



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DÜŞÜK İMMÜNOLOJİK RİSKLİ BÖBREK NAKİLLİ
HASTALARDA ANTİTİMOSİT GLOBULİN VE
BASİLİKSİMAB İNDÜKSİYON TEDAVİLERİNİN
ETKİNLİKLERİNİN VE GÜVENİLİRLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Müge TEKİN

Antalya, 2024



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DÜŞÜK İMMÜNOLOJİK RİSKLİ BÖBREK NAKİLLİ
HASTALARDA ANTİTİMOSİT GLOBULİN VE
BASİLİKSİMAB İNDÜKSİYON TEDAVİLERİNİN
ETKİNLİKLERİNİN VE GÜVENİLİRLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Müge TEKİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hüseyin KOÇAK

‘Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir’

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda; tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ramazan SARI olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine,

Tezimi hazırlamamda büyük desteğini aldığım, tez sürecinin her aşamasında sabırla ve nezaketle ilgilenen, saygıdeğer tez hocam Sayın Prof. Dr. Hüseyin KOÇAK'a,

Hayatımın her aşamasında sevgisini ve desteğini hissettiğim, bugünlere gelmemde en büyük emeği olan canım ailem annem Figen TANRIÖVER, babam Burhan TANRIÖVER başta olmak üzere ablam, abim, ikinci abim ve ablam olan sevgili eşleri ve biricik yeğenlerime,

Birer doktor olarak her zaman örnek aldığım, bilgi ve tecrübeleriyle yoluma ışık tutan sevgili teyzem ve enişteme,

Hayatım boyunca sevgisi ve duaları ile hep güvende hissettiren, her zaman kalbimizde olacak anneanneme,

Son olarak sonsuz sevgisiyle her zaman yanımda olan ve her anlamda desteğini hissettiğim, beni ben yapan sevgili eşim Dr. Erinç TEKİN'e ve çok değerli ailesine,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Müge TEKİN

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Grafikler Dizini	viii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)	3
2.2. Böbrek Nakli	5
2.2.1. Böbrek Nakli Tarihçesi	5
2.2.2. Alıcı ve Vericinin Değerlendirilmesi	6
2.2.3. İmmünolojik Değerlendirme	8
2.2.3.1. Kan Grubu Antijenleri	9
2.2.3.2. Doku Grubu Antijenleri	10
2.2.3.3. Panel Reaktif Antikor (PRA)	11
2.2.3.4. Donör Spesifik Antikorlar (DSA)	12
2.2.3.5. Cross-Match Testleri	12
2.2.4. Böbrek Naklinde İmmüsupresif Tedavi	12
2.2.4.1. İndüksiyon Tedavisi	13
2.2.4.2. İdame Tedavi	15
2.2.5. Böbrek Nakli Sonrası Görülen Komplikasyonlar	18
2.2.6. Böbrek Nakli Sonrası Görülen Böbrek Fonksiyon Bozuklukları	18
2.2.7. Renal Allogreft Rejeksiyonu	19
2.2.7.1. Hiperakut rejeksiyon	22
2.2.7.2. Akut Rejeksiyon	23
2.2.7.2.1. Akut Hücresel Rejeksiyon	23
2.2.7.2.2. Akut Humoral Rejeksiyon	24
2.2.7.2.3. Miks Akut Rejeksiyon	25
2.2.7.3. Kronik Rejeksiyon	25
2.2.7.3.1. Kronik Antikor Aracılı Rejeksiyon	26
2.2.7.3.2. Kronik Hücresel Rejeksiyon	26
2.2.7.3.3. Kronik Rejeksiyon Tedavisi	26

2.2.8. Kronik Allogreft Nefropatisi (KAN)	28
2.2.9. BANFF sınıflandırması	29
2.2.10. C4d boyama	32
2.2.11. Hasta ve Greft Sağkalımına Etki Eden Faktörler	32
2.2.12. Böbrek Nakli Alıcısının Takibi	37
2.2.13. Böbrek Naklinde Uzun Dönem Sonuçlar	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Araştırmanın Etik Yönü	40
3.2. Araştırmanın Kapsamı	40
3.3. Dışlama Kriterleri	41
3.4. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	49
6. ÖZET	60
7. ABSTRACT	63
8. KAYNAKLAR	66
9. EKLER	76
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	76

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	American Diabetes Association
AMR	Antibody Mediated Rejection
APC	Antigen Presenting Cell
ATG	Antitimosit Globulin
AZA	Azatioprin
BKV	BK Virüs
BKVN	BK Virüs Nefropatisi
BN	Böbrek Nakli
CDC	Complement Dependent Cytotoxic
CMV	Cytomegalovirüs
CsA	Cyclosporine-A
CTL	Cytotoxic T Lymphocytes
DM	Diabetes Mellitus
DSA	Donör Spesifik Antikor
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EVER	Everolimus
FCXM	Flow Cytometry Cross Match
FSGS	Fokal Segmental Glomeruloskleroz
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGF	Gecikmiş Greft Fonksiyonu
HD	Hemodiyaliz
HLA	Human Leukocyte Antigen
HT	Hipertansiyon
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom
IF	Immun Floresan
IFN	Interferon
INH	Izoniazid
IP	Immun Peroksidaz
IV	Intravenöz
IVIG	Intravenöz Immünglobulin

İMPDH	İnozin Monofosfat Dehidrogenaz
İYE	İdrar Yolu Enfeksiyonu
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMF	Mikofenolat Mofetil
MPA	Mikofenolik Asit
MPS	Mikofenolat Sodyum
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NK	Natural Killer
NODAT	New Onset Diabetes After Transplantation
ODPBH	Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
PD	Periton Diyalizi
PLT	Platelet
PRA	Panel Reaktif Antikor
PTK	Peritübüler Kapiller
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SRL	Sirolimus
SVO	Serebrovasküler Olay
Tac	Tacrolimus
TCMR	T Cell Mediated Rejection
TCR	T Cell Reseptor
Th	T Helper
TLR	Toll Like Reseptor
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
Treg	T Regulatuar
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VUR	Vezikoüreteral Reflü
WBC	White Blood Cell
WHO	World Health Organization
XM	Cross-Match

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kronik allograft nefropati (KAN) risk faktörleri	28
2.2. Revize edilmiş BANFF 2017 Sınıflandırması	29
2.3. Transplantasyon polikliniğinde takip edilen laboratuvar testleri ve sıklığı	38
4.1. İndüksiyon tedavisi ve diğer değişkenlerin karşılaştırılması	45
4.2. Ölüm sansürlü greft sağkalımı ve diğer değişkenlerin karşılaştırılması	47

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. İndüksiyon tedavisi ve renal biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon oranları	45
4.2. Ölüm sansürlü greft sağkalım süreleri ve aylara göre sağkalım analizleri (Kaplan-Meier Sağkalım Analizi)	48



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. KBH'nın GFH ve albüminüriye göre sınıflandırılması	3
2.2. Türkiye'de yıllara göre RRT alan hastaların prevalansı	4
2.3. Türkiye'de yıllara göre RRT alan hastaların insidansı	4
2.4. Böbrek nakli sonrası immün yanıtın evrimi	21
2.5. B hücrelerinin IL-10 aracılığıyla T hücreleri ve dendritik hücreler ile etkileşimi	22
2.6. Antikor aracılı rejeksiyon tedavi stratejileri ve hedefleri (C inh, kompleman inhibitörü)	27

1. GİRİŞ VE AMAÇ :

Kronik böbrek hastalığı (KBH), genel yetişkin popülasyonunda yüksek mortalite ve morbiditeye sahip, ilerleyici bir hastalıktır. Böbrek yapısında ve fonksiyonlarında, nedeninden bağımsız olarak 3 aydan fazla süre ile kronik ve geri dönüşsüz bir azalmayı ifade eder. Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ise glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 15 ml/dk/1.73 m² nin altında olması anlamına gelir. Bu aşamada böbrek fonksiyonlarını uzun süre devam ettiremez[1]. Bu hastalara hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) veya böbrek nakli (BN) tedavileri uygulanmaktadır.

Böbrek nakli, SDBH gelişen hastalarda renal replasman tedavisinde (RRT) yer alan, uzun dönemde diyalize kıyasla hastaların yaşam süresi ve hayat kalitesinde artışa yol açan bir tedavi şeklidir[2]. Canlı bir vericiden veya kadaverik vericiden böbrek nakli yapılabilir[3]. Vericiyi seçerken dikkat edilmesi gereken bazı durumlar mevcuttur. İlk aşamada, alıcı ile vericinin uygun ABO kan grubuna sahip olması gerekir (0 genel verici, AB genel alıcı). Sonraki aşamada ise alıcı ile verici arasındaki doku uyumuna bakılarak immünolojik risk belirlenir. Doku uyumunun olup olmadığını anlamak için doku antijenlerine (Human Leukocyte Antigen) bakılır. Human Leukocyte Antigen (HLA), immun sistemin yabancı olanı tanımasını sağlayan bir sistemdir. HLA uyumsuzluğu olmaması, canlı donör, hesaplanan panel reaktif antikor (PRA) un yüzde 20'den az olması, donöre spesifik antikorun (DSA) olmaması, ilk transplant olması gibi faktörlere sahip hastalar, akut rejeksiyon açısından düşük immünolojik riskli kabul edilir[4].

BN, pek çok cerrahi komplikasyonu beraberinde getirebildiği gibi, nakil sonrası erken ve geç dönemde greft rejeksiyonu riskini de barındırmaktadır. Bu riski azaltmak amacıyla, nakil öncesi belirlenen immünolojik riske göre, nakil sonrası erken dönem indüksiyon tedavisinde ve idame tedavide bir takım immunsupresif tedaviler uygulanmaktadır. Bu tedaviler sayesinde rejeksiyon oranları belirgin şekilde azalmıştır[5]. İndüksiyon tedavisinde en sık kullanılan ajanlar tavşan antitimosit globulini (ATG) ve anti-IL2 reseptör antagonistleridir (Basiliximab).

Basiliximab, anti-CD25 monoklonal antikorudur. Sadece T hücrelerinin yüzeylerinde bulunan IL2a reseptörüne bağlanmak için IL2 ile rekabet eder[6]. Sonuç olarak bu reseptör sinyali bloke edilir ve T hücrelerinin çoğalması ve aktivasyonu engellenir. B hücreleri üzerinde etkisi yoktur ve bu nedenle artmış PRA seviyesi olan yani yüksek immünolojik riskli hastalar için uygun değildir. Ciddi yan etkisi yoktur ve iyi tolere edilir. Basiliximab indüksiyonu ile plasebonun karşılaştırıldığı çalışmalarda allograft reddi, allograft kaybı ve alıcı ölümü açısından oranların önemli ölçüde azaldığı görülmüştür.

ATG, insan T hücrelerinin yüzey antijenlerini hedef alarak T hücre aktivasyonunu ve çoğalmasını önleyen poliklonal antikordur[7]. Tavşandan hazırlanan timoglobulin veya at serumundan hazırlanan atgam olarak 2 çeşidi vardır. Ciddi lökopeni, trombositopeni gibi etkileri mevcuttur. Rejeksiyon atağında tedavide de kullanılmaktadır.

Kılavuzlarda immünolojik olarak akut rejeksiyon riski yüksek olan hastalar için indüksiyon tedavisinde ATG önerilmektedir. Düşük immünolojik riskli hastalarda ise indüksiyon tedavisinde ATG ve basiliximabın karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur fakat net bir öneri bulunmamaktadır.

Bu tez çalışmasında amacımız; ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde sık uygulanan böbrek naklinde, indüksiyon tedavisinde kullanılan basiliximab ve ATG'nin, belirlenen immünolojik riske göre düşük riskli hastalarda, elimizdeki mevcut hasta verilerini tamamlayarak bu tedavilerin kullanılmasının rejeksiyon, greft ve hasta sağkalımına etkisini predikte edecek bir değerinin olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)

Kronik böbrek hastalığı (KBH), ülkemizde ve dünyada genel yetişkin popülasyonunda yüksek mortalite ve morbiditeye sahip, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Böbrek yapısında ve fonksiyonlarında, birçok farklı nedenden dolayı kronik ve geri dönüşsüz bir azalmayı ifade eder. İlerleyici bir hastalıktır.

Böbrek fonksiyonlarının en iyi göstergesi glomerüler filtrasyon hızıdır (GFH). GFH birim zamanda tüm nefronlardan süzülen sıvı miktarını gösterir. KBH tanımı ve sınıflandırması zaman içinde gelişmiş ve güncellenmiştir, ancak mevcut kılavuzlara göre KBH, altta yatan nedene bakılmaksızın GFH düzeyinin 60 ml/dk/1.73 m² 'nin altında olması ve/veya böbrek hasar göstergelerinin en az 3 ay süreyle olmasıdır. GFH düzeyinin 15 ml/dk/1.73 m² 'nin altında olması son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olarak tanımlanır[1]. Böbrek hasarını göstermede çok sık kullanılan albuminüri, glomerüllerin bozulmuş makromoleküler geçirgenliğini göstermektedir[8].

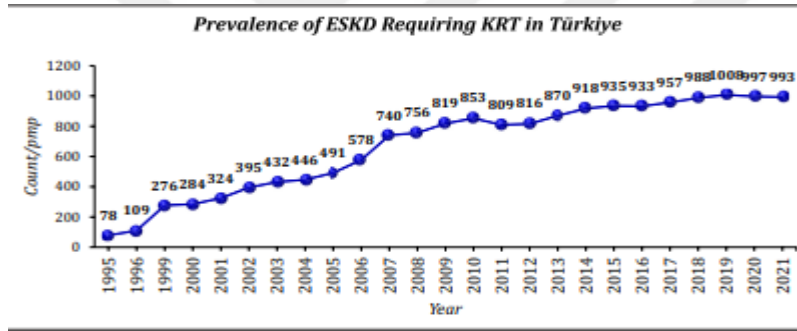
Böbrek Hastalığı–Küresel Sonuçlarının İyileştirilmesi (KDIGO) grubu tarafından 2012 yılında yayınlanan kılavuzda KBH evreleri glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve albuminüri düzeyleri temel alınarak beş evrede tanımlanmaktadır[9]. (Şekil 2.1.)

GFH ve Albüminüri kategorilerine göre KBH prognozu: KDIGO 2012				Tekrarlayan albüminüri kategorileri Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal ila hafif derecede artmış <30 mg/g <3 mg/mmol	Orta derecede artmış 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Çok artmış >300 mg/g >30 mg/mmol
GFH kategorileri (ml/min/1.73m ²) Tanım ve aralık	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif ila orta derece azalmış	45-59			
	G3b	Orta derece ila çok azalmış	30-44			
	G4	Çok azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

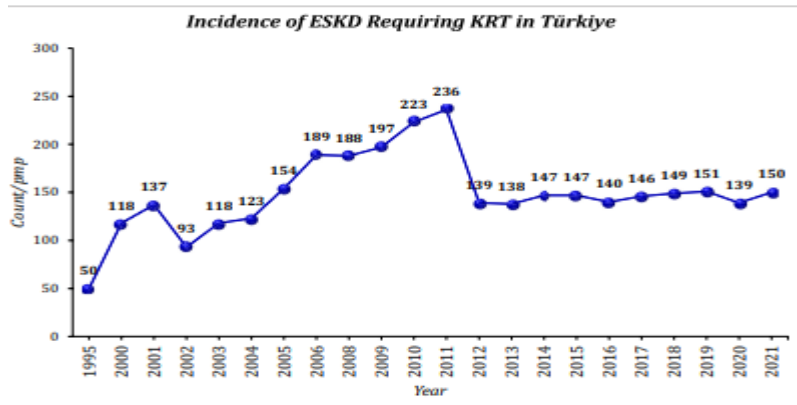
Şekil 2.1. KBH'nın GFH ve albüminüriye göre sınıflandırılması

KBH'n farklı etyolojilerinin prevalansı bölgelere göre önemli ölçüde değişiklik gösterir. Etyolojisinde sıklıkla görülen hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), kistik böbrek hastalıkları, glomeruler hastalıklar, renovasküler hastalıklar gibi birçok neden saptanmış olmasına rağmen aydınlatılamayan sebepler de mevcuttur. Örnek olarak, Güney Asya ve Orta Amerika'daki bazı topluluklarda etyolojisi belirlenemeyen ve bilinen bir tedavisi olmayan KBH görülmektedir[10]. Genel olarak KBH prevalansı yaşla birlikte artmaktadır.

2021 yılının sonunda RRT alan toplam hasta sayısı 84128 idi. Bu sayı 2008 yılından beri artmakta iken ilk kez 2020 yılında bir azalma görüldü, 2021 yılında ise yeniden arttı. 2021 yılı verilerine göre prevalans 993.5 pmp (Şekil 2.2.), insidans 149.5 pmp (Şekil 2.3.) olarak hesaplandı. Prevalans uzun zamandır artış eğiliminde iken 2020 yılından sonra bir düşüş gözlemlendi[11].



Şekil 2.2. Türkiye’de yıllara göre RRT alan hastaların prevalansı



Şekil 2.3. Türkiye’de yıllara göre RRT alan hastaların insidansı

SDBH gelişen hastalarda renal replasman tedavileri (RRT) olarak hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) veya böbrek nakli (BN) seçenekleri

gündeme gelmektedir. En sık uygulanan RRT şekli HD (%71,4), bunu BN (%24,6) ve PD (%4,1) takip etmektedir[11]. Diyalize başlanan hastalarda 5 yıl içindeki ölüm oranı yaklaşık %50'dir. Uygun bir vericiden yapılan böbrek nakli ise, hastaların yaşam süresini uzatmakta ve diyalize kıyasla hayat kalitesinde artış sağlamaktadır[2, 12].

2.2. Böbrek Nakli

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığında ön planda tercih edilen bir tedavi yöntemidir[13]. Başarılı bir böbrek nakli ile böbreğin tüm fonksiyonları yerine konmaktadır ve diyalize kıyasla yaşam kalitesinde artış sağlanmaktadır. Ancak transplantasyon sonrası uygulanan immunsupresif tedaviler nedeniyle hastalar enfeksiyon, malignite ve kardiyovasküler hastalıklar açısından riskli olduğundan ve hastanın KBH etkeni olan komorbiditesi nedeniyle yakın takip edilmelidir.

Böbrek nakli canlı bir vericiden veya kadaverik vericiden yapılabilir. Türkiye'de yapılan böbrek nakli yıllar içinde giderek artmaktadır. Resmi verilere göre 2021 yılında toplam 3375 böbrek nakli yapılmıştır. Bu sayı bir önceki yıl ile karşılaştırıldığında %35'lik bir artışa denk gelmektedir. Nakillerin %91,2'si canlı vericiden yapılmıştır. Nakil yapılan hastaların çoğunun 20 ve 44 yaşları arasında, %66,2 oranında erkek olduğu görülmüştür[11].

2.2.1. Böbrek Nakli Tarihçesi

1933 yılında ilk kez insan allogreft böbrek nakli yapılmıştır, ancak immünolojik reaksiyon nedeniyle başarılı olmamıştır. Vücudun reaksiyon nedeninin bağışıklık sistemi ile ilgili olduğu 1942 yılında İngiliz zoolog Sir Peter Brian Medawar tarafından yazılmış ve bu sayede 1960 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü almasını sağlamıştır. Dünyadaki ilk başarılı böbrek nakli Boston'da tek yumurta ikizi kardeşler arasında Joseph Murray tarafından 23 Aralık 1954'te yapılmıştır[14].

İkiz kardeşler arasında naklin başarılı olması üzerine immunsupresyon konusunda çalışılmaya başlanmıştır. İlk olarak 1950'lerin sonlarında bağışıklık sistemini baskılamaya yönelik tüm vücut ışınlama uygulaması yapılmış, ancak

kemik iliği baskılanmasına bağı mortalite nedeniyle sonraki yıllarda bu yöntem bırakılmış, 6-merkaptopürin ve azatiopirin kullanılmaya başlanılmıştır[15]. 1962 yılı itibariyle alıcı ve verici seçimi yapılırken İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen-HLA) ile doku tiplendirmesi bakılmaya başlanmış. 1963 yılında Dr. Thomas Starzl tarafından azatiopirine düşük doz steroid eklenmiş ve 1 yıllık greft sağkalımının %70'in üzerinde olduğu görülmüştür[16]. 1966 yılında direkt cross-match pozitifliğinin hiperakut rejeksiyona neden olduğu görülerek bu yöntem uygulanmaya başlanmış. 1978 yılında HLA-DR eşleştirilmesi yapılmaya başlanmıştır. 1983 yılında kalsinörin inhibitörü olan siklosporin ilk kez kullanılmaya başlanmış ve 1980'li yıllardaki en önemli immünsupresif tedavi olmuştur. Bu gelişmeler ile 1 yıllık greft sağkalımı %80 lere çıkmıştır. 1980'li yılların sonunda takrolimus kullanılmaya başlanmıştır[17]. Daha sonraki yıllarda ise mikofenolik asit ve sirolimus tedavileri de kullanıma girmiştir. Farklı etkinlik ve güvenlik profilleri ile uygun indüksiyon ve idame tedavi seçenekleri kullanılarak rejeksiyon oranları belirgin olarak azalmış ve 1 yıllık greft sağkalımı %90'a kadar yükselmiştir[5, 18].

Ülkemizde yapılan ilk başarılı canlıdan böbrek nakli 1975 yılında Dr. Mehmet Haberal tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılmıştır[19]. Akdeniz Üniversitesi'nde yapılan ilk böbrek nakli, 14 Nisan 1982'de Dr. Tuncer Karpuzoğlu tarafından yapılmıştır.

2.2.2. Alıcının ve Vericinin Değerlendirilmesi

Uzun dönem diyaliz ihtiyacı olmadan (preemptif) böbrek nakli yapılan hastalarda yapılan çalışmalarda, greft ve hasta sağkalımının arttığı görülmüştür[20]. Hastaların canlı vericisi varsa alıcı ve vericinin böbrek nakline uygunluk açısından değerlendirilmesi, eğer hastanın canlı vericisi yok ise de kadavradan nakil için bekleme listesine kaydedebilmek amacıyla alıcının değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca değerlendirme öncesi hastanın ve ailesinin hem böbrek naklinin faydaları hem de tıbbi ve cerrahi riskler, nakil sonrası immünsupresyon durumu, takip sıklığı, tedaviye uyumun önemi ile ilgili bilgilendirilmesi gerekmektedir[21]. Eğer canlı verici var ise onun da tüm riskler ve postop dönemde takip ile ilgili bilgilendirilmesi gerekmektedir.

İlk olarak alıcı adayının detaylı anamnezi alınmalı, fizik muayenesi yapılmalıdır. KBH etyolojisinin belirlenmesi, nakil sonrası oluşabilecek nüksü öngörmek açısından önemlidir. Rutin kan tetkikleri yapılarak nakil için kontrendike bir durum olup değerlendirilmelidir. Ayrıca hastadan istenen tetkiklerde kan grubu, hepatit serolojisi, immünolojik testlerin de bulunması ve ek komorbiditeler açısından değerlendirmeler yapılması gerekmektedir. Hastanın anamnezinde kan transfüzyonu öyküsü, gebelik durumu, organ nakli öyküsü olup olmaması sensitizasyon ve immünolojik açıdan önemlidir. İntraoperatif gelişebilecek komplikasyonlar açısından geçirilmiş cerrahi öyküsü sorgulanmalıdır. Detaylı ürolojik muayene ve değerlendirme yapılmalıdır.

