;44(12):2027-34.
106. Ayna TK., Çiftçi HS., Tozkır H., Gürtekin M., Çarin M.: mmünsupresif ilaçların Etki Mekanizmaları. *Gaziantep Tıp Dergisi*, 2009; 15 (3):42-47.
107. Vondran FW, Timrott K, Tross J, Kollrich S, Schwarz A, Lehner F, et al. Impact of Basiliximab on regulatory T-cells early after kidney transplantation: down-regulation of CD25 by receptor modulation. *Transpl Int.* 2010 May 1;23(5):514-23.
108. Salis P, Caccamo C, Verzaro R, Gruttadauria S, Artero M. The role of basiliximab in the evolving renal transplantation immunosuppression protocol. *Biologics.* 2008 Jun;2(2):175-88.
109. Morales J, Bono MR, Fierro A, Iniguez R, Zehnder C, Roseblatt M, et al. Alemtuzumab induction in kidney transplantation: clinical results and impact on T-regulatory cells. *Transplant Proc.* 2008 Nov;40(9):3223-8.
110. Calne R, Moffatt SD, Friend PJ, Jamieson NV, Bradley JA, Hale G, et al. Campath IH allows low-dose cyclosporine monotherapy in 31 cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation.* 1999 Nov 27;68(10):1613-6.
111. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant.* 2004 Jun;4(6):996-1001.
112. Mir S., Sözeri B., Kara OD., Toroslu ED.: The evaluation immunosuppressant drugs in renal transplantation: review. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*, 2009;18 (4):305-312.
113. Sakhuja V, Sud K. End-stage renal disease in India and Pakistan: burden of disease and management issues. *Kidney Int Suppl.* 2003 Feb(83):S115-8.
114. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999 Dec 2;341(23):1725-30.
115. Murray JE. The first successful organ transplants in man. *J Am Coll Surg.* 2005 Jan;200(1):5-9.
116. Karakayali H, Haberal M. The history and activities of transplantation in Turkey. *Transplant Proc.* 2005 Sep;37(7):2905-8.
117. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Jr., Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 1985 Feb 28;312(9):553-9.
118. Breimer ME, Samuelsson BE. 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 Jul;42(1):88-91.
119. Shimmura H, Tanabe K, Ishida H, Tokumoto T, Ishikawa N, Miyamoto N, et al. Lack of correlation between results of ABO-incompatible living kidney transplantation and anti-ABO blood type antibody titers under our current immunosuppression. *Transplantation.* 2005 Oct 15;80(7):985-8.
120. Peng A, Vo A, Jordan SC: Transplantation of the highly human leukocyte antigen-sensitized patient: Long-term outcomes and future directions. *Transplantation Reviews* 2006; 20: 46-156.
121. Warren DS, Montgomery RA. Incompatible kidney transplantation: lessons from a decade of desensitization and paired kidney exchange. *Immunol Res.* 2010 Jul;47(1-3):257-64.
122. Sud K, et al: *Indian J of Nephrology* 1999; 9: 83-91.

