



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**Kadaverik Böbrek Naklinde Üreteral Kateter Kullanımının
Erken Dönem Üriner Komplikasyon, Enfeksiyon ve Geç Dönem
Greft Sağkalımı Üzerine Etkisi**

Uzmanlık Tezi

Dr. Bahar CANBAY TORUN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hüseyin BAKKALOĞLU

Yardımcı Tez Danışmanı

Op. Dr. Adem BAYRAKTAR

Haziran 2019 – İstanbul



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**Kadaverik Böbrek Naklinde Üreteral Kateter Kullanımının
Erken Dönem Üriner Komplikasyon, Enfeksiyon ve Geç Dönem
Greft Sağkalımı Üzerine Etkisi**

Uzmanlık Tezi

Dr. Bahar CANBAY TORUN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hüseyin BAKKALOĞLU

Yardımcı Tez Danışmanı

Op. Dr. Adem BAYRAKTAR

Haziran 2019 – İstanbul

ÖNSÖZ

Çocukluktan beri cerrah olma hayalimi gerçekleştirebilmemde, eğitimime katkısı olan başta özveri ile asistan eğitimi için uğraş veren anabilim dalı başkanımız Prof.Dr.Yaman Tekant'a, ihtisas süresi ve tez yazım süreci boyunca bana her zaman destek olan tez danışmanım Doç.Dr.Hüseyin Bakkaloğlu'na, Transplantasyon Ünitesi sorumlusu değerli hocam Prof.Dr.Ali Emin Aydın'a, yardımcı tez danışmanım Op.Dr.Adem Bayraktar'a, yetişmemde katkısı bulunan değerli tüm Hocalarımıza ve Uzmanlarımıza teşekkürü borç bilirim. Ayrıca İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'ndan Uzm.Dr.Erol Demir'e nakil sonrası takip sürecindeki hasta verilerini paylaştığı için teşekkür ederim.

Her zaman örnek olan ve idolüm, cerrahiye seçme ilham kaynağım canım annem Prof.Dr.Emel Canbay'a, motivasyon kaynağımız canım babam Prof.Dr.İsmet Ercan Canbay'a, ikizim meslektaşım canım Çağla'ya, bana fedakarca çok emeği olan birtanem canım anneanneme, her zaman destek olan ve anlayışlı davranan Sinancığımın ailesine,

En kıymetlilerim, en büyük şansım canımın içi Sinancığım'a ve Alp'ime her şey için çok teşekkür ediyorum.

Mesleğimi etik ilkelere bağlı kalarak layığı ile yerine getirmek dileğiyle...

İstanbul, 2019

Bahar Canbay Torun

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ÖZET	1
SUMMARY.....	2
I- GİRİŞ	3
II-GENEL BİLGİLER.....	5
1 BÖBREK ANATOMİSİ.....	5
2 BÖBREK FİZYOLOJİSİ.....	8
3 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ	9
3.1 Tanım ve Evreleme	9
3.2 KBH ve SDBY Epidemiyolojisi	13
3.3 KBH Risk Faktörleri ve Etiyolojisi	15
3.4 Fizyopatoloji ve Patogenez.....	17
4 RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ	17
4.1 Hemodiyaliz.....	18
4.2 Periton diyalizi.....	19
4.3 Diyaliz modelinin nakıl seyri üzerine etkisi.....	20
4.4 Böbrek nakli.....	20
4.4.1 Böbrek naklinin tarihçesi.....	20
4.4.2 Beyin ölümü ve kadaverik donör.....	22

4.4.3 Organ saklama koşulları	23
4.4.4 Böbrek nakli cerrahi prosedürü.....	24
4.4.5 Böbrek nakli sonrası komplikasyonlar	26
4.4.5.1 Erken dönem postoperatif komplikasyonlar.....	26
(a) Cerrahi komplikasyonlar.....	26
(b) Vasküler komplikasyonlar.....	27
(c) Ürolojik komplikasyonlar.....	27
(d) Lenfosit.....	29
(e) Posttransplant enfeksiyon	29
(e.1) Posttransplant üriner sistem enfeksiyonları.....	31
(e.2) Posttransplant sitomegalovirüs enfeksiyonu.....	33
(e.3) Posttransplant BK virüs enfeksiyonu.....	35
(f) Akut gastrointestinal komplikasyonlar.....	37
4.4.5.2 Geç dönem postoperatif komplikasyonlar.....	37
(a) Renal arter stenozu.....	37
(b) Arteriovenöz fistüller.....	37
(c) Ürolityazis.....	38
(d) Malignite.....	38
(e) Kemik mineral metabolizması bozuklukları.....	38
(f) Abdominal herniler.....	38
(g) Kronik transplant nefropatisi.....	38
4.4.6 Böbrek naklinde profilaktik üreteral kateter uygulanması	38
4.4.7 Böbrek nakli sonrası immünsupresif tedavi	40
4.4.8 Rejeksiyon türleri.....	43

4.4.8.1 Hiperakut rejeksiyon.....	44
4.4.8.2 Akselere rejeksiyon.....	44
4.4.8.3 Akut rejeksiyon.....	44
(a) Hücre aracılı akut rejeksiyon.....	45
(b) Antikor aracılı akut rejeksiyon.....	45
▪ Klasik vasküler tip.....	45
▪ Vasküler olmayan tip.....	45
4.4.8.4 Kronik rejeksiyon.....	45
III- AMAÇ.....	46
IV- MATERYAL VE METOD.....	47
1 HASTALAR VE TAKİP.....	47
2 CERRAHİ TEKNİK.....	48
3 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	48
V-BULGULAR.....	50
1 TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER.....	50
2 ÜRETERAL KATETER KULLANIMI DEĞİŞKENİNE GÖRE GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	58
VI- TARTIŞMA.....	71
VII- SONUÇ.....	76
VIII-KAYNAKLAR.....	77
ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ.....	85

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo I. KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri.....	10
Tablo II. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri.....	11
Tablo III. KBH için risk faktörleri.....	16
Tablo IV. Diyalize yeni başlayan hastalarda etiyolojik nedenlerin zamanla değişimi	16
Tablo V. 2016 yılı sonu itibariyle ülkemizde RRT uygulanan hasta sayısı ve farklı modaliteler uygulanan hasta oranları.....	18
Tablo VI. Böbrek nakli sonrası sık görülen enfeksiyonlar ve zamanlaması.....	31
Tablo VII. Rejeksiyon türleri.....	43
Tablo VIII. Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı.....	50
Tablo IX. Hastaların nakil sonrası aldıkları immünsupresif tedaviler.....	51
Tablo X. Üreteral katater kullanımına göre hastaların aldıkları immünsupresif tedaviler	52
Tablo XI. Hastaların nakil sonrası serviste yatarken antibiyoterapi kullanımı.....	53
Tablo XII. Postoperatif dönemdeki ürolojik komplikasyonlar, üreteral kateter ve mesane kateteri çıkarılma zamanları.....	54
Tablo XIII. Nakil sonrası erken dönem üriner sistem enfeksiyonu, bakteriyemi, böbrek yıkantı suyu kültüründe üreme, distal üreter ucu kültüründe üreme, ilk bir aydaki idrar kültürlerinde üreme, CMV enfeksiyonu, kanda ve idrarda BK virüs varlığı ile ilgili tanımlayıcı istatistikler.....	55
Tablo XIV. Postoperatif erken dönemde gecikmiş greft fonksiyonu, nakil sonrası yatış süresi, rejeksiyon gelişmesi, greft kaybı, greft sağkalım süresi, hastaların sağkalımı, sağkalım süresi ve eksplantasyon varlığı ile ilgili tanımlayıcı istatistikler.....	56
Tablo XV. Kadaverik dönörlere ait değişkenlerin dağılımı.....	58

Tablo XVI. İki grubun belirtilen parametreler açısından karşılaştırılması	59
Tablo XVII. İki grubun donör etiyolojisi, donör böbrek tarafı, donör yaşı, donör cinsiyeti, donör böbrek arter sayısı, soğuk iskemi süresi, gecikmiş postoperatif böbrek fonksiyonu açısından karşılaştırılması	62
Tablo XVIII. Gruplar arasındaki 1,3 ve 5 yıllık greft sağkalım analizi.....	64
Tablo XIX. Gruplara göre sağkalım analizi.....	67



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: Böbrek anatomisi ve komşulukları.....	5
Şekil 2: Böbreğin longitudinal kesiti ve nefron yapısı.....	7
Şekil 3: GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu KDIGO 2012.....	12
Şekil 4: Ülkemizde KBH'nın farklı evrelerinin prevalansı.....	13
Şekil 5: CREDIT çalışmasına göre ülkemizde kronik böbrek hastalığının farklı bölgelerdeki prevalansı.....	14
Şekil 6: Ülkemizde SDBY prevalansının farklı yıllara göre değişimi.....	15
Şekil 7: Heterotopik böbrek nakli ve ütreoneosistostomi.....	24
Şekil 8: Hastaların genel sağkalım analiz grafiği (60 aylık takip).....	57
Şekil-9: Üreteral kateter kullanılma durumuna göre greft kaybına ilişkin 5 yıllık sağkalım grafiği.....	65
Şekil-10: Üreteral kateter kullanılma durumuna göre greft kaybına ilişkin 3 yıllık sağkalım grafiği.....	66
Şekil-11: Üreteral kateter kullanılma durumuna göre greft kaybına ilişkin 1 yıllık sağkalım grafiği.....	67
Şekil-12: Üreteral kateter kullanılma durumuna göre 5 yıllık sağkalım grafiği.....	68
Şekil-13: Üreteral kateter kullanılma durumuna göre 3 yıllık sağkalım grafiği.....	69
Şekil-14: Üreteral kateter kullanılma durumuna göre 1 yıllık sağkalım grafiği.....	70

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

6-MP	: 6 Merkaptopürin
ACR	: Albümin Kreatinin Oranı
AER	: Albumin Excretion Rate (Albümin Atılım Hızı)
ASB	: Aseptomatik Bakteriüri
ASY	: Ateşli silah yaralanması
ATG	: Anti-timosit Globülin
BK	: Polyoma ailesinden bir virüs, virüsün izole edildiği hastanın baş harfleri
CAPD	: Ayaktan Sürekli Periton Diyalizi
CCPD	: Sürekli Alet Yardımlı Periton Diyalizi
CKD- EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	: Sitomegalovirüs
CREDIT	: Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması
DSA	: Donör Spesifik Antikor
DKAY	: Delici kesici alet yaralanması
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HLA	: Human Leucocyte Antigen

HSV	: Herpes Simpleks Virüsü
IMPDH	: İnozin Monofosfat Dehidrojenaz
IV	: İntravenöz
JC	: Polyoma ailesinden bir virüs, virüsün izole edildiği hastanın baş harfleri
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
kob/ml	: Koloni Oluşturma Birimi (colony forming unit)/ ml
LCMV	: Lenfositik koryomenenjit virüsü
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
MRSA	: Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin
NKF-KDOQI	: National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
PCP	: Pneumocystis jirovecii (carinii) Pnömonisi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PD	: Periton Diyalizi
PML	: Progresif Multifokal Lökensefalopati
PRA	: Panel Reaktif Antikor
PTLD	: Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalık
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome Virüsü
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SVO	: Serebro-Vasküler Olay
UW	: Wisconsin Üniversitesi
ÜSE	: Üriner Sistem Enfeksiyonu
VRE	: Vankomisine Dirençli Enterokok
VUR	: Vezikoüreteral Reflü
VZV	: Varisella Zoster Virüsü



ÖZET

Kadaverik Böbrek Naklinde Üreteral Kateter Kullanımının Erken Dönem Üriner Komplikasyon, Enfeksiyon ve Geç Dönem Greft Sağkalımı Üzerine Etkisi

Amaçlar: Kadaverik böbrek naklinde, intraoperatif üreteral kateter; ürolojik komplikasyonları azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Ancak bu uygulama ile üriner sistem enfeksiyonu sıklığında artış olabileceğini gösteren yayınlar da mevcuttur. Amaç kadaverik böbrek nakilli hastalarda üreteral kateter kullanımının, erken dönem üriner komplikasyon, enfeksiyöz komplikasyonlarla ve greft sağkalımıyla ilişkisinin araştırılmasıdır.

Hastalar ve yöntemler: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Transplantasyon Ünitesi'nde kadavradan böbrek nakli yapılan 150 hasta çalışmaya alındı. Üreteral kateter kullanılmayan 78 hasta ve üreteral kateter kullanılan 72 hasta olduğu tespit edildi. Bu iki hasta grubu postoperatif erken dönem ürolojik komplikasyonlar, nakil sonrası ilk 1 ay görülen üriner sistem enfeksiyonu ve idrar kültürü sonuçları, antibiyoterapi kullanımı, CMV enfeksiyonu, kanda ve idrarda BK virüs varlığı, nakil sonrası yatış süresi, böbrek rejeksiyonu olup olmaması ve greft sağkalımı açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Üreteral kateter kullanılan olgularda, postoperatif erken dönem ürolojik komplikasyon sıklığı anlamlı düzeyde azalmıştır ($p=0,004$). İlginç bir şekilde üreteral kateter kullanılan hastalarda, nakil sonrası ilk bir ay görülen üriner sistem enfeksiyonu sıklığı da anlamlı düzeyde azalmıştır ($p<0,001$). CMV enfeksiyonu, BK virüsü, BK viremi, greft sağkalımı ve rejeksiyon sıklığında anlamlı bir artış saptanmamıştır. Üreteral kateter kullanılan hastalarda, ATG kullanım süresi ($p=0,003$) ve mesane kateteri kalma süresi ($p<0,001$) üreteral kateter kullanılmayan gruba göre anlamlı düzeyde kısa saptanmıştır.

Sonuçlar: Kadaverik böbrek nakli olgularında rutin üreteral kateter kullanımı ürolojik komplikasyonlardan koruyucu olup erken dönem üriner sistem enfeksiyonu riskinde artışa yol açmamaktadır. Erken dönem üriner sistem enfeksiyonu oranının üreteral kateter grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanması bu grupta ATG kullanımı süresinin ve mesane kateteri çıkarılma süresinin daha kısa olmasıyla ilişkili olabilir. Uzun dönem takiplerde ise üreteral kateter kullanımının greft sağkalımı üzerine bir etkisi bulunmamıştır.

SUMMARY

The Effect of Ureteral Stenting on Urological Complications in Early Period, Infection and Long Term Graft Survival in Cadaveric Renal Transplantations

Objective: Intraoperative ureteral stenting is used to reduce urological complications in cadaveric renal transplantation. However, according to some studies it also increases the risk of urinary tract infections. This study aims to investigate the relationship of ureteral stenting with early urinary complications, infection and long term graft survival in cadaveric renal transplant recipients.

Patients and Methods: 150 patients that received cadaveric renal transplants in İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine Transplantation Unit were included in the study. Prophylactic ureteral stents were not used in 78 patients and were used in 72 patients. These two groups were compared with regard to urological complications in early period, urinary tract infections and urine culture results in the first month after transplantation, antibiotic use, CMV infection, BK viruria and BK viremia, length of hospitalization, presence of rejection and graft loss.

Results: Postoperative early urological complications were significantly reduced in the group of patients with ureteral stenting ($p=0.004$). Interestingly, frequency of urinary tract infections were also significantly lower in the group with ureteral stents ($p<0.001$). There was no statistical significance in frequency of CMV infection, BK viruria, BK viremia, graft survival and rejection between the groups. Duration of ATG usage and duration of Foley catheter usage was significantly shorter in the group of patients with urinary stenting.

Conclusions: Routine ureteral stenting in cadaveric renal transplant recipients, is protective for urological complications without increasing the incidence of early urinary tract infections. The significant reduction of early urinary tract infections in the group of patients with ureteral stenting could be associated with significantly shorter durations of ATG usage and Foley catheter usage. In the long term follow-up, ureteral stenting use did not have any effect on graft survival.

I-GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) birey, aile, toplum üçgeninde ağır psikolojik ve sosyoekonomik sonuçları olan, bir ülkenin sağlık hizmetlerindeki kalite, etkinlik, yeterlilik ve organizasyon gücünün sınındığı en ciddi hastalıklardan biridir. SDBY hastalarında kullanılan başlıca renal replasman tedavileri (RRT) hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklidir.

‘Kronik böbrek hastalığı’ (KBH), nefronların çeşitli nedenlerle kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz harabiyetiyle sonuçlanan bir süreçte gelişen, böbrek disfonksiyonunun yol açtığı klinik tablodur (1,2).

GFH’nın 15 ml/dk/1,73m²’nin altına düştüğü tablo son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak tanımlanır. SDBY, KBH’nın son evresidir (3). SDBY evresine giren bir hastanın düzenli renal replasman tedavisine başlaması gerekmektedir (2).

Türk Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre ülkemizde SDBY prevalansı 2012 yılında milyon nüfus başına 816 hasta, aynı yıl SDBY insidansı milyon nüfus başına 139’dur (4).

Ülkemizde 2016 sonu itibariyle ülkemizde RRT uygulanan hasta sayısı 74.475 olup 56.687 (%76,12) hastaya hemodiyaliz, 3.508 hastaya (%4,71) periton diyalizi, 14.280 hastaya (%19,17) böbrek nakli uygulanmıştır(5).

Tüm böbrek fonksiyonlarının kaybedildiği SDBY aşamasında, hastaya en uzun ve olabildiğince kaliteli bir yaşam sunabilmek tedavinin ana amacıdır. Bu amacı gerçekleştirmede böbreğin süzme fonksiyonları diyalizle, endokrin fonksiyonları ise hormonal replasmanla sağlanmaya çalışılır (2).

En ideal renal replasman tedavisi, canlı veya kadavra vericilerden yapılan böbrek naklidir.

Böbrek naklinde, nakledilecek olan böbreklerin, beyin ölümü olan donörden alınması elbette ki ilk tercihtir; ancak tüm dünyada ve ülkemizde kadaverik donör sayısındaki yetersizlik nedeniyle canlı donörlerden nakillere de yönelinmektedir (2).

Böbrek nakli sonrası; üriner obstrüksiyonlar, idrar kaçağı ve ürinomlar gibi ürolojik komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonların sıklığı % 4-8 olup mortalitesi oldukça seyrek (6,7). Böbrek nakli sonrası idrar kaçağı, üriner obstrüksiyon gibi majör ürolojik komplikasyonlar; genellikle nakilden sonraki erken dönemde (ilk üç ayda) vezikoüreteral

anastomozdan kaynaklanır (8). Bu komplikasyonlar hastalarda morbidite ve greft kaybına yol açmaktadır (9). Teknik komplikasyonlar olmadığı durumlarda, erken dönem üreteral komplikasyonlardan temel olarak üreteral iskeminin sorumlu olduğu düşünülmektedir (10).

Kadaverik böbrek nakilli hastalarda, profilaktik intraoperatif üreteral kateter kullanımının, ürolojik komplikasyonları azaltarak greft fonksiyonunu olumlu etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (11,12).

2013 yılında yayınlanan bir Cochrane derlemesinde, bu alandaki randomize kontrollü çalışmalar analiz edilmiş, majör ürolojik komplikasyonları azalttığı için profilaktik intraoperatif üreteral kateter kullanımı önerilmiştir (12).

Kateter uygulamasının en ciddi komplikasyonu, üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) sayısı ve şiddetinde artışa neden olma olasılığıdır. Bir çalışmada üreteral kateter kullanımı, üriner sistem enfeksiyonlarında artışla ilişkilendirilmiştir (13). Hatta bir başka yayında üreteral kateter çıkarıldıktan sonra bile tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu riskinde artış olabileceği iddia edilmiştir (14). Buna karşılık, üreteral kateter kullanımının bakteriüri ile ilişkisi olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur (15).

Nakil sırasında üreteral kateter uygulanması kolayca uygulanabilen bir işlem olup ayrıca bir enstrümantasyon veya görüntüleme gerektirmemektedir. Ancak kateterin daha sonra ek bir endoskopik işlemle çıkarılması gerekmektedir, bu da ek bir maliyet ve yük getirmektedir. Bazen de kateterin çıkarılmasında gecikme veya unutulma sağlık harcamalarının artmasına neden olabilmektedir (12).

Tartışmalı sonuçlar nedeniyle, böbrek naklinde üreteral kateter kullanım kararını değerlendirmek için, böbrek nakli sonrası erken dönem üriner komplikasyon, enfeksiyon ve geç dönem greft sağkalımı üzerine üreteral kateterin etkisinin araştırılması bu tezde amaçlanmıştır. İstanbul Tıp Fakültesi Transplantasyon Ünitesi'nde kadaverik böbrek nakli yapılan 150 hastanın komplikasyonlar ile ilgili sonuçlarının değerlendirilmesi bu konuda literatüre katkı sağlayacaktır.

II-GENEL BİLGİLER

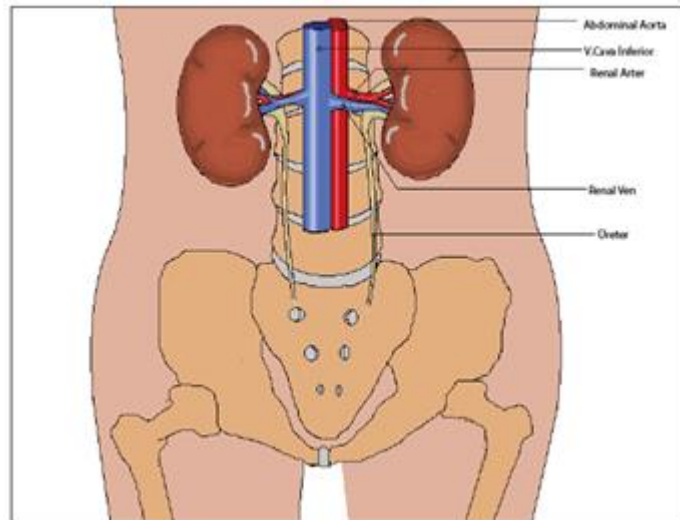
1- BÖBREK ANATOMİSİ

Böbrekler, retroperitoneal, vertebranın iki yanında yerleşim gösteren bir çift organdır. Erişkin erkekte normal böbrek ağırlığı yaklaşık 150 gr, kadınlarda yaklaşık 135 gr'dır. Uzunluğu 10-12 cm, eni 5-7 cm ve kalınlığı 3 cm'dir (1).

Böbrek dokusu en dıştan kalın ve dayanıklı bir zar olan böbrek kapsülü ile sarılıdır. Ayrıca böbreklerin etrafı retroperitoneal yağ dokusu ile sarılmış olup bu böbrekleri künt travmalardan korur. Pararenal yağ dokusunun dışında, kalın fibröz bir zar olan Gerota fasyası bulunur. Gerota fasyası, posteriorda kolumna vertebralis'in kenarına yapışırken anteriorda vena kava inferior ve abdominal aortayı örterek karşı tarafın Gerota fasyası ile birleşir. Böbreklerin medial yüzlerinde hilus adı verilen bölgeden; renal arter, lenfatikler ve sinirler giriş yaparken renal ven ve üreter çıkar (16).

Sağ böbrek, sola göre batın sağ üst kadranda karaciğerin bulunması nedeniyle 1-2 cm daha aşağı pozisyonudadır. Sol böbreğin üst kutbu, tipik olarak 12. torakal vertebra düzeyinde, alt kutbu ise 3. lomber vertebra düzeyindedir. Sağ böbrek genellikle, 1. lomber vertebranın üst sınırı ile 3. lomber vertebranın alt kenarı arasında bulunmaktadır.

Böbrek anatomisi ve komşulukları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil-1: Böbrek anatomisi ve komşulukları (16)

Böbreğin arka yüzü komşuluğunda, medialden laterale doğru, kuadratus lumborum kası ve transversus abdominis kası aponörozu bulunmaktadır. Böbrek üst kutbu, alt kutba göre

daha medialdedir. Böbrek alt kutbu ise üst kutba göre daha öndedir. Böbreğin mediali longitudinal aksta öne doğru yaklaşık 30°lik açı yapar, böylece damarlar ve pelvis görece olarak anterior konumdadır.

Sağ böbrek karaciğerden periton yaprağı ile ayrılarak karaciğerin posteriorunda yer alır. Sadece üst kutupta küçük bir retroperitoneal alanın karaciğer yüzeyi ile direkt teması vardır. Duedonum medialdeki hiler yapıları örter. Kolonun ekstraperitoneal seyreden hepatik fleksurası sağ alt kutbu çaprazlamaktadır.

Solda böbrek hilusu ve üst 2/3 bölümü, retroperitoneal pankreas kuyruğu ve dalak damarlarıyla komşudur. Pankreas kuyruğu üzerinde, mide arka duvarıyla; altında ise jejunum ile komşuluk yapar. Sol böbrek alt kutbu, genellikle ekstraperitoneal pozisyonundaki splenik fleksura ile komşudur. Dalak, sol böbrek üst kutbundan peritoneal refleksiyonla ayrılır. Her iki böbreğin üst kutbunun süperomedialinde adrenal bezler bulunur. Böbrekler, adrenaller ve onları değişik derecelerde saran pararenal yağ dokusu; Gerota fasyası denilen perirenal fasya tarafından sarılmıştır.

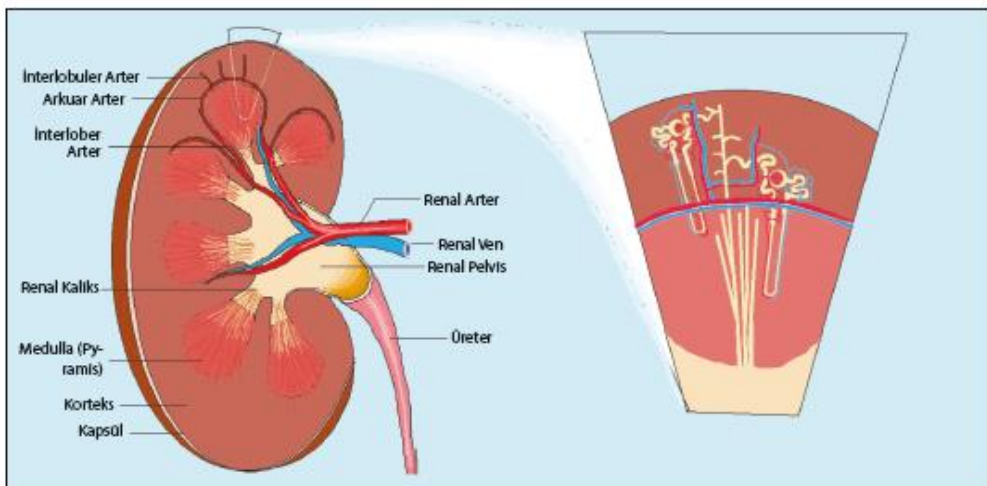
Her iki böbrek, abdominal aortun dalı olan renal arterlerle beslenmektedir. Renal arter, 4-5 segmenter dala ayrılır. İlk segmenter arter, posterior segmenter arterdir. Posterior segmenter arter, renal arter renal hilusa girmeden önce ayrılır. Böbrek posteriorunun geniş bir alanı bu arter tarafından beslenir. Anterior segmenter arter; yukarıdan aşağı doğru sırasıyla apikal, üst, orta, alt olmak üzere dört dala ayrılır ve böbrek anteriorundaki ilgili alanları besler. Böbrek arterleri hiçbir şekilde anastomoz yapmazlar; uç arterlerdir. Böbrek segmenter arterleri renal sinüs boyunca ilerleyerek, lobar arterlere ayrılır. Lobar arterler, interlober arter adı verilen dallara ayrılarak renal parankime girer. İnterlober arterler, kortikomedüller bölgede arkuat arter adını alır ve piramid tabanına paralel olarak seyreder. Arkuat arterler, interlobüler arterlere ayrılır. İnterlobüler arterler ise afferent arteriyol olarak devam eder (1). Afferent arteriyoller, glomerüler kapiller yumağı oluşturduktan sonra efferent arteriyolleri oluşturur, glomerülü terk eder ve tübüler sistem etrafından medullanın derinliklerine inen vaza rektaları oluştururlar. Vaza rektalar, medullada bir U çizerek tekrar renal kortekse döner interlobüler ven, arkuat ven, interlober ven ve renal ven olarak böbreği terk ederler (16).