Kardiyovasküler hastalıkların eşlik edip etmediği değerlendirilmelidir. Bu açıdan detaylı fizik muayene sonrası elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), efor testi gibi tetkiklerle değerlendirmeler yapılmalı, gerek görülür ise koroner anjiyografi yapılmalıdır.

Hastanın komorbid durumları nakil öncesi kontrol altına alınmalı veya mümkünse tedavi edilmelidir.

Hastada olası bir malignite durumu açısından cinsiyete ve yaşa göre gerekli tarama yöntemleri kullanılarak değerlendirilmelidir. Aktif malignite durumu nakil için kontrendikedir. Fakat remisyonda malignitesi olan hastalar, malignite türüne göre ve rekürrensiz remisyonda geçen uygun süre sonunda nakil için alıcı adayı haline gelebilir. Bu süre renal hücreli karsinom, prostat ve mesane kanserlerinde 2 yıl; kolorektal kanserler, lenfoma, meme kanseri ve invaziv serviks kanserleri için 5 yıldır. Mesane veya serviks in situ karsinomları ve melanom harici deri maligniteleri tedavi edildikten sonra beklemeden nakil olabilir.

Hasta latent tüberküloz enfeksiyonu açısından değerlendirilmeli gerekli testler yapılmalı, gerekir ise izoniazid (INH) profilaksisi verilmelidir.

Böbrek nakli sonrası canlı virüs aşılı kontrendike olduğundan kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği gibi hastalıklara karşı aşılama yapılması gerekmekte ise nakil öncesi yapılmalıdır.

Tüm değerlendirmeler sonrası eğer hastada aktif malignite, aktif enfeksiyon, ciddi ve geri dönüşümsüz böbrek dışı hastalık, geri dönüşümlü böbrek hasarı, kontrolsüz psikiyatrik hastalık, madde bağımlılığı, karaciğer sirozu (kombine

karaciğer ve böbrek nakli olmadığı sürece), beklenen yaşam süresinin 2 yıldan kısa olması gibi durumlar var ise nakil kesin kontrendikedir. Rölatif kontrendikasyonlar ise aktif hepatit, aktif peptik ülser, morbid obezite, ciddi koroner arter hastalığı ve medikal tedaviye uyumsuzluk gibi durumlardır[21].

Bu değerlendirmeleri yapmaktaki amacımız perioperatif ve postoperatif dönemde hasta ve greft sağkalımı açısından risk oluşturabilecek durumları belirleyerek bunların önüne geçmek ve başarılı bir nakil sonrası hasta ve greft sağkalımını arttırmaktır[22].

Verici adayını uygunluk açısından değerlendirilir. Kan grubu, doku uyumu ve cross-match tetkiklerine bakılarak hiperakut rejeksiyonu engellemek ve immünolojik riski belirlemek amaçlanır.

Canlı vericiler için kesin kontrendike durumlar ise, 18 yaş altında olmak, bilinçli karar vermek için gerekli olan zihinsel yeterliliğe sahip olmaması, karar verme yetisini etkileyebilecek ve tedavi edilmemiş psikiyatrik hastalıklar, DM tanısı olması, kontrolsüz HT olması, aktif enfeksiyon ve malignite durumu, vücut kitle indeksinin (VKİ) 35'in üzerinde olması, tekrarlama ihtimali yüksek böbrek taşı, aktif veya tedavisi devam eden HIV enfeksiyonu, donör olmaya zorlanmaya yönelik yüksek şüphedir[23, 24]. Ayrıca canlı vericilerin böbrek nakli sonrası mortalite ve morbiditeye neden olacak tıbbi sorunlarının olması da nakil için engel oluşturmaktadır.

Kadavra vericiler için kontrendikasyonlar, aktif hepatit veya HIV enfeksiyonu olması, aktif sepsis durumu, malignite öyküsü olması ve yapısal böbrek hasarını gösteren 24 saatlik idrarda 500 mg/gün'ün üzerinde protein atılımının olması şeklindedir[25]. HBV veya HCV taşıyıcısı olan vericilerin organları yine aynı antikorları bulunduran alıcılara verilmelidir.

2.2.3. İmmünolojik Değerlendirme

Greft rejeksiyonunun önlenmesi ve sağkalımının artmasında immünolojik değerlendirme çok büyük önem taşımaktadır. Nakil öncesi immünolojik

parametrelerin değerlendirilmesi ve risklerin belirlenerek uygun önlemlerin alınması böbrek naklinin başarısını etkilemektedir. Alıcı ve verici arasındaki doku uyumu ne kadar fazla olursa rejeksiyon ihtimali o kadar az olur ve greft sağkalım süresi uzun olur[26]. Doku uyumu olmayan veya az olan nakiller de yapılabilmektedir fakat bu nakillerden sonra daha fazla immünsupresyon uygulanması gerekmektedir.

İmmünolojik parametreler; alıcı ve verici arasındaki kan grubu ve HLA uyumu, alıcıda nakil öncesi panel reaktif antikor (PRA)'ların varlığı ve nakil sonrası gelişen donöre spesifik antikor (DSA) şeklindedir.

Nakil öncesi yapılan kan transfüzyonları, gebelikler, transplantasyon öyküsü PRA sentezinin en önemli nedenidir. Nakil öncesi alıcıda PRA düzeyini göstermek için cross-match (XM) testleri ve serolojik tetkikler yapılır. Bu antikorlar donöre karşı reaktif olup hiperakut rejeksiyona neden olabileceğinden nakil öncesi değerlendirilmesi önemlidir.

2.2.3.1.Kan Grubu Antijenleri

Nakil öncesi ilk aşamada bakılması gereken ve en önemli parametre alıcı ve verici arasındaki ABO kan grubunun uygun olmasıdır. ABO kan grubu antijenleri eritrosit başta olmak üzere trombosit, lenfosit ve damar endotel hücrelerinde de bulunmaktadır. Bu nedenle böbrek naklinde önemli rol oynar. Rh faktörü damar endotelinde eksprese edilmediği için böbrek naklinde Rh faktör uyumuna bakılmamaktadır[27]. ABO kan grubu uyumsuz nakillerde A ve/veya B grubu antikorlar, tromboz ve hiperakut rejeksiyona neden olmaktadır. Bazı merkezlerde ABO uyumsuz nakiller plazmaferez ve çeşitli immünsupresif tedaviler ile yapılsa da sınırlı sayıdadır ve henüz rutin bir uygulama bulunmamaktadır. Bu nakillerde yoğun immünsupresif tedaviye bağlı viral enfeksiyona yatkınlık ve plazmaferez işlemi nedeniyle cerrahi komplikasyon ve perioperatif kanama riskinde artış da göz önünde bulundurulmalıdır[28].

2.2.3.2. Doku Grubu Antijenleri

1936 yılında farelerde yapılan çalışmalar sonucu doku uyumundan sorumlu gen kompleksinden ilk defa bahsedilmiştir. Daha sonra farelerde yapılan deri nakillerinde genetik olarak birbirinden farklı olanların rejeksiyon ile sonuçlandığı, ancak genetik olarak benzer farelerde yapılan nakillerin başarılı olduğu görülmüştür. Bu farelerin genomları incelendiğinde rejeksiyonun dev bir gen kompleksi olan Majör Doku Uyum Kompleksinden (MHC) kaynaklandığı keşfedilmiştir. İmmün yanıtta önemi ise bu keşiften yaklaşık 20 yıl sonra anlaşılmıştır. MHC gen kompleksi insanlarda 6. kromozomun kısa kolunda sentromere yakın bölgede lokalizedir. Organizmanın kendisine ait olmayan peptidleri tanıması ve T hücrelerine sunulmasında rol oynarlar. Bu MHC molekülleri insanda İnsan Lökosit Antijenleri (Human Leukocyte Antigen-HLA) olarak adlandırılmaktadır.

HLA genleri Mendel kalıtımına uygun olarak aktarılmaktadır. Bu nedenle hasta için HLA uyumu açısından akraba verici adayı bulma şansı akraba olmayanlara göre daha fazladır. 2021 yılı itibarıyla insanda 30.862 farklı HLA aleli olduğu bildirilmiştir. Bu sayı yeni HLA alellerinin keşfedilmesi ile artmaktadır.

MHC antijenleri 3 ana lokustan oluşur. Bunlar yerleştikleri hücre tipi, kodladıkları proteinler ve immün fonksiyonlarına göre MHC Sınıf I, Sınıf II ve Sınıf III şeklinde adlandırılır. MHC Sınıf-I moleküllerinin yapısından dolayı, CD-8 T hücreleri (sitotoksik T hücreleri) yalnızca onların sunduğu peptidlere immün yanıt verebilmektedir[29]. MHC Sınıf I'de başlıca HLA –A, -B ve –C kodlanır. Bu antijenler tüm çekirdekli hücrelerde bulunur ve antijen sunumundan sorumludur. Sitotoksik T hücrelerinin virüs ile enfekte hücreleri öldürebilme yeteneği MHC Sınıf I moleküllerinin miktarıyla ilişkilidir[29, 30]. MHC Sınıf II'de başlıca HLA –DR, -DQ ve –DP kodlanır ve bu moleküller antijen sunumunda görevli molekülleri kodlar[30, 31]. MHC Sınıf II moleküller başlıca B lenfositlerin yüzeyinde ve makrofaj, dendritik hücreler gibi profesyonel antijen sunucu hücrelerde bulunur. CD4 yardımcı T lenfositler (Th) MHC Sınıf II

molekülleri ile sunulan antijenleri tanır ve immün yanıt oluşturur. MHC Sınıf III bölgesinde HLA molekülleri kodlanmamaktadır.

Alıcı ve vericinin HLA tiplerindeki benzerlik arttıkça greftin sağ kalım ihtimali de artmaktadır[32]. HLA uyumu, immünsüpresif tedavinin daha düşük dozda verilerek yan etkilerinin azalması, greft sağ kalımında uzama olması ve rejeksiyon olması durumunda duyarlılığın daha az olması açısından önemlidir. HLA uyumsuzluğu ise greft rejeksiyonunun başlıca sebeplerindendir.

2 adet HLA-A antijeni, 2 adet HLA-B antijeni ve 2 adet HLA-DR antijeni olmak üzere toplam 6 antijen değerlendirilmektedir. HLA antijenlerinden her biri böbrek nakli açısından farklı öneme sahiptir. Örneğin yapılan bir çalışmada HLA-A antijeninin daha az immünojenitesi olduğu görülmüştür[33]. Bazı çalışmalarda ise HLA-A ve -B uyumundan bağımsız olarak HLA-DR uyumlu ve uyumsuz grup karşılaştırılmış ve nakil sonrası ilk 180 günde yapılan biyopsi ile gösterilmiş akut rejeksiyon oranı HLA-DR uyumlu olan grupta daha düşük saptanmıştır[34]. HLA-DR uyumu, HLA-A ve -B ye göre daha önemlidir.

2.2.3.3. Panel Reaktif Antikor (PRA)

HLA antijenlerine karşı duyarlılaşma (sensitizasyon) sonucunda anti-HLA antikorları oluşur. Böbrek nakli alıcısında bu antikorların varlığı panel reaktif antikor (PRA) olarak da adlandırılır. Bu antikorların oluşumundaki risk faktörleri arasında kan transfüzyonları, gebelik, daha önceden yapılmış nakil öyküsü sayılabilir. Daha önceden HLA antijenlerine maruz kalınmasından dolayı bu antikorlar oluşur. Kadın cinsiyette daha yüksek PRA düzeyleri görülmüştür. Bunun parite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[35]. PRA testi; donör havuzundaki HLA antijenlerine karşı alıcının antikor geliştirip geliştirmediğinin ve geliştirmiş ise hangi HLA sınıfına karşı ne oranda olduğunun belirlenmesi amacıyla yapılır. Nakil öncesi immünolojik riskin belirlenmesi açısından oldukça önemli bir testtir. Birçok çalışmaya göre alıcıda nakil öncesi PRA düzeyinin yüksek olması greft kaybı riskini arttırmaktadır[36]. %80'in üzerinde olması yüksek sensitizasyon olarak kabul edilir. Bu böbrek naklinin başarısının önündeki önemli bir engeldir.

2.2.3.4. Donör Spesifik Antikorlar (DSA)

Donör spesifik antikorlar (DSA) alıcının serumunda potansiyel donörün antijenlerine karşı anti-HLA antikorlarının oluşumunu gösterir. Antikor aracılı hiperakut rejeksiyonu öngörmek ve önlemek amacıyla nakil öncesinde DSA'nın saptanması önemlidir. De novo DSA oluşumundaki risk faktörleri arasında yetersiz immünsupresif tedavi, tedaviye uyumsuzluk, HLA uyumsuzlukları, viral enfeksiyon, nefrit ve iskemi gibi durumlar sayılabilir. De novo DSA varlığı antikor aracılı rejeksiyon ve düşük greft sağ kalım oranı ile ilişkilidir[37].

2.2.3.5. Cross-Match Testleri

Cross-match testleri DSA düzeyini belirlemek için kullanılır. Amaç alıcının serumu ile vericinin lenfositleri arasında reaksiyon oluşumunu gözlemlemektir. En temel immünolojik testtir ve nakil başarısını arttırmada çok önemlidir. Pozitiflik durumuna göre desensitizasyon sağlamak için intravenöz immünglobulin (IVIG), plazmaferez, rituksimab, splenektomi gibi yöntemler kullanılabilir[38].

Cross-match testleri 2 farklı yöntemle yapılmaktadır. Bunlar kompleman bağımlı sitotoksite (CDC) ve akım sitometri cross-match (FCXM) yöntemleridir. 1969 yılında yayınlanan bir makalede, CDC cross-match pozitif saptanan hastalarda daha yüksek oranda hiperakut rejeksiyon ve greft fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir[39].

2.2.4. Böbrek Naklinde İmmünsupresif Tedavi

Böbrek nakli sonrasında hastalarda greft rejeksiyonu oluşumunu önlemek amacı ile immünsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Burada amaç lenfosit sayısının azaltılması, lenfosit aktivasyon ve yanıt yollarının inhibe edilerek grefte karşı immün yanıtın baskılanmasıdır[40]. İmmünsupresif ilaçların terapötik etkisi

rejeksiyonu baskılamasıdır fakat immün yetmezliğin istenmeyen sonucu olarak enfeksiyona yatkınlık, malignite ve diğer dokularda toksisite görülebilmektedir.

İmmüsupresif tedavi; nakil sırasında ve hemen sonrasında verilen yoğun indüksiyon tedavisi ve daha sonra başlanıp ömür boyu devam edilmesi gereken idame tedavi olarak ikiye ayrılır.

2.2.4.1. İndüksiyon Tedavisi

Nakil sırasında ve hemen sonrasında verilen yoğun immüsupresif tedaviler olup akut rejeksiyonu önlemek ve greft sağkalımını arttırmak amaçlanır. Lenfosit sayısını azaltanlar ve azaltmayanlar şeklinde gruplandırılabilir. Lenfosit sayısını azaltanlar ise elde ediliş şekline göre monoklonal veya poliklonal olarak gruplandırılır.

- Anti-lenfosit antikorlar:
 - Monoklonal antikorlar: Alemtuzumab, Muromonab-CD3 (OKT3)
 - Poliklonal antikorlar: Antitimosit globülin (ATG)
- IL-2 reseptör antagonistleri: Basiliximab, daklizumab

Nakil öncesi dönemde yüksek immünolojik riski gösteren PRA pozitifliği var ise lenfosit sayısını azaltan ajanlar tercih edilir. Düşük immünolojik riskli PRA negatif hastalarda ise birinci basamak indüksiyon tedavisinde IL-2 reseptör antagonistleri önerilir[4, 41].

Farklı bir solid organ nakli yapılmış böbrek nakli alıcısı, uzun süreli idame immüsupresif tedavi altındadır ve lenfosit sayısının azalması ile enfeksiyon riski artacağından indüksiyon tedavisi uygulanmaz[42].

Cerrahi sırasında hipotansif, lökopenik ve/veya trombositopenik olan ve ATG'yi tolere edemeyen hastalarda, basiliximab alternatif bir seçenektir.

İndüksiyon tedavisi için kılavuzlarda kesin bir öneri yoktur, klinik uygulama dünya çapında farklılık gösterebilmektedir. Tedavi tercihi merkeze özgüdür. Bazı ülkelerde düşük riskli hastalarda indüksiyon tedavisi rutin olarak

uygulanmamaktadır. Ülkemizde indüksiyon tedavisinde ATG ve basiliksimab tedavileri kullanılmaktadır.

İmmünolojik olarak düşük riskli hastalarda indüksiyon tedavisinde birinci basamakta basiliksimab önerilse de ATG tedavisi de kullanılabilir. Bazı merkezlerde rejeksiyon oranlarının daha düşük olduğu verilere dayanarak ATG tercih edilmekte iken bazı merkezlerde ise benzer rejeksiyon oranlarını gösteren, hasta ve greft sağkalımını gösteren verilere dayanarak basiliksimab tercih edilmektedir.

ATG, insan T hücrelerinin yüzey antijenlerini hedef alarak T hücre aktivasyonunu ve çoğalmasını önleyen poliklonal antikordur[7, 43]. Tavşandan hazırlanan timoglobulin veya at serumundan hazırlanan atgam olarak 2 çeşidi vardır. Anafilaksi riski vardır ve premedikasyon uygulanmalıdır. Dozuna ve süresine bağlı olarak enfeksiyon ve malignite riskinde artış olmakla beraber kemik iliği supresyonu yapabilmekte, ciddi lökopeni ve trombositopeniye neden olabilmektedir[44]. Rejeksiyon atağında tedavide de kullanılmaktadır.

ATG tedavisi için hedeflenen kümülatif doz, hastanın rejeksiyon riskine bağlı olarak değişmektedir. Rejeksiyon riski daha yüksek olan hastalarda daha yüksek dozlarda kullanılır ve kümülatif doz 5-6 mg/kg'dır. Rejeksiyon riski düşük olan hastalarda ise kümülatif doz 3 mg/kg'dır. Başlangıç dozunda, ATG 1-2 mg/kg intravenöz (IV) olarak metilprednizolon (7 mg/kg) ile birlikte kombine olarak intraoperatif uygulanır. Hedeflenen kümülatif doza bağlı olarak, postop 1-2 gün boyunca günde 1-2 mg/kg şeklinde uygulanabilir. Lökopeni ($WBC < 2000/\mu L$) veya trombositopeni ($PLT < 75.000/\mu L$) gelişir ise ATG dozu atlanır. Tedavi süresi protokole göre 1 ile 10 gün arasında değişebilir veya 3-5 gün boyunca 1,5 mg/kg şeklinde de verilebilir[45].

Basiliksimab, sadece T hücrelerinin yüzeylerinde bulunan IL-2a reseptörüne bağlanmak için IL-2 ile rekabet eden, anti-CD25 monoklonal antikordur[6, 7]. Sonuç olarak bu reseptör sinyali bloke edilir ve T hücrelerinin çoğalması ve aktivasyonu engellenir. B hücreleri üzerinde etkisi yoktur ve bu nedenle artmış PRA seviyesi olan yani yüksek immünolojik riskli hastalar için uygun değildir. Kemik iliği supresyonu yapmaz, ciddi yan etkisi yoktur ve iyi

tolere edilir[44]. Basiliximab indüksiyonu ile plasebonun karşılaştırıldığı çalışmalarda allograft reddi, allograft kaybı ve alıcı ölümü açısından oranların önemli ölçüde azaldığı görülmüştür.

Basiliximab tedavisi, intraoperatif 20 mg ve postoperatif 4. günde 20 mg şeklinde IV metilprednizolon (7 mg/kg) ile kombine olarak uygulanır[45, 46].

2.2.4.2. İdame Tedavi

Rejeksiyonun önlenmesi ve greft kalıcılığının sağlanması amacıyla verilen uzun süreli immünsupresif tedavi idame tedavi olarak adlandırılır. Bu amaçla kullanılan ajanlar:

- Kortikosteroidler
- Kalsinörin inhibitörleri: Takrolimus (Tac), Siklosporin-A (CsA)
- Antiproliferatif ajanlar: Mikofenolat mofetil (MMF), Azatioprin (AZA)
- Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri: Sirolimus (SRL), Everolimus (EVER)

Geleneksel idame tedavi protokolleri, etki mekanizmasına göre farklılık gösteren immünsupresif ajanların kombinasyonundan oluşur. Bu şekilde etkin immünsupresyon elde edilmeye çalışılırken her ajan sınıfı ile ilgili toksisite ve morbiditeyi azaltmak amaçlanır. En sık steroid, kalsinörin inhibitörü ve antiproliferatif ajan içeren kombinasyonlar tercih edilir[4]. KDIGO çalışma grubu tarafından da ön planda takrolimus ve MMF'in kullanılması önerilmektedir[4]. Kalsinörin inhibitörlerine toksisite gelişmesi, nakil sonrası malignite gelişimi veya tedaviye uyumsuzluk gibi durumlarda bu ajanlar yerine alternatif olarak mTOR inhibitörleri veya belatecept isimli ajan da kullanılabilir[44, 47]. Belatecept, antijen sunan hücrelerdeki CD80 ve CD86 kostimülasyon moloküllerine bağlanarak T hücrelerinin apoptozisine neden olan monoklonal antikordur. Hastalar immünsupresif ilaçların yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve toksisite açısından yakın takip edilmelidir.

a)Kortikosteroidler: İndüksiyon, idame ve rejeksiyon tedavisinden önemli rol oynamaktadır. İdame tedavide düşük dozda sürekli olarak kullanılır. Esas etkisi monosit ve makrofajlardan IL-1 ve IL-6 salınmasını inhibe etmektir. Grefte karşı gelişen immün aktivasyonu engellemenin yanı sıra KBH etkeni primer patolojilerin nüksünü engellemede rol alır. Transplantasyondan birkaç ay sonra kortikosteroidlerin kesilmesinin yüksek akut rejeksiyon riski ile ilişkili olduğu görülmüştür[48].

b)Kalsinörin İnhibitörleri (Takrolimus ve Siklosporin): Kalsinörini seçici olarak inhibe ederek T hücrelerinde IL-2 ve diğer bazı sitokinlerin transkripsiyonunu bozar ve T hücre proliferasyonu üzerinde etki gösterirler. Siklosporinin 1980'lerin başında klinik uygulamaya girmesi ile bir yıllık sağkalım oranları yaklaşık olarak %60'tan %85'e çıkmıştır[49]. Buna rağmen transplantasyonun birinci ayındaki akut rejeksiyon insidansı, CsA bazlı tedavi altında bile nispeten yüksek kalmıştır. 1990'larda takrolimus gibi daha yeni ajanların uygulamaya girmesi ile akut rejeksiyon insidansında bir azalma olmuştur[50]. Siklosporinin ilacın konsantrasyon ilişkili yan etkileri arasında nefrotoksisite, hipertansiyon, hiperlipidemi, dişeti hiperplazisi, hirsutizm ve tremor bulunur. Ayrıca hemolitik üremik sendromu (HÜS), nakil sonrası yeni başlangıçlı diyabeti (NODAT) indükleyebilir. Takrolimus ile de siklosporine benzer şekilde nefrotoksisite ve HÜS görülebilir. Hiperlipidemi ve hipertansiyona neden olma olasılığı daha düşüktür, fakat NODAT indükleme olasılığı daha yüksektir[40]. Takrolimus hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği için daha çok tercih edilmektedir. Siklosporinden farklı olarak mikofenolat düzeylerinin düşürmez.

