



T.C

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KADAVRADAN YAPILAN ACİL BÖBREK NAKİLLERİNDE
GREFT VE HASTA SAĞKALIMININ İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammet ERSOY

Antalya, 2021



T.C

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KADAVRADAN YAPILAN ACİL BÖBREK NAKİLLERİNDE
GREFT VE HASTA SAĞKALIMININ İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammet ERSOY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hüseyin KOÇAK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŐEKKÖR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda; tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİÖĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Bu çalışmayı yapma fırsatı veren, tezimin her aşamasında yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Hüseyin KOÇAK'a,

Uzmanlık eğitimi boyunca birlikte çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman sevgi ve destekleriyle yanımda olan eşime, anneme, babama ve ablama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	viii
Şekiller Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)	3
2.2. Böbrek Nakli	5
2.2.1. Tarihçesi	5
2.2.2. Alıcının Değerlendirilmesi	7
2.2.3. Donör Seçimi	8
2.2.4. İmmünolojik Değerlendirme	10
2.2.5. İmmüsupresif Tedavi	11
2.2.5.1. İndüksiyon Tedavisi	12
2.2.5.2. İdame Tedavisi	13
2.2.6. Böbrek Nakli Alıcısının Takibi	15
2.2.7. Posttransplant Erken Dönem Cerrahi Komplikasyonlar	15
2.2.8. Posttransplant Erken Dönem Medikal Komplikasyonlar	15
2.2.8.1. Hiperakut Rejeksiyon	15
2.2.8.2. Primer Nonfonksiyone Böbrek	16
2.2.8.3. Gecikmiş Greft Fonksiyonu (GGF)	16
2.2.8.4. Akut Greft Disfonksiyonu	16
2.2.8.5. Asid-Baz, Sıvı-Elektrolit Bozuklukları	16
2.2.8.6. Enfeksiyon	17
2.2.9. Akut Rejeksiyon	17
2.2.9.1. Akut Hücresel Rejeksiyon	18
2.2.9.2. Akut Hümorale Rejeksiyon	18
2.2.10. Kronik Rejeksiyon	18
2.2.11. Böbrek Naklinin Uzun Dönem Sonuçları	19
2.2.12. Nakil Sonrası Hasta ve Greft Sağkalımını Etkileyen Faktörler	20

3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Alıcının Demografik Verileri	23
3.2. Vericinin Demografik Verileri	24
3.3. Nakil Sonrası Süreç	24
3.4. Kadavra Bekleme Listesi	24
3.5. Tanımlar	24
3.6. Araştırmanın Etik Yönü	25
3.7. İstatistiksel Analiz Yöntemleri	25
4. BULGULAR	27
4.1. Hastaların Genel Tanımlayıcı ve Klinik Özellikleri	27
4.2. Ölüm Sansürsüz Greft Sağkalımını Etkileyen Faktörler	31
4.3. Ölüm Sansürlü Greft Sağkalımını Etkileyen Faktörler	38
4.4. Hasta Sağkalımını Etkileyen Faktörler	44
4.5. Kadavra bekleme listesi, kadavradan yapılan acil böbrek nakilleri ve kadavradan yapılan diğer böbrek nakillerinin hasta sağkalımı	50
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	57
7. ÖZET	59
8. ABSTRACT	61
9. KAYNAKLAR	63
10. EKLER	69

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AF	Atriyal Fibrilasyon
ANZDATA	Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry
ATG	Anti-Timositik Globulin
AZA	Azatioprin
BKV	BK virüs
CDC	Komplaman Bağımlı Sitotoksiste
CMV	Sitomegalovirüs
Csa	Siklosporin
DM	Diabetes Mellitus
DSA	Donör Spesifik Antikor
ERA-EDTA	European Renal Association - European Dialysis Transplant Association (Avrupa Böbrek Derneği – Avrupa Diyaliz ve Transplantasyon Derneği)
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System (Eurotransplant Böbrek Tahsis Sistemi)
EVL	Evorilumus
FCXM	Akım Sitometri Cross-Match
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGF	Gecikmiş Greft Fonksiyonu
GKD	Genişletilmiş Kriter Donör
HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HD	Hemodiyaliz
HIV	Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü)
HLA	Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)

HR	Hazard Ratio
HT	Hipertansiyon
INH	İzoniazid
İMPDH	İnozin Monofosfat Dehidrogenaz
İVİG	İntravenöz İmmünglobulin
İYE	İdrar Yolu Enfeksiyonu
KAD	Kronik Allogreft Disfonksiyonu
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KAN	Kronik Allogreft Nefropatisi
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes (Böbrek Hastalığı–Küresel Sonuçlarının İyileştirilmesi)
KDPI	Kidney Donor Profile Index (Böbrek Verici Profil İndeksi)
KDRI	Kidney Donor Risk Index (Böbrek Verici Risk İndeksi)
KGn	Kronik Glomerülonefrit
KS	Kortikosteroidler
KY	Kalp Yetmezliği
LCM	Lenfosit Cross Match
MHC	Major Doku Uyum Kompleksi
MMF	Mikofenolat Mofetil
Mnb	Milyon Nüfus Başına
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrom (Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu)
MPA	Mikofenolik Asit
MPS	Mikofenolat Sodyum
mTORi	Mammalian target of rapamycin inhibitörleri
PD	Periton Diyalizi

PRA	Panel Reaktif Antikor
RRT	Renal Replasman Tedavisi
RT	Renal Transplantasyon
SBDH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SRL	Sirolimus
SVO	Serebrovasküler Olay
T.C.	Türkiye Cumhuriyeti
TAC	Takrolimus
TND	Türk Nefroloji Derneği
UKM	Ulusan Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Merkezi
USRDS	Unites States Renal Data System (Amerika Renal Veri Sistemi)
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VUR	Vezikoüreteral Reflü

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Böbrek nakli mutlak ve rölatif kontrendikasyonları(16)	8
2.2. İmmünsüpresif ilaçların toksisite profili (17)	14
4.1. Alıcıların genel özellikleri	27
4.2. Kadavra vericilerin genel özellikleri	28
4.3. Alıcıların nakil sonrası özellikleri	29
4.4. Alıcıların greft kaybı dağılımı ve nedenlerine göre dağılımı	30
4.5. Hastaların son durumları ve ölüm nedenlerine göre dağılımı	30
4.6. Ölüm sansürsüz greft kaybına göre alıcıların genel özellikleri	31
4.7. Ölüm sansürsüz greft kaybına göre vericilerin özellikleri	32
4.8. Ölüm sansürsüz greft kaybına göre diğer faktörler	32
4.9. Ölüm sansürsüz greft kaybına göre alıcıların nakil sonrası özellikleri	33
4.10. Ölüm sansürsüz greft sağkalımı etkileyen nakil öncesi faktörlerin Cox regresyon analizi	36
4.11. Ölüm sansürsüz greft sağkalımı etkileyen nakil sonrası faktörlerin Cox regresyon analizi	37
4.12. Ölüm sansürlü greft kaybına göre alıcıların genel özellikleri	38
4.13. Ölüm sansürlü greft kaybına göre vericilerin özellikleri	39
4.14. Ölüm sansürlü greft kaybına göre alıcıların nakil sonrası özellikleri	40
4.15. Ölüm sansürlü greft sağkalımı etkileyen nakil öncesi faktörlerin Cox regresyon analizi	42
4.16. Ölüm sansürlü greft sağkalımı etkileyen nakil sonrası faktörlerin Cox regresyon analizi	43
4.17. Hasta sağkalımına göre alıcıların genel özellikleri	44
4.18. Hasta sağkalımına göre vericilerin özellikleri	45
4.19. Hasta sağkalımına göre alıcıların nakil sonrası özellikleri	46
4.20. Hasta sağkalımını etkileyen nakil öncesi faktörlerin tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile incelenmesi	48

Tablo	Sayfa
4.21. Hasta sağkalımını etkileyen nakil sonrası faktörlerin tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile incelenmesi	49
4.22. Kadavra bekleme listesindeki hastaların genel özellikleri	50



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. KBH'nın GFH ve albüminüriye göre sınıflandırılması	3
2.2. Türkiye'de RRT gerektiren SDBH prevelansı	4
2.3. Türkiye'de yapılan böbrek nakli sayılarının yıllara göre dağılımı	6
4.1. Hastaların ölüm sansürsüz greft sağkalım oranları	34
4.2. Alıcı yaş gruplarına göre ölüm sansürsüz greft sağkalım oranları	34
4.3. Nakil sonrası GGF varlığına göre ölüm sansürsüz greft sağkalım oranları	35
4.4. Hastaların ölüm sansürlü greft sağkalım oranları	40
4.5. Alıcı yaş gruplarına göre ölüm sansürlü greft sağkalım oranları	41
4.6. Nakil sonrası GGF varlığına göre ölüm sansürlü greft sağkalım oranları	42
4.7. Hastaların sağkalım oranları	46
4.8. Alıcı yaş gruplarına göre sağkalım oranları	47
4.9. Bekleme listesi, kadavra ve acil kadavra hastalarının sağkalım oranları	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH); sık görülen, farkındalığı ve erken tanısı düşük, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, sağlık sistemi üzerine büyük yük getiren ancak önlenebilen veya geciktirilebilen bir hastalıktır. Türkiye’de yetişkin popülasyondaki KBH oranı %15.7’dir (1). Bu özellikleriyle aslında KBH bir halk sağlığı sorunudur.

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ise renal fonksiyonların geri dönüşsüz kaybıdır. SDBH geliştiğinde hastaya hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) veya renal transplantasyon (RT) gibi renal replasman tedavilerinden (RRT) birisi uygulanmaktadır. Bu tedavi modalitelerinden en iyi tedavi şekli renal transplantasyon olarak kabul edilmektedir. HD ve PD aslında RT için bir köprüdür; ancak bazı hastalarda HD ve PD uygulanamamaktadır. Bu hasta grubunda acil böbrek nakli yapılması gündeme gelmektedir.

Renal transplantasyon kadavradan veya canlı donörden yapılabilir. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği ortak raporuna göre 2019 yılında ülkemizde kadavra vericiden nakil oranı % 20.6’dır(2). 2019’da yapılan kadavra vericili böbrek nakli hastalarında yıl sonu itibari ile mortalite oranı %9,9 saptanmış ve bu ölümlerin yaklaşık yarısının enfeksiyonlara bağlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca greft kaybının en sık sebebi; ölüm ve kronik rejeksiyon olarak raporlanmıştır (2).

Organ nakilleri ve kadavra kaynaklı organ dağılımı ülkelerin belirlediği yönetmeliklere göre yapılmaktadır. Zaman içerisinde herhangi bir diyaliz şansı olmayan hastalar için acil böbrek nakli gündeme gelmiş ve yönetmeliklerin düzenlenme ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Ülkelerin uyguladıkları yönetmeliklere göre acil böbrek nakli için çeşitli endikasyonlar belirlenmiş ancak dünya genelinde net bir fikir birliği bulunmamaktadır(3, 4).

Ülkemizde organ nakli 2008 yılında yürürlüğe giren Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi’ne göre yapılmaktadır(5). Kadavradan acil böbrek nakli; nakil merkezi tarafından Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi’ne uygun acil bildirimlerin, Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Merkezi’nce (UKM) kabul edilmesi ile yapılmaktadır. Herhangi bir diyaliz yöntemi ile tedavisi mümkün olmayan (damar yolu girişi olmayan, periton diyalizi uygulanamayan vb.) hastalar için nakil merkezleri acil bildirimlerini Acil

Hasta Bildirim Formu ile UKM'ye bildirir. Söz konusu talebin kabul edilmesi için UKM tarafından Diyaliz Bilim Kurulundan üç üyenin olurunun alınması gereklidir. UKM, gerektiğinde hastanın ve dosyanın, Bakanlığın belirleyeceği bir nefrolog ve/veya kalp-damar cerrahisi uzmanı tarafından yerinde görülmesini sağlar. Olumlu görüş alındıktan sonra böbrek, acil bildirim yapılan hastaya (birden fazla acil hasta varsa puan sırasına göre) yönlendirilir(5) .

Çalışmamızla, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2008 ve Aralık 2020 tarihleri arasında kadavradan acil böbrek nakli yapılan hastalara ait verilerin retrospektif olarak değerlendirilerek greft ve hasta sağkalımının incelenmesi amaçlanmaktadır. İkincil hedef olarak sonuçlarımızın; merkezimizde yapılan kadavra böbrek nakillerinin ve merkezimiz kadavra bekleme listesinde bekleyen hastalarının sağkalımı ile karşılaştırılması planlanmaktadır.

Organ nakli merkezinde takipli hastaların nakil tarihi, alıcı yaşı, alıcı cinsiyeti, primer böbrek hastalığı, nakil öncesi uygulanan renal replasman tedavi türü ve süresi, verici yaşı ve cinsiyeti, komorbid hastalıkları, HLA doku uyumu, lenfosit cross-match testi, PRA düzeyi, alıcı ve vericinin kan grubu, nakil sonrası aldığı immünsupresif indüksiyon ve idame tedavisi, yaşanan erken dönem cerrahi ve medikal komplikasyonlar, infeksiyonlar, gecikmiş greft fonksiyonu, CMV ve BK viremi, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık varlığı, akut rejeksiyon, greft kaybı, ölüm varsa tarihi ve nedeni verilerinin toplanması ve değerlendirilmesi planlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Erken saptandığında önlenabilir veya ilerlemesi geciktirilebilir; ancak farkındalığının ve erken tanısının düşük olması bunu zorlaştırmaktadır. Çeşitli çalışmalarda hastalığının farkındalığının %10'un altında olduğu gösterilmiştir (6). Türkiye'de ise bu oran %2'nin altındadır (1).

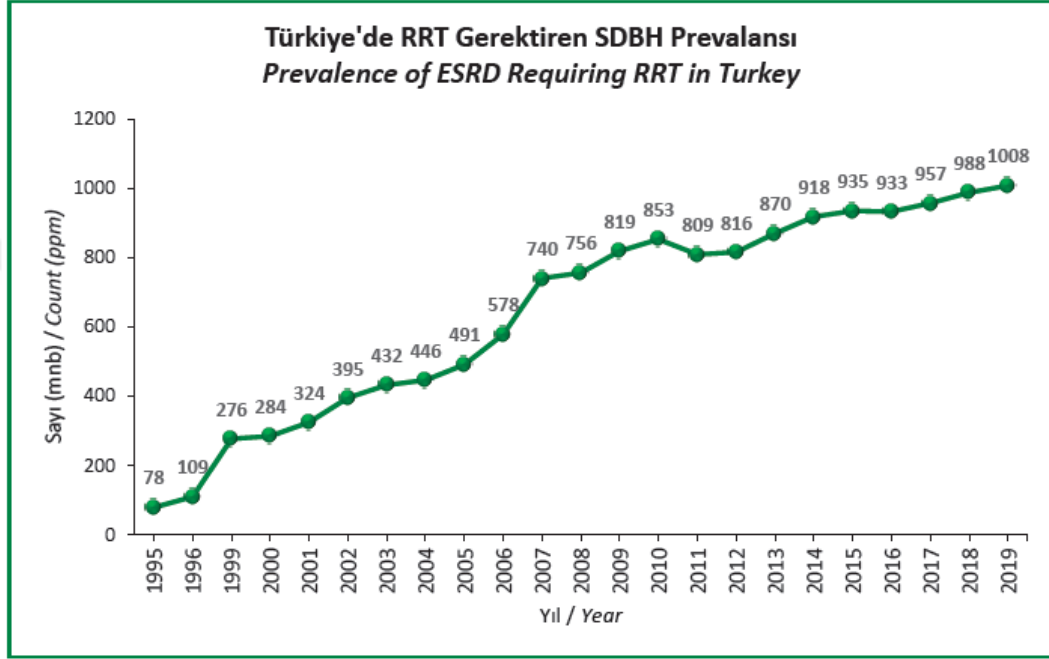
Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) böbreğin, üç ay ve daha uzun süredir olan yapısal ve fonksiyonel anormallikleridir. Böbrek hasarı ve glomerüler filtrasyon hızının (GFH) düzeyine göre beş evrede tanımlanmaktadır.

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ise GFH'nın 15 ml/dk altına indiği evredir. KDIGO çalışmasında KBH prognozu ve takibinde, GFH ve albüminüri düzeylerinin beraber değerlendirilmesi önerilmektedir (7). (Şekil 2.1.)

				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 2.1. KBH'nın GFH ve albüminüriye göre sınıflandırılması(7)

KBH nedenleri genel olarak; diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), glomerüler hastalıklar, polikistik böbrek hastalığı, amiloidoz, tübülointerstisyel nefrit, obstrüktif nefropati, renovasküler hastalıklar olarak karşımıza çıkmakta. SDBH'nın en sık nedenleri; diabetes mellitus (DM) hipertansiyon (HT) ve kronik glomerülonefritler (KGN) olarak görülmektedir (2).



Şekil 2.2. Türkiye’de RRT gerektiren SDBH prevelansı (2)

SDBH gelişen hastalarda üreminin kontrolü için Renal Replasman Tedavileri gündeme gelmektedir.

Renal Replasman Tedavileri

- ✓ Hemodiyaliz
- ✓ Periton Diyalizi
- ✓ Böbrek Nakli

T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği ortak raporuna göre 2019 yılı sonu itibarıyla HD/PD programında veya fonksiyonel greftle izlenmekte olan hasta sayısı 83.783 olarak açıklanmıştır. Bu hastaların %77,1’i diyaliz programında iken %22,8’i fonksiyonel greftle takip edilmektedir (2).

KBH’da erken evrelerden itibaren, başlıca kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak mortalite ve morbidite artmaktadır (8). Hasta yaşı ilerledikçe bu artış daha da belirginleşmektedir.

SDBH gelişen hastalarda mortalite oranlarının genel popülasyondaki mortaliteden 20-30 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Diyalize başlanan hastaların yaklaşık yarısı 5 yıl içinde kaybedilmektedir. Böbrek nakli yaşam süresini anlamlı şekilde uzatmaktadır (9). Böbrek nakli yapılan hastalarda yaşam beklentisi diyaliz hastalarından yaklaşık 3 kat daha fazladır (10).

2.2. Böbrek Nakli

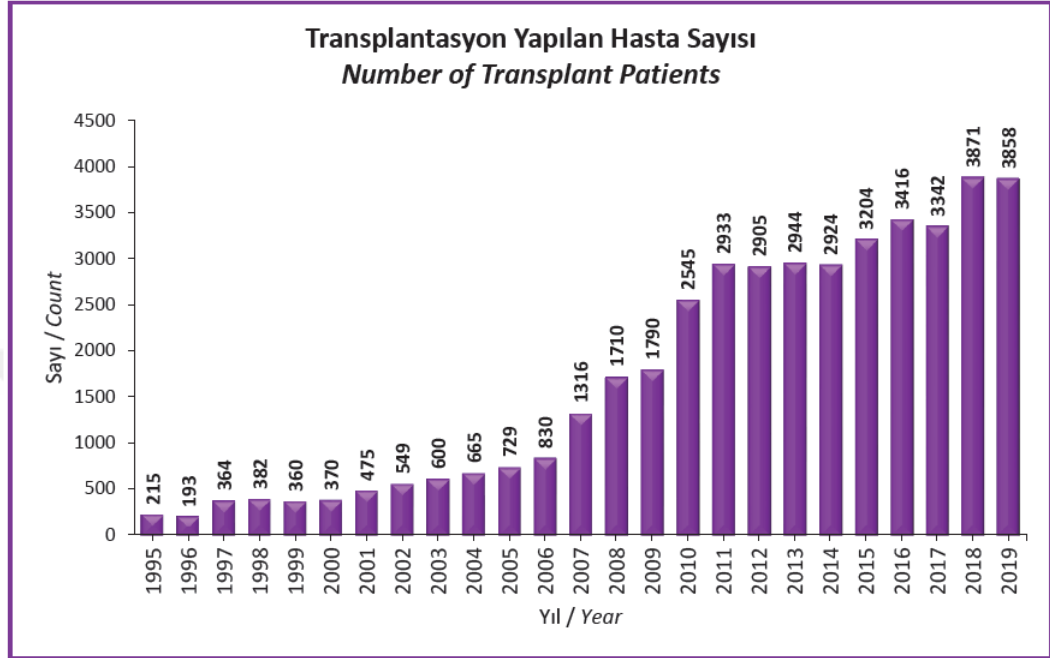
2.2.1. Tarihçesi

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliğinde en seçkin tedavidir. Diyaliz tedavileri ile böbreğin sadece ekskresyon fonksiyonu yerine getirilirken, böbrek nakli ile böbreğin tüm fonksiyonları yerine konabilmektedir. Yüksek yaşam kalitesi, düşük mortalite ve morbidite oranları ve daha ekonomik olmasıyla böbrek nakli, renal replasman tedavileri arasında öne çıkmaktadır. Ancak tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de organ teminindeki güçlükler nedeniyle istenilen düzeyde yapılamamaktadır.