123. Alexander GC, Sehgal AR. Barriers to cadaveric renal transplantation among blacks, women, and the poor. JAMA. 1998 Oct 7;280(13):1148-52.
124. 3rd Global WHO Consultation March 2010: Organ Donation and Transplantation: Striving to Achieve Self-Sufficiency. Transplantation 2011; 91 (11): 27-114.
125. Bernat JL, D'Alessandro AM, Port FK, Bleck TP, Heard SO, Medina J, et al. Report of a National Conference on Donation after cardiac death. Am J Transplant. 2006 Feb;6(2):281-91.
126. Süleymanlar G, Seyahi N, Altıparmak MR, Serdengeçti K. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 Yılı Özet Raporu. 2009.
127. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. 1955. J Am Soc Nephrol. 2001 Jan;12(1):201-4.
128. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. J Am Med Assoc. 1956 Jan 28;160(4):277-82.
129. Süleymanlar G. ve ark. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 Yılı Rapor Özeti Turk Neph Dial Transpl 2011; 20 (1): 1-6
130. 3rd Global WHO Consultation March 2010: Organ Donation and Transplantation: Striving to Achieve Self-Sufficiency. Transplantation 2011; 91 (11): 27-114
131. D'Alessandro AM, et al. Living related and unrelated donors for kidney transplantation: a 28 year experience. Ann Surg 1995;222:353
132. Süleymanlar, G., et al., *Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu*:. Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 Yılı Özet Raporu, 2009.
133. Liem Y, Weimar W: Early living-donor kidney transplantation: A review of the associated survival benefit. Transplantation 2009;87:317-318
134. Powelson JA, Knowles RW, Delmonico FL, Kawai T, Mourad G, Preffer FK, et al. CDR-grafted OKT4A monoclonal antibody in cynomolgus renal allograft recipients. Transplantation. 1994 Mar 27;57(6):788-93.
135. Karuppan SS, Ohlman S, Moller E. The occurrence of cytotoxic and non-complement-fixing antibodies in the crossmatch serum of patients with early acute rejection episodes. Transplantation. 1992 Nov;54(5):839-44.
136. Rush D, Nickerson P, Gough J, McKenna R, Grimm P, Cheang M, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. J Am Soc Nephrol. 1998 Nov;9(11):2129-34.
137. Terasaki PI, Cai J. Human leukocyte antigen antibodies and chronic rejection: from association to causation. Transplantation. 2008 Aug 15;86(3):377-83.
138. Lachmann N, Terasaki PI, Budde K, Liefeldt L, Kahl A, Reinke P, et al. Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. Transplantation. 2009 May 27;87(10):1505-13.
139. Celik G, Sen S, Sipahi S, Akkin C, Tamsel S, Toz H, et al. Regressive course of oxalate deposition in primary hyperoxaluria after kidney transplantation. Ren Fail. 2010;32(9):1131-6.

140. Sarkio S, Salmela K, Kyllonen L, Rosliakova M, Honkanen E, Halme L. Complications of gallstone disease in kidney transplantation patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Mar;22(3):886-90.
141. Hussain M, Rizvi SA, Askari H, Sultan G, Lal M, Ali B, et al. Management of stone disease: 17 years experience of a stone clinic in a developing country. *J Pak Med Assoc*. 2009 Dec;59(12):843-6.
142. Bali DS, Chen YT, Goldstein JL. *Glycogen Storage Disease Type I*. 1993.
143. Nasr SH, Sethi S, Cornell LD, Milliner DS, Boelkins M, Broviac J, et al. Crystalline nephropathy due to 2,8-dihydroxyadeninuria: an under-recognized cause of irreversible renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jun;25(6):1909-15.
144. Spasovski G, Beck BB, Blau N, Hoppe B, Tasic V. Late diagnosis of primary hyperoxaluria after failed kidney transplantation. *Int Urol Nephrol*. 2010 Sep;42(3):825-9.
145. Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, Gagnadoux MF, Janssen F, Liutkus A, et al. Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. *Kidney Int*. 2010 Mar;77(5):443-9.
146. Mokos I, Pasini J, Hrstic I, Stern-Padovan R, Cacic Z, Knezevic N. Extracorporeal shock wave lithotripsy of impacted radiolucent stone at the right pyeloureteric junction and oral dissolution therapy in a patient with transplanted liver: a case report. *Transplant Proc*. 2007 Dec;39(10):3533-5.
147. Gupta M, Lee MW. Treatment of stones associated with complex or anomalous renal anatomy. *Urol Clin North Am*. 2007 Aug;34(3):431-41.
148. Martin G, Sundaram CP, Sharfuddin A, Govani M. Asymptomatic urolithiasis in living donor transplant kidneys: initial results. *Urology*. 2007 Jul;70(1):2-5; discussion -6.
149. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jun;18(6):1880-8.
150. Strang AM, Lockhart ME, Amling CL, Kolettis PN, Burns JR. Living renal donor allograft lithiasis: a review of stone related morbidity in donors and recipients. *J Urol*. 2008 Mar;179(3):832-6.
151. Breton X, Saidi A, Delaporte V, Coulange C, Lechevallier E. [Treatment of precalyceal stones of Cacchi-Ricci disease by flexible ureterorenoscopy and Holmium-YAG laser]. *Prog Urol*. 2006 Sep;16(4):508-13.
152. Dube GK, Hamilton SE, Ratner LE, Nasr SH, Radhakrishnan J. Loin pain hematuria syndrome. *Kidney Int*. 2006 Dec;70(12):2152-5.
153. Starzl TE, Groth CG, Putnam CW, Penn I, Halgrimson CG, Flatmark A, et al. Urological complications in 216 human recipients of renal transplants. *Annals of surgery*. 1970 Jul;172(1):1-22.
154. Loughlin KR, Tilney NL, Richie JP. Urologic complications in 718 renal transplant patients. *Surgery*. 1984 Mar;95(3):297-302.
155. Banli O, Guvence N, Altun H. Laparoscopic cholecystectomy for renal transplants. *Transplant Proc*. 2005 Jun;37(5):2127-8.
156. Colfry AJ, Jr., Schlegel JU, Lindsey ES, McDonald JC. Urological complications in renal transplantation. *The Journal of urology*. 1974 Nov;112(5):564-6.
157. Mundy AR, Podesta ML, Bewick M, Rudge CJ, Ellis FG. The urological complications of 1000 renal transplants. *British journal of urology*. 1981 Oct;53(5):397-402.
158. Kashi SH, Lodge JP, Giles GR, Irving HC. Ureteric complications of renal transplantation. *British journal of urology*. 1992 Aug;70(2):139-43.
159. Faenza A, Nardo B, Catena F, Scolari MP, d'Arcangelo GL, Buscaroli A, et al. Ureteral stenosis after kidney transplantation. A study on 869 consecutive transplants.

Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 1999;12(5):334-40.

160. Locke JR, Noe HN. Management of obstruction and resultant complications in transplant kidney by endoscopic and percutaneous techniques. *Urology*. 1987 Jul;30(1):43-5.

161. List A. Interventional radiology in the treatment of ureteric complications in transplant kidneys. *Australasian radiology*. 1989 Aug;33(3):255-8.

162. Jamieson NV. A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): the European PH1 transplant registry experience 1984-2004. *Am J Nephrol*. 2005 May-Jun;25(3):282-9.

163. Staack A, Hayward SW, Baskin LS, Cunha GR. Molecular, cellular and developmental biology of urothelium as a basis of bladder regeneration. *Differentiation*. 2005 Apr;73(4):121-33.

164. Devasia A, Chacko N, Gnanaraj L, Cherian R, Gopalakrishnan G. Stone-bearing live-donor kidneys for transplantation. *BJU Int*. 2005 Feb;95(3):394-7.

165. Dominguez J, Clase CM, Mahalati K, MacDonald AS, McAlister VC, Belitsky P, et al. Is routine ureteric stenting needed in kidney transplantation? A randomized trial. *Transplantation*. 2000 Aug 27;70(4):597-601.

166. Yigit B, Aydin C, Titiz I, Berber I, Sinanoglu O, Altaca G. Stone disease in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2004 Jan-Feb;36(1):187-9.

167. Becker BN, Stone WJ. Options for renal replacement therapy: special considerations. *Semin Nephrol*. 1997 May;17(3):176-87.

168. Greenstein SM, Katz S, Sun S, Glicklich D, Schechner R, Kutcher R, et al. Prevalence of asymptomatic cholelithiasis and risk of acute cholecystitis after kidney transplantation. *Transplantation*. 1997 Apr 15;63(7):1030-2.

169. Montanes Medina P, Torrubia Romero FJ, Cruz Navarro N, Martinez Rodriguez J, Romero Gil J. [Surgical treatment of obstructive disease of the transplanted kidney]. *Arch Esp Urol*. 1996 Dec;49(10):1071-8.

170. Kemper MJ, Conrad S, Muller-Wiefel DE. Primary hyperoxaluria type 2. *Eur J Pediatr*. 1997 Jul;156(7):509-12.

171. Stone JH, Millward CL, Olson JL, Amend WJ, Criswell LA. Frequency of recurrent lupus nephritis among ninety-seven renal transplant patients during the cyclosporine era. *Arthritis Rheum*. 1998 Apr;41(4):678-86.

172. Doehn C, Fornara P, Fricke L, Jocham D. Comparison of laparoscopic and open nephroureterectomy for benign disease. *J Urol*. 1998 Mar;159(3):732-4.

173. Stone JH, Amend WJ, Criswell LA. Outcome of renal transplantation in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1997 Aug;27(1):17-26.

174. Raghavendran M, Rastogi A, Dubey D, Chaudhary H, Kumar A, Srivastava A, et al. Stones associated renal pelvic malignancies. *Indian J Cancer*. 2003 Jul-Sep;40(3):108-12.

175. Zermann DH, Loffler U, Reichelt O, Wunderlich H, Wilhelm S, Schubert J. Bladder dysfunction and end stage renal disease. *Int Urol Nephrol*. 2003;35(1):93-7.