Kalsiyum kanal blokerleri, antifungal ajanlar, antibiyotikler ve greyfurt suyu takrolimus ve siklosporinin kandaki seviyesini arttırmırlar. Barbitürat, fenitoin ve karbamazepin gibi antikonvülzanlar ve izoniazid (INH), rifampin gibi antitüberküloz ilaçları ise hepatik metabolizmayı indükleyerek kandaki takrolimus ve siklosporin düzeyini azaltırlar[47].

c)Antiproliferatif İlaçlar (Mikofenolat Mofetil ve Azatioprin): Nükleik asitlerin sentezine müdahale ederek hem T hem de B lenfositlerinin proliferasyonunu inhibe ederler[47]. Mikofenolik asit (MPA), de novo pürin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan inozin monofosfat dehidrogenazın (İMPDH) geri dönüşümlü inhibitörüdür[51]. MPA'nın ön-ilaç olan ester formu mikofenolat mofetil (MMF), enterik kaplı formu ise Mikofenolat Sodyum'dur (MPS). Azatioprin İMPDH enzimini baskılar. Doz bağımlı olarak karaciğer toksisitesi ve kemik iliği supresyonu yapabilir. Ksantin oksidaz enzimi ile metabolize olur. Allopurinol ve febüksostat ksantin oksidaz aktivitesini inhibe ettiği için birlikte kullanılırsa ciddi lökopeni yapabilir, beraber kullanımından kaçınılmalıdır[47].

Günümüzde MMF, akut reddi önlemedeki üstün yeteneği ve daha iyi yan etki profili nedeniyle azatioprine göre tercih edilmektedir[52]. MMF ve kalsinörün inhibitörlerinin kombine kullanıldığı protokoller ile hasta ve greft sağkalım oranları artmış, rejeksiyon oranları azalmıştır. MMF, diğer birçok ajanla kombine kullanımında etkin olması, kullanımının basit olması ve toksisitesinin daha az olması nedeniyle büyük ölçüde AZA'nın yerini almıştır. Başlıca toksik etkileri gastrointestinal ve hematolojiktir. İnatçı diyare, anemi ve lökopeni yapabilir. Sitomegalovirüs (CMV) hastalığını arttırabilir[40]. MMF teratojeniktir ve gebelikte kullanımı kontrendikedir. Bu nedenle gebelik durumunda AZA tercih edilir[53].

d)mTOR İnhibitörleri (Sirolimus, Everolimus): IL-2 ve diğer sitokin reseptörlerinin hücre döngüsünü aktive etme yanıtını önler. Sirolimus, FK bağlayıcı proteine bağlanır. Daha sonra bu kompleks mTOR proteinine bağlanarak mTOR aktivasyonunu engeller. Bu şekilde T hücre çoğalmasını durdurur. Everolimus, sirolimusun metabolitidir ve T lenfositlerin aktivitesini bloke eder. Kalsinörün inhibitörlerine toksisite gelişmesi, nakil sonrası malignite gelişimi veya tedaviye uyumsuzluk gibi mTOR inhibitörleri kullanılabilir[44, 47].

2.2.5. Böbrek Nakli Sonrası Görülen Komplikasyonlar

Böbrek nakli sonrası gelişen komplikasyonlar nakil sonrası ilk 3 ayda olursa erken dönem, daha sonra olursa geç dönem komplikasyon olarak adlandırılır[5]. Cerrahi komplikasyonlar, enfeksiyonlar, akut ve kronik rejeksiyon, hematolojik ve kardiyovasküler sorunlar, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, osteoporoz görülebilecek komplikasyonlar arasında sayılabilir.

Erken dönem cerrahi komplikasyonlar arasında postoperatif kanama, hematom, renal arter stenozu, renal ven trombozu, üriner obstrüksiyon, idrar kaçağı, lenfösel, hematüri sayılabilir[54]. Transplantasyon sonrası idrar çıkışında azalma veya idrar çıkışının olmaması, serum kreatinin düzeylerinde artma, vital bulgularda bozulma gibi durumlarda erken dönem cerrahi komplikasyonlar açısından değerlendirilmeli, gerekli görüntüleme ve tetkikler yapılmalı, greft kaybı önlenmesi için gerekli cerrahi girişimler uygulanmalıdır.

Erken dönem medikal komplikasyonlar arasında ise hiperakut rejeksiyon, primer nonfonksiyone böbrek, gecikmiş greft fonksiyonu (GGF), akut greft disfonksiyonu, akut rejeksiyonlar, asid-baz ve sıvı-elektrolit bozuklukları, enfeksiyonlar ve glomerüler hastalık nüksü sayılabilir[55].

2.2.6. Böbrek Nakli Sonrası Görülen Böbrek Fonksiyon Bozuklukları

Nakil sonrasında idrar çıkışının iyi olması ve serum kreatinin değerinin hızla düşmesi optimal greft fonksiyonu olduğunu göstermektedir[56].

Nakilden sonra greftin hiç çalışmaması primer nonfonksiyone böbrek olarak tanımlanır. Nadir görülen bir komplikasyondur. Tanısı nakil sonrası renal arter ve venin açık olmasına ve immünsupresyonun sağlanmasına rağmen böbreğin hiç çalışmaması, idrar çıkarmaması ve patolojisinde rejeksiyon bulgusu olmamasına rağmen geri dönüşsüz hasar görülmesi ile koyulur. Kadavra vericili nakillerde soğuk iskemi süresinin uzaması durumunda, aterosklerotik damar hastalığı olanlarda, marjinal böbrek kullanımında ve sensitize hastalarda görülebilir. Böbreğin çıkarılması gereken bir durumdur.

Nakil sonrası böbrek fonksiyon bozukluklarının nedenleri arasında gecikmiş greft fonksiyonu (GGF) ve renal allogreft rejeksiyonu (hiperakut, akut ve kronik rejeksiyon) durumları da görülebilir. Ayrıca primer hastalık rekürrensi, akut tübüler nekroz, kalsinörin inhibitörü toksisitesi, üriner ve vasküler komplikasyonlar da greft fonksiyonunda bozukluğa yol açabilir.

GGF, nakilden sonraki ilk hafta içinde hastanın diyaliz ihtiyacının gelişmesi olarak tanımlanmaktadır[55, 57]. Nefrotoksisite, marjinal böbrek kullanımı, iskemi reperfüzyon hasarı, hipovolemi GGF nedenleri arasında sayılabilir. Bu hastalarda yapılan böbrek biyopsi patolojisinde durumu açıklayacak rejeksiyon bulgusu olmaması ile tanı netleşir[58]. Soğuk iskemi süresi uzun olan kadavra vericili nakillerde, böbreğin fonksiyone olması 1 aya kadar uzayabilir; fakat 1-2 hafta içinde böbrekte hiçbir fonksiyon görülmezse biyopsi yapılması ve tanının netleştirilerek tedavinin düzenlenmesi gerekir. GGF tanısı konulur ise böbrek tam olarak çalışmaya kadar immünsupresyona devam edilmesi önerilmektedir. Ülkemizde 2019 yılında yapılan kadaverik nakillerde GGF oranı %10,4 iken canlı vericili nakillerde %3'tür[59]. GGF, greft kaybı ve akut rejeksiyon riskini arttırmaktadır. Kadavra donör, uzamış sıcak ve soğuk iskemi, ileri donör yaşı, donör serum kreatinin yüksekliği ve kardiyak ölüm sonrası donörden yapılan nakiller GGF için risk faktörüdür. Ayrıca alıcının erkek cinsiyette olması, obezite, diyabet, alıcı ve verici arasındaki VKİ uyumsuzluğu, PRA pozitifliği, HLA uyumsuzluğu, nakil öncesi diyaliz süresinin uzunluğu ve daha önce nakil öyküsü olması da risk faktörleri arasında sayılabilir[60, 61].

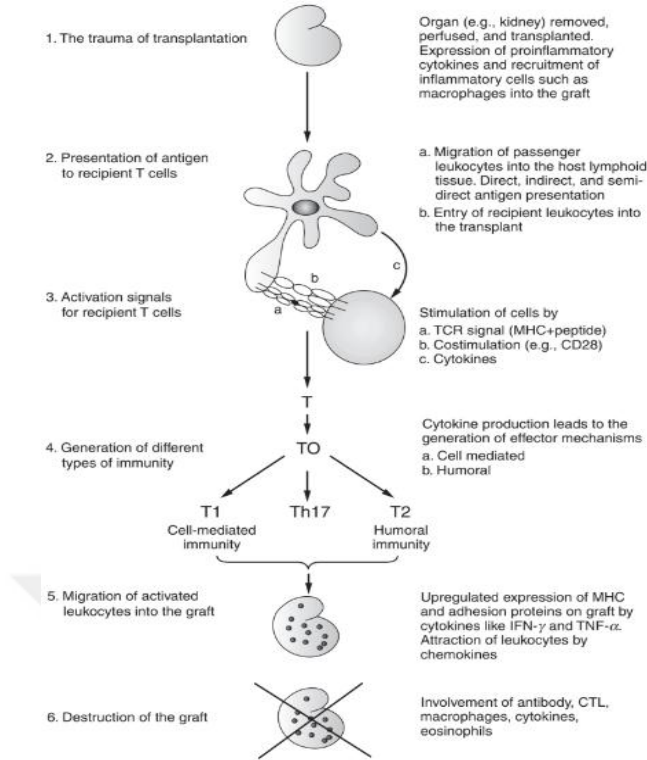
2.2.7. Renal Allogreft Rejeksiyonu

Nakil sonrası alıcının genetik olarak farklı olan grefte karşı verdiği immün yanıt nedeniyle oluşan ve greft kaybına yol açabilen patolojik duruma rejeksiyon adı verilir. Alıcı ve donör arasındaki kan grubu uyumu, HLA uyumu ve alıcıdaki anti-HLA antikorlarının varlığının greftin uzun süreli sağ kalımını etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bunlarla birlikte kadavra donörden yapılan nakillerin canlı donörden yapılanlara göre, daha genç alıcıların yaşlı ileri yaş

alıcılara göre, siyah ırk alıcıların beyaz ırka göre rejeksiyon riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Donör yaşı, uzun iskemi süresi, GGF, yetersiz immünsupresif tedavi veya tedaviye uyumsuzluk gibi faktörler de rejeksiyon riskini arttırmaktadır[62].

Bilinen en güçlü immün yanıtlardan biri, başka bir bireyin hücreleri üzerinde bulunun HLA antijenlerine karşı oluşan cevaptır. Greft hücrelerinde sentezlenen HLA antijenleri greft rejeksiyonunu uyaran başlıca antijenlerdir. Diğer polimorfik proteinler de bu mekanizmada rol oynayabilmektedir.

Greft organın donörden çıkarılması, saklanması, solüsyon ile perfüzyonu ve bu süreçlerin uzaması (iskemi süreleri) greftin revaskülarizasyon sonrası reperfüzyon hasarına karşı duyarlı hale gelmesine etki eder. Hücre zarında ve hücre içi iyonlarda, adenosin nükleotidleri, ürik asit ve reaktif oksijen radikalleri konsantrasyonlarında değişiklikler oluşur ve bu durum sitopatik etki yaratır. Nakil sonrası inflamasyonları aktive eder ve sitokin oluşumuna neden olur(Şekil 2.4.). Hücre membran hasarı ve diğer stres yanıtları, kompleman sistemi ve koagülasyon kaskadının aktivasyonuna neden olur ve Toll like reseptörlere (TLR) bağlanan ısı şok proteini gibi mediatörlerin üretimine neden olur. Hücre yüzey moleküllerinin (P-selektin ve integrinler gibi) yeniden düzenlenmesi ve sitokin ve kemokin kaskadlarında amplifikasyon ve modifikasyon görülür. Tüm bu değişiklikler, adaptif bağışıklık için kaçınılmaz sonuçlarla birlikte greft dokuya monosit, lenfosit ve dentritik hücre göçünü teşvik eder[63].

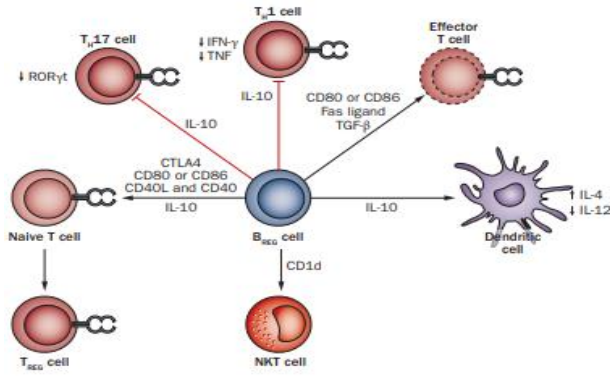


CTL (sitotoksik T lenfosit); IFN (interferon); MHC (majör histokompabilite kompleksi); TCR (T hücresi reseptörü); TNF (tümör nekroz faktör)

Şekil 2.4. Böbrek nakli sonrası immün yanıtın evrimi

Bu aşamadan sonra, T hücrelerinin grefti direkt ve indirekt yollarla tanıması ile immün yanıt başlamış olur. Direkt yolak, T hücrelerinin greft doku üzerindeki MHC moleküllerini kendisi tanıması veya donöre ait antijen sunucu hücreler (APC) yardımıyla tanımasıdır[64]. İndirekt yolak ise greft antijenlerinin alıcı APC'leri yardımıyla T hücrelere sunulmasıdır[65]. T hücrelerinin ve APC'lerin uyarılması ile hücrel ve humoral, kompleman aktivasyonu, hücrel sitotoksikite gibi immün yanıtlar ile greft hasarı ortaya çıkar.

Bu aşamada, antikor sentez özellikleri ve antijen sunucu özelliklerinin yanında B hücrelerinin sitokin üretimi ve özel yüzey proteinleri ekspresyonu immün yanıtı farklı bir yönden etkiler. B hücreleri tarafından üretilen IL-10, efektör T hücrelerinin T regülatuar (Treg) hücrelerine dönüşümünü indükleyebilir, Th1 ve Th17 farklılaşmasını önleyebilir, dendritik hücrelerin sitokin üretimini değiştirebilir(Şekil 2.5.)[66].



Şekil 2.5. B hücresinin IL-10 aracılığıyla T hücreleri ve dendritik hücreler ile etkileşimi

Rejeksiyonlar, patofizyolojik mekanizmalarına göre hücresel rejeksiyon (T hücre aracılı) ve humoral (antikor aracılı) rejeksiyon (B hücre aracılı) olarak iki gruba ayrılır. Süreç açısından ise hiperakut, akut ve kronik rejeksiyon olarak sınıflandırılır.

Subklinik rejeksiyon ise, herhangi bir yakınma veya laboratuvar bozukluğu olmamasına rağmen düzenli aralıklarla yapılan protokol biyopsilerinde akut rejeksiyon bulguları görülmesine verilen addır. Literatürde hücresel veya antikor aracılı olması farketmeksizin saptandığı zaman tedavi edilmiştir. Daha güçlü immünsupresifler ile günümüzde sıklığı azalmıştır.

2.2.7.1. Hiperakut Rejeksiyon

Böbrek nakli sırasında, böbreğin perfüzyonu sağlandıktan sonra dakikalar içinde gelişen rejeksiyon türüdür. ABO kan grubu uyumsuz nakillerde veya lenfosit cross-match pozitifliği durumlarında, alıcıda daha önceden vericinin antijenlerine karşı gelişmiş sitotoksik antikorların sebep olduğu immünolojik bir cevaptır. Anti-A ve Anti-B antikorları, anti-HLA antikorları ve anti-endotelial antikorlar nedeniyle oluşur. Bu antikorlar böbreğin perfüzyonunu takiben damar endoteline bağlanarak kompleman sistemini aktiveleştirir, mikrovasküler tromboza, iskemi ve nekroza neden olur. Böbreğin nekroza bağlı siyanoze olması ve morarması şeklinde görülür. Geri dönüşümsüz bir rejeksiyon türü olup greft

nefrektomi yapılması gerekmektedir. Nakil öncesi alıcının immünolojik değerlendirmesi sayesinde nadir olarak görülmektedir[5, 55].

2.2.7.2. Akut Rejeksiyon

Akut rejeksiyon, yeterli ilaç seçeneğinin olmadığı 1960'lı yıllarda %50'nin üzerinde görülmekte iken immünoloji ve immünsupresif ilaçlardaki tüm gelişmeler ile günümüzde %15'in altına düşmüştür. Buna rağmen hala önemli bir sorun olarak değerlendirilmektedir. Nakilden sonraki ilk 6 ay içinde herhangi bir zamanda ortaya çıkabilen, alıcının immün sisteminin grefte karşı immün yanıt geliştirmesi ve hasar vermesi durumudur. İdrar miktarında azalma görülen ve serum kreatinin değerlerinde artış görülen hastalarda akut greft disfonksiyonuna neden olacak diğer sebepler değerlendirilmeli, bu nedenler ekarte edildikten sonra klinik olarak rejeksiyondan şüphelenilmelidir. Kesin tanı için böbrek biyopsisi altın standarttır. Erken tanı ve hızlı tedavi ile kalıcı hasarı önlemek oldukça önemlidir. T lenfositlerin aktif rol oynadığı akut rejeksiyon türüne akut hücresel rejeksiyon; nakil öncesi mevcut olan veya nakil sonrası gelişen donör spesifik antikorların (DSA) aktif rol oynadığı akut rejeksiyon türüne ise akut humoral rejeksiyon adı verilir[4, 55].

2.2.7.2.1. Akut Hücresel Rejeksiyon

Alıcının T lenfositlerinin greftteki MHC antijenleri ile karşılaşması sonucunda gelişen reaksiyondur. Hem CD4 hem CD8 hücreleri rol oynar. CD8 hücreleri HLA class I antijenlerini tanır ve matür sitotoksik T hücrelerine dönüşerek sitotoksik etki başlatır. CD4 hücreleri ise HLA class II antijenlerini tanır, TH1 ve TH2 ye dönüşerek IL2-4-5-10, TNFalfa ve interferon üretimini başlatır. İnflamatuar sitokinler epitel hücrelerini aktive eder ve bunun sonucunda T hücreler, natural killer (NK hücreler) ve monositler grefte infiltre olmaya başlar. Bu infiltrasyon sonucunda interstisyel inflamasyon, tübülit ve vaskülit tabloları oluşur. Lenfosit ve monositlerin şişmiş olan arter endotelinin altına infiltre

olmasıyla arterit-vaskülit oluşur ve buna akut hücre aracılı vasküler rejeksiyon adı verilir. Alemtuzumab ile indüksiyon yapılmış olan hastalarda akut rejeksiyonda ön planda monositler rol oynar ve bu hastalarda steroidde yanıt genel olarak azdır[67].

En sık nakil sonrası ilk haftalar içinde gelişir ve 6. aydan sonra sıklığı azalır. Nakil sonrası rejeksiyon atağının yaşanması immünsupresif tedavinin yetersiz kaldığının veya tedavi uyumsuzluğunun bir göstergesidir. Bu nedenle idame tedavi protokolünün gözden geçirilmesi gerekmektedir[4].

Akut hücrel rejeksiyon genellikle asemptomatiktir ve çoğunlukla serum kreatinin artışı ile şüphelenilir.

Tedavide ilk yaklaşım yüksek dozda IV metilprednizolon'dur (pulse steroid). 3-5 gün süreyle 250-1000 mg/gün verilir. Bu tedaviye genellikle yanıt olur ve tedavi bitiminden 2-4 gün sonra serum kreatinin seviyelerinin bazal düzeyine dönmesi beklenir. Eğer kreatinin seviyesi bazaline dönmez ise steroidde dirençli akut hücrel rejeksiyon düşünülmeli ve bir sonraki tedavi basamağına geçilmelidir. Bu aşamada ATG tedavisi önerilir[44, 67, 68]. ATG tedavisinin 1,5 mg/kg/gün dozunda 7-14 gün santral kateterden verilmesi önerilir.

2.2.7.2.2. Akut Humoral Rejeksiyon

Alıcıdaki anti-HLA ve daha önceden var olan veya nakil sonrası oluşan de novo DSA'ların sebep olduğu antikor aracılı sitotoksik bir immün yanıttır. Çoğunlukla nakilden günler sonra olmakla birlikte herhangi bir zamanda da oluşabilen greft disfonksiyonu ile karakterizedir[69]. Tüm böbrek nakillerinin %5-7'sinde görülür. Desensitize edilmiş DSA pozitif hastalarda daha yaygındır ve insidansı %20-40 arasındadır[70-72].

Biyopside ciddi endotelial hasara bağlı endotelial hücre şişmesi, glomerül ve peritübüler kapillerlerde nötrofil veya mononükleer hücre infiltrasyonu, interstisyel ödem, hemoraji ve fibrin trombüsleri görülmektedir[73]. Geç dönemde ise tromboz ve doku nekrozu gelişir. C4d boyanmasının geliştirilmesi ve

antikorların saptanması ile tanı koymak kolaylaşmıştır. Histopatolojik bulgular ve kanda DSA pozitifliğinin olması ile tanı konulmaktadır.

Tedavide kortikosteroid etkisizdir; plazmaferez, yüksek doz IV immünglobülin (IVIG), ritüksimab (anti CD20) ve ATG kullanılabilir[4]. Plazmaferez ile mevcut antikorların uzaklaştırılması amaçlanırken IVIG ile yeni antikor yapımının engellenmesi sağlanır. Ritüksimab, B lenfositlere karşı monoklonal antikorlardır[74]. Dirençli olgularda ise kompleman inhibitörü Eculizumab (anti-C5 monoklonal antikor) veya antikor üreten plazma hücrelerine karşı Bortezomib kullanılabilir[75, 76]. Tedavi genelde ortalama 7 gün plazmaferez ile birlikte toplam 0,4-2 gram/kg IVIG uygulamasının yanında ritüksimab (375 mg/m²) veya bortezomib (1,3-1,5 mg/m²) ilaçlarından birisi kombine edilmesi şeklinde uygulanır[55].

2.2.7.2.3. Miks Akut Rejeksiyon

Akut hücresel rejeksiyon ve akut humoral rejeksiyon bulgularının bir greftte aynı anda bulunmasına miks akut rejeksiyon denmektedir.

2.2.7.3. Kronik Rejeksiyon

Transplantasyondan aylar veya yıllar sonra gelişebilen, immünolojik mekanizmalarla oluşan rejeksiyon türüdür. Kronik rejeksiyon durumunda greftte yapısal ve fonksiyonel patolojiler ortaya çıkar ve bu durum greft kaybı ile sonuçlanır. Etyolojide en önemli risk faktörü yeterli immünsupresyon uygulanamaması veya tedaviye uyumsuzluktur. İmmünsupresif tedavilerin gelişmesi ve erken dönem sağkalımlarının artmasıyla beraber kronik rejeksiyon greft kaybının en önemli sebebi haline gelmiştir.

Tanısı biyopsi ile koyulur. Ayrıca greft fonksiyonunda azalmaya neden olabilecek diğer faktörlerin de ekarte edilmesi gerekir[77]. Biyopside greft vasküler yatağında intimal kalınlaşma, arteriyel oklüzyonlar ve interstisyel fibrozis

görlür. Fibrozisin fibroblast üretimini uyaran sitokinlerden kaynaklandığı veya akut rejeksiyonlar ile tetiklendiğı düşünölmektedir. Biyopsi aynı zamanda diğeri geri döndürölebilir nedenlerin tanınması ve düzeltilmesi açısından da gereklidir.

Kronik allogreft nefropatisinin (KAN) en önemli etyolojik nedenidir. Greft başarısızlıklarının çoğı kronik rejeksiyon nedeniyle olur[78].

Kronik rejeksiyon da kronik antikor aracılı rejeksiyon ve kronik hücresele rejeksiyon olarak incelenmektedir.

2.2.7.3.1. Kronik Antikor Aracılı Rejeksiyon

Geç dönem greft kaybının en önemli nedeni olarak görölmektedir. Başlangıçta DSA bulunmayan alıcılarda de novo DSA gelişmesi, bu rejeksiyonun ilk başamağını oluşturur. DSA'lar nakil sonrası herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir fakat genellikle bir yıldan uzun sürede ortaya çıkar[79]. Oluşan bu antikorlar greft endotelindeki HLA'lara yapışarak inflamasyon başlatırlar. Bu lezyonlar geri dönüşümsüzdür ve progresyon göstererek greft kaybına neden olurlar. Hastalar erken dönemde genelde asemptomatik iken ilerleyen dönemlerde proteinüri, hipertansiyon ve greft disfonksiyonu görölebilir[80].

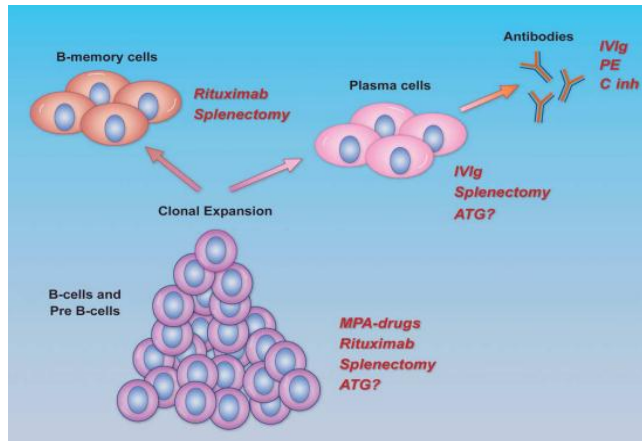
Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon için tanısal kriterler; DSA'ların gösterilmesi, transplant glomerülopati, peritübüler kapillerde bazal mambranda tabakalaşma olması, tübülointerstisyel fibrozis, arteriyel fibrozis, peritübüler kapillerde yaygın C4d boyaması olarak sıralanabilir[81].

2.2.7.3.2. Kronik Hücresele Rejeksiyon

Genellikle kronik antikor aracılı rejeksiyon ile birlikte görölmektedir, biyopsi ile ayırıcı tanı yapılabilir[82].

2.2.7.3.3. Kronik Rejeksiyon Tedavisi

Antikor aracılı rejeksiyonda mevcut tedavi stratejileri, B hücrelerinin tükenmesine, plazma hücreleri tarafından antikor üretiminin azalmasına, antikorların blokajı ve eliminasyonuna ve antikor kaynaklı hasarın modülasyonuna dayanır (Şekil 2.6.). Plazma hücrelerini tüketen etkili bir ajan yokluğunda splenektomi plazma hücrelerinin azaltılması için en etkili yöntemdir. ATG'nin plazma hücre apoptozunu indüklediği in vitro olarak gösterilmesine rağmen in vivo olarak gösterilmemiştir. Kompleman sistemin yeni inhibitörlerinin antikor aracılı rejeksiyon tedavisinde etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir[82].



Şekil 2.6. Antikor aracılı rejeksiyon tedavi stratejileri ve hedefleri (C inh, kompleman inhibitörü)

Kronik antikor aracılı rejeksiyonda uygun terapötik yaklaşım için akut antikor aracılı rejeksiyon tedavisinin aksine yeterli çalışma yoktur[82]. Mikofenolat mofetil (MMF) ve takrolimusun kronik rejeksiyonda kurtarma tedavisi olarak kullanımı, B hücrelerinin fonksiyonundaki etkisine dayanılarak tercih edilmektedir[40, 83]. Siklosporin ve AZA tedavisi alan hastalar ile yapılan karşılaştırmalarda MMF ve takrolimus tedavisinin DSA düzeyini ve C4d birikimini azalttığı gösterilmiştir. Kronik antikor aracılı rejeksiyon tedavisinde IVIG, plazmaferez ve ritüksimab tedavilerinin etkinliği açısından yeterli çalışma yoktur ve efektif tedavi protokolü bildirilmemiştir. Bununla birlikte idame tedavi olarak ömür boyu kalsinörin inhibitörü + MMF veya AZA + kortikosteroid kombinasyonu önerilmektedir[84].

2.2.8.Kronik Allograft Nefropatisi (KAN)

Nakil sonrası uzun dönemde görülen, greft fonksiyonlarında geri dönüşümsüz azalma ile karakterize, altta yatan nedene göre progresyonu yavaşlatılabilen greft hasarına denir. İmmünolojik ve non-immünolojik sebeplerle gelişebilir. İmmün aracılı olarak gelişen KAN, kronik rejeksiyonu tanımlamaktadır. Non-immün sebepler arasında yaş, HT, ateroskleroz, enfeksiyonlar, kalsinörin inhibitörü toksisitesi sayılabilir[85].

KAN terimi ilk olarak 1991’de Banff şemasında ortaya çıktı ve kronik rejeksiyon ile aynı anlamda kullanıldı. Banff 97 sınıflamasında ise, kronik greft hasarının etyolojisinin kesin olarak tanımlanamadığı durumlarda KAN teriminin kullanılması ve allojenik hasar bulgularının olduğu durumlar dışında kronik rejeksiyon terimini kullanmaktan kaçınılması önerilmiştir[86].

Böbrek fonksiyonlarının giderek kötüleşmesi, progresif kreatinin artışı, yeni gelişen hipertansiyon veya mevcut hipertansiyon kontrolünün bozulması ve proteinüri ile giden, ilerleyici greft disfonksiyonu olarak tanımlanan patolojik bir durumdur[87]. Histopatolojik olarak bulgular non-spesifiktir. Ateroskleroz, glomerüler skleroz, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi görülür. Bu açıdan KAN, klinikopatolojik bir tanımdır. Patogenezi ve tedavisi büyük ölçüde bilinmemekle beraber akut rejeksiyonun ve kalsinörin inhibitör toksisitesinin katkıda bulunabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Patogenezinde akut ve kronik hücresel ve humoral immünite, DSA oluşumu, inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, endotelin ve inflamasyonun her aşamasının rolü vardır. İmmünolojik ve non-immünolojik risk faktörleri Tablo 2.1.’de belirtilmektedir[88].

Tablo 2.1. Kronik allograft nefropati (KAN) risk faktörleri

İmmünolojik	Non-immünolojik
• HLA uyumsuzluğu • Akut rejeksiyon • Subklinik akut rejeksiyon • Sensitizasyon (Kan transfüzyonları, gebelik, nakil	• Graft özellikleri (canlı/kadavra, akraba/akraba dışı) • Donör yaşı • Diyaliz öyküsü/Preemptif nakil • İskemi süresi

öyküsü)	• Gecikmiş graft fonksiyonu • İmmüsupresif tedavilere uyumsuzluk • Kalsinörin inhibitörü toksisitesi • Hiperlipidemi • Glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi • CMV enfeksiyonu
---------	--

KAN tedavisinde hala bir fikir birliği olmaması nedeniyle halen uzun dönem greft kaybının önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir[89].

2.2.9. BANFF Sınıflandırması

Rejeksiyonun araştırılmasında en önemli yöntem greftten yapılan biyopsidir[90-92]. Patolojide BANFF sınıflandırmasına göre yeterli morfolojik kanıtların ortaya konmasıyla rejeksiyon tanısı koyulur[93].

27-31 Mart 2017 tarihlerinde allogreft patolojisi için en son yapılan XIV. BANFF konferansı Barselona, İspanya’da gerçekleşmiştir. Bu konferansın ana gündemi, kronik T hücre aracılı rejeksiyonda interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi (i-IFTA) alanlarındaki inflamasyonun belirleyici rolü ve antikor aracılı rejeksiyonda (AMR) C4d birikimi ve DSA’ların önemi olmuştur. Bu konferansla beraber kronik AMR için tanı kriterleri güncellenmiştir. Bu düzenleme sonucu belirlenen kriterler Tablo 2.2.’de sunulmuştur[93]. Revizyonlar kalın yazı tipi ile belirtilmiştir.

Tablo 2.2. Revize edilmiş BANFF 2017 Sınıflandırması

• Kategori 1: Spesifik olmayan değişikliklerin normal biyopsisi
• Kategori 2: Antikor aracılı değişiklikler

➤ **Akut/aktif AMR** (tanı için 3 özellik bulunmalı)

1. Akut doku hasarının histolojik bulguları (≥ 1)

- Mikrovasküler inflamasyon ($g > 0$ ve/veya $ptc > 0$)
- İntimal ya da transmural arterit ($v > 0$)
- Akut trombotik mikroanjiopati (diğer nedenlerin yokluğunda)
- Akut tübüler hasar (diğer aşikar nedenlerin yokluğunda)

2. Vasküler endotelde antikor hasarı bulguları (≥ 1)

- Peritübüller kapillerlerde lineer C4d boyaması (İmmünfloresan incelemede C4d2 ya da C4d3, immünhistokimyasal inceleme C4d >0)
- En az orta derecede inflamasyon ($g + ptc \geq 2$)
- Gen transkriptlerinin artmış ekspresyonu

3. DSA'ların serolojik kanıtları (HLA ya da non-HLA)

**** 2. kriterde belirtildiği gibi doğrulanmış transkriptlerin C4d boyaması veya ekspresyonu DSA'nın yerini alabilir.**

**** Ancak HLA antikor testi negatifse, 1. ve 2. kriterler karşılandığında, HLA olmayan antikorlar için testler de dahil olmak üzere kapsamlı DSA testi şiddetle tavsiye edilir.**

➤ **Kronik, aktif AMR**(tanı için 3 özellik bulunmalı)

1. Kronik doku hasarının morfolojik kanıtları (≥ 1)

- Transplant glomerülopati ($cg > 0$) (kronik trombotik mikroanjiopatinin kanıtları yoksa)
- Ciddi peritübüler kapiller bazal membranda çoklu tabakalaşma (Elektron mikroskopi gerektirir)
- Arterial intimal fibrosis

2. Vasküler endotelde antikor hasarı bulguları (≥ 1)

- Peritübüller kapillerlerde lineer C4d boyaması (İmmünfloresan incelemede C4d2 yada C4d3, immünhistokimyasal inceleme C4d >0)
- En az orta derecede inflamasyon ($g + ptc \geq 2$)
- Gen transkriptlerinin artmış ekspresyonu

3. DSA'ların serolojik kanıtları (HLA ya da non-HLA) (1. Ve 2. Kriterler karşılandığında DSA testi için güçlü öneri)

✓ Rejeksiyon kanıtı olmadan C4d pozitifliği(tanı için 4 özellik bulunmalı) 1. Peritübüller kapillerlerde lineer C4d boyaması (İmmünfloresan incelemede C4d2 ya da C4d3, immünhistokimyasal incelemede C4d>0) 2. Aktif veya kronik, aktif AMR için kriter 1'in karşılanmaması 3. Aktif veya kronik, aktif AMR için 2. kriterde olduğu gibi AMR için moleküler kanıt olmaması 4. T-hücre aracılı rejeksiyon veya sınırda değişiklik yok
• Kategori 3: Sınırdaki değişiklikler
Akut TCMR için sınırda - Düşük şiddetli interstisyel inflamasyonla (i0 veya i1) tübülit odakları (t>0) veya hafif tübülitle (t1) birlikte orta-şiddetli interstisyel inflamasyon (i2 veya i3) - İntimal veya transmural arterit olmaması
• Kategori 4: TCMR
➤ Akut TCMR - Grade 1A: Orta derecede tübülit odakları (t2) ve sklerotik olmayan kortikal parankimin > yüzde 25'ini içeren interstisyel inflamasyon (i2 veya i3) - Grade 1B: Şiddetli tübülit odakları (t3) ve sklerotik olmayan kortikal parankimin > yüzde 25'ini içeren interstisyel inflamasyon (i2 veya i3) (orta veya ciddi derecede atrofik tübüller hariç) - Grade 2A: Hafif ila orta derecede intimal arterit (v1), interstisyel inflamasyon ve tübülit ile birlikte veya bunlar olmadan - Grade 2B: Şiddetli intimal arterit (v2), interstisyel inflamasyon ve tübülit ile birlikte veya bunlar olmadan - Grade 3: Transmural arterit ve/veya medial düz kas hücrelerinin arteriyel fibrinoid nekrozu, eşlik eden mononükleer hücreli inflamasyon arteriti (v3)

➤ **Kronik Aktif TCMR**

- **Grade 1A: Toplam korteksin >%25'ini (ti skoru 2 veya 3) ve sklerotik kortikal parankimin >%25ini (i-IFTA skoru 2 veya 3) içeren interstisyel inflamasyon, orta derecede tübülit (t2)**
- **Grade 1B: Toplam korteksin >%25'ini (ti skoru 2 veya 3) ve sklerotik kortikal parankimin >%25ini (i-IFTA skoru 2 veya 3) içeren interstisyel inflamasyon, şiddetli tübülit (t3)**
- **Grade 2: Kronik allograft arteriyopati (fibrozis ve neointima oluşumunda mononükleer hücre inflamasyonu ile arteriyel intimal fibroz)**

2.2.10. C4d boyama

C4d, klasik kompleman yolunun aktivasyon ürünlerinden birisi olup peritübüler kapiller (PTK) ve glomerüler kapiller endoteline bağlanır. C4d birikimi, dolaşımdaki DSA varlığı ile ilişkilidir[94]. Greft endotelinde kompleman moleküllerini fikse eden antikorları göstermek için kullanılan en iyi biyobelirteçlerdendir[95]. Allograft biyopsisinde C4d'nin saptanması parafin kesitlerde immünperoksidaz (IP) ve frozen kesitlerde immünfloresan (IF) boyama ile yapılmaktadır. IF boyama daha sensitiftir[96].

Banff sınıflamasında peritübüler kapillerin %50'sinden daha fazla diffüz C4d boyaması antikor aracılı rejeksiyonun parmak izi gibi kabul edilmektedir. Bazı hastalarda ise DSA pozitifliği ve AMR'nin histopatolojik bulguları olmasına rağmen C4d negatif olabildiği görülmüştür, fakat bu hastaların C4d pozitif hastalar gibi değerlendirilmesi önerilmektedir[97].

2.2.11. Hasta ve Greft Sağkalımına Etki Eden Faktörler

RRT seçenekleri arasında böbrek nakli, diğer seçeneklere göre daha uzun sağkalım avantajı sunmasına rağmen genel toplum ile kıyaslandığında daha düşük

sağkalım oranlarına sahiptir[98]. Hasta ve greft sağkalımını etkileyen alıcı ilişkili, verici ilişkili ve nakil ilişkili birçok faktör vardır.

- **Verici tipi:** Canlı vericiden yapılan nakillerde kadavra vericiden yapılan nakillere kıyasla hasta ve greft sağkalım oranları daha yüksektir. [99]
- **Yaş:** İleri yaş alıcılarda sağkalım genç alıcılara göre daha düşüktür[100]. Verici yaşı arttıkça hasta ve greft sağkalımında olumsuz etkilenme olmaktadır[101, 102].
- **Cinsiyet:** Kadın alıcılara erkek vericilerden yapılan nakillerde sonuçların daha iyi olduğu saptanmıştır, erkeklerde nefron sayısının daha fazla olması ile ilişkilendirilmiştir. Erkek alıcılarda kadın kadavra vericiden yapılan nakillerde sağkalımın daha kısa olduğu gösterilmiştir[103].
- **Irk:** Afrika kökenli Amerikalılar, Asyalılar ile karşılaştırıldığında sağkalım sonuçları daha iyi iken beyaz Amerikanlar ile karşılaştırıldığında sonuçlar daha kötü olarak saptanmıştır[104].
- **Vücut kitle indeksi (VKİ):** VKİ ile sağkalım sonuçları arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Çok yüksek ve çok düşük VKİ'nin hasta ve greft sağkalımını düşürdüğü gösterilmiştir[105]. Alıcı ve verici arasındaki boyut uyumsuzluğunda, özellikle alıcının VKİ yüksek, vericinin VKİ düşükse greft kaybı riski artmaktadır[106]. Obezite tek başına artmış ölüm riski ile ilişkilidir[107, 108].
- **Böbrek hastalığının etyolojisi:** Nakil böbrekte hastalığın tekrarlayabilmesi ve greft sağkalımını olumsuz yönde etkileyebilmesi açısından önemlidir. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) ve glomerülonefrit gibi primer olarak böbreği etkileyen hastalıklar nedeniyle oluşan SDBH'a bağlı nakil yapılan hastalarda; HT, DM gibi sistemik hastalığı olan alıcılara göre daha uzun sağkalıma sahiptir. Fakat glomerülonefritlerin tekrarlayabilmesi greft kaybına neden olan önemli sebeplerdendir[109-111].
- **Komorbiditeler:** DM, kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları, hepatit B ve C hasta sağkalımını olumsuz etkilemektedir. Kardiyovasküler hastalıklar böbrek nakli yapılan hastalarda önemli mortalite nedenlerindendir[5, 112].

- **Sigara:** Amerika’da yapılan bir çalışmada, 25 paket yılı ve üzerinde sigara kullanan hastalar daha önce sigara kullanmamış veya nakilden 5 yıl öncesinde kullanmayı bırakmış kişiler ile karşılaştırılmış ve greft kaybı riskinde %30 artış saptanmıştır. Bu artışın ön planda ölüm riskindeki artıştan dolayı olduğu bildirilmiş[113]. Vericinin sigara içmesinin ise greft fonksiyonunu kötüleştirilmesi nedeniyle greft kaybı riskini arttırdığı ve alıcı sağkalımına olumsuz etki ettiği gösterilmiştir[114-116].
- **Diyaliz süresi:** Preemptif nakil, hastanın hiç diyalize girmeden nakil yapılması demektir. Preemptif nakil yapılan hastalarda, diyalize girdikten sonra nakil yapılan hastalara göre greft sağkalım oranı daha yüksektir. Nakilden önce diyalize giren hastalarda, diyaliz süresindeki artışın greft ve hasta sağkalımının olumsuz etkilendiği gösterilmiştir[117, 118].
- **Nakil merkezi:** Tecrübeli merkezlerde yapılan nakillerde sonuçlar daha iyi saptanmıştır[104].
- **Nakil sayısı:** İki veya daha fazla nakil yapılan hastalar, tek nakil yapılan hastalara göre daha düşük sağkalım oranına sahiptir[98].
- **PRA veya anti-HLA antikorları:** Alıcıda immünizasyon sonucu gelişen antikorlardır. 2015 yılında yapılmış bir çalışmada PRA yüksek düzeyde pozitif olan hastalarda greft ve hasta sağkalımının daha düşük olduğu görülmüştür[119]. Bunun aksine, PRA düzeyinin greft sağkalımına etki etmediğini gösteren çalışmalar da vardır[120].
- **HLA uyumu:** HLA mismatch sayısında artış oldukça greft ve hasta sağkalımı azaldığı görülmüştür[121, 122].
- **Gen polimorfizmi:** Bazı genetik polimorfizmlerin (kemokin reseptörü 5, kompleman 3, caveolin-1) greft fibrozisi ve sağkalımı ile ilişkili olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur[123-125].
- **Verici ölüm nedeni:** Kadavra donörlerde, serebrovasküler olaya (SVO), boğulmaya veya uzun süreli anoksiye bağlı beyin ölümü olanlarda greft sağkalımının daha düşük olduğu görülmüştür[126].
- **Verici kreatinin düzeyi:** Nakil yapılacağı gün vericinin kreatinin düzeyinin yüksek olması, greft kaybı riskinde artış ve greft sağkalımında azalma ile ilişkili bulunmuştur[127].

- **Soğuk iskemi süresi:** Soğuk iskemi süresinde uzama, daha fazla GGF, daha kötü greft fonksiyonu, hasta ve greft kaybı riskinde artış ile ilişkili olduğu görülmüştür[128, 129].
- **Donör kriterleri:** Organ havuzunu genişletmek, nakil sayısını arttırmak ve organ bekleme süresini kısaltmak amacıyla standart kriterlerin dışında kalan donörlerden de organ nakli yapılabilmektedir. Bu vericiler marjinal donör veya genişletilmiş kriter donör olarak adlandırılmaktadır. Bu kriterler;
 - Verici yaşının 60 ve üstü olması
 - Verici yaşı 50 ve üstü olup HT öyküsü, SVO'ya bağlı beyin ölümü, serum kreatinin değerinin 1,5 mg/dl üzerinde olması durumlarından en az ikisinin olması
 şeklindedir[130]. Bu vericilerden nakil yapılan hastalarda daha yüksek oranda GGF, daha fazla akut rejeksiyon atağı ve greft sağkalımında azalma görülmüştür[131].
- **Gecikmiş greft fonksiyonu:** GGF varlığı greft sağkalımı açısından olumsuz etkiye sahiptir. Akut rejeksiyon riskinde artış ve hasta sağkalımında azalma ile ilişkili olduğu görülmüştür[132, 133]. 518 hasta ile yapılan bir çalışmada ilk yıl içinde greft sağkalımını etkileyen en önemli faktör olarak bulunmuştur[132].
- **Nakil sonrası gelişen CMV enfeksiyonu:** CMV viral replikasyonunun olması CMV enfeksiyonu olarak adlandırılır, semptomların eklenmesi ile CMV hastalığı adını alır. Nakil sonrası uygulanan profilaksinin CMV enfeksiyon ve hastalık riskini azalttığı görülmüştür[134]. Klinik olarak profilaksi uygulanmayan hastalarda 3-12. haftada reaktivasyon görülür ve bunların %55'inde hastalık gelişir. CMV hastalığı tüm nakillerde alıcıların %20-60'ında görülmektedir. Akut rejeksiyon, greft kaybı riski, morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür[135, 136]. Kronik rejeksiyon ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu da görülmüştür[137].
- **Nakil sonrası gelişen BK virüs (BKV) enfeksiyonu:** BKV, nakil yapılan hastaların %1-10'unu etkileyerek nefropatiye sebep olmaktadır[138]. Yoğun immünsupresyon alan hastalarda nefropati riski yüksek saptanmakla birlikte spesifik bir immünsüpresif ilaç ile ilişkisi gösterilmemiştir. Plazmada BKV

kopya sayısının 10.000'den fazla olması BKV nefropatisi (BKVN) açısından yüksek prediktif değere sahiptir[4]. BKVN kesin tanısı renal biyopsi ile koyulur. En sık posttransplant ilk 2 yılda görülür. İlk 6 ayda, ayda 1 defa; daha sonra 9-12-18 ve 24. aylarda tarama yapılması önerilir. Rutin tarama dışında her greft disfonksiyonunda test edilmesi gerekmektedir[4]. BKVN'ye bağlı greft kaybı %10-80 oranında tespit edilmiştir[138]. Spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte immünsüpresyonun azaltılması veya değiştirilmesi denenebilir[139].