Dünyada ilk başarılı böbrek nakli 1954 yılında Joseph Murray tarafından tek yumurta ikizleri arasında gerçekleştirilmiştir(11). O yıllarda immünsüpresif olarak tüm vücut ışınlaması ve steroidler kullanılmaktaydı. Daha sonraki yıllarda transplantasyon immünolojisi ve immünsüpresif tedavilerde yaşanan gelişmelerle başarı oranları artmıştır.

1960’lı yıllarda 6-merkaptopürin ve azatiyopirin kullanıma girmiştir (12). 1962’de alıcı-verici seçiminde İnsan Lökosit Antijeni (HLA) uygulanmaya başlanmış. 1966’da hiperakut rejeksiyonun önüne geçilmesi amacıyla direkt cross-match yöntemi uygulanmaya başlamış. 1983’te siklosporin tedavide yerine almış ve 1980’li yıllarda en etkili tedavi olmuştur. 1980’li yılların sonunda takrolimus kullanılmaya başlanmış(13). Sonraki yıllarda Mikofenolik asid ve Sirolimus immünsüpresif olarak kullanıma girmiş ve beş yıllık greft sağkalım oranları %90’ı aşmıştır (14).

Ülkemizde Mehmet Haberal 1975 yılında canlıdan, 1978 yılında ise kadavradan ilk başarılı böbrek nakillerini gerçekleştirmiştir. Üniversitemizde ilk böbrek nakli 14 Nisan 1982 tarihinde Tuncer Karpuzoğlu tarafından yapılmıştır.



Şekil 2.3. Türkiye’de yapılan böbrek nakli sayılarının yıllara göre dağılımı (2)

Türkiye’de 2019 yılı sonu itibariyle 19’u sağlık bakanlığına ait, 39’u üniversite hastanesi, 18’i özel kuruluş olmak üzere toplam 79 merkezde böbrek nakli yapılabilir (2). Böbrek naklinde ilk iki yıl diyalize eş değer bir maliyet vardır. Ancak ikinci yıldan itibaren maliyet yaklaşık yarıya düşmektedir(15).

Böbrek naklinde canlı ve kadavra vericilerden sağlanan böbrekler kullanılabilir. 2019 yılında ülkemizde 3842 böbrek nakli gerçekleşmiştir. Bu nakillerin %20.6 kadavra vericili, %79.3 canlı vericilidir (2). Yıllar içinde küçük değişiklikler olsa da, ülkemizde canlı vericili nakiller hep yüksek oranda seyretmektedir. Avrupa ve ABD’de ise bu oran tam tersidir.

Böbrek naklinde transplantasyonun başarısını belirleyen en önemli faktörlerden biri, alıcı ve vericinin doğru değerlendirilmesidir.

2.2.2. Alıcının Değerlendirilmesi

Öncelikle alıcı adayının ayrıntılı anamnezi alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır. Kan grubu, hepatit serolojisi gibi basit tetkiklerden immünolojik testlere kadar birçok tetkik yapılmalıdır. Ayrıca hastanın ek komorbiditeleri açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sensitizasyon açısından kan ürünü transfüzyonu, organ nakli ya da gebelik durumu gibi bilgiler sorgulanmalıdır.

Primer böbrek hastalığının ne olduğunun bilinmesi nakil sonrası gelişebilecek nüksü öngörme açısından değerlidir.

Bu grup hastada kardiyovasküler sorunlar sıklıkla görülmektedir. Detaylı bir fizik muayene sonrası elektrokardiyografi, ekokardiyografi, efor testi gibi tetkiklere değerlendirilmeli, gereken hastalarda koroner anjiyografi yapılmalıdır.

İntraoperatif komplikasyonlar ve cerrahi yaklaşım açısından hastanın daha önce geçirilmiş cerrahi öyküsü sorgulanmalıdır. Detaylı ürolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Olası bir malignite durumu açısından yaşa ve cinsiyete uygun tarama yapılmalıdır. Aktif malignite durumu nakil için kontrendike olsa da, remisyonda kanser hastaları belirli sürelerden sonra alıcı adayı haline gelebilir. Melanom harici deri kanserleri, mesane veya serviksin insitukarsinomları tedavi edildikten sonra beklemeden nakil olabilirler. Ancak diğer kanser türlerinde belli süre remisyon sonrasında alıcı adayı olabilirler. Renal hücreli karsinom (>5 cm), mesane ve prostat kanserinde bu süre 2 yıl; meme, kolorektal, invaziv serviks kanserleri ve lenfomada 5 yıldır.

Böbrek naklinden sonra canlı virüs aşıları kontrendikedir. Suçiçeği, kızamık, kızamıkçık, kabakulak gibi hastalıkları karşı aşılama yapılacaksa nakil öncesi yapılmalıdır. Latent tüberküloz enfeksiyonu için değerlendirilmeli, gerekirse izoniazid (INH) profilaksisi verilmelidir.

Tüm yapılan değerlendirmelerdeki amaç perioperatif ve postoperatif hasta ve greft sağkalımı açısından risk oluşturabilecek durumları belirlemektir (16, 17).

Tablo 2.1. Böbrek nakli mutlak ve rölatif kontrendikasyonları(16)

<i>Mutlak kontrendikasyonlar</i>	<i>Rölatif kontrendikasyonlar</i>
• Aktif enfeksiyon • Aktif malignite • T hücre cross-match pozitifliği • Alkol-madde kötüye kullanımı • Kontrolsüz psikiyatrik hastalık • Akut (geriye döndürülebilir) böbrek yetmezliği • Tedaviye uyumsuzluk • Yaşam beklentisinin kısa olması	• Yaş>60 • HBV, HCV, HIV pozitifliği • Eski malignite öyküsü • Morbid obezite

2.2.3. Donör Seçimi

Donörler kadavra veya canlı verici kaynaklı olabilir. Ülkemizde yeterli kadavra böbrek bağıışı olmadığı için canlı vericiden nakillerin oranı yaklaşık 4 kat daha fazladır (2).

➤ Canlı verici mutlak kontreendikasyonları (17, 18)

- 18 yaşından küçük olmak
- Karar verme yetisini etkileyebilecek ve tedavi edilmemiş her türlü psikiyatrik rahatsızlık
- İki farklı antihipertansifle kan basıncı kontrol altına alınamaması
- Hedef organ hasarı olan hipertansif adaylar
- DM tanısı
- HIV pozitifliği
- Aktif enfeksiyon ve malignite durumu
- Donör zorlamasına ilişkin yüksek şüphe

➤ Kadavra verici kontreendikasyonları(19)

- Aktif sepsis durumu
- Akut hepatit-HIV enfeksiyonu
- Malignite öyküsü olanlar
- 24 saatlik idrarda 500 mg/gün'ün üzerinde protein atılımının olması

Canlı donörlerin, böbrek nakli sonrası mortalite ve morbiditeye neden olabilecek tıbbi sorunu olmamalıdır.

Mevcut transplantasyon sayıları, ihtiyacı karşılamaya yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle kadavradan nakillerde marjinal donörlerden alınan böbrekler de kullanılabilir. Bu donörler, genişletilmiş kriter donör (GKD) olarak adlandırılmaktadır.

Genişletilmiş donör kriterleri (20, 21);

- Verici yaşının ≥ 60 olması veya
- Verici yaşı ≥ 55 olup aşağıdakilerden en az ikisinin eşlik etmesi
 - HT
 - SVO'ya bağlı beyin ölümü
 - Serum kreatinin >1.5 mg/dl

Marjinal donöre ait organların değerlendirilmesinde yaygın olarak KDPI (Kidney Donor Profile Index) kullanılmaktadır (22). KDPI; KDRI (Kidney Donor Risk Index)'den türetilmiştir. Bu indekse göre 0 ile 100 arasında skor verilerek, kadavra organın olası greft kaybı riski kantite edilmektedir. Düşük KDPI skoru, daha yüksek allograft sağkalımı ile ilişkilidir.

KDPI; donörün yaş, boy, kilo, etnisite, öyküde hipertansiyon ve diyabet varlığı, ölüm nedeni, serum kreatinin, hepatit C serolojisi ve organ alımının kardiyak arrest sonrası olması kriterlerine göre hesaplanır (23).

2.2.4. İmmünolojik Değerlendirme

Alıcı ve verici arasında doku uyumu ne kadar fazla olursa erken dönemde akut rejeksiyon, geç dönemde kronik allograft hasarı da o kadar az olur ve greft yaşam süresi o kadar uzun olur (24). Doku uyumu olmayan nakiller de yapılabilir ancak bu tür nakillerde immünsüpresyon ihtiyacı daha fazla olmaktadır.

➤ Transplantasyon immünolojisindeki parametreler(17, 25, 26)

- a. Kan Grubu Antijenleri
- b. Doku Grubu Antijenleri
- c. Panel Reaktif Antikor
- d. Donör Spesifik Antikor
- e. Cross-match testleri

a) Kan Grubu Antijenleri

ABO kan grubu antijenleri damar endotel hücrelerinde de eksprese olurlar. Organ nakillerinde alıcı-verici arasındaki ABO uyumu kan transfüzyonlarındaki kadar önemlidir. ABO uyumsuz nakiller bazı transplantasyon merkezlerince plazmaferez ve çeşitli immünsüpresyon tedavileri ile sınırlı sayıda yapılsa da henüz rutin uygulamaya girmemiştir. Rh faktörünün uyumu ise organ naklinde aranmaz.

b) Doku Grubu Antijenleri

Major Doku Uyumu Kompleksi (MHC) olarak adlandırılan transplant antijenlerine ait genler, insanlarda 6. Kromozomun kısa kolunda lokalizedir. MHC molekülleri, organizmanın kendine ait olmayan peptidleri tanıması ve bunlara cevap oluşturması için T hücrelerine sunulmasında rol oynarlar. İnsanda, MHC molekülleri, İnsan Lökosit Antijeni (HLA) olarak adlandırılmıştır. HLA-A, HLA-B, HLA-DR loküsünde toplam 6 antijen değerlendirmeye alınmaktadır. HLA-DR uyumu daha önemlidir.

Nakil başarısı açısından kan grubu uyumu, doku tipi uyumundan çok daha önemlidir.

c) Panel Reaktif Antikor (PRA)

Popülasyonda yaygın olarak bulunan HLA alellerine karşı üretilen antikorlardır. Anti-HLA antikorlar oluşması sensitizasyon (duyarlılaşma) olarak adlandırılır. Oluşum nedenleri arasında; gebelik, kan transplantasyonları ve geçirilmiş nakiller sayılabilir. Sonucu yüzde olarak verilir. %80'in üzerine olması yüksek sensitizasyon olarak tanımlanır.

d) Donör Spesifik Antikorlar (DSA)

Alıcının serumunda vericinin antijenlerine karşı oluşmuş anti-HLA antikorlarını gösterir. Nakil öncesinde daha önceden oluşmuş DSA'nın saptanması, antikor aracılı hiperakut rejeksiyonu öngörmek için gereklidir.

e) Cross-match testleri

Cross-match testleri DSA belirlemek için kullanılan en temel immünolojik testtir. Vericinin lenfositleriyle alıcının serumu arasında bir reaksiyon gelişip gelişmediğini gözlemleyen ve nakil başarısını arttıran en önemli parametredir. Cross-match testleri, kompleman bağımlı sitotoksite (CDC), akım sitometri cross-match (FCXM) olarak iki farklı yöntemle yapılmaktadır. Merkezimizde iki yöntem de rutin kullanılmaktadır. Pozitiflik durumuna göre plazmaferez, intravenöz immünglobulin (İVİG), splenektomi, rituksimab gibi seçeneklerle desensitizasyon denir (27).

2.2.5. İmmüsupresif Tedavi

➤ Böbrek naklinde kullanılan immüsupresif ilaçlar(17, 28)

- Kortikosteroidler
- Kalsinörin inhibitörleri
- Antiproliferatif ajanlar
- Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri
- Poliklonal antikorlar

Böbrek nakli sonrasında hastalarda greft kaybını önleme için immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır. Greftte karşı oluşan immün yanıtta ön planda dentritik hücreler ve T hücreleri görev almaktadır (29). İmmünsüpresyon ise lenfosit sayısının azaltılması, lenfosit aktivasyon veya yanıt yollarında inhibisyonla sağlanmaktadır (30). İmmünsüpresif tedavi; nakil sırasında verilen **indüksiyon tedavisi** ve daha sonra ömür boyu devam eden **idame tedavi** olarak ikiye ayrılır.

2.2.5.1. İndüksiyon Tedavisi

Nakil sonrası gelişebilecek akut rejeksiyonu önlemek amacıyla verilen tedavidir. Genellikle nakil sonrası ilk günlerde verilir. İndüksiyon amacıyla kullanılan antikorlar elde ediliş şekline göre monoklonal veya poliklonal olarak sınıflandırılır. Ayrıca lenfosit sayısını azaltan veya azaltmayan şeklinde de gruplandırılabilir. Nakil öncesi dönemde PRA pozitifliği varsa, yüksek immünolojik riske sahipse, lenfosit azaltan ajanlar tercih edilir (28, 31).

- Lenfosit azaltan ilaçlar
 - Anti-timositik Globulin (ATG)
 - Alemtuzumab
 - Muromonab-CD3 (OKT3)
- Lenfosit azaltmayan ilaçlar
 - IL-2 reseptör antagonistleri (basiliksımab, daklizumab)

Ülkemizde ve merkezimizde genellikle ATG ve Basiliksımab kullanılmaktadır.

ATG; at ya da tavşan kaynaklı olan poliklonal bir antikordur. T lenfositlerin yüzeyine yapışarak dolaşımdan temizlenmesini sağlayarak etki gösterir. Anafilaksi riski nedeniyle öncesinde premedikasyon uygulanmalıdır. Doz ve süre bağımlı olarak kemik iliği süpresyonu, enfeksiyon ve malignite riskinde artış görülebilir (17).

Basiliksımab; anti-CD25 monoklonal antikorudur. T lenfositlerdeki IL-2 reseptörüne bağlanarak proliferasyonu engeller. Kemik iliği süpresyonu yapmamaktadır (17).

2.2.5.2. İdame Tedavisi

Tek yumurta ikizler hariç tüm böbrek nakli hastaları rejeksiyonu önlemek amaçlı idame immünsüpresif tedavi almalıdır. En sık steroid, antiproliferatif ajan ve kalsinörin inhibitörü içeren kombinasyon kullanılmaktadır (28). Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri, antiproliferatiflerin veya kalsinörin inhibitörlerinin yerine kullanılabilir. Uzun dönemde kalsinörin inhibitörü toksisitesinden korunmak için belatacept isimli kostimülasyon blokeri monoklonal antikor kullanılabilir (17).

a) **Korikosteroidler (KS);** prednizolon, metilprednizolon

Yeni ilaç seçeneklerine rağmen indüksiyon, idame ve rejeksiyonda önemli yer tutmaktadır. Majör etkisi monosit ve makrofajlardan IL-1 ve IL-6 salınmasını inhibe etmektir. İdame tedavide düşük dozlarda sürekli kullanılır. Osteoporoz, diyabet gibi yan etkileri vardır (32).

b) **Antiproliferatif Ajalar;** Mikofenolik asit (MPA) ve Azatioprin (AZA)

MPA; de nova pürin sentezinde hız kısıtlayıcı ajan enzim olan inozin monofosfat dehidrogenazın (İMPDH) inhibitörüdür. Mikofenolat Mofetil (MMF) MPA'nın ester formu; Mikofenolat Sodyum (MPS) ise enterik kaplı formudur.

AZA; İMPDH enzimini baskılar. Doz bağımlı olarak kemik iliği ve karaciğer toksisitesi yapabilmektedir. Ksantin oksidaz enzimi ile metabolize olduğundan allopürinol ile kullanılacaksa çok dikkatli olunmalıdır. Günümüzde gebelik gibi nadir durumlar dışında MPA tercih edilmektedir (33).

c) **Kalsinörin İnhibitörleri;** Siklosporin (CsA), Takrolimus (FK506, TAC)

T hücre proliferasyonu üzerine etkilidirler. Özellikle IL-2 transkripsiyonunu inhibe ederek işlev gösterirler. Nefrotoksisite nedenli kan düzeyleri belli aralıklarla kontrol edilmelidir. Tüylenme artışı ve diş eti hiperplazisi CsA ile daha çok görülürken, nakil sonrası diyabet gelişimi TAC ile daha sıktır (32).

d) mTOR inhibitörleri; Sirolimus (SRL), Everolimus (EVL)

IL-2 ve diğer sitokinlere yanıtı önleyerek T hücre büyüme faktörü sinyal yolağını inhibe eder. Cilt ve oral ülserler, kemik iliği süpresyonu gibi yan etkileri vardır. EVL daha iyi biyoyararlanıma sahiptir (32).

e) Belatecept; antijen sunan hücrelerdeki CD80, CD86 kostimülasyon molüküllerine bağlanarak T hücre anerji veya apoptozisine neden olur (32).

ELITE-Symphony çalışması ile hasta sağ kalımı açısından en uygun tedavi rejimi olarak düşük doz TAC, MMF, ve KS bildirilmiştir (34). Ancak tüm tedavi seçenekleri, farklı hasta grupları için farklı avantaj ve dezavantaja sahiptir. Bu nedenle yan etkiler göz önünde bulundurularak hasta özelinde tedavi protokolü belirlenmelidir.

Tablo 2.2. İmmünsüpresif ilaçların toksisite profili (17)

	KS	CsA	TAC	mTOR-i	MMF	AZA
Diyabet	+	+	++	+		
Dislipidemi	+	+		++		
Hipertansiyon	++	++	+			
Osteopeni	++	+	+			
Miyelosüpresyon				+	+	+
Gecikmiş yara iyileşmesi				+		
Diyare, bulantı			+		++	
Proteinüri				++		
Azalmış GFH	+	+				
Malignite	+	+			++	+++

2.2.6. Böbrek Nakli Alıcısının Takibi

İntraoperatif komplikasyonlar açısından hiperpotasemi ve asidoz açısından değerlendirilmeli, gerekirse preoperatif 48 saat içinde hemodiyaliz açısından değerlendirilmelidir. Nakil sonrası, postoperatif erken dönemde greft fonksiyonu stabil oluncaya kadar idrar çıkışı, sıvı elektrolit dengesi, kreatinin ve immünsüpresif ilaç düzeyi yakın takip edilmelidir. Kadavra vericili nakillerde uzamış iskemi süresi nedeniyle erken postoperatif dönemde oligüri ve gecikmiş greft fonksiyonu görülebilir (17). Hasta stabil olduktan sonrası için önerilen kontrol aralıkları ilk ay haftalık, 2. ve 3. aylarda iki haftada bir, 4-6. ay arasında ayda bir, 7-12. aylar arasında iki ayda bir olmalıdır (28).