Birbiriyle bağlantısı olmayan uç arterlerden farklı olarak venler, özellikle arkuat ven düzeyinde sık anastomozlar yaparak birbirleriyle bağlantı kurarlar. Sağ renal ven kısadır (2-4 cm) ve vena kava inferior'a sağ yandan doğrudan dökülür. Sol renal ven, sağdan daha uzundur. Aortun önünden geçerek vena kava inferior'un sol yan tarafına ulaşır. Sol renal

vene; yukarıda sol adrenal ven, arkada bir lomber ven ve aşağıda sol gonadal ven dökülür. Böbrek hilusunda renal ven arterin önünde seyreder.

Böbreğin zengin lenfatik drenajı, renal sinüsten çıkan kan damarlarını izler. Renal sinüste birkaç büyük lenfatik trunkus oluşturur. Sol böbreğin lenfatik drenajı öncelikle sol lateral paraaortik lenf nodlarına olur. Sağ böbrek lenfatikleri interaortakaval ve sağ parakaval lenf nodlarına drene olur. Sağ böbreğin bazı lenfatikleri, sağdan sola doğru uzanarak sol renal hilus yakınındaki sol lateral paraaortik lenf nodlarına primer olarak açılabilir (1).

Böbreğin longitudinal kesiti alınacak olursa başlıca iki bölge dikkat çeker; renal korteks ve renal medulla. Renal korteks, böbreğin en dış kısmında yerleşen ve daha koyu renkli görünen alandır. Kortekste, glomerül adı verilen kapiller yumaklar yerleşmiştir. Glomerüller kapillerler, Bowman kapsülü denilen ve proksimal tubulun genişlemiş son kısmı olan yapıya gömülüdür. Bowman kapsülü ve glomerüller kapiller kompleksine, Malpighi cisimciği adı verilir. Renal medulla ise 12-18 adet piramid şeklinde yapı olarak görülür. Pyramis renalis adı verilen bu yapılar 8-20 adet minör kalikse açılır. Pyramislerin minör kalikslere acıldığı yere, papilla adı verilir. Piramid şeklindeki bu medulla alanlarının arasına uzanan korteks kısımlarına Bertini kolonları adı verilir. Medulla, esasen glomerüllerin uzantısı olan tubullerden oluşmuştur ve glomerül içermez. Medullanın kan dolaşımı, kortekse göre çok daha zayıf olup iskemik hasara oldukça duyarlıdır (16).



Şekil-2: Böbreğin longitudinal kesiti ve nefron yapısı (16)

2-BÖBREK FİZYOLOJİSİ

Böbrek, esas olarak kanı filtre eden kompleks bir sistemdir. Kanın elektrolit ve asit-baz kompozisyonunu, kan hacmini ve kan basıncını regüle eder. Ekskretuar, düzenleyici ve endokrin fonksiyonları vardır. Büyük proteinler hariç kandaki hemen her madde böbrek tarafından filtre edilir.

Nefron, böbreğin en küçük fonksiyonel birimidir. Böbreklerde yaklaşık 1 milyon nefron bulunur. Nefronlar yüzeyel kortikal, midkortikal ve jukstamedüller yerleşimli olabilir. Nefronlar, %80-85 oranında korteksin dış ve orta bölümünde yer alır, kalan nefronlar kortikomedüller bileşkeye yakın yerleşimlidir. Nefronlar, glomerül ve tübüler sistemden meydana gelir. Glomerül, afferent arteriol ve efferent arteriol arasında yer alan bir kapiller yumaktır; tübüler sistemin başlangıcı olan Bowman kapsülüne gömülü olarak yer alır. Tübüler sistem; proksimal kıvrımlı tübul, Henle kulbunun inen kalın kolu, Henle kulbunun inen ince kolu, Henle kulbunun çıkan ince kolu, Henle kulbunun çıkan kalın kolu, distal kıvrımlı tübul, bağlayıcı tübul, kortikal ve medüller toplayıcı tübüllerden oluşmaktadır.

Glomerülde oluşan ultrafiltrat, tübulus sistemine geçer. Böbreğin değişik bölgelerinde tübuluslar, reabsorpsiyon ya da sekresyon fonksiyonlarını vücudun ihtiyaçlarına göre değişen şekillerde gerçekleştirir. Her iki böbrek glomerüllerinden geçen toplam kan miktarı, Glomerüler Filtrasyon Hızı'nı (GFH) oluşturur. Yaklaşık olarak böbrekten geçen kan dakikada 1200 ml'dir; bunun yaklaşık %20'si glomerülde filtre edilir, kalanı dolaşıma geri döner. Ortalama GFH, 125 ml/dk'dır. Glomerülden filtre edilen sıvının günlük ortalama 1500 ml kadarı idrar olarak dışarı atılır, geri kalanı büyük bir oranda (%99 civarında) reabsorbe edilir. Glomerüldeki kan basıncı, su ve solüt süzülmesini etkiler. Kan onkotik basıncı bu sistemi kontregüle eder. Bu basınçlar arasındaki denge değişiklikleri, GFH'yi etkilemektedir. Kan basıncı düşerse GFH de düşer. Kan basıncı; sodyum, klor ve suyun reabsorbsiyonu ile düzenlenir. Juxtaglomerüler hücrelerdeki renin anjiyotensin sistemi, sistemik kan basıncının düzenlenmesinde kritik rol oynar. Kronik böbrek hastalığında (KBH), renal kan akımında azalmanın oluşturduğu kısır döngü nedeniyle renin anjiyotensin sistemi aşırı çalışarak kan basıncının yükselmesine neden olur. Yüksek kan basıncı, arter duvarında hasar oluşturur, daha fazla vasküler eleman zarar görür, GFH daha da düşer (16).

Böbrekler, kan pH'sının regülasyonu, eritropoietin ve D vitamini yapımında kritik rol oynarlar. Kronik böbrek hastalığında, fonksiyonel nefron kitlesinin azalması; üremik

toksinlerin vücutta birikmesine, hipervolemiye, elektrolit imbalansına, metabolik asidoza, azalan eritropoietin nedeniyle anemiye, aktif D vitamini üretiminin azalması nedeniyle osteomalaziye, hiperfosfateminin tetiklediği sekonder hiperparatiroidi nedeniyle kemik matriks içeriğinin de bozulmasına (renal osteodistrofi) yol açar (2).

Böbrek fonksiyonları, klinikte idrar volüm ve konsantrasyonu, idrarda protein aranması, kan biyokimyası tetkikleri (üre, kreatinin, sodyum ve potasyum gibi elektrolitler) ve kreatinin klirens testleri ile takip edilir (2).

Kreatinin klirensi çeşitli formüllerle hesaplanabilir:

- Cockcroft-Gault Formülü= $(140 - \text{yaş}) \times \text{kilo} / 72 \times \text{serum kreatinini}$
Kadınlarda 0,85 ile çarpılarak düzeltme yapılır (2).
- “Modification of Diet in Renal Disease”- MDRD Formülü:
 $\text{GFH (ml/dk/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-203} \times 0.742$
(kadınlarda) $\times 1.210$ (siyahlarda) (16)
- “Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – CKD- EPI Formülü:
Normal popülasyon verileri yoğun olarak dahil edilen, diyabetli organ nakilli hastaları da kapsayan bu formül 2009’da geliştirilmiştir.
Değişken olarak kreatinin değeri, yaş, cinsiyet ve ırk verilerini kullanır. Formül https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator internet sitesinde yer almaktadır. 2012 KDIGO kılavuzu tüm erişkinlerde bu formülün kullanılmasını önermiştir (16).

3-KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ

3.1 Tanım ve Evreleme

Nefronların çeşitli nedenlerle kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz harabiyetiyle sonuçlanan bir süreçte gelişen, böbrek disfonksiyonunun yol açtığı klinik tabloya ‘Kronik böbrek hastalığı’ (KBH) denir (12). Son yıllarda kronik böbrek yetmezliği yerine ‘Kronik Böbrek Hastalığı’ (KBH) terimi kullanılmaktadır. Kronik böbrek hastalığının en ileri evresine ‘Son Dönem Böbrek Yetmezliği’ (SDBY) adı verilir.

National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) tarafından hazırlanan 2002 yılı Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Sınıflama Kılavuzuna göre KBH aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

- GFH’de azalma olsun veya olmasın, 3 ay veya daha uzun süre devam eden aşağıdaki kriterlerin de yer aldığı, böbreğin yapısal ve fonksiyonel bozuklukların olması:
 - Patolojik bozukluklar veya
 - Kan veya idrar kompozisyon bozuklukları veya
 - Görüntüleme testlerinde saptanan bozuklukların yer aldığı böbrek hasar markerleri
- Böbrek hasarı olsun ya da olmasın GFH’nin 3 ay veya daha uzun süre 60 ml/dk/1.73 m²’den düşük olması (3)

KBH, GFH değerine göre evrelere ayrılmıştır (Tablo I).

Tablo-I. KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri

KBH kriterleri (en az biri 3 aydan uzun süredir var olmalı)

- Albüminüri (AER ≥ 30 mg/24 saat; ACR ≥ 30 mg/gr)
- İdrar sediment anormallikleri

Böbrek hasarının belirteçleri

- Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler
- Histolojik olarak saptanmış anormallikler
- Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler
- Böbrek nakli öyküsü

GFH azalması

GFH < 60 ml/dk/1,73m²

K/DOQI kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığının evreleri aşağıdaki gibidir:

Evre 1 - Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı: GFH ≥ 90 ml/dk/1,73m²

Evre 2 - Hafif GFH azalması ile birlikte böbrek hasarı: GFH 60 – 89 ml/dk/1,73m²

Evre 3 - Orta derecede böbrek yetmezliği: GFH: 30 – 59 ml/dk/1,73m²

Evre 4 - Şiddetli böbrek yetmezliği: GFH 15 – 29 ml/dk/1,73m²

Evre 5 - Son dönem böbrek yetmezliği: GFH < 15 ml/dk/1,73m² (3)

2012 yılı KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzu’nda KBH’nin tanımında bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu kılavuzda KBH; 3 aydan uzun süredir

devam eden, sağlığa etkileri olan böbrek yapı ve fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmış (Tablo I), Evre 3 olgular G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve albüminüriye dayanan KBH sınıflaması eklenmiştir (Tablo II).

Tablo-II: 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri

GFH Evreleri	GFH (ml/dk/1,73m ²)	Tanımlar
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği
Albüminüri Evreleri	AER (mg/gr)	Tanımlar
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

GFH ve albüminüri kategorilerine göre progresyon hızı ve komplikasyon riskleri açısından prognozu gösteren risk tabakalandırma sınıflaması Şekil 3'te gösterilmiştir.

GFH'de zamanla meydana gelen ilerleyici ve geri dönüşümsüz azalma, KBH'nin en önemli göstergesidir. KBH klinik açıdan, böbrek fonksiyonlarındaki asemptomatik azalmadan üremik semptomlara kadar geniş bir spektrum gösterir. Etiyolojiye göre GFH'deki azalma, süresi değişmekle beraber genellikle yıllar içinde olur. Ancak üremik semptomların ne zaman ortaya çıkabileceğini kestirmek mümkün değildir. GFH pratik olarak, kreatinin klirensi hesaplanarak izlenir. Fonksiyon kaybının derecesine göre GFH'nin 25-35 ml/dk olduğu durumlarda azotemi, 20-25 ml/dk'nın altına düştüğü durumlarda üremik sendrom oluşur (2).

				Persistan Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1,73 m ²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif - orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta - şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Şekil-3: GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu KDIGO 2012. **Yeşil:** Düşük risk (Böbrek hastalığının diğer belirtileri, kronik böbrek yetmezliği yoksa) **Sarı:** Orta derecede artmış risk **Turuncu:** Yüksek risk **Kırmızı:** Çok yüksek risk (17)

Kreatinin klirensi 10-15 ml/dk'ya düşerse, BUN >100 mg/dl'ye ulaşır ve üremik komplikasyonlar ortaya çıkarsa hastanın KBH'nin en ileri evresi olan SDBY içerisine girdiği kabul edilir ve düzenli renal replasman tedavisine başlanır. Hiperkatabolik, diabetik ve yaşlı hastalarda ise daha erken dönemde tedaviye başlanmalıdır.

Diyaliz endikasyonları aşağıda ana hatlarıyla sıralanmıştır (8):

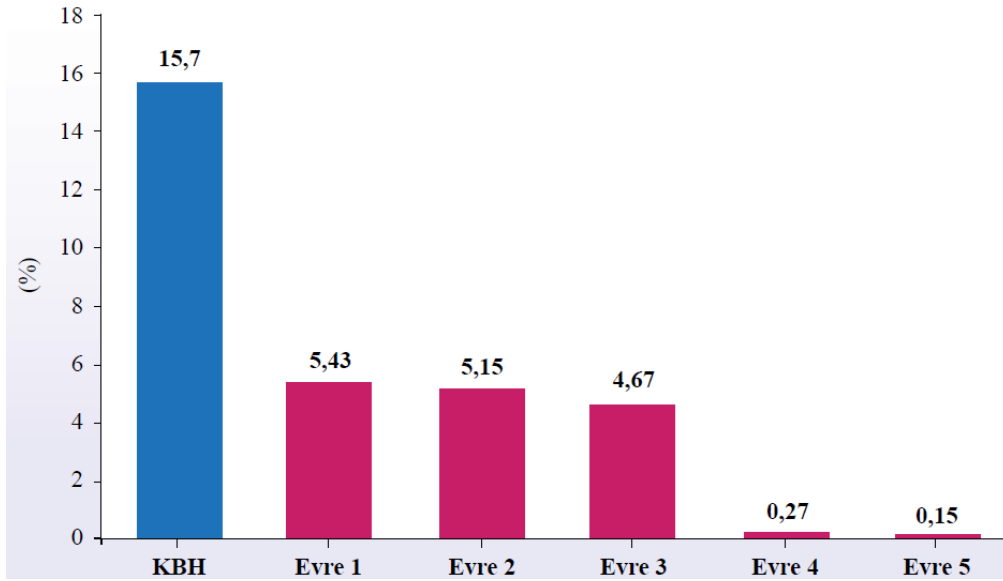
- Üremik sendrom (Üremiye bağlı bulantı, kusma, iştahsızlık, malnütrisyon, hipoalbüminemi, kaşıntı, üremik serozit, üremik akciğer, ensefalopati, nöropati, üremik kanama)
- Medikal tedaviye dirençli hiperpotasemi
- Medikal tedaviye dirençli metabolik asidoz
- Medikal tedaviye dirençli hipervolemi
- Medikal tedaviye dirençli hiperkalsemi
- Medikal tedaviye dirençli metabolik alkaloz

- Medikal tedaviye dirençli hiponatremi
- Çocuklarda gelişme geriliği
- İntoksikasyonlar

3.2 KBH ve SDBY Epidemiyolojisi

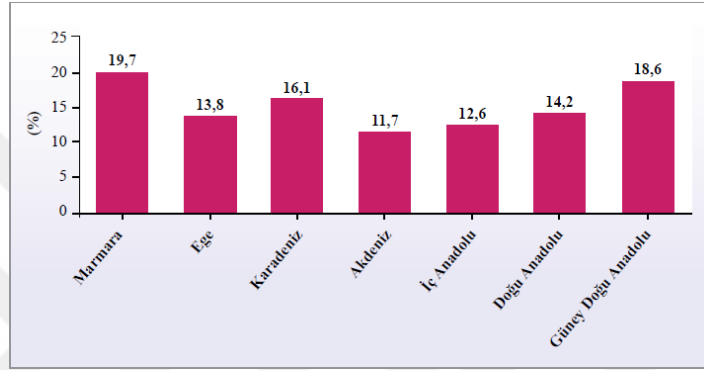
KBH'nin erken ve orta evreleri genellikle asemptomatik olduğu için toplum temelli çalışmalar yapılmadan hastalığın insidans ve prevalansının belirlenmesi zordur. Toplum temelli çalışmalarda KBH taramasında kullanılan testlerin (mikroalbüminüri, tahmini GFH hesaplama formülleri) bazı kısıtlılıkları ve düşük GFH olan yaşlıların toplumdaki oranının yüksek olması nedeniyle, KBH sıklığının olduğundan yüksek bulunduğu düşünülmektedir. Bu araştırmaların sonuçlarına göre dünyada KBH oranı %10-16, mikroalbüminüri oranı % 6-14 arasında değişmektedir (18).

Türk Nefroloji Derneği tarafından gerçekleştirilen CREDIT çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye'deki erişkin popülasyonda KBH prevalansı %15,7 olarak saptanmıştır. Söz konusu çalışmanın sonuçlarına göre ülkemizde kronik böbrek hastalığının farklı evrelerinin prevalansı Şekil-4'te gösterilmiştir.



Şekil-4: Ülkemizde KBH'nın farklı evrelerinin prevalansı (12)

Birçok epidemiyolojik çalışmanın aksine, CREDIT çalışmasında Türkiye’de kadınlarda KBH prevalansının erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (kadınlarda %18,4 erkeklerde yüzde 12,8, $p<0,001$). Beklenildiği üzere, yaşlanma ile KBH sıklığının giderek arttığı, 40 yaş altında yüzde 10’dan düşük olan prevalansın 80 yaş üzerinde yüzde 50’nin üzerine çıktığı saptanmıştır. KBH prevalansı bakımından coğrafik bölgeler arasında anlamlı farklılıklar mevcuttur. Şekil 5’te CREDIT çalışmasına göre ülkemizde kronik böbrek hastalığının farklı bölgelerdeki prevalansı gösterilmiştir (19).



Şekil-5: CREDIT çalışmasına göre ülkemizde kronik böbrek hastalığının farklı bölgelerdeki prevalansı

CREDIT çalışmasının lojistik regresyon analizi Türkiye’de KBH sıklığının kadınlarda, yaşlılarda, kırsal bölgede yaşayanlarda, bazı coğrafik bölgelerde (Marmara, Güneydoğu Anadolu) yaşayanlarda, hipertansiyon, diyabet ve kalp hastalığı olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (19).

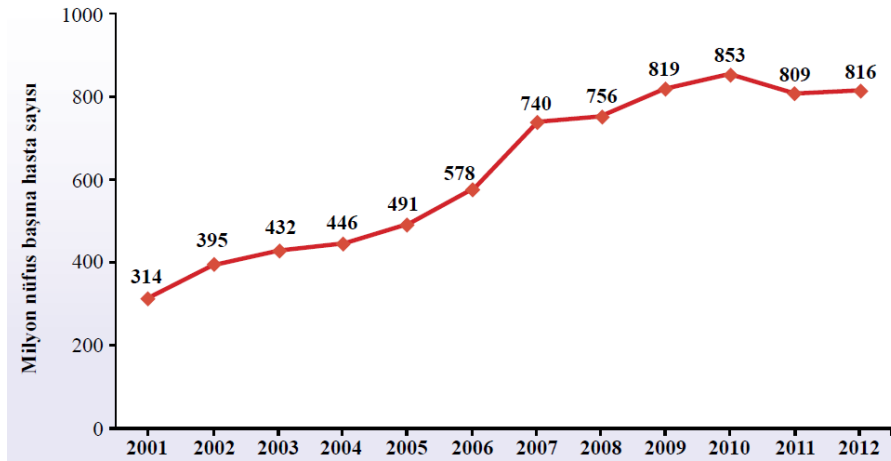
CREDIT çalışmasında KBH açısından risk oluşturan komorbiditelerin sıklıkları da incelenmiştir. Hipertansiyon %32,7, diyabetes mellitus %12,7, obezite %20,1, abdominal obezite %32,1, metabolik sendrom %31,3, dislipidemi %76,3 ve aktif sigara kullanımı % 35,2 olarak saptanmıştır. Komorbid hastalığı veya durumu olanlarda KBH sıklığı, olmayanlara göre anlamlı olarak artmıştır (19).

SDBY insidansı belirli bir zaman aralığında (sıklıkla 1 yılda) RRT’ye (diyaliz ve böbrek transplantasyonu) başlayan yeni hasta sayısını, prevalans ise herhangi bir zaman kesitindeki bütün hastaları (genellikle yılın son günü itibarıyla) gösterir ve milyon nüfus

başına düşen hasta sayısı olarak ifade edilir. Evre 5'teki bütün hastalar RRT altında olmadığı için kayıt sistemi istatistiklerindeki SDBY insidansı gerçek değer altındadır. SDBY'nin epidemiyolojisi heterojen olup, çok çeşitli faktörlerden etkilenir. Bu nedenle, insidansı ve prevalansı ülkeler arasında büyük farklılık gösterir (18).

Türk Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre ülkemizde SDBY'nin prevalansı giderek artmaktadır. 2001 yılında milyon nüfus başına 314 olan SDBY'li hasta sayısı yaklaşık 10 yıllık sürede 2,5 kattan fazla artarak 2012 yılında 816'ya ulaşmıştır. 2012 yılındaki SDBY insidansı ise milyon nüfus başına 139 olarak belirlenmiştir SDBY sıklığındaki artışın en önemli iki nedeni, toplumun yaş ortalamasının artması ve ülkemizde diyabetin hızla yaygınlaşmasıdır (4).

Ülkemizde SDBY prevalansının farklı yıllara göre değişimi Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil-6: Ülkemizde SDBY prevalansının farklı yıllara göre değişimi (18)

3.3 KBH Risk Faktörleri ve Etiyolojisi

KBH gelişmesi riskini arttıran durumlar ve etkenler, “risk faktörleri” olarak tanımlanır. KBH için risk faktörlerinin tanımlanması; yüksek risk grubunda yer alan bireylere yapılacak tarama testleri ile hastalığın erken evrede saptanması, ilerlemesinin engellenmesi ve KBH'nin olumsuz sonuçlarının azaltılması için önemlidir. Risk faktörleri, böbrek hasarına yatkınlık yaratan “duyarlılık faktörleri”, böbrek hasarını doğrudan başlatan “başlatıcı faktörler”, olmuş böbrek hasarının ilerlemesine katkıda bulunan “progresyon faktörleri” ve

böbrek yetmezliğinde morbidite ve mortaliteyi arttıran “son dönem faktörleri” olarak sayılabilir. KBH oluşumu ve gelişimi açısından, olgular arasında ve hatta aynı olguda değişik zamanlardaki farklılıktan, Tablo III’te belirtilen risk faktörlerinin farklılığı sorumludur (18).

Tablo-III. KBH için risk faktörleri

İleri yaş	Diabetes mellitus	KontROLSÜZ hipertansiyon
Ailede KBH öyküsü	Hipertansiyon	Proteinüri
Böbrek kitlesinde azalma	Otoimmün hastalıklar	Kötü glisemik kontrol
Düşük doğum ağırlığı	Sistemik enfeksiyonlar	Obezite
İrk	Üriner enfeksiyonlar	Dislipidemi
Düşük sosyoekonomik durum	Üriner sistem taşları	Sigara
Düşük eğitim düzeyi	Üriner sistem obstrüksiyonu	
	İlaç toksisitesi	

KBH etiyojisinde, ülkemizde çocukluk döneminde ilk sırada genel olarak konjenital anomaliler ve enfeksiyonlar yer alırken; erişkinde kronik glomerülonefritler, hipertansiyon, diyabetik nefropati, ürolojik hastalıklar ve kronik pyelonefritler ön sıralarda yer almaktadır (2).

Ülkemizde diyalize yeni başlayan hastalarda etiyojik nedenlerin zamanla değişimi Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo-IV. Diyalize yeni başlayan hastalarda etiyojik nedenlerin zamanla değişimi

Etiyojik neden	1995	2000	2006	2012
Diabetes mellitus	15,3	15,8	28,9	36,6
Hipertansiyon/Nefroskleroz	9,2	15,2	23,3	27,4
Glomerülonefrit	28,1	22,8	6,6	7,3
Tübülointerstisyel nefrit	12,0	4,8	3,9	2,7
Ürolojik hastalıklar	7,6	9,6	6,1	-
Kistik böbrek hastalıkları	5,2	4,4	5,3	4,2
Bilinen diğer nedenler	4,4	9,6	10,7	11,3
Nedeni bilinmeyenler	18,20	17,2	15,2	10,5

Görüldüğü gibi ülkemizde SDBY nedenleri arasında diyabet ve hipertansiyon oranları zamanla giderek artmış, glomerülofritlerin oranı ise azalmıştır (18).

3.4 Fizyopatoloji ve Patogenez

KBH, akut gelişen bir hasarla başlasa ve başlatıcı neden ortadan kalksa bile yavaş ve ilerleyici bir seyir gösterir. Temel patoloji, ilerleyici nefron kaybı ve böbrek fonksiyonlarının kalan nefronlarca yürütülmeye çalışılmasıdır.

KBH, sadece böbrek fonksiyonlarında değil, tüm vücut fonksiyonlarında sistemik değişimlere yol açar. İdrarla atılması gereken birçok metabolizma atığı, organizmada birikmeye başlar. Üremik toksin adı verilen ve diyalizle bir kısmı temizlenebilen bu toksinlerden özellikle orta molekül ağırlıklı olanlar (300-12000 Dalton) veya küçük molekül ağırlıklı olup orta molekül ağırlıklı toksin gibi davranış gösterenler, üremik toksisiteden sorumludurlar.

İlerleyici böbrek hasarının oluşum mekanizmaları henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Bu hasarın oluşumunda, sağlam kalan nefronlarda anatomik ve fonksiyonel adaptasyonlar çerçevesinde hipertrofi, artmış solüt yükü (hiperfiltrasyon), afferent arterioldeki rezistans değişiklikleri ve değişen intrarenal hemodinami (intraglomerüler hipertansiyon), sistemik hipertansiyon, lipid, karbonhidrat ve aminoasit metabolizmasındaki değişiklikler, karbonhidrat ve lipidlerin non-enzimatik oto-oksidasyonu, diyetle ilgili faktörler (diyetin protein, fosfor, kalori içeriği gibi), artmış amonyak üretimi, proteinüri, nitrik oksitte azalma, serbest oksijen radikallerinde artma, hormonlar, otakoidler ve büyüme faktörleri (insülin benzeri büyüme faktörü, trombosit kökenli büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörleri) gibi çok sayıda mekanizmanın sistemik, ardışık, kombine ve kümülatif etkileşimi söz konusudur (2).