- **Nakil sonrası gelişen COVID-19 enfeksiyonu:** 2019 yılında başlayan ve 2020 yılında ülkemizde ilk vakanın görüldüğü COVID-19 hastalık testi pozitif olan böbrek nakilli hastaların hastane yatışları ve mortalite oranları daha yüksek saptanmıştır. Böbrek nakli alıcılarında test pozitifliği saptanmasından 90 gün sonra ölüm oranının %44,1'e ulaştığı saptanmıştır[140].
- **Nakil sonrası tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE):** Yetişkinlerde son 6 ayda 2 ve daha fazla veya son 1 yılda 3 ve daha fazla idrar kültür üremesi olan idrar yolu enfeksiyonu olarak tanımlanır. Nakil sonrası en çok görülen ve en sık hastane yatışı gerektiren enfeksiyöz sebeptir[141]. Kadın cinsiyet, yoğun immünsupresyon, uzamış mesane kateterizasyonu, kadavra donör, vezikoüretral reflü (VUR) İYE riskini arttırmaktadır. Nakil sonrası en az 6 ay profilaksi önerilmektedir[4]. Nakilden sonraki ilk 3 ayda greft böbrekte gelişen akut pyelonefrit, greft kaybı açısından bağımsız bir risk faktörüdür[142].
- **Nakil sonrası gelişen diyabetes mellitus (NODAT):** Nakilden sonraki dönemde, değişik derecelerde insülin direnci veya insülin yapımında bozukluk olması ile karakterize olan kompleks bir metabolik bozukluktur. Tip 2 DM ile benzerdir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından belirlenen diyabet tanı kriterleri, 2003 yılında yayınlanan uluslararası NODAT kılavuzunda, NODAT tanısı için de geçerli kabul edilmiştir. İnsidansı %2-53 arasında değişen derecelerde raporlanmıştır[143]. NODAT, greft kaybı, greft rejeksiyonu ve enfeksiyon riskinde artış; greft fonksiyonu ve hasta sağkalımında azalma ile ilişkilidir[144-146]. Ayrıca alıcılarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite gelişiminin de önemli

nedenleri arasındadır[147-149]. Erken tanı ile komplikasyonlar önlenabilir. Bu nedenle posttransplant ilk ay haftada bir, 1. yılın sonuna kadar 3 ayda bir ve daha sonra yıllık tarama önerilmektedir[4].

- **Akut rejeksiyon:** Greft ve hasta sağkalımı üzerine olumsuz etkisi olup greft kaybı, kötü greft fonksiyonu ve mortalite ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir[104, 150, 151].
- **Alıcının takip ve tedaviye uyumu:** Nakil sonrası takip ve verilen immünsupresif tedaviye uyumu kötü olan hastaların sağkalım oranları düşüktür. Tedavi uyumsuzluğu akut ret ve kronik greft bozukluğunu arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmada, posttransplant 5 yıllık izlemde hastaların %22,6'sının tedaviye uyumsuz olduğu görülmüş, bu grupta akut rejeksiyon riskinde artış ve takiplerinde daha yüksek kreatinin değerleri saptanmıştır[152].

2.2.12. Böbrek Nakli Alıcısının Takibi

Böbrek nakli alıcıları, preoperatif 48 saat içinde hemodiyaliz ihtiyacı, intraoperatif komplikasyonlar, hiperpotasemi, asidoz açısından değerlendirilmelidir. Postoperatif erken dönemde greft fonksiyonu tam olarak sağlanıncaya kadar ilk 24 saatte saatlik, daha sonra günlük idrar çıkışı takibi yapılmalı, sıvı-elektrolit dengesi, kreatinin-GFH düzeyleri ve immünsupresif ilaç düzeyi yakın olarak takip edilmelidir. Kadavra vericili nakillerde iskemi süresinde uzama nedeniyle postoperatif erken dönemde oligüri ve GGF görülebilmektedir, bu açılardan da hasta yakın takip edilmelidir[44]. Glomerülonefritlere sekonder SDBH gelişen ve nakil yapılan alıcılarda primer hastalığın rekürrensi ve greft kaybını önlemek açısından proteinüri ve hematüri takibi yapılmalıdır[4].

Böbrek nakli sonrası greftin fonksiyonunun uzun süreli devamı ve hastanın sağkalımının uzaması ve kaliteli bir yaşam sürebilmesi amacıyla taburculuk sonrası poliklinikte izlenme dönemi başlar. Bu dönemde hastanın rutin takibi, tedaviye uyumu ve komplikasyonların engellenmesi veya erken tespiti açısından önemlidir. Bu açıdan belirli laboratuvar testleri, immünsupresif ilaç

düzeyi takibi ve detaylı fizik muayenesi rutin olarak yapılmalıdır. Takip sıklığı görülebilecek komplikasyonların insidansına ve nakil yapılan merkeze göre değişmekle beraber herhangi bir komplikasyon gelişmeyen ve stabil olan bir hastada ilk ay içinde haftalık takip, 2 ve 3. aylarda 2 haftada bir, 4 ve 6. ay arasında ayda bir, 7 ve 12. ay arasında 2 ayda bir takip önerilmektedir[153]. Daha sonra değişken aralıklar ile ömür boyu takip sürdürülür. Takip edilecek laboratuvar tetkikleri ve sıklığı da merkezden merkeze değişmekle beraber bir merkezde yapılan örneği Tablo 2.3.'de sunulmuştur[22].

Tablo 2.3. Transplantasyon polikliniğinde takip edilen laboratuvar testleri ve sıklığı

Test	Sıklık
Temel biyokimya (+GFR hesaplanması)	Her ziyaret
Tam kan sayımı	Her ziyaret
Kalsinörin / mTORi kan düzeyleri	Her ziyaret
İdrar tahlili; idrar protein/kreatinin oranı	Her ziyaret
HbA1C	Her 3 ayda bir
Lipid profili	Her 3 ayda bir (daha seyrek ise her ziyarette)
D-vitamini ve PTH	Erken dönemde her 3 ayda bir; sonra her 6-12 ayda bir
Kanda ve/veya idrarda BKV-NAT	İlk 6 ayda her ay; sonra 9. 12, 18 ve 24. aylarda
Kemik yoğunluk ölçümü	İlk 3 ayda; sonra her 1 veya 2 senede bir kez

Kısaltmalar: PTH: paratiroid hormon; BKV-NAT: Polyoma virüs BK nükleik asit testi;

Böbrek allogreft fonksiyon bozukluğu durumu saptanırsa renal arter ve ven trombozu, hematoma, üriner tıkanıklık gibi sebepleri tespit etmek açısından ultrasonografi yapılmalıdır.

2.2.13. Böbrek Naklinde Uzun Dönem Sonuçlar

Böbrek naklinde immünolojideki gelişmeler, immünsupresif ajanların kullanımıyla ilgili bilgi birikiminin artması, ilaç sanayisindeki gelişmelerle daha az toksik ajanların kullanımı ve transplantasyon alanında artan tecrübeler ile hasta ve greft sağkalımı yıllar içinde artmaktadır. Ancak genel topluma kıyasla böbrek alıcılarının sağkalımı daha düşüktür[98]. Posttransplant dönemde enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalıklar en sık ölüm nedenleridir[112]. Başarılı böbrek nakillerinin yapıldığı ilk yıllarda 1 yıllık greft sağkalım oranı %60-70 iken artık

bu oranların %95'in üzerinde olduğu gör÷lmektedir[16, 99, 154]. G÷n÷m÷zde greft sağkalımının canlıdan yapılan nakillerde ortalama 20 yıl, kadavradan yapılan nakillerde ise ortalama 15 yıl olması beklenmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1 Ocak 2020 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında böbrek nakli yapılmış ve Organ Nakli Merkezi'nde takip edilen, nakil sonrası indüksiyon tedavisinde basiliksimab veya ATG tedavi protokolü uygulanan 18 yaş üzerindeki hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Alıcı ve vericilerin tıbbi verilerine hastane veri tabanı ve hasta arşiv dosyalarından ulaşıldı.

3.1. Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.03.2023 tarih KAEK-241 no'lu karar ile "çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığı" onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. (EK-1)

3.2. Araştırmanın Kapsamı

İncelenen veriler sonucunda immünolojik riskin yüksek olması nedeniyle kadavradan nakil yapılan, PRA sonucu pozitif olan, kombine nakil yapılan, 2 veya daha fazla nakil yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu kriterler de göz önüne alınarak basiliksimab indüksiyon tedavisi uygulanan 100 hasta ve ATG indüksiyon tedavisi uygulanan 100 hasta olmak üzere düşük immünolojik riskli toplam 200 hastanın verileri çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmada alıcıların cinsiyeti, nakil tarihi, nakil esnasındaki yaşı, kaç defa nakil yapıldığı, primer böbrek hastalığı etyolojisi, nakil öncesi PRA testi sonucu, kan grubu, HLA doku grubu verileri; vericilerin canlı veya kadavra olması, alıcı ile akrabalık derecesi, kan grubu, HLA doku grubu verileri olmak üzere demografik verileri incelendi.

Alıcıda nakil sonrasında indüksiyon tedavisinde uygulanan tedavi protokolü, biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon atağı olup olmadığı, greft ve hasta sağkalımı olup olmadığı, böbrek biyopsisi sonucu, ulaşılabilen son kreatinin değeri, nakil sonrasında bakılan CMV ve BKV PCR testi sonuçları, nakil sonrası DM ve HT olup olmadığı değerlendirildi.

Alıcıların tamamı idame tedavide tacrolimus, MMF ve steroid almaktaydı.

Biyopside C4d pozitif boyanan hastalarda antikor aracılı rejeksiyon olduğu kabul edildi. Nakilden sonra rutin hemodiyalize giren hastalar ve hemodiyalize girmese dahi evre 5 KBH olan hastalarda greft kaybı olduğu kabul edildi. CMV PCR değeri 1000 kopya/ml ve üzerinde olanlar pozitif, altında olanlar negatif kabul edildi. BKV PCR değeri 10.000 kopya/ml ve üzerinde olanlar pozitif, altında olanlar negatif kabul edildi.

Hastaların retrospektif değerlendirmesinde en fazla 41 aylık dönem değerlendirildi.

Basiliximab tedavisi ve ATG tedavisi uygulanan hastaların verileri karşılaştırılarak bu ilaçların indüksiyon tedavisindeki güvenilirlikleri, rejeksiyon ataklarına ve sağkalıma etkileri incelendi. Ayrıca greft sağkalımına ve hasta sağkalımına etki edebilecek diğer faktörler de incelendi.

3.3. Dışlama Kriterleri

Hastaların verileri incelenirken aşağıda belirtilen özellikteki hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir:

- 18 yaş altındaki hastalar
- Kadavradan nakil yapılan hastalar
- Kombine nakil yapılan hastalar
- 2 veya daha fazla nakil yapılan hastalar
- PRA sonucu pozitif olan hastalar
- Güncel verilerine ulaşamayan hastalar

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 20.0 (SPSS Inc, Şikago, IL, ABD) istatistik paket programı kullanılmıştır. Kategorik verilerin gruplar arası dağılımını incelemek amacıyla ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Numerik verilerin normalite ve homojenite analizleri Kolmogorov-Simirnov ve Levene's testleri ile yapılmıştır. Numerik verilerin gruplar arası karşılaştırılması normal dağılım sergilemediği için non-parametrik test olan Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Greft sağkalım süreleri Kaplan-Meier analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm verilerin değerlendirilmesinde % 95 güven aralığı ($P=0.05$) uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza böbrek nakli yapılan alıcılardan düşük immünolojik riskli olmak üzere indüksiyon tedavisi olarak basiliksimab uygulanan 100 hasta ve ATG uygulanan 100 hastanın verileri dahil edilmiştir.

Bu alıcıların primer böbrek hastalıkları etyolojisi incelendiğinde, en sık 32 hasta (%16) ile hipertansif nefropati ve 27 hasta (%13,5) ile diyabetik nefropati saptandı. Diğer sebepler arasında 11 hastada polikistik böbrek hastalığı, 9 hastada IgA nefropatisi, 9 hastada glomerülonefrit, 7 hastada VUR, 6 hastada nefrolitiazis, 4 hastada lupus nefriti, 4 hastada hipoplazik böbrek, 4 hastada renal amiloidoz, 3 hastada FSGS, 3 hastada nefrotik sendrom, 2 hastada obstrüktif nefropati, 2 hastada Alport sendromu, 2 hastada renal arter stenozu, 1 hastada atrofik böbrek, 1 hastada Wegener, 2 hastada konjenital renal agenezi saptandı. 71 hastada (%35,5) etyoloji bulunamadı.

Tablo 4.1. 'de basiliksimab ve ATG indüksiyon tedavilerini alan iki grup hastanın demografik özellikleri ve klinik bulguları yer almaktadır. Buna göre basiliksimab alan hastaların yaş ortalaması $41,3 \pm 12,6$ iken ATG alan hastaların yaş ortalaması $44,7 \pm 16,2$ saptanmıştır, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,118$). İki gruptaki hastaların cinsiyet dağılımları benzerdir (sırasıyla kadın/erkek sayıları 30/70 ve 26/74 , $p=0,529$). Hastaların en son serum kreatinin düzeyleri basiliksimab grubunda $1,5 \pm 1,4$ mg/dL, ATG grubunda ise $1,4 \pm 1,3$ mg/dL'dir ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,836$).

Basiliksimab indüksiyon tedavisi alan hastalarda HLA uyumu ve DR uyumu ortalaması ATG alanlara göre daha fazla saptanmıştır ve bu istatistiksel açıdan anlamlıdır (sırasıyla $3,46 \pm 1,13$ 'e karşı $1,57 \pm 1$, $p<0,05$; $1,14 \pm 0,42$ 'e karşı $0,55 \pm 0,63$, $p<0,05$).

Basiliksimab ve ATG alan iki grup arasında renal biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon oranları açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla %19'a karşı %13 , $p=0,335$) (Grafik 4.1.)

Renal biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde rejeksiyon saptanan 32 hastanın 15'inde akut hücresel rejeksiyon (%46,8), 7'sinde akut antikor aracılı rejeksiyon, 2'sinde kronik antikor aracılı veya kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon, 2'sinde mix tip rejeksiyon, 1'inde viral nefropati saptanmıştır. 4 hastanın biyopsi sonucu rejeksiyon açısından sınırda değişiklikler olarak saptanmış, 1 hastada ise yetersiz böbrek biyopsisi şeklinde sonuçlanmıştır. İki ilaç arasında renal biyopsi sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,314$). 2 hastada 2. defa renal biyopsi yapılmış olup 1 hastada 2 biyopsi sonucu da akut hücresel rejeksiyon saptanmıştır. Diğer hastada ise ilk biyopsi sonucu akut humoral rejeksiyon saptanmış, 2. biyopsi sonucu ise kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon saptanmıştır.

Her iki grupta toplam 8 hastada greft kaybı gelişti. Bu hastalardan 4'ü basiliksimab, 4'ü ATG indüksiyon tedavisi almıştı. Greft kaybı nedenleri değerlendirildiğinde 5 hastada kronik rejeksiyon, 1 hastada BKV nefropatisi, 1 hastada renal arter trombozu, 1 hastada ise COVID-19 enfeksiyonu sonrası greft kaybı saptanmıştır. Ölüm, greft kaybı nedeni sayılmadı.

Toplamda 9 hastanın eksitus olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların yaş ortalaması $54,33 \pm 13,7$ iken sağ olanları $42,5 \pm 14,4$ saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,007$). Hastalardan 2'sinin COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle, 1'inin kardiyovasküler hastalık nedeniyle eksitus olduğu tespit edilmiş, 6 hastanın ise ölüm nedenlerine ulaşılammıştır.

Basiliksimab alan ve ATG alan hastalarda ölüm sansürlü greft sağkalım oranı benzerdi (sırasıyla %96'ya karşı %96 , $p=1,0$). Hasta sağkalım oranı da iki grup arasında benzerdi (sırasıyla %96'ya karşı %95 , $p=0,733$)

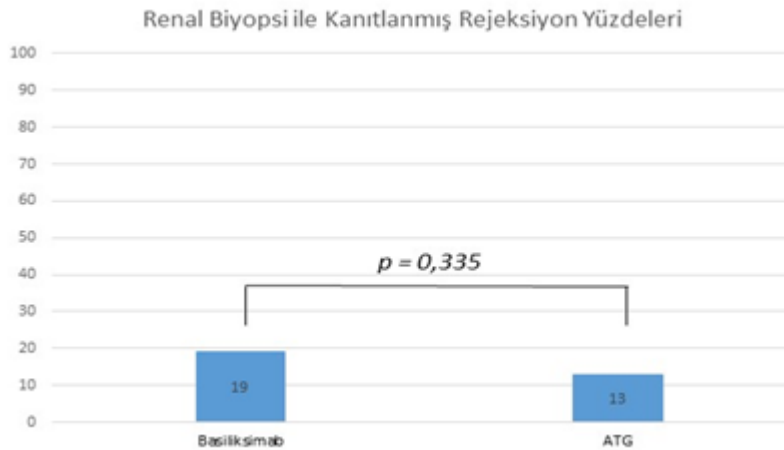
Nakil sonrası dönemde CMV ve BKV enfeksiyonu gelişmesi açısından basiliksimab ve ATG indüksiyon tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla %5'e karşı %3 , $p=0,721$; %4'e karşı %5 , $p=0,5$).

Nakil sonrası gelişen DM (NODAT) ve nakil sonrası HT varlığı açısından her iki grup benzerdi (sırasıyla $p=0,050$ ve $p=0,202$).

Tablo 4.1. İndüksiyon tedavisi ve diğer değişkenlerin karşılaştırılması

		İndüksiyon Tedavisi		
		Basilixsimab	ATG	P değeri
N		100	100	
Yaş		41,3 ± 12,6	44,7 ± 16,2	0,118
Cinsiyet (Kadın/Erkek)		30/70	26/74	0,529
Serum Kreatinin Düzeyi(mg/dl)		1,5 ± 1,4	1,4 ± 1,3	0,836
HLA uyumu		3,46 ± 1,13	1,57 ± 1	<0,05
DR uyumu		1,14 ± 0,42	0,55 ± 0,63	<0,05
Renal Biyopsi İle Kanıtlanmış Rejeksiyon Oranı (n, %)		19 (% 19)	13 (% 13)	0,335
Ölüm Sansürlü Greft Sağkalımı		96 (% 96)	96 (% 96)	1,000
Hasta Sağkalımı		96 (% 96)	95 (% 95)	0,733
Renal Biyopsi Sonucu	-Akut hücresel rejeksiyon -Akut antikor aracılı rejeksiyon -Kronik antikor /aktif antikor aracılı rejeksiyon -Mix tip rejeksiyon -Rejeksiyon için sınırda değişiklikler -Yetersiz böbrek biyopsisi -Viral nefropati	10 (% 53) 5 (% 26) 0 (% 0) 1 (% 5) 3 (% 16) 0 (% 0) 0 (% 0)	5 (% 38) 2 (% 15) 2 (% 15) 1 (% 8) 1 (% 8) 1 (% 8) 1 (% 8)	0,314
Nakil sonrası CMV PCR pozitifliği		5 (% 5)	3 (% 3)	0,721
Nakil sonrası BKV PCR pozitifliği		4 (% 4)	5 (% 5)	0,500
NODAT		25 (% 25)	14 (% 14)	0,050
Nakil sonrası HT varlığı		85 (% 85)	78 (% 78)	0,202

HLA: Human Leukocyte Antigen , CMV: Sitomegalovirüs , BKV: BK virüs , DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon , NODAT: New Onset Diabetes After Transplantation

**Grafik 4.1.** İndüksiyon tedavisi ve renal biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon oranları

Tablo 4.2. 'de greft sağkalımına etki edebilecek diğer faktörler değerlendirilmiştir. Yaş ve cinsiyetin greft sağkalımına etkisi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Graft kaybı olan hastalarda ortalama yaşı $40,9 \pm 17,1$ iken grefti sağlam olanlarda $43,1 \pm 14,5$ saptanmıştır ($p=0,741$). Graft kaybı olanlarda kadın/erkek oranı 1/7 iken olmayanlarda 55/137'dir ve bu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,447$).

Graft kaybı olan hastalarda en son serum kreatinin düzeyleri $7,5 \pm 2,4$ mg/dL olup grefti sağlam olanlarda $1,2 \pm 0,3$ mg/dL saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Graft kaybı olan ve olmayan hastalarda HLA uyumu ve DR uyumu ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $2,63 \pm 1$ 'e karşı $2,51 \pm 1,58$, $p<0,05$; $1,13 \pm 0,36$ 'ya karşı $0,83 \pm 0,61$, $p<0,05$).

Graft kaybı olan 8 hastanın tamamında renal biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon mevcuttur(%100). Grafti sağlam olan 192 hastanın ise 24'ünde(%12,5) renal biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon mevcuttur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$). Graft kaybı olan hastaların biyopsi sonuçlarında akut hücresel rejeksiyon oranı %12,5, akut antikor aracılı rejeksiyon %50, kronik antikor/aktif antikor aracılı rejeksiyon %25, viral nefropati oranı %12,5 saptanmıştır. Bu oranlar grefti sağlam hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,007$).

Nakil sonrası görülen CMV ve BKV enfeksiyonu, greft sağkalımına anlamlı derecede etki etmiştir. Graft kaybı olan hastaların %25'inde nakil sonrası CMV enfeksiyonu saptanmış olup grefti sağlam olanların %3,1'inde saptanmıştır. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Benzer şekilde graft kaybı olan hastaların %25'inde nakil sonrası BKV enfeksiyonu saptanmış olup grefti sağlam olanların %3,6'sında saptanmıştır. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$).

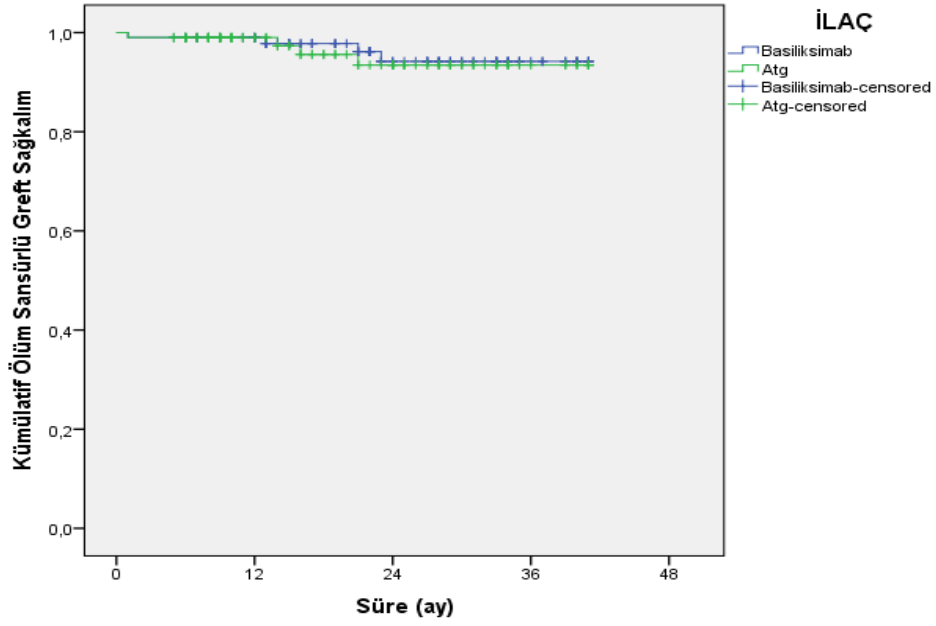
Nakil sonrası gelişen DM (NODAT) ve nakil sonrası HT varlığının greft kaybına etkisi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,515$ ve $p=0,167$).