2.2.7. Posttransplant Erken Dönem Cerrahi Komplikasyonlar

Günümüzde cerrahi tekniklerde yaşanan gelişmelerle komplikasyon oranları düşüktür. Hematom, renal arter ve ven trombozu, renal arter stenoza, üreter darlığı, idrar kaçağı ve lenfosit en önemli erken dönem cerrahi komplikasyonlar arasındadır (35, 36)

2.2.8. Posttransplant Erken Dönem Medikal Komplikasyonlar

Hiperakut rejeksiyon, primer nonfonksiyone böbrek, gecikmiş greft fonksiyonu, akut greft disfonksiyonu, asid-baz ve sıvı-elektrolit bozuklukları, enfeksiyonlar ve glomerüler hastalık nüksüdür (28, 37)

2.2.8.1. Hiperakut Rejeksiyon

Böbrek naklini izleyen dakikalar içinde gözlenen rejeksiyon türüdür. Böbreğin perfüzyonu sağlanır sağlanmaz iskemi ve nekroz gözlenir. Nedeni; alıcıda daha önceden, vericinin antijenlerine karşı gelişmiş antikorların bulunmasıdır. Anti-HLA antikorları, kan grubu antikorları rol oynamaktadır. Tedavi edilemez, önlenemez. Günümüzde alıcı değerlendirme sürecinde yapılan immünolojik değerlendirmeler sayesinde çok nadir gözlenmektedir. Greft nefrektomi yapılması gereklidir. (14)

2.2.8.2. Primer Nonfonksiyone Böbrek

Nakil sonrası böbreğin hiç çalışmamasıdır. Nadirdir. Patolojisinde rejeksiyon bulgularının olmaması ve geri dönüşsüz hasar görülmesi ile tanı koyulur.

2.2.8.3. Gecikmiş Greft Fonksiyonu (GGF)

Literatürde çok sayıda tanımlaması olmasına rağmen, nakilden sonraki ilk hafta diyaliz ihtiyacı olarak değerlendirilmektedir. İskemi reperfüzyon hasarı, marjinal böbrek kullanımı nedenler arasında sayılabilir. Patolojisinde durumu açıklayacak bulgu olmaması tanıyı netleştirir (38). Soğuk iskemi süresi uzun olan kadavra kaynaklı nakillerde böbreğin fonksiyon kazanması 1 aya kadar uzayabilir. Ancak 1-2 hafta içinde böbrekte hiçbir fonksiyon belirtisi yoksa biyopsi yaparak tanıyı ve tedaviyi netleştirmek gereklidir (37). GGF oranı; 2019 yılında Türkiye’de yapılan kadavra kaynaklı nakillerde %10.4, canlı verici kaynaklılarda %3 görülmüştür (2).

2.2.8.4. Akut Greft Disfonksiyonu

Hastanın serum kreatininde 0,3 mg/dl veya bazal serum kreatinin seviyesinde %20-50 artış olması olarak değerlendirilebilir. Nedene yönelik araştırma yapılmalıdır. Hipovolemi, hipotansiyon, sepsis gibi preranal, idrar yolunda tıkanıklık, bası gibi postrenal, akut rejeksiyon, tübülo interstisyel nefrit, glomerüler hastalık nüksü gibi renal nedenler açısından detaylı fizik muayene yapılmalı, tetkik edilmelidir. Tedavi nedene göre şekillenmektedir.

2.2.8.5. Asid-Baz, Sıvı-Elektrolit Bozuklukları

Nakil sonrası her türlü sıvı elektrolit bozukluğu görülse de en sık hiponatremi, hipopotasemi, hiperpotasemi, hipofosfatemi ve hiperkalsemi ile karşılaşmaktayız (37).

Hiponatremi sıklıkla hipervolemiyle, hipopotasemi diürez amaçlı verilen loop diüretikleriyle, hiperpotasemi idrar çıkarmama ya da trimetoprim ve kalsinörin inhibitörlerinin kullanımıyla, hiperkalsemi ise diyaliz döneminde hastalarda gelişen tersiyer hiperparatiroidiyle ilişkilidir.

2.2.8.6. Enfeksiyon

Nakil sonrası ilk ay içinde ortaya çıkan enfeksiyon genellikle yara yeri, sonda veya katater enfeksiyonu olmaktadır. Nakil sonrası immünsüpresif kullanımı olsa da fırsatçı enfeksiyonlar ilk aydan sonra beklenmektedir. Ayrıca preoperatif dönemde olan sessiz enfeksiyonun immünsüpresif ile aktive olması ya da donör böbrekle bulaş nedeni olabilir.

Nakilden sonraki 1-6. ay arasında; başta CMV olmak üzere Herpes, Hepatit, HIV gibi viral enfeksiyonlar, Aspergillus ve Pnomocystis gibi fırsatçı enfeksiyonlar, ayrıca toplumsal veya nazokomiyal enfeksiyonlar görülmektedir. Ama bunlar arasında fırsatçı enfeksiyonlar ilk akla gelmesi gerektirir.

Ülkemizde uzamış veya nedeni bilinmeyen ateşte tüberküloz da akla gelmelidir. Ayrıca nakil sonrası ilk aylar yaklaşık olarak ayda bir, 3. aydan sonra üç ayda bir BK virüs DNA'sının serum ve idrarda taranması önerilmektedir.

İlk 6 ay majör komplikasyon ve rejeksiyon görülmeyen hastada immünsüpresiflerin dozu azaltılmaya başlanır. 6. Aydan sonra toplum kökenli etkenler daha sık görülmeye başlar.

Posttransplant dönemde CMV için 3-6 ay valgansiklovir, Pnomocystis ve Nocardia için düşük doz kotrimoksazol, kandidiyazis için oral nistatin veya flukanazol profilaktik olarak önerilmektedir (28).

2.2.9. Akut Rejeksiyon

Transplantasyon immünolojisindeki ve immünsüpresif ilaçlardaki tüm gelişmelere rağmen allograft rejeksiyonu hala önemli bir sorundur. Yeterli ilaç seçeneğinin olmadığı dönemlerde daha yüksek oranlarda görülmekteyken günümüzde %15 altına kadar düşmüştür. Erken tanısı ve hızlı tedavisi böbrek fonksiyonlarında kalıcı hasara önlemek için çok önemlidir. Çoğunlukla tek bulgu idrar miktarında azalma ve serum kreatininde artıştır. Hastada diğer akut greft disfonksiyonuna neden olacak sebepler araştırılmalıdır.(Bkz. Bölüm 2.2.8.4) Diğer nedenler ekarte edildikten sonra kesin tanı için biyopsi sıklıkla gereklidir(28, 32).

Akut rejeksiyon,gelişimden sorumlu immünoljik mekanizmalara göre **hücre**sel ve **hü**moralel olarak iki grupta incelenebilir. %90 sıklıkta hücresel aracılı olarak gelişmektedir.

2.2.9.1. Akut Hücresel Rejeksiyon

T hücrelerinin greftteki MHC antijenleri ile karşılaşması sonucunda başlayan süreçte; T hücreleri ve onun tarafından üretilen inflamatuvar sitokinler, natural killer hücreler ve monositler grefte infiltre olmaya başlar. Sonuçta tübilit, vaskülit, intertisyel inflamasyon gözlenir. Sıklığı 6. aydan sonra giderek azalmaya başlar. 6. aydan sonra genellikle ilaç kullanımındaki düzensizlik veya başka bir nedenle immünsüpresif dozunun fazla azaltılmasıyla ilgilidir.

Tedavide ilk yaklaşım 3-5 günlük pulse steroiddir. Yanıt alınamadığı durumlarda ATG kullanılmaktadır (17, 28, 39).

Sonuç olarak rejeksiyon yetersiz immünsüpresyon sonucunda gelişmiştir. Bu nedenle idame tedavinin tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir (28).

2.2.9.2. Akut Hümmoral Rejeksiyon

Rejeksiyon mekanizmasında antikorların rol oynadığı rejeksiyon tipidir. SDBY hastaları kan transfüzyonu, gebelik veya önceki transplantasyon öyküsüyle sensitize olmaktadır. Bu hastalara nakil, desensitizasyon sonrası yapılsa da; bu grupta antikor aracılı rejeksiyonun fazla olduğu görülmüştür (40). Tüm nakillerde %5-10 arasında görülse de, desensitizasyon uygulanan DSA pozitif hastalarda bu oran %20-40 olarak görülmüştür (41, 42). Biyopside endotelial hücre şişmesi, glomerül ve peritübüllerde nötrofilik infiltrasyon görülmektedir.

Tedavide plazmaferez ile mevcut antikorların uzaklaştırılması, yüksek doz İVİG verilerek yeni antikor yapımının engellenmesi ve B lenfositlere karşı monoklonal antikorlar (anti CD-20, Rituximab) uygulanır (43). Dirençli olgularda antikor üreten plazma hücrelerine karşı Bortezomib veya kompleman inhibitörü Eculizumab kullanılır(44, 45).

2.2.10. Kronik Rejeksiyon

Kronik allograft disfonksiyonu (KAD) veya kronik allograft nefropatisi (KAN) olarak da adlandırılmaktadır. KAN aslında histopatolojik bir tanımlamadır ancak günümüzde kronik allograft rejeksiyonu anlamında da kullanılmaktadır. Postransplant 6-12. aydan sonra gelişen progresif kreatin yüksekliği, hipertansiyon, proteinüri ve patolojik olarak intertisyel fibrozis ve tübüler atrofiyle karakterize

ilerleyici greft disfonksiyonu olarak tanımlanabilir (46). Ancak altta yatan nedene göre progresyonu yavaşlatılabilen immün (rejeksiyon) ve nonimmün (yaş, hipertansiyon, infeksiyon, ateroskleroz, kalsinörin inhibitörü toksisitesi gibi) kaynaklı allograft hasarısıdır. İmmün aracılı gelişen KAN durumu klasik olarak kronik rejeksiyonu tanımlamaktadır (47). KAN etyolojisinde endojen greft yaşlanmasının da olduğu bildirilmiştir (48).

2.2.11. Böbrek Naklinin Uzun Dönem Sonuçları

Transplantasyon immünolojisinde gelişmeler ve oluşan tecrübe sonucunda, daha az toksik ve daha etkili immünsüpresiflerin kullanımıyla böbrek naklinin uzun dönem sonuçları giderek iyileşmektedir. Hasta ve greft sağkalım oranlarında yıllar içinde daha iyi sonuçlar gözlenmektedir. Ancak böbrek alıcılarının sağkalımı genel topluma göre hala daha düşüktür(49). Posttransplant dönemde kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyon en sık ölüm nedenleri olarak karışımıza çıkmaktadır(50). Günümüzde greft sağkalımı genel olarak kadavradan yapılan böbrek naklinde 15 yıl, canlıdan yapılan nakillerde ise 20 yıl üzerine beklenmektedir.

Amerika Renal Veri Sistemi (USRDS) 2020 raporlarına göre, 2000-2017 yılları arasında 1, 5 ve 10 yıllık greft ve hasta sağkalım oranlarında iyileşme görülmektedir. 2017 yılı verilerine göre kadavra kaynaklı nakillerde 1, 5 ve 10 yıllık greft sağkalım oranları sırasıyla %93.1, %76.6 ve %49.7 olarak görülürken; hasta sağkalım oranları %96.8, %86.5 ve %64.4 olarak görülmektedir(51).

Avrupa Böbrek Derneği – Avrupa Diyaliz ve Transplantasyon Derneği (ERA-EDTA) 2018 verilerine göre kadavra kaynaklı böbrek nakillerinde; 2009-2013 arasında 1, 2 ve 5 yıllık greft sağkalım oranları sırasıyla %90.7, %87.6 ve %77.5 olarak görülürken; hasta sağkalım oranları %96.1, %94 ve %86.6 olarak görülmüştür. 2012-2016 yılları arasında ise 1 ve 2 yıllık greft sağkalım oranları sırasıyla %91.2 ve %98; hasta sağkalım oranları %96.3 ve %94.1 olarak görülmüştür (52).

Kadavradan yapılan acil böbrek nakilleri ile ilgili vaka sayısı sınırlı olduğu için literatür verileri de sınırlıdır. Ülkemizde bu konuda yapılmış 47 vaka içeren tek çalışmada, 2010-2014 yılları arasında yapılan acil böbrek nakillerinde 1 ve 2 yıllık greft sağkalımı sırasıyla %87 ve %81; hasta sağkalımı ise %90 ve %83 olarak

görülmüştür(53). Cologne Üniversitesi'nde yapılan 10 vakalılık bir seride ise 1, 3 ve 5 yıllık hasta sağkalım oranları sırasıyla %90, %80 ve %60 olarak görülmüştür (54). Acil böbrek nakliyle ilgili en kapsamlı çalışma Eurotransplant Böbrek Tahsis Sistemi (Eurotransplant Kidney Allocation System-ETKAS) tarafından 2016 yılında yayınlanan 1996-2010 yılları arasında 61 merkezde yapılan 898 acil böbrek naklinin retrospektif incelendiği çalışmadır(4). Bu çalışmada da 1 yıllık sağkalım %92.3, 5 yıllık sağkalım %79.5 olarak bulunmuştur.

2.2.12. Nakil Sonrası Hasta ve Greft Sağkalımını Etkileyen Faktörler

Hasta ve greft sağkalımını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır.

Yaş: İleri yaştaki hastaların sağkalımı genç hastalara göre daha düşüktür(55). Verici yaşı yükseldikçe de hasta ve greft sağkalımı düşmektedir(56).

Böbrek hastalığı etyolojisi: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ve glomerülonefrit gibi primer olarak böbreği etkileyen hastalığı olanlar; hipertansiyon, diyabet gibi sistemik hastalığı olanlara göre daha uzun sağkalıma sahiptir. Ancak glomerülonefritlerin nakil böbrekte tekrarlayabilmesi greft sağkalımını olumsuz etkilemektedir (57-59).

Diyaliz süresi: Hiç diyalize girmeden yapılan nakile preemtif nakil denilmektedir. Preemtif nakil sonrası greft sağkalımı, diyaliz sonrası yapılan nakillere göre daha iyidir. Nakil öncesi diyaliz süresi arttıkça hasta ve greft sağkalımının kötü etkilendiğini gösteren yayınlar vardır(60, 61).

Komorbiditeler: Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik akciğer hastalıkları hasta sağkalımını olumsuz etkilemektedir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar böbrek nakli hastalarında önde gelen mortalite nedenlerindendir (50).

Sigara: Amerika'da yapılmış bir çalışmada sigara kullanan hastalarda greft kaybı riskinde %30 artış saptanmış ve bu artışın ön planda ölüm riskinde artışa bağlı olduğu bildirilmiş(62).

İrk: Afrika kökenli Amerikalılar, Amerikan beyazlar ile karşılaştırıldığında sağkalım sonuçları kötü ancak Asyalılar ile karşılaştırıldığında sağkalım sonuçları daha iyi olarak gözlenmiş (63).

Vücut Kitle İndeksi (VKİ): Çok yüksek ve çok düşük VKİ hasta ve greft sağkalımını olumsuz etkilemektedir(64). Obezite artmış ölüm riski ile ilişkilidir(65, 66).

Nakil Merkezi: Tecrübeli merkezlerdeki sonuçlar beklendiği gibi daha iyidir (63).

PRA veya HLA antikorları: Alıcıda daha önceden kan transfüzyonu, gebelik veya organ nakli gibi bir durum ile immünizasyon sonucu gelişen antikorlardır. 2015 yılında yapılan bir çalışmada yüksek düzeyde PRA pozitifliği olan hastalarda greft ve hasta sağkalımını kötü etkilediği görülmüştür(67). Ancak PRA düzeyinin greft sağkalımına etkisi olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır(68).

HLA uyumu: HLA uyumundaki azalma, azalmış greft ve hasta sağkalımı ile ilişkilidir (69).

Gen polimorfizmi: Bazı genetik polimorfizimlerin (caveolin-1, kemokin reseptörü 5, kompleman 3) allograft fibrozisi ve greft sağkalımı ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (70-73).

Verici tipi: Canlı donör kaynaklı yapılan nakillerde hasta ve greft sağkalımı daha iyidir(51, 52, 74).

Verici ölüm nedeni: Serebrovasküler olaya (SVO), uzun süreli anoksiye bağlı beyin ölümü olanlarda daha kötü greft sağkalımı görülmüştür(63, 75)

Soğuk iskemi süresi: Uzamış soğuk iskemi süresi daha fazla gecikmiş greft fonksiyonu ve daha kötü greft fonksiyonu; artmış hasta ve greft kaybı riski ile ilişkilidir(76, 77)

Donör kriterleri: Organ bekleme süresini azaltmak ve organ nakli sayısını arttırabilmek için standart kriterler dışında kalan donörlerden de organ alınabilmektedir. Bu donörler; genişletilmiş kriter donör (marjinal donör) olarak adlandırılmaktadır. Marjinal donörleri değerlendirmek için KDRI ve KDPI değerleri kullanılmaktadır. Düşük KDRI ve KDPI değerleri yüksek greft kalitesi ile ilişkilidir. (Bkz. Bölüm 2.2.3.)

Gecikmiş greft fonksiyonu: Kısaca nakil sonrası ilk hafta diyaliz ihtiyacının olmasıdır. Varlığı greft sağkalımı açısından olumsuz etkiye sahiptir. 518

hastayla yapılan bir çalışmada; greft sağkalımını ilk yıl içinde etkileyen en önemli faktör olarak bulunmuştur(78).

Nakil Sayısı: Birden fazla nakil yapılanlarda sağkalım sonuçları daha kötüdür(49).

Nakil sonrası CMV enfeksiyonu: Klinik olarak profilaksi uygulanmayan olgularda 3-12. haftada reaktivasyon görülür. Yalnızca viral replikasyonun olması enfeksiyon olarak adlandırılırken, semptomlarında eklenmesiyle CMV hastalığı adını alır. Reaktivasyon gelişenlerin %55'inde hastalık gelişir. CMV hastalığı tüm transplant alıcılarının %20-60'ında görülür ve mortalite, morbidite, greft kaybı ve akut rejeksiyonla ilişkili bulunmuştur (79, 80). Nakil sonrası uygulanan profilaksi ile enfeksiyon ve hastalık riski azaltılmaktadır (17, 81).

Nakil sonrası BK virüs (BKV) enfeksiyonu: Posttransplant ilk 2 yıl en sık görüldüğü süreçtir. BKV nakil hastalarının %1-10'undan nefropatiye sebep olmaktadır(82). Bu dönemde tarama yapmak önemlidir. Önerilen tarama ilk 6 ayda, ayda bir kez; sonrasında 9-12-18 ve 24. aylarda yapılmasıdır. Rutin tarama dışında her allogreft disfonksiyonunda da test edilmelidir. Spesifik tedavisi yoktur. İmmünsüpresyonun azaltılması ya da değişiklik yapılması denenebilir (17, 83).

Nakil sonrası idrar yolu enfeksiyonu (İYE): Nakil sonrasında en sık hospitalizasyon gerektiren enfeksiyöz sebeptir (84).