176. Bogle MA, Teller CF, Tschen JA, Smith CA, Wang A. Primary hyperoxaluria in a 27-year-old woman. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Oct;49(4):725-8.

177. Thakar CV, Lara A, Goel M, Nally JV, Jr. Staghorn calculus in renal allograft presenting as acute renal failure. *Urol Res*. 2003 Dec;31(6):414-6.

178. Qazi YA, Ali Y, Venuto RC. Donor calculi induced acute renal failure. *Ren Fail*. 2003 Mar;25(2):315-22.

179. Shoma AM, Eraky I, El-Kappany HA. Pretransplant native nephrectomy in patients with end-stage renal failure: assessment of the role of laparoscopy. *Urology*. 2003 May;61(5):915-20.

180. de Fata Chillon FR, Nunez Mora C, Garcia Mediero JM, Alonso Dorrego JM, Hidalgo Togores L, de la Pena Barthel JJ. [Percutaneous endourologic treatment of obstructive ureteral lithiasis in renal transplant]. *Actas Urol Esp.* 2003 Jan;27(1):39-42.
181. Barsoum RS. Schistosomiasis and the kidney. *Semin Nephrol.* 2003 Jan;23(1):34-41.
182. Butani L, Berg G, Makker SP. Microhematuria after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol.* 2002 Dec;17(12):1038-41.
183. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *The New England journal of medicine.* 1998 Jun 11;338(24):1741-51.
184. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2005 Jun;16(6):1758-74.
185. Rowshani AT, Bemelman FJ, van Leeuwen EM, van Lier RA, ten Berge IJ. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2005 Feb 27;79(4):381-6.
186. Schvoerer E, Henriot S, Zachary P, Freitag R, Fuchs A, Fritsch S, et al. Monitoring low cytomegalovirus viremia in transplanted patients by a real-time PCR on plasma. *Journal of medical virology.* 2005 May;76(1):76-81.
187. Piiparinen H, Hockerstedt K, Gronhagen-Riska C, Lautenschlager I. Comparison of two quantitative CMV PCR tests, Cobas Amplicor CMV Monitor and TaqMan assay, and pp65-antigenemia assay in the determination of viral loads from peripheral blood of organ transplant patients. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* 2004 Jul;30(3):258-66.
188. Viterbo R, Mydlo JH. Incidence and management of dialysis patients with renal calculi. *Urol Int.* 2002;69(4):306-8.
189. Milosevic D, Rinat C, Batinic D, Frishberg Y. Genetic analysis--a diagnostic tool for primary hyperoxaluria type I. *Pediatr Nephrol.* 2002 Nov;17(11):896-8.
190. Muller T, Arbeiter K, Aufricht C. Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation. *Curr Opin Urol.* 2002 Nov;12(6):479-84.
191. Paterson RF, Lifshitz DA, Beck SD, Siqueira TM, Jr., Cheng L, Lingeman JE, et al. Multilayered small intestinal submucosa is inferior to autologous bowel for laparoscopic bladder augmentation. *J Urol.* 2002 Nov;168(5):2253-7.
192. Kulkarni R, Wolf JS, Jr., Padiyar N, Zuckerman L, Gera R, Scott-Emuakpor AB. Severe intrarenal fibrosis, infundibular stenosis, renal cysts, and persistent perilobar nephrogenic rests in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome 27 years after diffuse nephroblastomatosis and Wilms tumor: natural progression or a consequence of treatment? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002 Jun-Jul;24(5):389-93.
193. Francesca F, Felipetto R, Mosca F, Boggi U, Rizzo G, Puccini R. Percutaneous nephrolithotomy of transplanted kidney. *J Endourol.* 2002 May;16(4):225-7.
194. Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain Z, Hashmi A, Akhtar F, Zafar MN, et al. Living-related pediatric renal transplants: a single-center experience from a developing country. *Pediatr Transplant.* 2002 Apr;6(2):101-10.
195. Kalble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Burgos Revilla FJ, Wiesel M, et al. EAU guidelines on renal transplantation. *European urology.* 2005 Feb;47(2):156-66.
196. Blaschke S, Grupp C, Haase J, Kleinoeder T, Hallermann C, Troche I, et al. A case of late-onset primary hyperoxaluria type 1. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2):E11.
197. Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W, et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol.* 2002 Feb;146(2):215-22.
198. Heinz-Peer G, Helbich T. [Urological and nephrological emergency--value of diagnostic imaging]. *Wien Med Wochenschr.* 2001;151(21-23):560-4.

199. Ponikvar JB, Kmetec A, Ponikvar R. Urolithiasis/calcinosis in renal graft--a link with renal transplant bone disease treatment? *Transplant Proc.* 2001 Nov-Dec;33(7-8):3672-3.
200. Shekarriz B, Lu H, Duh Q, Freise CE, Stoller ML. Laparoscopic nephrectomy and autotransplantation for severe iatrogenic ureteral injuries. *Urology.* 2001 Oct;58(4):540-3.
201. Ala-Houhala I, Heinonen PK. [Kidney diseases and pregnancy]. *Duodecim.* 1998;114(8):745-52.
202. Hatch DA, Koyle MA, Baskin LS, Zaontz MR, Burns MW, Tarry WF, et al. Kidney transplantation in children with urinary diversion or bladder augmentation. *J Urol.* 2001 Jun;165(6 Pt 2):2265-8.
203. Yamaguchi S, Yachiku S, Okuyama M, Tokumitsu M, Kaneko S, Tsurukawa H. Early stage of urolithiasis formation in experimental hyperparathyroidism. *J Urol.* 2001 Apr;165(4):1268-73.
204. Leder RA, Nelson RC. Three-dimensional CT of the genitourinary tract. *J Endourol.* 2001 Feb;15(1):37-46.
205. Gang S, Sabnis RB, Kale S, Kulkarni N, Patel SH, Desai MR, et al. Outcome of renal transplantation in patients with renal calculus disease. *Transplant Proc.* 2000 Nov;32(7):1855-6.
206. Schwartz BF, Stoller ML. The vesical calculus. *Urol Clin North Am.* 2000 May;27(2):333-46.
207. Stone JH, Amend WJ, Criswell LA. Antiphospholipid antibody syndrome in renal transplantation: occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis.* 1999 Dec;34(6):1040-7.
208. Lechevallier E, Ortega JC, Eghazarian C, Marc A, Coulange C. [Role of flexible mini-ureteroscopes in diseases of the upper urinary tract]. *Prog Urol.* 1999 Sep;9(4):655-61.
209. Martin X, Tajra LC, Gelet A, Dawahra M, Konan PG, Dubernard JM. Complete staghorn stones: percutaneous approach using one or multiple percutaneous accesses. *J Endourol.* 1999 Jun;13(5):367-8.
210. Sakakura T, Fujita K, Yasui T, Sasaki S, Mabuchi Y, Iguchi M, et al. Calcium phosphate stones produced by Madin-Darby canine kidney (MDCK) cells inoculated in nude mice. *Urol Res.* 1999 Jun;27(3):200-5.
211. Rhee BK, Bretan PN, Jr., Stoller ML. Urolithiasis in renal and combined pancreas/renal transplant recipients. *J Urol.* 1999 May;161(5):1458-62.
212. Stone JH. End-stage renal disease in lupus: disease activity, dialysis, and the outcome of transplantation. *Lupus.* 1998;7(9):654-9.
213. Stone JH, Amend WJ, Criswell LA. Outcome of renal transplantation in ninety-seven cyclosporine-era patients with systemic lupus erythematosus and matched controls. *Arthritis Rheum.* 1998 Aug;41(8):1438-45.
214. Soltes GD, Rainwater JR, Middlebrook MR, Cohen AM, Sickler GK, Sandler CM. Interventional urology. *World J Urol.* 1998;16(1):52-61.
215. Melvin WS, Meier DJ, Elkhammas EA, Bumgardner GL, Davies EA, Henry ML, et al. Prophylactic cholecystectomy is not indicated following renal transplantation. *Am J Surg.* 1998 Apr;175(4):317-9.
216. Luan FL, Zhang H, Schaubel DE, Miles CD, Cibrik D, Norman S, Ojo AO: Comparative risk of impaired glucose metabolism associated with cyclosporine versus tacrolimus in the late posttransplant period. *Am J Transplant* 2008; 8: 1871-1877.
217. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, Uchida K, Pescovitz MD, Marchetti P, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, Chadban S, El-Shahawy M, Budde K, Goto N: Results of an International Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007; 7: 1506-1514.

218. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P, Halloran PF; ELITE-Symphony Study: Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357 (25): 2562-2575.
219. David-Neto E, Lemos FC, Fadel LM, Agena F, Sato MY, Coccuza C, Pereira LM, de Castro MC, Lando VS, Nahas WC, Ianhez LE: The dynamics of glucose metabolism under calcineurin inhibitors in the first year after renal transplantation in nonobese patients. *Transplantation* 2007; 84 (1): 50-55.
220. Ghisdal L, Bouchta NB, Broeders N, Crenier L, Hoang AD, Abramowicz D, Wissing KM: Conversion from tacrolimus to cyclosporine A for new-onset diabetes after transplantation: A single-centre experience in renal transplanted patients and review of the literature. *Transpl Int* 2008; 21:146-151.
221. Zilinska Z, Chrastina M, Trebaticky B, Breza J, Jr., Slobodnik L, Breza J, et al. Vascular complications after renal transplantation. *Bratislavske lekarske listy*. 2010;111(11):586-9.
222. Naqvi R, Ahmed E, Akhtar F, Yazdani I, Naqvi NZ, Rizvi A. Analysis of factors causing acute renal failure. *J Pak Med Assoc*. 1996 Feb;46(2):29-30.
223. Chen KS, Lai MK, Huang CC, Chu SH, Leu ML. Urologic cancers in uremic patients. *Am J Kidney Dis*. 1995 May;25(5):694-700.
224. Praga M, Vara J, Gonzalez-Parra E, Andres A, Alamo C, Araque A, et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int*. 1995 May;47(5):1419-25.
225. Lal SM, Hewett JE, Petroski GF, Van Stone JC, Ross G, Jr. Effects of nicotinic acid and lovastatin in renal transplant patients: a prospective, randomized, open-labeled crossover trial. *Am J Kidney Dis*. 1995 Apr;25(4):616-22.
226. Kane CJ, Bolton DM, Stoller ML. Current indications for open stone surgery in an endourology center. *Urology*. 1995 Feb;45(2):218-21.
227. Hess B, Metzger RM, Ackermann D, Montandon A, Jaeger P. Infection-induced stone formation in a renal allograft. *Am J Kidney Dis*. 1994 Nov;24(5):868-72.
228. Kar PM, Popili S, Hatch D. Renal transplantation: donor with renal stone disease. *Clin Nephrol*. 1994 Nov;42(5):347-8.
229. Scheinman JI. Primary hyperoxaluria. *Miner Electrolyte Metab*. 1994;20(6):340-51.
230. Oztemel A, Yalcinkaya F, Duranay M, Uygur C, Colakoglu M, Ayli D, et al. Ureteropelvic obstruction due to urinary calculi in transplanted kidney. *Int Urol Nephrol*. 1994;26(6):611-3.
231. Iarmolinskii IS, Iankovoi AG, Fomin A. [The successful surgical treatment of excretory anuria due to nephrolithiasis of the transplant]. *Urol Nefrol (Mosk)*. 1993 Sep-Oct(5):39-41.
232. Siegel YI, Lingeman JE. Percutaneous transilial access for stone removal in crossed fused renal ectopia. *Urology*. 1993 Jul;42(1):82-5.
233. Wetzell O, Hormi M, Le Normand L, Karam G, Guenel J, Auvigne J, et al. [Autosomal dominant polycystic kidney disease: urologic complications and results of kidney transplantation: 217 patients]. *Prog Urol*. 1993 Apr;3(2):252-62.
234. Huang YW, Richardson JA, Tong AW, Zhang BQ, Stone MJ, Vitetta ES. Disseminated growth of a human multiple myeloma cell line in mice with severe combined immunodeficiency disease. *Cancer Res*. 1993 Mar 15;53(6):1392-6.
235. Marangella M, Cosseddu D, Petrarulo M, Vitale C, Linari F. Thresholds of serum calcium oxalate supersaturation in relation to renal function in patients with or without primary hyperoxaluria. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(12):1333-7.

236. Allan PL. Ultrasonography of the native kidney in dialysis and transplant patients. *J Clin Ultrasound*. 1992 Oct;20(8):557-67.
237. Salas M, Gelet A, Martin X, Sanseverino R, Viguier JL, Dubernard JM. Horseshoe kidney: the impact of percutaneous surgery. *Eur Urol*. 1992;21(2):134-7.
238. Kumar S, Sigmon D, Miller T, Carpenter B, Khan S, Malhotra R, et al. A new model of nephrolithiasis involving tubular dysfunction/injury. *J Urol*. 1991 Nov;146(5):1384-9.