Tablo 4.2. Ölüm sansürlü greft sağkalımı ve diğer değişkenlerin karşılaştırılması

Ölüm Sansürlü Greft Sağkalımı			
	Graft Kaybı	Sağlam Graft	<i>P değeri</i>
<i>N</i>	8	192	
Yaş	40,9 ± 17,1	43,1 ± 14,5	0,741
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	1/7	55/137	0,447
Serum Kreatinin Düzeyi (mg/dl)	7,5 ± 2,4	1,2 ± 0,3	<0,05
HLA uyumu	2,63 ± 1	2,51 ± 1,58	<0,05
DR uyumu	1,13 ± 0,36	0,83 ± 0,61	<0,05
Renal Biyopsi İle Kanıtlanmış Rejeksiyon Oranı (n, %)	8 (% 100)	24 (% 12,5)	<0,05
Renal Biyopsi Sonucu	-Akut hücresele rejeksiyon -Akut antikor aracılı rejeksiyon -Kronik antikor /aktif antikor aracılı rejeksiyon -Mix tip rejeksiyon -Rejeksiyon için sınırda değişiklikler -Yetersiz böbrek biyopsisi -Viral nefropati	1 (% 12,5) 4 (% 50) 2 (% 25) 0 (% 0) 0 (% 0) 0 (% 0) 1 (% 12,5)	14 (% 58,3) 3 (% 12,5) 0 (% 0) 2 (% 8,3) 4 (% 16,7) 1 (% 4,2) 0 (% 0)
Nakil sonrası CMV PCR pozitifliği	2 (% 25)	6 (% 3,1)	0,002
Nakil sonrası BKV PCR pozitifliği	2 (% 25)	7 (% 3,6)	0,004
NODAT	1 (% 12,5)	38 (% 19,8)	0,515
Nakil sonrası HT varlığı	5 (% 62,5)	158 (% 82,3)	0,167

HLA: Human Leukocyte Antigen , CMV: Sitomegalovirüs , BKV: BK virüs , DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon , NODAT: New Onset Diabetes After Transplantation

Grafik 4.2. 'de ölüm sansürlü greft sağkalım süreleri ve aylara göre sağkalım yüzdeleri Kaplan-Meier analizi ile gösterilmektedir. Nakil sonrası en fazla 41 aylık dönemi değerlendirilmiş olan hastaların ortalama greft sağkalım süresi 39,5 ay saptanmıştır. Basiliximab alan hastalarda ortalama greft sağkalım süresi 39,6 ay iken ATG alanlarda 39,3 ay olarak saptanmıştır. Basiliximab alan hastalarda 12 aylık, 24 aylık ve 36 aylık ölüm sansürlü greft sağkalım oranları sırasıyla %99, %94,2 ve %94,2 iken ATG alanlarda ise sırasıyla %99, %93,5 ve %93,5 olarak saptanmıştır. İki indüksiyon tedavisi arasında greft sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamda fark yoktur (log-rank: 0,791).



İlaç	Toplam N	Kayıp Sayısı	12 Aylık Sağ Kalım Yüzdesi	24 Aylık Sağ Kalım Yüzdesi	36 Aylık Sağ Kalım Yüzdesi	Ortalama Sağ Kalım süresi
Basiliksimab	100	4	%99	%94,2	%94,2	39,6
ATG	100	4	%99	%93,5	%93,5	39,3
Toplam	200	8	%99	%93,9	%93,9	39,5

	Ki-kare	df	P değeri
Log Rank (Mantel-Cox)	0,070	1	0,791
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,083	1	0,774
Tarone-Ware	0,082	1	0,774

Grafik 4.2. Ölüm sansürlü greft sağkalım süreleri ve aylara göre sağkalım analizleri (Kaplan-Meier Sağkalım Analizi)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Rejeksiyon, yeterli ilaç seçeneğinin olmadığı yıllarda böbrek nakli alıcılarında çok fazla görülmekte iken immünsupresif ilaçlardaki gelişmeler ile günümüzde oranı azalmıştır, fakat hala önemli bir sorun olarak değerlendirilmektedir. Akut rejeksiyonu önlemede indüksiyon tedavileri önemli rol oynamaktadır. Böbrek nakli yapıldıktan sonra erken dönemde uygulanan indüksiyon immünsupresif tedavisi ile rejeksiyonu önlemek ve greft sağkalımını arttırmak amaçlanmaktadır.

Biz bu çalışmamızda, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2020 ve 2022 yılları arasında böbrek nakli yapılan düşük immünolojik riskli hastalara ait verileri retrospektif olarak değerlendirerek basiliksimab ve ATG indüksiyon tedavilerinin, başta rejeksiyon, greft sağkalımı ve hasta sağkalımına etkisi olmak üzere etkinlik ve güvenilirliklerini karşılaştırmak ve literatür eşliğinde değerlendirmeyi planladık. İkincil hedef olarak ise böbrek naklinde greft sağkalımını etkileyen diğer faktörlerin değerlendirilmesini amaçladık. 1 Ocak 2020 ve 31 Aralık 2022 yılları arasında nakil olmuş hastalar değerlendirilmiş ve son hasta değerlendirmesi Haziran 2023'te yapılmıştır.

Çalışmamızda indüksiyon tedavisi olarak basiliksimab alan düşük immünolojik riskli 100 hasta ve ATG alan düşük immünolojik riskli 100 hasta olmak üzere toplam 200 hasta değerlendirilmiştir. Basiliksimab ve ATG alan hastaların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımları benzerdir. Hastaların en son serum kreatinin düzeyleri karşılaştırıldığında basiliksimab alanlarda $1,5 \pm 1,4$ mg/dL iken ATG alanlarda $1,4 \pm 1,3$ mg/dL saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,836$). Laftavi ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak 3 yılda ortalama serum kreatinin düzeyi basiliksimab alanlarda ortalama 1,5 mg/dL iken ATG alanlarda 1,2 mg/dL ($p=0,02$); 5 yılda ortalama serum kreatinin düzeyi ise basiliksimab alanlarda 1,54 mg/dL iken ATG alanlarda 1,18 mg/dL olup anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,04$)[155].

Basiliksimab indüksiyon tedavisi alan hastalarda donörle olan HLA uyumu ortalaması $3,46 \pm 1,13$ ve DR uyumu ortalaması $1,14 \pm 0,42$ iken ATG alanlarda HLA uyumu ortalaması $1,57 \pm 1$ ve DR uyumu ortalaması $0,55 \pm 0,63$ bulunmuş olup anlamlı fark mevcuttur ($p < 0,05$). Bu sonuçlar bize HLA ve DR uyumu daha yüksek olan hastalarda indüksiyon tedavisi olarak basiliksimab tercih edilmiş olduğunu göstermektedir. Martinez-Mier ve arkadaşları tarafından düşük immünolojik riskli 100 hasta ile yapılan bir çalışmada 53 hasta basiliksimab, 47 hasta düşük doz ATG almış ve bizim çalışmamızla benzer olarak basiliksimab alan hastalarda HLA uyumu ortalaması 2.81 ± 1.1 iken ATG alanlarda 2.23 ± 1.4 saptanmıştır ($p=0,02$)[156].

Çalışmamızda basiliksimab ve ATG alan hastalarda renal biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon oranları sırasıyla %19 ve %13 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,335$). Mourad ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada toplam 105 düşük immünolojik riskli hasta alınmış, 53 hastaya ATG, 52 hastaya ise basiliksimab indüksiyon tedavisi uygulanmış ve bizim çalışmamıza benzer olarak rejeksiyon oranları ATG ve basiliksimab tedavisi için sırasıyla %9,4 ve %9,6 olup benzer saptanmıştır[157]. Lee ve ark. tarafından 847 düşük riskli ve 60 yaş üstü hasta ile yapılmış bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak basiliksimab alan hastalarda posttransplant 1. yılda biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon oranı %18.1 iken ATG alan hastalarda %14.5 saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,08$)[158]. Brennan ve arkadaşları tarafından yapılan, 278 hastayı kapsayan bir çalışmada 141 hastaya ATG, 137 hastaya basiliksimab indüksiyon tedavisi verilmiş ve bu çalışmada ATG grubundaki alıcılarda biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon oranı %15,6 iken basiliksimab grubunda %25,5 olup ATG grubunda anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0,02$)[46]. Fakat bu çalışmadaki hastalar yüksek immünolojik riskli ve kadavra donörden nakil yapılan hastalar olup bizim çalışmamızdan bu yönüyle ayrılmaktadır. American Journal of Transplantation'da yayınlanmış olan, Lebranchu ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, indüksiyon tedavisinde basiliksimab alan 50 hasta ile ATG alan 50 hasta karşılaştırılmıştır. Biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon oranı her iki grupta %8 saptanmış olup anlamlı fark görülmemiştir[159]. Bu çalışma bizim

çalışmamızı destekler nitelikte olup, kadavradan ilk nakil yapılan hastalardan oluşması nedeniyle nispeten daha yüksek riskli hastalarla yapılmış bir çalışmadır ve bu yönüyle farklıdır. Wang ve ark. tarafından yapılan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, basiliksimab ve ATG indüksiyon tedavileri karşılaştırılmış, birçok dergide yayınlanmış makalelerdeki hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve birleştirilmiş sonuçlar elde edilmiştir. Toplam 1153 hastanın 547'si basiliksimab almış, 606'sı ATG almış. 7 çalışma birleştirilmiş ve 1 yıllık akut rejeksiyon oranında iki ilaç arasında anlamlı fark saptanmamış ($p=0,13$)[43]. Liu ve ark. tarafından yayınlanan prospektif randomize kontrollü çalışmaları içeren bir meta-analizde, ATG ve basiliksimab'ı karşılaştıran, 853 hastayı kapsayan toplam 6 çalışma birleştirilmiş. Biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon oranları açısından fark saptanmamıştır ($p=0,31$)[160]. Laftavi ve ark. tarafından 248 hasta ile yapılan, düşük riskli hastalarda indüksiyon tedavisinde basiliksimab ve düşük doz ATG'yi karşılaştıran bir çalışmada, canlı ve kadavra donörden nakil yapılan, basiliksimab alan 60 hasta ve düşük doz ATG alan 188 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak canlı donörden yapılan nakillerde düşük doz ATG ile akut rejeksiyon oranı %7,8 iken basiliksimab ile %35 saptanmış ve bu fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$)[155].

Çalışmamızda ölüm sansürlü greft sağkalım oranı basiliksimab alanlarda %96 iken ATG alanlarda da %96 saptanmıştır ($p=1,0$). Hasta sağkalım oranı ise sırasıyla %96 ve %95 olup benzer saptanmıştır ($p=0,733$). Mourad ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak greft sağkalımı basiliksimab alanlarda %94,2 ve ATG alanlarda %96,2 iken hasta sağkalımı sırasıyla %98,1 ve %98,1 olup benzer saptanmıştır[157]. Brennan ve arkadaşlarının çalışmasında da greft ve hasta sağkalım oranları her iki ilaç grubunda benzer saptanmış[46]. Lebranchu ve arkadaşlarının çalışmasında greft sağkalımı basiliksimab için %94, ATG için %96 saptanmış, hasta sağkalımı ise sırasıyla %98 ve %100 saptanmıştır[159]. Wang ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 8 çalışmanın birleştirilmesi ile elde edilen 1 yıllık greft sağkalımı oranları basiliksimab alanlarda %91,8 iken ATG alanlarda %94,4 olup anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,20$). Yine 8 çalışmanın birleştirilmesi ile elde edilen 1 yıllık hasta sağkalım oranları açısından da anlamlı fark saptanmamış

($p=0,06$)[43]. Liu ve ark. tarafından yayınlanan meta-analizde ATG ve basiliksimab karşılaştırılmış, greft kaybı ($p=0,55$) ve hasta ölümü ($p=0,54$) açısından fark saptanmamıştır[160]. Laftavi ve ark. tarafından yapılan çalışmada, canlı donörden yapılan nakillerde 8 yıllık greft sağkalımı ATG için %100, basiliksimab için %98 saptanmış olup 8 yıllık hasta sağkalımı ise basiliksimab alanlarda %91 ATG alanlarda %92 saptanmıştır ($p=0,55$)[155]. Lee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ATG ve basiliksimab alan hastalar karşılaştırıldığında ölüm sansürlü greft sağkalımı ($p=0,9$) ve hasta sağkalımı ($p=0,6$) benzer saptanmıştır[158]. Bu çalışmada hastaların hepsi 60 yaş üzerinde olup bu açıdan çalışmamızdan farklı olsa da sonuç benzer saptanmıştır. Martinez-Mier ve arkadaşları tarafından 100 hasta ile yapılan çalışmada bizim çalışmamızla benzer olarak hasta ve greft sağkalımı basiliksimab alanlarda %98,1 ve %92,5, ATG alanlarda %100 ve %93,6 saptanmıştır ($p=0,5$)[156]. Literatürdeki bu çalışmalara bakıldığında bizim çalışmamızla benzer şekilde indüksiyon tedavisi için basiliksimab ve ATG tedavisi uygulanmasında greft ve hasta sağkalımı açısından fark bulunmadığı görülmektedir.

ATG, T hücre aktivasyonunu ve çoğalmasını önleyen poliklonal antikordur[7, 43]. Enfeksiyon riskinde artışa ve kemik iliği supresyonuna neden olabilmektedir[44]. ATG alanlarda CMV enfeksiyonunun daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur[157]. Çalışmamızda nakil sonrası CMV enfeksiyon oranları basiliksimab alanlarda %5, ATG alanlarda %3 saptanmış olup anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,721$). Lebranchu ve ark. tarafından yapılan çalışmada bizim çalışmamız ile benzer olarak basiliksimab alanlarda CMV enfeksiyon oranı %6 iken ATG alanlarda %12 olup anlamlı bulunmamıştır[159]. Wang ve ark. tarafından yapılan analizde 7 çalışma birleştirilmiş ve 1 yıllık enfeksiyon oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır[43]. Laftavi ve arkadaşlarının çalışmasında viral enfeksiyon oranı iki ilaç arasında benzer saptanmıştır[155]. Mourad ve ark. tarafından yapılan çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak CMV enfeksiyonu oranı basiliksimab alan hastalarda %21,2 iken ATG alanlarda %41,5 saptanmış olup ATG alanlarda anlamlı derecede daha yüksektir ($p=0,025$)[157]. Liu ve ark. tarafından birleştirilen çalışmalarda basiliksimab alanların enfeksiyon oranı daha düşük saptanmıştır ($p=0,02$)[160]. Genel olarak enfeksiyon oranı

olarak belirtilmiş, CMV enfeksiyonu için spesifik bir bilgi verilmemiştir. Brennan ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise CMV enfeksiyon oranı basiliksimab alanlarda %17,5 iken ATG alanlarda %7,8 saptanmıştır (p=0,02).

Çalışmamızda nakil sonrası CMV enfeksiyonunun greft sağkalımına etkisi değerlendirilmiş olup greft kaybı olan 8 hastadan 2'sinin (%25) CMV enfeksiyonu geçirdiği saptanmış, grefti sağlam olan hastalarda ise bu oran %3,1 saptanmıştır. Nakil sonrası CMV enfeksiyonu greft kaybına anlamlı derecede etki ettiği bulunmuştur (p=0,002). López-Oliva ve arkadaşları tarafından İspanya'da yayınlanan bir çalışmada 377 hasta çalışmaya alınmış ve böbrek nakli sonrası görülen CMV enfeksiyonunun greft sağkalımına etkileri incelenmiş, bizim çalışmamıza benzer olarak bu alıcılarda greft sağkalımı anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p=0,023)[161]. Dickenmann ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada 84 hastada CMV enfeksiyonunun 5 yıllık greft sağkalımına etkisi araştırılmış, posttransplant 4 aylık sonuçlarda ve 5 yıllık takipteki sonuçlarda CMV enfeksiyonu olan ve olmayan iki grup arasında greft sağkalımı açısından fark saptanmamıştır (p=1 ve p=0,79).

Çalışmamızda nakil sonrası BKV enfeksiyon oranları basiliksimab alanlarda %4, ATG alanlarda %5 saptanmış olup anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,500). Ancak nakil sonrası BKV enfeksiyonu, greft sağkalımına anlamlı derecede etki etmiştir. Greft kaybı olan 8 hastanın 2'sinde (%25) posttransplant BKV enfeksiyonu saptanmış olup grefti sağlam olanların %3,6'sında saptanmıştır (p=0,004). Renal biyopsi sonucunda BKV nefropatisi saptanmış olan 1 hasta bulunmaktadır ve bu hastada greft kaybı olduğu görülmüştür. Gras ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada, böbrek nakli sonrası biyopsi ile kanıtlanmış BKVN saptanan, ATG almış 63 hasta ve basiliksimab almış olan 1 hasta olmak üzere toplam 64 hasta kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve çalışmamızla benzer olarak BKVN'nin artan greft kaybı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (p=0,01)[162]. Querido ve ark. tarafından 288 alıcı ile yapılan bir çalışmada çalışmamızdan farklı olarak BKV enfeksiyonu ile greft kaybı arasında ilişki saptanmamıştır (p=0,360). Yine bu çalışmada indüksiyon tedavisinde ATG veya basiliksimab verilmesi ile BKV enfeksiyonu arasında herhangi ilişki saptanmamış olup bu açıdan bizim çalışmamıza benzerdir[163]. Radtke ve arkadaşlarının canlıdan veya kadavradan

nakil yapılan 348 hasta ile yaptığı çalışmasında indüksiyon tedavisinin BKV enfeksiyonunu etkilemediği belirtilmiştir. Aynı çalışmada posttransplant birinci ve ikinci yılda BKV enfeksiyonu olan ve olmayan hastalarda greft kaybı açısından fark görülmemiştir[164]. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak serum BKV PCR düzeyi >100 kopya/mL olan hastaların pozitif kabul edildiği görülmektedir. İndüksiyon tedavisinin BKV enfeksiyonunu etkilemediği Lorant ve arkadaşları tarafından böbrek nakli veya eş zamanlı böbrek-pankreas nakli yapılan 928 hastanın değerlendirildiği çalışmada da belirtilmiştir. Fakat bu çalışmada indüksiyon tedavisi olarak basiliksimab, metilprednizolon veya daclizumab verilmiş olup bu yönüyle bizim çalışmadan ayrılmaktadır. Aynı çalışmada hastaların %4,7'sinde biyopsiyle doğrulanmış BKVN gelişmiş ve bu hastalarda greft kaybı riski anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.001$)[165]. Hertz-Tang ve arkadaşlarının 1146 hasta ile yapılan çalışmasında, BKV PCR düzeyleri >10.000 kopya/mL olan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek ölüm sansürlü greft kaybı saptanmıştır ($p=0,03$). BKVN'li hastalar ile tespit edilemeyen BK düzeylerine sahip hastalar karşılaştırıldığında da daha yüksek greft kaybı saptanmıştır ($p=0,009$)[166]. Dadhania ve arkadaşlarının 120 alıcı ile yaptığı prospektif bir çalışmasında, bizim çalışmamızdan farklı olarak ATG ile indüksiyonun BKV replikasyonu için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır ($p=0,008$). Fakat bu çalışmada hem canlı donörden hem de kadavra donörden böbrek nakli yapılan alıcılar yer almaktadır[167].

Çalışmamızda greft sağkalımına etki edebilecek diğer faktörler de incelenmiş olup yaş ve cinsiyetin greft kaybına anlamlı etkisi saptanmamıştır. Greft kaybı olan 8 hastada en son serum kreatinin düzeyleri ortalaması $7,5 \pm 2,4$ mg/dL olup grefti sağlam olanlarda $1,2 \pm 0,3$ mg/dL saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Greft kaybı olan hastaların hepsinde (%100) renal biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon mevcut iken grefti sağlam olan 192 hastanın 24 'ünde (%12,5) renal biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon saptanmıştır ve bu fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamızda HLA ve DR uyumunu greft sağkalımına etkisi incelenmiş, greft kaybı olan hastalarda HLA uyumu ortalaması $2,63 \pm 1$, DR uyumu ortalaması $1,13 \pm 0,36$ saptanmış olup greft sağkalımı saptananlarda ise HLA

uyumu ortalaması $2,51 \pm 1,58$ iken DR uyumu ortalaması $0,83 \pm 0,61$ saptanmıştır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$). Shi ve arkadaşları tarafından yapılan, 486.608 transplant alıcısını içeren 23 kohort çalışmasının bir meta-analizinde, HLA uyumlu transplantların, uyumsuzlar ile karşılaştırıldığında daha iyi greft sağkalımına sahip olduğu, HLA uyumsuzluğu arttıkça greft kaybında artış görüldüğü söylenmiştir. Aynı çalışmada HLA-DR uyumsuzluğu ile greft kaybı arasındaki ilişkiyi araştırmak için 152.105 yetişkin alıcıyla yapılan sekiz çalışma analiz edilmiş ve HLA-DR uyumsuzluğundaki her artış, %12 daha fazla greft kaybı riskiyle ilişkili saptanmış ($p=0,002$) ve HLA alt gruplarında DR uyumunun daha önemli olduğu söylenmiştir[168]. Hafeez ve arkadaşları tarafından 2023'te yayınlanan, HLA uyumsuzluğunun 20 yıllık greft sağkalımına etkisini araştıran, hem canlıdan hem kadavradan nakil olan 76.530 alıcı ile yapılmış retrospektif bir çalışmada, HLA uyumunun önemi belirtilmiş ve HLA uyumsuzluğu arttıkça greft sağkalımında 20 yıl içinde kötüleşme gözlemlendiği saptanmıştır[169]. Williams ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, canlı donörden yapılan 66.596 nakil analiz edilmiş, 1 uyumsuzluk için %44 daha yüksek greft başarısızlığı ve 6 uyumsuzluk için iki kat daha fazla greft kaybı riski olduğu söylenmiştir[170]. Lim ve ark. tarafından canlı ve kadavradan yapılan 8036 böbrek nakli alıcısı incelenmiş olup artan HLA ve HLA-DR uyumsuzluğu, daha yüksek greft kaybı riskiyle ilişkilendirilmiştir[26]. Doxiadis ve ark. tarafından 456 hasta ile yapılan bir çalışmada, tam HLA-DR uyumlu grupta greft sağkalımının uyumsuz gruba göre önemli ölçüde daha iyi olduğu söylenmiştir[34]. Literatürdeki bu çalışmalarda HLA uyumu ve DR uyumu arttıkça greft kaybı riskinde azalma olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda greft kaybı olan 8 hasta incelendiğinde, bir hastada nakil sonrasında Kaposi sarkomu geliştiği, bu nedenle rejeksiyon atağında tedavi verilemediği, kronik rejeksiyon ve ardından greft kaybı geliştiği görülmüştür. Bu hastada HLA uyumunun 4 olduğu belirlenmiştir ve bu istisnai hastanın ortalamamızı etkilediği düşünülmektedir. Bu hasta çıkarıldığında, greft kaybı olan hastalarda HLA uyumu ortalaması grefti sağlam olan hastalara göre daha düşük olmakta ve literatür ile uyumlu olmaktadır.

Çalışmamızdaki renal biyopsi sonuçları incelendiğinde, greft kaybı olan 8 hastanın 1'inde akut hücrel rejeksiyon (%12,5), 4'ünde akut antikor aracılı rejeksiyon (%50), 2'sinde kronik antikor/aktif antikor aracılı rejeksiyon (%25), 1'inde BKV ilişkili viral nefropati (%12,5) saptanmıştır. Grefti sağlam hastalarda yapılan renal biyopsi sonuçlarında ise akut hücrel rejeksiyon oranı %58,3 , akut humoral rejeksiyon oranı %12,5 , mix tip rejeksiyon oranı %8,3 , rejeksiyon için sınırdaki değişiklikler saptanma oranı %16,7 , yetersiz böbrek biyopsisi oranı %4,2 saptanmıştır. Viral nefropati ve kronik antikor/aktif antikor aracılı rejeksiyon saptanan hastaların hepsinde greft kaybı olduğu görülmüştür. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,007$).

Basiliximab alan 100 hastadan 19'unda renal biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon saptanmıştır. Bu hastaların renal biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde, 10 hastada akut hücrel rejeksiyon (%53), 5 hastada akut humoral rejeksiyon (%26), 1 hastada mix tip rejeksiyon (%5), 3 hastada rejeksiyon açısından sınırdaki değişiklikler (%16) saptanmıştır. ATG alan 100 hastadan 13'ünde renal biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon saptanmıştır. Bu hastaların 5'inde akut hücrel rejeksiyon (%38), 2'sinde akut humoral rejeksiyon (%15), 2 sinde kronik antikor/aktif antikor aracılı rejeksiyon (%15), 1'inde mix tip rejeksiyon (%8), 1'inde rejeksiyon açısından sınırdaki değişiklikler (%8), 1'inde yetersiz böbrek biyopsisi (%8), 1'inde ise viral nefropati (%8) saptanmıştır. Bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,314$). Saygılı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 70 hastaya yapılan 94 renal biyopsi retrospektif olarak incelemiş, 34 biyopsi sonucunda en sık tespit edilen patoloji akut hücrel rejeksiyon olmuştur (%36,2)[91]. Bizim çalışmamızda en sık görülen renal biyopsi sonucu da akut hücrel rejeksiyondur (%46,8).

Çalışmamızda indüksiyon tedavisi olarak basiliximab alan ve ATG alan hastalar nakil öncesinde DM olmayıp nakil sonrası yeni gelişen DM (NODAT) açısından değerlendirilmiş ve basiliximab alan ve ATG alan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla %25 ve %14, $p=0,050$). Lee ve ark. tarafından yapılan çalışmada nakil öncesi DM olmayan hastalar değerlendirilmiş ve bizim çalışmamızdan farklı olarak ATG alan hastalarda basiliximab alanlara göre anlamlı derecede daha az NODAT geliştiği saptanmıştır ($p=0,02$)[158].

Prasad ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada basiliksimab alan ve almayan hastalar karşılaştırılmış, NODAT gelişme olasılığı basiliksimab alanlarda anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ($p=0,005$)[171].

Çalışmamızda NODAT gelişmesinin greft kaybına etkisi açısından da değerlendirilmiş ve anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,515$). Kasiske ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak nakil sonrası gelişen DM olan hastalarda ölüm sansürlü greft sağkalımı anlamlı derece düşük saptanmıştır ($p<0,0001$)[172]. Sumrani ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, nakil sonrası DM gelişen hastaları kontrol hastaları ile karşılaştırdıklarında 5 yıllık greft sağkalımı kontrollerdeki %90'a kıyasla %70 saptanmıştır[173]. Miles ve arkadaşları tarafından yapılan çok değişkenli bir analizde, nakil sonrası DM gelişen hastaların greft yetmezliği geliştirme riskinin kontrol hastalarına göre daha yüksek olduğunu ($p= 0.04$) ve regresyon analizinde başka anlamlı belirleyicilerin olmadığını bulmuşlardır[174]. NODAT gelişiminin greft kaybı riskinin artmasıyla ilişkili olduğu farklı çalışmalarda da belirtilmiştir[146, 175].

Çalışmamızda indüksiyon tedavisi olarak basiliksimab alan ve ATG alan hastalar arasında nakil sonrası HT varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,202$). Nakil sonrası HT varlığının greft kaybına etkisi açısından da değerlendirilmiş ve anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,167$). Kasiske ve ark. tarafından yapılan 1666 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak hipertansiyonun greftin sağkalımını olumsuz etkilediği saptanmış ve sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg artışın, artan greft kaybı riskiyle ilişkili olduğu söylenmiştir ($p<0,0001$)[176]. Opelz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada nakilden 1 yıl sonra sistolik kan basıncı >140 mmHg olan ancak 3. yılda ≤ 140 mmHg olarak kontrol edilen hastalar, 3 yıla kadar sürekli yüksek sistolik kan basıncına sahip hastalarla karşılaştırıldığında uzun vadeli greft sonuçlarında anlamlı iyileşme sağlandığı görülmüştür ($p<0,001$), oysa 3 yılda sistolik kan basıncında geçici bir artış bile daha kötü sağkalımla ilişkili saptanmıştır ($p<0,001$)[177].

Çalışmamızda nakil sonrası en fazla 41 aylık dönem değerlendirilmiş olup hastaların ortalama greft sağkalım süresi 39,5 ay saptanmıştır. Basiliksimab

alan hastalarda ortalama greft sağkalımı süresi 39,6 ay iken ATG alanlarda 39,3 ay olarak saptanmıştır. Tüm hastalarda 12 aylık, 24 aylık ve 36 aylık ölüm sansürlü greft sağkalım oranları sırasıyla %99, %93,9 ve %93,9 olup basiliksimab alanlarda sırasıyla %99, %94,2 ve %94,2 iken ATG alanlarda ise sırasıyla %99, %93,5 ve %93,5 olarak saptanmıştır. İki indüksiyon tedavisi arasında greft sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır ($p=0,791$). Çoban ve ark. tarafından canlıdan veya kadavradan nakil yapılmış 286 hasta ile yapılan bir çalışmada ölüm sansürlü greft sağkalım oranları 1. yılda %97, 2. yılda %95 olarak saptanmış, canlı vericiden yapılan nakillerde greft sağkalım oranları ise 1. yılda %95, 2. yılda %93 saptanmıştır. Canlı vericiden böbrek nakli yapılan hastalarda ortalama hasta yaşam süresi $215 \pm 7,8$ ay saptanmış olup nakil sonrası ortalama izlem süresi $93,55 \pm 54,45$ aydır[178]. Çalışmamızda 12. aydaki greft sağkalımı basiliksimab alanlarda %99 ve ATG alanlarda %99 iken Lebranchu ve ark. çalışmasında basiliksimab alanlarda %94; ATG alanlarda %96 saptanmıştır[159]. Mourad ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 1 yıllık greft sağkalımı basiliksimab alanlarda %94,2 ve ATG alanlarda %96,2 saptanmıştır[157]. Wang ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 1 yıllık greft sağkalımı oranları basiliksimab alanlarda %91,8 iken ATG alanlarda %94,4 saptanmıştır[43]. Sav ve ark. tarafından yapılan çalışmada, canlı vericiden yapılan nakillerde bir, beş ve on yıllık greft sağkalım oranları sırasıyla %87,0, 51,8 ve 37,7 saptanmış ve ortalama greft sağkalım süresi $72,15 \pm 9,89$ ay saptanmıştır[179]. Garcia-Maset ve ark. tarafından canlı donörden nakil olan 473 hasta ile yapılan çalışmada, 1, 5 ve 10 yıllık ölüm sansürlü greft sağkalım oranları %93,0, %78,7, %62,3 saptanmış ve ortalama greft sağkalım süresi 14 yıl saptanmıştır. Bu çalışmada sağkalım oranları kadavradan nakil yapılan hastalar ile karşılaştırılmıştır[180]. Avila ve ark. tarafından 742 hasta ile yapılan çalışmada, greft sağkalım oranları 1, 5 ve 10 yıl için sırasıyla %85,2, %61,0 ve %43,5 saptanmıştır[181]. Çelik ve ark. tarafından 67 hasta ile yapılan bir çalışmada, canlı donörden yapılan nakillerde 1, 2 ve 5 yıllık greft sağkalım oranları %95,3, %87,7 ve %75 saptanmıştır[182].

Sonuç olarak;

Çalışmamızda basiliksimab ve ATG indüksiyon tedavileri arasında biyopsiyle kanıtlanmış rejeksiyon, greft sağkalımı ve hasta sağkalımı açısından anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. Ölüm sansürlü greft sağkalım süreleri benzer saptanmıştır. Nakil sonrası CMV ve BKV enfeksiyonu açısından da basiliksimab alanlar ve ATG alanlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Nakil sonrası CMV ve BKV enfeksiyonunun greft kaybı riskini arttırdığı gözlenmiştir. Basiliksimab alan hastalarda HLA ve DR uyumunun daha yüksek olduğu, ayrıca HLA ve DR uyumsuzluğunun greft kaybına riskine etki ettiği görülmüştür.



6. ÖZET

DÜŞÜK İMMÜNOLOJİK RİSKLİ BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA ANTİTİMOSİT GLOBULİN VE BASİLİKSİMAB İNDÜKSİYON TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN VE GÜVENİLİRLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş: Böbrek nakli sonrası greft rejeksiyonu riskini azaltmak amacıyla, immünolojik risk değerlendirilerek indüksiyon ve idame tedavisi uygulanmaktadır. İmmünolojik olarak düşük riskli hastalarda indüksiyon tedavisinde antitimosit globulin (ATG) ve anti-IL2 reseptör antagonisti olan basiliksimab kullanılmaktadır. Bu çalışmada indüksiyon tedavisinde kullanılan basiliksimab ve ATG'nin, düşük immünolojik riskli hastalarda etkinlik ve güvenilirliklerini karşılaştırmayı ve literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1 Ocak 2020 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında canlı donörden böbrek nakli yapılmış, 18 yaş üstü ve düşük immünolojik riskli olan, indüksiyon tedavisinde basiliksimab protokolü uygulanan 100 hasta ve ATG uygulanan 100 hasta olmak üzere toplam 200 hastanın dosyaları ve hastane veri tabanı taranarak retrospektif bir çalışma tasarlanmıştır. Hastaların retrospektif değerlendirmesinde en fazla 41 aylık dönem değerlendirilmiştir. Çalışmada alıcıların cinsiyeti, yaşı, HLA doku grubu verileri, ulaşılabilen son kreatinin değeri, biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon atağı varlığı, greft ve hasta sağkalımı, sağkalım süresi, böbrek biyopsi sonucu, nakil sonrasında bakılan CMV ve BKV PCR testi sonuçları, nakil sonrası DM veya HT varlığı karşılaştırılmıştır. Alıcıların tamamı idame tedavide tacrolimus, MMF ve steroid almıştır. CMV PCR değeri 1000 kopya/ml ve üzerinde olanlar ve BKV PCR değeri 10.000 kopya/ml ve üzerinde olanlar pozitif kabul edilmiştir. Kadavra donörden böbrek nakli yapılan, PRA sonucu pozitif olan, kombine organ nakli yapılan, ikinci veya daha fazla böbrek nakli yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bulgular: Çalışmamızda düşük immünolojik riskli olup indüksiyon tedavisi olarak basiliksimab uygulanan 100 hasta ve ATG uygulanan 100 hastayı değerlendirdik. Basiliksimab alan ve ATG alan her iki grup yaş, cinsiyet ve son serum kreatinin düzeyleri açısından benzerdi. Basiliksimab alan hastalarda HLA uyumu ve DR uyumu ortalaması ATG alanlara göre daha fazla olup anlamlı saptanmıştır (sırasıyla $3,46 \pm 1,13$ 'e karşı $1,57 \pm 1$, $p<0,05$; $1,14 \pm 0,42$ 'e karşı $0,55 \pm 0,63$, $p<0,05$). Basiliksimab ve ATG alan iki grup arasında renal biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon oranları (sırasıyla %19'a karşı %13, $p=0,335$), ölüm sansürlü greft sağkalım oranları (sırasıyla %96'ya karşı %96, $p=1,0$) ve hasta sağkalım oranları (sırasıyla %96'ya karşı %95, $p=0,733$) benzer saptanmıştır. Nakil sonrası dönemde CMV ve BKV enfeksiyonu gelişmesi açısından her iki grup benzerdi. Nakil sonrası gelişen DM (NODAT) ve nakil sonrası HT varlığı açısından her iki grup benzerdi.

Yaş ve cinsiyetin greft sağkalımına etkisi saptanmamıştır. Greft kaybı olan hastalarda son serum kreatinin düzeyleri $7,5 \pm 2,4$ mg/dL olup grefti sağlam olanlarda $1,2 \pm 0,3$ mg/dL saptanmıştır ($p<0,05$). Greft kaybı olan ve olmayan hastalarda HLA uyumu ve DR uyumu ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $2,63 \pm 1$ 'e karşı $2,51 \pm 1,58$, $p<0,05$; $1,13 \pm 0,36$ 'ya karşı $0,83 \pm 0,61$, $p<0,05$). Greft kaybı olan hastaların %100'ünde, grefti sağlam olan hastaların %12,5'unda renal biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon mevcuttur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Greft kaybı olan hastaların biyopsi sonuçları grefti sağlam hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,007$). Nakil sonrası görülen CMV ve BKV enfeksiyonu, greft sağkalımına anlamlı derecede etki etmiştir (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,004$). Nakil sonrası gelişen DM (NODAT) ve nakil sonrası HT varlığının greft kaybına etkisi saptanmamıştır. Basiliksimab alan hastalarda 12 aylık, 24 aylık ve 36 aylık ölüm sansürlü greft sağkalım oranları sırasıyla %99, %94,2 ve %94,2 iken ATG alanlarda ise sırasıyla %99, %93,5 ve %93,5 olarak saptanmıştır. Ortalama greft sağkalım süresi basiliksimab alanlarda 39,6 ay, ATG alanlarda 39,3 ay saptanmış olup benzerdir (log-rank: 0,791).

Sonuç: Çalışmamızda basiliksimab ve ATG indüksiyon tedavileri arasında biyopsiyle kanıtlanmış rejeksiyon, greft sağkalımı ve hasta sağkalımı açısından

anlamli fark olmadığı gözlenmiştir. Ölüm sansürlü greft sağkalım süreleri benzer saptanmıştır. Nakil sonrası CMV ve BKV enfeksiyonu açısından da iki tedavi arasında anlamli fark saptanmamıştır. Nakil sonrası CMV ve BKV enfeksiyonunun greft kaybı riskini arttırdığı gözlenmiştir. Basiliksimab alan hastalarda HLA ve DR uyumunun daha yüksek olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli indüksiyon tedavisi, basiliksimab, antitimosit globülin, rejeksiyon, greft sağkalımı



7. ABSTRACT

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ANTITHYMOCYTE GLOBULIN AND BASILIXIMAB INDUCTION THERAPIES IN LOW IMMUNOLOGICAL RISK KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS

Introduction: In order to reduce the risk of graft rejection after kidney transplantation, induction and maintenance therapy is applied by evaluating the immunological risk. Antithymocyte globulin (ATG) and basiliximab, an anti-IL2 receptor antagonist, are used in induction therapy in immunologically low-risk patients. In this study, we aimed to compare the effectiveness and safety of basiliximab and ATG use as an induction therapy in kidney transplant patients with low immunological risk and to contribute to the literature.

Materials and Methods: A retrospective study was designed by reviewing the files and hospital database of a total of 200 patients (100 patients who underwent basiliximab protocol for induction therapy and 100 patients who underwent ATG) who underwent living donor kidney transplantation between January 1, 2020 and December 31, 2022 at Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital, who were over 18 years of age and had low immunological risk. A maximum period of 41 months was evaluated in the retrospective evaluation of the patients. Gender, age, HLA tissue group data, last available creatinine value, presence of biopsy-proven rejection attack, graft and patient survival, survival time, renal biopsy result, CMV and BKV PCR test results after transplantation, presence of DM or HT after transplantation were compared. All recipients received tacrolimus, MMF and steroids as maintenance therapy. CMV PCR values of 1000 copies/ml and above and BKV PCR values of 10,000 copies/ml and above were considered positive. Cadaveric donor kidney transplant, PRA (+), combined organ transplant and second or more kidney transplant patients were excluded.

Results: We evaluated 100 patients with low immunologic risk who received basiliximab as induction therapy and 100 patients who received ATG. Both groups receiving basiliximab and ATG were similar in terms of age, gender and last serum creatinine levels. The mean HLA compatibility and DR compatibility were higher in patients receiving basiliximab than in those receiving ATG and were found to be significant (3.46 ± 1.13 versus 1.57 ± 1 , respectively, $p < 0.05$; 1.14 ± 0.42 vs. 0.55 ± 0.63 , $p < 0.05$). Renal biopsy-proven rejection rates between the two groups receiving basiliximab and ATG (19% versus 13%, respectively, $p = 0.335$), death-censored graft survival rates (96% versus 96%, respectively, $p = 1.0$), and Patient survival rates were similar (96% vs. 95%, respectively, $p = 0.733$). Both groups were similar in terms of the development of CMV and BKV infection in the post-transplant period. Both groups were similar in terms of the presence of post-transplant DM (NODAT) and post-transplant HT.

The effect of age and gender on graft survival was not determined. Last serum creatinine levels in patients with graft loss were 7.5 ± 2.4 mg/dL and 1.2 ± 0.3 mg/dL in those with intact grafts ($p < 0.05$). A statistically significant difference was found between the mean HLA compatibility and DR compatibility in patients with and without graft loss (2.63 ± 1 vs. 2.51 ± 1.58 , respectively, $p < 0.05$; 1.13 ± 0.36 vs 0.83 ± 0.61 , $p < 0.05$). Rejection proven by renal biopsy is present in 100% of patients with graft loss and in 12.5% of patients with intact grafts, and this difference is statistically significant ($p < 0.05$). When the biopsy results of patients with graft loss were compared with patients with intact grafts, a statistically significant difference was detected ($p = 0.007$). CMV and BKV infection after transplantation had a significant impact on graft survival ($p = 0.002$ and $p = 0.004$, respectively). The effect of post-transplant DM (NODAT) and post-transplant HT on graft loss has not been determined. The 12-month, 24-month and 36-month death-censored graft survival rates in patients receiving basiliximab were 99%, 94.2% and 94.2%, respectively, while those in those receiving ATG were 99%, 93.5% and 93.5%, respectively. It was found to be 93.5%. The average graft survival time was found to be 39.6 months in those receiving basiliximab and 39.3 months in those receiving ATG, and they were similar (log-rank: 0.791).

Conclusion: In our study, it was observed that there was no significant difference between basiliximab and ATG induction therapies in terms of biopsy-proven rejection, graft survival and patient survival. Death-censored graft survival times were found to be similar. No significant difference was detected between the two treatments in terms of CMV and BKV infection after transplantation. It has been observed that CMV and BKV infection after transplantation increases the risk of graft loss. HLA and DR compatibility was observed to be higher in patients receiving basiliximab.

Key Words: Kidney transplant induction therapy, basiliximab, antithymocyte globulin, rejection, graft survival

8. KAYNAKLAR

1. Webster, A.C., et al., *Chronic kidney disease*. The lancet, 2017. **389**(10075): p. 1238-1252.
2. Wolfe, R.A., et al., *Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant*. New England Journal of Medicine, 1999. **341**(23): p. 1725-1730.
3. Abramyan, S. and M. Hanlon, *Kidney transplantation*. 2021.
4. Eckardt, K.-U., B.L. Kasiske, and M.G. Zeier, *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients*. American Journal of Transplantation, 2009. **9**: p. S1-S155.
5. Knechtle, S.J., L.P. Marson, and P.J. Morris, *Kidney Transplantation-Principles and Practice E-Book: Kidney Transplantation-Principles and Practice E-Book*. 2019: Elsevier Health Sciences.
6. Zhao, T., et al. *Impact of basiliximab on the proportion of regulatory T cells and their subsets early after renal transplantation: a preliminary report*. in *Transplantation proceedings*. 2012. Elsevier.
7. Bouvy, A.P., et al., *The impact of induction therapy on the homeostasis and function of regulatory T cells in kidney transplant patients*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2014. **29**(8): p. 1587-1597.
8. Vural, T., *Böbrek nakli alıcılarında kronik rejeksiyon gelişiminde vitamin D ve vitamin D reseptör düzeyinin rolü*.
9. Inker, L.A., et al., *KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD*. American Journal of Kidney Diseases, 2014. **63**(5): p. 713-735.
10. Kalantar-Zadeh, K., et al., *Chronic kidney disease*. The lancet, 2021. **398**(10302): p. 786-802.
11. Seyahi, N., İ. Koçyiğit, and K. Ateş, *Current Status of Kidney Replacement Therapy in Türkiye: A Summary of 2021 Turkish Society of Nephrology Registry Report*. Turk J Nephrol, 2023. **32**(3): p. 174-180.
12. Galla, J.H., *Clinical practice guideline on shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis*. Journal of the American Society of Nephrology, 2000. **11**(7): p. 1340-1342.
13. Karam, G., et al., *Guidelines on renal transplantation*. European Association of Urology, 2014. **23**: p. 342-352.
14. JH, H., M. JP, and M. JE. *Renal homotransplantation in identical twins*. in *Surgical forum*. 1956.
15. CHWARTZ, S., R., D AMESHEK, W.: *Drug induced immunologic tolerance*. Nature (Lond.), 1959. **183**: p. 1682.
16. Hamilton, D., *A history of organ transplantation: ancient legends to modern practice*. 2012: University of Pittsburgh Pre.
17. Barker, C.F. and J.F. Markmann, *Historical overview of transplantation*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2013. **3**(4).
18. Morris, P.J., *Transplantation—a medical miracle of the 20th century*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(26): p. 2678-2680.

19. Erek, E., S. Suleymanlar, and K. Serdengeçti, *the Registry Group*. Turkish Society of Nephrology. Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. Nephrol Dial Transplant, 2002. **17**(12): p. 2087-93.
20. Ojo, A.O., et al., *PROGNOSIS AFTER PRIMARY RENAL TRANSPLANT FAILURE AND THE BENEFICIAL EFFECTS OF REPEAT TRANSPLANTATION: Multivariate Analyses from the United States Renal Data System: 1, 2*. Transplantation, 1998. **66**(12): p. 1651-1659.
21. Pham, P.T., et al. *Evaluation of adult kidney transplant candidates*. in *Seminars in dialysis*. 2010. Wiley Online Library.
22. Türkmen, A., *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri*. Baskı, Ankara, 2016.
23. Lentine, K.L., et al., *KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors*. Transplantation, 2017. **101**(8 Suppl 1): p. S7.
24. Kher, A. and D.A. Mandelbrot, *The living kidney donor evaluation: focus on renal issues*. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN, 2012. **7**(2): p. 366.
25. Kanellis, J. and W. Mulley, *Evaluation and preoperative management of kidney transplant recipient and donor*, in *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2010, Elsevier. p. 1142-1153.
26. Lim, W.H., et al., *Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients*. Clinical transplantation, 2012. **26**(4): p. E428-E437.
27. Erdoğan, Ş. and Ş. Şengül, *Immunologic risk assessment before kidney transplantation: an update*. Turk J Nephrol, 2019. **28**(3): p. 216-224.
28. Habicht, A., et al., *Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients—a single centre experience*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2011. **26**(12): p. 4124-4131.
29. Abbas, A., A. Lichtman, and S. Pillai, *Chapter 18: Immunity to tumors*. Cellular and Molecular Immunology. Ninth ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018: p. 397-416.
30. Paul, W.E., *Fundamental immunology*. 2012: Lippincott Williams & Wilkins.
31. Delves, P.J., et al., *Roitt's essential immunology*. 2017: John Wiley & Sons.
32. Opelz, G., et al., *Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers*. Transplantation, 2015. **99**(2): p. 400-404.
33. Opelz, G., *Correlation of HLA matching with kidney graft survival in patients with or without cyclosporine treatment*. Transplantation, 1985. **40**(3): p. 240-243.
34. Doxiadis, I.I., et al., *Simpler and equitable allocation of kidneys from postmortem donors primarily based on full HLA-DR compatibility*. Transplantation, 2007. **83**(9): p. 1207-1213.
35. Cao, L.-Q., et al., *Prevalence and risk factors of having antibodies to class I and II human leukocyte antigens in older haploidentical allograft candidates*. Scientific Reports, 2020. **10**(1): p. 2367.
36. Karahan, G., et al. *Anti-HLA antibody profile of Turkish patients with end-stage renal disease*. in *Transplantation proceedings*. 2009. Elsevier.
37. Lefaucheur, C., et al., *Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation*. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 2010. **21**(8): p. 1398.