Alıcının takip ve tedavi uyumu: Tahmin edilebileceği gibi uyumu kötü olan hastaların sağkalım sonuçları da kötüdür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezinde Ocak 2008 ile Aralık 2020 tarihleri arasında, kadavradan acil böbrek nakli yapılan 33 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Kadavradan acil böbrek nakli; nakil merkezi tarafından Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi'ne uygun acil bildirimlerin, Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Merkezi'nce (UKM) kabul edilmesi ile yapılmaktadır (5). Herhangi bir diyaliz yöntemi ile tedavisi mümkün olmayan (damar yolu girişi olmayan, periton diyalizi uygulanamayan vb.) hastalar için nakil merkezleri acil bildirimlerini Acil Hasta Bildirim Formu ile UKM'ye bildirir. Söz konusu talebin kabul edilmesi için UKM tarafından Diyaliz Bilim Kurulundan üç üyenin olurunun alınması gereklidir. UKM, gerektiğinde hastanın ve dosyanın, Bakanlığın belirleyeceği bir nefrolog ve/veya kalp-damar cerrahisi uzmanı tarafından yerinde görülmesini sağlar. Olumlu görüş alındıktan sonra böbrek, acil bildirimi yapılan hastaya (birden fazla acil hasta varsa puan sırasına göre) yönlendirilir (5) .

5 hasta pediatrik grupta olduğu için, 2 hasta da kombine nakil yapıldığı için çalışmaya dahil edilmedi. Veriler nakil kartlarından, hastane veri tabanından ve hasta dosyalarından elde edildi. Veriler üzerinden hasta ve greft sağkalımı üzerine analizler yapıldı.

Aynı tarihler arasında Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Merkezi kadavra bekleme listesine dahil edilmiş; böbrek bekleme sürecindeyken hayatını kaybeden, kadavradan böbrek nakli olan ve hala böbrek beklemekte olan hastaların verileri incelendi. Bu verilerle kadavra bekleme listesindeki sağkalım oranı değerlendirildi.

3.1. Alıcının Demografik Verileri

Hastaların nakil tarihindeki yaş, cinsiyet, kan grubu, primer böbrek hastalığı, ek hastalıkları, nakil öncesi hemodiyaliz – periton diyalizi süreleri, PRA düzeyi ve HLA doku grubu verileri incelendi.

3.2. Vericinin Demografik Verileri

Vericiye ait yaş, boy, kilo, cinsiyet, hipertansiyon ve diyabet varlığı, kan grubu, hla doku grubu, ölüm nedeni verilerine ulaşıldı. Bu veriler kullanılarak KDPI ve KDRI değerleri hesaplandı.

3.3. Nakil Sonrası Süreç

Nakil sonrası süreçte hastaların diyaliz ihtiyacı, gecikmiş greft fonksiyonu, verilen indüksiyon ve idame immünsüpresif tedaviler, 7. gün, 1. ay, 3. ay, 1. yıl, 2. yıl, 5. yıl, 10. yıl GFH değerleri, hastane yatışı gereken İYE varlığı, akut rejeksiyon varlığı, yapılmışsa böbrek biyopsisi sonucu, greft kaybı varsa tarihi ve nedeni, alıcı ölmüşse ölüm tarihi ve sebebine ulaşılmaya çalışıldı.

3.4. Kadavra Bekleme Listesi

Kadavra bekleme listesindeki hastaların; yaşı, cinsiyeti, kan grubu, listeye giriş tarihi, nakil yapıldıysa nakil tarihi ve bekleme sürecinde öldüyse ölüm tarihi verilerine ulaşıldı.

3.5. Tanımlar

Yaş: Alıcı ve vericiye ait nakil tarihindeki yaş alındı.

Panel reaktif antikor (PRA): PRA-1 ve PRA-2'den hangisi daha yüksek pozitiflik değerine sahipse o değer alındı. PRA düzeyleri <20, 20-80 ve >80 olmak üzere 3 grupta değerlendirildi.

Böbrek verici risk ve profil indeksi (KDRI-KDPI): KDRI hesaplamasında; yaş, boy, etnik köken, hipertansiyon öyküsü, diyabet öyküsü, ölüm nedeni, serum kreatinin değeri, hepatit c virüsü durumu, kardiyak ölüm sonrası bağış durumu kullanılmaktadır(22, 23). KDPI, KDRI'den türetilmiştir.

Genişletilmiş kriter donörler (marjinal donör): 60 yaşından büyük veya yaşı 55-59 yaş arasında olup hipertansiyon, svo nedenli beyin ölümü ve serum kreatinin düzeyi>1.5 mg/dl olması durumlarından en az ikisine sahip olan vericileri tanımlamaktadır.(20, 21)

Gecikmiş greft fonksiyonu(GGF): Nakil sonrası ilk haftada diyaliz ihtiyacının olması kabul edildi.

İdrar yolu enfeksiyonu: Hastane yatışı gerektiren idrar yolu enfeksiyonları dahil edildi.

Akut rejeksiyon: Takiplerinde bazal kreatinin değerinde %25'ten fazla artış olan hastalarda böbrek biyopsisiyle veya klinik olarak tanı konmuş, vasküler ve ürolojik sebepler, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, hipovolemi ve nefrotoksik ajanlara maruziyet dışlandıktan sonra verilen anti-rejeksiyon tedaviye (pulse steroid, ATG, plazmaferez, IVIG, ritüksimab) yanıt alınması olarak kabul edilmiştir.

Graft sağkalımı: Nakil tarihinden itibaren ölüm veya tekrar diyaliz tedavisine dönülmesine kadar geçen süre. Literatürde böbrek nakli sonrası graft sağkalımını tanımlayan ölüm sansürlü ve ölüm sansürsüz olmak üzere iki farklı tanım bulunmaktadır. Ölüm sansürlü graft sağkalımında; hasta kaybedildiğinde, greftin hala fonksiyon gösterdiği ve ölümün böbrek nakliyle ilişkisiz nedenlerden kaynaklandığı düşünülür. Ölüm sansürsüz graft sağkalımında ise ölüm graft kaybı nedeni kabul edilir. Graft fonksiyon görüyor bile olsa, hasta yaşamını yitirdiyse graft fonksiyonunun da sona erdiği kabul edilir.

3.6. Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.04.2021 tarih KAEK-204 sayılı kararı ile “çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığı” onayı alınarak gerçekleştirildi. (Ek 1)

3.7. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için n(%), sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmış, ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student's t-testi kullanılmıştır. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle oluşturulurken, gruplar arasındaki hasta sağkalımı, ölüm sansürsüz ve ölüm sansürlü graft sağkalımı

karşılaştırmak için Log-Rank testi yapılmıştır. Ölüm sansürlü ve ölüm sansürlü greft sağkalım ve hasta sağkalımı ile ilişkili faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile incelenmiştir. Tek değişkenli analizde $p < 0,2$ çıkan çalışma parametreleri ile çok değişkenli regresyon modeli kurulmuştur. Elde edilen sonuçlar risk oranları (Hazard ratio (HR)) ve %95'lik güven aralığı ile sunulmuştur. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Tanımlayıcı ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya yaş ortalaması $44,7 \pm 12,6$ yıl olan 26 kadavradan acil böbrek nakli olan hasta dahil edilmiştir. Hastaların 11'i (%42,3) erkek ve 15'i (%57,7) kadındır. Hastaların %19,2'sinde KAH, %11,5'inde KY ve %7,7'sinde DM bulunmaktadır. Hastaların tamamı hemodiyaliz (HD) ve %53,8'i periton diyaliz (PD) tedavisi almıştır. Hastaların medyan periton diyaliz süresi 37,5 ay (min:12; maks:120), hemodiyaliz süresi 75 ay (min:1; maks:240) ve toplam diyaliz süresi 102 ay (min:32; maks:252) olarak bulunmuştur. Hastaların %70'inin PRA düzeyi %20 altı, %25'inin PRA düzeyi %20-80 arası, %5'inin ise %80 üstüydü. Bir hasta LCM pozitif. (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Alıcıların genel özellikleri

Değişkenler	n:26
Yaş (yıl), ort $\pm$ SS	44,7 $\pm$ 12,6
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	11(42,3)
Kadın	15(57,7)
Komorbidite n (%)	
DM	2(7,7)
KAH	5(19,2)
KY	3(11,5)
Periton diyaliz, n (%)	14(53,8)
Periton diyaliz süresi (ay), medyan (min-maks)	37,5(12-120)
Hemodiyaliz, n (%)	26(100)
Hemodiyaliz süresi (ay), medyan (min-maks)	75(1-240)
Toplam diyaliz süresi (ay), medyan (min-maks)	102(32-252)
PRA düzeyi, n (%)	
<20	14(70)
20-80	5(25)
>80	1(5)
LCM, n (%)	
Negatif	25(96,2)
Pozitif	1(3,8)

DM: Diyabetes Mellitus, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **KY:** Kalp Yetmezliği, **PRA:** Panel Reaktif Antijen, **LCM:** Lenfosit Cross Match

Hastaların son dönem böbrek hastalığı nedenleri incelendiğinde 10 hastada neden bilinmemektedir. 4 hastada hipertansiyon, 4 hastada nefrolitiazis, 3 hastada vezikoureteral reflü, 2 hastada pyelonefrit, 1'er hastada da diyabetik nefropati, amiloid nefropati, polikistik böbrek hastalığı, tübülointerstisyel nefrit,

glomerülonefrit ve böbrek hipoplazisi nedeniyle son dönemde böbrek hastalığı geliştiği tespit edilmiştir

Kadavra vericilerin yaş ortalaması 43,4±18,1 yıl ve 18'i (%69,2) erkektir. 7 (%19,2) vericide en az bir ek hastalık olduğu görülürken, %15,4'ünde HT, %3,8'inde astım, %3,8'inde AF, %3,8'inde epilepsi ve %3,8'inde hiperlipidemi olduğu belirlenmiştir. Vericilerin medyan KDPI değeri 47 (min:5; maks:98) ve KDRI değeri 0,97 (min:0,61; maks:1,98) olarak hesaplanmıştır. 16 vericinin (%24) KDPI değerinin 70 ve üzeri ve 5 vericinin (%20) genişletilmiş kriter donör olduğu saptanmıştır. Tablo 4.2'de kadavra vericilere ait tanımlayıcı istatistikler sunulmuştur.

Tablo 4.2. Kadavra vericilerin genel özellikleri

Değişkenler	n:26
Yaş (yıl), ort±SS	43,4±18,1
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	18(69,2)
Kadın	8(30,8)
Komorbidite, n (%)	7(26,9)
HT, n (%)	4(15,4)
Astım, n (%)	1(3,8)
AF, n (%)	1(3,8)
Epilepsi, n (%)	1(3,8)
Hiperlipidemi, n (%)	1(3,8)
KDPI, medyan (min-maks)	47(5-98)
KDPI ≥70, n (%)	6(24)
KDRI, medyan (min-maks)	0,97(0,61-1,98)
GKD, n (%)	5(20)

HT: Hipertansiyon, AF: Atrial Fibrilasyon, KDPI: Kidney Donor Profile Index, KDRI: Kidney Donor Risk Index, GKD: Genişletilmiş Kriter Donör

Medyan toplam HLA uyum sayısı 1 (min:0; maks:4) hesaplanmıştır. 6 dokuda HLA uyum sayısı (%23,1) 0, 10 dokuda (%38,5) 1, 7 dokuda (%26,9) 2, 2 dokuda (%7,7) 3 ve 1 dokuda (%3,8) 4 olarak belirlenmiştir.

Hastaların 7. gün, 1. ay, 3. ay, 1. yıl, 2. yıl, 5. yıl ve 10. yıl medyan GFH değerleri sırasıyla; 29 (min:5; maks:123), 65 (min:10; maks:100), 66 (min:27; maks:98), 67,5 (min:28; maks:115), 69,5 (min:40; maks:101), 67,5 (min:27; maks:99) ve 65,5 (min:44; maks:97) olarak hesaplanmıştır. 25 hasta (%96,2) Anti-timosit globulin ve 1 hasta (%3,8) Basiliksimab indüksiyon tedavisi almıştır. LCM

pozitif olan 1 hastaya (%3,8) plazmaferez uygulanmıştır. 19 hastayla, hastaların çoğunda (%73,1) TAC, MMF ve prednizolon tedavisi idame olarak verilmiştir. Diğerlerinde ilaç yan etkisi nedeniyle idame tedavide değişiklik yapılmıştır. Hastaların %57,7'sinde GGF, %20,8'inde idrar yolu enfeksiyonu, %12'sinde BKV, %15,4'ünde nakil sonrası KAH ve %3,8'inde nakil sonrası KY görülmüştür. 4 hastada (%15,4) nakil sonrası DM gelişmiştir. 3 hastada (%11,5) akut rejeksiyon gelişmiş ve bu hastaların birinde 1, birinde 2 ve birinde 3 ve üstü sayıda akut rejeksiyon izlenmiştir. Kronik greft rejeksiyonu olan 2 hasta bulunmaktadır. Tablo 4.3'te hastaların nakil sonrası özelliklerinin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Alıcıların nakil sonrası özellikleri

Değişkenler	n:26
GFH(ml/dk), medyan(min-maks)	
7.gün	29(5-123)
1.ay	65(10-100)
3.ay	66(27-98)
1.yıl	67,5(28-115)
2.yıl	69,5(40-101)
5.yıl	67,5(27-99)
10.yıl	65,5(44-97)
Geçikmiş greft fonksiyonu (GGF), n (%)	15(57,7)
İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) , n (%)	5(20,8)
BKV, n (%)	3(12)
Nakil sonrası DM, n (%)	4(15,4)
Nakil sonrası KAH, n (%)	4(15,4)
Nakil sonrası KY, n (%)	1(3,8)
Akut rejeksiyon, n (%)	3(11,5)
Kronik greft rejeksiyonu, n (%)	2(7,7)

GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı, **BKV:** BK virüs, **DM:** Diyabetes Mellitus, **KY:** Kalp Yetmezliği, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı

Tablo 4.4'te hastaların greft kaybı dağılımı ve nedenleri verilmiştir. 11 hastada (%42,3) greft kaybı görülmüştür. 6 hastada ölüm, 2 hastada kronik rejeksiyon, 1 hastada sepsis, 1 hastada böbrek rüptürü ve 1 hastada renal ven trombozu nedeniyle greft kaybı gerçekleşmiştir. Renal ven trombozu postop 1. günde, böbrek rüptürü postop 17. günde gerçekleşmiş.

Tablo 4.4. Alıcıların greft kaybı dağılımı ve nedenlerine göre dağılımı

	n	%
Greft kaybı	11	42,3
Greft kaybı nedeni		
Ölüm	6	23,1
Kronik rejeksiyon	2	7,7
Sepsis	1	3,8
Böbrek rüptürü	1	3,8
Renal ven trombozu	1	3,8

Hastaların son durumları ve ölüm nedenlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.5'te verilmiştir. 11 hasta (%42,3) nakil sonrası hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybeden hastaların 6'sı (%54,5) bilinmeyen nedenlerle, 4'ü (%36,4) sepsis+MODS ve 1'i (%9,1) ani kardiyopulmoner arrest nedeniyle vefat etmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların son durumları ve ölüm nedenlerine göre dağılımı

	n	%
Son durum		
Sağ	15	57,7
Ölü	11	42,3
Ölüm sebebi (n:11)		
Bilinmiyor	6	54,5
Sepsis+MODS	4	36,4
Ani kardiyopulmoner arrest	1	9,1

MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrom

4.2. Ölüm Sansürsüz Greft Sağkalımını Etkileyen Faktörler

Yapılan analiz sonucunda, hastaların ölüm sansürsüz greft kaybına göre cinsiyet ($p=0,701$), DM ($p=0,999$), KAH ($p=0,999$) ve KY ($p=0,238$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Greft kaybı olan hastaların yaş ortalaması ($51,1\pm10,9$) olmayanlara göre ($39,9\pm12$) daha yüksek gözlenmiştir ($p=0,022$). Hastalar greft kaybına göre son dönem böbrek hastalığı nedenleri açısından değerlendirildiğinde, HT ($p=0,279$), Nefrolitiazis ($p=0,999$) ve VUR ($p=0,999$) görülme oranları benzer bulunmuştur. Periton diyaliz alan hasta oranı greft kaybı olmayan hastalarda daha yüksek gözlenirse de anlamlı bulunmamıştır ($p=0,126$). Hastaların periton diyaliz süresi ($p=0,539$) ve hemodiyaliz süresi ($p=0,646$) iki grup arasında benzer bulunmuştur. Greft kaybı olmayan hastalarda medyan diyaliz süresinin (medyan:120) olanlara göre (medyan:92) daha yüksek gözlenirse de anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0,121$). Hastaların ölüm sansürsüz greft kaybına göre PRA düzeyleri ve LCM pozitifliği açısından anlamlı fark belirlenmemiştir ($p=0,999$). Hastaların ölüm sansürsüz greft kaybına göre genel özellikleri Tablo 4.6’da karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.6. Ölüm sansürsüz greft kaybına göre alıcıların genel özellikleri

Değişkenler	Greft kaybı yok(n:15)	Greft kaybı var(n:11)	p
Yaş (yıl)	39,9±12	51,1±10,9	0,022
Cinsiyet			
Erkek	7(46,7)	4(36,4)	0,701
Kadın	8(53,3)	7(63,6)	
Komorbidite			
DM	1(6,7)	1(9,1)	0,999
KAH	3(20)	2(18,2)	0,999
KY	3(20)	0(0)	0,238
SDBH nedeni			
HT	1(6,7)	3(27,3)	0,279
Nefrolitiazis	2(13,3)	2(18,2)	0,999
VUR	2(13,3)	1(9,1)	0,999
Periton diyaliz	10(66,7)	4(36,4)	0,126
Periton diyaliz süresi (ay)	37,5(12-101)	42(24-120)	0,539
Hemodiyaliz süresi (ay)	90(7-240)	72(1-132)	0,646
Toplam Diyaliz süresi (ay)	120(48-252)	92(32-216)	0,121
PRA düzeyi			
<%20	10(71,4)	4(66,7)	0,999
>%20	4(28,6)	2(33,3)	
LCM			
Negatif	14(93,3)	11(100)	0,999
Pozitif	1(6,7)	0(0)	

DM: Diyabetes Mellitus, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **KY:** Kalp Yetmezliği, **SDBH:** Son Dönem Böbrek Hastalığı **HT:** Hipertansiyon, **VUR:** Veziköüretal Reflü, **PRA:** Panel Raktif Antikor, **LCM:** Lenfosit Cross Match

Vericilerin özellikleri incelendiğinde; greft kaybı olan hastalarda medyan KDPI değeri (medyan:62) olmayanlara göre (medyan:40) daha yüksek gözlenirse de anlamlı bulunmamıştır (p=0,344). Verici KDPI değeri 70 ve üzeri olma oranı greft kaybı olan hastalarda daha yüksek görülürken anlamlı olmadığı gözlenmiştir (p=0,056). Graft kaybı olma durumuna göre vericilerinin KDRI değerleri açısından fark belirlenmemiştir (p=0,373). Graft kaybı olan grupta genişletilmiş kriter donör oranı daha yüksek gözlenmiş, fakat anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,133). Ölüm sansürlü greft kaybına göre vericilerin genel özellikleri Tablo 4.7’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.7. Ölüm sansürlü greft kaybına göre vericilerin özellikleri

Değişkenler	Graft kaybı yok (n:15)	Graft kaybı var (n:11)	p
KDPI	40(5-70)	62(6-98)	0,344
KDPI ≥70	1(7,1)	5(45,5)	0,056
KDRI	0,91(0,61-1,22)	1,11(0,61-1,98)	0,373
GKD	1(7,1)	4(36,4)	0,133

KDPI: Kidney Donor Profile Index, KDRI: Kidney Donor Risk Index, GKD: Genişletilmiş Kriter Donör

Ölüm sansürlü greft kaybına göre medyan toplam HLA uyum sayısı (p=0,999) ve HLA uyum sayısının 0’dan büyük olan doku oranları (p=0,971) açısından anlamlı fark belirlenmemiştir. Ölüm sansürlü greft kaybına göre toplam HLA uyum sayısı Tablo 4.8’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.8. Ölüm sansürlü greft kaybına göre diğer faktörler

Değişkenler	Graft kaybı yok (n:15)	Graft kaybı var (n:11)	p
Toplam HLA uyum sayısı	1(0-4)	1(0-3)	0,999
0	4(26,7)	2(18,2)	0,971
>0	11(73,3)	9(81,1)	

HLA: Human Lokosit Antijen

Ölüm sansürlü greft kaybına göre alıcıların 7.gün (p=0,482), 1.ay (p=0,115), 3.ay (p=0,392), 1.yıl (p=0,680) ve 2.yıl (p=0,837) ölçülen GFR değerleri arasında fark bulunmamıştır. Graft kaybı olmayan hastaların 5.yıl GFR değerleri daha yüksek gözlenirse de anlamlı bulunmamıştır (p=0,056). Alıcıların greft kaybına göre indüksiyon tedavisi alma (p=0,999), plazmaferez (p=0,999) ve TAC, MMF idame tedavi alma (p=0,999) oranları bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

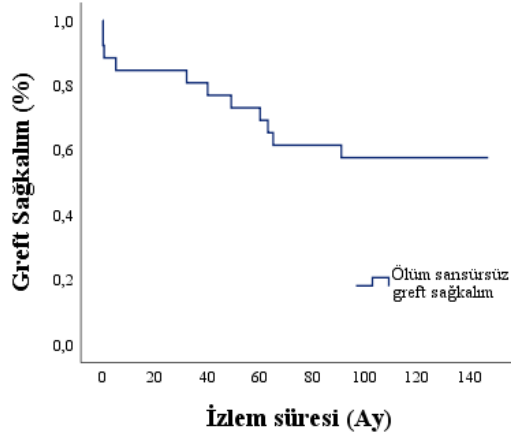
Nakil sonrası GGF (p=0,701), DM (p=0,614), BKV (p=0,999), KAH (p=0,614) ve KY (p=0,423) görülme oranları greft kaybına göre anlamlı bulunmamıştır. Graft kaybı olan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu görülmezken greft kaybı olmayan hastaların %33,3'ünde idrar yolu enfeksiyonu görülmüş, fakat anlamlı olmadığı belirlenmiştir (p=0,118). Ölüm sansürlü greft kaybı olan hastalarda akut rejeksiyon (p=0,063) ve kronik greft rejeksiyon (p=0,169) görülme oranlarının daha yüksek olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Ölüm sansürlü greft kaybına göre alıcıların nakil sonrası özellikleri Tablo 4.9'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.9. Ölüm sansürlü greft kaybına göre alıcıların nakil sonrası özellikleri

Değişkenler	Graft kaybı yok (n:15)	Graft kaybı var (n:11)	p
GFH(ml/dk)			
7.gün	38(5-123)	25(8-107)	0,482
1.ay	72(29-100)	58,5(10-77)	0,115
3.ay	70(27-98)	55,5(28-96)	0,392
1.yıl	65(40-115)	70(28-103)	0,680
2.yıl	72(41-101)	67(40-90)	0,837
5.yıl	69(49-99)	40(27-67)	0,056
10.yıl	65,5(44-97)	-	-
İndüksiyon tedavisi			
Anti-timosit globulin	14(93,3)	11(100)	0,999
Basiliximab	1(6,7)	0(0)	
Plazmaferez	1(6,7)	0(0)	0,999
TAC+MMF idame tedavi	12(80)	7(87,5)	0,999
Gecikmiş greft fonksiyonu (GGF)	8(53,3)	7(63,6)	0,701
İdrar yolu enfeksiyonu (İYE)	5(33,3)	0(0)	0,118
BKV	2(13,3)	1(10)	0,999
Nakil sonrası DM	3(20)	1(9,1)	0,614
Nakil sonrası KAH	3(20)	1(9,1)	0,614
Nakil sonrası KY	0(0)	1(9,1)	0,423
Akut rejeksiyon	0(0)	3(27,3)	0,063
Kronik greft rejeksiyonu	0(0)	2(18,2)	0,169

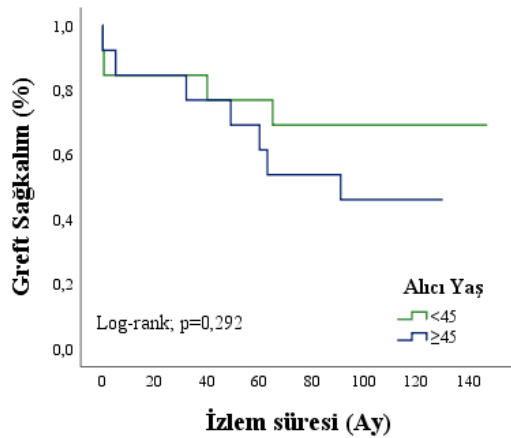
GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı, **TAC:** Takrolimus, **MMF:** Mikofenolat Mofetil, **GGF:** Gecikmiş Graft Fonksiyonu, **İYE:** İdrar Yolu Enfeksiyonu, **BKV:** BK virüs, **DM:** Diyabetes Mellitus, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **KY:** Kalp Yetmezliği

Hastaların ortalama ölüm sansürlsüz greft sağkalım süresi 100,4 (%95GA: 78,2-122,7) aydır. Hastaların 1, 2, 5 ve 10 yıllık ölüm sansürlsüz greft sağkalım oranları sırasıyla; %84,6, %84,6, %69,2 ve %57,7 olarak belirlenmiştir (Şekil 4.1).



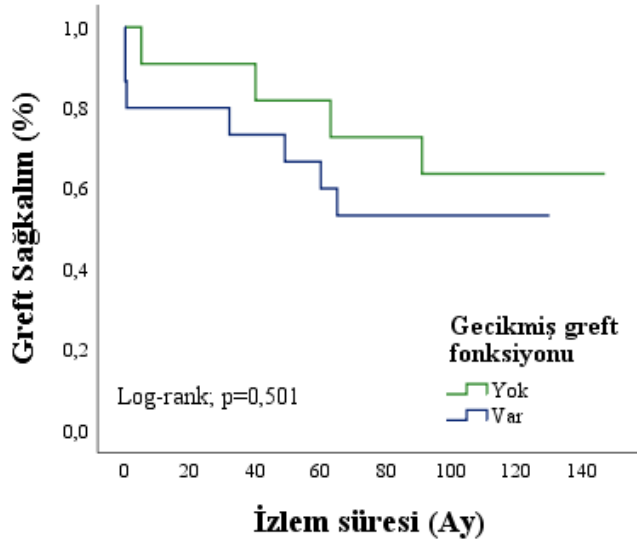
Şekil 4.1. Hastaların ölüm sansürlsüz greft sağkalım oranları

45 yaş ve üstü hastaların ortalama ölüm sansürlsüz greft sağkalım süresi 83,1 ay (%95GA: 56,6-109,6), 45 yaş altı hastaların 109,9 ay (%95GA: 78,5-141,3) olarak bulunmuştur. 45 yaş ve üstü hastaların 1, 2, 5 ve 10 yıllık ölüm sansürlsüz greft sağkalım oranları sırasıyla; %84,6, %84,6, %61,5 ve %46,2 olarak hesaplanmıştır. 45 yaş altı hastaların 1 yıllık ölüm sansürlsüz greft sağkalım oranı %84,6, 2 yıllık %84,6, 5 yıllık %76,9 ve 10 yıllık sağkalım oranı %69,2'dir. 45 yaş ve üstü hastaların ölüm sansürlsüz greft sağkalım oranlarının daha düşük olduğu görölse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Log-rank; p=0,292) (Şekil 4.2)



Şekil 4.2. Alıcı yaş gruplarına göre ölüm sansürlsüz greft sağkalım oranları

Gecikmiş greft fonksiyonu olmayan hastaların ortalama ölüm sansürlü greft sağkalım süresi 111,6 ay (%95GA: 81,8-141,5), olan hastaların 83,1 ay (%95GA: 56,1-110,2) olarak bulunmuştur. Gecikmiş greft fonksiyonu olmayan hastaların 1, 2, 5 ve 10 yıllık ölüm sansürlü greft sağkalım oranları sırasıyla; %90,9, %90,9, %81,8 ve %63,6 olarak hesaplanmıştır. Gecikmiş greft fonksiyonu olan hastaların 1 yıllık ölüm sansürlü greft sağkalım oranı %80, 2 yıllık %80, 5 yıllık %60 ve 10 yıllık sağkalım oranı %53,3'tür. Gecikmiş greft fonksiyonuna göre hastaların ölüm sansürlü greft sağkalım oranları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Log-rank; $p=0,501$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Nakil sonrası GGF varlığına göre ölüm sansürlü greft sağkalım oranları

Böbrek nakli olan hastalarda ölüm sansürlü greft sağkalımını etkileyen nakil öncesi risk faktörlerini belirlemek amacıyla Cox Regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.10'da sunulmuştur. Tek değişkenli analizler sonucunda $p<0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Buna göre, hastalarda vericinin kadın olmasının ölüm sansürlü greft sağkalımını olumsuz yönde etkilediği görülse de anlamlı bulunmamıştır (HR:5,984; %95 CI: 0,871-41,1; $p=0,069$).

Tablo 4.10. Ölüm sansürlsüz greft sağkalımı etkileyen nakil öncesi faktörlerin Cox regresyon analizi

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95 CI)	p değeri	HR (%95 CI)	p değeri
Alıcı özellikleri				
Yaş	1,051(0,998-1,107)	0,060	1,025(0,961-1,092)	0,455
Kadın cinsiyet	1,518(0,443-5,198)	0,506		
DM	1,384(0,176-10,865)	0,757		
KAH	0,932(0,201-4,324)	0,929		
SDBH nedeni				
<i>HT</i>	2,532(0,666-9,632)	0,173	0,78(0,107-5,68)	0,806
<i>Nefrolitiazis</i>	1,225(0,264-5,682)	0,796		
<i>VUR</i>	0,585(0,075-4,581)	0,609		
Periton diyaliz	0,427(0,125-1,461)	0,175	0,512(0,104-2,528)	0,412
Diyaliz süresi	0,991(0,978-1,005)	0,199	0,985(0,963-1,007)	0,170
PRA düzeyi≥20	1,384(0,253-7,574)	0,708		
Verici özellikleri				
Yaş	1,016(0,979-1,055)	0,398		
Kadın cinsiyet	2,755(0,833-9,113)	0,097	5,984(0,871-41,1)	0,069
HT	2,617(0,689-9,943)	0,158	0,695(0,064-7,554)	0,765
KDPI	1,013(0,989-1,037)	0,287		
GKD	2,977(0,867-10,217)	0,083	2,803(0,402-19,519)	0,298
Diğer özellikler				
HLA uyum sayısı				
0	Referans	-		
≥1	1,503(0,324-6,98)	0,603		

DM: Diyabetes Mellitus, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **SDBH:** Son Dönem Böbrek Hastalığı **HT:** Hipertansiyon, **VUR:** Vezikoüreteral Reflü, **PRA:** Panel Raktif Antikor, **KDPI:** Kidney Donor Profile Index, **GKD:** Genişletilmiş Kriter Donör, **HLA:** Human Lökosit Antijen

Böbrek nakli olan hastalarda ölüm sansürlsüz greft sağkalımı etkileyen nakil sonrası risk faktörlerini belirlemek amacıyla Cox Regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.11’de sunulmuştur. Tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Buna göre, hastalarda nakil sonrası akut rejeksiyon gelişmesinin ölüm sansürlsüz greft kaybını arttırdığı görülmüş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (HR:3,585; %95 CI: 0,914-14,064; $p=0,067$).

Tablo 4.11. Ölüm sansürlüz greft sağkalımı etkileyen nakil sonrası faktörlerin Cox regresyon analizi

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95 CI)	p değeri	HR (%95 CI)	p değeri
GGF	1,519(0,444-5,195)	0,506		
İYE	0,031(0-18,531)	0,287		
BKV	0,804(0,102-6,356)	0,836		
Nakil sonrası DM	0,413(0,053-3,234)	0,399		
KAH	0,476(0,061-3,72)	0,479		
Akut rejeksiyon	3,585(0,914-14,064)	0,067	3,585(0,914-14,064)	0,067

GGF: Gecikmiş Greft Fonksiyonu, **İYE:** İdrar Yolu Enfeksiyonu, **BKV:** BK virüs, **DM:** Diyabetes Mellitus, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı

4.3. Ölüm Sansürlü Greft Sağkalımını Etkileyen Faktörler

Hastaların ölüm sansürlü greft kaybına göre yaş ($p=0,527$), cinsiyet ($p=0,999$), DM ($p=0,354$), KAH ($p=0,999$) ve KY ($p=0,596$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalar greft kaybına göre son dönem böbrek hastalığı nedenleri açısından değerlendirildiğinde, Nefrolitiazis ($p=0,999$) ve VUR ($p=0,596$) görülme oranları benzer bulunmuştur. Periton diyaliz alan hasta oranı greft kaybı olmayan hastalarda daha yüksek gözlene de anlamlı bulunmamıştır ($p=0,148$). Hastaların periton diyaliz süresi ($p=0,714$) ve hemodiyaliz süresi ($p=0,950$) greft kaybına göre benzer bulunmuştur. Greft kaybı olmayan hastalarda medyan diyaliz süresinin (medyan:108) olanlara göre (medyan:92) daha yüksek gözlene de anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0,278$). LCM pozitifliği ($p=0,999$) açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. Hastaların ölüm sansürlü greft kaybına göre alıcıların genel özellikleri Tablo 4.12’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.12. Ölüm sansürlü greft kaybına göre alıcıların genel özellikleri

Değişkenler	Greft kaybı yok (n:21)	Greft kaybı var (n:5)	p
Yaş (yıl)	48(23-66)	41(35-57)	0,527
Cinsiyet			
Erkek	9(42,9)	2(40)	0,999
Kadın	12(57,1)	3(60)	
Komorbidite			
DM	1(4,8)	1(20)	0,354
KAH	4(19)	1(20)	0,999
KY	3(14,3)	0(0)	0,596
SDBH nedeni			
HT	2(9,5)	2(40)	0,155
Nefrolitiazis	3(14,3)	1(20)	0,999
VUR	3(14,3)	0(0)	0,596
Periton diyaliz	13(61,9)	1(20)	0,148
Periton diyaliz süresi (ay)	39(12-120)	24(24-24)	0,714
Hemodiyaliz süresi (ay)	78(1-240)	68(32-132)	0,950
ToplamDiyaliz süresi (ay)	108(48-252)	92(32-132)	0,278
PRA düzeyi			
<%20	13(76,5)	1(33,3)	0,202
>%20	4(23,5)	2(66,7)	
LCM			
Negatif	20(95,2)	5(100)	0,999
Pozitif	1(4,8)	0(0)	

DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KY: Kalp Yetmezliği, SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı HT: Hipertansiyon, VUR: Veziköüretal Reflü, PRA: Panel Raktif Antikor, LCM: Lenfosit Cross Match

Ölüm sansürlü greft kaybına göre vericilerin özellikleri incelendiğinde KDPI (p=0,869) ve KDRI (p=0,921) değerleri açısından anlamlı fark belirlenmemiştir. Verici KDPI değeri 70 ve üzeri olma oranı ölüm sansürlü greft kaybına göre anlamlı bulunmamıştır (p=0,562). Graft kaybı olan grupta genişletilmiş kriter donör oranı daha yüksek gözlenmiş, fakat anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,252). (Bkz Tablo 4.13)

Tablo 4.13. Ölüm sansürlü greft kaybına göre vericilerin özellikleri

Değişkenler	Graft kaybı yok (n:21)	Graft kaybı var (n:5)	p
KDPI	41,5(5-98)	62(6-92)	0,869
KDPI ≥70	4(20)	2(40)	0,562
KDRI	0,92(0,61-1,98)	1,11(0,61-1,66)	0,921
GKD	3(15)	2(40)	0,252

KDPI: Kidney Donor Profile Index, **KDRI:** Kidney Donor Risk Index, **GKD:** Genişletilmiş Kriter Donör

Ölüm sansürlü greft kaybı olan hastalarda toplam HLA uyum sayısının (p=0,200) ve HLA uyum sayısının 0'dan büyük olması oranının (p=0,298) daha yüksek olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

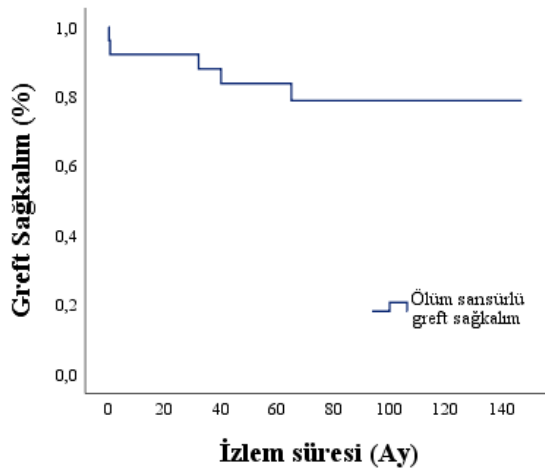
Ölüm sansürlü greft kaybına göre alıcıların 7.gün (p=0,682), 1.ay (p=0,966), 3.ay (p=0,457), 1.yıl (p=0,356) ve 2.yıl (p=0,787) ölçülen GFR değerleri arasında fark bulunmamıştır. Graft kaybı olmayan hastaların 5.yıl GFR değerleri daha yüksek gözlenirse de anlamlı bulunmamıştır (p=0,111). Alıcıların greft kaybına göre indüksiyon tedavisi alma (p=0,999), plazmaferez (p=0,999) ve TAC,MMF idame tedavi alma (p=0,614) oranları açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Nakil sonrası GGF (p=0,356), idrar yolu enfeksiyonu (p=0,544), BKV (p=0,504), DM (p=0,555), KAH (p=0,555) ve KY (p=0,999) görülme oranları greft kaybına göre anlamlı bulunmamıştır. Ölüm sansürlü greft kaybı olan hastalarda akut rejeksiyon görülme oranının daha yüksek olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir (p=0,085). Graft kaybı olan hastalarda kronik greft rejeksiyon gelişme oranı daha yüksek belirlenmiştir (p=0,031). Ölüm sansürlü greft kaybına göre alıcıların nakil sonrası özellikleri Tablo 4.14'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.14. Ölüm sansürlü greft kaybına göre alıcıların nakil sonrası özellikleri

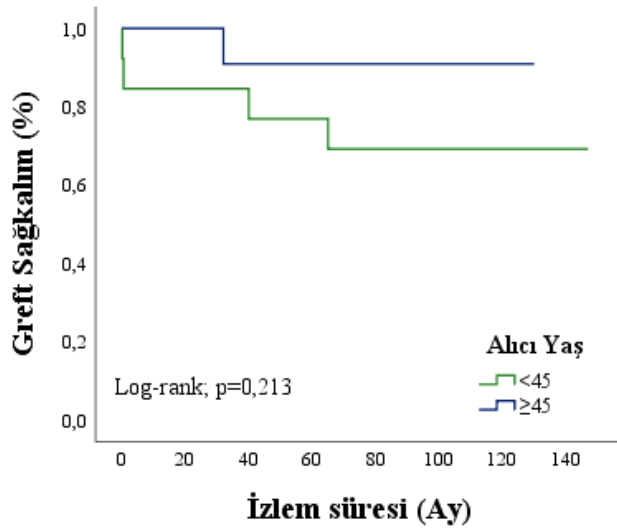
Değişkenler	Greft kaybı yok (n:21)	Greft kaybı var (n:5)	p
GFH(ml/dl)			
7.gün	35(5-123)	17,5(10-107)	0,682
1.ay	63(10-100)	65(60-65)	0,966
3.ay	63(27-98)	76(63-88)	0,457
1.yıl	61(28-115)	87(70-88)	0,356
2.yıl	67(40-101)	73(63-80)	0,787
5.yıl	68(40-99)	27(27-27)	0,111
10.yıl	65,5(44-97)	-	-
İndüksiyon tedavisi			
Anti-timosit globulin	20(95,2)	5(100)	0,999
Basiliksımab	1(4,8)	0(0)	
Plazmaferez	1(4,8)	0(0)	0,999
TAC+MMF idame tedavi	16(80)	3(100)	0,614
Geçikmiş greft fonksiyonu (GGF)	11(52,4)	4(80)	0,356
İdrar yolu enfeksiyonu (İYE)	5(25)	0(0)	0,544
BKV	2(10)	1(20)	0,504
Nakil sonrası DM	4(19)	0(0)	0,555
Nakil sonrası KAH	4(19)	0(0)	0,555
Nakil sonrası KY	1(4,8)	0(0)	0,999
Akut rejeksiyon	1(4,8)	2(40)	0,085
Kronik greft rejeksiyonu	0(0)	2(40)	0,031

GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı, TAC: Takrolimus, MMF: Mikofenolat Mofetil, GGF: Geçikmiş Greft Fonksiyonu, İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu, BKV: BK virüs, DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KY: Kalp Yetmezliği

Hastaların ortalama ölüm sansürlü greft sağkalım süresi 122,1 (%95GA: 102,4-141,8) aydır. Hastaların 1, 2, 5 ve 10 yıllık ölüm sansürlü greft sağkalım oranları sırasıyla; %92,1, %92,1, %83,8 ve %78,8 olarak saptanmıştır (Şekil 4.4).

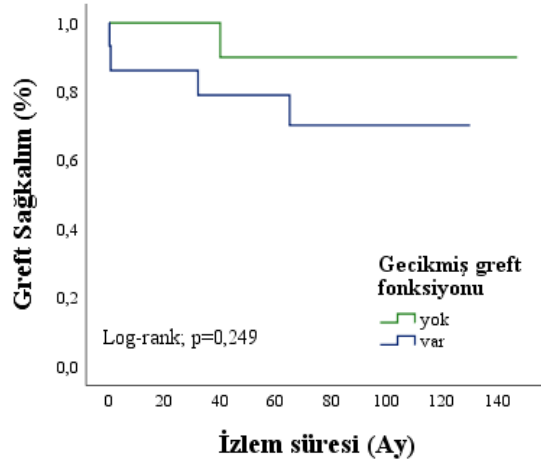
**Şekil 4.4.** Hastaların ölüm sansürlü greft sağkalım oranları

45 yaş ve üstü hastaların ortalama ölüm sansürlü greft sağkalım süresi 121,2 ay (%95GA: 104,4-137,7), 45 yaş altı hastaların 109,9 ay (%95GA: 78,5-141,3) olarak bulunmuştur. 45 yaş ve üstü hastaların 1, 2, 5 ve 10 yıllık ölüm sansürlü greft sağkalım oranları sırasıyla; %100, %100, %90,9 ve %90,9 olarak hesaplanmıştır. 45 yaş altı hastaların 1 yıllık ölüm sansürlü greft sağkalım oranı %84,6, 2 yıllık %84,6, 5 yıllık %76,9 ve 10 yıllık sağkalım oranı %69,2'dir. 45 yaş altı hastaların ölüm sansürlü greft sağkalım oranlarının daha düşük olduğu görülmüş, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Log-rank; p=0,213) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Alıcı yaş gruplarına göre ölüm sansürlü greft sağkalım oranları

Gecikmiş greft fonksiyonu olmayan hastaların ortalama ölüm sansürlü greft sağkalım süresi 136,3 ay (%95GA: 116,4-156,2), olan hastaların 99,3 ay (%95GA: 73,2-125,4) olarak bulunmuştur. Gecikmiş greft fonksiyonu olmayan hastaların 1, 2, 5 ve 10 yıllık ölüm sansürlü greft sağkalım oranları sırasıyla; %100, %100, %90 ve %90 olarak hesaplanmıştır. Gecikmiş greft fonksiyonu olan hastaların 1 yıllık ölüm sansürlü greft sağkalım oranı %86,2, 2 yıllık %86,2, 5 yıllık %79 ve 10 yıllık sağkalım oranı %70,2'dir. Gecikmiş greft fonksiyonuna göre hastaların ölüm sansürlü greft sağkalım oranları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Log-rank; p=0,249) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Nakil sonrası GGF varlığına göre ölüm sansürlü greft sağkalım oranları

Böbrek nakli olan hastalarda ölüm sansürlü greft sağkalımı etkileyen nakil öncesi risk faktörlerini belirlemek amacıyla Cox Regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.15'te sunulmuştur. Tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiş ve yapılan analiz sonucunda ölüm sansürlü greft sağkalımı ile ilişkili bağımsız risk faktörü bulunmamıştır.

Tablo 4.15. Ölüm sansürlü greft sağkalımı etkileyen nakil öncesi faktörlerin Cox regresyon analizi

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95 CI)	p değeri	HR (%95 CI)	p değeri
Alıcı özellikleri				
Yaş	0,992(0,926-1,063)	0,817		
Kadın cinsiyet	1,261(0,21-7,553)	0,800		
DM	3,27(0,362-29,57)	0,292		
KAH	1,006(0,112-9,024)	0,995		
SDBH nedeni				
HT	3,999(0,665-24,025)	0,130	1,817(0,18-18,344)	0,613
Nefrolitiazis	1,391(0,155-12,503)	0,769		
Periton diyaliz	0,192(0,021-1,717)	0,140	0,154(0,013-1,796)	0,136
Diyaliz süresi	0,987(0,966-1,009)	0,233		
PRA düzeyi ≥ 20	5,114(0,463-56,472)	0,203		
Verici özellikleri				
Yaş	1,023(0,966-1,084)	0,441		
Kadın cinsiyet	0,79(0,088-7,138)	0,834		
HT	1,601(0,179-14,355)	0,674		
KDPI	1,01(0,977-1,045)	0,551		
GKD	3,477(0,576-20,979)	0,174	0,647(0,046-9,1)	0,747
Diğer özellikler				
HLA uyum sayısı	1,49(0,707-3,138)	0,294		

DM: Diyabetes Mellitus, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **SDBH:** Son Dönem Böbrek Hastalığı **HT:** Hipertansiyon, **VUR:** Veziköüretal Reflü, **PRA:** Panel Raktif Antikor, **KDPI:** Kidney Donor Profile Index, **GKD:** Genişletilmiş Kriter Donör, **HLA:** Human Lökosit Antijen

Böbrek nakli olan hastalarda ölüm sansürlü greft sağkalımı etkileyen nakil sonrası risk faktörlerini belirlemek amacıyla Cox Regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.16’da sunulmuştur. Tek değişkenli analizler sonucunda $p<0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Buna göre, hastalarda nakil sonrası akut rejeksiyon gelişmesinin ölüm sansürlü greft kaybını arttırdığı görülmüş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (HR:5,241; %95 CI: 0,855-32,126; $p=0,073$).

Tablo 4.16. Ölüm sansürlü greft sağkalımı etkileyen nakil sonrası faktörlerin Cox regresyon analizi

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95 CI)	p değeri	HR (%95 CI)	p değeri
GGF	3,365(0,376-30,135)	0,278		
İYE	0,032(0-559,664)	0,490		
BKV	1,698(0,19-15,215)	0,636		
Nakil Sonrası DM	0,036(0-609,698)	0,503		
KAH	0,037(0-818,566)	0,518		
Akut rejeksiyon	5,241(0,855-32,126)	0,073	5,241(0,855-32,126)	0,073

GGF: Gecikmiş Greft Fonksiyonu, **İYE:** İdrar Yolu Enfeksiyonu, **BKV:** BK virüs, **DM:** Diyabetes Mellitus, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı

4.4. Hasta Sağkalımını Etkileyen Faktörler

Hastaların sağkalıma göre cinsiyet ($p=0,999$), DM ($p=0,169$), KAH ($p=0,999$) ve KY ($p=0,238$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ölen hastaların yaş ortalaması ($52,1\pm10,3$) ölmeyenlere göre ($39,2\pm11,5$) daha yüksek gözlenmiştir ($p=0,007$). Hastaların sağkalıma göre son dönem böbrek hastalığı nedenleri incelendiğinde, HT ($p=0,279$), Nefrolitiazis ($p=0,999$) ve VUR ($p=0,999$) görülme oranları benzer bulunmuştur. Periton diyalizine girme ile hasta sağkalımı ilişkili bulunmamıştır ($p=0,462$). Hastaların periton diyaliz süresi ($p=0,364$) ve hemodiyaliz süresi ($p=0,330$) sağkalıma göre benzer bulunmuştur. Yaşayan hastalarda medyan diyaliz süresinin (medyan:120) ölenlere göre (medyan:92) daha yüksek gözlenirse de anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0,087$). Hastaların sağkalımına göre PRA düzeyleri ve LCM pozitifliği açısından anlamlı fark belirlenmemiştir ($p=0,999$). Hastaların sağkalımına göre genel özellikleri Tablo 4.17’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.17. Hasta sağkalımına göre alıcıların genel özellikleri

Değişkenler	Sağ (n:15)	Ölü (n:11)	p
Yaş (yıl)	39,2±11,5	52,1±10,3	0,007
Cinsiyet			
Erkek	6(40)	5(45,5)	0,999
Kadın	9(60)	6(54,5)	
Komorbidite			
DM	0(0)	2(18,2)	0,169
KAH	3(20)	2(18,2)	0,999
KY	3(20)	0(0)	0,238
SDBH nedeni			
HT	1(6,7)	3(27,3)	0,279
Nefrolitiazis	2(13,3)	2(18,2)	0,999
VUR	2(13,3)	1(9,1)	0,999
Periton diyaliz	9(60)	5(45,5)	0,462
Periton diyaliz süresi (ay)	36(12-101)	48(24-120)	0,364
Toplam Hemodiyaliz süresi (ay)	96(7-240)	68(1-132)	0,330
Diyaliz süresi (ay)	120(48-252)	92(32-216)	0,087
PRA düzeyi			
<%20	9(69,2)	5(71,4)	0,999
>%20	4(30,8)	2(28,6)	
LCM			
Negatif	14(93,3)	11(100)	0,999
Pozitif	1(6,7)	0(0)	

DM: Diyabetes Mellitus, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **KY:** Kalp Yetmezliği, **SDBH:** Son Dönem Böbrek Hastalığı **HT:** Hipertansiyon, **VUR:** Vezikoüreteral Reflü, **PRA:** Panel Raktif Antikor, **LCM:** Lenfosit Cross Match

Hasta sağkalımıyla verici KDPI (p=0,851), KDPI değeri 70 ve üzeri olma (p=0,350), KDRI (p=0,809) ve GKD (p=0,623) ilişkili bulunmamıştır. Hasta sağkalıma göre vericilerin genel özellikleri Tablo 4.18’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.18. Hasta sağkalımına göre vericilerin özellikleri

Değişkenler	Sağ (n:15)	ölü (n:11)	p
KDPI	48(7-91)	36(5-98)	0,851
KDPI ≥70	2(14,3)	4(36,4)	0,350
KDRI	0,98(0,63-1,61)	0,87(0,61-1,98)	0,809
GKD	2(14,3)	3(27,3)	0,623

KDPI: Kidney Donor Profile Index, **KDRI:** Kidney Donor Risk Index, **GKD:** Genişletilmiş Kriter Donör

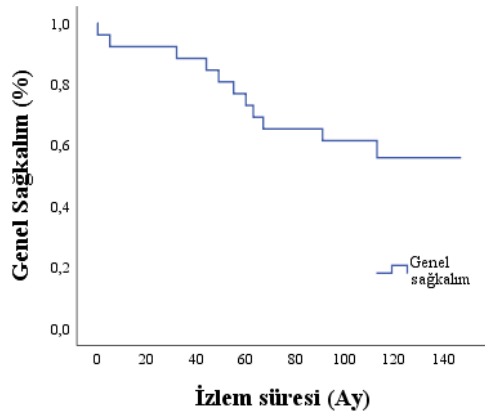
Hasta sağkalımına göre alıcıların 7.gün (p=0,752), 1.ay (p=0,250), 3.ay (p=0,877), 1.yıl (p=0,764), 2.yıl (p=0,616) ve 5.yıl (p=0,327) ölçülen GFR değerleri arasında fark bulunmamıştır. Alıcıların sağkalıma göre indüksiyon tedavisi alma (p=0,999), plazmaferez (p=0,999) ve TAC,MMF idame tedavi alma (p=0,614) oranları açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Nakil sonrası GGF (p=0,999), idrar yolu enfeksiyonu (p=0,358), BKV (p=0,999), DM (p=0,614), KAH (p=0,999), KY (p=0,423) ve kronik greft rejeksiyonu (p=0,169) görülme oranları sağkalımla ilişkili bulunmamıştır. Ölen olan hastalarda akut rejeksiyon görülme oranının daha yüksek olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir (p=0,063). Hasta sağkalımına göre alıcıların nakil sonrası özellikleri Tablo 4.19’da karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.19. Hasta sağkalımına göre alıcıların nakil sonrası özellikleri

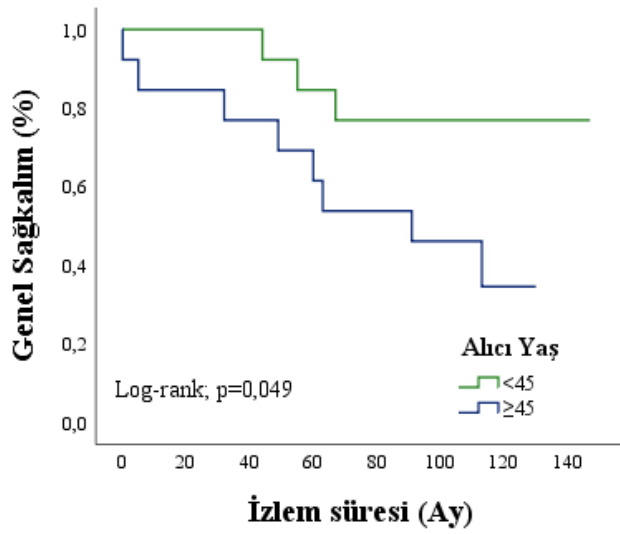
Değişkenler	Sağ (n:15)	Ölü (n:11)	p
GFH(ml/dk)			
7.gün	32(5-123)	28,5(8-107)	0,752
1.ay	68,5(29-100)	60(10-77)	0,250
3.ay	68(27-95)	63(28-98)	0,877
1.yıl	63(40-103)	78,5(28-115)	0,764
2.yıl	68(41-89)	70(40-101)	0,616
5.yıl	68,5(49-99)	53,5(27-95)	0,327
10.yıl	65,5(44-97)	-	-
İndüksiyon tedavisi			
Anti-timosit globulin	14(93,3)	11(100)	0,999
Basiliksimab	1(6,7)	0(0)	
Plazmaferez	1(6,7)	0(0)	0,999
TAC+MMF idame tedavi	11(78,6)	8(88,9)	0,999
Geçikmiş greft fonksiyonu (GGF)	9(60)	6(54,5)	0,999
İdrar yolu enfeksiyonu (İYE)	4(28,6)	1(10)	0,358
BKV	2(13,3)	1(10)	0,999
Nakil sonrası DM	3(20)	1(9,1)	0,614
Nakil sonrası KAH	2(13,3)	2(18,2)	0,999
Nakil sonrası KY	0(0)	1(9,1)	0,423
Akut rejeksiyon	0(0)	3(27,3)	0,063
Kronik greft rejeksiyonu	0(0)	2(18,2)	0,169

GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı, TAC: Takrolimus, MMF: Mikofenolat Mofetil, GGF: Geçikmiş Greft Fonksiyonu, İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu, BKV: BK virüs, DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KY: Kalp Yetmezliği

Hastaların ortalama sağkalım süresi 106,5 (%95GA: 86,9-126,1) aydır. Hastaların 1, 2, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; %92,3, %92,3, %73,1 ve %55,9 olarak belirlenmiştir (Şekil 4.7).

**Şekil 4.7.** Hastaların sağkalım oranları

45 yaş ve üstü hastaların ortalama sağkalım süresi 81,1 ay (%95GA: 55,4-106,8), 45 yaş altı hastaların 125,8 ay (%95GA: 104,7-147) olarak bulunmuştur. 45 yaş ve üstü hastaların 1, 2, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; %84,6, %84,6, %61,5 ve %34,6 olarak hesaplanmıştır. 45 yaş altı hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %100, 2 yıllık %100, 5 yıllık %84,6 ve 10 yıllık sağkalım oranı %76,9'dur. 45 yaş ve üstü hastaların sağkalım oranlarının 45 yaş altı hastalara göre daha düşük olduğu görülmüştür (Log-rank; $p=0,049$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Alıcı yaş gruplarına göre sağkalım oranları

Böbrek nakli olan hastalarda sağkalımı etkileyen nakil öncesi risk faktörlerini belirlemek amacıyla Cox Regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.20’de sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda alıcı yaşı sağkalım için risk faktörü olarak bulunmuştur. Tek değişkenli analizler sonucunda $p<0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Buna göre, hastalarda alıcı yaşındaki artışın sağkalımı olumsuz yönde etkilediği gözlenmiştir (HR:1,091; %95 CI: 1,013-1,175; $p=0,021$).

Tablo 4.20. Hasta sağkalımını etkileyen nakil öncesi faktörlerin tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile incelenmesi

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95 CI)	p değeri	HR (%95 CI)	p değeri
Alıcı özellikleri				
Yaş	1,068(1,011-1,128)	0,019	1,091(1,013-1,175)	0,021
Kadın cinsiyet	0,94(0,284-3,105)	0,919		
DM	3,379(0,724-15,779)	0,121	3,369(0,638-17,795)	0,153
KAH	1,106(0,238-5,149)	0,898		
SDBH nedeni				
<i>HT</i>	2,721(0,711-10,413)	0,144	2,604(0,455-14,891)	0,282
<i>Nefrolitiazis</i>	1,391(0,299-6,462)	0,674		
<i>VUR</i>	0,585(0,075-4,584)	0,610		
Periton diyaliz	0,684(0,209-2,243)	0,531		
Diyaliz süresi	0,99(0,976-1,004)	0,160	0,996(0,979-1,014)	0,682
PRA düzeyi$\geq$20	1,015(0,196-5,255)	0,986		
Verici özellikleri				
Yaş	0,996(0,964-1,029)	0,811		
Kadın cinsiyet	1,677(0,49-5,745)	0,411		
HT	3,018(0,794-11,474)	0,105	2,888(0,367-22,7)	0,313
KDPI	0,999(0,977-1,021)	0,907		
GKD	1,529(0,405-5,775)	0,531		
Diğer özellikler				
HLA uyum sayısı				
0	Referans	-		
≥ 1	1,452(0,313-6,737)	0,634		

DM: Diyabetes Mellitus, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **SDBH:** Son Dönem Böbrek Hastalığı **HT:** Hipertansiyon, **VUR:** Vezikoüreteral Reflü, **PRA:** Panel Raktif Antikor, **KDPI:** Kidney Donor Profile Index, **GKD:** Genişletilmiş Kriter Donör, **HLA:** Human Lökosit Antijen

Böbrek nakli olan hastalarda sağkalımı etkileyen nakil sonrası risk faktörlerini belirlemek amacıyla Cox Regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.21’de sunulmuştur. Tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Buna göre, hastalarda nakil sonrası akut rejeksiyon gelişmesinin mortalite riskini arttırdığı saptanmıştır (HR:4,21; %95 CI: 1,032-17,167; $p=0,045$).

Tablo 4.21. Hasta sağkalımını etkileyen nakil sonrası faktörlerin tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile incelenmesi

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95 CI)	p değeri	HR (%95 CI)	p değeri
TAC-MMF tedavi	1,711(0,214-13,694)	0,613		
GGF	1,011(0,308-3,321)	0,986		
İYE	0,298(0,037-2,371)	0,253		
BKV	0,908(0,113-7,273)	0,928		
Nakil sonrası DM	0,429(0,055-3,356)	0,420		
KAH	1,063(0,228-4,95)	0,938		
Akut rejeksiyon	4,21(1,032-17,167)	0,045	4,21(1,032-17,167)	0,045

GGF: Gecikmiş Greft Fonksiyonu, **İYE:** İdrar Yolu Enfeksiyonu, **BKV:** BK virüs, **DM:** Diyabetes Mellitus, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı

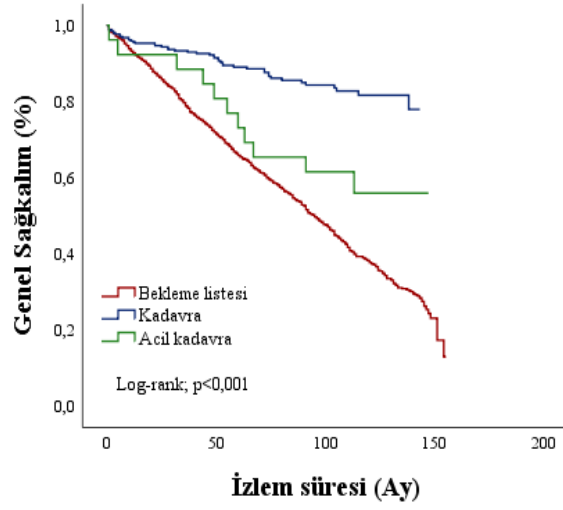
4.5. Kadavra bekleme listesi, kadavradan yapılan acil böbrek nakilleri ve kadavradan yapılan diğer böbrek nakillerinin hasta sağkalımı

Kadavra bekleme listesindeki hastaların 937'si (%36,3) ölen, 1248'i (%48,4) aktif ve 394'ü (%15,3) kadavradan nakildir. Listedeki tüm hastalarda medyan bekleme süresi 46 ay (min:1; maks:155) olarak bulunmuştur. Kadavra bekleme listesindeki hastaların genel özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 26'da verilmiştir.

Tablo 4.22. Kadavra bekleme listesindeki hastaların genel özellikleri

Değişkenler	Tüm liste (n:2579)	Ölen (n:937)	Aktif (n:1248)	Nakil (n:394)
Yaş, ort±SS	49,56±16,48	53,42±15,31	49,46±15,93	40,72±17,43
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	1527(59,2)	594(63,4)	720(57,7)	213(54,1)
Kadın	1052(40,8)	343(36,6)	528(42,3)	181(45,9)
Bekleme süresi (ay), medyan (min-maks)	46(1-155)	42(1-154)	50(1-155)	36(1-137)

Bekleme listesindeki nakil olmayan hastaların ortalama genel sağkalım süresi 91,3 ay (%95GA: 88,7-94), kadavradan nakil olan hastaların 126 ay (%95GA: 121,5-130,6) ve kadavradan acil nakil olan hastaların 106,5 ay (%95GA: 86,9-126,1) olarak hesaplanmıştır. Bekleme listesindeki nakil olmayan hastaların 1, 2, 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %92,7, %86,3, %65,9 ve %37,7 olarak belirlenmiştir. Merkezimizde yapılan 362 hastanın dahil edildiği çalışmada kadavradan nakil olan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %95,6, 2 yıllık %94,6, 5 yıllık %89 ve 10 yıllık sağkalım oranı %81,6'dır(85). Acil kadavradan nakil olan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %92,3, 2 yıllık %92,3, 5 yıllık %73,1 ve 10 yıllık sağkalım oranı %55,9'dur. Kadavradan nakil olan hastaların sağkalımı bekleme listesindeki hastaların sağkalımından istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (Log-rank $\chi^2(1)=107,832$; $p<0,001$). Acil kadavradan nakil olan hastalarla bekleme listesinde hastaların sağkalımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Log-rank $\chi^2(1)=2,965$; $p=0,085$) (Şekil 4.9).



Pairwise Comparisons							
	Grup	Bekleme listesi		Kadavra		Acil kadavra	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Bekleme listesi			107,832	,000	2,965	,085
	Kadavra	107,832	,000			9,205	,002
	Acil kadavra	2,965	,085	9,205	,002		

Şekil 4.9. Bekleme listesi, kadavra ve acil kadavra hastalarının sağkalım oranları

5. TARTIŞMA

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH); sık görülen, farkındalığı ve erken tanısı düşük, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, sağlık sistemi üzerine büyük yük getiren ancak önlenebilen veya geciktirilebilen bir hastalıktır. Türkiye’de yetişkin popülasyondaki KBH oranı %15.7’dir (1). Bu özellikleriyle aslında KBH bir halk sağlığı sorunudur.

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ise renal fonksiyonların geri dönüşsüz kaybıdır. SDBH geliştiğinde hastaya hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) veya böbrek transplantasyonu (RT) gibi renal replasman tedavilerinden (RRT) birisi uygulanmaktadır. Bu tedavi modalitelerinden en iyi tedavi şekli renal transplantasyon olarak kabul edilmektedir.

HD ve PD aslında RT için bir köprüdür; ancak bazı hastalarda çeşitli problemler nedeniyle HD ve PD uygulanamamaktadır. Bu hasta grubunda acil böbrek nakli yapılması hayatidir. Bu hastalar genellikle çoklu komobiditeleri olan hastalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Kadavradan yapılan acil böbrek nakilleri ile ilgili vaka sayısı sınırlı olduğu için literatür verileri de sınırlıdır.

Organ nakilleri ve kadavra kaynaklı organ dağılımı ülkelerin belirlediği yönetmeliklere göre yapılmaktadır. Zaman içerisinde herhangi bir diyaliz şansı olmayan hastalar için acil böbrek nakli gündeme gelmiş ve yönetmeliklerin düzenlenme ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Ülkelerin uyguladıkları yönetmeliklere göre acil böbrek nakli için çeşitli endikasyonlar belirlenmiş ancak dünya genelinde net bir fikir birliği bulunmamaktadır(3, 4).

Ülkemizde organ nakli 2008 yılında yürürlüğe giren tarafından Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi’ne göre yapılmaktadır. Herhangi bir diyaliz yöntemi ile tedavisi mümkün olmayan hastalar için kadavradan acil böbrek nakli; nakil merkezi tarafından Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi’ne uygun acil bildirimlerin, Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Merkezi’nce (UKM) kabul edilmesi ile yapılabilmektedir(5).

Çalışmamızla, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2008 ve 2020 yılları arasında kadavradan acil böbrek nakli yapılan hastalara ait verilerin retrospektif olarak değerlendirilerek greft ve hasta sağkalımının incelenmesi

amaçlanmıştır. İkincil hedef olarak sonuçlarımızın; merkezimizde yapılan kadavra böbrek nakillerinin hasta sağkalımı ve kadavra listesinde bekleyen hastalarının sağkalımı ile karşılaştırılması planlanmıştır.

Literatürde bazı çalışmalarda acil nakil yapılan hastaların çeşitli kontrol gruplarıyla karşılaştırma yapıldığı görülmekte. Ancak bu hastaların nakil yapılmazsa hayatlarını kısa sürede kaybedecekleri düşünüldüğünde uygun bir kontrol grubu oluşturulamayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezinde Ocak 2008 ile Aralık 2020 tarihleri arasında, kadavradan acil böbrek nakli yapılan 33 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. 5 hasta pediatrik grupta olduğu için, 2 hasta da kombine nakil yapıldığı için çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların ortalama sağkalım süresi 106,5 ay olarak bulundu. Sırasıyla 1, 2, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları; %92,3, %92,3, %73,1 ve %55,9 olarak belirlenmiştir. Ülkemizde bu konuda yapılmış 47 vaka içeren tek çalışmada, 2010-2014 yılları arasında yapılan acil böbrek nakillerinde sırasıyla 1 ve 2 yıllık hasta sağkalımı %90 ve %83 olarak görülmüştür(53). Cologne Üniversitesi'nde yapılan 1989-2010 yılları arasındaki 10 vakalık bir seride ise 1, 3 ve 5 yıllık hasta sağkalım oranları sırasıyla %90, %80 ve %60 olarak görülmüştür (54).

Merkezimizin kadavra bekleme listesindeki hastalarla kadavradan acil böbrek nakli yapılan hastaların sağkalımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.(Log-rank; $p=0,085$). Acil nakil yapılan gruptaki hastaların yoğun vasküler problemlerinin olduğu ve nakil yapılmazsa kısa sürede hayatlarını kaybedecekleri düşünüldüğünde bu sonuç olumlu olarak değerlendirilebilir. Kadavradan yapılan diğer nakillerde hastaların sağkalımı bekleme listesindeki hastaların sağkalımından istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (Log-rank; $p<0,001$)

Çalışmamızda ortalama ölüm sansürlü greft sağkalım süresi 100,4 aydır. Sırasıyla 1, 2, 5 ve 10 yıllık greft sağkalım oranları; %84,6, %84,6, %69,2 ve %57,7 olarak bulunmuştur. Ortalama ölüm sansürlü greft sağkalım süresi 122,1 aydır. Sırasıyla 1, 2, 5 ve 10 yıllık greft sağkalım oranları; %92,1, %92,1, %83,8 ve %78,8 olarak bulunmuştur. Ülkemizde bu konuda yapılmış 47 vaka içeren bir çalışmada,

2010-2014 yılları arasında yapılan acil böbrek nakillerinde sırasıyla 1 ve 2 yıllık greft sağkalımları %87 ve %81 olarak bulunmuştur(53).

Acil böbrek nakliyle ilgili en kapsamlı çalışma Eurotransplant Böbrek Tahsis Sistemi (Eurotransplant Kidney Allocation System-ETKAS) tarafından 2016 yılında yayınlanan 1996-2010 yılları arasında 61 merkezde yapılan 898 acil böbrek naklinin retrospektif incelendiği çalışmadır(4). Bu çalışmada da 1 yıllık sağkalım %92.3, 5 yıllık sağkalım %79.5 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada diğer böbrek nakilleri ile yapılan karşılaştırmada hasta sağkalımının acil böbrek nakillerinde daha kötü olduğu, greft kaybınınsa benzer olduğu görülmüş(4). Hasta sağkalımı diğer böbrek nakillerine göre kötü olsa da bu gruptaki hastaların nakil dışında bir seçeneği olmadığını göz önünde bulundurmak gerekir.

Artan alıcı ve verici yaşının hasta ve greft sağkalımını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur(51, 55, 56, 86). Fakat alıcı yaşının greft sağkalımına etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da görülmektedir(87, 88). Çalışmamızda ölüm sansürlü analizlerde greft kaybı olan hastaların yaş ortalaması olmayanlara göre daha yüksek gözlenmiştir ancak ölüm sansürlü analizlerde yaş ile ilişki saptanmamıştır. Kaplan-Meier analizinde 45 yaş ve üstü hastaların ölüm sansürlü greft sağkalım oranlarının daha düşük olduğu görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hasta sağkalımını için yapılan değerlendirmelerde ölüm görülenlerde alıcı yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Alıcı yaş grubuna göre hasta sağkalımı değerlendirmesi için yapılan Kaplan-Meier analizinde 45 yaş ve üstü hastaların genel sağkalım oranlarının 45 yaş altı hastalara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Yapılan Cox regresyon analizinde de alıcı yaşındaki artışın hasta sağkalımını olumsuz yönde etkilediği görüldü. Yaptığımız analizlerde verici yaşı ile ilişki saptanmamıştır.

Nakil öncesi diyaliz tedavi süresinin uzun olmasının greft ve hasta sağkalımını olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar mevcut(60, 61). Ponticelli ve ark. tarafından yapılmış çalışmada >60 ay diyaliz süresi olanlarda geç dönem greft kaybı riskinde ve kardiyovasküler olay gelişim riskinde artış tespit edilmiş(89). Ancak İspanyada 2600 böbrek nakli hastası ile yapılan çalışmada hastalar 5 yıllık greft kaybı riski çok değişkenli analizle değerlendirilmiş ve diyaliz süresi ile greft

kaybı riski arasında bir ilişki gösterilememiştir(86). Bizim çalışmamızda diyaliz süresinin greft ve hasta sağkalımı üzerine bir etkisi görülmedi.

Nakil öncesi KAH ve DM gibi komorbiditelerin greft ve hasta sağkalımını olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır(50, 86, 90). Ancak çalışmamızda bu ilişki gösterilememiştir. Bu hasta sayısındaki azlıktan kaynaklanabilir. Aynı zamanda bu grupta yaygın vasküler problemler olduğu göz önünde bulundurulursa, dökümanate edilmemiş KAH hastaları da olabilir.

Panel Reaktif Antikor varlığı ve düzeyinin greft kaybıyla ilişkisine yönelik çok sayıda çalışma yapılmış. Lim ve ark.'nın ANZDATA veri tabanını kullanarak yaptıkları çalışmada PRA> %80 olan grupta PRA: %0 olan gruba kıyasla akut rejeksiyon riskinde, ölüm sansürlü greft kaybı riskinde, tüm sebeplere bağlı mortalitede ve kanser gelişim riskinde artış raporlanmıştır(67). Ruhi ve ark. tarafından 2015'te yapılan bir çalışmada alıcıların nakil öncesi PRA sınıf 2 pozitifliğinin ölüm sansürlü ve ölüm sansürsüz greft kaybı ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (91). Çalışmamızda bu ilişki gösterilememiştir. Bunun sebebi hasta sayısının 26 olması ve 6 hastanın PRA verilerine ulaşılamaması olabilir.

2015'te yayınlanan bir çalışmada KDPI>80 olan ve KDPI<20 olan gruplar karşılaştırıldığında yüksek KDPI grubunda greft ve hasta sağkalımında anlamlı düşüş raporlanmış (92). 2018'de yayınlanan 2161 kadavra vericili böbrek nakli hastasının dahil edildiği bir çalışmada KDPI arttıkça, greft kaybı riskinde anlamlı artış ayrıca greft ve hasta sağkalımında anlamlı düşüş raporlanmıştır (93). Bizim çalışmamızda ölüm sansürsüz greft kaybında KDPI değeri daha yüksek gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hasta sağkalımında ise herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda ölüm sansürlü ve sansürsüz greft kaybı olan grupta vericisi genişletilmiş kriter donör (GKD) oranı daha yüksek gözlenmiş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmalarda vericinin GKD olması greft ve hasta sağkalım açısından daha kötü sonuçlar ile ilişkilendirilmiş(94, 95).

Çalışmamızda gecikmiş greft fonksiyonuna (GGF) olanlar ve olmayanlar arasında, ölüm sansürlü ve sansürsüz greft sağkalımları istatistiksel olarak benzer görülmüştür. 518 hastayla yapılan bir çalışmada; GGF greft sağkalımını ilk yıl içinde etkileyen en önemli faktör olarak bulunmuştur(78). Moreira ve ark. GGF'nin

greft ve hasta sağkalımı üzerine olumsuz etki gösterdiğini raporlamışlardır(96). Sola ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise GGF'nin sadece 60 yaş üstü alıcılarda greft sağkalımına etkisi gösterilebilmiş olup diğer yaş gruplarında greft sağkalımı ve tüm yaş gruplarında hasta sağkalımı üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir(97).

Çalışmamızda ölüm sansürlü ve sansürlü greft kaybı olan hastalarda akut rejeksiyon görülme oranlarının daha yüksek olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Yapılan Cox regresyon analizlerinde de de akut rejeksiyon gelişmesinin ölüm sansürlü ve sansürlü greft kaybını arttırdığı görülmüş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Greft sağkalımı üzerine yapılan analizlerin istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması hasta sayısındaki azlıktan kaynaklanabilir. Hasta sağkalımını etkileyen faktörleri değerlendirmek için yapılan Cox regresyon analizinde ise akut rejeksiyon gelişmesinin mortalite riskini arttırdığı görülmüştür. (HR:4,21; %95 CI: 1,032-17,167; p=0,045). Literatürde birçok çalışmada akut rejeksiyonun greft sağkalımını anlamlı olarak azalttığı raporlanmıştır, ancak hasta sağkalımı açısından farklı sonuçlar izlenmektedir. Mateu ve ark. ile Cole ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda akut rejeksiyon gelişiminin greft sağkalımını azalttığı ve greft kaybı riskini arttırdığı gösterilmiş, fakat hasta sağ kalımı üzerine etkisi saptanmamış(98). Jalalzadah ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise akut rejeksiyonun 1 yıllık sağkalım üzerine etkilemediği, bununla beraber 5 yıllık sağkalımı anlamlı ölçüde azalttığı raporlanmıştır(99).

Acil böbrek nakli ihtiyacı olan hastalarda çoklu komorbidite ve yaygın vasküler problemlerle karşılaşmakta. Acil böbrek nakilleriyle ilgili literatür verisi sınırlı olsa da hemodiyaliz ya da periton diyalizi şansı olmayan hastalarda hayat kurtarıcı ve tek tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Vaka sayısı azlığı nedeniyle risk faktörlerini istatistiksel olarak değerlendirmek zorlaşmakta. Daha geniş sayılı vaka gruplarının incelenmesi daha yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmada 33 hastanın verilerine ulaşıldı. 5 hasta pediatrik grupta olduğu için, 2 hasta da kombine nakil yapıldığı için çalışmaya dahil edilmedi ve değerlendirmeler 26 hasta üzerinden yapıldı.
- Böbrek alıcılarının yaş ortalaması $44,7 \pm 12,6$ olarak saptandı. 11'i (%42,3) erkek ve 15'i (%57,7) kadındır. Kadavra vericilerin yaş ortalaması $43,4 \pm 18,1$ ve 18'i (%69,2) erkek, 8'i (%30,8) kadındır.
- Takiplerde 11 (%42,3) hastada greft kaybı gözlenmiştir. 6 hastada ölüm, 2 hastada kronik rejeksiyon, 1 hastada sepsis, 1 hastada böbrek rüptürü ve 1 hastada renal ven trombozu nedeniyle greft kaybı gerçekleşmiştir.
- Takip sürecinde 11 hasta (%42,3) nakil sonrası hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybeden hastaların 6'sı (%54,5) bilinmeyen nedenlerle, 4'ü (%36,4) sepsis+MODS ve 1'i (%9,1) ani kardiyopulmoner arrest nedeniyle vefat etmiştir.

Ölüm sansürsüz analizler

- Hastaların ortalama ölüm sansürsüz greft sağkalım süresi 100,4 aydır. Sırasıyla 1, 2, 5 ve 10 yıllık greft sağkalım oranları; %84,6, %84,6, %69,2 ve %57,7 olarak bulunmuştur.
- Graft kaybı olan hastaların yaş ortalaması daha yüksek gözlenmiştir.

Ölüm sansürlü analizler

- Hastaların ortalama ölüm sansürlü greft sağkalım süresi 122,1 aydır. Sırasıyla 1, 2, 5 ve 10 yıllık greft sağkalım oranları; %92,1, %92,1, %83,8 ve %78,8 olarak bulunmuştur.
- Graft kaybı olan hastalarda kronik greft rejeksiyon gelişme oranı daha yüksek bulunmuştur.

Hasta sağkalımı analizleri

- Hastaların ortalama sağkalım süresi 106,5 aydır. Sırasıyla 1, 2, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları; %92,3, %92,3, %73,1 ve %55,9 olarak bulunmuştur.
- Ölen hastaların yaş ortalaması daha yüksek gözlenmiştir.
- Kaplan-Meier analizinde 45 yaş ve üstü hastaların sağkalım oranlarının 45 yaş altı hastalara göre daha düşük olduğu görölmüştür
- Hastalarda alıcı yaşındaki artış ve nakil sonrası akut rejeksiyon gelişmesi sağkalım açısından bağımsız risk faktörü olarak saptandı.
- Merkezimizdeki kadavra bekleme listesi ile yapılan sağkalım karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görölmemiştir.

7. ÖZET

Kadavradan Yapılan Acil Böbrek Nakillerinde Graft ve Hasta Sağkalımının İncelenmesi

Son dönem böbrek hastalığında (SDBH); hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek nakli (RT) gibi renal replasman tedavileri (RRT) uygulanmaktadır. Bazı hastalarda çeşitli vasküler problemlerden dolayı HD ve PD uygulanamaktadır. Bu hasta grubunda acil böbrek nakli yapılması hayatidir. Bu hasta grubuyla ilgili literatür verisi oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda merkezimizde kadavradan yapılan acil böbrek nakillerinde graft ve hasta sağkalımının incelenmesi amaçlanmaktadır.

Merkezimizde Ocak 2008 ile Aralık 2020 tarihleri arasında kadavradan acil böbrek nakli yapılan 26 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmada 0.05'te küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Böbrek alıcılarının yaş ortalaması $44,7 \pm 12,6$ olarak saptandı. 11'i (%42,3) erkek ve 15'i (%57,7) kadındır. Takiplerde 11 (%42,3) hastada graft kaybı gözlenmiştir. 6 hastada ölüm, 2 hastada kronik rejeksiyon, 1 hastada sepsis, 1 hastada böbrek rüptürü ve 1 hastada renal ven trombozu nedeniyle graft kaybı gerçekleşmiştir. 11 hasta (%42,3) nakil sonrası hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybeden hastaların 6'sı (%54,5) bilinmeyen nedenlerle, 4'ü (%36,4) sepsis+MODS ve 1'i (%9,1) ani kardiyopulmoner arrest nedeniyle vefat etmiştir.

Ortalama ölüm sansürlü graft sağkalım süresi 100,4 aydır. Sırasıyla 1, 2, 5 ve 10 yıllık graft sağkalım oranları; %84,6, %84,6, %69,2 ve %57,7 olarak bulunmuştur. Ölüm sansürlü graft kaybı olan hastaların yaş ortalaması daha yüksek gözlenmiştir. Ölüm sansürlü graft sağkalım süresi 122,1 aydır. Sırasıyla 1, 2, 5 ve 10 yıllık graft sağkalım oranları; %92,1, %92,1, %83,8 ve %78,8 olarak bulunmuştur. Ölüm sansürlü graft kaybı olan hastalarda kronik graft rejeksiyon gelişme oranı daha yüksek bulunmuştur. Hastaların ortalama sağkalım süresi 106,5 aydır. Sırasıyla 1, 2, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları; %92,3, %92,3, %73,1 ve %55,9 olarak bulunmuştur. Kaplan-Meier analizinde 45 yaş ve üstü hastaların sağkalım oranlarının 45 yaş altı hastalara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Alıcı yaşındaki artış ve nakil sonrası akut rejeksiyon gelişmesi sağkalım açısından bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Merkezimiz kadavra bekleme listesi ile

kadavradan yapılan acil böbrek nakilleri arasında yapılan sağkalım karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Log-rank; $p=0,085$). Acil nakil yapılan gruptaki hastaların yoğun vasküler problemlerinin olduğu ve nakil yapılmazsa kısa sürede hayatlarını kaybedecekleri düşünüldüğünde bu sonuç olumlu olarak değerlendirilebilir.

Acil böbrek nakilleriyle ilgili literatür verisi sınırlı olsa da hemodiyaliz ya da periton diyalizi şansı olmayan hastalarda hayat kurtarıcı ve tek tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Acil böbrek nakli, kadavra, hasta, greft, sağkalım



8. ABSTRACT

Investigation of Graft and Patient Survival in High-Urgent Kidney Transplantation from Cadavers

Patient with end-stage renal disease (ESRD) can survive if treated by hemodialysis, peritoneal dialysis or transplantation. However, some patients with lack of access for either hemodialysis or peritoneal dialysis require urgent kidney transplantation to survive. The literature data on this patient group is quite limited. In our study, it is aimed to examine the graft and patient survival in high-urgent kidney transplants (HU-KT) from cadavers in our center.

The data of 26 patients who underwent high-urgent kidney transplantation from cadavers in our center between January 2008 and December 2020 were evaluated retrospectively. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

The recipients' mean age was 44 years. 11 (42,3%) of the recipients were male and 15 (57.7%) were female. Graft loss was observed in 11 (42.3%) patients during follow-up. Graft loss occurred due to death in 6 patients, chronic rejection in 2 patients, sepsis in 1 patient, renal rupture in 1 patient, and renal vein thrombosis in 1 patient. 11 patients (42.3%) died during follow-up. 6 (54.5%) patients died due to unknown reasons, 4 (36.4%) patients died due to sepsis+MODS and 1 (9.1%) patient died due to sudden cardiopulmonary arrest.

The mean death uncensored graft survival time is 100.4 months. Death uncensored graft survival rates were calculated as 84.6%, 84.6%, 69.2% and 57.7% at 1, 2, 5 and 10 years, respectively. The mean age of patients with uncensored graft loss was observed to be higher. The mean death uncensored graft survival time is 122.1 months. Death censored graft survival rates were calculated as 92.1%, 92.1%, 83.8% and 78.8% at 1, 2, 5 and 10 years, respectively. The rate of development of chronic graft rejection was found to be higher in patients with death censored graft loss. The mean survival time of the patients is 106.5 months. Patient survival rates were calculated as 92.3%, 92.3%, 73.1% and 55.9% for 1, 2, 5 and 10-year, respectively. In the Kaplan-Meier analysis, the survival rate of patients aged 45 years and older was found to be lower than those under 45 years of age. Increase in recipient age and development of acute rejection after transplantation were

determined as independent risk factors for survival. No statistically significant difference was observed in the survival comparison made with the cadaver waiting list of our center. Considering that the patients in the high-urgent transplant group have intense vascular problems and that they will die in a short time if the transplant is not performed, this result can be considered positive.

The literature data on high-urgent kidney transplantation is limited. High-urgent kidney transplantation is the only life-saving treatment option in patients with lack of vascular or peritoneal access for dialysis.

Key Words: High-urgent kidney transplantation, Deceased Donor, Patient and Graft Survival

9. KAYNAKLAR

1. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(6):1862-71.
2. Seyahi N, Ateş K, Süleymanlar G. Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of the Turkish Society of Nephrology Registry Report. *Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey*. 2020.
3. Sever MS, Goral S. Kidney transplantation due to medical urgency: time for reconsideration? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(9):1376-7.
4. Assfalg V, Hüser N, Van Meel M, Haller B, Rahmel A, De Boer J, et al. High-urgency kidney transplantation in the Eurotransplant Kidney Allocation System: success or waste of organs? The Eurotransplant 15-year all-centre survey. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(9):1515-22.
5. Ulusal Organ Ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi, (2008).
6. Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, Stevens LA, Miller ER, Saran R, et al. Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors. *Archives of internal medicine*. 2008;168(20):2268-75.
7. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(5):713-35.
8. Consortium CKDP. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
9. Galla JH. Clinical practice guideline on shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(7):1340-2.
10. USRDS U. Annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. 2013.
11. Harrison JH, editor *Renal homotransplantation in identical twins*. Surg Forum; 1956.
12. Schwartz R. Dameshek, Drug-induced immunological tolerance. *Nature*. 1959;183:1682-3.
13. Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2013;3(4):a014977.
14. Knechtle SJ, Marson LP, Morris PJ. *Kidney Transplantation-Principles and Practice E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2019.
15. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney international*. 1996;50(1):235-42.
16. Evaluation of the potential renal transplant recipient [Internet]. Available from: www.uptodate.com.
17. *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri*, Türk Nefroloji Derneği 2016.
18. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation*. 2017;101(8 Suppl 1):S7.

19. Kanellis J, Mulley W. Evaluation and preoperative management of kidney transplant recipient and donor. *Comprehensive Clinical Nephrology*; Elsevier; 2010. p. 1142-53.
20. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors¹. *Transplantation*. 2002;74(9):1281-6.
21. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2003;3:114-25.
22. Maggiore U, Cravedi P. The marginal kidney donor. *Current opinion in organ transplantation*. 2014;19(4):372-80.
23. Kidney Donor Profile Index [Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/kdipi-calculator/>].
24. Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, Budgeon CA, Murray K, Campbell SB, et al. Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. *Clinical transplantation*. 2012;26(4):E428-E37.
25. Davis CL. Transplant: immunology and treatment of rejection. *American journal of kidney diseases*. 2004;43(6):1116-34.
26. DeWolf S, Sykes M. Alloimmune T cells in transplantation. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(7):2473-81.
27. Niederhaus SV, Muth B, Lorentzen DF, Wai P, Pirsch JD, Samaniego-Picota M, et al. Luminex-based desensitization protocols: the University of Wisconsin initial experience. *Transplantation*. 2011;92(1):12-7.
28. Group KDIGOTW. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9:S1-S155.
29. Ulrich H, Andrian M, CHARLES RM. T-cell function and migration. *N Engl J Med*. 2000;343:1020-34.
30. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(26):2715-29.
31. Wagner SJ, Brennan DC. Induction therapy in renal transplant recipients. *Drugs*. 2012;72(5):671-83.
32. Temel Nefroloji, Türk Nefroloji Derneği 2019.
33. Kwon O, Cho J-H, Choi J-Y, Park S-H, Kim Y-L, Kim H-K, et al., editors. Long-term outcome of azathioprine versus mycophenolate mofetil in cyclosporine-based immunosuppression in kidney transplantation: 10 years of experience at a single center. *Transplantation proceedings*; 2013: Elsevier.
34. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko Š, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(25):2562-75.
35. KNIGHT SR, ALLEN RD. 28 Vascular and Lymphatic Complications After Kidney Transplantation. *Kidney Transplantation-Principles and Practice E-Book*. 2019:458.
36. RM. M. Complications in Surgery. In: Mulholland MW DG, editor. *Complications of Renal Transplantation* 2006.
37. Koçak H. Posttransplant Erken Dönem Medikal Komplikasyonlar. *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri* 2016.

38. Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation*. 2013;96(10):885-9.
39. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(15):1451-62.
40. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(4):922-36.
41. Mauiyyedi S, Colvin RB. Humoral rejection in kidney transplantation: new concepts in diagnosis and treatment. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2002;11(6):609-18.
42. Colvin RB, Smith RN. Antibody-mediated organ-allograft rejection. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(10):807-17.
43. Pescovitz M. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *American Journal of Transplantation*. 2006;6(5p1):859-66.
44. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, Brailey P, Arend LJ, Alloway RR, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody-and cell-mediated acute rejection. *Transplantation*. 2008;86(12):1754-61.
45. Locke J, Magro C, Singer A, Segev D, Haas M, Hillel A, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(1):231-5.
46. Kasiske BL, Kalil RS, Lee HS, Rao KV. Histopathologic findings associated with a chronic, progressive decline in renal allograft function. *Kidney international*. 1991;40(3):514-24.
47. Najafian B, Kasiske BL. Chronic allograft nephropathy. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2008;17(2):149-55.
48. Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *The Lancet*. 2011;378(9800):1428-37.
49. Arend S, Mallat M, Westendorp R, Van Der Woude F, Van Es L. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 1997;12(8):1672-9.
50. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16(8):1545-9.
51. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, et al. US renal data system 2020 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;77(4):A7-A8.
52. Kramer A, Boenink R, Stel VS, Santiuste de Pablos C, Tomović F, Golan E, et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2018: a summary. *Clinical Kidney Journal*. 2020;14(1):107-23.
53. Celebi Z, Akturk S, Erdogmus S, Kemaloglu B, Toz H, Polat K, et al., editors. Urgency priority in kidney transplantation: experience in Turkey. *Transplantation proceedings*; 2015: Elsevier.
54. Kleinert R, Wahba R, Heiermann N, Kisner T, Hos N, Stippel D, editors. Prognosis after "high urgent" kidney transplantation might be determined by control of preexisting septic condition. *Transplantation proceedings*; 2013: Elsevier.
55. Becker BN, Becker YT, Pintar TJ, Collins BH, Pirsch JD, Friedman A, et al. Using renal transplantation to evaluate a simple approach for predicting the impact of end-stage renal disease therapies on patient survival: observed/expected life span. *American journal of kidney diseases*. 2000;35(4):653-9.

56. Keith DS, Demattos A, Golconda M, Prather J, Norman D. Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(4):1086-91.
57. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP, et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR) 1, 2. *Transplantation*. 1999;68(5):635-41.
58. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(2):103-9.
59. Jiang S, Kennard A, Walters G. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation and impact on graft survival. *BMC nephrology*. 2018;19(1):1-11.
60. Aufhauser Jr DD, Peng AW, Murken DR, Concors SJ, Abt PL, Sawinski D, et al. Impact of prolonged dialysis prior to renal transplantation. *Clinical transplantation*. 2018;32(6):e13260.
61. Cosio FG, Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML, et al. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney international*. 1998;53(3):767-72.
62. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(4):753-9.
63. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive clinical nephrology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2014.
64. Meier-Kriesche H-U, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation*. 2002;73(1):70-4.
65. Glanton CW, Kao T-C, Cruess D, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney international*. 2003;63(2):647-53.
66. Abbott KC, Glanton CW, Trespalacios FC, Oliver DK, Ortiz MI, Agodoa LY, et al. Body mass index, dialysis modality, and survival: analysis of the United States renal data system dialysis morbidity and mortality wave II study. *Kidney international*. 2004;65(2):597-605.
67. Lim WH, Chapman JR, Wong G. Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2015;99(5):1043-50.
68. Jun K, Kim M, Hwang J, Park S, Moon I, Lee M, et al. Impact of Pre-Transplant PRA Level On Renal Graft Survival in Patients With Negative Cross-Match and No Donor Specific Antibody.: Abstract# A221. *Transplantation*. 2014;98:463.
69. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(24):2326-33.
70. Moore J, McKnight AJ, Simmonds MJ, Courtney AE, Hanvesakul R, Brand OJ, et al. Association of caveolin-1 gene polymorphism with kidney transplant fibrosis and allograft failure. *Jama*. 2010;303(13):1282-7.
71. Fischereder M, Luckow B, Hoher B, Wüthrich RP, Rothenpieler U, Schneeberger H, et al. CC chemokine receptor 5 and renal-transplant survival. *The Lancet*. 2001;357(9270):1758-61.
72. Brown KM, Kondeatis E, Vaughan RW, Kon SP, Farmer CK, Taylor JD, et al. Influence of donor C3 allotype on late renal-transplantation outcome. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(19):2014-23.

73. Varagunam M, Yaqoob MM, Döhler B, Opelz G. C3 polymorphisms and allograft outcome in renal transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(9):874-80.
74. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *American Journal of transplantation*. 2005;5(4p2):843-9.
75. van Der Hoeven JA, Molema G, Ter Horst GJ, Freund RL, Wiersema J, Van Schilfgaarde R, et al. Relationship between duration of brain death and hemodynamic (in) stability on progressive dysfunction and increased immunologic activation of donor kidneys. *Kidney international*. 2003;64(5):1874-82.
76. Salahudeen AK, Haider N, May W. Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts. *Kidney international*. 2004;65(2):713-8.
77. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney international*. 2015;87(2):343-9.
78. Quiroga I, McShane P, Koo DD, Gray D, Friend PJ, Fuggle S, et al. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(6):1689-96.
79. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Åsberg A, Chou S, Snyderman DR, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2010;89(7):779-95.
80. Schnitzler MA, Woodward RS, Brennan DC, Spitznagel EL, Dunagan WC, Bailey TC. The effects of cytomegalovirus serology on graft and recipient survival in cadaveric renal transplantation: implications for organ allocation. *American Journal of Kidney Diseases*. 1997;29(3):428-34.
81. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013(2).
82. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation*. 2005;79(10):1277-86.
83. Randhawa P, Brennan D. BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. *American Journal of Transplantation*. 2006;6(9):2000-5.
84. Mitra S, Alangaden GJ. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Current infectious disease reports*. 2011;13(6):579.
85. Tanrıkulu A. KADAVRA VERİCİLİ BÖBREK NAKLİ SONRASI GREFT SAĞKALIMI VE GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER [Uzmanlık Tezi]. Antalya: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2021.
86. Morales JM, Marcén R, del Castillo D, Andres A, Gonzalez-Molina M, Oppenheimer F, et al. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(suppl_4):iv39-iv46.
87. Fujita T, Kato M, Funahashi Y, Komatsu T, Kinukawa T, Kamihira O, et al., editors. Factors having effect on graft survival in cadaveric renal transplantation. *Transplantation proceedings*; 2014: Elsevier.
88. Soylu H, Oruc M, Demirkol O, Saygili E, Ataman R, Altıparmak M, et al., editors. Survival of renal transplant patients: data from a tertiary care center in Turkey. *Transplantation proceedings*; 2015: Elsevier.

89. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney international*. 2002;62(5):1848-54.
90. Fabrizii V, Winkelmayer WC, Klauser R, Kletzmayer J, Säemann MD, Steininger R, et al. Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter? *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(4):1052-60.
91. RUHİ Ç, TUĞCU M, KASAPOĞLU U, BOYNUEĞRİ B, GÜMRÜKÇÜ G, ATA P, et al. Pretransplant Gelişmiş Hla Sınıf I ve II Panel Reaktif Antikorların Böbrek Allogrefti Üzerine Klinik ve Patolojik Düzeyde Etkileri The Influence of Preformed HLA Class I and II Panel Reactive Antibodies on Clinical and Pathological Outcomes of Kidney Allograft. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2016;25(1):73-8.
92. Ramanathan R, Gupta G, Kim J, Quinn K, Behnke M, Kang L, et al. Retroactive application of the new kidney allocation system to renal transplants performed in the ECD/SCD era. *Clinical transplantation*. 2015;29(12):1148-55.
93. Zens TJ, Danobeitia JS, Levenson G, Chlebeck PJ, Zitur LJ, Redfield RR, et al. The impact of kidney donor profile index on delayed graft function and transplant outcomes: A single-center analysis. *Clinical transplantation*. 2018;32(3):e13190.
94. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H-U, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(3):589-97.
95. Papachristou E, Provatopoulou S, Savvidaki E, Kaplanis N, Kalliakmani P, Papasotiriou M, et al., editors. Outcome of transplantation in renal allograft recipients from cadaveric donors with standard and expanded criteria: a single-center experience. *Transplantation proceedings*; 2014: Elsevier.
96. Moreira P, Sá H, Figueiredo A, Mota A, editors. Delayed renal graft function: risk factors and impact on the outcome of transplantation. *Transplantation proceedings*; 2011: Elsevier.
97. Sola R, Alarcón A, Jiménez C, Osuna A. The influence of delayed graft function. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(suppl_3):iii32-iii7.
98. Pallardó Mateu LM, Sancho Calabuig A, Capdevila Plaza L, Franco Esteve A. Acute rejection and late renal transplant failure: risk factors and prognosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(suppl_3):iii38-iii42.
99. Jalalzadeh M, Mousavinasab N, Peyrovi S, Ghadiani MH. The impact of acute rejection in kidney transplantation on long-term allograft and patient outcome. *Nephro-urology monthly*. 2015;7(1).