4-RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY); birey, aile, toplum üçgeninde ağır psikolojik ve sosyoekonomik sonuçları olmasının yanı sıra bir ülkenin sağlık hizmetlerindeki kalite, etkinlik, yeterlilik ve organizasyon gücünün sınındığı en ciddi hastalıklardan biridir.

Tüm böbrek fonksiyonlarının kaybedildiği aşamada, hastaya en uzun ve olabildiğince kaliteli bir yaşam sunabilmek tedavinin ana amacıdır. Bu amacı gerçekleştirmede böbreğin

süzme fonksiyonları diyalizle, endokrin fonksiyonları ise hormonal replasmanla sağlanmaya çalışılır.

En seçkin tedavi ise, hastaya yeni bir böbrek kazandırmaktır. Gelişmiş ülkelerde bile ciddi ekonomik yük oluşturan bu tedavileri hastanın kendi ekonomik imkanlarıyla aşması çok zordur. İşlevsel sosyal güvenlik kuruluşlarına olan ihtiyacın en çok hissedildiği hastalıklardan birisi bu nedenle SDBY'dir (2).

Hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli başlıca renal replasman tedavileridir (RRT).

Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği'nin verilerine göre 2016 yılı sonu itibarıyla Türkiye'de RRT uygulanan hasta sayısı ve farklı modaliteler uygulanan hasta oranları Tablo-5'te gösterilmektedir (5).

Tablo-V: 2016 yılı sonu itibarıyla ülkemizde RRT uygulanan hasta sayısı ve farklı modaliteler uygulanan hasta oranları (5)

	Sayı	Yüzde (%)
Hemodiyaliz	56.687	76,12
Periton diyalizi	3.508	4,71
Transplantasyon	14.280	19,17
Toplam	74.475	100,00

4.1 Hemodiyaliz

1946'da Willem Kolff tarafından yapılan ilk hemodiyaliz uygulaması akut böbrek yetersizliği tedavisinde kullanılmıştır. Hemodiyaliz 1960'lardan itibaren de giderek KBH için uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde dünyada en yaygın kullanılan renal replasman tedavisi, hemodiyalizdir (2).

Ülkemizde de Türk Nefroloji Derneği'nin verilerine göre 2016 sonu itibarıyla 56.687 hasta hemodiyalizle tedavi edilmektedir (5). Hemodiyaliz; arteriovenöz fistül, greft veya kateter yardımıyla, hastadan alınan kanın (300-450 ml/dk hızında) antikoagülasyonla vücut dışında makine yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenerek hastaya geri verilmesi prensibine dayanır. Fizyolojik prensip, solütlerin difüzyon, suyun ise ultrafiltrasyon yoluyla uzaklaştırılmasıdır (2).

Hemodiyalizinin üç temel bileşeni vardır:

1. Diyalizör (Filtre)
2. Pompa yardımıyla kan ve diyalizat dolaşımını sağlayan sistem
3. Solüt klirensi için belirli bir kimyasal kompozisyonda sıvı (Diyalizat) (2)

Kan diyalizör adı verilen filtrede arıtılmış su içerisinde farklı kimyasal kompozisyonda (bikarbonat, Na, Ca, Mg, K, dekstroz) solüt içeren vücut ısısına getirilmiş diyalizatla (500-800 ml/dk) zıt yönde karşı karşıya getirilir. Vücutta istenmeyen konsantrasyondaki toksik maddeler ile su konsantrasyon ve basınç gradiyenti oluşturularak kontrollü bir şekilde diyalizata geçirilir ve vücuttan uzaklaştırılır (2).

3-4 saat süren hemodiyaliz işlemi, hastanın biyokimyasal parametrelerine göre haftada 2 defa veya çoğunlukla 3 defa uygulanır. Böylece kabul edilebilir yeni bir fizyolojik denge sağlanmış olur (2).

Hemodiyaliz işlemi; böbreğin filtrasyon, volüm, asit-baz dengesini düzenleme fonksiyonlarını belirli ölçüde karşılar. Hematopoez, kalsiyum-fosfor metabolizması gibi endokrin fonksiyonlar rekombinant eritropoietin, kalsitriol (aktif D3 vitamini) replasmanlarıyla düzenlenir (2).

4.2 Periton Diyalizi

Periton diyalizi (PD) , akut böbrek yetmezliği tedavisinde uzun yıllar kullanılmıştır. Daha sonra büyük ölçüde hemodiyaliz tedavisi öncesi kullanımda yer almıştır. Tenckoff periton diyaliz kateterinin uygulamaya girmesinden sonra 1978’den itibaren “Ayaktan Sürekli Periton Diyalizi” (CAPD) olarak SDBY tedavisinde kullanılmaktadır (2).

37 °C’ye ısıtılmış 2 litrelik (çocuklarda 1200 ml/m²) diyalizat, 5-10 dakika içerisinde periton boşluğuna verilir. Periton diyalizinin türüne göre değişen bir periyotta diyalizat periton içerisinde bekletilir. Kan ve diyalizat arasındaki kimyasal ve ozmotik gradiyent farkı yardımıyla hem solütlerin, hem de ultrafiltrasyonla sıvının uzaklaştırılması amaçlanır. Bekleme sürecinden sonra yaklaşık 20 dakika içerisinde periton içerisindeki diyalizat drene edilir ve bir sonraki yeni diyalizat periton boşluğuna verilir. Ticari periton diyalizi solüsyonlarında %1.36, %2.26 ve %3.86’lık glukoz, ozmotik ajan olarak kullanılır. CAPD ve CCPD “Sürekli Alet Yardımlı Periton Diyalizi” (CCPD) yöntemleri kronik diyaliz tedavisinde kullanılmaktadır. CAPD, en sık kullanılan periton diyalizi yöntemidir. Genel

olarak günde 4 defa değişim uygulanır. Diyalizat günde 4-5 saat, gece 8-10 saat karın içerisinde bekletilir (2).

4.3 Diyaliz modelinin nakil seyri üzerine etkisi

Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları arasında naklin seyrini etkileyen iki potansiyel farklılık mevcuttur.

A. İmmün sistemin yeterliliği ve immün yanıtın farklılığı

B. Kalıcı periton kateteri varlığı

- Hemodiyaliz ve CAPD hastalarında süpresör sitotoksik T lenfositlerin hem sayısı hem de fonksiyonlarında azalma söz konusudur.
- Eritrosit rozet formasyonu ve cilt reaksiyonunun CAPD tedavisi gören bazı hastalarda düzelmiş olduğu saptanmıştır. CAPD hastalarında hücrel immüitenin, hemodiyaliz hastalarından daha iyi korunduğu düşünülmektedir.
- T helper / T süpresör oranı bir yıllık böbrek nakilli CAPD hastalarında, daha yüksektir. Periton diyalizi hastalarının, hemodiyaliz hastalarına göre daha yüksek rejeksiyon hızına sahip olduğu bildirilmiştir.
- PD ile tedavi edilen hastalara böbrek nakli yapıldığı taktirde, enfeksiyon kaynağı teşkil edebilmesi nedeniyle, PD kateterinin yeterli greft fonksiyonları sağlanır sağlanmaz 2 hafta içerisinde çekilmesi gerekir.
- Nakilli PD hastalarının cerrahi öncesinde batının drene edilmesi, periton sıvısında lökosit sayımı, lökosit formülü bakılması ve kültür alınması, kateter çıkış yerinin günlük temizlenmesi ve 48 saatte bir kateterin heparinle yıkanarak lümen açıklığı sağlanması gereklidir (2).

4.4 Böbrek Nakli

4.4.1 Böbrek Naklinin Tarihçesi

Deneyssel ve klinik olarak nakil ile ilgili ilk girişimler, 20. yüzyılın ilk iki dekadında ve 1950'lerin başlarında olmuştur (20). 20. yüzyılın başlarında diğer cerrahi alanlar gibi vasküler cerrahi tekniklerine olan ilgi de artmaya başlamıştır. Payr'ın ilk damar sütür tekniğini ortaya koyması ile organ nakli çabaları artmıştır. İlk başarılı deneyssel organ nakli, 1902'de Emerich Ullmann tarafından köpekler üzerinde yapılan böbrek nakli olmuştur. Ullmann köpek böbreğini normal yerinden alıp boyun damarlarına ototransplantasyon yapmış ve idrar çıkışını

görmüştü. Bu dönemde Alfred von Decastello, köpekten köpeğe böbrek naklini yaptı. 1902'de Ullmann köpekten keçiye ilk böbrek naklini denemiş ve kısa sürelik idrar akımını görmüştür (20). 1902'de Mathieu Jaboulay'ın asistanı Carrel'in, geliştirdiği damar dikiş teknikleri ile ilgili makalesi yayınlanmıştır. Sonraki on yılda, Carrel'in böbrek otoplastik uygulamaları üzerine birçok çalışması yayınlanmıştır. Allogreftlerin kısa süreli çalışma döneminden sonra çalışmasının durduğunu gösteren çalışması, 1912'de ona Nobel ödülünü kazandırmıştır (21). Nakille ilgili ilk cerrahi denemelere rağmen yeterli laboratuvar testlerinin olmaması, radyolojik görüntüleme yöntemlerinin henüz yeterli düzeyde olmaması aynı zamanda organın nakli ile alıcıda başlayan immün yanıtı ait mekanizmaların iyi bilinmemesi gibi nedenlerle greftler ya hiç çalışmamış ya da greft çalışması kısa sürede durmuştur. Bu sebeplere dönemin siyasi olaylarının da eklenmesi ile organ nakline olan ilgi azaltmıştır. Daha sonraki dönemde J.B. Murphy radyasyon ve benzoil tedavisi ile sıçanlarda, alıcıda greft kabulünün kolaylaştığını göstermiştir. Dalak ve kemik iliğinin yabancı organı dışladığını ve bu organların baskılanması ile greftin daha iyi çalıştığını göstermiştir.

1906'da insanda ilk böbrek naklini gerçekleştiren, Mathieu Jaboulay olmuştur. Domuz ve keçiden aldığı böbrekleri, kronik böbrek yetmezliği olan iki hastanın bacak ve kol damarlarına bağlamış ve böbreklerin 1 saat kadar çalıştığını görmüştür. Ernst Unger 1909'da maymundan insana böbrek nakli yapmıştır (22). Bu tarihlerden 1950'li yıllara kadar böbrek nakli ile ilgili çok az yeni çalışma yapılmış olup 1936'da Yu. Yu. Voronoy ilk insan allogreft böbrek naklini yapmıştır. 1949 yılına kadar buna benzer 6 adet daha nakil çalışması yapmıştır (23).

Modern organ naklinin başlangıcı 1950'lerde immün mekanizmaların anlaşılması ve rejeksiyonu önleyici tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile başlamıştır. Bu dönemde Paris ve Boston'daki merkezler aynı zamanda böbrek nakli denemelerine başlamıştır. 1953'te Paris'te ilk defa canlı vericili akrabadan böbrek nakli yapılmış ancak 22. günde rejeksiyon gelişmiştir (24).

Uzun süre başarılı şekilde çalışan ilk böbrek nakli, 1954'te Boston'da tek yumurta ikizleri arasında Joseph E. Murray ve arkadaşları tarafından ABD'de gerçekleştirilmiştir (25). İmmünsüpresyon için Boston ve Paris'teki her iki merkez de, 1959-1962 yılları arasında tüm vücut ışınlamasını kullanmışlardır. Azatioprinin de bu yıllarda kullanılmaya başlamasıyla Boston'da ve Paris'te ikiz kardeşler arasında yapılan nakillerde uzun süreli sağkalım sağlandığı belirtilmiştir (26,27). 1958 yılında Dameshek ve Schwartz, 6-merkaptopürin (6-

MP) veya methotreksat isimli ajanları immünsüpresyon oluşturmaları için denemişler ve yabancı proteinlere karşı verilen immün yanıtın azaldığını gözlemlemişlerdir. Sonrasında Calne ve arkadaşları köpeklerde yapılan böbrek nakillerinde, 6-MP türevlerinin (azatioprin) daha başarılı ve daha az toksik olduğunu göstermişlerdir (28). 1962’de Paris’te Küss, insanlar üzerindeki nakillerde ışınlama, 6-MP ve prednizolonu beraber kullanarak uzun süreli sağkalım sağlamıştır. Bu çalışma, insan üzerinde yapılan ilk kimyasal immünsüpresyonun çalışmasıdır (29).

1962’den itibaren doku tiplmesi rutin olarak uygulanmaya başlanmıştır. 1965’te Terasaki ilk defa donör hücresi ve alıcı serumu arasında direkt “cross-match” yapıldığını bildirmiştir (30). 1966’da cross-match yöntemleri Kissmeyer-Nielson tarafından geliştirilerek hiperakut rejeksiyonlar önemli ölçüde engellenmiştir (31). Gerek immünsüpresyon tedavisindeki gelişmeler gerekse gelişen diyaliz programları ile KBH hastalarının yaşam süresinin uzaması nedeniyle, böbrek nakline olan ilgi tekrar artış göstermiştir.

1978 yılında Calne’nin siklosporini kullanıma sunması organ naklinde bir çığır açmıştır (32). Murray, böbrek nakli ve immünsüpresif ajanların geliştirilmesindeki öncü çalışmaları nedeniyle 1992 yılında Tıp dalında Nobel ödülünü almıştır (33).

4.4.2 Beyin ölümü, kadaverik donör

SDBY tedavisinde en etkin yöntem, böbrek naklidir ve nakledilecek olan böbreklerin, beyin ölümü olan donörden alınması elbette ki ilk tercihtir; ancak tüm dünyada ve ülkemizde de kadaverik donör sayısındaki yetersizlik nedeniyle canlı donörlerden nakillere de yönelinmektedir (2).

Kadaverik donörler, kalp atımlı ve kalp atımsız olmak üzere ikiye ayrılır.

Beyin ölümü, beyin sapı fonksiyonlarını da içerecek şekilde, beynin tüm fonksiyonlarının geri dönüşümsüz sona ermesidir (34). Bu hastaların spontan solunumu yoktur ve hemen hepsinde birkaç gün içinde, somatik ölüm ortaya çıkar. Beyin ölümü, travmatik ve non-travmatik etiyolojilere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Beyin ölümü gerçekleşmiş ve organları bir başka hastaya nakil edilebilecek hastalar, kalp atımlı kadaverik donör olarak tanımlanır (25).

Kalp atımsız kadaverik donör, yapılan tüm tıbbi müdahaleye rağmen kalp durması gerçekleşen ve kardiyopulmoner resüsitasyona rağmen kalp atımının tekrar sağlanamadığı,

artık ölü olarak kabul edilen ve organ bağışı yapılan hasta olarak tanımlanmaktadır. Önceden çok az olan kalp atımsız donör kullanımı, organ bekleme listelerindeki hasta sayılarının artması nedeniyle büyük bir hızla artmaktadır.

Tüm dünyada ortalama yaşın ilerlemesine ve pek çok diğer nedene bağlı olarak geri dönüşümsüz parankimal organ yetmezlikleri hızla artmaktadır. Böbrek ve karaciğer gibi canlı donörlerin kullanılabildiği organ yetmezliklerinde, hem yeterli sayıda donör bulunamaz hem de bu donörler ileriki yaşamlarında belirli risklere maruz kalırlar. Bu yüzden, beyin ölümü gerçekleşmiş kimselerden yapılan kadaverik nakiller pek çok kronik hasta için son çaredir (25).

4.4.3 Organ saklama koşulları

Doku ve organlar ancak sürekli olarak kanla perfüze olurlar ise yaşamsal fonksiyonlarını koruyabilir, aksi halde iskemi ve nekroz ortaya çıkar. Organlar donörden çıkarıldıktan sonra iskemik hasarı en aza indirmek için özel, soğuk solüsyonlar ile hızlı bir şekilde perfüze edilir ve soğuk ortamda saklanır.

Birinci sıcak iskemi süresi, donör vücudunda organ kanlanmasının durmasından organın soğuk özel saklama sıvıları ile perfüze edilmeye başlamasına kadar geçen süredir. Soğuk iskemi süresi organların nakil edileceği zamana kadar saklandığı soğuk ortamda geçen süredir.

İkinci sıcak iskemi süresi organ soğuk ortamdan çıkarıldıktan sonra nakil ameliyatı sırasında damar anastomozlarının bitirilip deklempaj yapılarak hastanın kanının grefti perfüze etmeye başlamasına kadar geçen süredir (25).

Kadavra vericiden alınan organlar sağ ve sol olarak ayrıldıktan sonra steril olarak paketlenmelidir ve ısı yalıtımlı kaplar içinde non-steril buz kütleleri arasında ısısının yükselmesine olanak sağlanmadan nakil yapılacak merkezlere transfer edilmek üzere saklanmalıdır (2).

Euro-Collins, Ross-Marshall, Wisconsin Üniversitesi (UW), Celsior ve Kyoto solüsyonları yaygın olarak kullanılan perfüzyon sıvılarıdır. Her bir solüsyonun yapısı ve içeriği farklı olmakla beraber, hepsinin amacı aynıdır; hücre ödemi önlemek, iskemiye bağlı oluşacak hücre harabiyetini geciktirmek ve soğuk iskemi süresi boyunca hücre içi ve hücre dışı elektrolit, pH dengesini korumaya çalışmaktır. Kliniğimizde de yaygın olarak kullanılan

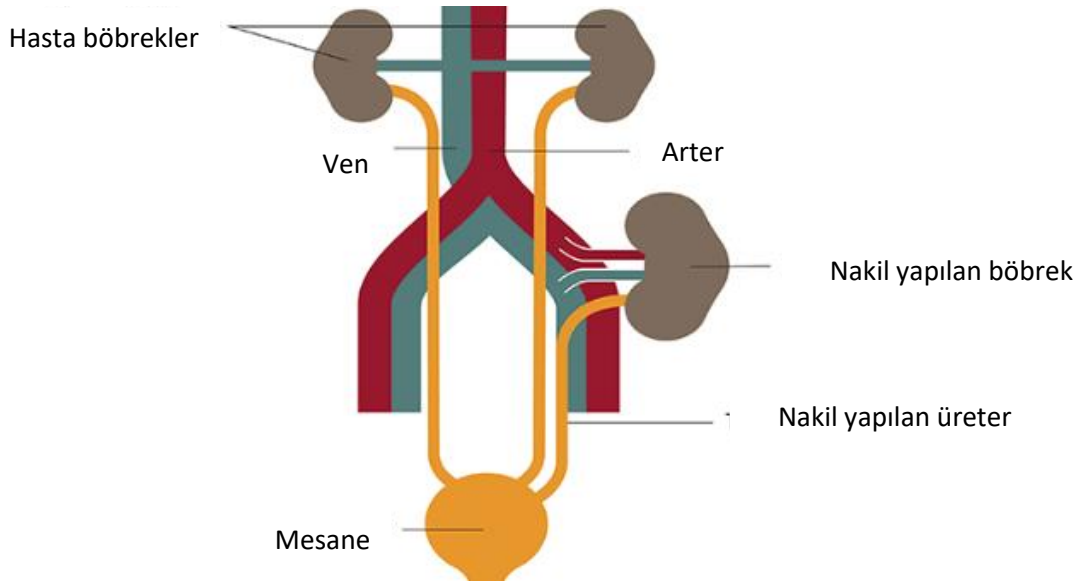
Wisconsin Üniversitesi (UW) Solüsyonu: Karaciğer, böbrek ve pankreas gibi çoklu organ çıkarımları için geliştirilmiştir. Solüsyonun osmolalitesi 320 mOsm/kg, oda ısısında pH'ı 7,4 olup, potasyum 135 mmol/L, sodyum 35 mmol/L magnezyum 5 mmol/l olup, ayrıca allopürinol, glutathion, insülin ve deksametazon, antibiyotik gibi koruyucu maddeleri içermektedir (35).

4.4.4 Böbrek nakli cerrahi prosedürü

Böbrek nakli, temelde nakledilecek böbreğin arterinin, hastanın uygun bir arteri ile veninin de hastanın uygun bir veni ile anastomoze edilmesi; greft üreterinin ise hastanın mesanesi ile (üretero-neosistostomi) veya üreteri ile (üretero-üreterostomi) anastomoze edilmesi ya da greft pelvisinin hastanın üreteri ile ağzlaştırılması (üretero-pyelostomi) ameliyatıdır.

Greft için yer seçimi; ortotopik (organın orijinal yerine yerleştirildiği) olan kalp, akciğer ve karaciğer nakillerinin aksine, böbrek naklinde heterotopiktir. Çoğu zaman böbrek, sağ veya sol iliak fossaya, oblik bir insizyon (Gibson insizyonu) yapılarak ekstrapéritoneal olarak yerleştirilir.

Şekil 7'de heterotopik böbrek nakli ve üretero-neosistostomi işlemi gösterilmektedir.



Şekil-7: Heterotopik böbrek nakli ve üretereoneosistostomi (36)

Anatomik olarak sol renal ven daha uzun olduğu için donörün sol böbreği tercih edilir. Ancak canlı vericide, her iki böbrek arasında kalite farkı varsa daima iyi olan böbrek donörün kendisine bırakılır (25).

Sağ veya sol iliak bölge tercihi açısından; önceden o bölgeye nakil yapılması ve dolayısıyla anatominin bozulması, o taraftaki alt ekstremitede venöz tromboemboli hikayesi olması, o tarafa tromboemboli riskini arttıran venöz kanülasyon yapılması, o tarafın kullanımını zorlaştırabilir ve komplike bir hale getirebilir. Genellikle donörün sol böbreği, alıcının sağ iliak fossasına nakledilir. Bunun temel nedeni, çoğu kez venöz anastomozun gerçekleştirildiği sağ eksternal iliak venin, daha yüzeysel olması ve böylece anastomozun daha kolay yapılabilmesidir. Ayrıca, sağ böbreğin sola, sol böbreğin sağa nakil edilmesi durumunda normal anatomik pozisyonda posteriorda kalan renal pelvis, anterior pozisyona gelir; bu durum hem cerrahın çalışmasını hem de herhangi bir komplikasyon varlığında müdahaleyi kolaylaştırır. Tüm bu tercihler kural değildir, sağ böbrek sağa, sol böbrek de sola nakledilebilir (37,38).

Damar anastomozu: Cerrahin tercihin ve damarların durumuna göre arter anastomozu veya ven anastomozu daha öncelikli yapılabilir. Genelde arter anastomozu, a.iliaka kommunis'e planlanmakta ise önce arter anastomozu gerçekleştirilir, a.iliaka eksterna'ya anastomoz planlandıysa önce ven anastomozu yapılır. Günlük pratikte çoğu kez önce venöz anastomoz yapılıp sonra arter anastomozuna geçilir (38).

Anastomoz tekniği olarak, temelde greftin veni ve arteri, anatomik olarak uygun olan bir arter veya vene, uç-yan veya uç-uca anastomoz edilebilir. Genellikle greft veni v.iliaka eksterna'ya uç-yan ağızlaştırılır. Greftin arteri de genellikle a.iliaka eksterna'ya daha nadiren a.iliaka kommunis'e uç-yan anastomoz edilir; bu yöntem greftin yama ile geldiği nakillerde özellikle tercih edilir. A.iliaka interna'ya yapılan anastomozlarda, geç dönemde transplant renal arter stenozu ve erkeklerde erektil disfonksiyon daha sık görülebilir (25,37). Damar anastomozlarının uzaması durumunda, primer nonfonksiyon ve erken dönem greft disfonksiyonu riski artar.

Üreter anastomozu: Genellikle greft üreteri hastanın mesanesine ağızlaştırılır (üreteroneosistostomi); bu aşamada submukozal tünel vasıtasıyla antireflü mekanizması oluşturulmaya, böylece nakil sonrası vezikoüreteral reflü riski önlenmeye çalışılır. Ancak cerrahi ekibin deneyimine göre değişmekle beraber tüm gayretlere rağmen nakil sonrası vezikoüreteral reflü oranı bazı serilerde %86'lara kadar çıkabilir (25,39).

Özel endikasyonlarda daha nadiren greft üreteri hastanın kendi üreteri ile anastomoze edilir (üretero-üreterostomi) veya hastanın üreteri greftin pelvisine anastomoze edilir (üretero-pyelostomi). Ancak bu iki teknik hem daha zordur, hem de komplikasyonlara daha açıktır.

Rutin olmamakla beraber cerrahların çoğu üreter anastomozu bittikten sonra üreteral kateter yerleştirerek idrar fistülü veya stenoz riskini azaltmayı hedefler. Stent 4-6 hafta sonra sistoskopik olarak çıkarılır. Stentlerin ürlojik komplikasyonları önlemede çok yararlı olduğu konusunda fikir birliği vardır; ancak stentlerin enfeksiyona zemin hazırlama ve bazen geç dönem takip sırasında unutulma riski vardır. Bu nedenle hastanın tıbbi epikrizine stent varlığı ve öngörülen çıkarılma tarihi mutlaka yazılmalıdır (25,40).

Mesane sorunları olan (nörojenik mesane, posterior üretral valv, düşük hacimli mesane gibi) hastalarda ayrıntılı incelemeler sonrasında düzeltici ameliyatlar yapılabilir. Bu hastalar nakil sonrası temiz aralıklı kateterizasyon uygulayarak idrarlarını boşaltabilirler (25).

4.4.5 Böbrek nakli sonrası komplikasyonlar

Nakil sonrası komplikasyonlar ilk 3 ayda gelişen, erken postoperatif ve 3 aydan sonra gelişen geç dönem komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Tekrarlayan nakillerde özellikle 3 ve fazla sayıda olan nakillerde komplikasyon oranları artmaktadır.

4.4.5.1 Erken dönem postoperatif komplikasyonlar

a. Cerrahi komplikasyonlar

Cerrahi komplikasyonlar; yara ile ilgili komplikasyonlar ve kanamadır.

Yara komplikasyonları için genellikle ek hastalıklar, obezite, diyabet gibi predispozan faktörler risk oluşturmaktadır. Yara enfeksiyonları, yüzeysel dokuları ve derin dokuları etkileyebilmektedir.

Kanama; hemodinamik instabilite, taşikardi, hipotansiyon, huzursuzluk, ciltte solukluk, soğukluk ve idrar çıkışının azalması ile karakterizedir. Abondan kanamalar fizik muayene ile tespit edilebilse de kesin tanı için çoğu zaman ultrasonografi veya kesitsel inceleme gerekmektedir. Büyük hematomlar, böbreğe baskı yaparak böbreğin kanlanmasını etkileyebildiği için cerrahi girişim gerektirebilmektedir. Küçük kanamalar ise genellikle konservatif takiple düzelmektedir (2).

b. Vasküler komplikasyonlar

Vasküler komplikasyonlar; akut renal ven trombozu, akut renal arter trombozu, aterosklerotik plaklara bağlı erken arteriyel anastomoz darlığı gibi komplikasyonları içerir(2).

Akut renal arter trombozu, genelde ilk 24 saatte görülen bir komplikasyon olup tüm nakillerin %1’inde görülür. Cerrahi teknik sorunları, damarların aterosklerotik olması, küçük alıcılara büyük böbrek nakli (gergin damarlar) yapılması gibi nedenlerle ortaya çıkar. İdrar çıkışı azalır veya tamamen durur. Doppler USG’de arteriyel akımın azalması veya olmaması, yükselmiş rezistif indeks görülür. Genellikle erken cerrahi tedavi gerektirir. Anastomoz bozulması ve re-anastomoz yapılması gerekmektedir (2).

Akut renal ven trombozu, erken postoperatif dönemde (24-48 saat) görülür. İdrar renginde koyulaşma, kanlı idrar, idrar miktarının azalması veya idrar yokluğu, aynı taraf bacakta şişme ile karakterizedir. Etiyolojide, hiperkoagülabilitate, gergin damarlar olması, vaskülit, immünolojik hastalık öyküsü, geçirilmiş trombotik hastalıklar rol oynayabilmektedir. Pulmoner emboli ve derin ven trombozu araştırılmalı ve ekarte edilmelidir. Cerrahi tedavi gerektirir. Tedavide anastomoz bozulması, trombektomi ve re-anastomoz yapılması gerekmektedir (2).

c. Ürolojik komplikasyonlar

Ürolojik komplikasyonlar % 4 - 8 oranında görülür, mortalitesi çok düşüktür (36,37). En önemli ürolojik komplikasyonlar; idrar kaçağı, ürinomlar ve üriner obstrüksiyonlardır. Ameliyattan birkaç gün sonra veya haftalar sonra görülebilmektedir. Klinikte idrar çıkışında azalma, kreatinin değerinde yükselme, karında ağrı, şişlik, skrotumda veya labiumda ödeme kendini gösterebilir. Tedavide, asendan veya desendan yaklaşımla üreteral kateter yerleştirilmesi ile komplet olmayan idrar fistüllerin tamamına yakını düzelme gösterirken komplet ayrışmalarda cerrahi müdahale gerekebilmektedir.

Üreter darlığının görülme sıklığı % 3 - 8 arasında değişmekte olup nakil sonrası erken veya geç dönemde görülebilir. Çoğunda sebep, distal üreteral iskemidir. Neredeyse vakaların tamamına yakınında (% 90) darlık, üreterin distal üçte birindedir (41). Erken dönemde (< 3 ay) üreter darlığının sebebi teknik hatalar, üreteral iskemi, lenfösel ve üreterde kan pıhtısı iken; geç dönemde sebepler (> 3 ay) üreterde striktür veya iskemi, periüretral fibrozis, taş, lenfösel veya tümör basısıdır. Teknik sebepler incelendiğinde ise karşılaşılan durumlar sıklıkla üreter anastomozundaki teknik problemler, üreteral malrotasyon,

submusküler tünelin kapatılmasındaki yanlışlık, submusküler tünelde hematoma veya üreterovezikal anastomozda anormal açılmalıdır (2).

Transplante böbrek denerve olduğundan hastalar tipik bir kolik ağrı tarifleyemezler. Klinik, çoğunlukla idrar miktarında azalma, renal disfonksiyona sekonder hipertansiyon veya serum kreatinin değerindeki yükselme ile ortaya çıkar. Kronik rejeksiyon da serum kreatinin değerlerini etkilediği ve hafif düzeyde üriner dilatasyona neden olduğundan bu iki tablo mutlaka birbirinde ayrılmalıdır (2).

Doğruluğu ve non-invaziv olması sebebiyle ultrasonografi ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir. Bu şekilde hidronefroz veya olası dış bası etkeni (hematom, lenfoma, abse) ortaya konulabilir. Posttransplant erken evrede yoğun diüzeze bağlı olarak çoğunlukla gelişen ılımlı pelvikalisial dilatasyonun sonraki dönemde de devam etmesi üreter darlığını mutlaka akla getirmelidir. Şüphede kalınan durumlarda diğer yapılacak tetkikler ise radyonüklid renogram (furosemid uygulaması öncesi ve sonrası) ve antegrad piyelografidir (Whitaker testi). Antegrad piyelografi darlık seviyesi hakkında bilgi verdiğinden tedavi planı açısından da yol göstericidir(2).

Üriner tıkanıklığın seviyesi, oluş sebebi ve zamanı, tedavi yöntemini etkileyen unsurlardır. Çoğu hastada tanı ile birlikte uygulanan perkütan nefrostomi, cerrahi girişim gerekmesi durumunda sepsis ve üremi oluşmasını önler. Böylece greft fonksiyonu normale çekilerek tedavi sürecinde zaman kazanılmış olur (2).

Distal seviyede olan darlıkların ilk basamak tedavisinde, perkütan antegrad balon dilatasyon, özellikle 2 cm'den kısa segmentteki darlıklarda güvenle uygulanabilecek bir yöntemdir. Bazı hastalarda balon dilatasyon yapıldıktan sonra stent de yerleştirilebilir. Daha proksimal yerleşimli obstrüksiyonda ve 2 cm'den daha uzun segmenti etkileyen darlıklarda sebep çoğunlukla iskemi ve periüreteral fibrozis olduğundan cerrahi girişim kaçınılmazdır(2).

İdrar kaçağı sıklıkla ilk üç ay içerisinde özellikle de postoperatif ilk birkaç günde meydana gelir. En sık odak, distal üreter veya üretero-neosistostomi anastomoz hattıdır. Ancak kaçak, böbrek, üreter veya mesane kaynaklı da olabilir. Görülme sıklığı % 1-8 arasında değişmektedir (2).

Sebepler genellikle, cerrahi teknik sebebiyle distal üreterde meydana gelen nekrozdur. Üreter etrafındaki bağ ve adventisyal dokuların sıyrılması, aberran alt pol arteri veya aksesuar renal arterin yaralanması, kısa üreter ve üreter yaralanması diğer sebeplerdir(2).

Ateşle birlikte greft bölgesinde şişlik ve ağrı, özellikle sonda çekildikten sonra dren miktarında dramatik artış veya yara yerinden bol miktarda berrak drenaj, idrar çıkışında azalma, renal disfonksiyon ve kreatinin düzeyinde yükselme üriner kaçığın klinik tablosunu oluşturur. Bazı hastalarda kaçak, periton içerisine olur ve böylece üriner assit gelişir (2).

Ürinom, ultrasonografide iyi sınırlı, septasyon göstermeyen ve boyutu hızla artan anekoik sıvı lokülasyonu olarak görülür. Tanı için yapılan perkütanöz aspirasyonda yüksek kreatinin, üre ve potasyum düzeyi ile düşük sodyum düzeyi tanısaldır. Antegrad piyelografi veya sistogram kaçak seviyesini belirlemeye yardımcı diğer tetkiklerdir (2).

Üriner kaçığın erken tespiti ve tedavisi çok önemlidir; zira tablo sepsis ve yüksek mortalite ile seyredebilir. Kaçakların çoğu yeniden üreteral kateter yerleştirilmesi, perkütanöz nefrostomi ve/veya stent ile tedavi edilebilirken; konservatif tedaviye yanıt vermeyen kaçaklarda, büyük veya erken dönemdeki kaçaklarda cerrahi eksplorasyon kaçınılmazdır. Kaçak kontrol altına alındıktan 8-10 hafta sonra, retrograd piyelografi yapılarak kaçak ve striktür kontrolü yapılmalı ve stent çıkarılmalıdır (41).

d. Lenfösel

Genellikle ameliyat bölgesinde şişlik şeklinde görülür. Aynı taraf bacakta şişlik, yaradan berrak akıntı, basıya bağlı böbrek fonksiyonlarında bozulma ile kendini gösterir, tanı nakil bölgesinin ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmesi ile konur. Perkütan drenaj gibi minimal invaziv yöntemlerle tedavi edilir. İnatçı lenföselde lojun alkol veya diğer sklerotik ajanlar ile yıkanarak skleroterapi yapılması veya açık veya laparoskopik cerrahi ile fenestrasyonla açıklığın peritona açılması ile tedavi yapılabilmektedir (2).

e. Posttransplant enfeksiyon

Böbrek nakli sonrası kullanılan immünsupresif ajanların etkinliği arttıkça nakledilen organ rejeksiyonu sıklığı azalmakta; ancak hastalarda fırsatçı enfeksiyon ve kanser gelişme eğilimi artmaktadır (42,43). Nakilli hastalar enfekte oldukları zaman, almakta oldukları immünsupresif tedavi nedeniyle çok gürültülü bir klinik tablo göstermeyebilirler. Ayrıca nakilli hastada ateş olması, akut rejeksiyonu ve enfeksiyonu ayırıcı tanıda düşündürmelidir (2). Enfeksiyonlar; nakil sonrası erken dönem morbidite ve mortaliteden sorumludurlar. Hastaların %80'i, nakil sonrası en az bir enfeksiyon atağı geçirirler (44).

Kullanılan immünsupresif ilacın cinsinden çok, hastanın aldığı indüksiyon, idame tedavisi ve akut rejeksiyon ataklarının tedavisi, nakil sonrası dönemde enfeksiyon için majör risk faktörüdür (45).

Enfeksiyon riskini etkileyen diğer faktörler şu şekilde sıralanabilir:

- Enfeksiyon ajanına çevresel faktörler nedeniyle maruziyet
- Daha önceden var olan latent enfeksiyonun aktif hale geçmesi
- Nadiren aktif enfeksiyonun allogreft ile nakledilmesi
- Kateter varlığı
- Beslenme durumu
- Üremi
- Kontrolsüz hiperglisemi
- CMV, EBV, HBV, HCV ve HIV gibi immünmodülatör virüsler ile enfeksiyon
- Transplantasyon öncesi uygulanan diyaliz çeşidi (cerrahi sonrası enfeksiyon riski periton diyalizinde, hemodiyalize göre daha fazladır) (42,44,46)

Tablo VI'da böbrek nakli sonrası sık görülen enfeksiyonlar görüldüğü dönemlere göre sınıflandırılmıştır. Nakil sonrası ilk ay, nozokomiyal enfeksiyonlar ve postoperatif komplikasyonlar ön plandadır. 1-6 ay arası latent enfeksiyon aktivasyonu ön plandadır. 6. Aydan sonra toplum kökenli enfeksiyonlar ağırlıklı olarak görülmektedir.

Tablo-VI. Böbrek nakli sonrası sık görülen enfeksiyonlar ve zamanlaması (47)

İlk 1 ay	1-6 ay arası	6 aydan sonra
Nozokomiyal/teknik nedenler (Donör veya alıcı kaynaklı)	Latent enfeksiyon aktivasyonu (Nüks, rezidüel, fırsatçı enfeksiyonlar)	Toplum kökenli
-Antimikrobiyal tedaviye dirençli türlerle bağlı gelişen enfeksiyonlar	-PCP ve antiviral (CMV, HBV) profilaksisi yapılan hastalarda:	-Toplum kökenli pnömoni, üriner enfeksiyon
MRSA	Polyomavirüs (BK)	-Aspergillus atipik küller ve mukor türleriyle enfeksiyon
VRE	enfeksiyonu, BK nefropatisi	
Candida türleri (non-albicans)	<i>C.difficile</i> koliti	
-Aspirasyon	HCV enfeksiyonu	-Nocardia, rhodococcus türleriyle enfeksiyon
-Kateter enfeksiyonu	Adenovirüs enfeksiyonu, influenza	
-Yara yeri enfeksiyonu	<i>Cryptococcus neoformans</i> enfeksiyonu	-Geç viral enfeksiyonlar
-Anastomoz kaçağı ve iskemi	<i>Mikobakterium tuberculosis</i> enfeksiyonu	CMV enfeksiyonu (kolit ve retinit)
-Clostridium difficile koliti	-Anastomoz komplikasyonu	Hepatit (HBV, HCV)
-Donör kaynaklı enfeksiyon(nadir)	-Profilaksi yapılmayan hastalarda:	HSV ensefaliti
HSV, LCMV, rabdovirüs (kuduz), Batı Nil virüsü), HIV, <i>Tripanozoma cruzi</i>	Pnömosistis	Toplum kökenli (SARS, Batı Nil virüsü enfeksiyonu)
	Herpes virüs ailesi enfeksiyonları (HSV, VZV, EBV, CMV)	JC polyomavirüs enfeksiyonu (PML)
-Alıcı kaynaklı enfeksiyon (kolonizasyon)	HBV enfeksiyonu	Deri kanseri, lenfoma (PTLD)
Aspergillus, psödomonas	Listeria, nocardia, toksoplazma, strongiloides, leishmania, <i>T.cruzi</i>	

e.1 Posttransplant üriner sistem enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), böbrek nakli alıcılarında nakil sonrasında tüm dönemlerde en sık görülen enfeksiyonlardır. Önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Böbrek nakli alıcılarının %25'inde, ilk yıl içinde üriner sistem enfeksiyonu görülür; tüm enfeksiyöz komplikasyonların ise yaklaşık yarısını oluşturur. Kadınlarda, ileri yaştaki hastalarda, böbrek yetmezliği nedeninin ürolojik sorunlar ve tekrarlayan ÜSE olduğu olgularda, uzun süreli üriner kateterizasyon ve üreteral kateter kullanımında, kadavradan

nakillerde, primer hastalığı polikistik böbrek hastalığı olanlarda ve gecikmiş greft fonksiyonu olanlarda ÜSE daha sık görülmektedir (2).

Klinik olarak üç tablo şeklinde çıkabilirler:

1.Aseptomatik bakteriüri (ASB): Üriner belirtilerin olmamasına karşın idrar kültüründe, kadında ardışık iki kültürde aynı tip, erkekte tek bir idrar incelemesinde $\geq 10^5$ koloni oluşturma birimi (kob)/ml üreme olması durumudur. Kateter ile alınan örneklerde ise, kadın ve erkekte $\geq 10^2$ kob/mL üreme olması tanıyı koydurur. En sık görülen ÜSE tablosudur, oranları %50-70'e varmaktadır. Sistit, greft piyelonefriti ve ürosepsise zemin hazırlaması nedeniyle önemlidir (2).

2.Sistit: Piyelonefrit kriterleri olmadan dizüri, pollakiüri, idrar inkontinansı gibi bulgularla beraber bakteriüri görülmesi durumunda sistit tablosu düşünülmektedir (2).

3.Piyelonefrit: Ateş, üşüme-titrete, kostovertebral açığı veya greft hassasiyeti, sistit bulguları ile beraber idrarda $\geq 10^5$ kob/mL üreme olması durumunda piyelonefrit tablosu düşünülmektedir. ÜSE'de en sık izole edilen etkenler *E.Coli*, *Enterococcus spp* ve *Klebsiella spp* olarak bildirilmektedir. Olguların yaklaşık %12'sinde ise karışık bakteri üremesi bildirilmektedir (2).

Etkenlerin nakil sonrası zamanlamasına göre dağılımına bakıldığında ise ilk 4 hafta *Enterococcus spp.* daha sık görülürken, 6. aydan sonra en sık *E.Coli* üremesi olmaktadır (2).

Tedavi:

1.Aseptomatik bakteriüri: Böbrek nakli sonrası sık ASB atakları, piyelonefrit riskini artırır. ASB tedavisi, etkili olamamaktadır. Renal allogreft üzerine etkileri de pek bilinmemektedir. Tedavi edilen ASB'li hastalarda; semptomatik ÜSE gelişme oranı 3 kat daha fazla, hastaneye yatış oranı da tedavi edilen grupta daha yüksek bulunmuştur. Olgularda kontaminasyonu dışlamak için kültür tekrarı önerilmektedir (2).

Son kılavuzlara göre:

- Nakil sonrası ilk 3 ay içinde, ASB için 5-7 günlük tedavi verilebilir.
- Nakil sonrası 3. aydan sonra kreatinin yükselmedikçe tedavi önerilmemektedir.
- Tedavi için kültür sonuçlarının beklenmesi ve en dar spektrumlu antibiyotığın seçilmesi önerilmektedir. Bu olgularda eradikasyon güç olmakta, bu konuda ısrarcı

olup uzun süreli antibiyotik kullanımlarında ise mikroorganizma direnç kazanmakta ve olası bir ürosepsis durumunda tedavi şansı azalmaktadır (2).

2.Sistit: Kültürdeki üremeye göre 5-7 gün tedavi önerilmektedir (2).

3.Greft pyelonefriti: Etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılığına göre 14 gün dar spektrumlu tedavi önerilir. Yapısal bozukluk, stent gibi komplike edici faktörlerin varlığında ve ciddi enfeksiyonlarda daha uzun süreli tedavi (21 gün) önerilmektedir (2).

Tekrarlayan ÜSE: Son 6 ayda 2 ya da son 12 ayda 3'ten fazla enfeksiyon olması durumuna tekrarlayan ÜSE adı verilir (2).

Akut greft pyelonefritinde ve tekrarlayan ÜSE'de öncelikle üriner ultrasonografi ya da BT ile yapısal bozukluklar (üreterovezikal bileşke striktürü, nativ böbreklerde ürolojik malformasyon, komplike renal kist, taş, obstrüksiyona neden olan benign prostat hipertrofisi) ve erkek hastalarda prostatit dışlanmalı, varsa düzeltilmelidir. Yapısal sorun saptanamadıysa voiding sistoüretrografik tetkik ile, altta yatan vezikoüreteral reflü (VUR) olup olmadığı anlaşılmalıdır. VUR saptanırsa cerrahi ya da endoskopik enjeksiyon uygulanır. Greftte VUR olmaması için cerrahi sırasında anti-reflü teknikler uygulanması önemlidir. VUR olmaması durumunda ise, ürodinamik tetkiklerle, mesane disfonksiyonu veya idrar çıkışında obstrüksiyon gibi nedenler araştırılmalı ve düzeltilmeye çalışılmalıdır (2).

e.2 Posttransplant sitomegalovirüs enfeksiyonu

Human Herpes Virüs 5 (HHV 5) olarak da adlandırılan sitomegalovirüs (CMV) çift sarmallı DNA içeren, beta-herpesvirüs ailesine bağlı bir virüstür. Nakil alıcılarını en sık enfekte eden virüstür. CMV'nin yaşla birlikte genel popülasyonda görülme sıklığı artar ve böbrek nakil alıcılarının ve donörlerinin 2/3'ünde anti-CMV Ig G pozitif olarak saptanır. CMV aynı zamanda kan transfüzyonu veya transplante böbrek yolu ile de donörden alıcıya taşınabilmektedir (2).

Transplant alıcılarında CMV enfeksiyonunun;

- Primer enfeksiyon
- Sekonder enfeksiyon (reaktivasyon)
- Süperenfeksiyon olmak üzere 3 formu vardır.

Primer enfeksiyon, en ciddi formdur. Seropozitif donörden, böbrek nakli yapılan seronegatif böbrek nakil alıcısında görülür. Semptomatik hastalık gelişme oranı %50'dir (44).

Reaktivasyon, seropozitif alıcıda görülür. Sessiz durumdaki virüsün anti-lenfosit antikor kullanımı veya diğer immünsüpressiflerle, sistemik enfeksiyonlarla veya allojenik reaksiyonlar gibi bazı özel durumlarla indüksiyonu sonucunda gelişir. Sistemik enflamasyon, CMV virüsünü reaktive edebilir.

Süperenfeksiyon ise hem donör hem de alıcının seropozitif olduğu durumda görülür.

CMV hastalığının, CMV aktif enfeksiyonundan ayırt edilmesi çok önemlidir (48). CMV aktif enfeksiyonu antijenemi veya nükleik asit bazlı ölçüm testlerinde virüsün replikasyonunun gösterilmesi; CMV hastalığı ise CMV enfeksiyonuna ait semptomların varlığıdır.

Klinik bulgular ve komplikasyonlar: Tipik CMV hastalığı; ateş, iştahsızlık, halsizlik, kas ağrıları, baş ağrısı, anemi, lökopeni, trombositopeni, karaciğer enzimlerinde artış ile birlikte ve genellikle nakil sonrası 1-4 ay arasında görülür. Fakat profilaktik amaçlı IV gansiklovir veya oral valgansiklovir alan hastalarda CMV hastalığı daha geç görülebilir.

Pnömoni, gastrointestinal komplikasyonlar, hepatit, ensefalit veya myokardit gibi bulgular nadiren bazı hastalarda görülebilir. Primer enfeksiyon veya reaktivasyonda nadiren hastalar asemptomatik olabilir; bununla beraber Pneumocystis jirovecii pnömonisi veya invazif aspergilloz gibi diğer fırsatçı enfeksiyonlara yatkın hale gelebilirler (49).

Anti-rejeksiyon tedaviler, CMV virüsünün replikasyonunu arttırırken CMV enfeksiyonu, akut rejeksiyon gelişmesini destekler (50). CMV enfeksiyonu ayrıca sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretimini arttırarak kronik allograft nefropatisi gelişme riskini arttırır (51). Onkojenik etkisi ile CMV, lenfoproliferatif hastalık gelişmesini de kolaylaştırır ve EBV gelişme olasılığını arttırır (41).

Tanı: CMV enfeksiyonu tanısı, virüsün kanda gösterilmesi ve viral yükün sayısal olarak PCR ile ölçülmesi ile konulur. CMV enfeksiyonu aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasının varlığında düşünülmelidir;

- Anti-CMV Ig M antikorun pozitifleşmesi
- Anti-CMV Ig G titresinde dört kat artış saptanması
- Enfekte hücrelerde CMV antijeninin saptanması

- Moleküler tekniklerle CMV DNA'nın saptanması
- İdrar, boğaz veya buffy coat kültürü ile virüsün izolasyonu (41)

CMV viral yükü ile hastalığın ağırlığı her zaman korele değildir. Kopya sayısının 5000-10000 kopya/ml olması ile CMV enfeksiyonu tanısı konur. Viral yükteki artış hızı, CMV hastalığı için risk göstergesidir.

CMV Önlenmesi: Koruyucu stratejilerle CMV hastalığı görülme sıklığı %5'lere kadar düşmüştür. Günümüzde CMV hastalığının önlenmesinde iki ana yaklaşım vardır: Profilaktik strateji ve preemptif strateji. Profilaktik yaklaşımda CMV enfeksiyon riski olan hastalara antiviral ajanlar verilir; preemptif yaklaşımda ise polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile viremi takibi yapılarak erken ve hızlı bir şekilde tedaviye başlanır (41). Profilaktik yaklaşım, CMV dışında diğer viral enfeksiyonların (HHV-6, EBV gibi) görülme sıklığını ve indirekt etkilerinin ortaya çıkma olasılığını da azaltır.

Donör pozitif / alıcı negatif: Primer enfeksiyon riski çok yüksektir. Pnömoni ve takiben mortalite riski belirgin olarak artmıştır. Bu nedenle valgansiklovir 900 mg, günde tek doz, 3 ay önerilir. Eğer indüksiyon tedavisi uygulanmışsa süre 6 aya uzatılmalıdır. Profilaksi süresi tamamlandıktan sonra da viremi açısından hastalar PCR yöntemi ile takip edilmelidir.

Donör pozitif / alıcı pozitif: En sık karşılaşılan seropozitiflik durumudur. Reaktivasyon ve süperenfeksiyon riski vardır. Oral valgansiklovir 450-900 mg, günde tek doz, 3 ay süre ile önerilir.

Donör negatif / alıcı negatif: Hastalık prevalansı çok düşüktür. Profilaksi önerilmez. Ancak indüksiyon tedavisi alan hastalarda Herpes simplex virüs-1,2,3 ve 4 için asiklovir 200-400 mg, günde iki kez, 3 ay süre ile uygulanması önerilmektedir.

Nakil sonrası profilaksi dışında, rejeksiyon gelişen ve anti-rejeksiyon amacıyla anti-timosit globülin uygulanan hastalara da valgansiklovir profilaksisi verilmesi önerilmektedir (41).

e.3 Posttransplant BK virüs enfeksiyonu

Özellikle immünsupresif tedavi protokollerinin güçlendiği ve takrolimus+-mikofenolat mofetil-prednizolon kombinasyonunun yaygınlaşmaya başladığı dönemlerde dikkat çekmeye başlayan ve bazı merkezlerde %10'a varan sıklıkta görülebilen önemli bir posttransplant enfeksiyondur. Özellikle böbrek nakilli hastalarda, üriner traktus epitel hücrelerinde hızla

replike olarak kısa sürede renal allogrefti etkileyebilmektedir. Zamanında tanınmaz ve önlem alınmazsa %50 üzerinde greft kaybına yol açabilir. Ortaya çıkışındaki temel etkenin immünsüpresyon olduğu bilinmekle birlikte, üreter iskemisi, üreteral stent uygulaması gibi mekanik nedenlerin de etkin olabileceği düşünülür (41).

Tanı: Klinikte semptomatoloji oldukça fakir olduğundan tarama yoluyla her hastada virüsün aranması tanı için en önemli yöntemdir. Semptomatolojide nadir olarak deskuame olan epitel hücrelerinin yarattığı üriner obstrüksiyon ve buna bağlı geçici kreatinin artışları izlenebilir. Bunun dışında genellikle klinik tabloya, yavaş seyirli ve progressif renal disfonksiyon hakimdir.

Tanıda kullanılan yöntemler;

- İdrarda BKV-DNA (10 000 000 kopya / ml üzeri anlamlı)
- Kanda BKV-DNA (10 000 kopya / ml anlamlı)
- İdrar sitolojisi: İdrarda decoy hücreleri (pozitif prediktif değeri düşük)
- Renal allogreft biyopsisi: BKV nefropatisi tanısı için altın standarttır. Biyopside viral sitopatik değişiklikler, inklüzyon cisimcikleri, değişik derecelerde inflamasyon ve interstisyel fibrozis, SV40 boyaması pozitif boyanma bulguları görülebilir.

Hastalığın fizyopatolojisi iyi aydınlatıldığı için tanıda idrar ya da kanda BKV-DNA saptanması hastalığın derecesi hakkında da bilgi verir.

Özellikle nakil sonrası ilk aydan başlamak üzere enfeksiyonun en sık gözlemlendiği süreç, posttransplant ilk 2 yıldır. Dolayısı ile bu dönemde hastaların bu yönden taranması önem taşır. Kronolojik olarak idrarda BKV-DNA (virüri) saptanmasından sonraki 2 hafta içinde immünsüpresif tedavide azaltılma yapılmazsa kanda BKV-DNA (viremi) ortaya çıkmaktadır. Bu aşamada da gerekli önlemler alınmazsa BKV nefropatisi gelişir. BKV nefropatisi geliştiğinde allogreft disfonksiyonu ortaya çıkmaya başlar.

Tanı; viremi ile birlikte yapılan transplant biyopsisinde BK virüsün renal allogreftte yaptığı sitopatik değişiklikler ve fibrozise giden histopatolojik görünüm ile konur. Genelde önerilen tarama yöntemleri ilk 6 ayda ayda bir kez, sonraki dönemde ise 9.,12.,18. ve 24. aylarda tarama yapılması şeklindedir. Ayrıca bu rutin tarama dışında her allogreft disfonksiyonu saptandığında ve her anti-rejeksiyon tedavi sonrasında tarama testi yapılması önerilir.