38. Niederhaus, S.V., et al., *Luminex-based desensitization protocols: the University of Wisconsin initial experience*. Transplantation, 2011. **92**(1): p. 12-17.
39. Patel, R. and P.I. Terasaki, *Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation*. New England Journal of Medicine, 1969. **280**(14): p. 735-739.
40. Halloran, P.F., *Immunosuppressive drugs for kidney transplantation*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(26): p. 2715-2729.
41. Wagner, S.J. and D.C. Brennan, *Induction therapy in renal transplant recipients: how convincing is the current evidence?* Drugs, 2012. **72**: p. 671-683.
42. Cassuto, J.R., et al., *The influence of induction therapy for kidney transplantation after a non-renal transplant*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN, 2012. **7**(1): p. 158.
43. Wang, K., X. Xu, and M. Fan, *Induction therapy of basiliximab versus antithymocyte globulin in renal allograft: a systematic review and meta-analysis*. Clinical and experimental nephrology, 2018. **22**: p. 684-693.
44. Derneği, T.N., *Transplantasyon Nefrolojisi: Pratik Uygulama Önerileri*. E. Aydın Türkmen, Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic., Ankara, 2016.
45. Vella, J. and D.C. Brennan, *Kidney transplantation in adults: Induction immunosuppressive therapy*. UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021.
46. Brennan, D.C., et al., *Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(19): p. 1967-1977.
47. Hardinger, K. and D.C. Brennan, *Kidney transplantation in adults: Maintenance immunosuppressive therapy*. 2020, Waltham, MA, USA: UpToDate.
48. Pascual, J., et al., *Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2012. **27**(2): p. 825-832.
49. Wong, W., et al., *2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors?* Transplantation, 2005. **80**(3): p. 289-296.
50. Meier-Kriesche, H.U., et al., *Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era*. American journal of transplantation, 2004. **4**(3): p. 378-383.
51. Kwon, O., et al. *Long-term outcome of azathioprine versus mycophenolate mofetil in cyclosporine-based immunosuppression in kidney transplantation: 10 years of experience at a single center*. in *Transplantation Proceedings*. 2013. Elsevier.
52. Wagner, M., et al., *Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(12).
53. Leroy, C., et al., *Immunosuppressive drugs and fertility*. Orphanet journal of rare diseases, 2015. **10**: p. 1-15.
54. Knight, S. and R. Allen, *Vascular and lymphatic complication after kidney transplantation*. Kidney Transpl Principl Pract, 2019. **28**: p. 458.
55. Koçak, H., *Posttransplant erken dönem medikal komplikasyonlar*. Transplantasyon Nefrolojisi, Editör Prof. Dr. Aydın Türkmen, Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri, Ankara, 2016: p. 59-64.
56. GM, D., *Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation*. Philadelphia.
57. Siedlecki, A., W. Irish, and D.C. Brennan, *Delayed graft function in the kidney transplant*. American journal of transplantation, 2011. **11**(11): p. 2279-2296.

58. Mallon, D.H., et al., *Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best*. Transplantation, 2013. **96**(10): p. 885-889.
59. Seyahi, N., K. Ateş, and G. Süleymanlar, *Current status of renal replacement therapy in Turkey: A summary of the Turkish society of nephrology registry report*. Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey, 2020.
60. Yarlagadda, S.G., et al., *Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis*. Nephrology dialysis transplantation, 2009. **24**(3): p. 1039-1047.
61. Irish, W.D., et al., *Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients*. Journal of the American Society of Nephrology, 2003. **14**(11): p. 2967-2974.
62. Naik, R. and S. Shawar, *Renal Transplantation Rejection*. [Updated 2020 Dec 9]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
63. Ball, S. and M.J. Dallman, *Immunology of graft rejection*. Kidney transplantation-principles and practice. 7th ed. Edinburgh, UK: Elsevier Health Sciences, 2013: p. 10-38.
64. Matzinger, P. and M.J. Bevan, *Why do so many lymphocytes respond to major histocompatibility antigens?* Cellular immunology, 1977. **29**(1): p. 1-5.
65. Vella, J., et al., *T cell mediated immune responses in chronic rejection: role of indirect allorecognition and costimulation*. Graft, 1998. **1**(suppl II): p. 11.
66. Stolp, J., L.A. Turka, and K.J. Wood, *B cells with immune-regulating function in transplantation*. Nature reviews Nephrology, 2014. **10**(7): p. 389-397.
67. YILMAZ, M., *Akut hücresel rejeksiyon ve tedavisi*. TRANSPLANTASYON Nefrolojisi, 2016. **65**.
68. Nankivell, B.J. and S.I. Alexander, *Rejection of the kidney allograft*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(15): p. 1451-1462.
69. Terasaki, P. and K. Mizutani, *Antibody mediated rejection: update 2006*. Clinical journal of the American Society of Nephrology, 2006. **1**(3): p. 400-403.
70. Mauiyyedi, S. and R.B. Colvin, *Humoral rejection in kidney transplantation: new concepts in diagnosis and treatment*. Current opinion in nephrology and hypertension, 2002. **11**(6): p. 609-618.
71. Colvin, R.B. and R.N. Smith, *Antibody-mediated organ-allograft rejection*. Nature Reviews Immunology, 2005. **5**(10): p. 807-817.
72. Marfo, K., et al., *Desensitization protocols and their outcome*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2011. **6**(4): p. 922-936.
73. Trpkov, K., et al., *PATHOLOGIC FEATURES OF ACUTE RENAL ALLOGRAFT REJECTION ASSOCIATED WITH DONOR-SPECIFIC ANTIBODY: Analysis Using the Banff Grading Schema: 1*. Transplantation, 1996. **61**(11): p. 1586-1592.
74. Pescovitz, M.D., *Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action*. American Journal of Transplantation, 2006. **6**(5): p. 859-866.
75. Everly, M.J., et al., *Bortezomib provides effective therapy for antibody-and cell-mediated acute rejection*. Transplantation, 2008. **86**(12): p. 1754-1761.
76. Locke, J., et al., *The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection*. American Journal of Transplantation, 2009. **9**(1): p. 231-235.
77. Nankivell, B.J. and D.R. Kuypers, *Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss*. The Lancet, 2011. **378**(9800): p. 1428-1437.
78. Zabriskie, J.B., *Essential clinical immunology*. 2009: Cambridge University Press.

79. Halloran, P.F., et al., *Disappearance of T cell-mediated rejection despite continued antibody-mediated rejection in late kidney transplant recipients*. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 2015. **26**(7): p. 1711.
80. Hassanein, M. and J.J. Augustine, *Chronic Kidney Transplant Rejection*, in *StatPearls [Internet]*. 2022, StatPearls Publishing.
81. Solez, K., et al., *Banff'05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN')*. American Journal of Transplantation, 2007. **7**(3): p. 518-526.
82. Singh, N., J. Pirsch, and M. Samaniego, *Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes*. Transplantation Reviews, 2009. **23**(1): p. 34-46.
83. Fulton, B. and A. Markham, *Mycophenolate mofetil: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation*. Drugs, 1996. **51**: p. 278-298.
84. Tanabe, K., *Calcineurin inhibitors in renal transplantation: what is the best option?* Drugs, 2003. **63**: p. 1535-1548.
85. Najafian, B. and B.L. Kasiske, *Chronic allograft nephropathy*. Current opinion in nephrology and hypertension, 2008. **17**(2): p. 149-155.
86. Racusen, L.C., et al., *The Banff 97 working classification of renal allograft pathology*. Kidney international, 1999. **55**(2): p. 713-723.
87. Monaco, A.P., et al., *Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion*. American journal of kidney diseases, 1999. **33**(1): p. 150-160.
88. Güven, G., et al., *Underlying Causes and Risk Factors of Chronic Renal Allograft Dysfunction Among Renal Transplant Recipients*. Acta Medica, 2021. **52**(2): p. 152-161.
89. Birnbaum, L.M., et al., *Management of chronic allograft nephropathy: a systematic review*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2009. **4**(4): p. 860-865.
90. Colvin, R.B., *The renal allograft biopsy*. Kidney international, 1996. **50**(3): p. 1069-1082.
91. SAYGILI, E.S., et al., *Graft sağkalımını etkileyen faktörlerin transplant böbrek biyopsileriyle değerlendirilmesi*. Dicle Tıp Dergisi, 2018. **45**(3): p. 237-244.
92. Wilczek, H., *Percutaneous needle biopsy of the renal allograft. A clinical safety evaluation of 1129 biopsies*. Transplantation, 1990. **50**(5): p. 790-797.
93. Haas, M., et al., *The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials*. 2018, Wiley Online Library.
94. Feucht, H.E., *Complement C4d in graft capillaries-the missing link in the recognition of humoral alloreactivity*. American Journal of Transplantation, 2003. **3**(6): p. 646-652.
95. Akalin, E. and B. Watschinger. *Antibody-mediated rejection*. in *Seminars in nephrology*. 2007. Elsevier.
96. YELKEN, B., *ANTIKOR ARACILI REJEKSİYON*. TRANSPLANTASYON Nefrolojisi: p. 73.
97. Orandi, B.J., et al., *Presentation and outcomes of C4d-negative antibody-mediated rejection after kidney transplantation*. American Journal of Transplantation, 2016. **16**(1): p. 213-220.
98. Arend, S., et al., *Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up*. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the

- European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association, 1997. **12**(8): p. 1672-1679.
99. Kramer, A., et al., *The ERA-EDTA registry annual report 2018: a summary*. Clinical kidney journal, 2021. **14**(1): p. 107-123.
 100. Becker, B.N., et al., *Using renal transplantation to evaluate a simple approach for predicting the impact of end-stage renal disease therapies on patient survival: observed/expected life span*. American journal of kidney diseases, 2000. **35**(4): p. 653-659.
 101. Keith, D.S., et al., *Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation*. Journal of the American Society of Nephrology, 2004. **15**(4): p. 1086-1091.
 102. Summers, D.M., et al., *Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study*. The Lancet, 2013. **381**(9868): p. 727-734.
 103. Zeier, M., et al., *The effect of donor gender on graft survival*. Journal of the American Society of Nephrology, 2002. **13**(10): p. 2570-2576.
 104. Johnson, R.J., J. Feehally, and J. Floege, *Comprehensive clinical nephrology E-Book*. 2014: Elsevier Health Sciences.
 105. Meier-Kriesche, H.-U., J.A. Arndorfer, and B. Kaplan, *The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death*. Transplantation, 2002. **73**(1): p. 70-74.
 106. Kasiske, B.L., J.J. Snyder, and D. Gilbertson, *Inadequate donor size in cadaver kidney transplantation*. Journal of the American Society of Nephrology, 2002. **13**(8): p. 2152-2159.
 107. Glanton, C.W., et al., *Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index*. Kidney international, 2003. **63**(2): p. 647-653.
 108. Abbott, K.C., et al., *Body mass index, dialysis modality, and survival: analysis of the United States renal data system dialysis morbidity and mortality wave II study*. Kidney international, 2004. **65**(2): p. 597-605.
 109. Jiang, S., A. Kennard, and G. Walters, *Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation and impact on graft survival*. BMC nephrology, 2018. **19**(1): p. 1-11.
 110. Salvadori, M. and A. Tsalouchos, *Recurrence of primary glomerulonephritis after renal transplantation*. 2017, California: Juniper Publishers.
 111. Hariharan, S., et al., *RECURRENT AND DE NOVO GLOMERULAR DISEASE AFTER RENAL TRANSPLANTATION: A Report from Renal Allograft Disease Registry (RADR): 1, 2*. Transplantation, 1999. **68**(5): p. 635-641.
 112. Briggs, J.D., *Causes of death after renal transplantation*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2001. **16**(8): p. 1545-1549.
 113. Kasiske, B.L. and D. Klinger, *Cigarette smoking in renal transplant recipients*. Journal of the American Society of Nephrology, 2000. **11**(4): p. 753-759.
 114. Heldt, J., et al., *Donor smoking negatively affects donor and recipient renal function following living donor nephrectomy*. Advances in Urology, 2011. **2011**.
 115. Lin, S.-j., et al., *Effect of donors' intravenous drug use, cigarette smoking, and alcohol dependence on kidney transplant outcome*. Transplantation, 2005. **80**(4): p. 482-486.
 116. Underwood, P.W., et al., *Cigarette smoking in living kidney donors: donor and recipient outcomes*. Clinical Transplantation, 2014. **28**(4): p. 419-422.

117. Aufhauser Jr, D.D., et al., *Impact of prolonged dialysis prior to renal transplantation*. Clinical transplantation, 2018. **32**(6): p. e13260.
118. Cosio, F.G., et al., *Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant*. Kidney international, 1998. **53**(3): p. 767-772.
119. Lim, W.H., J.R. Chapman, and G. Wong, *Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients*. Transplantation, 2015. **99**(5): p. 1043-1050.
120. Jun, K., et al., *Impact of Pre-Transplant PRA Level On Renal Graft Survival in Patients With Negative Cross-Match and No Donor Specific Antibody.: Abstract# A221*. Transplantation, 2014. **98**: p. 463.
121. Zhou, Y. and J. Cecka, *Effect of HLA matching on renal transplant survival*. Clinical transplants, 1993: p. 499-510.
122. Opelz, G., et al., *HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study*. Reviews in immunogenetics, 1999. **1**(3): p. 334-342.
123. Varagunam, M., et al., *C3 polymorphisms and allograft outcome in renal transplantation*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**(9): p. 874-880.
124. Moore, J., et al., *Association of caveolin-1 gene polymorphism with kidney transplant fibrosis and allograft failure*. Jama, 2010. **303**(13): p. 1282-1287.
125. Fischereder, M., et al., *CC chemokine receptor 5 and renal-transplant survival*. The Lancet, 2001. **357**(9270): p. 1758-1761.
126. Van Der Hoeven, J.A., et al., *Relationship between duration of brain death and hemodynamic (in) stability on progressive dysfunction and increased immunologic activation of donor kidneys*. Kidney international, 2003. **64**(5): p. 1874-1882.
127. Roodnat, J., et al., *Ischemia times and donor serum creatinine in relation to renal graft failure*. Transplantation, 2003. **75**(6): p. 799-804.
128. Salahudeen, A.K., N. Haider, and W. May, *Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts*. Kidney international, 2004. **65**(2): p. 713-718.
129. Kayler, L., et al., *Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis*. American journal of transplantation, 2011. **11**(12): p. 2647-2656.
130. Port, F.K., et al., *Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors¹*. Transplantation, 2002. **74**(9): p. 1281-1286.
131. Metzger, R.A., et al., *Expanded criteria donors for kidney transplantation*. American Journal of Transplantation, 2003. **3**: p. 114-125.
132. Quiroga, I., et al., *Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2006. **21**(6): p. 1689-1696.
133. Shoskes, D.A. and J.M. Cecka, *Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection^{1, 2, 3}*. Transplantation, 1998. **66**(12): p. 1697-1701.
134. Hodson, E.M., et al., *Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients*. Cochrane database of systematic reviews, 2013(2).
135. Schnitzler, M.A., et al., *The effects of cytomegalovirus serology on graft and recipient survival in cadaveric renal transplantation: implications for organ allocation*. American Journal of Kidney Diseases, 1997. **29**(3): p. 428-434.

136. Kotton, C.N., et al., *International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation*. Transplantation, 2010. **89**(7): p. 779-795.
137. Zhou, Y.F., et al., *Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy*. New England Journal of Medicine, 1996. **335**(9): p. 624-630.
138. Hirsch, H.H., et al., *Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations*. Transplantation, 2005. **79**(10): p. 1277-1286.
139. Randhawa, P. and D. Brennan, *BK virus infection in transplant recipients: an overview and update*. American Journal of Transplantation, 2006. **6**(9): p. 2000-2005.
140. Johansen, K.L., et al., *US Renal Data System 2022 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States*. American Journal of Kidney Diseases, 2023. **81**(3): p. A8-A11.
141. Mitra, S. and G.J. Alangaden, *Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients*. Current infectious disease reports, 2011. **13**: p. 579-587.
142. Giral, M., et al., *Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome*. Kidney international, 2002. **61**(5): p. 1880-1886.
143. Montori, V.M., et al., *Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature*. Diabetes care, 2002. **25**(3): p. 583-592.
144. Cosio, F.G., et al., *Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes*. Kidney international, 2002. **62**(4): p. 1440-1446.
145. Markell, M. *Clinical impact of posttransplant diabetes mellitus*. in *Transplantation proceedings*. 2001. Elsevier Science.
146. Wilkinson, A., et al., *Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation 1*. Clinical transplantation, 2005. **19**(3): p. 291-298.
147. Kasiske, B.L., H.A. Chakkerla, and J. Roel, *Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation*. Journal of the American Society of Nephrology, 2000. **11**(9): p. 1735-1743.
148. Kasiske, B.L., et al., *Cardiovascular disease after renal transplantation*. Journal of the American Society of Nephrology, 1996. **7**(1): p. 158-165.
149. Lindholm, A., et al., *Ischemic heart disease--major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia*. Transplantation, 1995. **60**(5): p. 451-457.
150. Koo, E.H., et al., *The impact of early and late acute rejection on graft survival in renal transplantation*. Kidney research and clinical practice, 2015. **34**(3): p. 160-164.
151. Pallardó Mateu, L.M., et al., *Acute rejection and late renal transplant failure: risk factors and prognosis*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2004. **19**(suppl_3): p. iii38-iii42.
152. Vlamincx, H., et al., *Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients*. American Journal of transplantation, 2004. **4**(9): p. 1509-1513.
153. Group, K.T.W., *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. **9**(Suppl 3): p. S1-155.
154. System, U.S.R.D., *2018 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States*. 2018.

155. Laftavi, M., et al. *Low-dose rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab induction therapy in low-risk renal transplant recipients: 8-year follow-up.* in *Transplantation proceedings*. 2011. Elsevier.
156. Martinez-Mier, G., et al. *Low-dose thymoglobulin vs basiliximab induction therapy in low-risk living related kidney transplant recipients: a prospective randomized trial.* in *Transplantation Proceedings*. 2021. Elsevier.
157. Mourad, G., et al., *Sequential protocols using basiliximab versus anti-thymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids.* *Transplantation*, 2004. **78**(4): p. 584-590.
158. Lee, J.Y., et al., *Antithymocyte globulin versus basiliximab induction for kidney transplantation in elderly patients: matched analysis within the Korean multicentric registry.* *Kidney Research and Clinical Practice*, 2022. **41**(5): p. 623.
159. Lebranchu, Y., et al., *Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy.* *American Journal of Transplantation*, 2002. **2**(1): p. 48-56.
160. Liu, Y., et al. *Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis.* in *Transplantation proceedings*. 2010. Elsevier.
161. López-Oliva, M.O., et al., *Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss.* *Nefrología (English Edition)*, 2017. **37**(5): p. 515-525.
162. Gras, J., et al., *Characteristics, risk factors and outcome of BKV nephropathy in kidney transplant recipients: a case–control study.* *BMC Infectious Diseases*, 2023. **23**(1): p. 74.
163. Querido, S., et al., *Detection of JCV or BKV viruria and viremia after kidney transplantation is not associated with unfavorable outcomes.* *Journal of Medical Virology*, 2023. **95**(5): p. e28800.
164. Radtke, J., et al., *Incidence of BK polyomavirus infection after kidney transplantation is independent of type of immunosuppressive therapy.* *Transplant Infectious Disease*, 2016. **18**(6): p. 850-855.
165. Lorant, C., et al., *Risk Factors for Developing BK Virus-Associated Nephropathy: A single-center retrospective cohort study of kidney transplant recipients.* *Annals of Transplantation*, 2022. **27**: p. e934738-1.
166. Hertz-Tang, A.L., et al., *BK viremia is not associated with adverse outcomes in the absence of BK nephropathy.* *Clinical Transplantation*, 2018. **32**(7): p. e13283.
167. Dadhania, D., et al., *Epidemiology of BK virus in renal allograft recipients: independent risk factors for BK virus replication.* *Transplantation*, 2008. **86**(4): p. 521-528.
168. Shi, X., et al., *What is the impact of human leukocyte antigen mismatching on graft survival and mortality in renal transplantation? A meta-analysis of 23 cohort studies involving 486,608 recipients.* *BMC nephrology*, 2018. **19**: p. 1-10.
169. Hafeez, M.S., et al., *HLA mismatch is important for 20-year graft survival in kidney transplant patients.* *Transplant Immunology*, 2023: p. 101861.
170. Williams, R.C., et al., *The risk of transplant failure with HLA mismatch in first adult kidney allografts 2: living donors, summary, guide.* *Transplantation direct*, 2017. **3**(5).
171. Prasad, N., et al., *Is basiliximab induction, a novel risk factor for new onset diabetes after transplantation for living donor renal allograft recipients?* *Nephrology*, 2014. **19**(4): p. 244-250.
172. Kasiske, B.L., et al., *Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States.* *American Journal of Transplantation*, 2003. **3**(2): p. 178-185.

173. SUMRANI, N.B., et al., *Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era*. Transplantation, 1991. **51**(2): p. 343-347.
174. Miles, A.M.V., et al., *DIABETES MELLITUS AFTER RENAL TRANSPLANTATION: As Deleterious as Non-Transplant-Associated Diabetes?: 1*. Transplantation, 1998. **65**(3): p. 380-384.
175. Yilmaz, V.T., et al., *New-onset diabetes mellitus associated with sirolimus use in renal transplant recipients*. The Eurasian journal of medicine, 2015. **47**(3): p. 213.
176. Kasiske, B.L., et al., *Hypertension after kidney transplantation*. American Journal of Kidney Diseases, 2004. **43**(6): p. 1071-1081.
177. Opelz, G. and B. Döhler, *Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control*. American Journal of Transplantation, 2005. **5**(11): p. 2725-2731.
178. Çoban, Ş., et al., *Böbrek nakli alıcılarının morbidite, hasta ve greft sağkalımı yönünden değerlendirilmesi: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Deneyimi*. Turk Neph Dial Transpl, 2017. **26**(1): p. 41-47.
179. Sav, T., et al., *The evaluation of ten-year results after renal transplantation*. JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE AND RESEARCH, 2007. **29**(2): p. 120-127.
180. Garcia-Maset, R., et al. *Living donor renal transplantation in Catalonia: overall results and comparison of survival with cadaveric donor renal transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 2005. Elsevier.
181. Ávila, C., et al. *Long-term outcome of renal transplantation at a university center in Rio de Janeiro between 1975 and 2000*. in *Transplantation proceedings*. 2004. Elsevier.
182. Celik, A., et al. *Outcome of renal transplantation: 7-year experience*. in *Transplantation proceedings*. 2001. Elsevier.

9. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı