

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI



**DOPPLER ULTRASONOGRAFİ VE SİNTİGRAFİ PARAMETRELERİNİN
RENAL TRANSPLANT HASTALARININ KISA VE UZUN DÖNEM
İZLEMİNDEKİ ÖNEMİ**

Yan Dal Uzmanlık Tezi
Uzm. Dr. Engin MELEK

Ankara, 2010

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI

**DOPPLER ULTRASONOGRAFİ VE SİNTİGRAFİ PARAMETRELERİNİN
RENAL TRANSPLANT HASTALARININ KISA VE UZUN DÖNEM
İZLEMİNDEKİ ÖNEMİ**

Yan Dal Uzmanlık Tezi
Uzm. Dr. Engin MELEK

Ankara, 2010

ÖZET

DOPPLER ULTRASONOGRAFİ VE SİNTİGRAFİ PARAMETRELERİNİN RENAL TRANSPLANT HASTALARININ KISA VE UZUN DÖNEM İZLEMİNDEKİ ÖNEMİ

Doppler ultrasonografi (DUSG) ve Tc-99m-DTPA renal sintigrafi renal transplantasyonlu hastaların takibinde kullanılan son derece yararlı ve invazif olmayan tanı araçlarıdır. DUSG ile ölçülen intrarenal arter (İRA) resistif index (Rİ) değerinin kısa ve uzun dönem greft sağkalımı açısından prediktif değeri olduğu bilinmektedir. Tc-99m-DTPA'nın transplantasyon sonrası erken dönemde görülen akut allograft komplikasyonlarının değerlendirilmesinde kullanımı ile ilgili birçok çalışma olmasına karşın, DTPA parametrelerinin kısa ve uzun dönem greft sağkalımı açısından prediktif değerini araştıran hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmayı transplantasyon sonrası ilk haftada yapılan Doppler USG and DTPA'nın kısa ve uzun dönem greft sağkalımı açısından prediktif değeri olup olmadığını saptamak amacıyla yaptık.

Ortalama yaşları 13.61 ± 3.99 (min-maks: 3,50-18.00) yıl, transplantasyon sonrası izlem süreleri ortalama 41.66 ± 30.37 (min-maks: 12-132) ay olan 70 (35 erkek, 35 kız) hastanın kayıtlarından Doppler USG ve Tc-99m-DTPA sintigrafisi sonuçlarını elde ettik. Hastaların tümüne transplantasyon sonrası 3. ve 7. günde Tc-99m DTPA sintigrafisi ve DUSG yapıldı.

Sistolik kan basıncı, nabız basıncının yüksek olması ve greft fonksiyonlarının düzelmesinin gecikmesi artmış Rİ değeri için birer risk faktörüdürler (Rİ: $p < 0.05$). Siklosporin ve takrolimus düzeyi, İnsan lökosit antijeni uyumu sayısı, transplantasyon sırasındaki alıcı ve verici yaşı, alıcı ve vericinin cinsiyeti vücut kitle indeksi ile Rİ değerleri arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Rİ değeri ≥ 0.7 olan hastaların BUN ve kreatinin değerleri Rİ değeri < 0.7 olan hastaların değerlerinden belirgin yüksek bulundu. Hastaların Rİ değerleri ile 1. yıl ve son kontrollerindeki allograft fonksiyonları arasında ilişki saptanmadı. Üçüncü ve yedinci gün Tc-99m DTPA'da saptanan GFH'ı değerleri ile hastaların 1. yıl ve son kontrollerindeki allograft fonksiyonları arasında anlamlı korelasyon tespit edildi. Üçüncü gündeki DTPA'da saptanan uptake değeri ile transplantasyon sonrası hastaların 1. yıl ve son kontrollerindeki allograft fonksiyonları arasında ilişki anlamlı idi. Transplantasyon sonrası izlem süreleri > 2 yıl olan hastaların sadece 3. günde saptanan DTPA uptake değeri ile son kontrollerindeki allograft fonksiyonları arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Sonuç olarak 3. ve 7. gün DTPA parametrelerinin kısa ve uzun dönem greft fonksiyonları açısından prediktif değeri olabileceğini, ancak Rİ'nin kısa ve uzun dönem greft fonksiyonları açısından prediktif değeri olmadığını gösterdi. Buna karşın Rİ değeri DUSG'nin yapıldığı günlerdeki greft fonksiyonları ile uyumlu olduğundan hastaların izleminde kullanılabilir. Bu sonuçlar ışığında

transplantasyon sonrası 1 hafta kadar bir sürede invazif olmayan bir yöntemle elde edilen bir değerin uzun dönem greft fonksiyonları hakkında bize ipuçları sağlaması son derece önemlidir. Çünkü hangi hastanın gidişatının nasıl olacağı konusunda öngörude bulunabilmemiz; klinik gidişatının kötü olacağını düşündüğümüz hastaların takibinde daha dikkatli olmamızı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Doppler ultrasonografi; rezistif indeks; renal transplantasyon; sintigrafi

ABSTRACT

THE VALUE OF DOPPLER ULTRASONOGRAPHY AND RENAL SCINTIGRAPHY IN THE LONG TERM OUTCOMES OF PEDIATRIC RENAL TRANSPLANT PATIENTS

Doppler ultrasonography (DUSG) and Tc-99m-DTPA renal scintigraphy are useful, noninvasive diagnostic tools for the management and follow-up of the transplanted kidney. The measurement of intrarenal arterial resistance index (RI) by doppler ultrasound, has proven to reliably predict short-term allograft function. Although there were more studies about utility of renal scintigraphy with 99mTc-DTPA in the evaluation of patients during the early posttransplantation period for acute renal graft complications, there was no any study about the predictive value of DTPA parameters for short and long-term allograft function. The current study was designed to assess the value of Doppler USG and DTPA performed during early period posttransplant period to predict short and longterm renal allograft function in pediatric transplant patients.

We retrospectively analysed 70 (35 male, 35 female) kidney transplant patients. The mean age of patients was 13.61 ± 3.99 (range: 3,50-18.00) years. The mean follow up time of patients was 41.66 ± 30.37 (range: 12-132) months. They underwent Tc-99m DTPA renal scintigraphy and doppler ultrasonography at 3rd and 7th posttransplant day. Resistive index (RI) values obtained by doppler USG were not correlated with allograft function at 1 year and at last control. GFR obtained by Tc-99m DTPA at 3rd and 7th postransplant day was correlated with allograft function at 1 year and last control ($p < 0.05$). Uptake at 3rd postransplant day was also correlated with allograft function at 1 year and last control. But there were no any correlation between the uptake at 7th posttransplant day and allograft function at 1 year and last control. In patients with at least 2 year follow-up after transplantation, only uptake at 3rd posttransplant day were correlated with allograft function at last control. Systolic blood pressure, pulse pressure, delayed graft function are the risk factors for increased RI ($p < 0.05$). Cyclosporin and tacrolimus level, number of human leukocyte antigen (HLA) mismatches, hyperlipidemia, donor and receipient ages, donor and receipient sex, body mass index were not correlated with RI. BUN and creatinine level of patients with $RI \geq 0.7$ were higher than that of patients with $RI < 0.7$. Sodium level of patients with $RI \geq 0.7$ were lower than that of patients with $RI < 0.7$. Parameters obtained by Tc-99m-DTPA performed in the first week of postransplantation period have a predictive value for short and long-term outcomes of renal transplanted patients. Although RI obtained by DUSG has no predictive value for short and long term allograft survival, because of allograft functions are compatible with RI values, serial RI measurement can valuable in the follow up of renal transplant patients.

Key words: Doppler ultrasonography; resistive index; kidney transplantation; radionuclide imaging.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İç Kapak.....	ii
Özet.....	iii
İngilizce Özet.....	iv
İçindekiler.....	v
Tablolar	vii
Teşekkür	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1. Böbrek Nakli Endikasyonları.....	
2.2. Böbrek Naklinin Kesin Kontrendikasyonları	
2.3. Düzeltilebilir ya da Geçici Kontrendikasyonlar	
2.4. Graft Disfonksiyonu	
2.4.1. Akut Allograft Disfonksiyonu	
2.4.1.1. Postoperatif Erken Dönemde Allograft Disfonksiyonu	
2.4.1.1.a. Hiperakut Rejeksiyon	
2.4.1.1.b. Gecikmiş Graft Fonksiyonu	
2.4.1.1.c. Graftın vasküler trombozu	
2.4.1.1.d. Obstrüksiyon	
2.4.1.1.e. İdrar Kaçağı	
2.4.1.2. Post Operatif Geç Dönem Akut Graft Disfonksiyonu Nedenleri	
2.4.1.2.1. Enfeksiyonlar	
2.4.1.2.2. İlaç Toksisitesi	
2.4.1.2.3. Rejeksiyon	
2.4.1.2.3.a. Akut Hücresel Rejeksiyon	
2.4.1.2.3.b. Antikor Aracılı Akut Rejeksiyon	
2.4.1.2.3.c. Akut Rejeksiyon Tanısı	
2.4.1.2.4. Primer Hastalığın Tekrarı	
2.4.1.2.4.a. Glomerüler Hastalıklar	

- 2.4.1.2.4.b. Metabolik Hastalıklar
 - 2.4.1.2.4.c. Transplant Böbrekte Yeni Bir Hastalık Oluşması
 - 2.4.2. Kronik Allogreft Disfonksiyonu
 - 2.4.2.1. Kronik Allogreft Nefropatisi
 - 2.4.2.1.a. Etiyoloji
 - 2.4.2.1.a.1. İmmünolojik Faktörler
 - 2.4.2.1.a.2. Nonimmunolojik Faktörler
 - 2.4.2.1.b. Kronik Allogreft Nefropatisinin Patofizyolojisi
 - 2.4.2.1.c. Kronik Allogreft Nefropatisinin Histolojik Tanısı
 - 2.4.2.1.d. Kronik Allogreft Nefropatisinin Önlenmesi
 - 2.4.2.1.d.1. Hipertansiyonun Tedavisi
 - 2.4.2.1.d.2. Subklinik Rejeksiyonların Tedavisi
 - 2.4.2.1.d.3. İmmünsüpresif Tedavinin Düzenlenmesi
 - 2.4.3. Greft Disfonksiyonu Tanısı
 - 2.4.3.1. Ultrasonografi
 - 2.4.3.2. Böbreğin Fonksiyonel Görüntülemesi ve Renografi
- 3. Gereç ve Yöntem
 - 3.1. Çalışma Hastaları
 - 3.2. Görünteleme Yöntemleri
 - 3.2.a. Doppler Ultrasonografi
 - 3.2.b. DTPA
 - 3.3. İstatistiksel Analiz
- 4. Bulgular
 - 4.1. Demografik Veriler ve Klinik Özellikler
 - 4.2. Doppler USG Bulguları
 - 4.3. DTPA Bulguları
 - 4.4. Rİ Değerini Etkileyen Faktörler
 - 4.5. Rİ Değerini Etkilemeyen Faktörler
 - 4.6. DUSG’de Saptanan Rİ Değerlerinin Yakın ve Uzun Dönem Böbrek Fonksiyonları ile İlişkisi

4.7. DTPA’da Saptanan Parametrelerin Hastaların 12. Ay ve Son Kontrollerindeki Kreatinin, GFH’ları ve Protein Atılımını Saptamadaki Prediktif Değerleri

4.8. İki ve Daha Uzun Süre Takip Edilen Hastaların Kreatinin ve GFH Değerleri ile DUSG ve DTPA Parametreleri Arasındaki İlişki

5.Tartışma

6. Sonuç

7. Kaynaklar

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Kronik böbrek yetmezliği evreleri

Tablo 2.2 Akut allograft disfonksiyonu nedenleri

Tablo.2.3. Gecikmiş graft fonksiyonu nedenleri

Tablo 2.4. Erken kronik allograft nefropatinin önlenmesi ve tedavisi

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 4.2. 3. ve 7. günde hastaların Rİ değerinin <0.7 ve ≥ 0.7 olmasına göre dağılımı

Tablo 4.3. Hastaların 3. ve 7. gündeki DTPA parametrelerinin ortalama, ortanca değerleri

Tablo 4.4. Hastaların 3. ve 7. gündeki DTPA parametrelerinin eşik değerlerine göre % dağılımı

Tablo 4.5. 3. ve 7. gün Rİ değerlerine göre DTPA parametrelerinin ortalama değerleri

Tablo 4.6. 3. ve 7. gün İRA Rİ değerleri ile DTPA parametreleri arasındaki korelasyon

Tablo 4.7. 3. ve 7. gün GGF, YGF ve NGF'lu hastaların Rİ değerlerinin <0.7 ve ≥ 0.7 olma oranları

Tablo 4.8. 3. ve 7. gün GGF, YGF ve NGF'lu hastaların ortalama Rİ değerleri

Tablo 4.9. Greft fonksiyonlarının düzelme hızı normal ve anormal olan hastaların 12. ay ve son kontrollerindeki ortalama kreatinin, GFH ve Rİ değerlerinin ortalamaları

Tablo 4.10. 3. ve 7. gün donör tipine göre İRA Rİ değerleri

Tablo 4.11. 3. ve 7. gün İRA Rİ değerini etkileyen faktörler

Tablo 4.12. 3. ve 7. gün İRA Rİ değerini etkileyen faktörler ile Rİ arasındaki korelasyon tablosu

Tablo 4.13. 3. ve 7. gün İRA Rİ değerleri ile 12. ay ve son kontrollerde saptanan kreatinin ve GFH değerleri arasındaki ilişki

Tablo 4.14. 3. ve 7. gün İRA Rİ değerleri ile 12. ay ve son kontrollerde saptanan kreatinin ve GFH değerleri arasındaki korelasyon

Tablo 4.15. Hastaların 3. ve 7. gün DTPA'da saptanan GFH değerleri ile 12. ay ve son kontrollerinde saptanan kreatinin ve GFH değerleri arasındaki ilişki

Tablo 4.16. Hastaların 3. ve 7. gün DTPA’da saptanan GFH değerleri ile 12. ay ve son kontrollerinde saptanan kreatinin ve GFH değerleri arasındaki korelasyon

Tablo 4.17. Hastaların 3. ve 7. gün DTPA’da saptanan uptake değerleri ile 12. ay ve son kontrollerinde saptanan kreatinin ve GFH değerleri arasındaki ilişki

Tablo 4.18. Hastaların 3. ve 7. gün DTPA’da saptanan uptake değerleri ile 12. ay ve son kontrollerinde saptanan kreatinin ve GFH değerleri arasındaki korelasyon

TEŐEKKÖR

İhtisas eğitimin boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çalışmalarımın yönlendirilmesi ve sürdürölmesinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çoğı zaman Annem gibi hissettiğim değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Esra Baskın'a, yokluğunu her zaman hissettiğimiz değerli Hocamız Prof. Dr. Ümit Saatci'ye, önce arkadaşım sonra Hocam olan Doç. Dr. Umut Selda Bayrakçı'ya, amaç birliğı edindiğim Uzm. Dr. Kaan Gülleroğı'na, Anabilim Dalı'mızdaki tüm Hocalarıma, birlikte çalıştığım tüm klinik ve servis çalışanlarına, sevgili Eşim Kevser Melek'e ve biricik oğlum Muhammed Fatih Melek'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dr. Engin MELEK

Ankara 2010

SİMGELER VE KISALTMALAR

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

RRT: Renal Replasman Tedavisi

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

NAPRTCS: North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies

AR: Akut Rejeksiyon

KR: Kronik Rejeksiyon

KAN: Kronik Allograft Nefropatisi

GGF: Gecikmiş Graft Fonksiyonları

YGF: Yavaş Graft Fonksiyonları

NGF: Normal Graft Fonksiyonları

AAD: Akut Allograft Disfonksiyonu

USG: Ultrasonografi

DUSG: Doppler Ultrasonografi

ATN: Akut Tübüler Nekroz

DTPA: Diethylenetriamine Pentaacetic Acid

MAG3: Mercaptuacetyltriglycine

PD: Periton Diyalizi

HD: Hemodiyaliz

CMV: Sitomegalovirüs

EBV: Epstein-Barr Virüs

MMF: Mikofenolat Mofetil

HLA: Human leucocyte antigens

THR: T hücre reseptörleri

KİT: Kalsinörin İnhibitör Toksisitesi

FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz

MPGN: Membranoproliferatif Glomerülonefrit

HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom

SLE: Sistemik Lupus Eritomatozus

RA: Renin Anjiotensin

RAS: Renal Arter Stenozu

GBM: Glomerüler Bazal Membran

ABPM: Ambulatory Blood Pressure Monitoring (Ayaktan Kan Basıncı İzlemi)

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliğinin en ideal tedavisidir. Mortalite ve morbiditeyi azaltmakta ve yaşam kalitesini yükseltmektedir. Alıcı yaşı, gecikmiş greft fonksiyonları, HLA uyumsuzluğu, soğuk iskemi süresi, donörün tipi, rejeksiyon sayısı, enfeksiyonlar ve primer hastalık gibi faktörlerin greft sağkalım süresini etkilediği bilinmektedir. Ancak bu faktörlerden hiçbirinin tek başına ya da birlikte uzun dönem greft sağkalımı hakkında yeterli bir prediktif değeri yoktur. Buna ek olarak transplantasyon sonrası 1. yıldaki greft fonksiyonlarının greft sağkalım süresini etkileyen önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Bu nedenle de erken dönemde ortaya çıkabilecek ve daha sonraki dönemde greft fonksiyonlarını etkileyebilecek komplikasyonların zamanında saptanması ve tedavi edilmesi son derece önemlidir. Elimizde bunu ve greft fonksiyonlarının nasıl seyredeceğini öngörmemizi sağlayabilecek yeterli güvenilirlikte bir yöntem yoktur.

Bu konuda yapılan bazı çalışmalarda Doppler Ultrasonografinin (DUSG) transplant sonrası gelişebilecek komplikasyonları saptamada, kısa ve uzun dönem greft sağkalımını öngörmedeki değeri araştırılmıştır (1,2). DUSG ile saptanan Rİ değerinin ≥ 0.7 olan hastalarda 1. yıldaki greft fonksiyonlarının daha kötü olduğu belirtilmektedir. Bunun yanında Rİ değerinin hiçbir prediktif değeri olmadığını söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır(3,4).

Tc-99m Diethylenetriamine Pentaacetic Acid (DTPA) sintigrafisi ile yapılan çalışmalarda ise başta akut rejeksiyon olmak üzere dinamik sintigrafinin transplant sonrası erken dönemde ortaya çıkabilecek problemlerin tanısında yararlı olduğu belirtilmektedir(5). Ancak literatürde erken dönemdeki DTPA parametrelerinin uzun dönem greft fonksiyonlarını öngörmedeki değeri ile ilgili hiçbir çalışma mevcut değildir. Biz bu çalışmada transplantasyon sonrası 3. ve 7. günlerde yapılan DUSG ve DTPA sonuçlarının kısa ve uzun dönem greft fonksiyonları açısından prediktif değeri olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek hastalığı böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak uzun süreli kaybı şeklinde tanımlanabilir. 5 evreden oluşmaktadır (Tablo 2.1.). Klinik bulguları ve tedavisi farklılık gösteren son evre ise son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ya da son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak adlandırılmaktadır. Eğer hasta bu evreye gelmişse artık renal replasman tedavilerinden (RRT) birisinin başlanması düşünülmelidir. Genellikle glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 15 ml/dk/1.73 m²'nin altına indiğinde RRT başlanması önerilmektedir. Ancak üremik bulguları, malnütrisyonu, büyüme geriliği ve diğer komplikasyonların varlığında tedaviye daha erken başlanabilir.

Tablo 2.1. Kronik böbrek yetmezliği evreleri (6)

Evre	GFH (ml/dk/1.73 m ²)	
1	≥90	Normal ya da yüksek GFH'lı böbrek hasarı
2	60-89	Hafif azalmış GFH'lı böbrek hasarı
3	30-59	Orta azalmış GFH'lı böbrek hasarı
4	15-29	Ağır azalmış GFH'lı böbrek hasarı
5	<15 veya diyaliz	Kronik böbrek yetmezliği

SDBY'li hastalarda RRT'nin seçimine hasta, aile ve kliniğin durumuna göre karar verilmelidir. SDBY bulunan hastalarda böbrek transplantasyonu, gerek eriskin gerekse çocuk yaş grubu olgular için en uygun tedavi seçeneğidir (6,7,8). Bunun çeşitli nedenleri vardır. SDBY nedeni ile, hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulanan çocuklarda, büyüme ve gelişme gerilikleri karşılaşılan sorunların en önemlilerini oluşturmaktadır. Kuzey Amerika Çocuk Nefroloji Çalışma Grubunun Çalışmalarına (NAPRTCS) göre diyaliz tedavisi alan çocuklarda

boy uzunluğu normalde -1.8 standart sapma gösterirken, 24 ayın sonunda bu oran -2.16'ya yükselmektedir (9). Diğer yandan uzun süreli diyaliz programının çocuklarda ortaya çıkardığı psikolojik ve sosyal sorunlar hastaların yaşamlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca uzun dönem diyaliz tedavisinde olan hastalarda bilişsel fonksiyonların olumsuz yönde etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (10,11). Zamanlaması iyi yapılmış başarılı bir böbrek nakli, söz konusu olumsuzlukların ortaya çıkmasına engel olabileceği gibi, gelişen komplikasyonların da geri dönmesini sağlayacaktır. Böbrek nakli sonrasında çocukların okul devamlılığı ve buna bağlı olarak da okul başarısı artmaktadır (12,13). Hastalar kısıtlayıcı diyetle uyum sağlama zorluğundan kurtulmakta ve hareket serbestliği kazanmaktadır. Yaşam beklentisi 25-30 yıl artmakta ve yaşam kaliteleri yükselmektedir (14). Ancak renal transplantasyonun başarılı olabilmesi için renal transplantasyon konusunda yeterliliğe sahip bir merkezde yapılması önerilmektedir. Yeterli bir transplantasyon ekibi; çocuklarda renal transplantasyon konusunda uzmanlaşmış transplant cerrahı, transplantasyon konusunda eğitilmiş pediatrik nefroloji uzmanı, transplantasyon koordinatörü, diyaliz personeli, beslenme uzmanı, sosyal hizmet uzmanı, psikolog, fizik tedavi uzmanı, farmakolog, enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve diğer birçok uzmanlık dallarını kapsamalı ve birimler arasındaki koordinasyon iyi bir şekilde sağlanmalıdır (6). Çocuklarda uzun dönem greft sağkalım oranlarında son 10 yılda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Önceleri özellikle de bebeklerde olmak üzere aşırı immün cevaba bağlı olarak çocuklarda yakın ve uzun dönem greft sağkalım oranlarının düşük olduğu düşünülmekteyken (15,16,17); sonraları bu düşüklüğün çocuklardaki aşırı immün cevaptan ziyade enfeksiyonlar, teknik problemler ve erişkinlerle olan farmakokinetik farklılıklardan kaynaklandığı görülmüştür (6,18-20). Cerrahi teknik uygulamalarındaki başarılar (21-23), donör seçimi, immünsupresif ilaçlardaki gelişmeler ve immünsüpresyon tedavi pratiğindeki ilerlemeler, pediatrik yoğun bakım tedavi hizmetlerinin ilerlemesi (24), pediatrik renal transplant konusunda uzmanlaşmış ekibin deneyimlerinin daha da artması ve bunun yanında da çok merkezli araştırma gruplarının oluşturulmasına bağlı olarak bebek ve erken çocukluk çağında böbrek greft sağkalım oranlarında çok belirgin ilerlemeler kaydedilmiştir. Dünyadaki çocuk hastalarda böbrek nakli uygulamaları, 1960'lı yılların sonlarına doğru gerçekleştirilmiştir. Ülkemizde uygulanan ilk başarılı böbrek nakli, Dr Haberal ve arkadaşları tarafından, 1975 yılında çocuk yaş gurubundaki bir hastaya uygulanmıştır (25).

2.1. Böbrek Nakli Endikasyonları

Hem kronik diyaliz hem de böbrek nakli için endikasyonlar benzerdir. Ancak bazı hastaların eşlik eden morbiditelerinin olması nedeniyle bu hastalara böbrek nakli yapılması risklidir. Bu nedenle bu hastaların ayrımının yapılması gereklidir. Hemen hemen tüm çocuklar eşlik eden hastalık ya da kontraendikasyonlarının olma ihtimalinin az olmasından dolayı renal transplantasyon için birer adaydırlar.

2.2. Böbrek Naklinin Kesin Kontrendikasyonları

Böbrek naklinin çok az sayıda kontrendikasyonu vardır. Bunlardan bir tanesi metastaz yapmış ve uzun dönem yaşama ihtimali düşük olan aktif malignansili çocuklardır. NAPRTCS diyaliz verilerinin analizine göre Wilms tümör ya da Drash Sendromu tanısı ile izlenen 70 hastanın, kontrol edilememiş metastazları olması nedeniyle nakil yapılamayan 13 tanesi yaşamını yitirmiştir. Aynı kayıtlara göre benzer tanı ile takip edilen, metastazı olmayan ve böbrek nakli yapılan 86 çocuğun hiçbirinde hastalık rekürrensine bağlı olarak greft kaybı olmamış ve diğer alıcılara göre de greft sağkalımlarında hiçbir farklılık saptanmamıştır. Bu nedenle metastatik hastalığı olan çocuklar bir çok merkezde transplant adayları olarak düşünülmemektedir. Nefrektomi yapılan Wilms tümörlü hastaların ise transplantasyon adayları olabilmeleri için birçok merkezde nefrektomi sonrasında 12 ay beklenmekte ve hastalığın tedavi edildiğinden emin olunmak istenmektedir (26)

Yıkıcı-ilerleyici nörolojik bozukluğu olan hastalar uygun transplant adayları değildirler. Ancak ailelerin istekleri doğrultusunda ve eğer uzun dönem rehabilitasyondan yarar görebilecekleri düşünülüyorsa bu hastalara böbrek nakli yapılabileceği belirtilmektedir.

Önceleri HIV pozitif çocuk hastalarda immünsüpresif tedaviye bağlı olarak zaten bozuk olan immün yanıtın daha da bozulacağı düşünüldüğünden böbrek transplantasyonu yapılması kontrendikeydi. Buna karşın günümüzde tedavilerinde ciddi ilerlemeler kaydedildiğinden bu hastalara böbrek nakli yapılabileceği bildirilmektedir (27-29) Birkaç merkez bu hastalarda CD4 hücre sayısında düşüklük olması nedeniyle transplantasyon sonrasında enfeksiyondan ziyade rejeksiyonun bir problem olacağını belirtmektedir (6).

Renal transplant hastalarında önemli bir başka problem de primer böbrek hastalığının tekrarıdır. Ancak çocukların ilk transplantasyonlarına engel değildir. Fokal segmental glomerüloskleroz ve atipik hemolitik üremik sendromlu hastalarda, primer hastalığın transplant

böbrekte tekrarlama riski yüksektir. Ancak şu an için hangi hastada rekürrens olacağını söyleyebilecek bilgilerimiz yetersizdir. Örneğin kesin kontrendikasyon olarak görülen oksalozis hastalığı, komplikasyon ihtimali yüksek olmasına karşın kombine karaciğer ve böbrek transplantasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir (30-33)

2.3. Düzeltilebilir ya da Geçici Kontrendikasyonlar

Pediyatrik transplant merkezlerinde bebekler için bile uygun diyaliz imkanları olması nedeniyle çocukluk çağında renal transplantasyon elektif bir prosedür olarak düşünülmektedir. Bu durum transplantasyonun en iyi koşullarda yapılması ve eğer varsa hastaların düzeltilebilir problemlerinin çözümü sağlandıktan sonra transplantasyona alınmaları için zaman kazandırmaktadır. Küçük bebeklere yapılan transplantasyonlarda genellikle erişkin böbrekleri kullanılmaktadır. Vücut ölçülerinin küçüklüğüne bağlı cerrahi teknik zorluklar, bu yaş gurubu hastalara uygulanan ameliyatları, erişkin hastalara göre daha da zorlaştırmaktadır. Bu nedenle bu çocuklardaki başlıca problem erişkin böbreklerin batin içerisine yerleştirilebilecek kadar büyümenin sağlanabilmesidir. Çocuğun boyutlarının ne olacağı konusunda ortak bir görüş birliği olmamasına karşın; vücut ağırlığının 6.5-10 kg arasında ya da boyun en az 65 cm olması gerektiği belirtilmektedir (6).

Otoimmün ya da edinilmiş hastalığı olan çocuklar son dönem böbrek yetmezliği gelişmeden önce uzun süreli ve ağır tedaviler almaktadırlar. Eğer tedaviden yarar görmeyecekleri düşünülüyorsa bu hastaların tedavisini kesmek, metabolik ve nutrisyonel stabilitelerini sağlamak daha akıllıca olacaktır. Örneğin ağır kortikosteroid ve diğer immünsupresif tedaviler alan FSGS'li hastalar nutrisyonel durumlarını düzeltmek için transplantasyon öncesinde diyaliz tedavisi altında uzun süreli rehabilitasyona ihtiyaç duymaktadırlar. Bazı hastalarda ise böbrek nakli öncesinde düzeltici cerrahi veya nativ böbreğe nefrektomi yapılması gerekebilir. Örneğin renal fonksiyonların normal olmasına karşın “Fin tipi konjenital nefrotik sendrom” tanısı ile takip edilen hastalarda protein malnütrisyonunu, sepsis ve vasküler trombozu önlemek için nativ böbrek nefrektomisi yapılması gerekmektedir (34) Benzer şekilde mesane ve üriner sistemin diğer malformasyonlarına yönelik olarak transplantasyon öncesinde geniş rekonstruktif cerrahi işlemler gerekebilmektedir (35,36).

Sonuç olarak kronik böbrek yetmezliği tanısı ile izlenen hastalarda hem hastalığa, hem de tedavi modalitelerine bağlı olarak ortaya çıkabilecek morbidite, mortalite ve yaşam kalitesi göz

önüne alındığında; en iyi tedavi şekli böbrek naklidir. Yıllar içerisinde etkin immünsupresif tedavilerin kullanıma girmesiyle böbrek sağkalımında büyük ilerlemeler olmasına karşın halen böbrek allograft disfonksiyonu önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Transplant öncesinde greft sağkalımı açısından prognostik öneme sahip birçok faktör bulunmaktadır. Greft ve hasta sağkalım sürelerinin daha da yükselmesi için bu faktörlerin neler olduğunu bilmek ve bu faktörlere karşı zamanında ve doğru yaklaşımda bulunulmak gerekmektedir (6). Önceleri en önemli sorun akut rejeksiyon iken, greft sağkalımındaki ilerlemeler sonucunda uzayan izlem süresine bağlı olarak kronik rejeksiyonların önemi giderek artmaktadır. Greft kayıplarının %48'i rejeksiyon nedeni ile olmakta ve bunun da %35'ini kronik, %13'ünü ise akut rejeksiyonlar (AR) oluşturmaktadır. Şu an için greft yetmezliğinin en önemli nedeni kronik allograft nefropatisidir (KAN) (6).

2.4. Greft Disfonksiyonu

2.4.1. Akut Allograft Disfonksiyonu

5 yıllık greft sağkalım süresi canlı donörlerden yapılan nakillerde %80'e, kadavra donörlerden yapılan nakillerde ise %65'e yükselmiştir. Bunun nedeni yeni immünsupresif ilaçların geliştirilmesi, transplantasyon öncesinde iyi bir hazırlık dönemi geçirilmesi ve donör seçimindeki deneyimlerdir (37). Akut rejeksiyonların oranının azalmasıyla kronik allograft nefropatisi daha çok önem kazanmaya başlamıştır. Ancak akut rejeksiyonlar kronik allograft nefropatisinin oluşumuna direkt etki eden nedenlerdendir (16,38-40). Bu nedenle zamanında tanı konması ve doğru tedavi yaklaşımıyla kronik allograft nefropati süreci engellenebilir ya da oluşma süresinin geciktirilmesi sağlanabilir. Akut allograft disfonksiyonu (AAD) transplant sonrası ilk 6 ay içinde renal fonksiyonlardaki bozulma olarak tanımlanmaktadır. İskemi, enfeksiyon ve rejeksiyonu da içine alan birçok faktör böbrekte hasar oluşturma potansiyeline sahiptir. Fonksiyon bozukluğu greft fonksiyonlarında belirli bir düzelmenin ardından da ortaya çıkabilmektedir. Fonksiyon bozukluğu eğer ameliyat sonrası erken dönemde ortaya çıkıyorsa “gecikmiş greft fonksiyon”ları (GGF) olarak tanımlanmaktadır. Ancak greft hiçbir zaman fonksiyon görmezse bu da “primer non-fonksiyon” olarak tanımlanır. Çocuklarda greftlerin %3.7'si primer non-fonksiyon, tromboz ya da teknik problemler nedeniyle hiç fonksiyon görmemektedir (37). Akut allograft disfonksiyonu genellikle kadavradan olan nakillerde daha sık görülmektedir. Alıcının 5 yaşından küçük ya da 13-20 yaş arasında olması, soğuk iske-

süresinin 24-36 saatten uzun olması, doku grubu uyumsuzluğu AAD'nun gelişme riskini artırmaktadır. Ayrıca Afrika kökenli Amerikalılar'da greft sağkalım oranı beyazlara göre daha düşüktür (41-43).

Eski dönemlerde 2 yaşından küçük çocuklarda akut allograft disfonksiyonu geliştirme riskinin yüksek olduğunun belirtilmesine karşın; şu anda 1 yıllık greft sağkalım oranının diğer yaş gruplarıyla aynı ya da daha iyi olduğu belirtilmektedir (43-46). Bunların yanında erken post-operatif dönemdeki hipertansiyon ve obezite gibi nedenler de greftin fonksiyonunu ve ileri dönem greft sağkalımını etkilemektedir (47,48). Tablo 2.2.'de AAD nedenleri gösterilmektedir.

Tablo 2.2. Akut allograft disfonksiyonu nedenleri

Dehidratasyon Sıvı alım azlığı Aşırı sıvı kaybı (örn: diyare)
Enfeksiyon Bakteriyal (örn: idrar yolu enfeksiyonları) Viral (örn: CMV ve BKV)
Obstrüksiyon Kateterin tıkanması Üreter Darlığı Fonksiyonel (örn:morfine bağlı idrar retansiyonu olması) Mesanedeki idrarın tam boşaltılamaması
İlaç Toksisitesi Aminoglikozid Kalsinörin İnhibitörleri Antiviral ilaçlar (örn: acyclovir) Diğerleri
Rejeksiyon Hiperakut Akut
Vasküler Tromboz Stenoz

2.4.1.1. Post Operatif Erken Dönemde Allograft Disfonksiyonu

2.4.1.1.a. Hiperakut Rejeksiyon

Hiperakut rejeksiyon daha önceden donöre karşı oluşmuş antikorlar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Alıcının HLA antikorları ile vericinin endotel hücreleri üzerindeki Sınıf I ve bazende Sınıf II antijenleri vasküler lümenin dakikalar ya da saatler içerisinde oklüzyonuna yol açmaktadır. Anastomoz yapıldıktan sonra greftin mavi renk almasıyla veya primer non-fonksiyon gelişen hastalarda akla gelmelidir. Hiperakut rejeksiyon plazmada laktat dehidrogenazın belirgin

yükselmesiyle karakterizedir. Bu hastalarda doppler ultrasonografide böbrek kan akımı saptanamaz. Anjiyografide klasik ölü ağaç görüntüsü vardır. Allograft nefrektomisi kaçınılmazdır. Şu anda “cross matching” testi tüm renal transplantasyonlardan önce yapılmaktadır (49,50). Bu testin uygulamaya girmesiyle hiperakut rejeksiyon riski dramatik bir şekilde azalmıştır. NAPRTCS’nin verilerine göre hiperakut rejeksiyon riski %0.7’dir (6). Standart “cross matching” testinin negatif olmasına karşın hiperakut rejeksiyonun görülmesi ise antiendotelial ya da non-HLA antikorlarının varlığına bağlanmaktadır (37,38,51).

2.4.1.1.b. Gecikmiş Greft Fonksiyonu

Geçikmiş greft fonksiyonu sıklıkla kadavradan nakiller sonrasında görülmektedir ve insidansının %2-50 arasında olduğu bildirilmektedir (39,52,53). İyi fonksiyon gören bir böbrek grefti 2-3 gün içinde normal böbrek fonksiyonlarını sağlamalıdır. Eğer serum kreatinin düzeyinde normal seviyeye ulaşmak için yeterli bir düşüş yoksa GGF’ndan bahsedilir. Tanı konusunda yeterli bir birliktelik sağlanamamasına karşın birçok yayında GGF transplantasyon sonrası ilk hafta içerisinde hastanın diyaliz ihtiyacı göstermesi olarak tanımlanmaktadır (54,55). Bu tanım akut tübüler nekroz (ATN) gelişen ancak diyaliz ihtiyacı olmayacak kadar idrar çıkarabilen hastaları içermemektedir. Bunun yanında hiperkalemi gibi başka nedenlerle diyalize alınan hastalar da bulunmaktadır. Canlılardan olan nakillerde %5.2, kadavralardan olan nakillerde %17 oranında görüldüğü belirtilmektedir (56). Uzun dönem greft sağkalımı üzerinde büyük etkisi vardır. GGF olanlarda 5 yıllık greft sağkalımı %55, olmayanlarda ise %73’tür (37,57). Vericiye, alıcıya, böbreğin elde edilme şekline ve cerrahi prosedüre bağlı GGF’ye neden olan birçok faktör vardır. Bunlar tablo 2.3.’de gösterilmiştir. NAPRTCS verilerine göre Afrika kökenli Amerikalılara kadavradan yapılan nakillerde GGF görülme oranı artmaktadır (%22.7). Yine aynı rapora göre GGF oranı 5’ten fazla kan transfüzyonu alanlarda %27.9, daha önceden nativ böbreğine nefrektomi yapılanlarda %27.5, daha önceden transplant öyküsü olanlarda %23.5 ve soğuk iskemi süresi 24 saatten uzun olanlarda ise %24.7 olarak saptanmıştır (37). Erişkin periton diyalizi (PD) hastalarının transplant sonrası erken dönem greft fonksiyonlarının hemodiyaliz (HD) hastalarına nazaran daha iyi olduğu belirtilmesine karşın; çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda arada bir fark bulunamamıştır. Bunun çocuk periton diyalizi hastalarında hemodiyaliz hastalarına göre greft tromboz riskinin daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (58-61). GGF için bir başka risk faktörü de transplant anındaki hipovolemidir.

Bu nedenle sıvı dengesine çok dikkat edilmelidir. Tanı genellikle sintigrafik çalışma ile konmaktadır. Ancak greft fonksiyonlarının düzelmesi gecikiyorsa diğer tetkikler ile ATN ve AR ayırıcı tanısı yapılamayacağından dolayı böbrek biyopsisi yapılması gerekli olabilir. Erken dönemde AR ATN'yi taklit edebilir veya onunla birlikte olabilir (62,63). ATN özellikle kadavradan yapılan nakillerde greft yetmezliğine ve hastanın kaybına neden olabilmektedir (64,65)

GGF greft kaybı ve ölüm açısından bağımsız bir risk faktörüdür (66,67). GGF insidansı kadavra kaynaklı greftlerde daha sık olmasına karşın, canlı kaynaklı greftlerde gösterdiği klinik seyre göre daha iyi bir iyi bir seyir göstermektedir (54) (Tablo 2.3.)

Tablo.2.3. Gecikmiş graft fonksiyonu nedenleri

Organın saklanması ile ilgili nedenler Soğuk İskemi süresinin 24 saatten uzun olması Saklama sıvıları ile ilgili nedenler Soğuk depolarda saklanması
Donör ile ilgili nedenler Marjinal donörler >55 yaş İnotropik destek ihtiyacı Kalbi çalışmayan donörler
Cerrahi nedenler İdrar kaçağı Üreter obstrüksiyonu
Alıcı ile ilgili nedenler Nativ böbrek nefrektomisi Önceki kan transfüzyonu sayısı Hipovolemi Vücut ağırlığı Tromboza eğilim Daha önce transplantasyon öyküsü PRA> %50 olması HLA uyumsuzluğu Kalsinörin toksisitesi Afrika kökenli Amerikalı olmak

GGF Patofizyolojisi

GGF iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı ortaya çıkar ve en sık görülen histolojik bulgusu ATN'dir. Azalan adenozin trifosfat düzeyi anaerobik glikolize ve sonuç olarak hücrel laktik asidin artmasına neden olmaktadır. Bu da hücre içi pH'nın azalmasına ve lizozomal stabiliteyi bozarak lizozomal enzimlerin salınmasına neden olmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu nitrik oksit üretimini indüklemekte ve daha fazla oksidan maddenin oluşumuna yol

açmaktadır. Nitrik oksit aynı zamanda aktin iskeletinin bozulmasına yol açarak tübüler bariyerin bozulmasına ve tübüler lümenin hücrel debrisle tıkanmasına neden olmaktadır (68). Aynı anda sitoprotektif mekanizmalar devreye girmekte ve hücre rejenerasyonunu sağlamaya çalışmaktadır (69). Reperfüzyon aşamasında aerobik metabolizma tekrar çalışmaya başlamasına rağmen yüksek konsantrasyonda serbest oksijen radikalleri üretilmeye devam etmektedir (70). Hastanın doğal antioksidan mekanizmaları devreye girmesine karşın, oluşan ve apoptozise yol açarak hücre ölümüne neden olan inflamasyonun üstesinden gelememektedirler (71). Buna ek olarak iskemi-reperfüzyon hasarı lökositlerin hasarlanmış organa tutunmasına neden olan kemokinlerin ve sitokinlerin daha da artmasını uyarmakta ve inflamasyonun daha da derinleşmesine neden olmaktadır. Transplantasyondan 3 saat sonra 2. bir kemokin salınımı ve aynı zamanda kompleman aktivasyonu gerçekleşmektedir. Kompleman aktivasyonu lökositlerin (özellikle nötrofil, monosit ve doğal öldürücü hücreler) hasarlanmış böbreğe tutunmasını daha da artırmaktadır. Aktive lökositler endotel boyunca yuvarlanırlar ve endotele tutunurlar. Endotel hücreleri ise intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) adlı molekülleri ekprese ederler. Bu reseptörlerin bağlayıcıları integrinlerdir ve lökositlerin yüzeyinde bulunmaktadır. Adezyon molekülüne bağlanan lökosit diapedesis ile endotel duvarından geçer. Tüm bunların sonucunda inflamatuvar mediatörler salınır ve hücre ölümü gerçekleşir.

Gecikmiş Greft Fonksiyonu ve Perioperatif Allograft Disfonksiyonunun Tetkik Edilmesi

Eğer ameliyat sonrası erken dönemde hasta idrar çıkarmazsa, sistematik bir yaklaşımla nedeni saptamaya çalışılmalıdır. İlk olarak hastanın kan basınçlarını ve santral venöz basıncını normal sevide tutacak yeterli sıvı aldığından ve üriner sisteme yerleştirilen kateterin pozisyonundan ve herhangi bir tıkanıklık olup olmadığından emin olunmalıdır. DUSG ile böbreğin nasıl kanlandığı görülmelidir. Eğer böbreğin kanlanması ve hastanın hidrasyonu iyiye, neden büyük olasılıkla ATN'a bağlı GGF'dur. Bununla birlikte birçok araştırmacı hiperakut rejeksiyonu ekarte etmek için biyopsi önermektedir. Eğer idrar miktarı iyiye, sonra azaldıysa ilk olarak hipovolemi ve kateterin tıkalı olabileceği akla gelmelidir. Eğer hastanın normovolemik ya da hipervolemik olduğu düşünülüyorsa loop diüretikleri verilebilir. Ancak halen cevap gözlenmiyorsa idrar kaçağı, greft trombozu ve hiperakut rejeksiyon gibi daha ciddi komplikasyonlar araştırılmalıdır. DUSG ve/veya MAG3/DTPA görüntülemesi böbreğin

perfüzyonu hakkında bilgi verir. USG ise sistemde bir tıkanıklığın ve böbreğin çevresinde idrar kaçağı ya da lenfosel düşündüren bir birikim olup olmadığını gösterecektir. Eğer rejeksiyondan şüpheleniliyorsa mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Çok nadiren de böbreğin durumunu değerlendirmek için cerrahi eksplorasyon gerekebilir (72).

Gecikmiş Greft Fonksiyonunun Tedavisi

Tanımda olduğu gibi diyaliz gerekmektedir. Periton diyalizinin yapılmasına bir engel olmamasına karşın birçok merkez hemodiyalizi tercih etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nin Organ Sağlama Ağı'nın verilerine göre GGF olan hastaların %50'si transplant sonrası 10 gün içinde düzelmektedir (72). Bu dönemde kalsinörin inhibitörlerinin kullanımının sınırlandırılması veya kalsinörin inhibitörlerine alternatif olarak normal greft fonksiyonları elde edilene ya da en fazla 10 gün boyunca antitimosit globülin (ATG) kullanılması önerilmektedir. ATG tedavisi ile GGF'lerinin daha az görüldüğüne dair kanıtlar vardır (73).

2.4.1.1.c. Greftin Vasküler Trombozu

Greft trombozunun genellikle erken dönemde greft fonksiyon bozukluğuna neden olmasına karşın 15. güne kadarda görülebileceği rapor edilmiştir (6). AR oranlarının azalmasıyla tromboz önemli bir greft kaybı nedeni haline gelmiştir. Renal greftlerin %2-3'ünde tromboz gelişmekte ve çocuklardaki greft kayıplarının %8-12'sini oluşturmaktadır. Genellikle geri dönüşümsüz olması ve geliştiğinde greftin çıkarılması ile sonuçlanması nedeniyle korkulan bir komplikasyondur. Ancak transplantasyona hazırlık döneminde hastalar tromboz riski açısından dikkatli bir şekilde araştırıldıklarından ve giderek yaygınlaşan bir şekilde preoperatif dönemde antikoagülasyon kullanılmasına bağlı olarak insidansı giderek azalmaktadır (74-77). Bununla birlikte özellikle tromboza eğilimi artıran spesifik koagülasyon bozukluğu tanısı alan bir hastada vasküler anastomozlarda problemler ortaya çıkabilmektedir (61). Eğer bir hastada ani oligoanüri geliyorsa ve fonksiyonlarda ani bir bozulma mevcutsa greft trombozu akla gelmelidir. Tanı DTPA ya da MAG3 kullanılarak yapılan sintigrafik tetkiklerle konur. Sintigrafide transplant böbrekte uptake'in olmadığı fotopenik bir defekt şeklinde görülür. Nedeni multifaktöryeldir (78). 2060 canlı kaynaklı transplant ve 2334 kadavra kaynaklı transplantın incelendiği NAPRTCS'in bir çalışmasında; daha önce transplant öyküsü varlığının tromboz riskini artırdığı, buna karşın yaş artışıyla birlikte tromboz riskinin azaldığı rapor edilmiştir (75). Buna ek olarak kadavradan

yapılan nakillerde, soğuk iskemii süresinin 24 saatten daha uzun olması ve transplant öncesinde periton diyalizi programında olmak tromboz gelişme ihtimalini arttırmaktadır (60,61,75,77). Proflaktik antilenfosit antikoru (özellikle İnterleukin-2 reseptör antagonisti) kullanılmasının tromboz riskini %50 oranında azalttığı belirtilmektedir (79). Özellikle alıcı ve/veya verici 6 yaşından daha küçükse vasküler trombozun greft yetmezliğine yol açma ihtimali daha yüksektir. Bu nedenle bu yaş grubundaki hastalarda daha dikkatli davranılmalıdır (61,75,77,78,80,81).

2.4.1.1.d. Obstrüksiyon

Operasyon sonrası erken dönemde görülen ve idrar akımının herhangi bir seviyede engellenmesi olarak tanımlanan obstrüksiyon ise bir başka komplikasyondur. Tam obstrüksiyon varlığında hasta idrar çıkaramaz. Bu durumda tanı daha kolay konulmaktadır. Ancak kısmi obstrüksiyon varsa hasta idrar çıkaracağı için tanıda gecikmeler olabilir ve tanı ancak USG ile konulabilir. Buradaki en önemli sıkıntı artmış basınca bağlı olarak üreter anastomozunun rüptüre olması ve uzun dönemde parankim üzerindeki basınç yükünün artmasıdır. Kan pıhtıları, anastomoz yerinde üreterin darlığı, üretere dıştan bası ya da üreterin kıvrılması (büyük bir erişkin donör ya da uzun bir üreter segmenti kullanıldıysa) gibi nedenler tıkanıklığa yol açmaktadır. Hastalarda pıhtı oluşması kaçınılmazdır. Bu nedenle hastaların çoğunda transplant sonrası dönemde üretral ya da suprapubik kateterler yerleştirilmektedir. Hematon, ürinom, lenfösel, feçes ya da başka bir organ tarafından üretere dıştan bası oluşturulabilir. Bu nedenle birçok merkez hem üreterde stenoz gelişmesini hem de dıştan bası riskini ortadan kaldırmak için rutin olarak 6 hafta süreyle üretere stent yerleştirmektedir. USG ile üreterin durumu ayrıntılı bir şekilde incelenebilir. Nadiren cerrahi girişim gerekebilir.

2.4.1.1.e. İdrar Kaçağı

Tehlikeli sonuçlar doğuran idrar kaçağının nadir görülmesi ve giderek daha da azalması bir şanstır. Anastomoz çevresinde nekroza bağlı olarak batında idrar birikmektedir. Eğer cerrahi sırasında bir dren yerleştirildiyse çıkan sıvının kreatinine kolayca bakılabilir ve idrar kreatinini ile karşılaştırılabilir. Eğer drenaj yoksa iğne aspirasyonu ile elde edilen sıvının tetkikide tanıya yardımcı olabilir (Nükleer tıp görüntülemeleri de yararlı olabilmektedir). Erken cerrahi müdahale önemlidir ancak genelde greft geriye dönüşümsüz olarak hasarlanmaktadır.

2.4.1.2. Postoperatif Geç Dönem Akut Greft Disfonksiyonu Nedenleri

Erken post-transplant dönem sonrasında greft disfonksiyonunun birçok nedeni vardır (Tablo 2). Plazma kreatininindeki yükselmenin en sık nedeni sıvı alımının azlığıdır. Bunun üstesinden gelinebilir ancak bazı hastalar yeteri kadar sıvı alamayabilirler. Bu nedenle çocukların sıvı almasını sağlamak için onlara gereken destek ve eğitim verilmelidir.

2.4.1.2.1. Enfeksiyonlar

İmmüsupresif tedavi enfeksiyon gelişme riskini artırmaktadır. Buna ek olarak üriner sistemde anatomik problemleri olan hastalarda üriner sistem enfeksiyonları ve vezikoüreteral reflü sık görülmektedir ve renal parankimal hasara neden olabilmektedirler (82,83). Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV) ve BK polyoma virüslerinin neden olduğu viral enfeksiyonlar immün sistemi baskılanmış transplant hastalarında çok önemli problemlere neden olmaktadır. CMV en önemli oportunistik enfeksiyondur ve artmış rejeksiyon riski, morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilmektedir. Enfeksiyon transplant yapılan organdan alınabilir ya da latent olan enfeksiyonun aktivasyonu ile ortaya çıkabilir. CMV profilaksisiyle daha iyi greft sağkalım oranları elde edilmesine karşın optimal bir profilaktik tedavi yaklaşımı yoktur (84,85). Poliomavirüs nefropatisi erişkin hastalardaki greft yetmezliklerinin %1 ile %10'unun nedenidir. Özellikle yoğun tacrolimus ve/veya mikofenolat mofetil (MMF) tedavisiyle birlikte steroid tedavisi alan hastalarda görülmektedir (86). Çocuklardaki insidansı ise ortalama transplant sonrası 15 aylık takip süresi olan hastalarda %3.5 olarak bildirilmiştir (87). Human herpes virus (HHV) 6 erken posttransplant dönemde solid organ nakillerinin yaklaşık %20'sinde ateş, deri döküntüsü, pnömoni, kemik iliği depresyonu ve rejeksiyona neden olmaktadır (88). HHV-7 ise CMV'nin bir kofaktörü gibi rol oynamaktadır. HHV-8 transplant hastalarında kaposis sarkomuna ve akut kemik iliği yetmezliğine neden olabilir (89). Varisellaya immünitesi olmayan ransplant hastalarında çok ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Aşı transplantasyon öncesinde önerilmekte ve iyi tolere edilmektedir (90). EBV renal transplant alıcılarında anlamlı morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Transplantasyon sırasında EBV seronegatif olan transplant alıcıları EBV'ye bağlı komplikasyonlar açısından risk altındadırlar (91).

2.4.1.2.2. İlaç Toksisitesi

Nefrotoksik olan birçok ilaç vardır ve transplant böbrek bu ilaçlara duyarlıdır. Kalsinörin inhibitörlerinin greft sağkalım sürelerini artırmalarına karşın yüksek kan seviyeleri akut greft fonksiyon bozukluğuna, uzun dönemde de kronik allograft nefropatisine neden olmaktadır. Bu nedenle kan düzeylerinin yakın takibi gerekmektedir. Akut rejeksiyonla ilaç toksisitesinin klinik olarak ayrımı yapılamadığından ve tedavileri farklı olduğundan genellikle biyopsi gerekmektedir. Başka ilaçlarla birlikte kullanıldığında düzeylerinde oynamalar görülebileceğinden bu hastalara yeni bir ilaç reçete edilmeden önce mutlaka bu açıdan değerlendirilmelidirler. Bir ilaç başlarken eğer birden fazla seçeneğimiz varsa nefrotoksik olmayanın seçilmesine özen gösterilmelidir (72).

2.4.1.2.3. Rejeksiyon

Rejeksiyonlar hiperakut (greft anastomozu yapılır yapılmaz ortaya çıkar), hızlı akut (transplantasyon sonrası ilk hafta içerisinde ortaya çıkar), akut (genellikle transplantasyonun 1. yılı içerisinde ortaya çıkar), geç akut (1. yıldan sonra ortaya çıkar), kronik (en erken 3. aydan itibaren ortaya çıkabilir; ancak genellikle transplantasyondan yıllar sonra ortaya çıkar) rejeksiyon olarak sınıflandırılmaktadırlar (6). Yeni immüsupresif ilaçların kullanılmaya başlanmasıyla son 20 yılda akut rejeksiyon insidansında anlamlı bir azalma görülmüştür. 1980'lerin sonlarına doğru canlı donörlerden ve kadavradan yapılan nakiller için akut rejeksiyon riski sırasıyla %59 ve %73 iken; son dönemlerde sırasıyla %13 ve %16 olduğu bildirilmektedir (37,92,93). İlk 6 aydaki rejeksiyonların sayısı, ağırlığı, kortikosteroid tedavisine verdiği cevap; uzun dönem greft fonksiyon ve sağkalımının önemli bir belirleyicisidir (94,95). Bu nedenle olası tanı olarak rejeksiyondan şüphelenildiğinde biyopsi mutlaka yapılmalıdır (96). Önceleri diğer nedenler ekarte edildikten sonra akut rejeksiyona yönelik tedavi verilirken; son dönemde %80'inin tanısı tedavi öncesinde biyopsi ile konulmaktadır (37). Biyopsinin değerlendirilmesi Banff sınıflandırılmasına göre yapılmakta ve doğru tanı konulabilmesi için en az 10 glomerül ve 2 arter içermesi gerektiği belirtilmektedir (97). Transplant sonrası 1. yılda akut rejeksiyon görülme riski canlı vericilerde daha azdır (93). Canlı donörlerden yapılan transplantasyonlarda indüksiyon tedavisinin verilmemesi, HLA-DR uyumsuzluğu, siyah ırktan olmak, gecikmiş greft fonksiyonu olması ve ileri yaş akut rejeksiyon için risk faktörleridir (98,99). Kadavradan yapılan transplantasyonlarda da risk faktörleri canlıdan yapılanlara benzerdir ve son dönemlerde dramatik

bir biçimde azalma göstermiştir. Akut rejeksiyon riski greft sağkalım süresi uzadıkça azalmakta ve her bir transplant yılında bir önceki yıla göre %10 azalma göstermektedir (6).

2.4.1.2.3.a. Akut Hücresel Rejeksiyon

Yabancı bir dokunun transplantasyonu sonrasında immün sistem donör antijenlerine karşı aktivasyon gösterir. İmmün cevap alıcının major doku uyumluluk ve hatta bazen minör doku uyumluluk alloantijenlerini tanımasıyla başlar. Bu antijenler HLA sınıf I (HLA A,B,C) ve HLA sınıf II (HLA DP, DQ ve DR) molekülleridir. HLA sınıf I moleküller tüm çekirdekli hücrelerde bulunmasına karşın, HLA sınıf II molekülleri B lenfositler, makrofajlar, dentritik hücreler, aktive endotel epitel ve T hücrelerinde bulunmaktadır. Rejeksiyonda sınıf II moleküller üzerinde bulunan eksojen antijenler CD4+ yardımcı T hücreleri tarafından tanınırlar. Aktive T hücreleri sitokinlerin salgılanmasını, sitokinlerde T hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını, B hücrelerinden antikor salınımını ve makrofajlar, doğal öldürücü hücreler ve sitotoksik T hücrelerin sitotoksitelerini indüklerler. Antijen özgünlüğü peptit-HLA kompleksini tanıyan T hücre reseptörleri (THR) tarafından sağlanmaktadır. CD4 THR kompleksi ve diğer aktivasyon için gerekli proteinler arasında köprü görevi görmektedir. THR'ünün uyarılması sonucunda birçok protein fosforile ve ikincil mesaj sistemleri aktive olur. Hücre içi kalsiyumun yükselmesi, IL-2 transkripsiyonu için gerekli DNA bağlayan faktörlerin aktivasyonu ve IL-2 gen transkripsiyonuna neden olan proteinin üretimini sağlayan kalsinörinin aktivasyonunu sağlar. Kalsinörin T hücrelerin nükleer faktörünün modifikasyonunu sağlayarak etki gösterir. Alloantijeni tanıma ve cevap için en az iki sinyal gerekmektedir. Her iki sinyalde uyarılmazsa immün yanıt oluşmaz. En çok çalışılan ve etkin olan yol CD28-B7 sinyal kompleksidir. Bu kompleksin uyarılmasıyla T yardımcı hücreler T yardımcı hücre I veya II'ye farklılaşırlar. Bu hücreler değişik sitokinlerin salınımını sağlarlar ve farklı görevleri vardır (100,101). TH1 hücresel immünitede görev alırken, TH2 humoral immünitede görev almaktadır. Rejeksiyonda lökositlerin hareketi, çoğalması ve farklılaşması sitokin ve kemokin üretimine bağlıdır. Kemokinler ayrıca integrinleri veya adezyon moleküllerini aktive ederek lökositlerin dokuya geçmeden önce endotel duvarına tutunmalarını sağlamaktadırlar. Endotelyal bariyeri geçtikten sonra sitotoksik T lenfositler apoptozise yol açarak ya da perforin ve granzyme B gibi sitotoksik maddeler salgılayarak greftin yıkımına neden olurlar (102-104).

2.4.1.2.3.b. Antikor Aracılı Akut Rejeksiyon

Reperfüzyon periyodunun dışında akut hümorale rejeksiyon tanısı koymak son derece zordur. Bunun nedeni dolaşan antikorların kanıtı olmadan akut tübüler hasar şeklinde bulgu vermesidir. Bu; antikorların olmadığını değil, şu andaki tekniklerle saptanamadığını düşündürmektedir. Antikorların saptanamamasının diğer nedenleri; greftin antikorları dolaşımdan emmesi ve rejeksiyonun trombosit aktivasyonu gibi diğer faktörler tarafından başlatılmış olma olasılığıdır. İlk olarak C4d'nin peritüler kapillerlerde bulunmasının kötü prognozu işaret ettiği bildirilmiş; daha sonra yapılan çalışmalarda ise C4d boyanmasının donör spesifik antikorların varlığı ile korelasyon gösterdiği ve bunun da kötü prognoza işaret ettiği belirtilmiştir (105-108). Major doku uyumu antijenlerine karşı B hücre cevabı T hücrelere bağımlıdır. Buna ek olarak antijen sunan hücrelerin, CD40 gibi bağlayıcı moleküllerin veya interlökinlerin iştirakini gerektirmektedir. Bu cevaplar 2-3 haftada immün hafıza oluşturur. Uyarının tekrarında yüksek düzeylerde antikor cevabına neden olarak vasküler endotelde hasar oluşturular ve organın perfüzyonunu bozarak greft kaybına neden olurlar. Düşük antikor düzeylerinde ise hem hasar hem de onarım gerçekleşir ve zamanla kronik allograft nefropatisinde gözlenen damar intimasının kalınlaşmasına neden olur (109).

2.4.1.2.3.c. Akut Rejeksiyon Tanısı

İdrar miktarında azalma ve serum kreatinin düzeyinde yükselme olduğunda rejeksiyondan şüphelenilmelidir. Önceleri ateş ve greft üzerinde hassasiyet olduğunda rejeksiyon düşünülmesine karşın, yeni immünsüpresif ilaçların tedavide kullanılmaya başlanmasıyla bu semptomlar gözlenmemektedir. Ayırıcı tanısında üretral obstrüksiyon, renal vasküler anormallikler, idrar kaçağı ve enfeksiyonlar akla gelmelidir. Rejeksiyon düşünüldüğünde idrar yolu enfeksiyonunu ekarte etmek için mutlaka idrar tetkiki ve kültürü yapılmalıdır. Kan ve idrar sitokin analizleri de rejeksiyon tanısına yardımcı olabilir (110). Anatomik bir obstrüksiyon varlığı USG ile değerlendirilir. Obstrüksiyon peri-renal sıvı koleksiyonu, büyük bir lenfösel, hematoma ve nadiren absenin basısına bağlı olarak gelişebilir. DUSG ile greft kan akımı ve basınçları hakkında bilgi edinilebilir (111). Sintigrafide radyoaktif maddenin hızla alınması ancak ekskresyonunun geç olması rejeksiyonu düşündürmektedir. Ancak sintigrafi ile ATN, AR ve kalsinörin inhibitör toksisitesi (KİT)'nin ayırıcı tanısı yapılamamaktadır. Bu nedenle kesin tanı için transplant böbrek biyopsisi yapılması şarttır. Akut rejeksiyonun sınıflandırılması Banff kriterlerine göre yapılmaktadır (97,112).

2.4.1.2.3.d. Akut Rejeksiyon Tedavisi

Akut rejeksiyonun kronik rejeksiyon gelişiminde rol oynaması nedeniyle erken tanısı ve tedavisi greft fonksiyonlarının korunması açısından son derece önemlidir (112-114). Değişik merkezlerde değişik yaklaşımlar olmasına karşın rejeksiyonun tipi ve derecesine göre tedavi yaklaşımı belirlenir. Hafif derecede rejeksiyonlarda (I. ve II.) kortikosteroid tedavisi (metil prednizolon 5-15 mg/kg/gün, 3-5 gün boyunca) ana tedavidir (121,122). Başlangıç tedavisi sonrasında eğer cevap yoksa ya da rejeksiyon daha ağırsa (III. derece), 2. basamak tedavilerin başlanması düşünülmelidir. Birçok merkez antitimosit globülin ya da OKT3 gibi antilenfosit preparatları kullanmaktadır. Bu ajanların başarı yüzdesi %50-90 arasındadır (115,116). Mikofenolat mofetil, anti-IL-2 reseptör antikoru, intravenöz immün globülin (İVİG) ve son zamanlarda kullanılmaya başlanan alemtuzumab (Campath-1H) erişkinlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Steroid dirençli rejeksiyonu geri döndürdükleri rapor edilse de ağır immünsüpresyon nedeniyle ciddi enfeksiyonlara ve malignansilere eğilimi artırmaları kullanımlarını kısıtlamaktadır (117-120).

Son yıllarda akut hümorale rejeksiyon erken post-transplant dönemde greft disfonksiyonunun önemli bir nedeni haline gelmiştir. Burada tedavinin amacı antikor aracılıklı hasarı azaltmaya çalışmaktır. Plazmaferez, IVIG ve ritüksimabın hümorale rejeksiyonu düzelttiği belirtilmektedir. Ancak bu ilaçların kullanım şeması ile ilgili net bir bilgi yoktur (123-125). Histolojik tanı konulur konulmaz plazmaferez tedavisine başlanması ve 3-6 seans devam edilmesi önerilmektedir (125). Plazmaferez ve/veya IVIG tedavisi başarısız olduğunda ritüksimab verilmesi önerilmektedir (123). Tedaviye cevap hem klinik hem de biyopsi ile C4d boyası da yaparak değerlendirilmelidir. Tedavi sonrası başarı ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur.

2.4.1.2.4. Primer Hastalığın Tekrarı

Primer hastalığın tekrarı transplantasyon sonrası greft disfonksiyonunun önemli bir nedenidir ve greft kayıplarının %7'sini oluşturmaktadır. Bu nedenle son dönem böbrek yetmezliğine neden olan primer hastalığın tanısını koymak son derece önemlidir. Son yıllarda immünsüpresyon tedavisinde belirgin ilerlemeler olmasına karşın hastalık rekürrensine bağlı greft kayıplarında çok az değişiklik olmuştur (127). Hem glomerüller hem de metabolik hastalıklar transplant böbrekte rekürrens gösterebilirler. Ancak en sık rekürrens gösterenler glomerüller

hastalıklardır. Bunlardan en sık görüleni ise fokal segmental glomerülosklerozdur (FSGS) ve hastalık rekürrensine bağlı greft kayıplarının %44'ünü oluşturmaktadır. Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) tip II %9, hemolitik üremik sendrom (HÜS) %9, oksalozis %5, kronik glomerulonefrit %4 ve diğerleri %28'ini oluşturmaktadır. Primer hastalığın rekürrensine bağlı greft kaybını engellemek için nakil öncesi ve sonrasında bu hastalıklar için özel uygulamalar gerekmektedir (6,98). FSGS, Ig A nefropatisi, MPGN, HÜS, Henoch-Schönlein purpurası ve oksalozis erken dönemde rekürrens gösterirken; Sistemik lupus eritematozus nefriti (SLE) ve membranöz nefropati daha geç dönemlerde rekürrens göstermektedir. FSGS'li çocuklarda 5 yıllık greft sağkalım oranı %71, glomerulonefritli çocuklarda %77'dir ve diğer tüm nedenlere göre düşüktür. HÜS ve ailesel nefritlerde ise 5 yıllık greft sağkalım oranı %66'dır (32,127).

2.4.1.2.4.a. Glomerüler Hastalıklar

Fokal Segmental Glomerüler Skleroz

FSGS çocuklarda steroide dirençli nefrotik sendromun en sık nedenidir. FSGS'nin %15-%50 arasında rekürrens gösterdiği, bunlarında %50'sinin greft yetmezliği ile sonuçlandığı belirtilmektedir (30,126,128). Genellikle erken dönemde rekürrens göstermekte ve rekürrenslerin %78'i transplant sonrası ilk ayda görülmektedir. FSGS immunolojik, genetik ve diğer nedenlerle ortaya çıkabilen bir hastalıktır. Genetik nedenli olanların greftte tekrarlamadığı belirtilmektedir. Nefrotik sendromun 6-15 yaşlar arasında ortaya çıkması, hızlı bir şekilde son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesi (<3 yıl), tedaviye dirençli olması, Asyalı olmak, daha önceki transplantta rekürrens göstermesi ve diffüz mezengial proliferasyon histopatolojisi göstermesi olguların tekrarlama ihtimalini artıran faktörlerdir (32,126). Rekürrens transplantasyonun hemen sonrasında görülebilmekte; masif proteinüri, akut tübüler nekroz ve hatta küçük damar trombozuna yol açabilmektedir. Genelde ağır proteinüri, greft trombozu riski ve rekürrensin tanısının gecikebilmesi nedeniyle aktif nefrotik sendromu olan hastalara preemtif transplantasyon yapılması tercih edilmemektedir (128). Birçok merkez FSGS'li hastaları transplantasyon öncesinde nefrektomi yaptıktan sonra beslenmesini düzenlemek ve albümin değerinin düzelmesini sağlamak için belli bir dönem kronik diyaliz tedavisi altında takip etmektedir. Canlıdan nakil yapılmasının bu hastalarda bir avantajı yoktur. Çünkü hastalığın tekrarlamasına bağlı olarak greft kaybı ihtimali yüksektir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kadavradan ve canlıdan yapılan nakillerde benzer greft sağkalımı oranları bildirilmektedir. FSGS tedavisi

tartışmalı bir konudur. FSGS'nin dolaşımda bulunan bir permabilite faktörüne bağlı olarak geliştiği düşünüldüğünden bu faktörü uzaklaştırmanın yararlı olacağı düşünülmektedir (129,130). Birçok çalışmada plazmaferezin rekürren FSGS ve greft sağkalımı üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (32,131-134). Bazı merkezler proteinüriyi saptadıkları anda plazmaferez tedavisine başlarken, bazıları ise profilaktik olarak başlanmasını önermektedir. Tedaviye cevap idrar protein kreatinin oranına ya da idrardaki total protein atılım miktarına bakılarak değerlendirilir. Hastalığın remisyona girme süresi 5-27 gün arasında değişmektedir (132-134). Yüksek doz siklosporin tedavisinin primer FSGS'li bazı hastalarda remisyonu sağladığı bildirilmesine karşın, transplantasyon sonrası rekürrenslerde etkinliği tartışmalıdır (135). Diğer bir tedavi seçeneği protein A ile yapılan immünadsorpsiyondur, ancak yararı kanıtlanmamıştır (131). Steroide bağımlı ya da sıkça tekrarlayan nefrotik sendrom siklofosfamidle başarılı bir şekilde tedavi edilebildiğinden renal allograftlarda da FSGS rekürrensini tedavisinde kullanılabilir (136). Ritüksimab da diğer tedavi seçeneklerindendir (137)

Membranoproliferatif Glomerulonefrit

MPGN'ni transplant sonrası rekürrens oranı %30 ile %60 arasındadır (127). Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) tip I renal transplant hastalarının %1'ini oluşturmaktayken, MPGN tip II %2'sini oluşturmaktadır. MPGN tip II'nin rekürrens gösterme riski daha yüksektir. Ancak tip I'e göre greft yetmezliği gelişme ihtimali daha azdır. Yüksek doz kortikosteroid tedavisi ve plazmaferez tedavide yararlı olabilir (37,128).

IgA Nefropatisi ve Henoch-Schönlein Purpurası

Primer Ig A nefropatisinin rekürrens ihtimali canlı donörlerden olan nakillerde %83 iken, kadavradan yapılan nakillerde %13 oranındadır. Ancak rekürrense bağlı greft kaybının %3 oranında olması büyük bir şanstır (32, 138). HSP ise renal transplantlarda %31 ile %53 arasında rekürrens gösterirken rekürrense bağlı greft kaybı %8 ile %22 arasındadır (32,138). HSP'de de canlı donörden olan nakillerde rekürrens riski daha fazladır (138).

Hemolitik Üremik Sendrom

NAPRTCS'in verilerine göre hemolitik üremik sendromun renal transplant sonrası tekrarlama ihtimali %8.8'dir (139). Çocuklarda hemolitik üremik sendrom genellikle enteropatik

bakteri nedeniyle görülmektedir ve son dönem böbrek yetmezliğine yol açmamakta ve transplant böbrekte tekrarlamamaktadır (140). Ancak özellikle atipik klinik seyir gösteren vakalar son dönem böbrek yetmezliğine yol açmakta ve transplantasyon sonrasında yüksek oranda rekürrens göstermektedir. (141-143). Faktör H, I ya da B mutasyonları olanlarda rekürrens oranı yüksektir (143). Rekürrens genellikle transplant sonrası ilk 1 ayda görülmektedir. HÜS rekürrensini CMV enfeksiyonu, rejeksiyon ya da bakteriyal enfeksiyonlar gibi immünolojik faktörler tarafından başlatıldığı belirtilmektedir (144). Kalsinörin inhibitörlerinin birkaç transplantta de-nova HÜS'e neden olmasına karşın rekürren hastalıkta etkisinin olmadığı belirtilmektedir (127). Klinik semptom ve bulgular değişkenlik göstermekle birlikte idrar akımında azalma, serum kreatinin düzeyinde artma, hematüri ve proteinüri gözlenmektedir. Hemoliz ve trombositopeni her zaman olmayabilir. Tanı renal transplant biyopsisi ile konur. Tedavide kalsinörin inhibitörlerinin kesilmesi, plazmaferezin başlatılması ve antirejeksiyon profilaksisi verilmesi önerilmektedir. Canlı donörlerde tekrarlama ihtimali daha yüksektir. Bu nedenle eğer aile öyküsü varsa, transplantasyon öncesinde mutlaka genetik test yapılmalıdır.

2.4.1.2.4.b. Metabolik Hastalıklar

Primer Hiperoksalüri Tip I (Oksalozis)

Hepatik peroksizomal alanin glikolat aminotransferaz (AGT) enziminin eksikliği nedeniyle oluşmaktadır (145). Bu enzimin eksikliğinde oksalat sentezi ve idrarda atılımı artmakta ve özellikle böbrek, miyokard ve kemik dokusunda depolanmaktadır. Tekrarlayan kalsiyum oksalat taşları, progresif nefrokalsinozis ve SDBY renal bulgularıdır. Tek başına böbrek nakli sorunu çözmemekte ve dokularda gizli olan oksalat hızla böbreklerde birikerek greft yetmezliğine yol açmaktadır (32). Buna karşın transplant öncesi ve sonrası yoğun hemodiyaliz tedavisi ile vücutta saklı olan oksalat azaltılabilir. Kombine karaciğer-böbrek nakli ile iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (33,146) Tek başına ya da karaciğer ile birlikte böbrek nakli yapıldığında oksalat yükünü azaltmak için agresif sıvı tedavisi yapılmalıdır. Pridoksin, nötral fosfat, sitrat ve nonkalsiyürik diüretiklerin kullanılabileceği belirtilmektedir. Eğer karaciğer nakli düşünülüyorsa hasta dikkatlice incelenmeli ve pridoksin kullanımıyla tedavi edilebilecek formu ekarte edilmelidir (127).

Sistinozis

Çocuklarda en erken son dönem böbrek yetmezliğine neden olan hastalıktır. Buna karşın böbrek nakli ve sisteamin ile sistin azaltıcı tedavi 5. dekada kadar yaşamalarını sağlayabilmektedir. Sistin renal greftin interstisiyumunda birikmesine karşın greft yetmezliğine neden olmaz. Ancak diğer organlarda morbiditeye ve sonuç olarak mortaliteye neden olabilir (147).

Orak Hücreli Anemi

Kısa dönem sağkalım süresi diğer böbrek yetmezliği nedenleri ile aynı olmasına karşın uzun dönem sonuçları kötüdür. Bu hastalara nakil yapıldıktan sonra eritropoezde düzelme olmasına bağlı olarak anormal kırmızı kan hücresi artmakta ve transplante böbrekte orak hücre krizine neden olmaktadır. Bundan dolayı bu hastalarda rekürrens krizleri önleyebilmek için gerekli önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir (148).

2.4.1.2.4.c. Transplant Böbrekte Yeni Bir Hastalık Oluşması

Transplant böbrekte fonksiyon bozukluğu, proteinüri ve hematüri geliştiğinde de nova glomerüler hastalık olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Kalsinörin inhibitörlerine bağlı olarak HÜS ve Alport sendromlu hastalarda da anti-GBM antikoruna bağlı hızlı ilerleyen kresentrik glomerülonefrit gelişebileceği unutulmamalıdır. Böyle bir durumla karşılaşıldığında hemen plazmaferez tedavisine başlanmalıdır. Ancak böyle hastalarda greft sağkalım süresi düşüktür (149).

2.4.2. Kronik Allograft Disfonksiyonu

Son yıllarda kısa dönem greft sağkalım süresi hem erişkin hem de çocuklarda artış göstermesine karşın, uzun dönem greft sağkalım sürelerinde pek ilerleme olmamıştır. Akut rejeksiyondan kronik rejeksiyona gidiş kademelidir. Ancak biyopsilerin çoğu hem akut hem de kronik rejeksiyon özellikleri gösterir (150). Kronik rejeksiyonda renal fonksiyonlarda kademeli bir azalma, ve değişik derecelerde proteinüri ve hipertansiyon görülür (151). Bu durum transplant glomerülopati, kronik rejeksiyon, kronik allograft disfonksiyonu, kronik allograft nefropatisi ya da interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi olarak adlandırılmaktadır (112). Bu kadar çok adlandırma olmasının nedeni hastalığın etiyolojisinin, klinik gidişatının ve tedavisinin tam olarak

bilinmemesinden kaynaklanmaktadır. En yaygın kullanılan adlandırma kronik allograft nefropatisidir (KAN) (6). Böbreklerin çoğundan biyopsi alınamamaktadır. Bu nedenle geç greft kayıpları hakkında sağlıklı veriler elde etmek zordur. NAPRTCS'in 2006 verilerine göre; greft kayıplarının %35'inin kronik rejeksiyona bağlı olduğu belirtilmektedir (37). Bu nedenle KAN'nin anlaşılması ve önlenmesi geç dönem greft kayıplarının önlenmesi açısından son derece önemlidir.

2.4.2.1. Kronik Allograft Nefropatisi

KAN transplantasyondan en az 3 ay sonra sıklıkla proteinüri ve hipertansiyonun da eşlik ettiği ve greft fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ile karakterize bir durum olarak tanımlanmaktadır. Rejeksiyon, kalsinörin inhibitör toksisitesi, hastalık rekürrensi ve obstrüksiyon (hipertansiyon, hiperlipidemi ve iskemi ile birliktelik gösteren) gibi farklı nedenler ve farklı mekanizmalarla oluşmasına karşın biyopside aynı görüntü oluşmaktadır. Bu nedenle de greft kaybını engellemek ve sağkalım süresini artırmak için bu durumların önlenmesine çalışılmalıdır. KAN hakkındaki bilgilerimiz protokol biyopsilerinden elde ettiğimiz bilgilere dayanmaktadır. Erken protokol biyopsi çalışmalarında kronik değişikliklerin transplantasyon sonrası 1-3 ay içinde saptanabildiğini belirtilmektedir. Bu çalışmalarda klinik bulgular gelişmeden önce histolojik bulguların başladığı ve uzun dönemde kreatininde yükselme gözlemlendiği belirtilmektedir. Kreatininde yükselme başladığı dönemdeki değişikliklerin ise artık geriye dönüşsüz olduğu bildirilmektedir(152).

2.4.2.1.a. Etiyoloji

2.4.2.1.a.1. İmmünolojik Faktörler

KAN gelişiminde alloimmün cevabın önemli olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. HLA uygunsuzluğu ve panel reaktif antikor (PRA) pozitifliği gibi immünolojik faktörler renal greft sağkalımı üzerinde olumsuz etkiye sahiptir (151,152). Akut rejeksiyon geçiren hastalarda KAN gelişme riski daha fazladır (153). Ancak bu artış tüm akut rejeksiyonlardan sonra olmamaktadır. Özellikle vasküler, tekrarlayan, düzelmeyen ve geç dönemde ortaya çıkan rejeksiyonlardan sonra KAN gelişme riski daha fazladır (154). Geç dönem akut rejeksiyonlar; uzun dönemde gelişebilecek yan etkilerinden korunmak amacıyla immünsüpresif ilaç dozları azaltıldığında, viral ya da bakteriyel enfeksiyonlar ve en önemlisi tedaviye uyumsuzluk nedeniyle

ortaya çıkmaktadır. Tedaviye uyumsuzluk en çok adölesan dönemde görülmektedir ve geç dönem akut rejeksiyonların en sık görüldüğü çocuklarda adölesanlardır. Bu dönemdeki çocuklar da rejeksiyonun geri dönme ihtimali daha küçük çocuklara göre daha düşüktür. KAN'li hastalarda giderek artan oranda hümorale rejeksiyon görülmektedir. Bu hastalar transplant öncesinde oluşmuş yüksek antikor düzeylerine sahiptirler ve transplant glomerülopati histolojisi göstermektedirler. Peritübüler kapillerlerin C4d ile boyanması bu hastalarda yararlı bir belirteçtir (155).

2.4.2.1.a.2. Nonimmünolojik Faktörler

İleri donör yaşı, donör böbrekte hastalık olması, iskemi, obstrüksiyon, hipertansiyon, orijinal hastalığın rekürrensi, CMV veya BK virüs enfeksiyonu ve kalsinörin inhibitör toksisitesi non-immünolojik faktörlerdir.

Donör Yaşı

Donör yaşının artmasıyla renal doku azalmakta ve buna bağlı olarak da greft sağkalım süresi azalmaktadır. Bunun yanında donörde hipertansiyon ve ateroskleroz olması da KAN gelişimi açısından önemlidir (156).

Beyin Ölümü

Beyin ölümüne bağlı olarak ortaya çıkan hemodinamik ve nörohümorale değişiklikler böbreklerin yaşama kabiliyetini azaltmaktadır. Kadavradan yapılan nakillerde canlıdan yapılanlara göre KAN gelişme ihtimali daha yüksektir (156).

Greft Fonksiyonunun Gecikmesi ve Soğuk İskemi Süresi

Gecikmiş greft fonksiyonları genellikle akut tübüler nekroza bağlı olarak fonksiyon gören nefronların sayısının azalmasıyla ortaya çıkar. Genellikle yaşlı ve kadavra donörlerden alınan greftlerde ortaya çıkar. Akut rejeksiyonla birliktelik gösterebilir. Akut rejeksiyonla birlikte olduğunda prognozu daha da kötüdür (52). Soğuk iskemi 24 saati aştığında greft fonksiyonu üzerinde kalıcı hasarlar oluşmaktadır ve greft sağkalımı azalmaktadır (40-42).

Hipertansiyon

Transplant sonrası hipertansiyon hastaların %56 ile %78'inde görülmektedir (47,48). Hem sistolik hem de diastolik hipertansiyon erişkin renal transplant hastalarında greft fonksiyonlarının bozulmasına ve greft kaybına neden olan bağımsız risk faktörleridir (157). Transplantasyon sonrası dönemde hipertansiyon için risk faktörleri; obezite, renal arter stenozu, kortikosteroid ve kalsinörin inhibitör kullanımı, akut ve kronik greft disfonksiyonu, primer hastalığın rekürrensi ya da yeni bir glomerülo nefrit gelişmesi, hastanın kendi böbreklerinden yüksek düzeyde renin salgılanması ve ACE polimorfizminin bulunmasıdır (91). Erken dönemde ortaya çıkan hipertansiyonun uzun dönem greft sağkalımı açısından prediktif değere sahip olduğu belirtilmektedir (91,151). Geç dönemde ortaya çıkan hipertansiyon ise greft fonksiyonlarında ilerleyici bir bozukluğa neden olmaktadır (91). Transplantasyon sonrasında yapılan 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonunda kan basıncı yükünün artması ve tansiyonda geceleyin olması gereken düşüşün olmaması gibi bulgular saptanabilir (91). Kan basıncındaki bu tür bozukluklar greft sağkalımını azaltması yanında morbid kardiyovasküler bozukluklara da neden olabilmektedir. Bu nedenle renal transplant hastalarının yakınmaları olmasa bile yılda en az bir kez ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin yapılması önerilmektedir. Hipertansiyon gelişen renal transplant hastalarında transplant renal arter stenozunun mutlaka ekarte edilmesi gerekmektedir. Transplant sonrası hipertansiyon nedenlerinin %1-5'ini oluşturmaktadır. Genellikle 3 ay ile 2 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır. Erken dönemde ortaya çıkması cerrahi, yıllar sonra ortaya çıkması ise ateroskleroza bağlı olabilir. Tanısını koymada en önemli yöntem DUSG'dir. DUSG ile stenotik kısımdaki pik sistolik akım hızı ve stenoz sonrası arterlerin rezistif indeksleri değerlendirilir. Küçük çocukların koopere olamamaları nedeniyle DUSG ile tanı konulamadığında CT ya da MR anjiyografi damarsal yapılar değerlendirilebilir. Kesin tanı aortiyografi ile konulur. Ciddi stenozu ya da kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda perkütan transluminal anjioplasti (PTA) yapılmalıdır. Cerrahi tedavi restenoz olduğunda ya da lezyonlar PTA ile tedavi edilemediğinde düşünülmelidir (158).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Kortikosteroid kullanımı ve GFR'deki bozukluk vücut kompozisyonunu etkilemektedir. Çocukların çoğunda vücuttaki yağ oranında artış olur. Bu uygun diyet, kısıtlı steroid tedavisi ve fizik egzersizlerle önlenabilir. Uzun dönemde hiperlipidemi ve arteriyal hipertansiyon

kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini artırır. Obezlerin ölme ihtimali hem canlı hem de kadavra kaynaklı nakillerde obez olmayanlara göre daha yüksektir (159). Çocukluk çağında az oranda görülmesine karşın transplant sonrası gelişen diyabetes mellitüsün kardiyovasküler morbititeye ve uzun dönemde komplikasyonlara neden olduğu belirtilmektedir (160). Steroidsiz tedavilerle insidansının azaldığı belirtilmesine karşın; steroidsiz tedavi ile akut rejeksiyon oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Buna ek olarak takrolimus siklosporine nazaran daha yüksek diyabetojenik etki potansiyeline sahiptir. Ancak takrolimus kullanımı ile hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri siklosporine nazaran daha az sıklıkta görülmektedir. Bu nedenle tedavi tüm bunlar göz önünde bulundurularak düzenlenmelidir (161).

Hiperlipidemi

Çocuklardaki aterosklerotik lezyonların derecesi serum total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri ile korelasyon göstermektedir. Kolesterolün azaltılmasıyla hem kardiyovasküler hastalık riski hem de buna bağlı olarak glomerüloskleroz gelişme ihtimali azalmaktadır. Lipidler nefroskleroz patogeneğinde suçlanmaktadır ve düzeylerinin düşürülmesiyle renal transplantlarda nefron kaybının azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (162). Hiperlipidemi böbrek nakli sonrasında sıklıkla ve genetik yatkınlık, yaş, cinsiyet, proteinüri ve kullanılan ilaçlar gibi birçok faktör gelişiminde rol oynamaktadır. Total kolesterolün hastaların %51–66’sında, LDL’nin ise hastaların %84 kadarında yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır (163). Son dönemde yapılan çalışmalarda ise hiperkolesteroleminin hastaların %20’sinde, hipertrigliserideminin ise %45-50’sinde görüldüğü ve hiperlipideminin zamanla azalmasının nedeninin immünsupresyon tedavilerindeki değişiklikler olduğu belirtilmektedir (164). Transplantasyon sonrası ilk 6 aylık dönemde total kolesterol, LDL, HDL ve trigliseridi içeren açlık lipid profiliyle hastaların hiperlipidemi açısından yakından takip edilmeleri daha sonra birinci yılda ve ardından yıllık olarak lipid profillerinin kontrol edilmesi önerilmektedir. Ancak immünsüpresif bir ilaç başlandıktan ya da kesildikten 2-3 ay sonra lipid profili kontrol edilmelidir. Eğer hiperlipidemi saptanırsa hastanın ilaçları kontrol edilmeli, hipotiroidizm ve diyabet gibi ikincil nedenler ekarte edilmelidir. Öncelikle diyet ve fiziksel aktivite önerilmelidir. Eğer bu değişikliklere karşın yükseklik 6 ay sonunda halen devam ediyorsa medikal tedavi (fibratlar ya da nikotinik asit) düşünülmelidir. Güvenilirlikleri tam olarak kanıtlanamadığından dolayı rutin kullanımları

önerilmemektedir. LDL 130-159 mg/dL arasındaysa yaşam şeklinde değişiklikler yapılması, ancak >160 mg/dl, hipertrigliseridemi ya da HDL dışında bir kolesterol yüksekliği varsa statinler ile tedavi düşünülmelidir (161).

Kalsinörin İnhibitör Toksisitesi (KİT)

Siklosporinin kullanılmaya başlanmasıyla akut rejeksiyonlarda belirgin azalma ve kısa dönem greft sağkalım oranlarında belirgin artış saptanmıştır. Ancak uzun dönem greft sağkalımı üzerine etkileri yeterince görülmemiştir. KİT ve sonuç olarak gelişen KAN bunun nedenini açıklamaktadır. Protokol biyopsilerinden elde edilen verilere dayanarak KİT'in transplantasyondan sonraki 3 ay kadar erken bir dönemde başlayabileceği gibi, 5 yıl sonra da ortaya çıkabildiği ve biyopsilerin %93'ünde görüldüğü belirtilmektedir (151). Hem siklosporin hem de takrolimus IL-2 üretimini baskılayarak T hücre aktivasyonunu engellemektedirler. Doza bağımlı akut ve geri dönüşümlü afferent arteriolar vazokonstriksiyona neden olarak böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açarlar. Buna bağlı olarakda GFH'de azalma, hiperkalemi, hipertansiyon, renal tübüler asidoz, oliguri ve artmış sodyum emilimine yol açarlar (165). KİT'nin patofizyolojisi belli değildir. Ancak vazokonstriksiyona bağlı sürekli kronik iskekiye maruziyet neden olarak düşünülebilir. Bununla birlikte hayvan deneylerinden elde edilen verilerde renin anjiotensin (RA) sisteminin aktivasyonunun ve nitrit oksit inhibisyonunun patofizyolojide rol oynadıkları düşünülmektedir. RA sisteminin blokajının TGF-β'nın ekspresyonunu azaltarak fibroz gelişimini önlediği ve programlı hücre ölümünü azalttığı belirtilmektedir (166).

Uyumsuzluk ve Erişkin Ünitesine Devir

Greft sağkalım süresi, özellikle adölesanlarda daha belirgin olmak üzere medikal tedaviye uyumsuzluklar ve düzenli kontrollere gelinmemesi gibi nedenlerden etkilenmektedir. Adölesan dönemdeki greft sağkalım sürelerindeki düşüklüğün başlıca nedeninin tedaviye uyumsuzluktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Tedaviye uyumsuzluğun tüm greft kayıplarının %7'sini oluşturduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmektedir. Ailenin desteğinin az olması ya da olmaması, özgüven eksikliği, kognitif fonksiyonlardaki bozukluk gibi psikolojik nedenler tedaviye uyumsuzluğa neden olabilmektedir. Bu gibi problemler çocuk ünitesinden erişkin ünitesine geçerken daha da belirgin hale gelmekte ve tedaviye uyumsuzluğa bağlı greft kayıpları bu geçiş

sürecinde artış gösterebilmektedir. Bu nedenle pediatrik ve erişkin departmanları arasında hastaların izleminin aksamaması için sıkı ilişkiler oluşturulması gerekmektedir (167).

Diğer Faktörler

CMV ve BK virüs enfeksiyonları ve primer hastalığın tekrarı da kronik değişikliklere neden olabilmekte ve zamanla KAN'den ayırt edilememektedir.

2.4.2.1.b. Kronik Allograft Nefropatisinin Patofizyolojisi

KAN'de farklı birçok faktör değişik mekanizmalarla greftte hasar oluşturmaktadır. Bunlar sklerotik glomerüllere bağlı olarak tübüllerde iskemik hasar oluşması, peritübüler kapillerlerin hasarlanması ve tam olarak düzelmemiş rejeksiyon nedeniyle devam eden inflamasyona bağlı olarak gelişebilir. Hızlanmış yaşlanma da bir başka suçlanan mekanizmadır (168). Yaşlı donörlerden alınan böbreklerin prognozunun neden kötü olduğu bununla açıklanabilir. Hiperfiltrasyon, hipertansiyon ve proteinüri nedeniyle hasarın daha da artması sklerozun da artmasına neden olmaktadır. Burada renin anjiyotensin sistemine ek olarak reaktif oksijen radikallerinin ve TGF- β ve IF- γ gibi fibrotik etkisi olan sitokinlerin aşırı artışı suçlanmaktadır (169). KAN'deki histolojik değişiklikler interstisyum, tübüller, damarlar ve glomerüller olmak üzere tüm böbrek elementlerini etkilemektedir. Histolojik derecelendirme Banff sınıflandırmasına göre yapılmaktadır.

2.4.2.1.d. Kronik Allograft Nefropatisinin Önlenmesi

Patofizyoloji ve etiyolojisi düşünüldüğünde HLA uyumu, akut rejeksiyonların gelişiminin engellenmesi ve eğer gelişti ise zamanında tedavisinin yapılması, genç ve canlı donörler kullanılması, soğuk iskemi süresinin azaltılması KAN gelişimini azaltacaktır. Bunların yanı sıra alıcı ile ilgili hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi faktörler de greft sağkalımı ve KAN gelişimi açısından önemlidir. Ayrıca immünsüpresif tedavide greft sağkalımını etkilemektedir. Tablo 2.4.'te KAN'nin önlenmesi için stratejiler özetlenmiştir.

Tablo 2.4. Erken kronik allograft nefropatinin önlenmesi ve tedavisi

Transplant öncesi
Yaşlı ve marjinal donörlerden kaçınılması
Soğuk iskemi süresini kısa tutmak
ATN'ye bağlı değişiklikleri azaltmak
Transplant sonrası
Akut rejeksiyonun oluşumunu önlemek
Akut rejeksiyonu tedavi etmek
Kalsinörin inhibitörlerinin dozunu azaltmak, kesmek ya da başlamamak
MMF kullanmak ya da MMF'ye geçmek
Kan basıncını yaşa uygun seviyelerde tutmak
Viral enfeksiyonların taranması
Uyum sorununu çözmek

2.4.2.1.d.1. Hipertansiyonun Tedavisi

Çocuklarda hipertansiyonun izleminde hangi yöntemin kullanılacağı kesin olmamakla birlikte birçok merkezde ABPM rutin olarak kullanılmaktadır (48). ABPM kriterleri kullanıldığında hipertansiyon oranının günlük ölçümlere göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir (170). Tedaviye; kilonun azaltılması, diyetle sodyumun kısıtlanması ve egzersiz gibi non-farmakolojik müdahalelerle başlanmalı ve eş zamanlı olarak bir farmakolojik ajanın verilmesi düşünülmelidir. Erken dönemde kalsiyum kanal blokörleri kullanılırken geç dönemde ACEİ (anjiotensin converting enzim inhibitörleri) veya ARB (anjiotensin reseptör blokörleri) tercih edilmektedir. Eğer altta yatan kardiyovasküler bir problemi varsa beta-blokörler ilk tercih olarak kullanılabilir. Ancak beta blokörler dislipidemi ve insülin direncine neden olabilirler. ACEİ ve ARB'ler antiproteinürik ve kardiyoprotektif etkileri olmasına karşın kreatininde yükselmeye yol açabileceğinden dikkatli kullanılmalıdırlar. Diüretikler ise allograft fonksiyonu bozuk hastalarda sodyum ve sıvı fazlalığında kullanılabilirler. Ancak bunlar da beta blokörlerde olduğu gibi dislipidemi ve insülin direncine neden olabilmektedirler. Hipertansiyon tedavisi

sırasında immünsüpresif tedavide de düzenlemeler yapılabilir. Örneğin kortikosteroid dozu azaltılabilir ya da takrolimusun hipertansif etkisi siklosporine göre daha az olduğundan siklosporin kullanan hastalarda takrolimusa geçilebilir (161).

2.4.2.1.d.2. Subklinik Rejeksiyonların Tedavisi

Bir çalışmada protokol biyopsisinde subklinik rejeksiyon saptanan ve tedavi verilen hastaların tekrarlanan biyopsilerinde kronik değişikliklerde azalma olduğu ve protokol biyopsisi yapılmayanlara göre daha az kronik değişiklik saptandığı, transplant sonrası 2. yılda kreatinin değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Subklinik rejeksiyonların tedavisiyle iyi sonuçlar elde edildiğini belirten çalışmalar vardır (171).

2.4.2.1.d.3. İmmün Süpresif tedavinin düzenlenmesi

İmmünsüpresif tedavilerin KAN yapma insidansı hakkında çok az prospektif çalışma mevcuttur.

Kalsinörin inhibitörleri

Kısa dönemde greft sağkalım sürelerinde anlamlı ilerlemeler olmasına karşın uzun dönemde kalsinörin inhibitörleri kronik nefrotoksisteye neden olmaktadır. Nankivell'in çalışmasında 5 yılda biyopsilerin %90'ında KIT saptanırken, 10. Yılda %100'ünde KIT saptanmıştır (151).

Siklosporin mi? Takrolimus mu?

Takrolimus ve siklosporinin karşılaştırıldığı bir çalışmada takrolimusun daha az akut rejeksiyon ve daha iyi bir greft sağkalım süresi sağladığı belirtilmektedir (172). Protokol biyopsilerinde tacrolimus kullanan hastalarda daha az oranda interstisyel fibrozis olduğu ve TGF- β gibi fibrotik prokürsörlerin daha az oranda ekspresyon gösterdiği saptanmıştır (173). Ancak son önemde yapılan bir çalışmada eğer kalsinörin inhibitör toksisitesi geliştirse siklosporinden takrolimusa geçilmesinin bir anlamı olmadığı belirtilmektedir (174). Buna karşın başka bir çalışmada ise takrolimusa geçilenlerde kreatinin düzeylerinde düzelme saptanırken, siklosporin almaya devam edenlerde böbrek fonksiyonlarında bozulmanın devam ettiği belirtilmektedir (175).

KİT Geliştikten Sonra Kalsinörin İnhibitörlerinin Kesilmesi

Biyopsi KİT saptandığı zaman kalsinörin inhibitörleri kesilmelidir. Ancak azotioprin düşünüldüğünde akut rejeksiyonlar daha sık ve kronik rejeksiyon ve progresif immünolojik hasar riski daha fazladır (176). MMF'a geçilmesiyle böbrek fonksiyonlarında düzelme olduğu ve akut rejeksiyon insidansının artmadığı belirtilmesine karşın bunun MMF'den mi ya da siklosporinin kesilmesinden mi kaynaklandığı ya da her ikisi nedeniyle mi olduğu açık değildir. Birçok çalışmada MMF ya da sirolimusa geçilmesiyle kreatininde düzelme olduğu söylenmesine karşın greft sağkalımının nasıl etkilendiği belirtilmemektedir.

Kalsinörin İnhibitörlerinin Erken Dönemde Kesilmesi

Kalsinörin inhibitörleri erken dönemde kesilen ve kesilmeyen grupların karşılaştırıldığı bir çalışmada kalsinörin inhibitörü almayanlarda (sirolimus ve steroid) KAN'nin daha az görüldüğü ve glomerüler filtrasyon hızlarının daha iyi olduğu belirtilmektedir. (176-178).

Kalsinörin İnhibitörlerinden Kaçınma

Kalsinörin inhibitörü almayan ve alan 2 grup karşılaştırıldığında 2 yıl sonunda basiliximab, sirolimus, MMF ve prednizon alan grubun biyopsileri basiliximab, siklosporin, MMF ve prednizon kullananlara göre daha yüksek oranda normal olarak rapor edilmiş (179). Benzer başka bir çalışmada ise sirolimus, MMF ve prednizon alan grupla takrolimus, MMF ve prednizon alan grup karşılaştırılmış. Birinci yıl sonunda Banff kronisite skorlarının benzer olmasına karşın sirolimus alan grupta kronik vasküler değişikliklerin daha az olduğu görülmüş (180). Yeni immünsüpresif ilaçların kullanılmaya başlanmasıyla kalsinörin inhibitörü olmayan protokoller oluşturulabileceği ancak bu konuya dikkatli yaklaşılması gerektiği belirtilmektedir.

Mikofenolat Mofetil

MMF'nin düz kas hücre proliferasyonunu azaltması nedeniyle kronik rejeksiyonda görülen proliferatif arteriopatiyi azaltmada rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca MMF'nin sıçan böbreğinde proteinüriyi ve monosit infiltrasyonunu azaltıcı etkisini artırdığı belirtilmektedir (181). Siklosporin-azotioprin, siklosporin-MMF, takrolimus-MMF ve takrolimus-sirolimus protokollerinin karşılaştırıldığı değişik çalışmalarda en iyi kombinasyonun takrolimus-MMF olduğu belirtilmektedir (182). Bu kombinasyonla diğer kombinasyonlara göre akut rejeksiyon ve

subklinik rejeksiyonların daha az görüldüğü, greft fonksiyonlarının ve greft sağkalım süresinin daha iyi olduğu belirtilmektedir.

Sirolimus

Sirolimus antiproliferatif immünosüpresif bir ilaçtır ve İL-2 ile indüklenen lenfosit proliferasyonunu engellemektedir. Bu etkisini bir protein kinaz olan mTOR'u inhibe ederek göstermektedir (177). Sirolimusun nefrotoksik etkisi az olmasına karşın siklosporinle birlikte kullanıldığında siklosporinin nefrotoksik etkisini artırdığı gözlenmiştir (183). Kalsinörin inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında akut rejeksiyonların az görülmesine karşın kreatininde artış ve GFR'de azalmaya yol açtığı belirtilmektedir (184). Bu etki takrolimusla birlikte kullanıldığında daha az oranda görülmektedir (185). Sirolimus kullanılmasıyla 1. yılda GFH'ın daha iyi olmasına karşın lenfosit sıklığının, kemik iliği süpresyonunun ve plazma lipidlerinin yükseldiği ve yara iyileşmesinin geciktiği belirtilmektedir (186). KDIGO 2009 klavuzunda kronik allogreft hasarı ve KİT'in histolojik kanıtları olan bir hastada kalsinörin inhibitörlerinin dozunu azaltılması, kesilmesi ya da başka bir ilaca geçilmesi önerilmektedir. Eğer hastanın kronik allogreft hasarı var; GFH'ı >40 ml/dk/1.73 m² ve protein atılımı <500 mg/gün (diğer ölçüm yöntemleri ile eşdeğer bir proteinüri varsa) ise kalsinörin inhibitörü yerine m-TOR inhibitörü başlanması önerilmektedir (187).

ACEİ'lerinin kullanılması

KAN geliştiğinde hipertansiyon, yüksek serum kreatinin düzeyi ve proteinüri greft kaybı için risk faktörleridir. ACEİ'lerinin veya ARB'lerinin proteinüriyi azaltarak ve tansiyonu kontrol altında tutarak bu süreci yavaşlatacağı düşünülmektedir. Bu konuda bize yol gösterecek bir çalışma yoktur ancak losartan ile yapılan bir çalışmanın ilk sonuçları losartanın KAN tedavisinde yararı olmadığını göstermektedir (188).

Sonuç olarak greft sağkalım süresini artırmanın en iyi yolu sorunların zamanında saptanması ve doğru yaklaşımla tedavi edilmesidir. Renal transplantasyon öncesi ve sonrasında greft ve hasta sağkalımını etkileyen birçok faktör olmasına karşın; bu faktörlerden hiçbirisi bize hastanın ileride prognozunu nasıl olacağı konusunda yeterli fikir vermemektedir. Şu an için en sağlıklı bilgiyi elde edebileceğimiz yol böbrek biyopsisidir. Ancak bilindiği üzere böbrek biyopsisi invazif bir işlemdir. Transplantasyon sonrası dönemde DUSG ile transplant böbrek intrarenal arterlerinden

elde edilen rezistif indeks değerlerinin yakın dönem greft sağkalımı hakkında prediktif değere sahip olduğu belirtilmektedir (1,189). Transplantasyon sonrası birkaç hafta içerisinde hangi hastanın gidişatının daha kötü olacağı hakkında fikir sahibi olmak bu hastalara olan tedavi yaklaşımımızda çok büyük avantajlar sağlayacaktır. DTPA sintigrafisi ile yapılan çalışmalarda ise başta akut rejeksiyon olmak üzere transplant sonrası erken dönemde ortaya çıkabilecek problemlerin tanısında yararlı olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmalarda en iyi tanı aracının biyopsi olmasına karşın bazı dezavantajları olduğu; bu nedenle de hem Doppler USG hem de sintigrafinin hızlı ve tekrarlanabilir olması nedeniyle ilk olarak yapılması gerektiği belirtilmektedir. Literatürde DTPA parametrelerinin uzun dönem greft fonksiyonlarını öngörmedeki değerini konu edinen hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

2.4.3.1. Transplant Hastalarında Ultrasonografinin Yeri ve Önemi

İyonize radyasyon olmaması, kontrast madde verilmesini gerektirmemesi, sedasyonun nadiren gerekli olması, kolay tekrarlanabilmesi, ucuz olması, komplikasyon ve yan etkilerinin olmaması nedeniyle pediatrik hastalarda görüntülemenin çok önemli bir kısmını oluşturmaktadır (190). Renkli ve Pulse Doppler böbreklerin vasküleritesini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Renal arteriyal ya da renal ven trombozu, arteriyal stenoz, travma, enfeksiyon, akut tübüler nekroz ve rejeksiyon şüphesi olduğunda endikedir (2,191,192). Ultrasonografiyi yapan kişinin sonuçlar üzerinde büyük etkisi vardır. Hastanın kooperasyon derecesi de sonuçları etkilemektedir. USG ile böbreklerin boyutları, şekilleri, korteksin kalınlığı ve ekojenitesi, kortikomedüller ayrımının varlığı, renal pelvis, üreter ve mesane hakkında bilgi edinebiliriz. Doppler USG ise böbrek kan akımını değerlendirme imkanı sağlar. Rezistif indeks [RI: (pik sistolik akım hızı-pik diastolik akım hızı)/pik sistolik akım hızı formülüyle hesaplanır] hesaplanarak kan akımına karşı olan rezistans belirlenmeye çalışılır. 6 ve daha büyük yaştaki hastalarda RI'nin 0,7'den küçük olması normal olarak kabul edilir. Daha küçük çocuklarda daha yüksek değerler elde edilebilir (193).

2.4.3.2. Böbreğin Fonksiyonel Görüntülemesi ve Renografi

Nükleer görüntüleme yöntemleri bize anatomi değil fonksiyon hakkında bilgi sağlamaktadır. Fonksiyonel renal görüntüleme dinamik görüntüler alınarak böbrek perfüzyonunun, uptake'nin, ekskresyonunun ve radyoaktif maddenin üriner sistemden drenajının

tespit edilmesi esasına dayanır. Renografi ise radyoaktif elementin aktivitesinin zamanın bir fonksiyonu olarak gösterilmesi sonucunda ortaya çıkan eğrilere verilen isimdir. Fonksiyonel renal görüntülemeden elde edilen bilgiler oldukça geniştir. Anormal perfüzyon arteryal stenoz ya da oklüzyonu gösterir. Azalmış uptake ve gecikmiş ekskresyon parankimal hastalık ya da disfonksiyon olduğunu düşündürür. Radyoaktif maddenin mesaneye zayıf drene olması obstrüktif üropatiyi ya da toplayıcı sistemlerin kompliyansının yüksek olduğunu düşündürür. Technetium 99m-diethylene triamine pentaacetic acid (Tc-99m-DTPA) ve Technetium 99m-mercaptoacetyltriglycine (Tc-99m-MAG3) dinamik renal sintigrafide kullanılan radyoaktif maddelerdir. ¹³¹I-OIH, Tc-99m-GHA, Ga-67, Tc-99m-sulfur colloid, radyoaktif madde ile işaretlenmiş lökositler ve trombositlerde kullanılan diğer maddelerdir (5). Tc-99m-DTPA esas olarak glomerüler filtrasyonla sekrete edilir. Tübüllerden Emilimi ve sekresyonu yoktur. Tc-99m-MAG3 ise tübüler sekresyonla atılmaktadır. Tc-99m-DTPA'nın çok yaygın kullanılmasına karşın Tc-99m-MAG3 yüksek ekstraksiyon fraksiyonunun ve hedef-zemin oranının daha iyi olması nedeniyle daha fazla tercih edilmektedir. Bu avantaj özellikle de üriner obstrüksiyonda, bozulmuş böbrek fonksiyonu olanlarda ve renal fonksiyonları tam olarak gelişmemiş çok küçük bebeklerde önemlidir. Görüntüler hasta sırt üstü yatar pozisyondayken alınır. Detektör normal böbrekler için alta, transplant böbrek için üste koyulur. Radyoaktif maddenin enjeksiyonundan hemen sonra renal perfüzyon görülebilir. Radyoaktif madde enjekte edildikten ve abdominal aorta görüntülendikten 1 sn sonra böbreklere ulaşır. Böbreklerin perfüzyonunun simetrik olması gerekmektedir. Sonraki 20-30 dakika boyunca fonksiyonel renal görüntüler alınır. Maksimal parankimal aktivitenin 3-5 dakika içinde görülmesi gerekir ve bu süre Tmax olarak adlandırılır (194). Renal pelviste idrar aktivitesi enjeksiyondan 2-4 dakika sonra görülür ve kortikal geçiş zamanı olarak tanımlanır (195). Radyoaktif maddenin mesaneye 8-12 dakikada drene olması beklenir (194). Dilate renal pelvis obstrüksiyondan ziyade artmış pelvis volümüne bağlı olarak radyoaktif maddenin yavaş drenajından kaynaklanıyor olabilir. Diüretik enjeksiyonu obstrükte böbreğin non-obstrükte böbrekten ayırt edilmesini sağlar. Furosemid radyoaktif madde verildikten 15-20 dakika sonra verilir. Diüretik verildikten sonra eğer radyoaktif madde hızla drene oluyorsa obstrüksiyon yok demektir. Eğer kısıtlı drenaj varsa obstrüksiyon var demektir. Radyoaktif elementin 20 dakikadan daha uzun süre kalması obstrüksiyonu düşündürür (196).

Transplant Hastalarında Tc-99m-DTPA Sintigrafisinin Yeri ve Önemi

Biyopsi renal allogreftin cerrahi olmayan komplikasyonlarının değerlendirilmesinde altın standart olmasına karşın, dinamik sintigrafi ve USG gibi invazif olmayan tetkiklere göre daha yüksek morbidite riskine sahiptir (197). Bu nedenle hastaların ilk değerlendirmesinde sintigrafi ve USG gibi invazif olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi rutin uygulama haline gelmiştir. Sintigrafinin amacı transplantasyon sonrasında gelişen transplant disfonksiyonunu ve etiyolojisini saptamaktır. Ancak fonksiyonel anormalliği göstermede duyarlılığının yüksek olmasına karşın, özgüllüğü değişkendir (198). Dinamik sintigrafide rutin olarak Tc-99m-DTPA ve Tc-99m-MAG3 kullanılmaktadır. Tc-99m DTPA nasıl değerlendirileceğine dair kriterler Dubovsky ve arkadaşları tarafından belirlenmiştir. Sintigrafik analiz akım safhası, fonksiyonel safha ve ekskresyon safhası olmak üzere 3 bölümden oluşmaktadır (199). Transplantasyon sonrası erken dönemde fonksiyon görmeyen bir renal transplantın düzelme gösterip göstermediğinin saptanması son derece önemlidir. Eğer greftin düzelme şansı yok ise erken dönemde immünsüpresiflerin kesilmesi ve greftin çıkarılmasıyla hem enfeksiyon riski azaltılacak hemde hastanede kalış süresi azaltılarak maliyet azaltılmış olacaktır (200). Birçok çalışmada sintigrafide perfüzyonun ya da radyoaktif madde uptake'inin olmamasının kötü prognozla korele olduğu belirtilmektedir (201-206). Renogram eğrilerinin görsel olarak değerlendirildiğinde radyoaktif maddenin transplant böbrek tarafından zayıf uptake'inin erken transplant yetmezliği ile uyum gösterdiği belirtilmektedir. Radyoaktif maddenin transplant böbrek tarafından uptake'inin iyi olmasının ise ağır radyoaktif madde retansiyonu olsa bile iyileşme ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (198,207,208). Sundaraiya ve arkadaşları yaşları 3.5-18.1 yıl (ortanca yaş: 10.1 yıl) arasında değişen renal transplantasyon sonrası ilk 72 saatte akut rejeksiyon şüphesi ile sintigrafi ve böbrek biyopsisi yaptıkları 31 hastanın sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Biyopside akut rejeksiyon saptanan grupta DTPA'nın doğruluğunu %80, kronik rejeksiyon saptanan grupta ise klinik, biyopsi ve DTPA bulguları arasında tam bir uyumluluk olduğunu saptamışlar. Ancak kronik rejeksiyon saptanan grupta 3 hastanın olması nedeniyle herhangi bir kanıya varmanın doğru olmadığını belirtmektedirler. Biyopside hem kronik hem de akut rejeksiyon bulguları gösteren 9 hastanın 4'ünde DTPA'da akut rejeksiyon saptanmıştır. Bu grupta tedavi verilen 7 hastada ise DTPA'da akut rejeksiyon bulgusu saptamışlardır. Biyopside herhangi bir bulgu saptanmayan hastaların 10'unda (10/12) klinik, DTPA ve biyopsi bulguları arasında tam bir uyumluluk olmasına karşın, sintigrafide rejeksiyon olduğu düşünülen 2 hastaya antirejeksiyon

tedavisi verilmiş. Bu grupta DTPA'nın doğruluğunu %100 saptadıklarını ve DTPA'nın akut rejeksiyonu daha iyi gösterdiğini belirtmişlerdir. Çalışmalarında tüm grupta DTPA'nın duyarlılığının %76, özgülüğünün ise %86 olduğunu belirtmektedirler. Eğer bir hastanın kreatinin değerinde bazal duruma göre %10 artış varsa rejeksiyonu ekarte etmek için biyopsinin altın standart olduğunu, DUSG ve sintigrafinin tamamlayıcı tanısal yöntemler olduğunu belirtmektedirler. Çalışmalarının sonucunda kesin olmamakla birlikte Tc-99m DTPA renografisinde renal perfüzyon ile filtrasyon arasında bir denge mevcutsa tablonun akut rejeksiyon olma ihtimalinin düşük olduğu kanısına varılabileceğini belirtmektedirler. Bunun yanında eğer renal perfüzyon filtrasyona göre daha fazla etkileniyorsa vakanın akut rejeksiyon olabileceğini, ancak çalışmalarında vaka sayısının düşük olması nedeniyle kesin bir kaniya varmak için geniş vaka serilerinin olduğu araştırmalar yapılması gerektiğini belirtmektedirler. Sanches ve arkadaşları DTPA sintigrafisinin akut greft komplikasyonlarını saptamadaki doğruluğunu araştırdıkları çalışmalarında yaşları 6-65 yıl arasında değişen 55 hastada yapılan 77 sintigrafi sonucu ile biyopsi sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Vakaların %86'sında DTPA sonuçları ile biyopsi sonuçlarını uyumlu bulduklarını bildirmişlerdir. Sintigrafinin ATN, AR ve kortikal nekrozu saptama oranlarını sırasıyla %98, %87, %100 olarak bulduklarını; DTPA'nın akut greft komplikasyonlarını saptamada doğruluk payının yüksek ve hastaların rutin değerlendirilmesinde kullanılacak güvenilir bir yöntem olduğunu belirtmektedirler (5). Delaney ve arkadaşları (209) İİAB, DUSG ve sintigrafinin renal greft komplikasyonlarını saptamadaki yerlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada sintigrafinin, İİAB ve DUSG'nin AR'u saptamadaki duyarlılıklarını %70, %52 ve %43 olduğunu ve sintigrafinin AR'u belirlemek için kullanılabilecek en duyarlı yöntem olduğunu (%70) belirtmişlerdir. Ayrıca İİAB'sinin duyarlılığının düşük olması yanında renal greft komplikasyonlarını %13 oranında saptamadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmanın aksine Hall ve arkadaşları ise USG, sintigrafi ve biyopsi bulgularını karşılaştırdıkları çalışmalarında (210) biyopsinin akut rejeksiyonu saptamadaki duyarlılığının %96, USG'nin %21 ve sintigrafinin %54 olduğunu saptamışlardır. Sintigrafinin duyarlılığının düşük olmasına karşın biyopside net bir sonucun elde edilemediği vakalarda son tanı ile sintigrafi arasında uyumluluk olduğunu belirtilmektedirler. Aktaş ve arkadaşları (211) düşük dereceli akut rejeksiyonda DUSG'nin duyarlılığını %45, yüksek dereceli rejeksiyonlarda %88 olarak saptamışlardır. Sintigrafide sadece perfüzyon değerlendirildiğinde USG ile sintigrafinin duyarlılıkları eşit olarak saptadıklarını ancak konsantrasyon ve retansiyonun da

analize dahil edildiğinde sintigrafinin akut rejeksiyonu saptamadaki duyarlılığının düşük dereceli rejeksiyonlar için %64'e, yüksek dereceli rejeksiyonlar için ise %100'e yükseldiğini belirtmektedirler. Biyopside herhangi bir bulgu gözlenmeyen ancak sintigrafide akut rejeksiyon saptanan bazı hastaların immünsüpresif tedaviye cevap verdiğini ve bu hastaların tekrarlanan biyopsilerinde rejeksiyon bulgusu saptandığını belirtmektedirler. Bunun akut rejeksiyonun sıklıkla çok sayıda ve fokal odaklar halinde olmasının sonucu olarak alınan örneğin tüm alanı yansıtmamasından kaynaklandığı belirtilmektedir (212,213). Sanches ve arkadaşları sintigrafide ATN %98 oranında saptadıklarını ve özgüllüğünün %95 olduğunu ve Tc-99m-DTPA sintigrafisinin güvenilir, kolay yapılabilen bir metod olduğunu ve biyopsi sonuçları ile korelasyon gösterdiğini belirtmektedirler. Kendi yaklaşımlarının gelişebilecek greft komplikasyonlarını saptamak için transplantasyon sonrası birkaç saat içinde bazal bir DTPA yapmak olduğunu belirtmektedirler (5). Bazı araştırmacılar "borderline" diye tanımlanan durumun akut rejeksiyonun başlangıcı olduğunu ve eğer tedavi edilmezse rejeksiyonun progresyon göstereceğini belirtmektedirler. Schweitzer ve arkadaşları (214) 170 renal transplantlı hastanın 351 biyopsisini değerlendirdikleri çalışmada 81 biyopsi (%23) örneğinde Banff kriterlerine göre borderline değişiklikler saptadıkları hastalara AR tedavisi verdikten 1 ay sonra 24 tanesinin böbrek biyopsisini tekrarladıklarını belirtmektedirler. Bu hastaların 5'inde borderline değişiklikler, 8'inde hafif akut rejeksiyon bulguları, 11'inde ise orta ve ağır rejeksiyon bulgusu saptamışlar. Bu sonuçlara göre biyopside borderline olarak belirtilen hastaların büyük bir kısmının akut rejeksiyon olduğunu; bu nedenle bu hastalara antirejeksiyon tedavisi verilmesi gerektiği belirtilmektedir. Nampoory ve arkadaşları 60 allogreft disfonksiyonu saptadıkları yaşları 9 ile 65 yıl arasında değişen 47 hastanın USG, sintigrafi ve İİAB sonuçlarını AR açısından retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada allogreft disfonksiyonunu serum kreatininde bazal seviyeye göre %20 veya daha fazla artış olarak tanımlamışlardır. Sonuç olarak Nampoory ve arkadaşları çalışmalarında renogramın duyarlılığının %75 ve en duyarlı tanı yöntemi olduğunu belirtmektedirler. İİAB'sinin duyarlılığının %63.6, özgüllüğünün ise %85 olduğunu, ancak sintigrafinin özgüllüğünü ise %90 olarak saptadıklarını belirtmektedirler. Renogramın prediktif değerinin %87.5 olmasına karşın İİAB'sinin %75 olarak saptadıklarını, bu nedenle de kendi verilerinin sintigrafinin AR tanısında İİAB'sine üstün olduğunu gösterdiğini belirtmektedirler (215). Transplantasyonun ilk yılından sonra greft kayıplarının en sık nedeni KAN'dır. İmmünsüpresif tedavilerdeki ilerlemelerle bağlı akut rejeksiyonların azalmasıyla

birlikte, uzun dönemde renal transplantta kronik fibrozis ile ilgili değişiklikler ortaya çıkmakta ve progresif renal fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Kronik allograft nefropatinin progresif olduğu ve eğer erken evrede saptanabilirse progresyonun durdurulabileceği belirtilmektedir. Bazı merkezler KAN'nin erken bulgularını saptamak için protokol biyopsileri yapmaktadır (216) ve protokol biyopsilerinde kronik değişiklikler saptanan hastaların prognozunun daha kötü olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle bu değişikliklerin saptanabilmesi için invazif olmayan ve tekrarlanabilir bir metodun geliştirilmesi önemlidir. Aktaş ve arkadaşları çalışmalarında greft fonksiyonundaki ilk bozukluğun perfüzyondaki azalma olduğunu ancak uptake'in korunduğunu belirtmektedirler. Bu azalma büyük arter ve arteriollerde kan akımının azalmasına bağlıdır. Başlangıçta GFH normale yakın ve kreatininde hafif yükselme vardır. Bu fonksiyonların korunabilmesi için perfüzyonun azalması nedeniyle filtrasyonun arttığını göstermektedir. Ayrıca böbrek fonksiyonlarında bozulmanın pik ve plato paterninin kaybolmasıyla birliktelik gösterdiğini belirtmişlerdir. Renal yetmezlik ilerledikçe pik-plato paterni bozulur ve uptake azalır. Böbreğin belli bir noktadan sonra kompensasyon için filtrasyonu artıramadığı düşünülmektedir. Bu evre intraglomerüler basıncın arttığını düşündürmektedir. İntraglomerüler basınçtaki artışın glomerüloskleroza neden olduğu bilinmektedir. KAN'nin son evrelerinde pik-plato paterni tekrar görülür ancak uptake piki gözlenmez. Bu KAN'nin son evrelerinde uptake'teki azalmanın perfüzyona göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu patern glomerüloskleroz nedeniyle radyoaktif maddenin böbrek tarafından ekstraksiyonunun azalması nedeniyle oluşmaktadır. Bu progresif renogram değişiklikleri muhtemelen başlangıçta hipoperfüzyon, intraglomerüler basınç artışı ve son olarakta glomerüloskleroza yansıtılmaktadır. Aktaş ve arkadaşları çalışmalarındaki renogram paterninin KAN geliştirme riski olan hastaların sınıflandırmasında kullanılabileceğini ve eğer intraglomerüler basınç artışı gibi erken evre bulguları düşünülüyorsa intraglomerüler basıncı azaltan ajanların verilmesini sağlayabileceğini düşünmektedirler. Sonuç olarakta daha önceden de belirtildiği gibi intimal kalınlaşmaya karşın erken evrelerde damarlarda dilatasyon görülür. Bu dönemde glomerüloskleroz gelişiminin engellenebileceğini belirtmektedirler. Aktaş ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada AR'lu hastaların %67'sinde pik/plato paterninin korunduğunu, ancak yüksek dereceli rejeksiyonlarda pik/plato paterninin kaybolduğunun gözlemlendiğini belirtmektedirler. Toplayıcı sistemin aktivitesinin az ya da hiç olmaması, pelvisin hipoaktivitesi ve kortikomedüller ayrımının yapılamaması AR düşündürülen diğer bulgular olduğunu belirtmektedirler (217).

Sonuç olarak sintigrafi renal transplantlı hastaların takibinde güvenle kullanılacak invazif olmayan bir tanı yöntemidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Hastaları

Çalışmamızda Aralık 1999 ve Nisan 2009 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda böbrek nakli öncesi ve sonrasında düzenli aralıklarla takip edilen, nakil sonrası takip süresi en az 1 yıl olan, 78 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışma kriterlerine uygun olmayan 8 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen 70 hastanın dosya kayıtlarından; cinsiyet, yaş, böbrek nakli yaşı, graft sağkalım süresi, donör tipi, donör cinsiyeti, donör yaşı, nakil öncesi diyaliz tipi ve diyaliz süresi, nakil sonrası diyaliz ihtiyacı olup olmadığı, primer tanısı, indüksiyon tedavisi alıp almadığı, PRA-ABC ve PRA-DR değerleri, HLA-ABC ve HLA-DR uyumsuzluk sayısı, nakil öncesi paratiroid hormon değerleri, verici kadavra ise soğuk iskemi süresi değerleri elde edildi. Nakil sonrası 15. gün, 1-3-6-9-12. aylar ve son kontrollerindeki glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değerleri, nakil öncesi, 0-1-2-3-4-5-6-7 günlerdeki BUN değerleri, 0-1-2-3-4-5-6-7-15. günler, 12. ay ve son kontrollerindeki kreatinin değerleri, transplantasyon öncesi, 1. hafta, 15. gün, 1-3-6-9-12. aylar ve son kontrollerindeki protein atılım miktarları; nakil öncesi sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, C-reaktif protein ve hemoglobin değerleri; 3. gün sodyum, potasyum değerleri, nakil öncesi total kolesterol (Tkol), trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein-LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (High density lipoprotein-HDL) değerleri, varsa rejeksiyon sayısı ve tipleri, graft kaybı olup olmadığı ve nedeni kayıtlardan elde edildi. Transplantasyon sonrası ilk haftada hipertansiyon varlığı, izleminde tansiyon olup olmadığı, 1-3-7. günler, 12.ay ve son kontroldeki nabız basıncı indeksi değerleri, 3-7. günlerdeki sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ve nabız basıncı değerleri kayıtlardan elde edildi. Üçüncü ve yedinci günlerdeki DUSG raporlarından inter lobar ve segmenter arterlerin (İRA) rezistif indeks değerleri ve ultrasonografi bulguları kaydedildi. Üçüncü ve yedinci günlerdeki DTPA raporlarından; GFH'ları, uptake değerleri, T-maks, toplayıcı sistemlerin ve mesanenin görüntülenme süresi ve DTPA bulguları elde edildi.

Hastanın yaşı ve nakil yaşı, donörün yaşı yıl olarak, nakil sonrası izlem süresi ise ay olarak hesaplandı. Nakil öncesi diyaliz modalitesi periton diyalizi, hemodiyaliz ve preemptif olarak sınıflandırıldı. Hastalar greft fonksiyonlarındaki düzelmeye göre iki farklı şekilde sınıflandırıldı; Eğer hastanın ilk hafta içinde diyaliz ihtiyacı olmuş ya da diyaliz ihtiyacı olmamış ancak ilk 3 günde kreatinin değerlerinde başlangıç değerlerine %30 azalma görülmemişse “anormal fonksiyonlu greft”(AFG) ve eğer kreatininde beklenen düşüş gözlenmişse “normal fonksiyonlu greft” (NFG) olarak sınıflandırıldı. Ayrıca hastanın nakil sonrası ilk hafta içinde diyaliz ihtiyacı olmuştaysa “gecikmiş greft fonksiyonu” (GGF), diyaliz ihtiyacı olmamış ancak ilk 3 günde kreatinin değerlerinde başlangıç değerlerine göre %30 azalma görülmemişse “yavaş greft fonksiyonu” (YGF), kreatininde beklenen düşüş gözlenmiş ise “normal greft fonksiyonu” (NGF) hasta olarak sınıflandırıldı. Nakil sonrası kreatinin değeri stabil olduktan sonra; serum kreatinin düzeyinde %50 ya da daha fazla bir yükselme varsa kreatinin artmış olarak kabul edildi (218,219). İdrar protein atılım miktarına göre hastaları; protein atılımı $<4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ ve $>4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ olan hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. GFH tüm hastalarda Schwartz formülüyle hesaplandı. GFH’ına göre ise hastaları $\text{GFH} < 60$ ve $\geq 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olan hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların nabız basıncı (pulse pressure-PP) ve nabız basıncı indeksi (pulse pressure indeks-PPİ) değerleri aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı;

$\text{PP} = \text{sistolik tansiyon değeri} - \text{diyastolik tansiyon değeri (mmHg)}$

$\text{PPİ} = (\text{sistolik tansiyon değeri} - \text{diyastolik tansiyon değeri}) / \text{sistolik tansiyon değeri}$

Vücut kitle indeksi (Body Mass Index-BMI) değeri ise hastanın vücut ağırlığının (kg) hastanın boyunun (metre) karesine bölünerek (kg/m^2) hesaplandı.

Çalışmamızdan dışlama kriterleri ise;

1. Eğer 3. ve 7. günlerde DUSG veya DTPA’dan birisi yapılmamışsa,
2. Transplantasyon sonrasındaki izlem süresi 1 yıldan kısa ise,
3. Transplantasyon sonrasında transplant böbrek renal arterinde darlık saptanmışsa
4. 2. kez transplantasyon yapılan hastaların 2. transplantasyonları çalışma dışı bırakıldı.

3.2.Görüntüleme Yöntemleri

3.2.a. Doppler Ultrasonografi

DUSG tüm hastalara nakil sonrasında 3. ve 7. günlerde Siemens'in Sonoline Elegra Cx 5-2 multi-D array transducer markalı aleti ile hastalar sırt üstü yatar pozisyondayken yapıldı. İntrarenal arterlerin rezistif indeks değerleri USG aletinin yazılım sistemi ile hesaplandı. Hesaplama yapılırken; **"RI= (pik sistolik hız-diastol sonu hız) / pik sistolik hız"**formülü kullanıldı. En yüksek ve en düşük ölçülen rezistif indeks değerlerinin ortalaması ortalama RI değeri olarak alındı. Ortalama RI değeri 0,7'den küçük olanlar normal ve 0,7 ve daha büyük olanlar ise yüksek olarak kabul edildi ve hastalar bu değerlere göre iki gruba ayrıldı.

3.2.b. DTPA

Tc-99m DTPA sintigrafisi görüntüleri Siemens'in (Diacam, Germany) tek başlı düşük enerjili kolimatörlü aleti kullanılarak elde edildi. Hareketli ön görüntüler 3.7 MBg/kg Tc-99m DTPA (Mallinckrodt, Holland) enjeksiyonundan hemen sonra elde edildi. Kan akımını değerlendirmek için görüntüler ilk 60 saniye süresince 1 saniye aralıklarla ve fonksiyonu değerlendirmek için 20 dakika süresince 30 saniye aralıklarla elde edildi. Uptake değeri, maksimum aktiviteye ulaşma süresi (Tmaks), glomerüler filtrasyon hızı, toplayıcı sistemler ve mesanenin görüntülenme zamanları DTPA kayıtlarından elde edildi. DTPA kayıtları aşağıdaki tanımlamalara göre incelendi;

1. Uptake: 3. dakikada böbreğin aktivitesinin zemin aktivitesine oranı,
2. Retansiyon: Böbreğin 20. dakikadaki aktivitesi,
3. T maks: Böbreğin maksimum aktiviteye ulaşma süresi,
4. GFR: Glomerüler filtrasyon hızı,
5. Toplayıcı sistemlerin görüntülenme süresi: Radyoaktif maddenin verildikten sonra toplayıcı sistemlerin görülmesine kadar geçen süre,
6. Mesanenin görüntülenme süresi: Radyoaktif madde verildikten sonra mesanenin görülmesine kadar geçen süre

Uptake değeri <3.5 olanlar azalmış, ≥3.5 olanlar normal olarak değerlendirildi. T maks <5 dakika olanlar normal, ≥5 dakika olanlar uzamış olarak değerlendirildi. Toplayıcı sistemlerin görüntülenme süresi <4 dakika olanlar normal, ≥4 dakika olanlar uzamış olarak değerlendirildi.

Mesannenin görüntülenme süresi <12 dakika olması normal, ≥ 12 dakika olması ise uzamış olarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu “Shapiro-Wilk” testi ile kontrol edildi. Varyansların homojenliği ise Levene testi ile analiz edildi. Dağılımı normal olan değişkenlerin karşılaştırılmasında “Student t” testi, dağılımı normal olmayanlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca değer olarak ifade edildi. Eğer bir değişken ikiden fazla gruba ayrılmışsa ortalamaları “One Way ANOVA” testi ile karşılaştırıldı. Grupların oranlarının karşılaştırmaları Ki-kare testi ve Fisher Exact testi ile yapıldı ve relatif risk oranları hesaplandı. Değişkenler arasında korelasyon olup olmadığı ise dağılımı normal olan değişkenler için “pearson” normal olmayanlar için ise “spearman” bivariate analiz testi ile değerlendirildi. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler SPSS programı (SPSS version 15.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler ve Klinik Özellikler

Çalışmamızda toplam 70 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların 35'i (%50) erkek ve 35'i (%50) kızdı. Hastaların ortalama yaşları 17.32 ± 4.85 yıl, transplant yaşları 13.61 ± 3.99 yıl idi. Nakil sonrası ortalama izlem süreleri 41.66 ± 30.37 ay olarak hesaplandı. Transplantasyon öncesinde hastaların 26 (%37,1)'si hemodiyaliz, 35 (%50)'si periton diyalizi programındaydı. Geri kalan 9 hastaya (%12,9) preemptive transplantasyon yapıldı. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarının diyaliz sürelerinin ortalamaları arasında istatistiksel anlamda fark saptanmadı ($p > 0.05$). Hastaların 45 (%64,3)'ine canlı, 25 (%35,7)'ine kadavradan nakil yapılmıştı. Hastaların 45 (%64,3)'ine indüksiyon tedavisi verildi, 25 (%35,7) hastaya ise indüksiyon tedavisi verilmedi. Hastaların HLA uyumları, PRA düzeyleri, donör yaşı, soğuk iskemi süreleri, indüksiyon tedavisi ve aldıkları kalsinörin inhibitörü tedavileri Tablo 4.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Cinsiyet (erkek/kız)	35 /35
Yaş (yıl)	17.32±4.85 (min-maks: 4.50-26.00)
Transplantasyon yaşı (yıl)	13.61±3.99 (min-maks: 3,50-18.00)
Ortalama izlem süresi (ay)	41.66±30,37 (min-maks: 12.00-132.00)
<2 yıl	13.88± 3.40
≥2 yıl	58.07±27.05
Tüm hastaların diyaliz süresi (ay)	33.40±27.79 (min-maks: 2.00-122.00)
HD hastalarının diyaliz süresi (ay)	40,54±29,10 (min-maks: 5.00-110.00)
PD hastalarının diyaliz süresi (ay)	28,50±26,19 (min-maks: 2.00-120.00)
Donör tipi	
Canlı	45 (%64,3)
Kadavra	25 (%35,7)
Donör yaşı (yıl)	36.04±9.38 (min-maks: 4.0-57.0)
PRA değerleri (%)	
PRA-ABC	9,27±5,88 (min-maks: 0.00-30.00)
PRA-DR	8,43±4,77 (min-maks: 0.00-20.00)
HLA mismatch durumu	
HLA-ABC	1.87±0.99 (min-maks:0.00-4.00)
HLA-DR	1.34±0.88 (min-maks: 0.00-4.00)
Soğuk iskemi süresi (saat)	13.68±8,79 (min-maks: 5.16-43.00)
İndüksiyon tedavisi	
Alan	45 (%64.3)
Almayan	25 (%35,7)

İmmünpresif ilaç	
Takrolimus	18 (%25.7)
Siklosporin	52 (%74.3)

4.2. Doppler USG Bulguları

Hastaların üçüncü ve yedinci günde ölçülen İRA'lerinin Rİ değerleri sırasıyla 0.67 ± 0.10 (min-maks: 0.45-1.00) ve 0.66 ± 0.08 (min-maks: 0.49-1.00) olarak saptandı ($p > 0.05$). Rİ değerleri < 0.7 ve ≥ 0.7 şeklinde sınıflandırıldığında hastaların elde edilen dağılımları Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. 3. ve 7. günde hastaların Rİ değerinin < 0.7 ve ≥ 0.7 olmasına göre dağılımı

	Rİ<0.7	Rİ≥0.7	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
3. gün İRA	47 (67.1)	23 (32.9)	70 (100)
7. gün İRA	45 (64.3)	25 (35.7)	70 (100)

4.3. DTPA Bulguları

3. gün yapılan DTPA'da hastaların 25 (%35.7)'inde GFH 60 ml/dk'dan düşük iken, 45 (%64.3)'inde 60 ml/dk'dan yüksek olarak saptandı. 7. gün yapılan DTPA'da ise hastaların 16 (%22.9)'sında GFH 60 ml/dk'dan düşükken, 54 (%77.1)'ünde 60 ml/dk'dan yüksekti. Hastaların GFH, uptake, T-maks, toplayıcı sistem ve mesanenin görüntülenme süresi ile ilgili bulgular Tablo 4.3. ve Tablo 4.4.'de verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların 3. ve 7. gündeki DTPA parametrelerinin ortalama, ortanca değerleri

	3. gün		7. gün	
	Ortalama± SD	Ortanca (min-maks)	Ortalama± SD	Ortanca (min-maks)
GFH	67.46±30.27	72.90 (4.20-138.00)	77.02±30.46	81.10 (17.60-195.30)
Uptake	8.11±2.73	8.60 (2.20-14.70)	9.02±3.30	9.55 (2.50-20.60)
T-maks	6.40±5.60	4.00 (1.30-21.01)	6.15±4.89	4.45 (1.50-21.00)
TS-GZ	3.38±1.20	3.00 (2.00-7.00)	3.04±0.87	3,00 (1.00-5.00)
MES-GZ	5.27±2.39	5.00 (3.00-14.00)	5.28±2.02	5,00 (2.00-11.00)

Tablo 4.4. Hastaların 3. ve 7. gündeki DTPA parametrelerinin eşik değerlerine göre % dağılımı

		3. gün-n (%)	7. gün-n (%)
GFH	<60 ml/dk/1.73 m ²	25 (35.7)	16 (22.9)
	≥60 ml/dk/1.73 m ²	45 (64.3)	54 (77.1)
Uptake	<3.5	4 (9.3)	3 (7.5)
	≥3.5	39 (90.7)	37 (82.5)
T-maks	≤5 dk	30 (70.0)	24 (60.0)
	>5 dk	13 (30.0)	16 (40.0)
TS-GZ	≤4 dk	40 (85.2)	43 (95.6)
	>4 dk	7 (14.8)	2 (4.4)
MES-GZ	≤12 dk	49 (96.1)	49 (100.0)
	>12 dk	2 (3.9)	0 (0.0)

Hastalarımızın 3. ve 7. günlerdeki USG bulguları ile DTPA parametreleri arasındaki ilişki Tablo 4.5. ve Tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.5. 3. ve 7. gün Rİ değerlerine göre DTPA parametrelerinin ortalama değerleri

	3. gün				7. gün			
	Rİ-İRA	Ortalama	Standart Sapma	p değeri	Rİ-İRA	Ortalama	Standart sapma	p değeri
GFH	<0.7	75,81	26,95	0.000	<0.7	85,86	29,22	0.001
	≥0.7	48,27	29,28		≥0.7	60,14	25,72	
Uptake	<0.7	8,70	2,318	0.021	<0.7	9,63	3,42	0.071
	≥0.7	6,59	3,23		≥0.7	7,58	2,59	
T-maks	<0.7	5,70	5,38	0.188	<0.7	5,15	3,03	0.047
	≥0.7	8,23	6,00		≥0.7	8,48	7,34	
TS-GS	<0.7	3,02	,92	0.000	<0.7	3,06	,78	0.840
	≥0.7	4,41	1,37		≥0.7	3,00	1,12	
M-GS	<0.7	4,22	1,08	0.000	<0.7	5,08	1,77	0.278
	≥0.7	7,56	2,87		≥0.7	5,78	2,54	

Tablo 4.6. 3. ve 7. gün İRA Rİ değerleri ile DTPA parametreleri arasındaki korelasyon

	3. gün-Rİ-İRA		7. gün-Rİ-İRA	
	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri
GFH	0.000	-0.454	0.000	-0.480
Uptake	0.007	-0.408	0.008	-0.414
T-maks	0.033	0.329	0.004	-0.442
TS-GS	0.000	0.582	0.954	0.009
M-GS	0.000	0.715	0.443	0.113

4.4. Rİ Değerini Etkileyen Faktörler

Böbrek Fonksiyonlarının Düzelmesi

GGF'si olan hastaların %66'7'sinin 3. gün İRA Rİ değerleri ≥ 0.7 iken, YGF'u olan hastaların %50'sinin ve NGF'u olan hastaların %25'inin İRA Rİ değerleri ≥ 0.7 bulundu. Aradaki fark istatiki olarak anlamlı idi ($p:0.035$) (Tablo.4.5). Üçüncü gün ortalama Rİ değerleri karşılaştırıldığında, NGF'u olan hastaların ortalama Rİ değerleri hen GGF hem de YGF'li hastaların ortalama Rİ değerlerinden anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$) (Tablo.4.6). Ancak GGF'u ve YGF'u olan hastaların Rİ değerleri arasında herhangi bir fark saptamadık ($p>0.05$).

Yedinci günde ise GGF'li olan hastaların %77.8'inin Rİ değerleri ≥ 0.7 iken, YGF'lu olan hastaların %50'sinin ve NGF'lu olan hastaların %26.9'unun Rİ değerleri ≥ 0.7 idi. Aradaki fark istatiki olarak anlamlı bulundu ($p:0.030$) (Tablo 4.7.). Yedinci gün ortalama Rİ değerleri GGF'li hastalarda NGF'li hastalara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$). Ancak YGF'li hastalarla NGF'li hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo.4.8.).

Tablo 4.7. 3. ve 7. gün GGF, YGF ve NGF'lu hastaların Rİ değerlerinin <0.7 ve ≥0.7 olma oranları

	3. gün		7. gün	
	<0.7	≥0.7	<0.7	≥0.7
GGF [n (%)]	3 (34.0)	6 (66.0)	2 (22.2)	7 (77.8)
YGF [n (%)]	4 (50)	4 (50)	4 (50.0)	4 (50.0)
NGF [n (%)]	40 (75.0)	13 (25.0)	39 (73.1)	14 (26.9)

3. gün için p: 0.035 ve 7. Gün için p: 0.030

Tablo 4.8. 3. ve 7. gün GGF, YGF ve NGF'lu hastaların ortalama Rİ değerleri

	GGF	YGF	NGF	p
3. gün	0.73±0.14 ^π	0.75±0.15 ^Ω	0.64±0.07 ^{π,Ω}	Π, Ω: p<0.05
7. gün	0.74±0.06 ^π	0.71±0.12	0.64±0.07 ^π	Π: p<0.05

Hastalarımız ilk 7 gündeki greft fonksiyonlarına göre bozuk greft fonksiyonu (GGF+YGF) ve normal greft fonksiyonu (NGF) olanlar şeklinde gruplandırıldığında bozuk greft fonksiyonu olanların Rİ değerlerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Bu hastaların 12. ay ve son kontrollerindeki kreatinin düzeylerinin belirgin yüksek GFH değerlerinin ise anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü(p<0.05). (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Greft fonksiyonlarının düzelme hızı normal ve anormal olan hastaların 12. ay ve son kontrollerindeki ortalama kreatinin, GFH ve Rİ değerlerinin ortalamaları

		Ortalama±SD	p değeri
12. ay kreatinin	Normal	0.89±0.45	0.003
	Anormal	1.37±0.61	
Son kontrol kreatinin	Normal	1.33±1.37	0.618
	Anormal	1.53±1.30	
12. ay GFH	Normal	94.60±39.28	0.021
	Anormal	69.31±35.79	
Son kontrol GFH	Normal	86.57±37.76	0.017
	Anormal	61.18±29.95	
3. gün İRA Rİ	Normal	0.64±0.07	0.001
	Anormal	0.74±0.14	
7. gün İRA Rİ	Normal	0.64±0.07	0.001
	Anormal	0.72±0.09	

İmmünsüpresif Tedavi

Üçüncü gün takrolimus kullananların %61.1’inde İRA Rİ değeri yüksek saptanırken, siklosporin kullananların %23.5’inde yüksek saptandı. Ancak takrolimus alan hastaların %61.1’ine kadavradan nakil yapılırken, siklosporin alan hastaların ise %26.9’una kadavradan nakil yapılmıştı. Bu fark istatiki olarak anlamlı bulundu (p:0.020). Donör tipi göz önüne alınarak siklosporin ve takrolimus alan hastalarda Rİ’in <0.7 ve ≥0.7 olma oranları karşılaştırıldığında aralarında istatiki anlamda fark saptanmadı.

Başlangıçta Hipertansiyon Varlığı

Transplantasyon sonrası ilk 7 gün içinde 47 hastada (%67.1) hipertansiyon saptandı. Yedinci gün İRA Rİ değerleri başlangıçta hipertansiyonu olanların %45.7’sinde ≥0.7 saptanırken, olmayanların %18.2’sinde ≥0.7 saptandı. Aradaki fark istatiki olarak anlamlı idi (p: 0.028). Başlangıçta hipertansiyon olanlarda olmayanlara göre Rİ değerinin yüksek olma riski 2.5 kat daha yüksek bulundu. Bu risk 0.98 ile 6.4 arasında değişmekte idi. Yedinci günde Rİ değeri ≥0.7 olan hastaların ortalama nabız basıncı değerleri (47.08±9.52) ile Rİ değeri <0.7 olan hastaların ortalama nabız basıncı değerlerinden (41.67±5.67) yüksektir. Bu fark istatistiki olarak anlamlıdır. Yedinci gün nabız basıncı değerleri ile İRA Rİ değerleri arasında pozitif korelasyon

mevcuttur (Tablo 4.10. ve 4.11.). Üçüncü gün hastaların İRA Rİ değerlerinin yüksek ve normal olmasına göre nabız basıncı indeks değerleri arasında fark yoktur ve nabız basıncı indeksi değerleri ile Rİ değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Donör Tipi

Üçüncü günde donör tipine göre Rİ değerlerinin ortalamaları arasında fark saptanmazken, yedinci gündeki Rİ değerlerinin ortalamaları arasında fark saptandı (Tablo 4.9.). Ancak hem 3 hem de 7. günde hastaların Rİ değerlerinin <0.7 ve ≥ 0.7 olma oranları arasında fark saptanmadı.

Tablo 4.10. 3. ve 7. gün donör tipine göre İRA Rİ değerleri

	Canlı	Kadavra	p değeri
3. gün Rİ değeri	0.65±,09	0.69±,12	0.174
7. gün Rİ değeri	0.64±08	0.70±,09	0.017

Üçüncü ve 7. gün Rİ değerlerini etkileyen faktörler Tablo 4.10. ve tablo. 4.11.'da gösterilmiştir. Üçüncü günde İRA Rİ değeri ≥ 0.7 olan hastaların diyaliz süreleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Rİ değeri ≥ 0.7 olan hastaların ortalama kreatinin değeri 3.90 ± 2.73 mg/dl iken Rİ değeri <0.7 olan hastaların 1.53 ± 1.83 mg/dl olarak bulundu. Aralarındaki bu fark istatiki olarak anlamlı idi. Hem 3 hem de 7. gün için BUN, kreatinin ve sodyum değerleri ile Rİ değerleri arasında anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 4.11. ve Tablo 4.12.).

Tablo 4.11. 3. ve 7. gün İRA Rİ değerini etkileyen faktörler

	3. gün			7. gün-Rİ-İRA		
	İRA Rİ değeri		p değeri	İRA Rİ değeri		p değeri
	<0.7	≥0.7		<0.7	≥0.7	
Diyaliz süresi (ay)	25.67±23.08	48.3±29.68	0.030	29.44±24.00	40.15±32.83	0.174
BUN (mg/dl)	26.50±20.97	51.30±25.79	0.000	28.24±25.96	51.08±29.35	0.001
Kreatinin (mg/dl)	1.53±1.83	3.90±2.73	0.000	1.01±1.15	2.61±2.12	0.000
Sodyum (mEq/L)	135.30±4.72	132.00±6.23	0.017	136.44±4.39	133.48±6.27	0.026
Potasyum (mEq/L)	4.15±0.55	4.19±0.70	0.834	4.23±0.50	4.38±0.76	0.027
Sistolik tansiyon (mmHg)	113.95±10.42	121.77±12.27	0.010	114.86±9.18	122.95±17.09	0.014
Nabız basıncı (mmHg)	43.57±6.61	44.72±8.20	0.540	41.67±5.67	47.08±9.52	0.005

Tablo 4.12. 3. ve 7. gün İRA Rİ değerini etkileyen faktörler ile Rİ arasındaki korelasyon tablosu

	3. gün-Rİ-İRA		7. gün-Rİ-İRA	
	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri
Diyaliz süresi	0.035	0.290	0.159	0.256
BUN	0.000	0.520	0.000	0.440
Kreatinin 3. gün	0.000	0.473	0.000	0.423
Sodyum	0.016	-0.289	0.030	-0.265
Potasyum	0.542	0.075	0.886	0.018
Sistolik tansiyon	0.018	0.293	0.002	0.372
Nabız basıncı	0.426	0.100	0.000	0.423

4.5. Rİ Değerini Etkilemeyen Faktörler

Alıcı ve verici cinsiyeti, verici yaşı, alıcının transplantasyon sırasındaki yaşı, diyaliz tipi, indüksiyon tedavisi, HLA uyumsuzluğu, anemi varlığı, hiperlipidemi varlığı, soğuk iskemi süresi, vücut kitle indeksi, nakil öncesi BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, albümin, CRP, ürik asit, nabız basıncı indeksi değerleri, siklosporin ve takrolimusun düzeyleri ve nakil öncesi proteinüri varlığı Rİ değerlerini etkilememektedir ($p>0.05$).

4.6. DUSG’de Saptanan Rİ Değerlerinin Yakın ve Uzun Dönem Böbrek Fonksiyonları ile İlişkisi

Üçüncü ve yedinci gün İRA Rİ değerleri <0.7 ve ≥ 0.77 olan hastaların 12. ay ve son kontrollerindeki kreatinin, GFH ve protein atılımı oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Korelasyon testlerinde ise üçüncü ve yedinci gün İRA Rİ değerleri ile hastaların 12. ay ve son kontrollerindeki kreatinin ve GFH’ları arasında herhangi bir korelasyon saptanamadı ($p>0.05$). (Tablo 4.13. ve Tablo 4.14.)

Tablo 4.13. 3. ve 7. gün İRA Rİ değerleri ile 12. ay ve son kontrollerde saptanan kreatinin ve GFH değerleri arasındaki ilişki

	3. gün			7. gün		
	İRA Rİ değeri		p değeri	İRA Rİ değeri		p değeri
	<0.7	≥0.7		<0.7	≥0.7	
12. ay kreatinin	1.01±0.56	1.05±0.48	0.876	0.95±0.50	1.14±0.59	0.227
Son kontrol kreatinin	1.53±1.59	1.05±0.39	0.693	1.31±1.31	1.49±1.44	0.609
12. ay GFH	88.58±40.72	90.20±25.90	0.793	89.90±34.17	87.66±41.46	0.820
Son kontrol GFH	79.16±40.75	83.11±29.87	0.179	81.94±38.79	77.92±35.76	0.675

Tablo 4.14. 3. ve 7. gün İRA Rİ değerleri ile 12. ay ve son kontrollerde saptanan kreatinin ve GFH değerleri arasındaki korelasyon

	3. gün-Rİ-İRA		7. gün-Rİ-İRA	
	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri
12. ay kreatinin	0.750	-0.044	0.960	-0.007
Son kontrol kreatinin	0.152	-0.178	0.579	-0.070
12. ay GFH	0.733	0.045	0.473	0.099
Son kontrol GFH	0.679	0.052	0.740	0.042

4.7. DTPA ile İlgili Parametrelerin Hastaların 12. Ay ve Son Kontrollerindeki Kreatinin, GFH'ları ve Protein Atılımını Saptamadaki Prediktif Değerleri

Üçüncü gün yapılan DTPA'larında saptanan GFH'ları <60 ve ≥60 ml/dk olan hastalar karşılaştırıldığında hem 12. ayda ve hem de son kontrollerinde saptanan kreatinin değerleri GFH >60 ml/dk olan hastalarda daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4.14. ve Tablo 4.15.). Aynı şekilde 3. gün DTPA'da saptanan GFH <60 ve ≥60

ml/dk şeklinde gruplandırıldığında GFH ≥ 60 ml/dk olan hastaların GFH değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p > 0.05$) (Tablo 4.14. ve Tablo 4.15.). Üçüncü gün yapılan DTPA’da saptanan GFH değerleri, hem 12. ay ve hem de son kontrollerdeki kreatinin değerleri ile anlamlı negatif korelasyon gösteriyordu. GFH değerleri ile ise pozitif korelasyon gösteriyordu. Yedinci gün yapılan DTPA’da saptanan GFH değerleri son kontroldeki kreatinin değerleri ile anlamlı negatif, 12. ay ve son kontroldeki GFH değerleri ile pozitif korelasyon göstermekteydi (Tablo 4.14. ve Tablo 4.15.)

Yedinci gündeki DTPA’daki GFH değerleri incelendiğinde GFH ≥ 60 ml/dk olan hastaların son kontrollerindeki kreatinin değerlerinin anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$). Benzer şekilde son kontroldeki GFH’de bu hastalarda anlamlı şekilde yüksekti (Tablo 4.15. ve Tablo 4.16.)

Tablo 4.15. Hastaların 3. ve 7. gün DTPA’da saptanan GFH değerleri ile 12. ay ve son kontrollerinde saptanan kreatinin ve GFH değerleri arasındaki ilişki

	3. gün			7. gün		
	DTPA GFH		p değeri	DTPA GFH		p değeri
	<60	≥ 60		<60	≥ 60	
12. ay kreatinin	1.8 $\pm$ 0.54	0.92 $\pm$ 0.52	0.087	1.26 $\pm$ 0.59	0.95 $\pm$ 0.50	0.067
Son kontrol kreatinin	1.70 $\pm$ 1.62	1.21 $\pm$ 1.17	0.165	2.17 $\pm$ 1.94	1.17 $\pm$ 1.07	0.012
12. ay GFH	79.03 $\pm$ 32.45	95.12 $\pm$ 38.28	0.098	74.60 $\pm$ 34.94	93.36 $\pm$ 36.54	0.094
Son kontrol GFH	65.10 $\pm$ 33.34	89.17 $\pm$ 37.19	0.011	56.66 $\pm$ 34.97	87.41 $\pm$ 35.51	0.004

Tablo 4.16. Hastaların 3. ve 7. gün DTPA’da saptanan GFH değerleri ile 12. ay ve son kontrollerinde saptanan kreatinin ve GFH değerleri arasındaki korelasyon

	DTPA GFH 3. gün		DTPA GFH 7. gün	
	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri
12. ay kreatinin	0.001	-0.435	0.057	-0.269
Son kontrol kreatinin	0.002	-0.383	0.025	-0.287
12. ay GFH	0.007	0.356	0.024	0.304
Son kontrol GFH	0.003	0.372	0.010	0.329

Hastaların hem 3. gün hem de 7. günde DTPA’da saptanan T-maks, toplayıcı sistemler ve mesanenin görüntülenme süreleri açısından 12. ay ve son kontrollerinde saptanan kreatinin değerleri, GFH’ları, protein atılımları arasında herhangi bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Üçüncü ve yedinci günlerde uptake değeri <3.5 ve ≥ 3.5 olan hastaların kreatinin değerlerindeki artış oranları, GFH’nın <60 ml/dk/1.73m² olma oranları ve protein atılımları arasında bir fark gösterilemedi ($p>0.05$).

Sadece üçüncü günde yapılan DTPA’da saptanan uptake değerleri <3.5 ve ≥ 3.5 olan hastaların 12. aydaki kreatinin değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptandı . Üçüncü gün DTPA’da saptanan uptake düzeyi ile 12. ay ve son kontrolde saptanan kreatinin düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon, GFH ile anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü. Yedinci gün DTPA uptake değerleri ile bir ilişki gösterilemedi (Tablo 4.17. ve Tablo 4.18.).

Tablo 4.17. Hastaların 3. ve 7. gün DTPA’da saptanan uptake değerleri ile 12. ay ve son kontrollerinde saptanan kreatinin ve GFH değerleri arasındaki ilişki

	3. gün			7. gün		
	DTPA uptake		p değeri	DTPA uptake		p değeri
	<3.5	≥3.5		<3.5	≥3.5	
12. ay kreatinin	1.52±0.46	0.90±0.40	0.018	0.96±0.36	0.96±0.52	0.997
Son kontrol kreatinin	1.60±0.53	1.36±1.45	0.775	1.00±0.42	1.44±1.50	0.682
12. ay GFH	64.36±9.37	94.12±40.90	0.286	84.57±23.72	95.17±45.11	0.747
Son kontrol GFH	64.36±9.37	86.23±33.75	0.276	61.48±42.13	83.36±41.98	0.392

Tablo 4.18. Hastaların 3. ve 7. gün DTPA’da saptanan uptake değerleri ile 12. ay ve son kontrollerinde saptanan kreatinin ve GFH değerleri arasındaki korelasyon

	DTPA uptake-3. gün		DTPA uptake-7. gün	
	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri
12. ay kreatinin	0.001	-0.570	0.315	-0.193
Son kontrol kreatinin	0.001	-0.507	0.138	-0.245
12. ay GFH	0.011	0.418	0.187	0.235
Son kontrol GFH	0.000	0.537	0.068	0.299

4.8. İki Yıldan Daha Uzun Süre Takip Edilen Hastaların Kreatinin ve GFH Değerleri ile DUSG ve DTPA Parametreleri Arasındaki İlişki

DUSG Parametreleri

İzlem süresi 2 yıldan daha uzun olan hastaların son kontrollerindeki kreatinin ve GFH değerleri ile 3. ve 7. günde saptanan İRA Rİ değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

DTPA Parametreleri

İzlem süresi 2 yıldan daha uzun olan hastaların son kontrollerindeki kreatinin ve GFH değerleri ile 3. ve 7. günde yapılan DTPA’da saptanan GFH, Tmaks değerleri ve toplayıcı sistemlerin görüntülenme süreleri arasında bir ilişki gösterilemedi. ***Ancak 3. gün yapılan DTPA’da saptanan uptake değeri ile son kontrolde saptanan kreatinin değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon, GFH değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterildi. (sırasıyla $p:0.028$, $r:-0.478/p:0.003$, $r:0.622$).*** Yedinci günde saptanan uptake değeri ile herhangi bir ilişki saptanamadı ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisinde kullanılan renal replasman tedavilerinin morbiditesi, mortalitesi ve yaşam kalitesi göz önüne alındığında; en iyi tedavi seçeneği renal transplantasyondur (220). Bu tedavi yönteminde greft sağkalımını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Alıcının yaşı, ırkı, cinsiyeti, HLA uyumu, enfeksiyonlar, soğuk iskemi süresi, nefrotoksik ilaçların kullanımı, akut rejeksiyon sayısı, gecikmiş greft fonksiyonu bunlardan bazılarıdır. Bunun yanında yeni immünsupresif ilaçların geliştirilmesi, transplantasyon öncesinde iyi bir hazırlık dönemi geçirilmesi, donör seçimindeki deneyimler ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere bağlı olarak akut rejeksiyon sayılarının azalması, hem canlı hem de kadavra donörlerden yapılan nakillerde beş yıllık greft sağkalım oranlarının artmasını sağlamıştır. Son yıllarda hem akut rejeksiyon sayılarının azalması hem de uzayan izlem süresi nedeniyle KAN greft kayıplarının önemli bir nedeni haline gelmiştir (15,16,37,39,40). KAN; rejeksiyon, kalsinörin inhibitör toksisitesi, hastalık rekürrensi gibi farklı nedenler ve mekanizmalarla oluşmasına karşın biyopside aynı görüntü ile karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle de greft kaybını engellemek ve sağkalım süresini artırmak için bu durumların zamanında saptanması, doğru ve etkin şekilde tedavisi edilmesi gereklidir. Ayrıca hangi hastanın gidişatının nasıl olabileceği konusunda fikir sahibi olmak bize bu durumda avantaj sağlayacaktır. Buna karşın elimizde hem erken dönemde ortaya çıkan problemleri hem de yakın ve uzun dönemde greft sağkalımının nasıl olacağını öngörecektir güvenilir bir parametre yoktur. DUSG, renal dinamik sintigrafi, serum kreatinin değeri, ince iğne aspirasyon biyopsisi, magnetik rezonans görüntüleme allogreft disfonksiyonunun, akut ve geç dönem greft komplikasyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerdir (199,205,221-225). Ultrasonografi cihazlarındaki son dönemdeki gelişmeler hem erişkin hem de çocuklarda transplant böbreğin vasküler ve yapısal anormallikler ve rejeksiyon açısından değerlendirilmesinde DUSG'nin yaygın olarak kullanılmasına olanak sağlamıştır (226,227). Özellikle ilk haftalar ve aylarda DUSG'de saptanan Rİ değerleri klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde ciddi renal parankim patolojilerinin saptanması ve tedavi edilmesinde bize büyük yararlar sağlamaktadır (228). İRA Rİ değerlerindeki artış, renal parankimin diyastolik perfüzyonunun bozulduğunu göstermektedir. Başlangıçta Rİ değerindeki artışın rejeksiyona spesifik olduğu düşünülmesine karşın, zamanla bu parametrenin transplant

disfonksiyonunun spesifik olmayan bir göstergesi olduğu; ATN, AR, üriner sistem obstrüksiyonu, extrarenal greft kompresyonu ve siklosporin nefrotoksitesitesi gibi birçok nedene bağlı olarak artabileceği anlaşılmıştır. Kreatinin düzeyinde azalma olduğuunda ya da altta yatan neden düzeltilindiğinde Rİ değerlerinin normal seviyeye gerilediği gözlenmiştir (229-231). DUSG bulgularının spesifik olmamasına karşın böbrek fonksiyon bozukluğunun ve nedeninin invazif olmayan yöntemlerle saptanabilmesi hastanın gereksiz tetkik edilmesini ve biyopsi yapılmasını önlemektedir. Bu nedenle DUSG akut allograft fonksiyon bozukluğunun erken saptanabilmesi için kullanılan önemli bir yöntem haline gelmiştir (231,232).

Yukarıda belirtildiği gibi İRA Rİ değerlerindeki artış renal parankimin diyastolik perfüzyonunun bozulduğunu göstermektedir. Bu nedenle Rİ değerinin sistolik ve diyastolik tansiyon arasındaki fark olarak tanımlanan nabız basıncından etkilendiğini belirten çalışmalar vardır (233,234). Bizde çalışmamızda 7. gün İRA Rİ değerleri ile nabız basıncı değerleri arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdik. Rİ değeri yüksek olan hastalarda nabız basıncı anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca ortalama sistolik tansiyon değerleri hem 3. hem de 7. günde Rİ değeri yüksek olanlarda Rİ değeri normal olanlara göre daha yüksekti. Transplantasyon sonrası ilk günlerde tansiyonu yüksek saptanan hastaların 7. gün İRA Rİ değerlerinin tansiyonları normal olanlara göre daha yüksek olduğunu tespit ettik. Bu hastalarda Rİ değerinin yüksek olma riskini 2.5 kat artmış olarak bulduk. Tüm bu sonuçlar hastaların tansiyon değerinin yüksek olmasının Rİ değerini etkileyen önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Krumme ve arkadaşları (233) ve Akgül ve arkadaşları (234) bizim çalışmamızda olduğu gibi Rİ değerlerinin nabız basıncından etkilendiğini belirtirken, Saracino ve arkadaşları (235) ise Rİ değerinin nabız basıncından etkilenmediğini belirtmektedirler. Vallejos ve arkadaşları ise diastolik kan basıncı ve nabız basıncı indeksinin Rİ değerini etkilediğini saptamışlardır. Ancak Biz, Nouri ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi Rİ değeri ile nabız basıncı indeksi arasında herhangi bir ilişki saptamadık (236).

Rİ değerini etkileyen başka bir faktörün de kreatinin değeri olduğu belirtilmektedir. Nezami ve arkadaşları 273 erişkin renal transplantlı hastada yaptıkları çalışmada Rİ değerleri ile serum kreatinin değerleri ve alıcının yaşı arasında pozitif lineer korelasyon saptadıklarını belirtmektedirler (237). Ardalan ve arkadaşları ise renal transplant hastalarının Rİ değerleri ile 2., 9., 16. ve 23. günlerdeki kreatinin değerleri arasında anlamlı korelasyonlar saptamışlardır (238). Wang ve arkadaşları'da (239) interlober arterlerin Rİ değerleri ile kreatinin değerleri arasında

pozitif korelasyon saptamışlardır. Buna karşın Quarto ve arkadaşları serum kreatinin düzeyi ve kreatinin klirensi ile Rİ değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptamamıştır (240). Bizim çalışmamızda da hem 3. gün hem de 7. gün İRA Rİ değerleri ≥ 0.7 olan hastaların ortalama kreatinin değerleri, Rİ değeri < 0.7 olan hastaların ortalama kreatinin değerlerinden belirgin olarak yüksekti. Bunun yanında çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak Rİ değeri ≥ 0.7 olan hastaların ortalama BUN değerlerinin anlamlı şekilde daha yüksek iken ve sodyum değerlerinin daha düşük olduğunu saptadık. Ayrıca hem 3 hem de 7. gün Rİ değerleri ile kreatinin ve BUN değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon, Rİ değerleri ile sodyum değerleri arasında ise anlamlı negatif korelasyon mevcuttu. Cudek ve arkadaşları böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda Rİ değerlerinin yüksek olduğunu, böbrek fonksiyonları düzeldikçe Rİ değerinin de normale döndüğünü belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da yüksek Rİ değerleri olan hastalarda BUN ve kreatinin değerlerinin yüksek olmasının greftin fonksiyon bozukluğundan kaynakladığını, sodyum değerinin düşük olmasının ise büyük olasılıkla bu hastaların sıvı yükünün fazla olmasına bağlı olarak dilüsyonel olduğunu düşünmekteyiz (218).

Çalışmamızda greft fonksiyonlarının İRA Rİ değerlerini etkilediğini saptadık. Hem üçüncü hem de yedinci günde artmış Rİ oranları GGF'lu olan hastalarda en yüksek, NGF'lu olan hastalarda ise en düşük olarak saptandı. Diğer bir deyişle NGF'lu hastaların ortalama Rİ değerleri hem GGF'lu hem de YGF'lu olan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca hastalar ilk 7 günde greft fonksiyonlarının düzelme hızına göre 2 gruba ayrılarak 12. ay ve 2. yıl sonunda ki greft fonksiyonları ve Rİ değerleri karşılaştırıldığında düzelme hızı anormal olan hastaların greft fonksiyonları daha kötü ve Rİ değerleri daha yüksek saptandı. Cudek ve arkadaşları (218) Rİ değerini etkileyen faktörleri saptamak amacıyla bizim çalışmamızda olduğu gibi NGF, YGF ve GGF olan hastalar olmak üzere 3 gruba ayırdıkları 171 renal transplantasyonlu hastanın transplantasyon sonrası 2-4 gün içinde yapılan DUSG sonuçlarını retrospektif olarak incelemişlerdir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi ortalama Rİ değerinin NGF'u olan grupta en düşük olduğunu ve greft fonksiyonları düzeldikçe Rİ değerlerinin daha da düştüğünü belirtilmektedirler. Buna ek olarak hastaların taburcu edilmeden önce yapılan son DUSG'lerinde her 3 hasta grubunun Rİ değerleri arasındaki farkın belirgin olarak azaldığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde Cudek ve arkadaşlarının, transplantasyon sonrası erken dönemde İRA'lerin Rİ değerlerinin saptanmasının greft fonksiyonlarını tanımlamak için yararlı bir parametre olduğu görüşünü desteklemektedir. Ayrıca Cudek ve arkadaşları Rİ değerini

soğuk iskemi süresinden daha çok vericinin dolaşımının bozuk olması nedeniyle gelişen renal iskeminin etkilediğini düşünmektedirler. Biz de çalışmamızda kadavradan nakil yapılan hastalarımızda Rİ değerinin soğuk iskemi süresinden etkilenmediğini, ancak kadavradan olan nakillerde canlıdan olan nakillere göre hem 3 hem de 7. gün İRA Rİ değerlerinin daha yüksek olduğunu saptadık. Bu sonuçlara göre kadavra donörlerin klinikleri hakkında elimizde veri olmamasına karşın bizde Cudek ve arkadaşları gibi Rİ değerini soğuk iskemi süresinden daha çok vericinin dolaşımının bozuk olması nedeniyle gelişen renal iskeminin etkilediğini düşünmekteyiz. Hem Cudek ve arkadaşlarının hem de bizim çalışmamızda greft fonksiyonlarındaki düzelmenin geç ve yavaş olduğu hastalarda Rİ değerlerinin daha yüksek olmasının bu görüşümüzü desteklediği kanısındayız. Cudek ve arkadaşları DUSG spesifik bir patolojiyi işaret etmese de artmış bir Rİ değerinin genellikle renal fonksiyon bozukluğu ile birliktelik gösterdiğini belirtmektedirler (218). Bizde çalışmamızda eğer hastada greft fonksiyon bozukluğu varsa, greft fonksiyon bozukluğu olmayanlara göre Rİ değerinin artmış olma riskinin 2.5 kat daha yüksek olduğunu saptadık.

Rİ değerini etkileyen bir başka faktörün de siklosporin düzeyi olduğu belirtilmektedir. Siklosporinin bu etkisinin ilacın afferent arteriolde yaptığı direkt vazokonstrüksiyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda ise takrolimus kullananların Rİ değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Ancak donör tipine göre incelediğimizde takrolimus alan hastalarımızın daha çok kadavra donörden olduğunu gördük. Donör tipini göz önüne alarak karşılaştırdığımızda ise takrolimus ile siklosporin alan hastaların Rİ değerlerinin benzer olduğunu tespit ettik. Vallejos ve arkadaşları siklosporin ve takrolimus alan hastaların Rİ değerleri arasında herhangi bir fark saptamadıklarını, ancak biyopsi anında siklosporin düzeyi ile Rİ değerleri arasında negatif korelasyon saptadıklarını belirtmektedirler (241). Radermacher (1) ve arkadaşları Vallejos ve arkadaşları (241) gibi siklosporin düzeyi ile Rİ değerleri arasında negatif korelasyon saptadıklarını belirtmektedirler. Nouri ve arkadaşları (236) ise Rİ ile siklosporin düzeyleri ile Rİ arasında bir ilişki saptamadıklarını bildirmektedirler. Biz de siklosporin ve takrolimus düzeyleri ile Rİ değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptamadık.

Alıcı ve verici yaşının Rİ değerini etkilediğini belirten çalışmalar vardır. Wang ve arkadaşları (239) ile Vallejos ve arkadaşları (241) Rİ değeri ile alıcının transplantasyon sırasındaki yaşının iyi korelasyon gösterdiğini belirtmektedirler. Krumme ve arkadaşları Rİ ile

alıcı yaşı arasında güçlü bir korelasyon saptadıklarını ve Rİ'i etkileyen en önemli faktörün alıcının vasküler kompliyansı olduğunu belirtmektedirler. Saracino ve arkadaşları (235) ile Akgül ve arkadaşları (234) ise daha önceki çalışmalardan farklı olarak donör yaşı ile Rİ değerleri arasında korelasyon saptadıklarını belirtmektedirler. Nezami ve arkadaşları (237) Krumme ve arkadaşları (233) gibi hastanın yaşına bağlı olan vasküler kompliyansın transplante böbrek Rİ değerlerini etkileyen önemli bir parametre olduğunu belirtmektedirler. Bunun yaşa bağlı olarak ortaya çıkan anjiosklerotik değişikliklere bağlı olabileceğini belirtmektedirler. Bu durumun transplante böbreğin perfüzyonunu azaltarak rezistif indeksi artmasına neden olduğunu düşünmektedirler. Saracino ve arkadaşları (235) bu hipotezlerinin yaş ortalamaları daha yüksek olan hasta grubunda nefroanjisklerozun bir göstergesi olan proteinürinin daha fazla saptanması ile desteklendiğini belirtmektedirler. Ayrıca nabız basıncı ile Rİ arasında korelasyon olmasının, Rİ'in yaşa bağlı vasküler kompliyansa bağımlı olduğunu düşündürdüğünü belirtmektedirler (233). Bizim çalışmamızda ise alıcı ve verici yaşı ile Rİ değeri arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Nabız basıncı ve sistolik tansiyon ile Rİ arasında saptadığımız ilişkinin yaşa bağlı vasküler kompliyandan değil transplantasyon sonrası erken dönemde ortaya çıkan hemodinamik değişikliklerden kaynaklandığını düşünüyoruz. Bizim çalışmamızda alıcı yaşı ile Rİ değeri arasında korelasyon saptayamamamız, hastalarımızın çocuk yaş grubunda olması nedeniyle erişkinlere göre anjiosklerotik değişikliklerin gelişmesi ihtimalinin düşük olması ve vasküler kompliyanslarının bozulmamasından dolayı olabilir.

Akgül ve arkadaşları yüksek kolesterol seviyelerinin artmış Rİ değeri ile birliktelik gösterdiğini saptamışlardır. Buna ek olarak Heine ve arkadaşları yüksek kardiyovasküler risk faktörü olan hastaların daha düşük kardiyovasküler risk faktörü olan hastalara göre daha yüksek Rİ değerlerine sahip olduklarını saptamışlardır (242). Hiperkolesterolemi hem kardiyovasküler risk faktörü hem de transplantasyon sonrasında greft kaybı için bir risk faktörüdür (243). Ancak biz hastalarımızda Rİ değeri ile hiperlipidemi arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Buna ek olarak Nouri ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi alıcı ve verici cinsiyeti, BMİ yanında HLA uyumsuzluğu, nakil öncesi BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, albümin, CRP, ürik asit değerleri, nakil öncesi proteinüri varlığı, diyaliz tipi ile Rİ değeri arasında herhangi bir korelasyon saptamadık.

Bazı çalışmalarda transplant sonrası ilk birkaç gündeki ya da taburculuk sırasındaki böbrek fonksiyonlarının uzun dönem greft sağkalımı ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (244). Helal ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada transplantasyon sırasındaki alıcı yaşının ve 1. yıldaki kreatinin değerlerinin greft kaybının bağımsız prediktörleri olduğu belirtilmektedir (245). Bunun yanında Hariharan ve arkadaşlarının 105.742 erişkin renal transplantlı hastayı inceledikleri çalışmada birinci yılda kreatinin değerlerinin 1.5 mg/dl'den yüksek olmasının, düşük uzun dönem greft sağkalımı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (246). Sonuç olarak transplantasyon sonrası erken dönemde ve birinci yıldaki transplant böbrek fonksiyonları uzun dönem greft sağkalımını etkileyen önemli faktörlerdir. Bunun yanında transplantasyon sonrası erken dönemde yapılan DUSG'de saptanan Rİ değerlerinin kısa dönem böbrek fonksiyonlarını göstermede prediktif değeri olduğunu belirten çalışmalar vardır (189,247). Ülkemizden Kahraman ve arkadaşları ortalama yaşları 27 yıl ve böbrek fonksiyonları stabil olan 45 hastanın transplantasyon sonrası ilk haftada yapılan DUSG sonuçlarını retrospektif olarak inceledikleri çalışmada, ilk haftada saptanan Rİ değerinin 1. ay ve 1. yıldaki kreatinin klirensleri ile negatif korelasyon gösterdiğini, ancak 1. ay ve 1. yıldaki kreatinin değerleri ile Rİ arasında korelasyon saptamadıklarını belirtmektedirler. Sonuç olarakta transplantasyon sonrası ilk hafta içerisinde saptanan Rİ değerlerinin stabil hastalarda allograft fonksiyonlarının tahmininde değerli bir metod olduğunu belirtmektedirler (189). Hastanemizden Akgül ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ilk ay içinde saptanan Rİ değerinin uzun dönem greft yetmezliği açısından prediktif değeri olduğu belirtilmiştir. Radermacher ve arkadaşları yaptıkları prospektif bir çalışmada transplant böbrekte İRA'lerde saptanan Rİ değerinin ≥ 0.80 olmasının proteinüri, donör yaşı ve HLA uyumsuzluğu sayıları gibi faktörlere göre allograft kaybının daha güçlü bir prediktörü olduğunu rapor etmişlerdir (1). Saracino ve arkadaşları (235) ise Rİ değeri yüksek olan hastaların yaş ortalamaları, protein atılımları ve kreatinin düzeylerini daha yüksek saptamışlardır. Çalışmalarının sonucunda Rİ > 0.635 olan hastalarda greft fonksiyon bozukluğunun gelişmesi ihtimalinin 3.77 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. İkee ve arkadaşları erişkin 33 hastanın demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları ile böbrek biyopsi bulgularını karşılaştırdıkları çalışmada yaş, kreatinin klirensi, idrar beta-2 mikroglobülin ekskresyonu ve tüm histopatolojik parametrelerle Rİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptamışlardır. Hasarlı böbreklerde Rİ ile ateroskleroz arasında ilişki gösterdiklerini ve renal biyopsi sırasındaki Rİ değeri ölçümünün böbrek fonksiyonlarının gidişatı açısından prognostik öneme sahip

olduğunu belirtmişlerdir (248). Nouri ve arkadaşları (236) Rİ değerinin transplantasyon sonrasında birkaç yıl boyunca artmadığını bu nedenle de greft fonksiyonlarının takibinde kullanılabileceğini belirtmektedirler. Bizim çalışmamızda ise Rİ değerleri ile protein atılım miktarı, hastaların 12. ay ve son kontrollerindeki kreatinin ve GFH değerleri ile herhangi bir korelasyon saptamadık. Ayrıca takip süreleri 2 yıldan uzun olan hastaların Rİ değerleri ile son kontrollerindeki protein atımları, kreatinin değerleri ve GFH değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptamadık. Chiang (249) ve arkadaşları birinci yıl greft fonksiyonları ile Rİ'in arasında çok zayıf korelasyon olduğunu bu nedenle de greft fonksiyonlarının takibinde prediktif değerinin olmadığını belirtmişlerdir. Trillaud ve arkadaşları (4) ise bizim çalışmamızda olduğu gibi Rİ değerleri ile 1. yıl greft fonksiyonları arasında herhangi korelasyon saptamadıklarını bildirmişlerdir. Rİ değeri ile kısa ve uzun dönem böbrek fonksiyonları arasında ilişki saptamamıza karşın; Rİ değeri DUSG'nin yapıldığı andaki greft fonksiyonları ve hastanın klinik bulguları ile uyum gösterdiğinden dolayı seri Rİ ölçümlerinin hastaların izlemlerinde son derece yararlı olacağını düşünmekteyiz (250).

Greft fonksiyonunun değerlendirilmesinde invazif olmayan bir diğer yöntem ise renal sintigrafik incelemedir. Biyopsi renal allograftin cerrahi olmayan komplikasyonlarının değerlendirilmesinde altın standart olmasına karşın, dinamik sintigrafi ve USG gibi invazif olmayan tetkiklere göre daha yüksek morbidite riskine sahiptir (197). Bu nedenle hastaların ilk değerlendirmesinde sintigrafi ve USG gibi invazif olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi rutin uygulama haline gelmiştir. Sintigrafinin amacı transplantasyon sonrasında gelişen transplant disfonksiyonunu ve etiyolojisini saptamaktır. Ancak fonksiyonel anormalliği göstermede duyarlılığının yüksek olmasına karşın, özgüllüğü değişkendir (198). Birçok çalışmada sintigrafide perfüzyonun ya da radyoaktif madde uptake'inin olmamasının kötü prognozla korele olduğu belirtilmektedir (201-206). Renogram eğrilerinin görsel olarak değerlendirildiğinde radyoaktif maddenin transplant böbrek tarafından zayıf uptake'inin (alımının) erken transplant yetmezliği ile uyum gösterdiği belirtilmektedir. Radyoaktif maddenin transplant böbrek tarafından uptake'inin (alımının) iyi olmasının ise ağır radyoaktif madde retansiyonu olsa bile iyileşme ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (198,207,208). Tc-99m-DTPA sintigrafisinin başta AR olmak üzere transplantasyon sonrası erken dönemde ve hastaların izlemlerinde ortaya çıkan problemleri saptamada duyarlılığını ve özgüllüğünü konu edinen birçok çalışma vardır. Sundaraiya ve

arkadaşları (251) renal transplantasyon sonrası ilk 72 saatte akut rejeksiyon şüphesi ile sintigrafi ve böbrek biyopsisi yaptıkları 31 çocuk hastanın sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında DTPA'nın duyarlılığının %76, özgüllüğünü ise %86 olarak bulmuşlardır. Çalışmalarının sonucunda kesin olmamakla birlikte Tc-99m DTPA renografisinde renal perfüzyon ile filtrasyon arasında bir denge mevcutsa tablonun akut rejeksiyon olma ihtimalinin düşük olduğu kanısına varılabileceğini belirtmektedirler. Bunun yanında eğer renal perfüzyon filtrasyona göre daha fazla etkileniyorsa vakanın akut rejeksiyon olabileceğini, ancak çalışmalarında vaka sayısının düşük olması nedeniyle kesin bir kanıya varmak için geniş vaka serilerinin olduğu araştırmalar yapılması gerektiğini belirtmektedirler. Sanches ve arkadaşları ise DTPA sintigrafisinin akut greft komplikasyonlarını saptamadaki doğruluğunu araştırdıkları çalışmalarında hastaların sintigrafi sonuçları ile biyopsi sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Vakaların %86'sında DTPA sonuçları ile biyopsi sonuçlarını uyumlu bulduklarını ve DTPA'nın akut greft komplikasyonlarını saptamada doğruluk payının yüksek ve hastaların rutin değerlendirilmesinde kullanılacak güvenilir bir yöntem olduğunu belirtmektedirler (5). Delaney ve arkadaşları (209) İİAB, DUSG ve sintigrafinin renal greft komplikasyonlarını saptamadaki yerlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada sintigrafinin diğer yöntemlere göre AR'ı saptamadaki duyarlılığının daha yüksek ve AR'ı belirlemek için kullanılabilecek en duyarlı yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmanın aksine Hall ve arkadaşları ise USG, sintigrafi ve biyopsi bulgularını karşılaştırdıkları çalışmalarında (210) sintigrafinin duyarlılığının biyopsiye göre düşük olmasına karşın biyopside net bir sonucun elde edilemediği vakalarda son tanı ile sintigrafi arasında uyumluluk olduğunu belirtilmektedirler. Aktaş ve arkadaşları (211) sintigrafide sadece perfüzyon değerlendirildiğinde USG ile sintigrafinin duyarlılıkları eşit olarak saptadıklarını ancak konsantrasyon ve retansiyonun da analize dahil edildiğinde sintigrafinin akut rejeksiyonu saptamadaki duyarlılığının düşük dereceli rejeksiyonlar için %64'e, yüksek dereceli rejeksiyonlar için ise %100'e yükseldiğini belirtmektedirler. Biyopside herhangi bir bulgu gözlenmeyen ancak sintigrafide akut rejeksiyon saptanan bazı hastaların immünsüpresif tedaviye cevap verdiğini ve bu hastaların tekrarlanan biyopsilerinde rejeksiyon bulgusu saptandığını belirtmektedirler. Bunun akut rejeksiyonun sıklıkla çok sayıda ve fokal odaklar halinde olmasının sonucu olarak alınan örneğin tüm alanı yansıtmamasından kaynaklandığı belirtilmektedir (212,213). Sanches ve arkadaşları sintigrafide ATN %98 oranında saptadıklarını ve özgüllüğünün %95 olduğunu ve Tc-99m-DTPA sintigrafisinin güvenilir, kolay yapılabilen bir metod olduğunu ve biyopsi sonuçları

ile korelasyon gösterdiğini belirtmektedirler. Kendi yaklaşımlarının gelişebilecek greft komplikasyonlarını saptamak için transplantasyon sonrası birkaç saat içinde bazal bir DTPA yapmak olduğunu belirtmektedirler. Biz de kliniğimizde hastalarımızı greft ile ilgili bir problem olduğu düşünülme bile transplantasyon sonrasında 3. günde DTPA ve USG-DUSG ile değerlendirmekteyiz. Böylece eğer rejeksiyon, vasküler tromboz ve greft nekrozu gibi komplikasyonların daha erken saptanması ve tedavinin daha erken başlanarak böbrek hasarının daha da ilerlemesine engel olmak mümkün olabilecektir (5). Aktaş ve arkadaşları renal sintigrafi bulgularının birçok greft disfonksiyonunda biyopsi ihtiyacını azalttığını belirtmektedirler (252).

Dolaşımın bozulması allograft disfonksiyonunda erken olaylardan birisidir ve daha sonra fonksiyonel bozulma başlar. Bu nedenle transplantasyon sonrası erken dönemde perfüzyonun değerlendirilmesi son derece önemlidir. Hem sintigrafinin hemde DUSG'nin transplant böbreğin perfüzyonunun değerlendirilmesinde tanısal değeri olduğu belirtilmektedir. Normal fonksiyon gören greftlerde Tc99m-DTPA'da perfüzyon zaman-aktivite eğrileri pik ve plato paterni göstermektedir. Tübüler ajanlar kullanıldığında bu eğri saptanamaz. Aktaş ve arkadaşları 67 hastanın 87 Tc-99m-DTPA sintigrafisinde perfüzyon zaman-aktivite eğrilerini değerlendirmişler ve sonuçları biyopsi bulguları ile karşılaştırmışlar. Ayrıca DUSG'de saptanan İRA Rİ değerinin ≥ 0.71 olmasını patolojik olarak kabul etmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda sintigrafide perfüzyonda saptanan hafif bozukluğun bir önemi olmadığını, ancak ağır perfüzyon bozukluğunun USG ve sintigrafinin fonksiyonel parametreleri ile birlikte değerlendirildiğinde özgün bir tanı verebileceğini belirtmektedirler (253).

Seri sintigrafik görüntülemeler erişkin renal transplantlı hastaların değerlendirmesinde sıklıkla kullanılırken çocuklarda bu konuda yapılan çalışmalar çok azdır (199,254-257). Gençoğlu ve arkadaşları Tc-99m-DTPA sintigrafisinin greft fonksiyonlarının takibi ve komplikasyonlarının saptanmasındaki yerini belirlemek amacıyla ortalama izlem süreleri 4 yıl ve yaşları 13.6 ± 1.4 yıl olan renal transplantlı 18 çocuk hastanın sintigrafi bulguları ve kor biyopsisi sonuçlarını karşılaştırmışlardır (255). Biyopside akut rejeksiyon bulgusu olan 4 hasta ve ATN bulgusu olan 2 hastanın sintigrafilerinde de anormallik saptadıklarını belirtmektedirler. Kontrol sintigrafilerde ATN'li hastaların parametrelerinde düzelme gözlenirken, AR'u olan hastaların sintigrafilerindeki anormallik antirejeksiyon tedavi verilene kadar devam ettiğini görmüşlerdir. Uzun dönem takiplerinde ise daha önceden greft fonksiyonu normal olan 3 hastanın sintigrafik

parametrelerinde bozulma ve biyopsi örneklerinde kronik rejeksiyon ile uyumlu bulgular saptanmış. Bu sonuçlara göre seri Tc-99m-DTPA sintigrafi ölçümlerinin pediatrik renal transplant hastalarında greft fonksiyonlarını ve greftle ilgili komplikasyonları saptamada yararlı bir metod olduğunu belirtmektedirler (255). Miguel ve arkadaşları transplantasyon sonrası takip süreleri 6 gün ile 2.5 yıl olan 13 hastanın 16 sintigrafisini değerlendirdikleri ve İİAB sonuçları ile karşılaştırdıkları çalışmada 16 sintigrafinin 14'ünde sintigrafi sonuçlarının İİAB ile uyumlu olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak sintigrafinin erken dönemdeki komplikasyonları saptamada yararlı olduğunu belirtmektedirler (256). Burke ve arkadaşları ise yaşları 6 ile 15 yıl arasında olan 22 çocuk hastanın DTPA sintigrafilerini değerlendirdikleri çalışmalarının sonucunda renal transplantlı hastaların seri sintigrafik çalışmalar ile değerlendirilmelerinin hastaların klinik ve laboratuvar bulgularıyla uyumlu olduğunu ve hastaların transplantasyon sonrası izlemlerinde kullanılabileceğini belirtmektedirler (257).

Tc-DTPA sintigrafisinin renal transplant hastalarının izlenminde ortaya çıkabilecek problemlerin saptanması açısından duyarlılığını araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar Tc-99m-DTPA sintigrafisinin renal transplantlı hastaların transplantasyon sonra erken dönem komplikasyonları ve hastaların uzun dönem izlemlerinde ortaya çıkabilecek KAN gibi durumları saptamada son derece yararlı olduğunu göstermektedir. Ancak transplantasyon sonrası erken dönemde DTPA'da saptanan parametrelerin 1. yıl ve daha sonraki dönemde greft fonksiyonları açısından prediktif değeri olup olmadığını gösteren hiçbir çalışma yoktur. Biz de transplantasyon sonrası erken dönemdeki DTPA parametrelerinin erken ve uzun dönemde greft fonksiyonları açısından prediktif değerlerini saptamak amacı ile bu çalışmayı yaptık. Çalışmamızda hem 3. hem de 7. günde yapılan DTPA da saptanan GFH değerlerinin tüm hasta grubumuzda 1. yıl ve son kontrollerindeki kreatinin değerleri ile negatif korelasyon, GFH'ı ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık. Transplantasyon sonrası takip süreleri 2 yıldan uzun olan hastaların DTPA parametreleri ile son kontrollerindeki kreatinin ve GFH'larını karşılaştırdığımızda; 3. gün DTPA'da saptanan uptake değeri ile son kontrolde saptanan kreatinin değerleri arasında güçlü negatif korelasyon, GFH değerleri ile pozitif korelasyon olduğunu gösterdik. Hem tüm hasta grubunda hastaların 1. yıldaki ve son kontrollerindeki kreatinin değerleri ve GFH ile korelasyon göstermesi hem de izlem süresi 2 yıldan daha uzun olan hastaların son kontrollerindeki kreatinin değerleri ve GFH'ları ile korelasyon göstermesi nedeniyle DTPA'daki parametrelerden en önemlilerinin uptake ve GFH olduğunu

düşünmekteyiz. Bazı çalışmalarda renogram eğrilerinin görsel olarak değerlendirildiğinde radyoaktif maddenin transplant böbrek tarafından zayıf uptake'inin (alımının) erken transplant yetmezliği ile uyum gösterdiği belirtilmektedir. Radyoaktif maddenin transplant böbrek tarafından uptake'inin iyi olmasının ise ağır radyoaktif madde retansiyonu olsa bile iyileşme ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (198,207,208). Ayrıca literatürde yayınlanan diğer çalışmalarda DUSG'de saptanan Rİ'in prediktif değeri ile DTPA'da saptanan parametrelerin prediktif değerini karşılaştıran başka bir çalışma yoktur. Rİ değerleri ile DTPA parametreleri arasında anlamlı korelasyonlar saptamış olmamıza karşın Rİ ile uzun dönem greft fonksiyonları arasında herhangi bir ilişki gösteremedik. Bu nedenle Rİ değerini anlamlı bulmazken DTPA parametrelerinin prediktif değerinin son derece önemli olduğu kanaatindeyiz.

Bu sonuçlar ışığında transplantasyon sonrası 1 hafta kadar bir sürede invazif olmayan bir yöntemle elde edilen bir değer uzun dönem greft fonksiyonları hakkında bize ipuçları sağlaması son derece önemlidir. Çünkü hangi hastanın gidişatının nasıl olacağı konusunda öngöründe bulunabilmemiz; klinik gidişatının kötü olacağını düşündüğümüz hastaların takibinde daha dikkatli olmamızı sağlayacaktır.

SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 70 renal transplant hastasının ortalama yaşları 17.32 ± 4.85 yaş nakil sonrası ortalama izlem süreleri 41.66 ± 0.37 ay (min-maks:12-132 ay) olarak bulundu.
2. Hastaların 3. ve 7. günlerdeki DUSG incelemelerindeki ortalama İRA RI değerleri benzer düzeylerde bulundu (0.67 ± 0.10 , 0.66 ± 0.08 sırasıyla, $p > 0.05$)
3. Hastalar İRA RI değerlerinin < 0.7 ve ≥ 0.7 olmasına göre iki gruba ayrıldığında 7. günde RI değeri yüksek olan hastaların ortalama nabız basıncı anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca RI değerleri ile nabız basıncı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Hem 3. gün hem de 7. gün İRA RI değerleri ile özellikle sistolik tansiyonları düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Başlangıçta yüksek tansiyonu olanların 7. gün RI'sinin tansiyonu normal olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Bu hastalarda RI değerinin yüksek olma riskinin 2.5 kat arttığı gösterildi. Tansiyon değerinin yüksek olmasının RI değerini etkileyen önemli bir faktör olduğu sonucuna varıldı. Nabız basınç indeksleri ile RI arasında anlamlı bir ilişki gösteremedik. Bu parametrenin RI 'i etkilemediği düşünüldü.
4. Hem 3. hem de 7. gün kreatinin ve BUN değerlerinin RI değeri ≥ 0.7 olan hastalarda belirgin olarak daha yüksek, sodyum değerinin ise daha düşük olduğu görüldü. Buna ek olarak hem kreatinin hem de BUN değerleri ile RI değerleri arasında pozitif korelasyon, sodyum değerleri ile negatif korelasyon mevcuttu. Böbrek fonksiyon bozukluğunun RI değerlerini etkilediği düşünüldü.
5. GGF'u olan hastaların %66.7'si, YGF'u olan hastaların %50'si ve NGF'u olan hastaların %25'inin RI değerleri 0.7'den yüksek bulundu ($p < 0.05$). Hem 3. hem de 7. günde GGF'u olan grup en yüksek, NGF'u olan grup en düşük ortalama RI değerine sahiptir. GGF'u olması yüksek RI değeri için bir risk faktörüdür. Greft fonksiyonlarının düzelme hızına göre hastalar normal ve anormal olarak 2 gruba ayrıldığında düzelme hızı anormal olan hastaların ortalama RI değerleri belirgin şekilde yüksek bulundu. Greft fonksiyon bozukluğu olan hastalarda olmayanlara göre RI değerinin artmış olma riski 2.5 kat daha fazladır.

6. Siklosporin ve takrolimus alan hastalarda Rİ'in <0.7 ve ≥ 0.7 oranları donör tipine göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiki anlamda fark saptanmamıştır.
7. Rİ değerleri <0.7 ve ≥ 0.7 olan hastaların 12. ay, 2.yıl ve son kontrollerindeki ortalama kreatinin ve GFH değerleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Rİ değerinin 12. ay ve son kontrollerdeki kreatinin ve GFH değerlerini yansıtmak açısından prediktif değeri olmadığı görüldü. Rİ değerinin kısa ve uzun dönem greft fonksiyonları açısından prediktif değeri olmamasına karşın DUSG'nin yapıldığı gündeki böbrek fonksiyonları ile uyum gösterdiğinden hastaların takibinde kullanılabileceği düşünüldü.
8. Cinsiyet, verici yaşı, alıcının transplantasyon sırasındaki yaşı, diyaliz tipi, indüksiyon tedavisi, HLA uyumu, anemi varlığı, hiperlipidemi varlığı, soğuk iskemi süresi, vücut kitle indeksi, nakil öncesi BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, albümin, CRP, ürik asit, nakil öncesi proteinüri varlığı Rİ değerlerini etkilememektedir ($p>0.05$). Bu faktörler yüksek Rİ değeri için bir risk faktörü değildir.
9. Hastaların üçüncü ve yedinci gün DTPA'da saptanan GFH değerleri ile hastaların 12. ay ve son kontrollerinde saptanan kreatinin değerleri arasında negatif korelasyon, GFH değerleri ile pozitif korelasyon saptandı. Hen 3. hem de 7. gün DTPA'da saptanan GFH'nın 12. ay ve son kontrollerde saptanan kreatinin ve GFH açısından prediktif değere sahip olduğu düşünüldü.
10. Üçüncü günde yapılan DTPA'da saptanan uptake değeri ile hastaların 12. ay ve son kontrollerinde kreatinin değerleri arasında negatif, GFH değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Üçüncü gün DTPA'da saptanan uptake değerlerinin hastaların 12. ay ve son kontrollerindeki kreatinin ve GFH değerlerini yansıtmada yararlı olabileceği düşünüldü.
11. İzlem süresi İki yıl ve daha fazla olan hastaların DTPA parametrelerinden sadece üçüncü gündeki uptake değeri ile hastaların son kontrollerindeki kreatinin değerleri arasında anlamlı negatif, GFH değerleri ile pozitif ilişki olduğu gösterildi. Yedinci gündeki DTPA parametreleri ile böyle bir korelasyon saptanmadı. İki yıldan daha uzun izlenen hastaların üçüncü gün yapılan DTPA'da saptanan uptake değerinin hastaların son kontrollerindeki kreatinin ve GFH değerleri ile ilişkili olabileceği sonucuna varıldı.

REFERANSLAR

1. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stucht S, Hiss M, Schwarz A, Eisenberger U, Burg M, Luft FC, Gwinner W, Haller H. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med*. 2003;349(2):115-24.
2. Sharma AK et al: Utility of serial Doppler ultrasound scans for the diagnosis of acute rejection in renal allografts, *Transpl Int* 2004;17(3):138-44.
3. Garcia-Covarrubias L, Martinez A, Morales-Buenrostro LE, et al. Parameters of Doppler ultrasound at five days posttransplantation as predictors of histology and renal function at one year. *Transplant Proc* 2010;42:262-65.
4. Trillaud H, Merville P, Tran Le Linh P, Palussière J, Potaux L, Grenier N Color Doppler sonography in early renal transplantation follow-up: resistive index measurements versus power Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(6):1611-5.
5. Sanches A, Etchebehere EC, Mazzali M, Filho GA, Lima MC, Santos AO, Ramos CD, Cardinalli I, Billis A, Camargo EE. The accuracy of (99m)Tc-DTPA scintigraphy in the evaluation of acute renal graft complications. *Int Braz J Urol*. 2003;29(6):507-16.
6. William E. Harmon. Pediatric Kidney Transplantation. In Ellis Avner (ed) *Pediatric Nephrology*, sixth edn. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009, pp 1867-1902.
7. Fine RN. Renal transplantation for children-the only realistic choice. *Kidney Int Suppl* 1985;17(7):S15.
8. Davis ID, Bunchman TE, Grimm PC et al. Pediatric renal transplantation: indications and special considerations. A position paper from the Pediatric Committee of the American Society of Transplant Physicians. *Pediatr Transplant* 1998;2(2):117.
9. Warady BA, Hebert D, Sullivan EK, Alexander SR, Tejani A. Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1997;11(1):49.
10. Brouhard BH, Donaldson LA, Lawry KW et al. Cognitive functioning in children on dialysis and post-transplantation. *Pediatr Transplant* 2000;4(4):261.
11. Trachtman H, Hackney P, Tejani A. Pediatric hemodialysis: a decade's (1974-1984) perspective. *Kidney Int Suppl* 1986;19(22):S15.

12. Fine RN, Ho M, Tejani A, North American pediatric renal transplant cooperative S. The contribution of renal transplantation to final adult height: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol* 2001;16 (12):951.
13. Mendley SR, Zelko FA. Improvement in specific aspects of neurocognitive performance in children after renal transplantation. *Kidney Int* 1999;56(1):318.
14. United States Renal Data System (USRDS) The 2005 Annual Data Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005.
15. Harmon WE, McDonald RA, Reyes JD et al. Pediatric transplantation, 1994–2003. *Am J Transplant* 2005;5(4 Pt 2):887.
16. Tejani A, Stablein DM, Donaldson L et al. Steady improvement in short-term graft survival of pediatric renal transplants: the NAPRTCS experience. *Clin Transplants* 1999:95-110.
17. Ettenger RB, Blifeld C, Prince H et al. The pediatric nephrologist's dilemma: growth after renal transplantation and its interaction with age as a possible immunologic variable. *J Pediatr* 1987; 111(6 Pt 2):1022.
18. Chavers BM, Gillingham KJ, Matas AJ. Complications by age in primary pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 1997;11(4):399.
19. Ingulli E, Matas AJ, Nevins TE et al. Impact of age on renal graft survival in children after the first rejection episode. *Pediatr Nephrol* 1996;10(4):474.
20. Lemire J, Capparelli EV, Benador N, Grimm P, Macdonald D, Reznik V. Neoral pharmacokinetics in Latino and Caucasian pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2001;16(4):311.
21. Adams J, Gudemann C, Tonshoff B, Mehls O, Wiesel M. Renal transplantation in small children – a comparison between surgical procedures. *Euro Urol* 2001;40(5):552.
22. Millan MT, Sarwal MM, Lemley KV et al. A 100% 2-year graft survival can be attained in high-risk 15-kg or smaller infant recipients of kidney allografts. *Arch Surg* 2000;135(9):1063.
23. Salvatierra O Jr., Sarwal M. Renal perfusion in infant recipients of adult-sized kidneys is a critical risk factor. *Transplantation* 2000; 70(3):412
24. Sözen H, Dalgic A, Karakayali H, Baskin E, Saatci U, Arslan G, Haberal M Renal transplantation in children. *Transplant Proc.* 2006;38(2):426-9.
25. Haberal M. Et al. Eğitim Vakfı, Türkiye'de Organ NaklininGelisimi. 1992.

26. Kist-van Holthe JE, Ho PL, Harmon WE, baum MA. Outcome of Children after renal transplantation for Wilms' tumor and Drash Syndrome: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Am J Transplant* 2003;3(Suppl 5):154.
27. Ingulli E, Tejani A, Fikrig S, Nicastri A, Chen CK, Pomrantz A. Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children. *J Pediatr* 1991;119(5):710.
28. Landin L, Rodriguez-Perez JC, Garcia-Bello MA, Cavadas PC, Thione A, Nthumba P, Blanes M, Ibañez J. Kidney transplants in HIV-positive recipients under HAART. A comprehensive review and meta-analysis of 12 series. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Mar 11. [Epub ahead of print].
29. Qiu J, Terasaki PI, Waki K, Cai J, Gjertson DW. HIV positive renal recipients can achieve survival rates similar to those of HIV negative patients. *Transplantation*. 2006;81:1658-61.
30. Bilginer Y, Topaloglu R, Aki FT, Demirkaya E, Ozaltin F, Besbas N, Ozen S, Bakkaloglu A, Erkan I, Bakkaloglu M. Outcome of primary glomerular disease in pediatric renal transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2008 Jan-Feb;40(1):129-31.
31. Fuentes GM, Meseguer CG, Carrion AP, Hijosa MM, Garcia-Pose A, Melgar AA, Torres MN. Long-term outcome of focal segmental glomerulosclerosis after pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(3):529-34.
32. Seikaly MG. Recurrence of primary disease in children after renal transplantation: an evidence-based update. *Pediatr Transplant*. 2004;8(2):113-9.
33. Gagnadoux MF, Lacaille F, Niaudet P et al. Long term results of liverkidney transplantation in children with primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol* 2001;16(12):946.
34. Kim MS, PrimackW, Harmon WE. Congenital nephrotic syndrome: preemptive bilateral nephrectomy and dialysis before renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1992;3(2):260.
35. Morita K, Iwami D, Hotta K, Shimoda N, Miura M, Watarai Y, Hoshii S, Obikane K, Nakashima T, Sasaki S, Nonomura K. Pediatric kidney transplantation is safe and available for patients with urological anomalies as well as those with primary renal diseases. *Pediatr Transplant*. 2009;13(2):200-5
36. Bilginer Y, Aki FT, Topaloglu R, Tekgul S, Demirkaya E, Düzova A, Besbas N, Ozen S, Erkan I, Bakkaloglu A, Bakkaloglu M. Renal transplantation in children with lower urinary tract dysfunction of different origin: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2008;40(1):85-6.
37. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies: Annual Report 2006. www.NAPRTCS.org.
38. Najafian B, Kasiske BL. Chronic allograft nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008; 17(2):149-55.

39. Knight RJ, Burrows L, Bodian C: The influence of acute rejection on long-term renal allograft survival: A comparison of living and cadaveric donor transplantation, *Transplantation*. 2001;72:69-76.
40. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, et al: Delayed graft function: Risk factors and implications for renal allograft survival, *Transplantation*. 1997;63:968-74.
41. Hwang AH, Cho YW, Cicciarella J, et al: Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: A UNOS analysis. *Transplantation* 2005;80:466-70.
42. Johnson RW, Webb NJ, Lewis MA, et al: Outcome of pediatric cadaveric renal transplantation: A 10 year study, *Kidney Int Suppl* 1996;53:S72-S76.
43. Benfield MR, McDonald RA, Bartosh S, et al: Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, *Pediatr Transplant* 2003;7:321-35.
44. Mickelson JJ, MacNeily AE, Leblanc J, et al: Renal transplantation in children 15 Kg or less: The British Columbia Children's Hospital experience, *J Urol* 2006;176:1797-800.
45. Ojogho O, Sahney S, Cutler D, et al: Superior long-term results of renal transplantation in children under 5 years of age, *Am Surg* 2002;68:1115-19.
46. Neipp M, Offner G, Luck R, et al: Kidney transplant in children weighing less than 15 kg: Donor selection and technical considerations, *Transplantation* 2002;73:409-16.
47. Mitsnefes MM, Omoloja A, McEnery PT: Short-term pediatric renal transplant survival: Blood pressure and allograft function, *Pediatr Transplant* 2001;5:160-65.
48. Sorof JM, Poffenbarger T, Portman R: Abnormal 24-hour blood pressure patterns in children after renal transplantation, *Am J Kidney Dis* 2000;35:681-86.
49. Johnson AH, Rossen RD, Butler WT: Detection of alloantibodies using a sensitive antiglobulin microcytotoxicity test: Identification of low levels of pre-formed antibodies in accelerated allograft rejection, *Tissue Antigens* 1972;2:215-26.
50. Fuller TC, Fuller AA, Golden M, et al: HLA alloantibodies and the mechanism of the antiglobulin-augmented lymphocytotoxicity procedure, *Hum Immunol* 1997;56:94-105.
51. Iwaki Y, Cook DJ, Terasaki PI, et al: Flow cytometry crossmatching in human cadaver kidney transplantation, *Transplant Proc* 1987;19:764-66.
52. Gjertson DW: Impact of delayed graft function and acute rejection on kidney graft survival, *Clin Transpl* 2000; 467-80.

53. Berber I, Tellioglu G, Yigit B, et al: Pediatric renal transplantation: Clinical analysis of 28 cases, *Transplant Proc* 2006;38:430-31.
54. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(9):2995.
55. Tejani AH, Sullivan EK, Alexander SR, et al: Predictive factors for delayed graft function and its impact on renal graft survival in children: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, *Pediatr Transplant* 1999;3:293-300.
56. Feld LG, Stablein D, Fivush B, Harmon W, Tejani A. Renal transplantation in children from 1987–1996: the 1996 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 1997;1(2):146.
57. Tejani A, Sullivan EK, Alexander SR, Fine RN, Harmon WE, Kohaut E. Predictive factors for acute tubular necrosis (ATN) and its impact on renal graft survival in children. 16th Annual Meeting of the American Society of Transplant Physicians. Chicago, IL: Abs, 1997;20.
58. Fontana I, Santori G, Ginevri F, et al: Preliminary report on impact of pretransplant dialysis on early graft function: Peritoneal versus hemodialysis, *Transplant Proc* 2004;36:453-54.
59. Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, et al: A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients, *Kidney Int* 2002;62:1423-30.
60. Van Biesen W, Veys N, Vanholder R, et al: The impact of the pretransplant renal replacement modality on outcome after cadaveric kidney transplantation: The Ghent experience, *Contrib Nephrol* 2006;150:254-58.
61. McDonald RA, Smith JM, Stablein D, et al: Pretransplant peritoneal dialysis and graft thrombosis following pediatric kidney transplantation: A NAPRTCS report, *Pediatr Transplant* 2003;7:204-08.
62. Benfield MR, Herrin J, Feld L, Rose S, Stablein D, Tejani A. Safety of kidney biopsy in pediatric transplantation: a report of the Controlled Clinical Trials in Pediatric Transplantation Trial of Induction Therapy Study Group. *Transplantation* 1999;67(4):544.
63. Aquino-Dias EC, Joelsons G, da Silva DM et al. Non-invasive diagnosis of acute rejection in kidney transplants with delayed graft function. *Kidney Int* 2008;73(7):877.
64. Gjertson DW. Impact of delayed graft function and acute rejection on kidney graft survival. *Clin Transplant* 2000:467-80.
65. Tejani A, Sullivan EK, Alexander S, Fine R, Harmon W, Lilienfeld D. Posttransplant deaths and factors that influence the mortality rate in North American children. *Transplantation* 1994;57(4):547.

66. Patel SJ, Duhart BT Jr., Krauss AG et al. Risk factors and consequences of delayed graft function in deceased donor renal transplant patients receiving antithymocyte globulin induction. *Transplantation* 2008;86(2):313.
67. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr. Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(3):1039.
68. Shoskes DA, Xie Y, Gonzalez-Cadavid NF: Nitric oxide synthase activity in renal ischemia-reperfusion injury in the rat: Implications for renal transplantation, *Transplantation* 1997;63:495-500.
69. Walker LM, Walker PD, Imam SZ, et al: Evidence for peroxynitrite formation in renal ischemia-reperfusion injury: Studies with the inducible nitric oxide synthase inhibitor L-N(6)-(1-Iminoethyl) lysine, *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:417-22.
70. Haugen E, Nath KA: The involvement of oxidative stress in the progression of renal injury, *Blood Purif* 1999;17:58-65.
71. Castaneda MP, Swiatecka-Urban A, Mitsnefes MM, et al: Activation of mitochondrial apoptotic pathways in human renal allografts after ischemia-reperfusion injury, *Transplantation* 2003;76:50-54.
72. Nicholas J. A. Webb and Heather Maxwell. Chronic Renal Transplant Dysfunction. In Denis F Geary (ed), *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Elsevier Inc, Philadelphia 2008, pp 931-945.
73. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, et al: A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients, *Transplantation* 2003;76:798-802.
74. Harmon WE, Stablein D, Alexander SR, Tejani A. Graft thrombosis in pediatric renal transplant recipients. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1991;51(2):406.
75. Singh A, Stablein D, Tejani A. Risk factors for vascular thrombosis in pediatric renal transplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1997;63(9):1263-67.
76. Robertson AJ, Nargund V, Gray DWR, Morris PJ: Low-dose aspirin as prophylaxis against renal-vein thrombosis in renal-transplant recipients, *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1865-68..
77. Nagra A, Trompeter RS, Fernando ON, et al: The effect of heparin on graft thrombosis in pediatric renal allografts, *Pediatr Nephrol* 2004;19:531-35.

78. Balachandra S, Tejani A. Recurrent vascular thrombosis in an adolescent transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(9):1477.
79. Smith JM, Stablein D, Singh A, Harmon W, McDonald RA. Decreased risk of renal allograft thrombosis associated with interleukin-2 receptor antagonists: a report of the NAPRTCS. *Am J Transplant: Off J Am Soc Transplant Am Soc Transplant Surgeons* 2006;6(3):585-88.
80. Dall'Amico R, Ginevri F, Ghio L, et al: Successful renal transplantation in children under 6 years of age, *Pediatr Nephrol* 2001;16:1-7.
81. Wheeler MA, Taylor CM, Williams M, Moghal N. Factor V Leiden: a risk factor for renal vein thrombosis in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2000;14(6):525.
82. Howie AJ, Buist LJ, Coulthard MG: Refl ux nephropathy in transplants, *Pediatr Nephrol* 2002;17:485-90.
83. Ranchin B, Chapuis F, Dawahra M, et al: Vesicoureteral refl ux after kidney transplantation in children, *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1852-58.
84. Robinson LG, Hilinski J, Hymes GF, et al: Predictors of cytomegalovirus disease among pediatric transplant recipients within one year of renal transplantation, *Pediatr Transplant* 2002;6:111-18.
85. Bock GH, Sullivan EK, Miller D, et al: Cytomegalovirus infections following renal transplantation effects of antiviral prophylaxis: A report of the North American Pediatric Transplant Cooperative Study, *Pediatr Nephrol* 1997;11:665-71.
86. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al: Polyomavirusassociated nephropathy in renal transplantation: Interdisciplinary analyses and recommendations, *Transplantation* 2005;79:1277-86.
87. Smith JM, McDonald RA, Finn LS, et al: Polyomavirus nephropathy in pediatric kidney transplant recipients, *Am J Transplant* 2004;4:2109-17.
88. Yoshikawa T: Human herpesvirus-6 and -7 infections in transplantation, *Pediatr Transplant* 2003;7:11-17.
89. Allen UD: Human herpesvirus type 8 infections among solid organ transplant recipients, *Pediatr Transplant* 2002;6:187-92.
90. Furth SL, Hogg RJ, Tarver J, et al: Varicella vaccination in children with chronic renal failure: A report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group, *Pediatr Nephrol* 2003; 18:33-38.
91. Pierre Cochat and Diane Hébert. Demographics of Pediatric Renal Transplantation. In Denis F Geary (ed), *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Elsevier Inc, Philadelphia 2008, pp 8895-904.

92. McEnery PT, Alexander SR, Sullivan K, et al: Renal transplantation in children and adolescents: The 1992 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, *Pediatr Nephrol* 1993;7:711-20.
93. Seikaly M, Ho PL, Emmett L, et al: The 12th Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study: Renal transplantation from 1987 through 1998, *Pediatr Transplant* 2001;5:215-31.
94. Ishitani M, Isaacs R, Norwood V, et al: Predictors of graft survival in pediatric living-related kidney transplant recipients, *Transplantation* 2000;70:288-92.
95. Guyot C, Nguyen JM, Cochat P, et al: Risk factors for chronic rejection in pediatric renal allograft recipients, *Pediatr Nephrol* 1996;10:723-27.
96. Durkan AM, Beattie TJ, Howatson A, et al: Renal transplant biopsy specimen adequacy in a paediatric population, *Pediatr Nephrol* 2006;21:265-69.
97. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, et al: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology, *Kidney Int* 1993;44:411-22.
98. Smith JM, Stablein DM, Munoz R, Hebert D, McDonald RA. Contributions of the transplant registry: the 2006 annual report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 2007;11(4):366.
99. McDonald R, Ho PL, Stablein DM, Tejani A, North American Pediatric Renal Transplant Cooperative S. Rejection profile of recent pediatric renal transplant recipients compared with historical controls: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am J Transplant* 2001;1(1):55
100. Guinan EC, Gribben JG, Boussiotis VA, et al: Pivotal role of the B7:CD28 pathway in transplantation tolerance and tumor immunity, *Blood* 84:3261-82, 1994.
101. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al: Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins, *J Immunol* 1986;136:2348-57.
102. Kagi D, Ledermann B, Burki K, et al: Cytotoxicity mediated by T cells and natural killer cells is greatly impaired in perforin-deficient mice, *Nature* 1994;369:31-37.
103. Heusel JW, Wesselschmidt RL, Shresta S, et al: Cytotoxic lymphocytes require granzyme B for the rapid induction of DNA fragmentation and apoptosis in allogeneic target cells, *Cell* 1994;76:977-87.

104. Larsen CP, Alexander DZ, Hendrix R, et al: Fas-mediated cytotoxicity: An immunoeffector or immunoregulatory pathway in T cell-mediated immune responses? *Transplantation* 1995;60:221-24.
105. Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, et al: Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: Diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries, *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2208-14.
106. Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, et al: Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics, *Transplantation* 2001;71:652-58.
107. Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, et al: Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification, *J Am Soc Nephrol* 2002;13:779-87.
108. Herzenberg AM, Gill JS, Djurdjev O, et al: C4d deposition in acute rejection: An independent long-term prognostic factor, *J Am Soc Nephrol* 2002;13:234-41.
109. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al: Antibody-mediated rejection criteria, an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection, *Am J Transplant* 2003;3:708-14.
110. Dadhania D, Muthukumar T, Ding R et al. Molecular signatures of urinary cells distinguish acute rejection of renal allografts from urinary tract infection. *Transplantation* 2003;75(10):1752.
111. Briscoe DM, Hoffer FA, Tu N, Harmon WE. Duplex Doppler examination of renal allografts in children: correlation between renal blood flow and clinical findings. *Pediatr Radiol* 1993;23(5):365.
112. Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008;8(4):753.
113. Matas A: Impact of acute rejection on development of chronic rejection in pediatric renal transplant recipients, *Pediatr Transplantation* 2000;4:92-99.
114. Tejani A, Sullivan E: The impact of acute rejection on chronic rejection: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, *Pediatr Transplantation* 2000;4:107-11.
115. Gaber A, First M, Tesi R, et al: Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of thymoglobulin versus ATGAM in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation, *Transplantation* 1998;66:29-37.
116. Mariat C, Alamartine E, Diab N, et al: A randomized prospective study comparing low-dose OKT3 to low-dose ATG for the treatment of acute steroid-resistant rejection episodes in kidney transplant recipients, *Transpl Int* 2004:231-36.

117. Jordan S, Tyan D, Czer L, et al: Immunomodulatory actions of intravenous immunoglobulin (IVIG): Potential applications in solid organ transplant recipients, *Pediatr Transplantation* 1998;2:92-105.
118. Goh H, Lye W: Biopsy-proven resolution of steroid-resistant acute rejection with basiliximab therapy in a renal allograft recipient, *Transplant Proc* 2001;33:3213-14.
119. Morris P, Russell N: Alemtuzumab (Campath-1H): A systematic review in organ transplantation, *Transplantation* 2006;81:1361-67.
120. Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group: Mycophenolate mofetil for the treatment of a first acute renal allograft rejection, *Transplantation* 1998;65:235.
121. Debray D, Furlan V, Baudoin V, et al: Therapy for acute rejection in pediatric organ transplant recipients, *Pediatr Drugs* 2003;5:81-93.
122. Shinn C, Malhotra D, Chan L, et al: Time course of response to pulse methylprednisolone therapy in renal transplants with acute allograft rejection, *Am J Kidney Dis* 1999;34:304-07.
123. Becker Y, Becker B, Pirsch J, et al: Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection, *Am J Transplant* 2004;4:996.
124. Montgomery R, Zachary A, Racusen L, et al: Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients, *Transplantation* 2000;70:887-95.
125. Rocha P, Butterly D, Greenberg A, et al: Beneficial aspect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection, *Transplantation* 2003;75:1490-95.
126. Hariharan S, Savin VJ. Recurrent and de novo disease after renal transplantation: a report from the Renal Allograft Disease Registry. *Pediatr Transplant* 2004;8(4):349.
127. Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, Jungfraithmayr T, Koch-Nogueira P, Ranchin B, Zimmerhackl LB. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(11):2097-108.
128. Baqi N, Tejani A. Recurrence of the original disease in pediatric renal transplantation. *J Nephrol* 1997;10(2):85.
129. Savin V, Artero M, Sharma R: Risk of recurrence of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) after transplantation can be assessed using an in vitro assay of serum, *J Am Soc Nephrol* 1993;4:125-29.
130. Benchimol C: Focal segmental glomerulosclerosis: Pathogenesis and treatment, *Curr Opin Pediatr* 2003;15:171-80.

131. Belson A, Yorgin P, Al-Uzri A, et al: Long-term plasmapheresis and protein A column treatment of recurrent FSGS, *Pediatr Nephrol* 2001;16:985-89.
132. Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, et al: Effect of pre- and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children, *Transplantation* 2001;71:628-33.
133. Pradhan M, Petro J, Palmer J, et al: Early use of plasmapheresis for recurrent post-transplant FSGS, *Pediatr Nephrol* 2003;18:934-38.
134. Shariatmadar S, Noto T: Therapeutic plasma exchange in recurrent focal segmental glomerulosclerosis following transplantation, *J Clin Apheresis* 2002;17:78-83.
135. Nathanson S, Cochat P, Andre JL et al. Recurrence of nephrotic syndrome after renal transplantation: influence of increased immunosuppression. *Pediatr Nephrol* 2005;20(12):1801.
136. Kershaw D, Sedman A, Jelsch R, et al: Recurrent focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplant recipients: successful treatment with oral cyclophosphamide, *Clin Transpl* 1994;8:546-49.
137. Bayrakci US, Baskin E, Sakalli H, Karakayali H, Haberal M. Rituximab for post-transplant recurrences of FSGS. *Pediatr Transplant* 2009;13(2):240.
138. Cameron J: Glomerulonephritis in renal transplants, *Transplantation* 1982;34:237-45.
139. Quan A, Sullivan E, Alexander S: Recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, *Transplantation* 2001;72:742-45.
140. Ferraris JR, Ramirez JA, Ruiz S et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: absence of recurrence after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002;17(10):809.
141. NAPRTCS. 2008 Annual Report www.naprtcs.org, 2008.
142. Quan A, Sullivan EK, Alexander SR. Recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 2001;72(4):742.
143. Loirat C, Niaudet P: The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children, *Pediatr Nephrol* 2003;18:1095-101.
144. Piovesan E, Castilhos C, Pozza R, et al: Hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation, *Transplant Proc* 2002;34:2779-80.
145. Hoppe B, Langman C: A United States survey on diagnosis, treatment and outcome of primary hyperoxaluria, *Pediatr Nephrol* 2003;18:986-91.

146. Jamieson NV, European PHITSG. 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;25(3):282.
147. Kashtan CE, McEnery PT, Tejani A, Stablein DM. Renal allograft survival according to primary diagnosis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1995;9(6):679.
148. Ojo A, Govaerts T, Schmouder R, et al: Renal transplantation in end-stage sickle cell nephropathy, *Transplantation* 1999;67:291-95.
149. Cameron J: Recurrent primary disease and de novo nephritis following renal transplantation, *Pediatr Nephrol* 1991;5:412-21.
150. Dunnill MS. Histopathology of renal allograft rejection. In: *Kidney Transplantation: Principles and Practice*, Morris PJ (ed.). Philadelphia, PA, WB Saunders, 1994, p. 266.
151. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349(24):2326.
152. Seron D, Moreso F, Ramon JM, et al: Protocol renal allograft biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat chronic allograft nephropathy, *Transplantation* 2000;69:1849-55.
153. Schwartz A, Mengel M, Gwinner W, et al: Risk factors for chronic allograft nephropathy after renal transplantation: A protocol biopsy study, *Kidney Int* 2005;67:341-48.
154. Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, et al: Early versus late acute renal allograft rejection: Impact on chronic rejection, *Transplantation* 55:993, 1993.
155. Sijken YW, Joosten SA, Wong M-C, Dekker FW, et al: Immunological risk factors and glomerular C4d deposits in chronic transplant glomerulopathy, *Kidney Int* 2004;65:2409-18.
156. Nicholas J. A. Webb and Heather Maxwell. Chronic Renal Transplant Dysfunction. In Denis F Geary (ed), *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Elsevier Inc, Philadelphia 2008, pp 947-965.
157. Opelz G, Wujciak T, Ritz E: Association of chronic kidney graftfailure with recipient blood pressure: Collaborative Transplant Study, *Kidney Int* 1998;53:217-22.
158. Bruno S, Remuzzi G, Ruggenti P. Transplant renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):134-41.
159. Havenold CD, Ho PL, Talley L, Mitsnefes MM: Obesity and renal transplant outcome: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, *Pediatrics* 2005;115:352-56.

160. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-986.
161. Bölüm Vikas R. Dharnidharka . Carlos E. Araya. Complications of Renal Transplantation. In Ellis Avner (ed) *Pediatric Nephrology*, sixth edn. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009, pp 1919-1939.
162. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL, for the Lipids and Renal Disease Progression Meta-analysis Study Group: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis, *Kidney Int* 2001;59:260-69.
163. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr. et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004;4(Suppl 7):13–53.
164. Silverstein DM. Risk factors for cardiovascular disease in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2004;8(4):386-93.
165. Remuzzi G, Perico N: Cyclosporine-induced renal dysfunction in experimental animals and humans, *Kidney Int* 1995;52:S70-S74.
166. Oliyea AJ, de Mattos A, Bennett WM: Immunosuppressant-induced nephropathy: Pathophysiology, incidence and management, *Drug Safety* 1999;21:471-88.
167. Wolff G, Strecker K, Vester U, et al: Non-compliance following renal transplantation in children and adolescents, *Pediatr Nephrol* 1998;12:703-08.
168. Ferlicot S, Durrbach A, Ba N, et al: The role of replicative senescence in chronic allograft nephropathy, *Hum Pathol* 2003;34:924.
169. Mannon RB: Therapeutic targets in the treatment of allograft fibrosis, *Am J Transplant* 2006;6:867-75.
170. Calzolari A, Giordano U, Matteucci MC, Pastore E, Turchetta A, Rizzoni G et al. Hypertension in young patients after renal transplantation: ambulatory blood pressure monitoring versus casual blood pressure. *Am J Hypertens* 1998;11(4pt1):497-501.
171. Kee T, Chapman JR, O'Connell, et al: Treatment of subclinical rejection diagnosed by protocol biopsy of kidney transplants, *Transplantation* 2006;82:36-42.
172. Trompeter R, Filler G, Webb NJA, Watson AR, Milford DV, Tyden G, et al: Randomized multicenter study comparing tacrolimus with cyclosporin in renal transplantation, *Pediatr Nephrol* 2002;17:141-49.

173. Baboolal K, Jones GA, Janezic A, Griffiths DR, Jurewicz WA: Molecular and structural consequences of early renal allograft injury, *Kidney Int* 2002;61:686-96.
174. Stoves J, Newstead CG, Baczkowski AJ, et al: A randomized controlled trial of immunosuppression conversion for the treatment of chronic allograft nephropathy, *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2113-20.
175. Meier M, Nitschke M, Weidtmann B, Jabs WJ, Wong W, Suefke S, et al: Slowing the progression of chronic allograft nephropathy by conversion from cyclosporin to tacrolimus: A randomized controlled trial, *Transplantation* 2006;81:1035-40.
176. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, et al: A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation, *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1910-17.
177. Sehgal SN: Sirolimus: Its discovery, biological properties, and mechanisms of action, *Transplant Proc* 2003;35(3):227S-230S.
178. Mota A, Arias M, Taskinen EI, et al: Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provide significantly improved renal histology and function at 3 years, *Am J Transplant* 2004;4:953-61.
179. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, Cook DJ, et al: De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years, *Am J Transplant* 2004;4:1776-85.
180. Larson TS, Dean PG, Stegali MD, et al: Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: A randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus, *Am J Transplant* 2006;6:514-22.
181. Remuzzi G, Zoja C, Gagliardini E, et al: Combining an anti-proteinuric approach with mycophenolate mofetil fully suppresses progressive nephropathy of experimental animals, *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1542-49.
182. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al: Symphony: Comparing standard immunosuppression to low-dose cyclosporine, tacrolimus or sirolimus in combination with MMF, dacluzimab and corticosteroids in renal transplantation, *Am J Transplant* 2006;6(2):300.
183. Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, et al: Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation, *Transplantation* 2001;1:1282-87.
184. MacDonald AS, Group RGS: A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection recipients of primary mismatched renal allografts, *Transplantation* 2001;71:271-80.

185. Mendez R, Gonwa T, Yang HC, et al: A prospective randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: Results at 1 year, *Transplantation* 2005;80:303-09.
186. Webster A, Lee V, Chapman J, Craig J: Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials, *Transplantation* 2006;81:1234-48.
187. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(Suppl 3):S1-S157.
188. Campistol JM, Garcia Del Moral R, Alarcon A, et al: Angiotensin II receptor blocker in kidney transplantation: Design and progress of the Aallograft study, *Transplantation* 2006;82(2):238.
189. Kahraman S, GencToy G, Cil B, Yilmaz R, Arici M, Altun B, Erdem Y, Yasavul U, Bakkaloglu M, Turgan C, Caglar S. Prediction of renal allograft function with early Doppler ultrasonography. *Transplant Proc.* 2004;36(5):1348-51.
190. Robbin ML: Ultrasound contrast agents: a promising future, *Radiol Clin North Am* 2001;39(3):399-414.
191. Ricci MA, Lloyd DA: Renal venous thrombosis in infants and children, *Arch Surg* 1990;125(9):1195-99.
192. Brun P et al: Value of Doppler ultrasound for the diagnosis of renal artery stenosis in children, *Pediatr Nephrol* 1997;11(1):27-30.
193. Murat A, Akarsu S, Ozdemir H, Yildirim H, Kalender O. Renal resistive index in healthy children. *Eur J Radiol.* 2005;53(1):67-71.
194. Mettler FA, Guiberteau MJ: *Essentials of nuclear medicine imaging*, ed 5, Philadelphia, 2006, Saunders Elsevier.
195. Ell PJ, Gambhir SS: *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*, ed 3, Edinburgh, Churchill Livingstone.
196. Gordon I, Colarinha P, Fettich J et al. Guidelines for standard and diuretic renography in children. *Eur J Nucl Med* 2001;28(3):21-30.
197. Pouteil-Noble C, Yatim A, Najem R. Colon S, Peyrin JO, Touraine JL. Diagnostic value of [99mTc]MAG3 imaging in the oligoanuria of the renal transplant patient in the first month after transplantation. *Transplant Proc* 1994;26:303-304.

198. Tulchinsky M, Dietrich TJ, Eggli DF, Yang HC. Technetium-99m-MAG3 scintigraphy in acute renal failure after transplantation: a marker of viability and prognosis. *J Nucl Med.* 1997;38(3):475-8.
199. Dubovsky EV, Russell CD, Bischof-Delaloye A, Bubeck B, Chaiwatanarat T, Hilson AJ, Rutland M, Oei HY, Sfakianakis GN, Taylor A Jr. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee for evaluation of transplanted kidney (review of techniques). *Semin Nucl Med* 1999; 29:175-188.
200. Hibberd PL, Rubin RH. Renal transplantation and related infections. *Semin Respir Infect* 1993;8:216-224.
201. Abdel-Saycd FI, Stewart TH. A case of "cold" white kidney. *Can Med Assoc J* 1973;109:352.
202. Fernando DC, Young KC. Scintigraphic patterns of acute vascular occlusion following renal transplantation. *NucÃMed Commun* 1986;7:223-231.
203. Freedman GS, Schiff M, Zager P, Jones D, Hausman M. The temporal and pathological significance of perfusion failure following renal transplantation. *Radiol ogi'* 1975;114:649-654.
204. Bouvier JF, Gamier JL, Chauvot P, et al. The hyperactive halo as a sign of renal graft death in ""Tc-DTPA studies. *Ear J NucÃMed* 1983;8:555-556.
205. Lubin E, Shapira Z, Melloul M, Youssim A: Scintigraphic detection of vascular and urological complications in the transplanted kidney: 133 cases. *Eur J Nucl Med.* 1985; 10: 313-6.
206. Shih WJ, Coleman RC, Mitchell B, Munch LC. Enlarged photon-deficient area in expected site of renal allograft on Tc-99m-DTPA study. A sign of renal vein thrombosis. *Clin NucÃMed.* 1993;18:974-997.
207. Mushmov D, Brailska M, Budevski G, Salambashev L, Dimitrova S. Comparative studies on the determination of the differential effective renal plasma flow with 131I-hippuran and PAH. *Int Ural Nephrol* 1973;5:205-208.
208. McAfee JG, Grossman ZD, Gagne G, et al. Comparison of renal extraction efficiencies for radioactive agents in the normal dog. *J NucÃMed* 1981;22:333-338.
209. Delaney V, Ling BN, Campbell WG, Bourke JE, Fekete PS, O'Brien DP 3rd, et al. Comparison of fine-needle aspiration biopsy, Doppler ultrasound, and radionuclide scintigraphy in the diagnosis of acute allograft dysfunction in renal transplant recipients: sensitivity, specificity, and cost analysis. *Nephron.* 1993; 63: 263-72.
210. Hall JT, Kim EE, Pjura GA, Maklad NF, Sandler CM, Verani R: Correlation of radionuclide and ultrasound studies with biopsy findings for diagnosis of renal transplant rejection. *Urology.* 1988; 32: 172-9.

211. Aktas A, Isiklar I, Gulaldi NC, Dermirag A, Demirhan B: Sensitivity of radionuclide imaging, Doppler, and gray-scale ultrasound to detect acute rejection episodes, based on the pathologic grade of acute rejection. *Transplant Proc.* 1998;30:786-87.
212. Khajehmugehi AR, Mehraei AR, Taheri M, Khan ZH. Evaluation of acute kidney rejection in 230 renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 1998;30:730-1.
213. Hughes D: Fine-Needle Aspiration Cytology of the Transplanted Kidney, In: Morris PJ (ed.). *Kidney Transplantation*. 5th Ed. Philadelphia, PA, WB Saunders. 2001:392-407.
214. Schweitzer EJ, Drachenberg CB, Anderson L, Papadimitriou JC, Kuo PC, Johnson LB, Klassen DK, Hoehn-Saric E, Weir MR, Bartlett ST. Significance of the Banff borderline biopsy. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(4):585-8.
215. Nampoory MR, Das DK, Johny KV, Halim MM, al-Mohannadi S, Sreedharan R, Costandy JN, Gupta RK, al-Muzeiri IA. Comparative study of ultrasonogram, renogram, and fine needle aspiration cytology in the diagnosis of acute allograft rejection. *Transplant Proc.* 1997;29(7):2807-11.
216. Seron D. Early diagnosis of chronic allograft nephropathy by means of protocol biopsies. *Transplant Proc.* 2004;36(3):763-4.
217. Aktaş A, Aras M, Colak T, Gençoğlu A, Moray G. Indicators of acute rejection on Tc-99m DTPA renal scintigraphy. *Transplant Proc.* 2006;38(2):443-8.
218. Chudek J, Kolonko A, Król R, Ziaja J, Cierpka L, Wiecek A. The intrarenal vascular resistance parameters measured by duplex Doppler ultrasound shortly after kidney transplantation in patients with immediate, slow, and delayed graft function. *Transplantation Proceedings* 2006;38:42-45
219. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Ruiz JC, et al. Similar impact of slow and delayed graft function on renal allograft outcome and function. *Transplant Proc* 2005; 37: 1431-1432
220. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Bloembergen WE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Differences in access to cadaveric renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(5):1025-33.
221. Kirchner PT, Rosenthal L: Renal transplant evaluation. *Semin Nucl Med.* 1982;12:370-8.
222. Rutland MD: A comprehensive analysis of renal DTPA studies II: Renal transplant evaluation. *Nucl Med Commun.* 1985;6:21-30.
223. Isiklar I, Aktas A, Uzuner O, Demirag A, Haberal M: Power Doppler ultrasonography compared with scintigraphy in the diagnosis of renal allograft dysfunction. *Transplant Proc.* 1999;31:3330-1.
224. Neimatallah MA, Dong Q, Schoenberg SO, Cho KJ, Prince MR: Magnetic resonance imaging in renal transplantation. *J Magn Reson Imaging.* 1999;10:357-68.

225. Brown ED, Chen MY, Wolfman NT, Ott DJ, Watson NE Jr.: Complications of renal transplantation: evaluation with US and radionuclide imaging. *Radiographics*. 2000; 20: 607-22.
226. Deeg KH, Nagler B, Schönau E, Ruder H. Color-coded Doppler sonography of the kidney blood vessels in childhood. II. Pathological findings. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1990;138(6):337-48. (Abstarct).
227. Patriquin HB. Doppler sonography in renal diseases. *Curr Opin Radiol*. 1991;3(5):663-68
228. Jakobsen JA, Brabrand K, Egge TS, Hartmann A. Doppler examination of the allografted kidney. *Acta Radiol*. 2003;44(1):3-12.
229. Gilibert R, Campistol JM, Bru C, Vilardell J, Bianchi L, Andreu J. Utility of pulsed Doppler in the diagnosis and follow-up of acute vascular graft rejection treated with OKT3 monoclonal antibody or antilymphocyte serum. *Transplantation*. 1991;51(3):614-18.
230. Heine GH, Girndt M, Sester U, Köhler H. No rise in renal Doppler resistance indices at peak serum levels of cyclosporin A in stable kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(8):1639-43.
231. Meyer M, Paushter D, Steinmuller DR. The use of duplex Doppler ultrasonography to evaluate renal allograft dysfunction. *Transplantation* 1990;50:974-978.
232. Allen KS, Jorkasky DK, Arger PH et al. Renal allografts: prospective analysis of Doppler sonography. *Radiology* 1988;169:371-376.
233. Krumme B, Grotz W, Kirste G, Schollmeyer P, Rump LC. Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:813-16.
234. Akgul A, Ibis A, Sezer S, Basaran C, Usluogullari A, Ozdemir FN, Arat Z, Haberal M. Early assessment of renal resistance index and long-term renal function in renal transplant recipients. *Ren Fail*. 2009;31(1):18-24.
235. Saracino A, Santarsia G, Latorraca A, Gaudiano V. Early assessment of renal resistance index after kidney transplant can help predict long-term renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(10):2916-20.
236. Nouri-Majelan N, Nafici R. Duplex sonographic measurements in allografted kidneys: a cross-sectional study. *Transplant Proc*. 2007;39(4):1103-7.
237. N. Nezami, M.K. Tarzamni, H. Argani, and M. Nourifar. Doppler Ultrasonographic Indices After Renal Transplantation as Renal Function Predictors. *Transplantation Proceedings* 2008;40: 94-99.
238. Ardalan MR, Tarzamani MK, Mortaazavi M, Bahloli A. Relation between resistive index and serum creatinine level in first month after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35:2628-9.

239. Wang SM, Lai MK, Chueh SC, Chen J. The utility of resistance index of distal interlobular arteries in evaluating renal graft function. *Transplant Proc.* 2004 ;36(7):2184-5.
240. Quarto di Palo F, Rivolta R, Elli A, Castagnone D. The wellfunctioning renal graft evaluated by color Doppler flowmetry. *Nephron.* 1995;70(3):314-8.
241. Vallejos A, Alperovich G, Moreso F, Cañas C, de Lama ME, Gomà M, Fulladosa X, Carrera M, Hueso M, Grinyó JM, Serón D. Resistive index and chronic allograft nephropathy evaluated in protocol biopsies as predictors of graft outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(11):2511-6.
242. Heine GH, Gerhart MK, Ulrich C, Köhler H, Girndt M. Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2005;68(2):878-85.
243. Morales JM, Dominguez-Gil B. Cardiovascular risk profile with the new immunosuppressive combinations after renal transplantation. *J Hypertens.* 2005;23(9):1609-16.
244. Govani MV, Kwon O, Batiuk TD, Milgrom ML, Filo RS. Creatinine reduction ratio and 24-hour creatinine excretion on posttransplant day two: simple and objective tools to define graft function. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(6):1645-9.
245. Helal I, Abderrahim E, Ben Hamida F, Ounissi M, Essine S, Hedri H, Bardi R, Elgorgi Y, El Younsi F, Ben Maiz H, Ben Abdallah T, Kheder A. The first year renal function as a predictor of long-term graft survival after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(2):648-50.
246. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int.* 2002;62(1):311-8.
247. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(4):885-92
248. Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, Imakiire T, Kikuchi Y, Moriya H, Suzuki S, Miura S. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(4):603-9.
249. Chiang YJ, Chu SH, Chuang CK, et al. Resistive index cannot predict transplant kidney function. *Transplant Proc.* 2003;35(1):94-5
250. Jimenez C, Lopez MO, Gonzalez E, Selgas R. Ultrasonography in kidney transplantation: values and new developments. *Transplant Rev (Orlando).* 2009;23(4):209-13.
251. Sundaraiya S, Mendichovszky I, Biassoni L, Sebire N, Trompeter RS, Gordon I. Tc-99m DTPA renography in children following renal transplantation: its value in the evaluation of rejection. *Pediatr Transplant.* 2007;11(7):771-6.

252. Aktas A, Moray G, Karakayali H, Bilgin N. Contribution of renal scintigraphy to management of patients with acute renal allograft dysfunction. *Transplant Proc.* 2002;34(6):2099-101.
253. Aktas A, Yalçın H, Koyuncu A, Haberal M. Classification of Tc-99m DTPA perfusion time-activity curves in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2003;35(7):2625-7.
254. El-Maghraby TA, de Fijter JW, van Eck-Smit BL, Zwinderman AH, El-Haddad SI, Pauwels EK. Renographic indices for evaluation of changes in graft function. *Eur J Nucl Med.* 1998;25(11):1575-86.
255. Gencoglu EA, Moray G, Karakayali H, Emiroglu R, Haberal M. The value of quantitative Tc-99m diethylenetriamine pentaacetic acid scintigraphy for assessing pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2003;35(7):2630-33.
256. Miguel MB, Roca I, Pi-Ferrer A, Callís LM, Aguadé S, Domènech-Torné FM. Renal transplantation in children: puncture-aspiration biopsy and renogram with 99mTc-DTPA. *Med Clin (Barc).* 1992;99(15):561-4.
257. Burke JR, Counahan R, Hilson AJ, Maisey MN, Bewick M, Ogg CS, Chantler C. Serial quantitative imaging with 99Tcm-DTPA in pediatric renal transplantation. *Clin Nephrol.* 1979;12(4):174-7.