Tedavi: BK virüs enfeksiyonunun spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavide en etkin yöntem immünsüpresyonun azaltılmasıdır. Bu nedenle asıl tedavi, tarama yöntemleri ile virüs replikasyonunun erken saptanması ve ardışık olarak immünsüpresif tedavinin azaltılmaya başlanması ile olmalıdır. Nakilden sonraki dönemin özelliğine göre çok değişik immünsüpresif azaltılma protokolleri benimsenebilir. Günümüzde seçkin olan yaklaşımlardan birisi, antiproliferatif ilaçların kesilerek viral replikasyonu in-vitro koşullarda engellediği bilinen m-TOR inhibitörlerine geçilmesidir. Ayrıca uygulanan kalsinörin inhibitörleri ya da antiproliferatif ilacın dozunun azaltılması, takrolimus-siklosporin dönüşümü, mikofenolat mofetil-azatioprin dönüşümü gibi alternatifler denenebilir. Dirençli olgularda etkinlikleri tam olarak ispatlanamamış olan antiviral tedavilerden sifosovir veya foskarnet denenebilir. Yine kinolon grubu antibiyotikler ve leflunomid de bazı çalışmalarla olumlu etkileri gösterilmiş ajanlardandır (41).

f. Akut gastrointestinal komplikasyonlar

En sık kortikosteroidlere bağlı ülser ve gastrointestinal kanama görülür. Daha az sıklıkla stres ülserleri ve perforasyon görülebilmektedir. Akut pankreatit, kolanjit ve hepatit de nadir olarak görülebilmektedir (2).

4.4.5.2 Geç dönem postoperatif komplikasyonlar

a. Renal arter stenozu

Renal arter stenozu, nakilden sonraki 1 yıl içerisinde gelişir. Stenoz anastomoz proksimalinde, anastomozda veya anastomoz distalinde olabilir. Darlıkların yarısından çoğu anastomozda oluşmaktadır. Tedaviye dirençli hipertansiyon, greft disfonksiyonu, doppler USG’de artmış akım hızı ve stenotik segment görülebilir (2).

b. Arteriyovenöz fistüller

Biyopsi sonrası arteriyovenöz fistüller, genelde insidental olarak saptanır ve önemli greft disfonksiyonu yapmaz. Bazen büyük fistüller; hematüriye neden olur, psödoanevrizmalar oluşturabilir. Küçük psödoanevrizmalar kendiliğinden tromboze olurken boyutların progresif büyümesi embolizasyon gerektirebilmektedir (2).

c. Ürolitiazis

Böbrek nakli sonrası taş insidansı %0,5-1,5 arasındadır. Bazen taşlar kadaverik böbrek naklinde farkında olmadan donör böbrekle beraber gelebilmektedir. Bu yüzden kadaverik donör adayına ultrasonografi yapılması yararlıdır (2).

d. Malignite

Uzun süreli immünsupresif tedaviye bağlı olarak böbrek nakli yapılmış hastalarda, Kaposi sarkomu ve nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık (PTLD) riski daha fazla olmak üzere kanser gelişim riski artmıştır (2).

e. Kemik mineral metabolizması bozukluklar

Böbrek nakli sonrası kemik kaybı, özellikle kortikal kemikte olmaktadır. Kemik yeniden şekillenmesinde (remodeling) bozulma, kemik yapımında azalma, kemik yıkımında artma olmakta; bu durum kemik kaybı ile sonuçlanmaktadır. Böbrek nakli sonrası kemik kaybı en çok ilk 12 ay içinde olmaktadır (2).

f. Abdominal herniler

Böbrek nakli sonrası insizyonel herni, çok nadir bir komplikasyon değildir. Obezite, ileri yaş, tekrarlayan cerrahi öyküsü olması insizyonel herni riskini arttırmaktadır (2).

g. Kronik transplant nefropatisi

Böbrek nakli sonrası geç dönem komplikasyonu olup immünolojik ve nonimmünolojik nedenlere bağlıdır. Greft, bu mekanizmalara bağlı olarak zaman içinde yavaş olarak etkilenecek fonksiyonunu kaybetmektedir. Kronik parankimal böbrek hastalığı gibi davranır. Geri dönüşümlü değildir, nedene bağlı olarak progresyonu yavaşlatılabilir. Zaman içinde SDBY'e neden olur. İmmün nedenlere bağlı geliştiğinde ise "kronik rejeksiyon" olarak adlandırılır (2).

4.4.6 Böbrek naklinde profilaktik üreteral kateter uygulanması

Böbrek nakli sonrası idrar kaçağı, üriner obstrüksiyon gibi majör ürolojik komplikasyonlar; genellikle nakilden sonraki erken dönemde (ilk üç ayda) vezikoüreteral anastomozdan kaynaklanır (8). Bu komplikasyonlar, hastalarda morbidite, greft kaybı ve

mortaliteye yol açmaktadır (9). Teknik komplikasyonlar olmadığı durumlarda, erken dönem üreteral komplikasyonlardan temel olarak üreteral iskeminin sorumlu olduğu düşünülmektedir (10). Hem üreteral kaçağın hem de üreteral obstrüksiyonun üreteral kateter uygulaması ile tedavi edilmesi cerrahların profilaktik stent uygulaması yapmayı düşünmelerine neden olmaktadır(52).

Nakil sırasında üreteral kateter uygulaması nispeten basit bir işlem olup ayrıca bir enstrümantasyon veya görüntülemeye gereksinim yoktur. Ancak kateterin daha sonra ek bir endoskopik işlemle çıkarılması gerekmektedir. Kateterin çıkarılmasında gecikme veya unutulma sağlık harcamalarının artmasına neden olabilmektedir (12).

Üreteral kateterlerin nakilde kullanılmasının; terapötik faydası tartışılmaya devam etse de ureter ile mesane arasında su geçirmez bir anastomoz oluşturulmasını kolaylaştırması ve anatomik kıvrımlanmayı azaltması gibi terapötik faydaları olduğu düşünülmektedir (8,53). Kateter uygulamasının en ciddi komplikasyonu, ÜSE sayısı ve şiddetinde artışa neden olmasıdır. Bu uygulamanın sebep olabileceği diğer komplikasyonlar; kalıcı hematüri, mesane rahatsızlığı, kateterin migrasyonu, kateterin kırılması, kateterin kireçlenmesi ve çıkarılması sırasında görülen komplikasyonlardır (12). Çok sayıda merkez, profilaktik üreteral kateter kullanımı ve nakil sonrası belirlenen bir zamanda endoskopik olarak çıkarılması yaklaşımını benimsemiştir (54). Buna karşılık vaskülarizasyonu iyi olan, gergin olmayan bir anastomozun, hem erken hem de geç dönem üreteral komplikasyonların önlenmesi için etkin olan tek strateji olduğunu ve üreteral kateter kullanımını yalnızca zor anastomozlarda veya vezikoüreteral anastomoz kanlanmasının tehlike altında olabileceği durumlarda yapılmasını tavsiye eden yayınlar da mevcuttur (55).

2013 yılında yayımlanan bir Cochrane derlemesinde, bu alandaki randomize kontrollü çalışmaları analiz edilmiş, majör ürolojik komplikasyonları azalttığı için profilaktik intraoperatif üreteral kateter kullanımı önerilmiştir. Trimetoprim-sulfametoksazol 480 mg/gün dozunda kullanıldığında, ÜSE riskini etkin bir şekilde azaltır; dolayısıyla bu antibiyotiği PCP profilaksisi için rutin kullanan merkezlerde üreteral kateterle ilişkili enfeksiyonlarda artış gözlenmemiştir (12).

Böbrek nakli sonrası ureteroneosistostomide rutin profilaktik üreteral kateter kullanımını öneren bir diğer derlemede, uygun boyutta kateter kullanılmasının, morbiditeyi ve kateter ilişkili komplikasyonları azalttığını ortaya koymuştur (12).

Üreteral kateterin, nakil sonrası 2-3 hafta içinde çıkarılması enfeksiyon ve taş riskini azaltır (2).

Nakil sonrası profilaktik üreteral kateter uygulaması yapılan hastalarda, kateterin çıkarılması için optimal süreyi araştıran bir çalışmada, hastalar kateterin erken (5. gün) veya geç (6.hafta) çıkarıldığı iki gruba ayrılmıştır. Erken dönemde kateter çıkarılan hastalarda ilk 3 ayda hematüri, migrasyon, fragmentasyon ve ÜSE gibi kateterle ilişkili komplikasyonların daha az olduğu ve yaşam kalitesinin artmış olduğu ortaya konmuştur (56).

4.4.7 Böbrek nakli sonrası immünsupresif tedavi

Böbrek naklinde kullanılan immünsupresif ilaçlar şunlardır:

1. Kortikosteroidler: Prednizolon, metilprednizolon
2. Kalsinörin inhibitörleri: Siklosporin, takrolimus
3. Antiproliferatif ajanlar: Azatioprin, mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum
4. Mammalian target of rapamisin (mTOR) inhibitörleri: Sirolimus, everolimus
5. Antikorlar; Poliklonal antikorlar (anti-timosit globülin, anti-lenfosit globülin), monoklonal antikor (basiliximab) (2)

İmmünsüpresif ilaçlar kullanım amaçlarına göre üç gruba ayrılır;

- İndüksiyon tedavisi
- İdame tedavisi
- Akut rejeksiyon tedavisi (2)

İndüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar:

Nakil sonrası ilk bir-iki haftalık süreçte kullanılan güçlü immünsupresif etkileri olan ajanlardır. Bu dönemde monoklonal ve poliklonal antikorlar kullanılır. Anti-timosit globulin, anti lenfosit globulin ve basiliximab bu grup ilaçlardır (2).

Poliklonal antikorlar:

Anti timosit globülin (ATG): At veya tavşandan elde edilirler. Lenfositlerin, özellikle de T lenfositlerin yüzey antijenleri bu antikorlar tarafından maskelenebilmekte, hücreler ya lizis ile yok edilmekte veya retiküloendotelyal sistem aracılığıyla dolaşımdan

temizlenmektedir. T lenfosit sayısını baskırlar. Lenfosit ve trombosit sayısını doz azaltılmasını gerektirecek kadar azaltabilirler. Şiddetli ilk doz reaksiyonu sık görülmemekle birlikte nadir de olsa anafilaksi riski taşıdığı için hasta monitörize edilerek tedavi verilmelidir. Günlük pratikte ülkemizde tavşan kaynaklı formu kullanılmaktadır (2).

Monoklonal antikor:

Basiliksimab: Anti-CD25 antikorları olup T lenfositlerdeki interlökin-2 reseptörlerinin alfa zincirini hedef alır. Aktif T lenfositleri üzerindeki CD25 reseptörüne spesifik olarak yüksek afinite ile bağlanır. T hücre proliferasyonu için sinyal görevi gören, interlökin-2' nin bağlanmasını engeller. Rekombinant olarak geliştirilmiş monoklonal bir antikordur. Yarı ömrü uzundur. İlk doz reaksiyonu ve myelosupresyon yapmaz (2).

İdame tedavisinde ve akut rejeksiyonda kullanılan ilaçlar:

Kortikosteroidler (KS):

Yeni immüsupresiflere rağmen halen steroidler, indüksiyon, idame ve rejeksiyon tedavisinde önemli yer tutmaktadır. B ve T lenfositler, endotelial hücreler ve makrofajlar üzerindeki etkileriyle bağışıklığı baskırlar. İnterlökin-1, interlökin-2, interlökin-3, interlökin-6 ve interferon-alfa transkripsiyonunu engellerler. Kortikosteroid tedavisine, nakilden sonra ilk üç-beş gün intravenöz veya oral olarak yüksek dozlarda başlanır, tedaviye günler veya haftalar içinde giderek azalan dozlarda devam edilir. İdame tedavisinde günlük sabit, düşük dozlarda veya gün aşırı olmak üzere farklı şekillerde kullanılmaktadır. Etkili olmalarına rağmen yan etki profilleri de oldukça geniştir. Osteoporoz, hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci, aseptik nekroz ve Cushingoid görünüm bunlardan bazılarıdır (2).

Kalsinörin inhibitörleri:

Siklosporin A: Siklofilin denilen spesifik T hücre yüzey reseptörlerine bağlanır ve hücre içine girerek aktive olurlar. Hücre içi kalsiyum kullanımını, kalsinörin denilen enzimi bloke ederler. Böylece IL-2 yapım ve sekresyonu inhibe olur. Sonuçta T hücrelerinin olgunlaşmasını ve aktivasyonunu durdurur. Farmakokinetik özelliklerinden dolayı kişisel farklılıklar gösterir. Bu nedenle kan düzey takibi yapılır. Çukur düzeyi (C0-ilaç almadan önceki) ve/veya ilaç alındıktan iki saat sonraki düzey (C2) takibi yapılmaktadır. En sık

görülen yan etkileri; nefrotoksite, hirsutizm, gingival hipertrofi, hipertansiyon, hiperlipidemi, hepatotoksite, nörotoksite ve malignite gelişimidir (2).

Takrolimus: T lenfosit aktivasyonu ve IL-2 sentez inhibitörüdür. Kalsinörin'i siklosporine oranla daha güçlü olarak inhibe ederler. Dozu kan düzeyi ölçülerek belirlenir. İlaç alınmadan önceki kan düzeyine bakılır. Nefrotoksite, nörotoksite, diyare, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon yapar. BK virüs nefropatisine, siklosporine oranla daha sık neden olur (2).

Antiproliferatif ajanlar:

Mikofenolik asit (mikofenolat mofetil-mikofenolat sodyum): Mikofenoloik asit inozin monofosfat dehidrogenaz (İMPDH) enziminin selektif ve geri dönüşümlü inhibitörüdür. İMPDH de novo pürin sentezinde hız kısıtlayıcı enzimdir. Bu ilaçlar T ve B hücre proliferasyonunu, antikör yapımını bloke eder ve sitotoksik T hücre oluşumunu engeller. En sık görülen yan etkileri; lökopeni, diyare ve enfeksiyonlardır. Yüksek dozda kullanımı sitomegalovirüs enfeksiyonu riskini artırır. Yapılan araştırmalarda mikofenolat mofetilin azatiyoprine göre, kronik allogreft rejeksiyon oranını akut hücrel rejeksiyondaki azalmadan bağımsız olarak %27 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bunun MMF' in selektif anti-proliferatif ve anti-adezyon etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (2).

Azatiyoprin (AZA): İMPDH enzimini baskılayarak adenozin monofosfat sentezini bozar. Klonal genişlemede mitozun farklı dönemlerinde DNA sentezini bozar. Doz bağımlı olarak kemik iliği süpresyonu yapar. Diğer yan etkileri arasında kolestatik hepatit, karaciğer yetmezliği, skuamöz ve bazal hücreli cilt kanseri gelişimi, nadiren hipersensitivite sayılabilir. Kan düzeyi takibi yapılmaz ve yan etkilerine göre doz ayarlaması yapılır. Allopürinolle kullanılması kemik iliği üzerindeki baskılayıcı etkisini potansiyelize ettiği için bu iki ilacın birlikte kullanımı kontrendikedir (2).

mTOR inhibitörleri:

Sirolimus: FK bağlayıcı proteine bağlanır. Bu kompleks de mTOR proteinine bağlanır. Sirolimus, mTOR aktivasyonunu engelleyip T hücre çoğalmasını durdurur. Günde tek doz olarak kullanılır. İlaç dozu kan düzeyine göre ayarlanır. En sık yan etkiler hiperlipidemi, lökopeni, trombositopeni, diyare, yara iyileşmesinde gecikmedir (2).

Everolimus: Sirolimus' un metabolitidir. T lenfositlerin aktivitesini bloke eder. Ayrıca fibroblast büyüme faktörünü inhibe eder. Yan etkileri sirolimus ile benzerdir. Sirolimus'tan farklı olarak 12 saat aralıklı iki doz olarak kullanılır. İlaç dozu kan düzeyine göre ayarlanır (2).

4.4.8 Rejeksiyon türleri

Günümüzde, immünsupresif tedavide büyük başarılar elde edilmesine karşın, rejeksiyon hala büyük bir sorun olarak görülmektedir. Rejeksiyon, greft yetmezliğinin en önemli nedenidir. Grefte karşı immün sistemin cevabı 3 safhaya ayrılır: yabancı antijenlerin tanınması, antijene karşı spesifik lenfositlerin aktivasyonu ve greft rejeksiyonu evresidir (57,58). Genel olarak rejeksiyonun hiperakut, akut ve kronik olmak üzere 3 temel türü gözlenir. Hepsi birbirinden farklı olmakla birlikte, akut ve kronik rejeksiyon aynı zamanda olabilir (59). Rejeksiyon tipleri ve immünolojik mekanizmalar Tablo VII'de gösterilmiştir.

Tablo-VII. Rejeksiyon türleri

Rejeksiyon tipi	Meydana gelme süresi	Nedeni	Antikor aracılı	Hücre aracılı
Hiperakut	Dakikalar-saatler	Önceden oluşmuş antikorlar	+++	-
Akselere	Günler	Sensitize T hücrelerinin yeniden aktivasyonu	++	-
Akut hücresel	Günler-haftalar	T hücrelerin primer	+	+++
Akut vasküler		aktivasyonu	+++	+
Kronik	Aylar-yıllar	İmmünolojik ve İmmünolojik olmayan faktör	++	+

4.4.8.1 Hiperakut rejeksiyon

Hiperakut rejeksiyon, verici endotelyal antijenlerine bağlanan, hastada daha önceden oluşmuş antikorlar aracılığı ile gerçekleşen bir olaydır. Hasta kan damarlarının greft damarlarına anostomozundan sonra dakikalar içerisinde oluşur. Hiperakut rejeksiyon nakledilen doku damarlarında hızlı trombotik oklüzyon ve iskemik nekrozla karakterize bir tablodur (60,61). Hiperakut rejeksiyonun sebebi, daha önceden alıcı serumunda oluşmuş ABO izoaglutininler, antiendotelyal antikorlar, anti-HLA antikorlar gibi donör spesifik antikorların olmasıdır. Bu durum nakil sonrası ilk 24 saatte allogreft kaybına ya da allogreftin hiç fonksiyon göstermemesine neden olmaktadır (62). Hiperakut rejeksiyon, cerrah tarafından ameliyat sırasında teşhis edilebilir. Nakledilen böbreğin renginin pembeden mor, siyanotik renge dönüşmesi, idrar çıkışının az olması veya hiç olmaması, peroperatif Doppler USG incelemesinde böbrek kan akımının olmaması hiperakut rejeksiyonu akla getirmelidir. Renal biyopsiler intrarenal küçük arterlerde ve glomerüllerde trombüs oluşumu ile giden koagülopatiyi ve renal kortikal nekrozu göstermektedir.

Transplantasyon öncesi, alıcı serumunda donör hücrelerine karşı önceden oluşmuş sitotoksik antikorların, cross-match testleri ile saptanması hiperakut rejeksiyonu önemli boyutta önlemektedir.

4.4.8.2 Akselere rejeksiyon

Eğer alloreaktif antikorların titresi düşükse, hiperakut rejeksiyon birkaç günlük sürede yavaşça gelişebilir. Bu durum, akselere rejeksiyon olarak adlandırılır. Çünkü başlangıç tipik akut rejeksiyondan daha erkendir. Nakilden sonraki yirmi dört saat ile dördüncü gün arasında ortaya çıkmaktadır. Genellikle, daha önce yapılmış nakiller ve kan transfüzyonları sonrası, greft antijenlerine karşı duyarlılık kazanmış hastalarda gelişmektedir ve bu olay immünolojik hafıza yanıtını düşündürür. Rejeksiyonun gelişimi hızlıdır, hücresel ve antikor aracılı mekanizmalarla gelişen hasarı gösterir. Greftteki hücresel infiltrasyon çok yoğun olmayabilir. İmmüsupresyonla baskı altına almak zor olabilir ve greft erkenden kaybedilebilir (60,63).

4.4.8.3 Akut rejeksiyon

Genellikle naklin birinci haftasından sonra başlayan T hücreleri, makrofajlar ve antikorlarla yönlendirilen vasküler bir olay ve parankimal bir hasarlanmadır. Klinikte en sık saptanan rejeksiyon tipidir. Genellikle nakil sonrası 7. Gün- 90. gün arasında oluşur. Genellikle akut rejeksiyonların % 75 kadarı erken dönemde ortaya çıkar. Sonraki dönemde

ıkan akut rejeksiyonlar, geç akut rejeksiyon olarak adlandırılır ve hem tedaviye yanıtları hem de prognoza olan etkileri daha kötüdür. Akut rejeksiyon atakları uzun dönem allogreft sağkalımını kötü etkilemektedir. Buna karşın tüm ataklar allogrefti aynı şekilde etkilemez. Atak başlama zamanı, atakların şiddeti ve sıklığı, tedavi sonrası renal fonksiyonların geri kazanılma oranı uzun dönem sonuçlarını etkilemektedir (64). Atak sonrası böbrek fonksiyonları bazal değerlere dönüyorsa bu ataklar allogrefti geri dönüşümsüz olarak etkilememektedir (65,66). İki farklı immünopatolojik mekanizma, akut rejeksiyonu iki alt gruba ayırır (67).

a. Hücre aracılı akut rejeksiyon

Akut rejeksiyonun en sık görülen türüdür. Serum kreatininin asemptomatik artışı, ateş, greft duyarlılığı, idrar miktarında azalma, tansiyonda yükselme gibi belirtilerle ortaya çıkar. Hücre aracılı akut rejeksiyonların önemli bir kısmı yüksek doz steroid tedavisine cevap verir (68,69,70,71).

b. Antikor aracılı akut rejeksiyon (Akut hümoral rejeksiyon)

Rejeksiyonun seyrek görülen bir şeklidir. Antikor aracılı akut rejeksiyon, vericinin kan grubu ya da HLA antijenlerine karşı nakilden sonraki hafta ya da aylarda oluşan yeni antikorların yarattığı tablodur. Klasik vasküler tip veya vasküler katılımın olmadığı tip olmak üzere iki tipi vardır:

b.1 Klasik vasküler tip

Yaygın olmayan bir rejeksiyon tipidir ve birincil olarak duvarda fibrinoid nekroz ile lenfosit, monosit ve nötrofil proliferasyonunu da içeren nekrotizan arteritle karakterizedir. Hiperakut rejeksiyon da antikor aracılıdır; ancak başlangıçta inflamatuvar ya da fibrinoid bir bileşeninin olmaması ile antikor-aracılı vasküler rejeksiyondan ayrılır (72,73).

b.2 Vasküler olmayan tip

Bu tip akut hümoral rejeksiyonun daha yaygın şeklidir. Histopatolojik olarak, peritubuler kapillerde kompleman 4 (C4)'n bir yıkım ürünü olan C4d'nin birikimi ya da arteriyel fibrinoid nekroz görülür. C4d, peritubuler kapiller endoteline veya bazal membran kollajenine kovalent olarak bağlanır ve hümoral rejeksiyonla ilişkili kompleman aktivasyonu için bir belirteçtir (74).

4.4.8.4 Kronik rejeksiyon (Kronik allogreft nefropatisi)

Kronik rejeksiyon, uzun dönemdeki greft fonksiyon bozuklukları için kullanılan genel bir tanımdır. Kronik allogreft nefropatisi terimi kronik rejeksiyon yerine tercih edilen bir

terimdir (75). Kronik rejeksiyon, uzun dönemde oluşan normal organ yapısının kaybı ve fibrozis ile karakterizedir. Arterler, tubuller, interstisyum ve glomerüllerde kronik değişiklikler meydana gelir. Patogenezi karmaşıktır; tekrarlayan belirgin ya da gizli akut rejeksiyon epizodları (allojenik faktörler) ile böbrek vericisi ve alıcısına bağlı immünolojik olmayan etmenler de bu sürece dahil olur. Kronik değişikliklerin çoğu, immünolojik aracılı olan ya da olmayan kronik organ hasarının farklı şekillerinden kaynaklanabilir. İmmünolojik nedenler arasında HLA uyumu, geçirilmiş akut rejeksiyon atakları, PRA düzeyi, DSA varlığı, CMV enfeksiyonu ve yetersiz immünsupresyon yer alır. İmmünolojik olmayan faktörlerden nakil zamanındaki iskemik hasar, hipertansiyon, hiperlipidemi, proteinüri, ilaç toksisitesi, nefroskleroz, kısmi obstrüksiyon, reflü ve kronik enfeksiyon, hasta ve verici yaşı, ırk, cinsiyet, greftteki nefron sayısı sayılabilir (75,76).

Histopatolojik olarak, interstisyel infiltrasyon ve fibrozis, tubuler atrofi, glomerüloskleroz, bazal membranda membranoproliferatif glomerülonefrite benzer çift kontur görünümü, damar duvarında kalınlaşma, lümende daralma gözlenir. Birçok durumda greft arteriyel oklüzyonları, intima düz kas hücrelerinin proliferasyonunun bir sonucu olarak oluşur. Bu olay “greft arteriosklerozisi” olarak isimlendirilir. Greft arteriosklerozisi, sıklıkla kalp ve böbrek nakillerinde görülür (77). Vasküler intimada düz kas hücre proliferasyonu, organ parankiminin kronik gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunun özel bir formunu gösterebilir. Greft alloantijenleri ile aktive olan lenfositler, düz kas hücresi büyüme faktörleri salgılaması için makrofajları uyarmaktadır (78,79).

III- AMAÇ

Bu tez çalışmasının amacı fakültemizde kadaverik böbrek nakilli hastalarda üreteral kateter kullanımının, erken dönem üriner komplikasyonlar, enfeksiyöz komplikasyonlar ve greft sağkalımıyla ilişkisinin araştırılmasıdır. Çalışmamız İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Transplantasyon Ünitesi'nin 2006-2016 arası yapılan kadaverik böbrek nakli deneyimini inceleyerek rutin üreteral kateter kullanımının olumlu veya olumsuz sonuçlarla ilişkisini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

IV- MATERYAL VE METOD

1-HASTALAR ve TAKİP

2006-2016 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Transplantasyon Ünitesi'nde kadavradan böbrek nakli yapılan 151 hastanın verileri dosyaları incelenerek retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalardan bir tanesinin verilerinin büyük bir çoğunluğuna ulaşılamaması nedeniyle hasta istatistiksel analiz dışında bırakıldı. Geriye kalan 150 hasta çalışmaya dahil edildi. 2006-2011 yılları arası böbrek nakli yapılan 78 hastada üreteral kateter kullanılmadığı, 2011-2016 yılları arası böbrek nakli yapılan 72 hastada ise üreteral kateter kullanıldığı saptandı. Her iki grup arasında sayı benzerliği sağlanması ve geç dönem greft sağkalımının değerlendirilebilmesi amacıyla 2016 yılından sonra böbrek nakli yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların cinsiyeti, nakil yaşı, vücut-kitle indeksi, son dönem böbrek yetersizliği etiyolojileri, nakil öncesi diyaliz yöntemi (hemodiyaliz, periton diyalizi), nakil öncesi diyaliz süresi (ay), nakil tarihi, nakil sayısı, nakil sonrası ATG kullanımı, ATG'nin uygulama süresi (gün) ve toplam dozu (mg), basiliksimab kullanımı, kullanılan kalsinörin inhibitörü çeşidi (siklosporin veya takrolimus), antibiyoterapi kullanımı, erken dönem greft fonksiyonu (postoperatif ilk 1 hafta diyaliz ihtiyacı olup olmaması), postoperatif erken dönem ürolojik komplikasyonlar (üriner kaçak veya üriner darlık), üreteral kateter kullanımı, üreteral kateter kullanıldıysa kateter çıkarılma zamanı (gün), mesane kateteri çıkarılma zamanı (gün), nakil sonrası ilk 1 ay görülen (erken dönem) üriner sistem enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu zamanı (gün), bakteriyemi varlığı, postoperatif 1 ay içerisindeki idrar kültürü sonuçları, üreme olduysa üreme zamanı (gün), donör böbrek yıkantı suyu kültürü, donör böbrek distal üreter ucu kültürü, nakil sonrası takiplerde saptanan CMV enfeksiyonu, kanda ve idrarda BK virüs varlığı, hastanede ilk yatış süresi, böbrek rejeksiyonu olup olmaması, olduysa rejeksiyon tipi, greft sağkalımı, hasta sağkalımı, eksplantasyon yapılıp yapılmadığı, kadaverik donör verileri, donör böbrek tarafı (sağ veya sol), donör beyin ölümü etiyolojisi, donör yaşı, donör cinsiyeti, alınan böbreğin arter sayısı, soğuk iskemi süresi, posttransplant dönemde böbrek fonksiyon gösterme zamanı ile ilgili veriler toplandı.

Hastaların tüm klinik ve laboratuvar bulguları, ameliyat öncesi ve sonrasına ait bilgileri, hastanemiz bilgisayar kayıt sistemi, hasta epikrizleri, hasta takip dosyaları ve nakil öncesi hasta hazırlık formlarından elde edildi. Hastaların güncel sağlık durumu bilgileri ise

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Transplantasyon Polikliniği hasta takip dosyalarından elde edildi. Eksik kalan bilgiler alıcılara telefon ile ulaşarak tamamlandı.

2- CERRAHİ TEKNİK

Çalışmaya alınan kadavra vericili böbrek nakillerinin tamamı aynı ekip tarafından gerçekleştirilmiştir. Cerrahi teknik olarak değerlendirildiğinde, böbrek nakillerinin tamamı ekstraperitoneal, heterotopik olarak iliak fossaya nakledildi. Arter anastomozu, renal arter ile eksternal iliak arter arasında; ven anastomozu, renal ven ile eksternal iliak ven arasında uç-yan anastomoz şeklinde gerçekleştirildi. Sağ böbreklerin kullanımında, renal ven, inferior vena kava kullanılarak tubuler şekilde uzatma yapıldıktan sonra anastomoze edilmiştir. Üreter anastomozu ise submukozal anti-reflü mekanizması oluşturacak şekilde Lich-Gregoir tekniği kullanılarak üreteroneosistostomi şeklinde yapılmıştır. 2006-2011 yılları arasında yapılan kadavradan böbrek nakilli hastalarda üreteral kateter kullanılmamış olup 2011 yılı ve sonrasında yapılan kadavradan böbrek nakillerinde rutin olarak üreteral kateter yerleştirilmiştir.

3- İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri için ortalama ve standart sapma değerleri ile minimum ve maksimum değerler hesaplandı. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri için frekans dağılımları ve oranlar hesaplandı

Üreteral kateter kullanılmayan 78 hasta Grup 1, üreteral kateter kullanılan 72 hasta Grup 2 olarak tanımlandı. İki grup, antibiyoterapi kullanımı, antibiyoterapi başlanma süresi, antibiyoterapi kullanım süresi, postoperatif dönemde ürolojik komplikasyon oranı, mesane kateteri çıkarılma zamanı, üriner sistem enfeksiyonu oranı, üriner enfeksiyonun başlama zamanı, bakteriyemi oranı, böbrek yıkantı suyu kültüründe, distal üreter ucu kültüründe ve idrar kültüründe üreme oranları, CMV enfeksiyonu, kanda ve idrarda BK virüs saptanma oranı, nakil sonrası yatış süresi, greft rejeksiyonu oranı, greft kaybı oranı ve eksplantasyon oranları açısından karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra değişkenlerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirmelerinde Shapiro Wilks test ve box plot grafikler kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki gruba göre

karşılaştırmalarında Bağımsız gruplar t testi; normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact test test kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier sağkalım analizi ve Log Rank test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



V- BULGULAR

Çalışma 2006-2016 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Transplantasyon Ünitesi'nde toplam 150 olgu ile gerçekleştirilmiştir.

1-TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER

Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı Tablo VIII'de gösterilmiştir.

Tablo-VIII. Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

Cinsiyet	Kadın	83 (%55,3)
	Erkek	67 (%44,7)
Vücut kitle indeksi	Minimum-Maksimum	12-33,80
	Ortalama±Standart sapma	22,41±4,07
SDBY etyolojileri	Hipertansif nefroskleroz	30 (%20)
	Diyabetik nefropati	1 (%0,7)
	Kronik glomerülonefrit	51 (%34)
	Vezikoüreteral reflü	19 (%12,7)
	Kronik piyelonefrit	10 (%6,7)
	Kistik böbrek hastalıkları	10 (%6,7)
	Nedeni bilinmeyen ve diğer	29 (%19,3)
Nakil öncesi sürede kullanılan diyaliz çeşidi	Sadece hemodiyaliz	120 (%80)
	Sadece periton diyalizi	19 (%12,7)
	Hemodiyaliz + Periton diyalizi	11 (%7,3)
Diyaliz süresi (ay)	Minimum-Maksimum	13-336 ay
	Ortalama±Standart sapma	110,63±59,77
Nakil sonrası takip süresi (ay)	Minimum-Maksimum	3-64 ay
	Ortalama±Standart sapma	39,39±12,31
Nakil sayısı	1	142 (%94,7)
	2	8 (%5,3)

Hastaların %55,3'ü (n=83) kadın, %44,7'si (n=67) erkekti. Hastaların BMI değerleri 12 ile 33,80 kg/m² arasında değişmekte olup ortalama 22,41±4,07 kg/m² idi.

Hastaların son dönem böbrek yetmezliği etiyojileri incelendiğinde, hastaların %20'sinde hipertansif nefroskleroz (n=30), %0,7'sinde diyabetik nefropati (n=1), %34'ünde kronik glomerülonefrit (n=51), %12,7'sinde vezikoüreteral reflü (n=19), %6,7'sinde kronik piyelonefrit (n=10), %6,7'sinde kistik böbrek hastalıkları olarak saptanmıştır. Hastaların %19,3'ünde son dönem böbrek yetmezliği etiyojisi saptanamamış veya çok nadir görülen hastalıklardır (n=29).

Nakil öncesi diyaliz çeşidi incelendiğinde, hastaların %80'inin (n=120) hemodiyaliz, %12,7'sinin (n=19) periton diyalizi, %7,3'ünün (n=11) ise farklı dönemlerde hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi gördüğü saptanmıştır.

Olguların diyaliz süreleri 13 ile 336 ay arasında değişmekte olup ortalama 110,63±59,77 aydır. Olguların nakil sonrası takip süresi 3 ile 64 ay arasında değişmekte olup ortalama 39,39±12,31 aydır. Olguların %94,7'sinin (n=142) ilk böbrek nakli gerçekleştirilirken, %5,3'ünün (n=8) ise 2. böbrek nakli gerçekleştirildi.

Hastaların nakil sonrası aldıkları immünsupresif tedavilerle ilgili tanımlayıcı istatistikler Tablo IX'da ve üreteral katater kullanımına göre hastaların aldıkları immünsupresif tedavi ile ilgili tanımlayıcı istatistikler Tablo X'da gösterilmiştir.

Tablo IX. Hastaların nakil sonrası aldıkları immünsupresif tedaviler

ATG kullanımı (n=150)	Yok	3 (%2)
	Var	147 (%98)
ATG kullanım süresi (gün) (n=147)	Minimum-Maksimum	2-23
	Ortalama±Standart sapma	10,32±6,07
ATG Dozu (mg) (n=147)	Minimum-Maksimum	50-3236
	Ortalama±Standart sapma	974,09±617,452
Basiliksımab kullanımı (n=150)	Yok	92 (61,3)
	Var	58 (38,7)
Kalsinörin inhibitörü çeşidi (n=146)	Takrolimus	62 (%42,5)
	Siklosporin	84 (%57,5)

Hastaların %98'inin (n=147) kadaverik nakil sonrası ATG kullandığı saptanmıştır. ATG kullanım süreleri 2 ile 23 gün arasında değişmekte olup ortalama $10,32 \pm 6,07$ gündür. ATG dozları 50 ile 3236 mg arasında değişmekte olup ortalama ATG dozu $974,09 \pm 617,452$ mg'dir. Olguların %38,7'sinde (n=58) basiliksimab kullanılmıştır.

146 hastada nakil sonrası kalsinörin inhibitörü kullanılmıştır. 146 hastanın %42,5'i (n=62) takrolimus, %57,5'i (n=84) siklosporin kullanmıştır.

Tablo-X. Üreteral kateter kullanımına göre hastaların aldıkları immünsupresif tedaviler

		ÜK (-)	ÜK (+)	Test değeri	P
ATG kullanımı	Yok	2 (2,6)	1 (1,4)	0,264	^c0,999
	Var	76 (97,4)	71 (98,6)		
ATG kullanım süresi (gün)	Medyan (Q1-Q3)	9 (6-19)	7 (5-13)	-2,944	^d0,003**
ATG Dozu (mg)	Medyan (Q1-Q3)	780 (485-1460)	740 (500-1290)	-0,322	^d0,748
Simulect	Yok	55 (70,5)	37 (51,4)	5,774	^a0,016*
	Var	23 (29,5)	35 (48,6)		
Prograf/Sandimmun	Prograf	1 (1,4)	61 (84,7)	103.819	^a<0,001**
	Sandimmun	73 (98,6)	11 (15,3)		

^aPearson ki-kare test
test

^cFisher exact test

^dMann-Whitney U

Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik

*p<0,05

**p<0,01

Üreteral kateter kullanılan ve kullanılmayan hastalar arasında ATG kullanım oranları ve kullanılan ATG dozu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Üreteral kateter kullanılan hastalarda ATG kullanım süresi, üreteral kateter kullanılmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha kısadır (p=0,003).

Üreteral kateter kullanılan hastalarda Simulect kullanım oranları, üreteral katater kullanılmayanlardan daha yüksektir ($p=0,016$).

Gruplar arasında prograf/sandimmun kullanım oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Üreteral katater olan olgularda prograf kullananların oranının üreteral katater olmayanlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların nakil sonrası serviste yatarken antibiyoterapi kullanımı ile ilgili tanımlayıcı istatistikler Tablo XI’de gösterilmiştir.

Tablo-XI. Hastaların nakil sonrası serviste yatarken antibiyoterapi kullanımı

Antibiyoterapi kullanımı	Yok	60 (%40)
	Var	90 (%60)
Antibiyoterapi başlanma zamanı (gün) (n=90)	Minimum-Maksimum	1-36
	Ortalama±Standart sapma	11,10±6,24
Antibiyoterapi kullanım süresi (gün) (n=90)	Minimum-Maksimum	0-215
	Ortalama±Standart sapma	18,48±24,89

Olguların %60’ında (n=90) nakil sonrası servis takiplerinde antibiyoterapi başlanmıştır. Antibiyoterapi başlanma zamanları 1. ile 36. gün arasında değişmekte olup ortalama 11,10±6,24 gündür. Olguların toplam antibiyoterapi kullanım süreleri 0 ile 215 gün arasında değişmekte olup ortalama 18,48±24,89 gündür.

Tablo XII’de postoperatif dönemde görülen ürolojik komplikasyonlar, üreteral kateter çıkarılma zamanı ve mesane kateteri çıkarılma zamanı ile ilgili tanımlayıcı istatistikler sunulmuştur.

Tablo-XII Postoperatif dönemdeki ürolojik komplikasyonlar, üreteral kateter ve mesane kateteri çıkarılma zamanları

Postoperatif dönemdeki ürolojik komplikasyonlar	Yok	129 (%86)
	Var	21 (%14)
	<i>Üreteral darlık</i>	<i>13 (%8,7)</i>
	<i>Üriner kaçak</i>	<i>8 (%5,3)</i>
Üreteral kateter çıkarılma zamanı	Minimum-Maksimum	17-76
	Ortalama±Standart sapma	44,45±13,38
Postoperatif ürolojik komplikasyon gelişmeyen hastalarda mesane kateteri çıkarılma zamanı (n=128)	Minimum-Maksimum	6-25
	Ortalama±Standart sapma	10,39±3,78

Hastaların %86'sında (n=129) nakil sonrası postoperatif dönemde ürolojik komplikasyon gerçekleşmemiştir. Olguların %8,7'sinde (n=13) üreteral darlık, %5,3'ünde (n=8) ise üriner kaçak olduğu saptanmıştır. Postoperatif ürolojik komplikasyon gelişmeyen ancak erken dönem eksitus olması nedeniyle 1 hasta, mesane kateteri çıkarılma süresi istatistik hesaplamasına dahil edilmemiştir.

Postoperatif ürolojik komplikasyonları olan, medikal komorbiditeleri (akut miyokard enfarktüsü, sepsis) olan, erken dönemde rejeksiyon gelişen, erken dönemde ikinci kez cerrahi girişim yapılan, erken dönem eksplantasyon yapılan veya idrar kültüründe üreme olması nedeniyle üreteral kateter alımı ertelenen hastalar istatistiksel analiz dışına alındığında, üreteral kateter çıkarılma zamanı 17 ile 76 gün arasında değişmekte olup ortalama 44,45±13,38 gündür.

Postoperatif ürolojik komplikasyon gelişmeyen hastaların, mesane kateter çıkarılma zamanları 6 ile 25 gün arasında değişmekte olup ortalama 10,39±3,78 gündür.

Tablo XIII'te nakil sonrası takiplerde görülen erken dönem üriner sistem enfeksiyonu, bakteriyemi varlığı, ilk bir aydaki idrar kültürleri, böbrek yıkantı suyu kültürü, distal üreter ucu kültüründe üreme olup olmaması, CMV enfeksiyonu, kanda ve idrarda BK virüsü varlığı ile ilgili tanımlayıcı istatistikler gösterilmiştir.

Tablo-XIII. Nakil sonrası erken dönem üriner sistem enfeksiyonu, bakteriyemi, böbrek yıkantı suyu kültüründe üreme, distal üreter ucu kültüründe üreme, ilk bir aydaki idrar kültürlerinde üreme, CMV enfeksiyonu, kanda ve idrarda BK virüs varlığı ile ilgili tanımlayıcı istatistikler

Erken dönem (ilk 1 ay) üriner sistem enfeksiyonu	Yok	53 (%35,3)
	Var	97 (%64,7)
Üriner sistem enfeksiyonu başlama zamanı (gün) (n=97)	Minimum-Maksimum	1-30
	Ortalama±Standart sapma	12,57±6,49
Bakteriyemi (n=149)	Yok	133 (%89,3)
	Var	16 (%10,7)
Böbrek yıkantı suyu kültüründe üreme	Yok	134 (%89,3)
	Var	11 (%7,3)
	Bakılmayan hastalar	5 (%3,3)
Distal üreter ucu kültüründe üreme	Yok	86 (%57,3)
	Var	7 (%4,7)
	Bakılmayan hastalar	57 (%38)
İdrar kültüründe üreme	Yok	53 (%35,3)
	Var	97 (%64,7)
CMV enfeksiyonu	Yok	111 (%74)
	Var	39 (%26)
Kanda BK virüs	Yok	131 (%87,3)
	Var	19 (%12,7)
İdrarda BK virüs	Yok	119 (%79,3)
	Var	31 (%20,7)

Hastaların %64,7'sinde (n=97), üriner sistem enfeksiyonu gözlenmiştir. Üriner sistem enfeksiyonu zamanları 1 ile 30. gün arasında değişmekte olup ortalama 12,57±6,49 gündür. Olguların %10,7'sinde (n=16) bakteriyemi saptanmıştır.

Olguların %7,3'ünde (n=11) böbrek yıkantı suyu kültüründe üreme varken, %3,3'ünde (n=5) bakılmamıştır. Olguların %4,7'sinde (n=7) distal üreter ucu kültüründe üreme varken, %38'ine (n=57) bakılmamıştır.

Hastaların %35,3'ünde (n=53) idrar kültürü üremesi gözlenmezken, %64,7'sinde (n=97) idrar kültürü üremesi saptanmıştır.

Olguların %26'sında (n=39) CMV enfeksiyonu olduğu saptanmıştır. Olguların %12,7'sinde (n=19) kanda, %20,7'sinde (n=31) ise idrarda BK virüs saptanmıştır.

Tablo-XIV'te postoperatif erken dönemde greftin gecikmiş fonksiyon gösterip göstermemesi, nakil sonrası yatış süresi, takiplerde rejeksiyon gelişmesi, uzun dönem takiplerinde greft kaybı olup olmadığı, greft sağkalım süresi, hastaların sağkalımı, sağkalım süresi ve eksplantasyon varlığı ile ilgili tanımlayıcı istatistikler sunulmuştur.

Tablo-XIV. Postoperatif erken dönemde gecikmiş greft fonksiyonu, nakil sonrası yatış süresi, uzun dönem takiplerinde rejeksiyon gelişmesi, greft kaybı, greft sağkalım süresi, hastaların sağkalımı, sağkalım süresi ve eksplantasyon varlığı ile ilgili tanımlayıcı istatistikler

Postoperatif erken dönemde gecikmiş greft fonksiyonu(İlk 1 hafta hemodiyaliz ihtiyacı olup olmaması)	Var	47 (%31,3)
	Yok	103 (%68,7)
Nakil sonrası yatış süresi (gün)	Minimum-Maksimum	6-233
	Ortalama±Standart sapma	34,57±28,13
Erken ve geç dönem takiplerinde greft rejeksiyonu	Yok	126 (%84)
	Akut rejeksiyon	13 (%8,7)
	Kronik rejeksiyon	11 (%7,3)
Erken ve geç dönem takiplerinde greft kaybı	Yok	130 (%86,7)
	Var	20 (%13,3)

Hastaların %68,7'sinde (n=103) postoperatif erken dönemde greft fonksiyon göstermiştir, %31,3'ünde (n=47) postoperatif ilk 1 hafta içinde hemodiyaliz ihtiyacı olmuş ve greft geç fonksiyon göstermiştir.

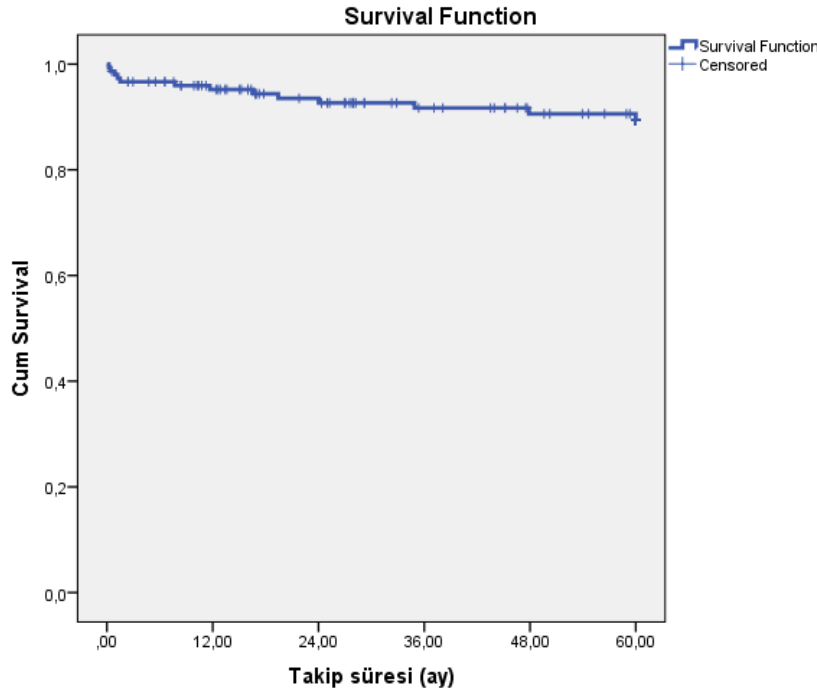
Olguların nakil sonrası yatış süreleri 6 ile 233 gün arasında değişmekte olup ortalama 34,57±28,13 gündür.

Nakil sonrası uzun dönem takiplerde hastaların %8,7'sinde (n=13) akut, %7,3'ünde (n=11) kronik rejeksiyon saptanmıştır.

Hastaların %13,3'ünün (n=20) uzun dönem takip sürelerinde greft kaybı olmuştur. Olguların greft sağkalım süreleri 0 ile 126 ay arasında değişmekte olup ortalama $40,42 \pm 38,57$ ay'dır.

Olguların %8,7'sinin (n=13) uzun dönem poliklinik takiplerinde eksitus olduğu saptanmıştır. Bu hastaların %6'sına (n=9) eksplantasyon uygulanması gerekmiştir.

Şekil-8: Hastaların genel sağkalım analiz grafiği (60 aylık takip)



Toplam 150 kadaverik böbrek nakli yapılan hastanın; 137'sinin hayatta olduğu (%91.3); 13'ünün yaşamını kaybettiği saptanmıştır. 60 aylık takip süresince ortalama sağkalım süresi $55.89 \pm 1,21$ aydır. En son ölüm 60. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %89.4, standart hatası %2,9'dur.

Kadaverik donörlere ait değişkenlerin dağılımı Tablo XV'te gösterilmiştir.

Tablo-XV. Kadaverik donörlere ait değişkenlerin dağılımı

Donör böbrek tarafı (n=148)	Sağ	95 (%64,2)
	Sol	53 (%35,8)
Donör yaşı (n=148)	Minimum-Maksimum	7-69
	Ortalama±Standart sapma	39,14±16,51
Donör cinsiyeti (n=148)	Kadın	46 (%31,1)
	Erkek	102 (%68,9)
Arter sayısı (n=148)	Minimum-Maksimum	1-4
	Ortalama±Standart sapma	1,30±0,66
Soğuk iskemi süresi (n=146) (saat)	Minimum-Maksimum	7-31
	Ortalama±Standart sapma	16,68±4,73

Donörlerin %64,2'sinin (n=95) sağ, %35,8'inin (n=53) sol böbreği nakledilmiştir. Donörlerin yaşları 7 ile 69 yıl arasında değişmekte olup ortalama 39,14±16,51 yıldır. Donörlerin %31,1'i (n=46) kadın, %68,9'u (n=102) erkektir. Donör böbreklerin arter sayısı 1 ile 4 arasında değişmekte olup ortalama 1,30±0,66'dır. Soğuk iskemi süresi 7 ile 31 saat arasında değişmekte olup ortalama 16,68±4,73 saattir.

2- ÜRETERAL KATETER KULLANIMI DEĞİŞKENİNE GÖRE GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Üreteral kateter uygulaması kullanılmayan 78 hasta, Grup 1; üreteral kateter kullanılan 72 hasta Grup 2 olarak tanımlandı.

Her iki gruba da postoperatif ilk 7 gün süreyle iv antibiyotik profilaksisi uygulandı. Bu iki grup; üriner sistem enfeksiyonu gelişmesi nedeniyle antibiyotik kullanımı, antibiyoterapi başlanma zamanı, antibiyoterapi kullanım süresi, postoperatif dönemde ürolojik komplikasyon oranı, mesane kateteri çıkarılma zamanı, üriner sistem enfeksiyonu oranı, üriner enfeksiyonun başlama zamanı, bakteriyemi oranı, böbrek yıkantı suyu kültüründe, distal üreter ucu kültüründe üreme, idrar kültüründe üreme oranları, CMV enfeksiyonu,

kanda ve idrarda BK virüs saptanma oranı, nakil sonrası yatış süresi, greft rejeksiyonu oranı, greft kaybı oranı ve eksplantasyon oranları açısından karşılaştırmıştır.

Sonuçlar Tablo XVI'da gösterilmiştir.

Tablo-XVI. İki grubun belirtilen parametreler açısından karşılaştırılması

		Grup 1	Grup 2	Test değeri	P
Antibiyoterapi kullanımı (ÜSE nedeniyle terapötik)	Yok	30 (%38,5)	30 (%41,7)	0,160	<i>^a0,689</i>
	Var	48 (%61,5)	42 (%58,3)		
Antibiyoterapi başlanma zamanı (gün)	Medyan (Q1-Q3)	13 (11-15)	10 (6-13)	-2,795	<i>^b0,005**</i>
Antibiyoterapi kullanım süresi (gün)	Medyan (Q1-Q3)	15 (10-21)	14 (10-16)	-0,778	<i>^b0,436</i>
Postoperatif dönemde ürolojik komplikasyon oranı	Yok	61 (%78,2)	68 (%94,4)	8,201	<i>^a0,004**</i>
	Var	17 (%21,8)	4 (%5,6)		
Mesane kateteri çıkarılma zamanı (ürolojik komplikasyon olmayan hastalarda)	Medyan (Q1-Q3)	10,5 (3-14,75)	8 (7-10)	-5,016	<i>^b<0,001**</i>
Erken dönem üriner sistem enfeksiyonu	Yok	17 (%21,8)	36 (%50)	13,035	<i>^a<0,001**</i>
	Var	61 (%78,2)	36 (%50)		
Üriner sistem enfeksiyonu başlama zamanı	Medyan (Q1-Q3)	11 (8-15)	12 (9-16)	-0,419	<i>^b0,675</i>
Bakteriyemi	Yok	71 (%91)	62 (%87,3)	0,531	<i>^a0,466</i>
	Var	7 (%9)	9 (%12,7)		
Böbrek yıkantı suyu kültüründe üreme (n=145)	Yok	70 (%94,6)	64 (%90,1)	1,025	<i>^a0,311</i>
	Var	4 (%5,4)	7 (%9,9)		

Distal üreter ucu	Yok	23 (%100)	63 (%90)	2,487	^c 0,187
kültüründe üreme	Var	0 (%0)	7 (%10)		
(n=93)					
İlk bir ay idrar	Yok	17 (%21,8)	36 (%50)	16,105	^a <0,001**
kültüründe üreme	Var	61 (%78,2)	36 (%50)		
CMV enfeksiyonu	Yok	53 (%67,9)	58 (%80,6)	3,093	^a 0,079
	Var	25 (%32,1)	14 (%19,4)		
Kanda BK virüs	Yok	72 (%92,3)	59 (%81,9)	3,635	^a 0,057
	Var	6 (%7,7)	13 (%18,1)		
İdrarda BK virüs	Yok	66 (%84,6)	53 (%73,6)	2,765	^a 0,096
	Var	12 (%15,4)	19 (%26,4)		
Nakil sonrası yatış	Medyan	32 (22-50)	22 (13-31)	-4,296	^b <0,001**
süresi (gün)	(Q1-Q3)				
Böbrek rejeksiyonu	Yok	63 (%80,8)	63 (%87,5)	4,298	^a 0,117
	Akut	6 (%7,7)	7 (%9,7)		
	rejeksiyon				
	Kronik	9 (%11,5)	2 (%2,8)		
	rejeksiyon				
Uzun dönem greft	Yok	66 (%84,6)	64 (%88,9)	0,592	^a 0,442
kaybı	Var	12 (%15,4)	8 (%11,1)		
Uzun dönemde	Yok	73 (%93,6)	68 (%94,4)	0,048	^c 0,999
eksplantasyon	Var	5 (%6,4)	4 (%5,6)		

^aPearson ki-kare test^bMann-Whitney U test^cFisher exact test

Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik

*p<0,05

**p<0,01

Gruplar arasında antibiyoterapi oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Gruplar arasında antibiyoterapi başlanma zamanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0,005). Üreteral kateter olan olgularda antibiyoterapi başlama zamanının, üreteral kateter olmayanlara göre daha erken olduğu saptanmıştır.

Gruplar arasında antibiyoterapi kullanım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arasında postoperatif dönemde ürolojik komplikasyon oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0,004$). Üreteral kateter olan olgularda komplikasyon oranının, üreteral kateter olmayanlardan daha düşük olduğu saptanmıştır.

Gruplar arasında mesane kateteri çıkarılma zamanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Üreteral kateter olan olgularda mesane kateterinin üreteral kateter olmayanlara göre daha kısa sürede çıkarıldığı saptanmıştır.

Gruplar arasında erken dönem üriner sistem enfeksiyonu oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Üreteral kateter olan olgularda enfeksiyon oranının üreteral kateter olmayanlardan daha düşük olduğu saptanmıştır.

Gruplar arasında üriner sistem enfeksiyonu başlama zamanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arasında bakteriyemi oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arasında böbrek yıkantı suyu kültürü oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arasında distal ureter ucu kültürü oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arasında ilk bir ay idrar kültüründe üreme oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Üreteral kateter olan olgularda üreme oranının, üreteral kateter olmayanlardan daha düşük olduğu saptanmıştır.

Gruplar arasında CMV enfeksiyonu oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arasında kanda BK virüs oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arasında idrarda BK virüs oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arasında nakil sonrası yatış süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Üreteral kateter olan olgularda, yatış süresinin üreteral kateter olmayanlardan daha kısa olduğu saptanmıştır.

Gruplar arasında böbrek rejeksiyonu oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arasında uzun dönem takiplerinde greft kaybı oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arasında eksplantasyon oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-XVII. İki grubun donör etiyojisi, donör böbrek tarafı, donör yaşı, donör cinsiyeti, donör böbrek arter sayısı, soğuk iskemi süresi, gecikmiş postoperatif böbrek fonksiyonu açısından karşılaştırılması

		ÜK (-)	ÜK (+)	Test değeri	P
Donör etiyojisi	SVO	30 (39)	46 (64,8)	9,986	^a0,007**
	Travma	28 (36,4)	16 (22,5)		
	DKAY ve	19 (24,7)	9 (12,7)		
	ASY				
Donör böbrek taraf	Sağ	46 (60,5)	49 (68,1)	0,912	^a0,340
	Sol	30 (39,5)	23 (31,9)		
Donör yaşı	Ort±ss	34,68±16,09	43,99±15,66	-3,562	^b<0,001**
Donör cinsiyeti	Kadın	23 (29,9)	23 (32,4)	0,110	^a0,740
	Erkek	54 (70,1)	48 (67,6)		
Arter sayısı	Medyan (Q1-Q3)	1 (1-1)	1 (1-1)	-0,759	^c0,448
Soğuk iskemi süresi	Ort±ss	17,81±5,18	15,52±3,92	3,011	^b0,003**
Postoperatif erken dönemde gecikmiş greft fonksiyonu	Var	28 (35,9)	19 (26,4)	1,573	^a0,210
	Yok	50 (64,1)	53 (73,6)		

^aPearson ki-kare test^bBağımsız gruplar t testi^cMann-Whitney U test

Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik

**p<0,01

Gruplar arasında donör böbrek tarafı oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Üreteral katater olan olgularda SVO olayların oranının, üreteral katater olmayanlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında donör etyolojisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0,007).

Gruplar arasında donör yaşı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0,001). Üreteral katater olan olgularda donör yaşının, üreteral katater olmayanlardan daha ileri olduğu saptanmıştır.

Gruplar arasında donör cinsiyeti oranları bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Gruplar arasında arter sayısı bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Gruplar arasında soğuk iskemi süresi bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0,003). Üreteral katater olan olgularda, soğuk iskemi süresinin üreteral katater olmayanlardan daha kısa olduğu saptanmıştır.

Gruplar arasında postoperatif erken dönemde gecikmiş greft fonksiyonu (ilk 1 hafta hemodiyaliz ihtiyacı göstermesi), bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Greft Sağkalım Analizi

Greft sağkalımı için doğru sonuç elde edebilmek amacıyla 1, 3 ve 5 yıllık greft sağkalım analizi yapılarak gruplar karşılaştırılmıştır.

Tablo XVIII'de gruplar arasındaki 1,3 ve 5 yıllık greft sağkalımı analizi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo-XVIII: Gruplar arasındaki 1,3 ve 5 yıllık greft sağkalım analizi

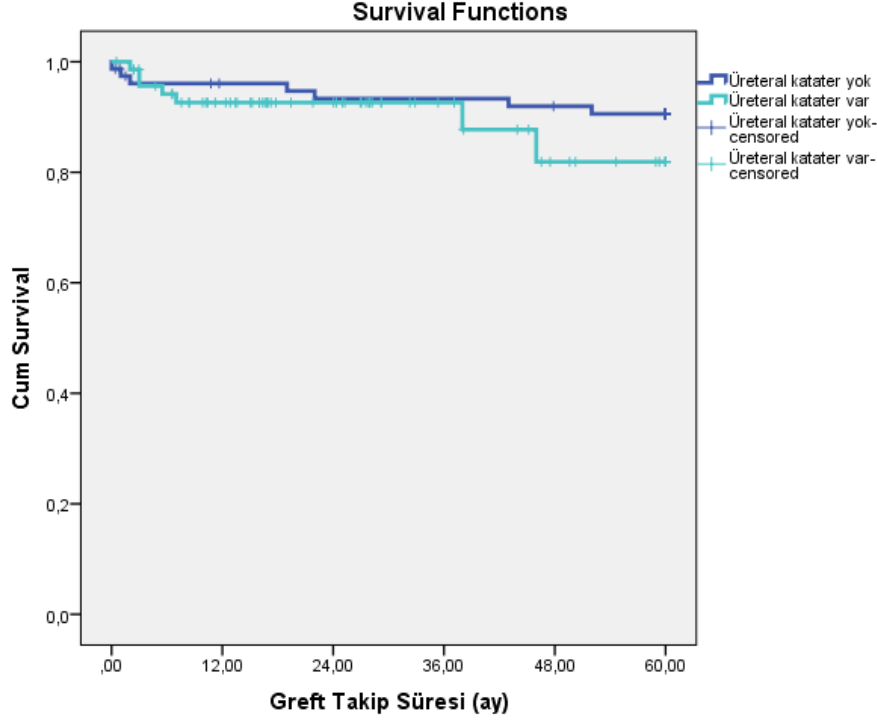
	Üreteral kateter kullanılma durumu	Greft kaybı olan hasta sayısı	Greft kaybı olmayan hasta sayısı	Greft kayıpsız sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi
5 yıllık	Üreteral kateter (-)	7	71	%91,0	56,25±1,50
sağkalım	Üreteral kateter (+)	7	65	%90,3	53,98±2,13
3 yıllık	Üreteral kateter (-)	5	73	%93,6	34,19±0,82
sağkalım	Üreteral kateter (+)	5	67	%93,1	33,64±1,01
1 yıllık	Üreteral kateter (-)	3	75	%96,2	11,56±0,24
sağkalım	Üreteral kateter (+)	5	67	%93,1	11,42±0,25

Kaplan-Meier Analizi

5 yıllık takip süresince; üreteral kateter kullanılmayan 71 olguda greft kaybı olmadığı (%91,0); 7 olguda greft kaybı gözleendiği; ortalama greft kayıpsız sağkalım süresinin 56,25±1.50 ay olduğu saptanmıştır. Üreteral kateter kullanılan olgularda; 65 olguda greft kaybı olmadığı (%90,3); 7 olguda greft kaybı gözleendiği; ortalama greft kayıpsız sağkalım süresinin 53,98±2,13 ay olduğu anlaşılmaktadır.

Üreteral kateter kullanılma durumuna göre greft kayıpsız sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 5 yıllık greft kayıpsız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p:0.322; p>0.05).

Şekil-9: Üreteral kateter kullanılma durumuna göre greft kaybına ilişkin 5 yıllık sağkalım grafiği



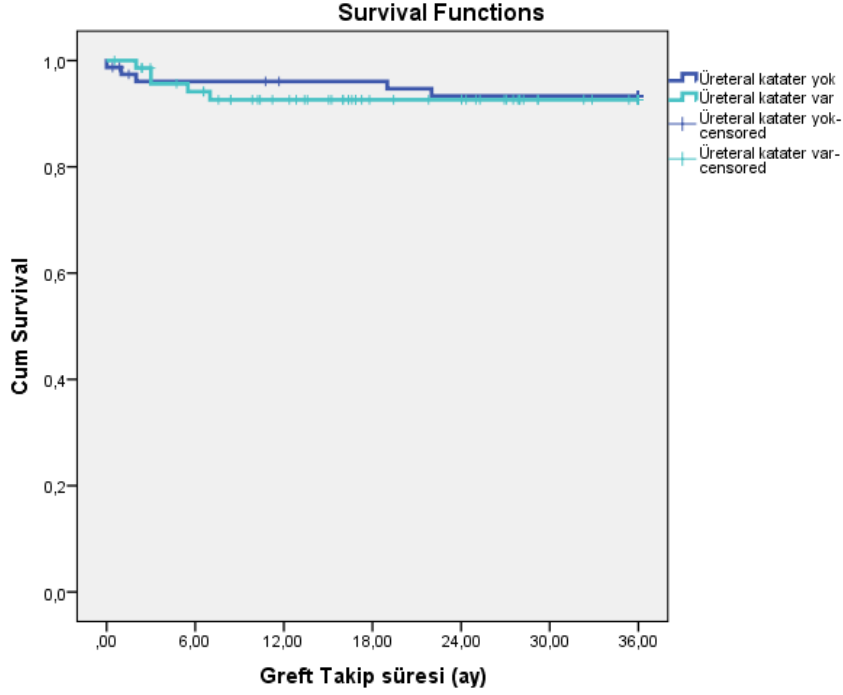
3 yıllık greft kayıpsız sağkalım incelendiğinde;

Üreteral kateter kullanılmayan olgularda; 73 olguda greft kaybı olmadığı (%93,6), 5 olguda greft kaybı olduğu; ortalama greft kayıpsız sağkalım süresinin $34,19 \pm 0,82$ ay olduğu anlaşılmaktadır.

Üreteral kateter kullanılan olgularda; 67 olguda greft kaybı olmadığı (%93,1); 5 olguda greft kaybı gözleendiği; ortalama greft kayıpsız sağkalım süresinin $33,64 \pm 1,01$ ay olduğu anlaşılmaktadır.

Üreteral kateter kullanılma durumuna göre, greft kayıpsız sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 3 yıllık greft kayıpsız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p:0.769$; $p>0.05$).

Şekil-10: Üreteral kateter kullanılma durumuna göre greft kaybına ilişkin 3 yıllık sağkalım grafiği



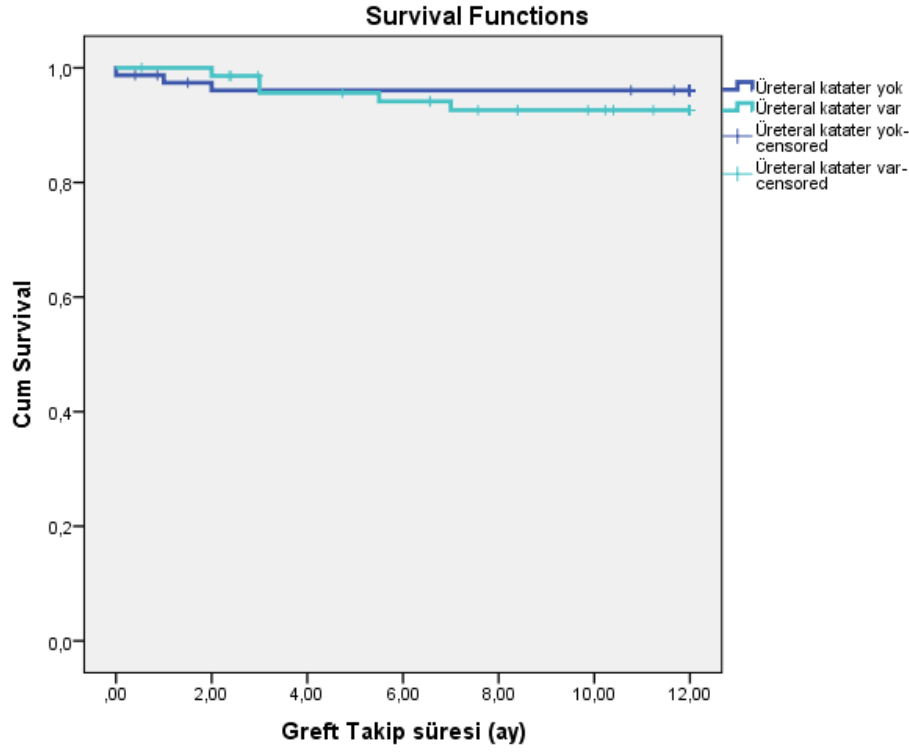
1 yıllık greft kayıpsız sağkalım incelendiğinde;

Üreteral kateter kullanılmayan olgularda; 75 olguda greft kaybı olmadığı (%96,2), 3 olguda greft kaybı gözleendiği; ortalama greft kayıpsız sağkalım süresinin $11,56 \pm 0,24$ ay olduğu anlaşılmaktadır.

Üreteral kateter kullanılan olgularda; 67 olguda greft kaybı olmadığı (%93,1); 5 olguda greft kaybı gözleendiği; ortalama greft kayıpsız sağkalım süresinin $11,42 \pm 0,25$ ay olduğu anlaşılmaktadır.

Üreteral kateter kullanım durumuna göre greft kayıpsız sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde bir yıllık greft kayıpsız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0.413$; $p>0.05$).

Şekil-11: Üreteral kateter kullanılma durumuna göre greft kaybına ilişkin 1 yıllık sağkalım grafiği



Sağkalım Analizi

Tablo-19: Gruplara göre sağkalım analizi

	Üreteral kateter kullanılma durumu	Hasta Sayısı	Eksitus olan hastalar	Yaşayan hastalar	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi
5 yıllık sağkalım	Üreteral kateter (-)	78	9	69	%88,5	54,75±1,95
	Üreteral kateter (+)	72	4	68	%94,4	56,25±1,78
3 yıllık sağkalım	Üreteral kateter (-)	78	7	71	%91,0	33,06±1,07
	Üreteral kateter (+)	72	4	68	%94,4	34,86±0,62
1 yıllık sağkalım	Üreteral kateter (-)	78	7	71	%91,0	11,22±0,31
	Üreteral kateter (+)	72	0	72	%100	12,00±0,00

Kaplan-Meier Analizi

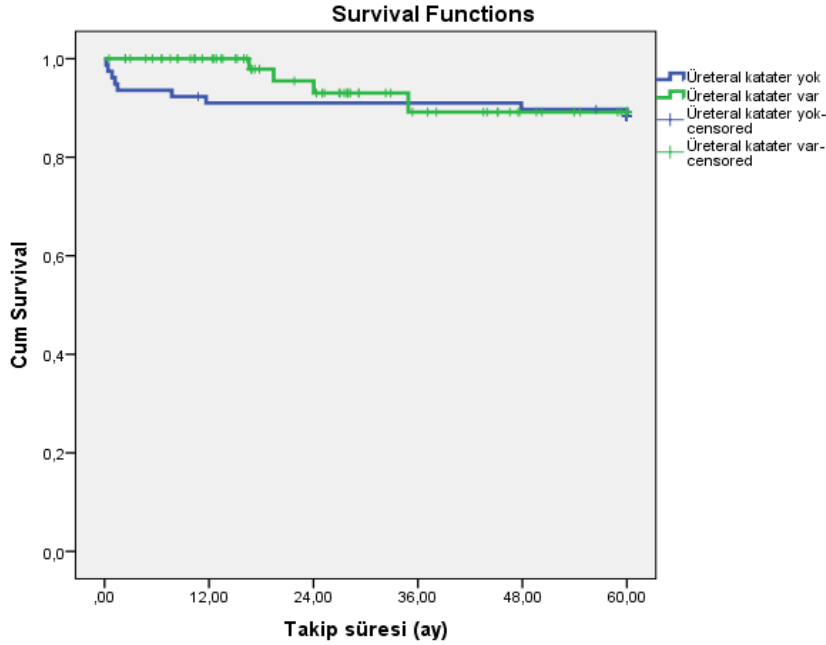
5 yıllık sağkalım incelendiğinde;

Üreteral kateter kullanılmayan olgularda; 69 olgunun yaşadığı (%88,5), 9 olgunun hayatını kaybettiği; ortalama sağkalım süresinin 54.75 ± 1.95 ay olduğu anlaşılmaktadır.

Üreteral kateter kullanılan olgularda; 68 olgunun yaşadığı (%94,4), 4 olgunun hayatını kaybettiği; ortalama sağkalım süresinin 56.25 ± 1.78 ay olduğu anlaşılmaktadır.

Üreteral kateter kullanılma durumuna göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 5 yıllık sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p:0.568$; $p>0.05$).

Şekil-12: Üreteral kateter kullanılma durumuna göre 5 yıllık sağkalım grafiği



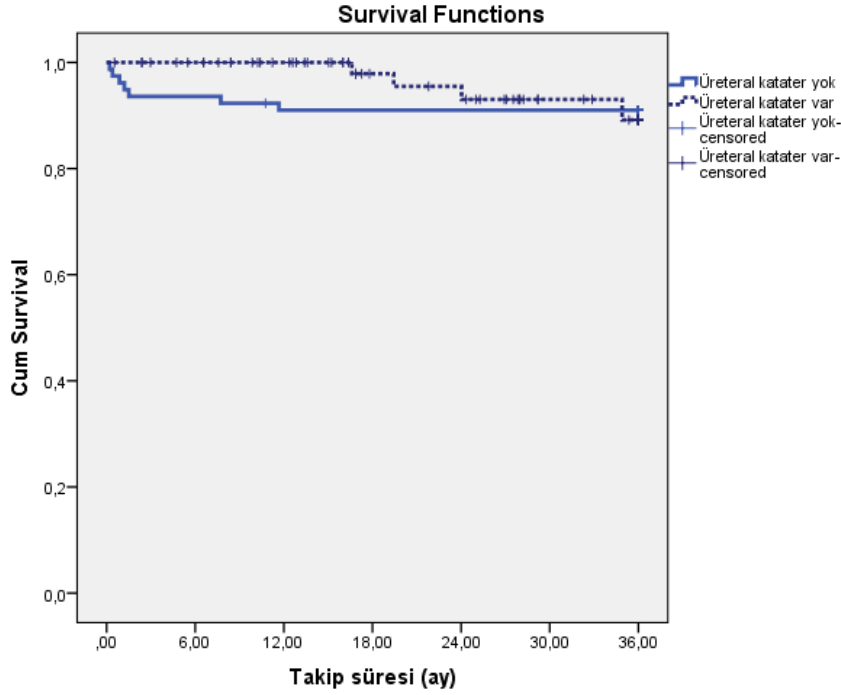
3 yıllık sağkalım incelendiğinde;

Üreteral kateter kullanılmayan olgularda; 71 olgunun yaşadığı (%91); 7 hastanın hayatını kaybettiği; ortalama sağkalım süresinin 33.06 ± 1.07 ay olduğu anlaşılmaktadır.

Üreteral kateter kullanılan olgularda; 68 olgunun yaşadığı (%94,4), 4 olgunun hayatını kaybettiği; ortalama sağkalım süresinin 34.86 ± 0.62 ay olduğu anlaşılmaktadır.

Üreteral kateter kullanılma durumuna göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 3 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0.660$; $p>0.05$).

Şekil-13: Üreteral kateter kullanılma durumuna göre 3 yıllık sağkalım grafiği



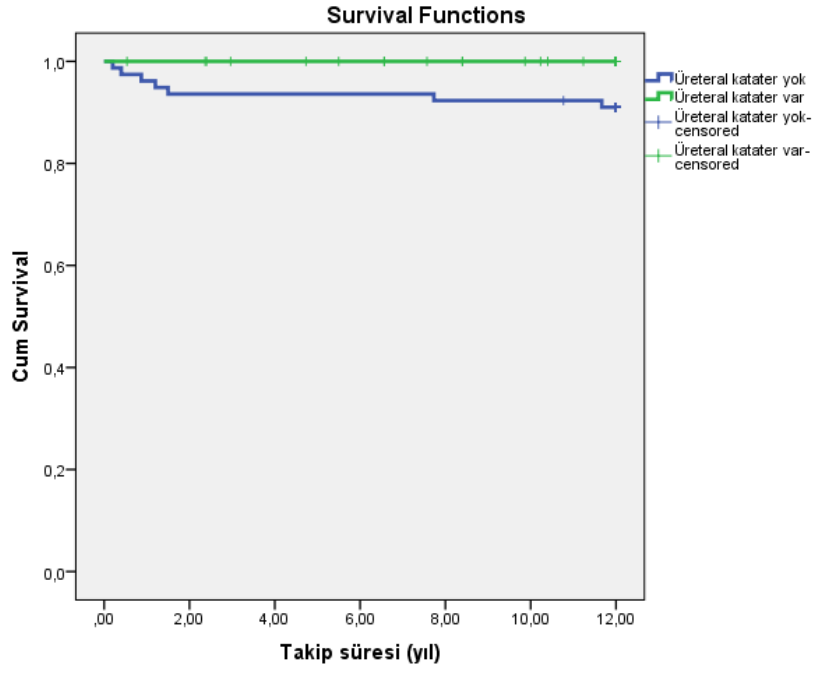
1 yıllık sağkalım incelendiğinde;

Üreteral kateter kullanılmayan olgularda; 71 olgunun yaşadığı (%91,0), 7 olgunun hayatını kaybettiği; ortalama sağkalım süresinin $11,22 \pm 0,31$ ay olduğu anlaşılmaktadır.

Üreteral kateter kullanılan olgularda; 72 olgunun yaşadığı (%100) hiç ölümün gözlenmediği; ortalama sağkalım süresinin 12 ay olduğu anlaşılmaktadır.

Üreteral kateter kullanılma durumuna göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 1 yıllık sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.012$; $p<0.05$). Üreteral kateter kullanılan olgularda 1 yıllık sağkalım anlamlı düzeyde yüksektir.

Şekil-14: Üreteral kateter kullanılıma durumuna göre 1 yıllık sağkalım grafiği



VI- TARTIŞMA

Üreter darlığı veya üriner kaçak gibi ürolojik komplikasyonlar, böbrek nakli sonrası erken dönemlerde görülebilir ve greft sağkalımını tehdit eder. Anastomozda ödem veya striktür nedeniyle üreteral obstrüksiyon, üriner kaçak gibi üreter-mesane anastomozu ile ilişkili komplikasyonlar genellikle böbrek nakli sonrası ilk 3 ayda görülür (12). Ürolojik komplikasyonları önlemek için rutin olarak üreteral kateter kullanan merkezler mevcuttur. Ancak üreteral kateter kullanımı enfeksiyon, kalıcı hematüri, mesane irritasyonu, kateterin migrasyonu, kateterin kırılması, kateterin kireçlenmesi ve çıkarılması sırasında görülen komplikasyonlar gibi kateterle ilişkili diğer komplikasyonlardaki artışa neden olabilir. Üreteral kateter kullanımının, ürolojik komplikasyonları azaltırken üriner sistem enfeksiyonlarını arttırdığını gösteren yayınlar mevcuttur (12). Üriner sistem enfeksiyonu, kateterle ilişkili bir komplikasyon olarak greft fonksiyonunu da olumsuz etkileyebilir. Üreteral kateter kullanımının, böbrek nakli sonrası idrarda, kanda BK virüs varlığıyla ve BK virüs nefropatisiyle ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (80,81,82,83,84). Buna karşılık Chordia ve arkadaşları üreteral kateter kullanımının, böbrek nakli yapılan hastalarda bakteriüride artışla ilişkili olmadığını göstermiştir (15).

2013 yılında yayınlanan bir Cochrane derlemesinde, böbrek naklinde üreteral kateter kullanımıyla ilgili randomize kontrollü çalışmalar analiz edilmiştir. Bu derlemede, kateter kullanımının majör ürolojik komplikasyonları azalttığı ortaya koymuş ve profilaktik intraoperatif üreteral kateter kullanımını önerilmiştir. Trimetoprim- sülfametoksazol 480 mg/gün dozunda kullanımının, ÜSE riskini etkin bir şekilde azalttığı da saptanmıştır. Dolayısıyla bu ilacı nakil sonrası PCP profilaksisi için rutin kullanan merkezlerde, üreteral kateterle ilişkili olarak enfeksiyonlarda artış gözlenmediği ortaya konulmuştur. (12).

Çalışmamız bu alanda yapılan diğer yayınlardaki gözlemlerle uyumlu olarak böbrek naklinde üreteral kateter kullanımının, üreteral darlık ve üriner kaçak gibi ürolojik komplikasyonları azalttığını ortaya koymuştur. Böbrek naklinde, rutin üreteral kateter kullanımına geçilmesi, postoperatif ürolojik komplikasyonları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmıştır.

Üreteral kateter uygulanan grupta, mesane kateteri çıkarılma süresinin de istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa bulunması iki nedene bağlanmıştır. İlki ureteroneosistostomi anastomoz bölgesine üreteral kateter uygulanması sayesinde ürolojik komplikasyonların

azalması nedeni ile alıcılardan istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak sürede kateterlerin daha erken çekilmiş olması, bir diğer neden ise anastomozda üreteral kateterin varlığı nedeni ile cerrahi ekibin gerek kendini daha güvende hissetmesi ve gerekse olası ÜSE riskini daha azaltmak amacı ile diğer gruba göre daha erken kataterin çekilme kararının alınması gösterilebilir. Böbrek nakilli hastalarda uzamış mesane kateterizasyonunun ÜSE için risk faktörü olduğunu (85) ve böbrek nakilli hastalarda mesane kateterinin erken çıkarılmasının ÜSE riskini azalttığını gösteren yayınlar (86) bu görüşü desteklemektedir.

Çalışmamızın ilginç sonuçlarından birisi üreteral kateter kullanılan hastalarda hem erken dönem üriner sistem enfeksiyonu riskinde hem de ilk bir ay alınan idrar kültürlerinde üreme oranında azalma olduğunun ortaya konmasıdır. Üreteral kateter uygulaması bazı yayınlarda artmış üriner sistem enfeksiyonu riskiyle ilişkilendirilmiştir (13,14). 2013 Cochrane derlemesinde, nakilli hastalarda profilakside kullanılan trimetoprim-sülfametoksazolün ÜSE riskinde anlamlı bir artış olmasını engellediği gösterilmiştir (12) .

Çalışmamızda erken dönem ÜSE ve idrar kültüründe üreme oranında azalma saptanmasının nedenleri böbrek naklinden sonra rutin antibiyotik profilaksisi uygulanması, mesane kateterinin daha kısa sürede çıkarılması ve nakil sonrası uygulana immunsupresif tedavideki değişiklikler olabilir. Asendan üriner sistem enfeksiyonları için mesane kateteri bir giriş kapısı oluşturmaktadır. Üreteral kateterli olgularımızda, mesane kateteri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde erken çıkarılmıştır. Bu durumda hastalarımızda mesane kateterinin erken çıkarılması ve antibiyotik profilaksisinin sağladığı koruma, üreteral kateterin yarattığı risk artışına göre ağır basarak erken dönem ÜSE sıklığını ve ilk bir ay idrar kültüründe üreme sıklığını azaltmış olabilir. Ayrıca kateter kullanılan grupta, ATG kullanım süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısadır. Bu veri ATG'nin daha ağır bir immünsupresif olması ve enfeksiyona yatkınlığı arttırması ile de ilişkilendirilebilir.

Uygun antibiyotik profilaksisi alan olgularda, üreteral kateter kullanımının ürolojik komplikasyonları azaltırken erken dönem ÜSE riskini arttırmaması, hatta bizim çalışmamıza göre erken dönem ÜSE ve idrar kültüründe oranlarını azaltması, üreteral kateterlerin rutin olarak kullanılması görüşünü desteklemektedir. Nitekim fakültemizde de 2011'den itibaren yapılan tüm kadaverik böbrek nakillerinde üreteral kateter rutin olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda üreteral kateter kulanılan olgularda, erken dönemde ÜSE riski azalsa da ÜSE gelişen hastalarda kateter kullanılmayanlara göre daha erken antibiyoterapi başlanmıştır.

Çalışmamızda üreteral kateter kullanımı, mesane kateterinin erken çıkarılması nedeniyle azalmış enfeksiyon riskiyle ilişkilendirilmiştir. Buna rağmen ÜSE gelişen olgularda daha erken sürede enfeksiyon gelişmesi ve daha erken antibiyotik başlanması nedeni; üreteral kateterlerin mesaneye ulaşmış mikroorganizmaların kolonizasyonunu ve renal parankime asendan yolla ulaşmasını kolaylaştırması, enfeksiyon belirtilerinin daha hızlı ve piyelonefrit gibi daha ciddi boyutlarda ortaya çıkması nedeni ile oluştuğu düşünülmüştür. Bu durum da üreteral kateter kullanılması durumunda ÜSE tanısına hem karar vermede hem de antibiyotik tedavisine başlamada daha dikkatli ve daha hızlı davranılmasını gerektirmektedir.

Çalışmamızda üreteral kateter kullanımının, hem ürolojik komplikasyonları hem de üriner sistem enfeksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Bunun doğal bir sonucu olarak çalışmamızda üreteral kateter kullanılan hastaların nakil sonrası yatış süresi, üreteral kateter kullanılmayan gruba göre anlamlı olarak kısalmıştır. Yatış süresinin kısalması, immünsupresif tedavi alan böbrek nakli alıcılarının, çok sayıda antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların neden olabileceği hastane enfeksiyonlarından da korunmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca yatış sürelerinin kısalması, sağlık sistemi üzerindeki yükün azalmasına da yardımcı olmaktadır.

Çalışmamızda, üreteral kateter kullanımı ile CMV enfeksiyonu riskinde anlamlı bir artış saptanmamıştır. CMV enfeksiyonu patogenezile, üreteral kateter kullanılması ve bu uygulamanın olası faydaları ve riskleri arasında doğrudan bir ilişki olmadığı göz önüne alınırsa bu sonuç beklendiği gibi gelmiştir. 2001-2006 arası 301 nakil yapılan tek bir merkezde üreteral kateter kullanılan 28 hastada, kateter kullanılmayan 273 hastaya göre CMV enfeksiyonunda artış saptanmamıştır (87).

Çalışmamızda, üreteral kateter kullanımı ile kanda ve idrarda BK virüs görülme oranında anlamlı bir artışla ilişkilendirilmemiştir. Ancak kanda BK virüs görülme oranındaki artış istatistiksel anlamlılığa yaklaşmıştır. ($p=0.057$)

BK virüs nefropatisi için; alıcı ile verici arasında HLA uyumsuzluğu, agresif immünsupresif tedavi gibi risk faktörlerinin yanı sıra nakilde üreteral kateter kullanımının bir risk faktörü olabileceğini ortaya koyan yayınlar mevcuttur (88). Tek merkezdeki erişkin hastaları ele alan iki ayrı çalışmada, nakilde üreteral kateter kullanımı artmış BK virüs nefropatisi riski ile ilişkilendirilmiştir (80,81). Bu çalışmalarda, kan ve idrarda BK virüs tarama protokolleri uygulanmamıştır. BK viremisinin rutin olarak tarandığı, ancak BK

virüsünün taranmadığı iki ayrı çalışmada da üreteral kateter kullanılması, BK viremisinde artışla ilişkilendirilmiştir (83,89). Hem çocuk hem de erişkin yaş grubundan 621 hastayı ele alan bir çalışmada da nakil sonrası düzenli olarak kanda ve idrarda BK virüs monitörizasyonu yapılmış ve kateter uygulanan olgularda hem BK viremisi hem de BK virüsünde artış saptanmıştır. Aynı yazıda her ne kadar üreteral kateterle risk artışı olsa da, hem yakın BK virüs monitörizasyonu yapılması, hem de BK viremisi veya BK virüsü saptanınca immünsupresyonun düzenlenmesi gibi önlemler alınması halinde; üreteral kateter kullanımının kar zarar dengesinde, faydalı yönde ağır bastığı ifade edilmiştir (84). Buna karşılık üreteral kateter kullanımı ile BK virüs nefropatisinde artış olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (87).

Çalışmamızda üreteral kateter kullanılmasıyla, BK virüsünün anlamlı olarak artmaması, buna karşılık BK viremisinin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine yaklaşan oranda artması, BK virüs nefropatisinin doğal seyriyle uyumlu değildir. BK virüsünün, BK viremisinden önce olması beklenir. Bu uyumsuzluğun nedeni, üreteral kateter kullanılmayan 2006-2011 yılları arası nakil yapılan her hastada rutin olarak BK virüsü ve BK viremisi bakılamaması, bazı hastalarda sadece BK viremisi veya sadece BK virüsü bakılması ve bu durumun istatistiklere yansımaları olarak kabul edilmiştir.

BK viremisi ve BK virüsünün, 2011-2016 yılları arası nakil yapılan grupta (üreteral kateter kullanılan grup), 2006-2011 arası nakil yapılan gruba (üreteral kateter kullanılmayan grup) göre daha yüksek oranda çıkmasının bir nedeni de immünsupresyon protokollerindeki değişiklik olabilir. ATG kullanım süresi, 2011-2016 yılları arasında nakil yapılan grupta, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısadır. 2006-2011 arası immünsupresif tedavide kalsinörin inhibitörlerinin kullanım tercihinde öncelikli olarak 78 hastanın 73'ü siklosporin, 1'i takrolimus kullanırken, 2011-2016 arasında 61 hasta takrolimus, 11 hasta siklosporin olarak kullanmıştır. Daha potent bir immünsupresif olan takrolimus, hem BK virüsü gelişmesi hem de BK virüslü olgularda BK viremisinde artış olmasını kolaylaştırmış olabilir. BK virüs patogenezi düşünüldüğünde virüsün aktiflenmesinde üreteral kateter kullanımından ziyade immünsupresyon düzeyinin daha önemli bir risk faktörü olduğu göz önüne alınmalıdır.

Böbrek nakilli hastalarda üreteral kateter kullanımı ile ilgili önemli konulardan biri kateter çıkarılma zamanının doğru belirlenmesidir. Üreteral kateterin optimal çıkarılma zamanı yapılan çalışmalarda değişkenlik göstermektedir.

Prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, üreteral kateterin, canlıdan böbrek nakli sonrası 1.haftada çıkarılması ile, rutin 4. haftada çıkarılmasına göre üriner sistem enfeksiyon riskinin azaldığı saptanmıştır; ancak komplikasyon oranları benzer saptanmıştır (90).

Profilaktik üreteral kateter kullanılan hastalarda, nakil sonrası kateterin çıkarılması için optimal süreyi araştıran bir yayında, hastalar kateterin erken (5. gün) veya geç (6.hafta) çıkarıldığı iki gruba ayrılmıştır. Erken dönemde kateter çıkarılan hastalarda, ilk 3 ayda hematüri, migrasyon, fragmentasyon ve ÜSE gibi kateterle ilişkili komplikasyonların daha az olduğu ve yaşam kalitesinin artmış olduğu ortaya konmuştur (56).

Yayınlar üreteral kateterin erken dönemde çıkarılmasını önermiştir. Ancak çalışmamızda üreteral kateter çıkarılma zamanının ortalama $44,45 \pm 13,38$ gün olduğu görülmüştür.

Çalışmamızın diğer sonlanım noktaları olan greft kaybı, greft rejeksiyonunu ve sağkalımın üreteral kateter uygulaması sonrası anlamlı düzeyde artmadığı saptanmıştır.

Böbrek naklinde ürolojik komplikasyonlarla rejeksiyon arasında bir ilişki olmadığı ve ürolojik komplikasyonlara zamanında ve etkin bir müdahale yapıldığı takdirde uzun dönem greft fonksiyonunun korunduğu gösterilmiştir (91). Ürolojik komplikasyonları önlemek için üreteral kateter kullanımı da rejeksiyonlarda bir artışla ilişkilendirilmemiştir. 6 yılda tek bir merkezde yapılan 301 olguyu ele alan çalışmada, üreteral kateterli 28 olguda akut rejeksiyonun artmadığı gösterilmiştir (87). Üreteral kateter kullanılan 101 olguda, kullanılmayan 93 olguya göre, akut rejeksiyonda artış saptanmamıştır (92). Kronik allogreft rejeksiyonu da üreteral kateter kullanımıyla ilişkili olarak görülmemektedir. Aksine kronik rejeksiyon gelişen olgularda üreteral striktür eşlik ettiğinde, üreteral kateter kullanımı terapötik bir seçenek olarak kullanılabilir (87).

Üreteral kateter kullanımı, ürolojik komplikasyonları azaltarak greft kaybı riskini azaltabilir (93). Ancak üreteral kateter kullanılan hastalarda katetere bağlı yan etkiler nedeniyle greft kaybı bildirilen olgular da mevcuttur (12).

Üreteral kateter kullanılan ve kullanılmayan hasta sayılarının birbirine yakın olması, böbrek nakli konusunda tecrübeli bir ekibin, aynı cerrahi teknikle nakil işlemlerini uygulaması ve özellikle nakil sonrası erken dönem takipleriyle ilgili ayrıntılı veriler sunması çalışmamızın kuvvetli yanlarıdır.

VII- SONUÇ

Bu retrospektif çalışma kadaverik böbrek naklinde rutin üreteral kateter kullanımının üriner komplikasyonları azalttığını, mesane kateteri çıkarılma süresini kısalttığını göstermektedir. Beklenenin aksine erken dönem üriner sistem enfeksiyonları ve ilk bir ay idrar kültüründe üreme sıklıkları da üreteral kateter kullanımıyla azalmıştır. Ancak ÜSE gelişen hastalarda, antibiyoterapi başlama zamanı üreteral kateterli olgularda kısalmıştır. Hem ürolojik komplikasyonların hem de erken dönem üriner sistem enfeksiyonlarının azalması nakil sonrası yatış süresini kısaltmıştır. Kateter uygulanan olgularda, CMV enfeksiyonu ve BK virürisi ve BK viremisi sıklığı anlamlı düzeyde artmamıştır; ancak BK viremisi kateter kullanılan olgularda istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine yaklaşmıştır. Graft rejeksiyonu ve greft kaybı oranlarında, kateter kullanılan olgularda anlamlı bir artışa rastlanmamıştır. Tüm bu sonuçlar kadaverik böbrek nakli olgularında rutin üreteral kateter kullanımının ve mümkün olan en kısa sürede kateterin çıkarılmasının etkinliğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızın kısıtlılıklarını da aydınlayabilecek detaylı çalışmalar bu önemli konunun gelecekte daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

VII- KAYNAKLAR

1. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*(8th edition). Philadelphia: W.B.Saunders. 2002.
2. Titiz, İ, editör. *Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım* (Geliştirilmiş 3. basım). Astellas Yayıncılık. 2010.
3. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):1-266.
4. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S, editör. *Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon– Registry 2012*. Ankara: Türk Nefroloji Derneği Yayınları. 2013.
5. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N, editör. *Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon- Registry 2016*. Ankara: Türk Nefroloji Derneği Yayınları. 2017.
6. Kocak T, Nane I, Ander H, Ziylan O, Oktar T, Ozsoy C. Urological and surgical complications in 362 consecutive living related donor kidney transplantations. *Urol Int*. 2004;72:252–256.
7. Gogus C, Yaman O, Soygur T, Beduk Y, Gogus O. Urological complications in renal transplantation: long-term follow-up of the Woodruff ureteroneocystostomy procedure in 433 patients. *Urol Int*. 2002;69:99–101.
8. Kumar A, Verma BS, Srivastava A, Bhandari M, Gupta A, Sharma R. Evaluation of the urological complications of living related renal transplantation at a single centre during the last ten years: impact of the double J stent. *Journal of Urology*. 2000;164(3 Pt 1):657-660.
9. Rigg KM, Proud G, Taylor RM. Urological complications following renal transplantation. A study of 1016 consecutive transplants from a single centre. *Transplant International*. 1994;7(2):120-126.
10. Karam G, Maillet F, Parant S, Soullillou J-P, Giral-Classe M. Ureteral necrosis after kidney transplantation: risk factors and impact on graft and patient survival. *Transplantation*. 2004;78(5):725-9.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı. Ankara: 2014. http://www.nefroloji.org.tr/pdf/Turkiye_Bobrek_Hastaliklari_Onleme_ve_Kontrol_Programi.pdf
12. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey – The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1862-71.

13. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S, editör. *Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon– Registry 2012*. Ankara: Türk Nefroloji Derneği Yayınları. 2013.
14. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N, editör. *Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon- Registry 2016*. Ankara: Türk Nefroloji Derneği Yayınları. 2017.
15. Hamilton D. A history of transplantation. *Tissue Transplantation*(2nd ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone. 1982.
16. Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ, editörler. *Böbrek Fizyopatolojisi*. Reaktif Yayıncılık. 2017. www.nefroloji.org.tr/folders/file/bobrek-fizyopatolojisi-kitabi.pdf
17. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
18. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı. Ankara: 2014. http://www.nefroloji.org.tr/pdf/Turkiye_Bobrek_Hastaliklari_Onleme_ve_Kontrol_Programi.pdf
19. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey – The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1862-71.
20. Hamilton D. A history of transplantation. *Tissue Transplantation*(2nd ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone. 1982.
21. Morris PJ, editör. *Kidney Transplantation: Principles and Practice*(4th ed.). Philadelphia: W.B. Saunders. 1994.
22. Winkler FA. Ernst Unger: A pioneer in modern surgery. *J Hist Med Allied Sci*. 1982;37(3):269-86.
23. Hamilton D, Reid WA. Yu Yu Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg, Gynecol, Obstet*. 1984;159(3):289-94.
24. Michon L, Hamburger J, Oeconomos N, Delinotte P, Richet G, Vaysse J, Antoine B. Une tentative de transplantation rénale chez l’homme. Aspects médicaux et biologiques. *Presse Méd*. 1953;61:1419-1423.
25. Sever, MŞ. İstanbul Tıp Fakültesi Transplantasyon Programı. *Böbrek Transplantasyonu Protokolü*. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi. 2018.
26. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ et al. Study of transplantation, immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. *Surgery*. 1960;48:272-284.

27. Küss R, Legraine M, Mathe G et al. Premices d'une homotransplantation renale de souer a frere non jumeaux. *Presse Méd.* 1960;68:755-760.
28. Calne RY. The rejection of renal homografts: inhibition in dogs by 6 mercapto-purine. *Lancet.* 1960;1(7121):417-418.
29. Küss R, Legraine M, Mathe G, Nedey R, Camey M. Homologous human kidney transplantation. *Postgrad. Med. J.* 1963;38:528.
30. Terasaki PI, Marchioro TL, Starzl TE. Sero-typing of human lymphocyte antigens: preliminary trials on long-term kidney homograft survivors; *Histocompatibility Testing*. Washington DC: National Academy of Science-National Research Council 1965:83-96.
31. Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP, Fjeldborg O. Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet.* 1966;2(7465):662-665.
32. Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Pentlow BD, Rolles K. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet.* 1978;2(8104-5):1323-7.
33. Murray JE. Human organ transplantation: background and consequences. *Science.* 1992;256:1411-1416.
34. Wijdicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010;74(23):1911-1918.
35. McAnulty JF, Vreugdenhil PK, Southard JH, Bezler FO. Use of UW cold storage solution for machine perfusion of kidneys. *Transplant Proc.* 1990;22(2):458-459.
36. NIH- National Institute of Diabetes, and Digestive and Kidney Diseases. Kidney Transplant. 2018. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/kidney-transplant>
37. Veale JL, Singer JS, Gritsch HA. The transplant operation and its surgical complications. In. Danovitch GM, editor. *Handbook of Kidney Transplantation*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2010. 181-197.
38. Watson CJE, Friend PJ. Surgical Techniques of Kidney Transplantation In: Morris PJ, Knechtle SJ, editors. *Kidney Transplantation Principles and Practice*. 7th Edition. Elsevier . 2014. 161-175.

39. Margreiter M, Gyori GP, Bohmig GA et al. Value of routine voiding cystourethrography after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13:130-135.
40. Shapiro R. (2017). Overview of the surgery of deceased donor kidney transplantation. In Daniel C Brennan, *UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-surgery-of-deceased-donor-kidney-transplantation>.
41. Türkmen, A, editör. *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri*. Ankara: Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2016.
42. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Eng J Med.* 1998;338:1741-1751.
43. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Eng J Med.* 2004;351:2715-2729.
44. Rubin, RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int.* 1993; 44:221.
45. Jamil B, Nicholls K, Becker GJ, Walker RG. Impact of acute rejection therapy on infections and malignancies in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1999;68:1597.
46. Passalacqua JA, Wiland AM, Fink JC et al. Increased incidence of postoperative infections associated with peritoneal dialysis in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1999;68:535.
47. Karathu S, Blumberg EA. Common Infections in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:2058-2070.
48. Humar A, Michaels M. AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation recommendation for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6:262-274.
49. Paya CV. Indirect effects of CMV in the solid organ transplant patient. *Transplant Infect Dis.* 1999;1(Suppl 1):8-12.
50. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease rejection episode in renal allograft recipients. *Am J Transplant.* 2002;2:850-856.
51. Tong CY, Bakaran A, Peiris JS et al. The association of viral infection and chronic allograft nephropathy with graft dysfunction after renal transplantation. *Transplantation.* 2002;27:576-578.

52. Insall RL, Bell R, Hutchison BG, Haywood EF, House AK. A method for the treatment of ureteric complications following renal transplantation. *Australian & New Zealand Journal of Medicine*. 1995;65(9):654-7.
53. French CG, Acott PD, Crocker JFS, Bitter-Suermann H, Lawen JG. Extravesical ureteroneocystostomy with and without internalized ureteric stents in pediatric renal transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2001;5(1):21-26.
54. Lin LC, Bewick M, Koffman CG. Primary use of a double J silicone ureteric stent in renal transplantation. *British Journal of Urology*. 1993;72(5 Pt 2):697-701.
55. Thomalla JV, Leapman SB, Filo RS. The use of internalised ureteric stents in renal transplant recipients. *British Journal of Urology*. 1990;66(4):363-368.
56. Patel P, Rebollo-Mesa I, Ryan E et al. Prophylactic Ureteric Stents in Renal Transplant Recipients: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Early Versus Late Removal. *Am J Transplant*. 2017;17:2129-38.
57. Abbas AK, Lohr J, Knoechel B. Balancing autoaggressive and protective T cell responses. *J Autoimmun*. 2007;28(2-3):59-61.
58. Danovitch GM, editör. Karpuzoğlu T, çeviri editörü. *Böbrek Nakli El Kitabı*(3.basım). Ankara: Güneş Kitabevi. 2003;17-37.
59. Braun WE. Renal transplantation: basic concepts and evolution of therapy. *J Clin Apher*. 2003;18(3):141-52.
60. Marchetti P, Navalesi R. The metabolic effects of cyclosporin and tacrolimus. *J Endocrinol Invest*. 2000;23(7):482-490.
61. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, Wiland A, Fink JC, Bartlett ST, Cangro CB, Blahut S, Papadimitriou JC. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: Morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation*. 1999;68 (3):396-402.
62. Montgomery RA, Hardy MA, Jordan SC et al. Consensus opinion from the antibody working group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. *Transplantation*. 2004;78:181-185.
63. Bonato V, Barni R, Cataldo D, Collini A, Ruggieri G, De Bartolomeis C, Dotta F, Carmellini M: Analysis of posttransplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2008;40(6):1888-1890.

64. Opelz G, Döhler B; Collaborative Transplant Study Report. Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation*. 2008;85:661-666.
65. Madden RL, Mulhern JG, Benedetto BJ et al. Completely reversed acute rejection is not a significant risk factor for the development of chronic rejection in renal allograft recipients. *Transpl Int*. 2000; 13:344-350.
66. Vereerstraeten P, Abramowicz D, de Pauw L, Kinnaert P. Absence of deleterious effect on long-term kidney graft survival of rejection episodes with complete functional recovery. *Transplantation*. 1997;63:1739-1743.
67. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003;3(2):178-185.
68. Satterwhite T, Chua MS, Hsieh SC, Chang S, Scandling J, Salvatierra O, et al. Increased expression of cytotoxic effector molecules: different interpretations for steroid-based and steroid-free immunosuppression. *Pediatr Transplant*. 2003;7(1):53-58.
69. Sarwal MM, Jani A, Chang S, Huie P, Wang Z, Salvatierra O, Jr. et al. Granulysin expression is a marker for acute rejection and steroid resistance in human renal transplantation. *Hum Immunol*. 2001;62(1):21-31.
70. Kalble T, Tricker AR, Hoang J, Mohring K, Schmidt-Gayk H, Staehler G. Effect of vitamin C on endogenous formation of N-nitrosamines in ureterosigmoidostomy patients. *Urol Int*. 1991;46(1):22-6.
71. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P: New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2004;4(4):583-595.
72. Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Mar;13(3):779-87.
73. Colvin BR. Antibody- Mediated Renal allograft rejection diagnosis: and patogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18: 1046-1056.
74. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2014;14 Suppl 1:11-44.

75. Braun WE. Update on kidney transplantation: increasing clinical success, expanding waiting lists. *Cleve Clin J Med*. 2002;69(6):501-4.
76. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Cibrik DM, Punch JD, Leichtman AB, et al. Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation*. 2000 Oct 15;70(7):1098-1100.
77. Abbas AK, Lichtman AHH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology(4th edition). Philadelphia: W.B.Saunders. 2000. Transplantation Immunology; 363-383.
78. Azuma H, Tilney NL. Chronic graft rejection. *Curr Opin Immunol*. 1994;6(5):770-776.
79. Shirwan H. Chronic allograft rejection. Do the Th2 cells preferentially induced by indirect alloantigen recognition play a dominant role? *Transplantation*. 1999;68(6):715-726.
80. Brenman DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant*. 2005;5:582-594.
81. Thomas A, Dropulic LK, Rahman MH, Geetha D. Ureteral stents:a novel risk factor for polyomavirus nephropathy. *Transplantation*. 2007;84:433-436.
82. Dharnidharka VR, Araya CE, Wadsworth CS, McKinney MC, Howard RJ. Assessing the value of ureteral stent placement in pediatric kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2008;85:986-991.
83. Kayler L, Zendejas I, Schain D, Magliocca J. Ureteral stent placement and BK viremia in kidney transplant recipients. *Transpl Infectious Disease*. 2013;15:202-207.
84. Hashim F, Rehman S, Gregg JA, Dharnidharka VR. Ureteral stent placement increases the risk factor of developing BK viremia after kidney transplantation. *J Transplant*. 2014;2014:459747.
85. Mukherjee D, Sharma S, Nair RK, Datt B, Arora D, Rao A. Urinary tract infection in renal transplant recipients at a tertiary care center in India. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(2):361-368.
86. Zomorodi A, Kakei F, Bagheri A, Zomorodi S, Mohammadrahimi M. Does early removal of Foley's catheter have any influence on infection of recipient post renal transplantation? Is it safe? A randomized clinical trial. *J Nephrothol*. 2018;7(3):122-126.

87. Laftavi MR, Chaudry Q, Kohli R, Feng L, Said M, Paolini K, Dayton M, Pankewyc O. The Role of Ureteral Stents for All Ureteroneocystostomies in Kidney Transplants. *Int J Organ Transplant Med*. 2011;2(2):66-74.
88. Yeo FE, Yuan CM, Swanson SJ, et al. The prevalence of BK polyomavirus infection in outpatient kidney transplant recipients followed in a single center. *Clinical Transplantation*. 2008;22(5):532–541.
89. Siparsky NF, Kushnir LF, Gallichio MH, Conti DJ. Ureteral stents: a risk factor for polyomavirus BK viremia in kidney transplant recipients undergoing protocol screening. *Transplant Proc*. 2011;43(7):2641-2644.
90. S.Liu, G.Luo, B.Sun et al. Early removal of double-J stents decreases urinary tract infections in living donor renal transplantation: A prospective randomized clinical trial. *Transplantation Proceedings*. 2017;49:297-302.
91. Streeter EH, Little DM, Cranston DW, Morris PJ. The urological complications of renal transplantation: a series of 1535 patients. *BJU Int*. 2002;90(7):627-634.
92. Sinangil A, Celik V, Barlas S, Akin EB, Ecder T. Should transplant ureter be stented routinely or not? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(23):3551-6.
93. Mongha R, Kumar A. Transplant ureter should be stented routinely. *Indian J Urol*. 2010; 26(3): 450–453.

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

AD : BAHAR

SOYAD : CANBAY TORUN

DOĞUM YERİ : SİVAS

DOĞUM TARİHİ : 29.08.1990

GÖREV YERİ : İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

YABANCI DİLİ : İNGİLİZCE, ALMANCA, İTALYANCA

MEDENİ DURUM : EVLİ, 1 ÇOCUK

E-POSTA : baharcnbay@gmail.com

TEL : 0(505) 389 0 489

TARİH

EĞİTİM

1993 - 1994 CRAWFORD PRIMARY SCHOOL - LONDRA - İNGİLTERE

1994 - 1996 ST. GEORGE PRIMARY SCHOOL - BRISTOL - İNGİLTERE

1996 - 1997 GAZİOSMANPAŞA İLKÖĞRETİM OKULU – SİVAS

1997 - 1998 SCUOLA PERTINI - TRIESTE - İTALYA

1998 - 1999 SOUTH CROYDON PRIMARY SCHOOL – LONDRA- İNGİLTERE

1999 - 2004 CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ VAKFI ÖZEL MAHİR – SEVİM ÖZDUMAN İLKÖĞRETİM OKULU – SİVAS

2004 - 2007 DR.BİNNAZ EGE- DR.RIDVAN EGE ANADOLU LİSESİ – ANKARA

2007 - 2013 İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ – İNGİLİZCE TIP BÖLÜMÜ

2013 - 2019 İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI