



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**PREEMPTİF BÖBREK NAKLİNDE SINIR
GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cennet GÜL

ANTALYA, 2024



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**PREEMPTİF BÖBREK NAKLİNDE SINIR
GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cennet GÜL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Vural Taner YILMAZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA, 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde kıymetli görüşlerini benimle paylaşarak rehberlik eden, yoğun çalışma hayatı içinde vaktini bana ayırarak çalışmamla titizlikle ilgilenen ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer tez danışmanı hocam Prof. Dr. Vural Taner Yılmaz'a,

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta ana bilim dalı başkanı hocamız Prof. Dr. Ramazan Sarı olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Hem akademik hem klinik uygulamalarımızda yol gösterici ve yüreklendirici yaklaşımı ile benim için bir ilham kaynağı olan kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Özlem Çakın'a,

Tecrübelerini her daim içtenlikle ve cömertçe paylaşan, birlikte çalışma ayrıcalığına sahip olduğum için kendimi her zaman şanslı hissedeceğim Uzm. Dr. Melike Yüce Aktepe'ye,

Özverileri, bana olan inançları ve sonsuz sevgileriyle yolumu aydınlatan annem Hatice Gül, babam Hasan Gül, hayattaki en büyük şansım kardeşim Sude Gül'e,

Binlerce kilometre uzaktan dostluğunu her zaman yanıbaşımnda hissettirmeyi başaran, keskin zekası ve kahkahalarıyla hayatı daha yaşanabilir kılan dostum Dr. Bilge Aşkın'a,

Antalya'yı evim yapan, bu serüvendeki yol arkadaşlarım Dr.Burcu Bosnalı, Dr.Büşra Güzel, Dr.Hale Ay ve Dr. Mert Ünal'a,

teşekkürlerimle...

*Bir Türk kadını olarak hekimlik yolunda ilerlememi mümkün kılan
Büyük Önder Mustafa Kemal Atatürk'e sonsuz minnetle...*

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	1
SİMGELER ve KISALTMALAR	4
TABLolar DİZİNİ	6
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	7
1 GİRİŞ VE AMAÇ	8
2 GENEL BİLGİLER	10
2.1 Kronik Böbrek Hastalığı	10
2.1.1 Tanım ve Patofizyoloji.....	10
2.1.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	12
2.1.3 Evreleme	14
2.1.4 Tedavi.....	15
2.2 RENAL TRANSPLANTASYON	22
2.2.1 Transplantasyonun Tarihçesi ve Epidemiyolojik Bilgiler	22
2.2.2 Endikasyonlar – Transplantasyona Yönlendirme	24
2.2.3 Kontrendikasyonlar	25
2.2.4 Kadavra ve Canlı Vericili Nakil.....	26
2.2.5 Marjinal Vericiden Nakil	26
2.2.6 Preemptif Nakil	27
3 GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1 Araştırmanın Yeri, Süresi ve Etik Yönü	30
3.2 Çalışmanın Popülasyonu	30
3.3 Çalışmanın Yöntemi – Veri Toplama Metotları.....	30
3.4 İstatistiksel Analiz Yöntemleri	31
4 BULGULAR.....	32
5 TARTIŞMA	45
6 SONUÇ	49

7	ÖZET.....	51
8	ABSTRACT.....	53
9	KAYNAKLAR	55



SİMGELER ve KISALTMALAR

ABH: Akut Böbrek Hastalığı

ABMR: Antibody Mediated Rejection

ACR: Albumin / Creatinin Ratio

APD: Aletli Periton Diyalizi

DM: Diyabetes Mellitus

ECD: Extended Criteria Donor

EVE: Everolimus

EPO: Eritropoetin

GFR: Glomerular Filtration Rate

HD: Hemodiyaliz

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HT: Hipertansiyon

İBS: İrritable Barsak Sendromu

KAD: Kronik Allograft Disfonksiyonu

KAN: Kronik Allograft Nefropatisi

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MI: Miyokard İnfarktüsü

MPA: Mikofenolik Asit

NSAİ: Non-steroid Anti-inflamatuvar

PD: Periton Diyalizi

PRA: Panel Reaktif Antikor

PTH: Parathormon

RRT: Renal Replasman Tedavisi

RT: Renal Transplantasyon

SAPD: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TAC: Tacrolimus

TIN: Tubulointerstisiyel Nefrit

UNOS: United Network for Organ Sharing

USRDS: United States Renal Data System

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: World Health Organization

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri.....	3
Tablo 2. Demografik Veriler.....	27
Tablo 3. İmmünolojik Veriler.....	30
Tablo 4. Nakil Sonrası Veriler.....	31
Tablo 5. Nakil sonrası greft fonksiyonu, kreatinin-GFR takipleri.....	32
Tablo 6. Greft kaybı nedenleri.....	33
Tablo 7. Hasta kaybı nedenleri.....	34
Tablo 8. GFR gruplarına göre sağkalım analizleri.....	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Normal renal histoloji, glomerül histolojik yapısı.....	4
Şekil 2. Kronik böbrek hastalığında glomerül histolojisi.....	4
Şekil 3. KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı Klasifikasyonu.....	7
Şekil 4. Böbrek fonksiyonu ve proteinürinin kardiyovasküler mortalite ile bağımsız ilişkileri.....	8
Şekil 5. Türkiye’de renal replasman tedavisi alan hastaların yıllara göre sayıları..	12
Şekil 6. 2010-2020 arasında ABD’de böbrek nakli yapılan yıllık hasta sayısı.....	16
Şekil 7. Nakil öncesi diyaliz tedavisinin uzunluğuna göre 21.836 canlı nakil alıcısında greft sağkalımı.....	28
Şekil 8. Nakil öncesi diyaliz tedavisinin uzunluğuna göre 56587 kadaverik nakil alıcısında greft sağkalımı.....	28
Şekil 9. GFR’ye göre hasta sayıları.....	
Şekil 10. Greft kaybı nedenleri.....	
Şekil 11. Hasta kaybı nedenleri.....	40
Şekil 12. Hasta sağkalımı.....	41
Şekil 13. Greft sağkalımı.....	42
Şekil 14. Ölüm sansürlü greft sağkalımı.....	42

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), böbreklerin yapısında ve fonksiyonunda 3 aydan daha uzun süren bozukluk olarak tanımlanmaktadır.¹ Tipik olarak glomerüler filtrasyon hızında ilerleyici bir kayıp ve nefronlarda geri dönüşümsüz hasar söz konusudur. Dünya genelinde KBH prevalansının %11 ile %13 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de ise 2011 yılında Süleymanlar ve ark. tarafından yapılan popülasyon temelli tarama çalışmasında KBH prevalansı %15,7 olarak tespit edilmiştir.² Bu ciddi oranlara rağmen genellikle ileri evrelere kadar asemptomatik seyrettiğinden, farkındalık ve erken tanı oranları düşüktür. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2016 yılında dünya genelinde 1,6 milyon insan kronik böbrek hastalığı nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Diyaliz hastalarının beklenen kalan yaşam süreleri genel popülasyonunkinin sadece dörtte biri ile altıda biri kadardır. Kardiyovasküler mortalite genel popülasyona göre 10-30 kat artmıştır.²³ Bu yönleriyle KBH, mortalitesi ve morbiditesi yüksek küresel bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınmalıdır.

KBH, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve albuminüri düzeyine göre evrelendirilir.³ (bkz. Şekil 4) GFR 10-15 ml/dk/1,73m²'nin altına düştüğünde Evre 5 - Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH) adını alır. SDBH'de yaygın organ disfonksiyonuna yol açabilen üremik sendrom gelişme riski oldukça yüksektir. Bu aşamada hastanın yaşamını devam ettirebilmesi için Renal Replasman Tedavilerinden (RRT) birini uygulamak gereklidir. RRT için 3 seçenek; Hemodiyaliz (HD), Periton Diyalizi (PD) ve Renal Transplantasyon (RT) olarak sıralanabilir. HD ve PD, her ne kadar hayat kurtarıcı olsalar da, böbreğin metabolik ve hormonal fonksiyonlarını tam olarak yerine koyamazlar. Renal transplantasyon hem homeostasisin tekrar sağlanması ve beklenen yaşam süresinin iyileştirilmesi, hem de hastayı eski yaşam kalitesine kavuşturabilmesi açısından diğer iki yönleme de üstündür. Günümüzde RT, en etkin renal replasman tedavi modalitesi olarak kabul edilmektedir.

RRT kararının verilmesinde doğru zamanlama, süregelen bir tartışma konusudur. Seçilecek modalitenin komplikasyonlarından korunma içgüdüğü klinisyenin tedaviye geç kalmasına yol açabilir. Bunun zıttı olarak konservatif bir tutumla kronik böbrek hastalığının getireceği risklerden korunma düşüncesi gereğinden

erken replasman tedavilerine neden olabilmektedir. Bu açıdan KBH komplikasyonları ve seçilecek RRT'nin getirebileceği komplikasyonlar hassas bir terazide özenle ele alınmalıdır.

Renal transplantasyon kararında preemtif nakillerin, diyaliz programındaki hastalara göre greft sağkalımı açısından daha iyi sonuçları olduğu bilinmektedir. Buna karşın preemtif nakillerde glomerüler filtrasyon hızının sınırı nerede çizilmeli sorusu halen tartışma konusudur.

Bu çalışmamızda Ocak 2015 – Aralık 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezinde preemtif böbrek nakli olmuş hastaların verileri retrospektif olarak incelenerek, transplantasyon öncesi glomerüler filtrasyon hızları ve nakil sonrası uzun dönem sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1 Tanım ve Patofizyoloji

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tanımı, etyolojiden bağımsız olarak, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ilerleyici bir düşüşün olduğu geniş bir patofizyolojik süreci kapsar.

2024 yılı güncel KDIGO kılavuzunda KBH, 3 aydan uzun süredir mevcut olan ve sağlık açısından olumsuz etkileri olan böbrek yapısı veya fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmıştır.¹ 3 ay süre ile $GFR < 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ olması veya GFR normal aralıkta olmasına rağmen 3 ay süre ile yapısal hasar belirteçlerinden en az 1 tanesinin pozitif olması KBH düşündürmektedir. Yapısal belirteçler; albuminürinin $30\text{mg}/24\text{sa}$ veya albümin/kreatinin oranının $\geq 30\text{mg/g}$ olması, idrar sedimenti anormallikleri (ör: mikroskobik hematüri), tübüler hastalıklara bağlı elektrolit bozuklukları (ör: renal tübüler asidoz), histolojik olarak saptanan bozukluklar (ör: kronik glomerülonefrit), görüntüleme yöntemleriyle belirlenmiş bozukluklar (ör: polikistik böbrekler) veya böbrek nakil öyküsü olarak tanımlanabilir.⁴³

Bu bozuklukların 3 aydan uzun sürmesi, akut ve kronik böbrek hastalığının ayrımı açısından önemlidir.

Tablo 1. KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri⁴²

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri (Aşağıdakilerden herhangi biri en az 3 ay boyunca mevcut olmalı)

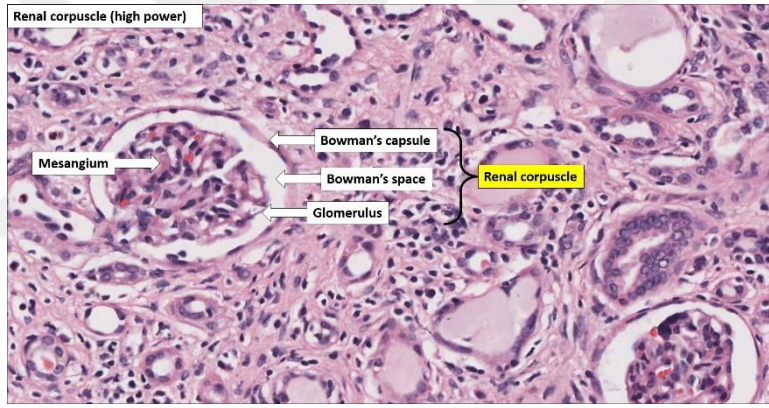
Böbrek hasarı göstergeleri (1 veya daha fazla)	Albuminüri ($ACR \geq 30 \text{ mg/g}$) İdrar sedimenti anormallikleri Persistan hematüri Tübüler hastalıklara bağlı elektrolit bozuklukları Histolojik yöntemlerle belirlenmiş anormallikler Görüntüleme yöntemleriyle belirlenmiş yapısal bozukluklar Renal transplantasyon öyküsü
Azalmış GFR	$GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (GFR kategorisi G3a-G5)

ACR, albümin/kreatinin oranı ; GFR, glomerüler filtrasyon hızı

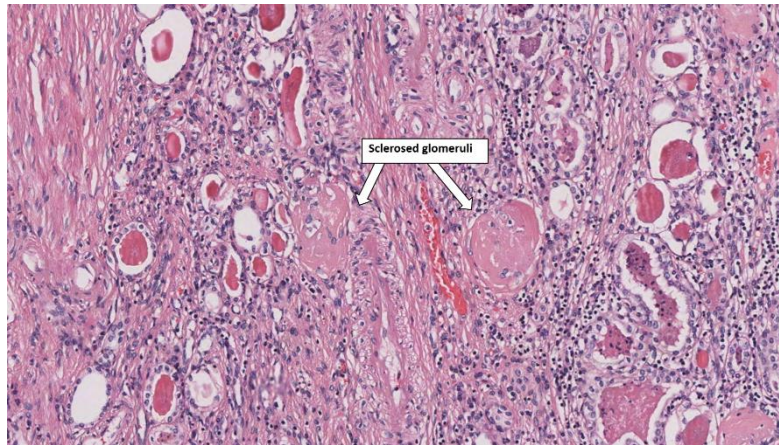
Böbrek fonksiyonunun ölçülmesi için kullanılan eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate) değeri cinsiyet, yaş, etnik köken, kas kitlesi gibi kreatinin ve kreatinin klirensini etkileyen faktörleri hesaba katarak, kreatinin bazlı bazı denklemlerle hesaplanan bir laboratuvar değeridir.

Kronik böbrek hastalığının (KBH) etiyolojisi çok çeşitli olabilir. Konjenital/genetik hastalıkların ve primer böbrek hastalıklarının yanında, sistemik hastalıklarla ilişkili olarak da KBH gelişebilir.

Akut böbrek hasarından (ABH) farklı olarak KBH’ta glomerüller, tübüller, interstisyum ve vasküler yapılarıdaki hasar geri dönüşümsüzdür. Histolojik olarak böbrekte glomerüloskleroz, tubulointerstisyel fibrozis ve vasküler skleroz izlenir. Skarlaşmaya ve fibroze yol açan olaylar dizisi genellikle karmaşık ve çok aşamalıdır.



Şekil 1. Normal renal histoloji, glomerül histolojik yapısı¹⁷



Şekil 2. Kronik böbrek hastalığında glomerül histolojisi¹⁸

Nefron kaybı ilerledikçe böbrek fonksiyonunu sağlamak için adaptif mekanizmalar devreye girer. Glomerüler hiperfiltrasyon ile homeostazis sağlanmaya çalışılır. Hasarlı böbreklerin ekstrinsik inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu, sonrasında intrinsik renal hücrelerin aktivasyonu, proliferasyonu ve kaybı (apoptoz, nekroz, podositopeni) gerçekleşir. Ekstrasellüler matrikste miyofibroblastlar ve fibroblastlar prolifer olmaya başlar. Nihayetinde normal renal yapının yerini skarlaşmış ekstrasellüler matriks alır.

İlerleyici nefron ve GFR kaybı; su, elektrolit ve PH dengesinde bozukluklara, toksik madde birikimine, eritropoetin ve aktif D vitamini gibi hormonların sentezinde eksikliklere yol açar.

2.1.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

2017 yılı verilerine göre dünya genelinde her 10 kişiden birinin (tahminen 843 milyon kişinin) kronik böbrek hastalığına sahip olduğu düşünülmektedir¹⁶. Bu sayı Türkiye nüfusunun neredeyse 10 katına eşittir. Tüm dünyada 4.902 – 7.083 milyon kişinin SDBH nedeni RRT'ye gereksinimi olduğu tahmin edilmektedir.⁴⁴ Gelişmekte olan ülkelerde toplum temelli çalışmalar yetersiz olduğundan ve ölçüm cihazları uygun kalibre edilip standardize edilmediğinden prevalans bilgilerinde değişkenlik görülebilmektedir.

Türkiye’de 2011 yılında Süleymanlar ve ark. tarafından yapılan popülasyon temelli tarama çalışmasında ise KBH prevalansı ülkemizde %15,7 olarak tespit edilmiştir.²

Giderek artan yüksek prevalansı ile KBH, dünya genelinde en önde gelen ölüm nedenlerinden biridir.^{26,27} Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2016 yılında 1,6 milyon insan kronik böbrek hastalığı nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Kronik böbrek hastalığına bağlı küresel ölüm oranı 1990-2017 yılları arasında %41,5 oranında artmıştır.³¹ 2040 yılına gelindiğinde ölüm nedenleri arasında KBH'nın 5.sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir.

KBH tanımlamasında genellikle eGFR hesaplaması kullanıldığından, denklemdeki yaş faktörü arttıkça eGFR düzeyindeki düşüş beklenen bir sonuçtur. Meta-analiz çalışmalarında ilerleyen yaş ile KBH evre 1-5 arasında lineer bir ilişki bulunmuştur. Bir çalışmada prevalansın 30-40 yaş grubunda %13,7 iken, 70-80 yaş grubundaki hastalarda %27,9'a kadar arttığı bulunmuştur.²¹ Kadın hastalarda prevalansın

erkeklerden yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Aynı zamanda KBH progresyonunun kadınlarda daha hızlı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.² Gelir düzeyine göre sınıflandırılan coğrafi bölgelere göre de önemli farklılıklar bildirilmiştir; yüksek gelirli ülkelerde erkeklerde %8,6 ve kadınlarda %9,6, düşük ve orta gelirli ülkelerde ise erkeklerde %10,6 ve kadınlarda %12,5 oranında yaşa göre standardize edilmiş KBH yaygınlığı bildirilmiştir.²⁸

KBH küresel bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınmalı ve bu yönde koruyucu sağlık hizmetleri arttırılmalıdır. Risk faktörlerini tanımak bu açıdan oldukça önemlidir.

Kronik Böbrek Hastalığı İçin Risk Faktörleri¹⁹

- Düşük doğum ağırlığı
- Hipertansiyon
- Diyabetes Mellitus
- Obezite
- Otoimmün hastalıklar
- İleri yaş
- Afrikalı ırk
- Aile öyküsü
- Daha önce akut böbrek hastalığı geçirmiş olmak
- Üriner sistemdeki anatomik bozukluklar

Diabetes mellitus (DM), gelişmiş dünyada CKD için en önemli risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011-2014 yılları arasında diyabet tanılı hastalar arasında yapılan bir çalışmada KBH evre 3-4 prevalansı %24,5 iken, prediyabetiklerde %14,3 ve diyabetsizlerde %4,9 bulunmuştur.²⁹

Hipertansiyon dünya çapında en güçlü kardiyovasküler risk faktörüdür ve aynı zamanda kronik böbrek hastalığı ile de yakından ilişkilidir. Hipertansif ABD yetişkinleri arasında KBH prevalansı 2011-2014 yılları arasında %35,8 iken, prehipertansiflerde %14,4 ve hipertansif olmayan bireylerde %10,2 idi.²⁹ 2016 yılında yayınlanan 75 küresel çalışmayı kapsayan bir meta-analizde de hipertansiyon ile KBH prevalansı arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir.²¹

Son yıllarda yapılan çalışmalarda non-diyabetik KBH hastalarında (ör. fokal segmental glomeruloskleroz) APOL1 (apolipoprotein L1 geni) mutasyonunun birkaç kat daha yüksek frekansta bulunduğu tespit edilmiştir. Bunun dışında mendelian kalıtım gösteren nadir genetik hastalıklar da mevcuttur (otozomal dominant böbrek hastalığı vb.)

2.1.3 Evreleme

KBH, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve albuminüri düzeyine göre evrelendirilir. GFR azaldıkça mortalite ve morbidite oranı ciddi şekilde artar.²⁴

GFR ve albuminüri kategorisine göre KBH prognozu				Persistan albuminüri kategorileri Tanım ve aralıklar		
				A1	A2	A3
				Normal veya hafif artmış	Orta düzeyde artmış	Ciddi artmış
				<30 mg/g >3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR kategorileri (ml/dk/1.73 m ²) Tanım ve aralıklar	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif düşüş	60-89			
	G3a	Hafif - orta düşüş	45-59			
	G3b	Orta – ciddi düşüş	30-44			
	G4	Ciddi düşüş	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			
				Düşük risk	Orta artmış risk	Yüksek risk
						Çok yüksek risk

Şekil 3. KDIGO Kronik böbrek hastalığı klasifikasyonu

Evre 1 ve 2 KBH genellikle asemptomatik seyirlidir. Evre 3 ve 4'e ilerledikçe tüm organ sistemlerini etkileyen komplikasyonlar görülmeye başlar. Bunlardan başlıcaları anemi, halsizlik, iştahsızlık ve malnutrisyon, kalsiyum metabolizmasındaki bozulmalar, elektrolit ve asit-baz dengesindeki anormallikler olarak sayılabilir. Asemptomatik bireylerin de evrelendirilmesinin başlıca nedeni, KBH'yi erken saptayıp SDBH progresyonunu yavaşlatmaktır.

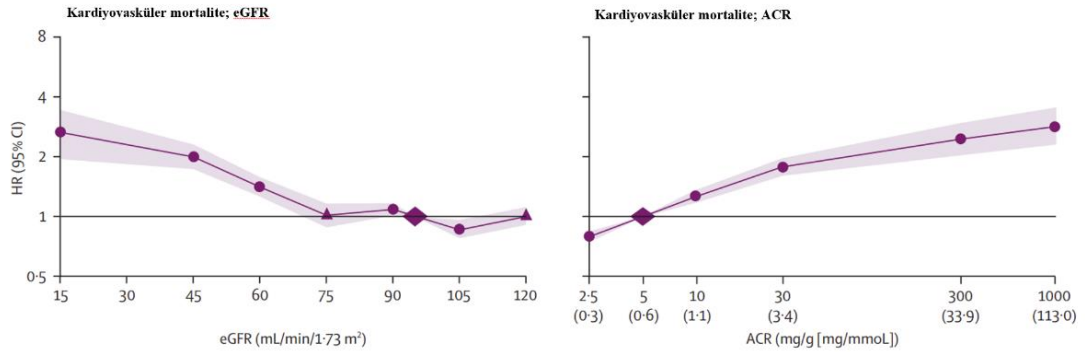
2.1.4 Tedavi

KBH tedavisinde temel amaç, hastalığa bağlı gelişen komplikasyonları önleme veya düzeltme ve hastalığın progresyonunu yavaşlatma üzerinedir. Son dönem böbrek hastalığı geliştiğinde ise renal replasman tedavilerinden birine geçilir.

Komplikasyonların önlenmesi ve progresyonu yavaşlatma tedavileri:

- Optimal kan basıncının sağlanması, hipertansiyon tedavisi :

KBH’de kardiyovasküler hastalıklar en önde gelen ölüm nedenleridir.⁴⁵ Kardiyovasküler mortalite, Evre 3 KBH olan hastalarda normal böbrek fonksiyonuna sahip bireylere kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksek ve Evre 4 KBH’de üç kat daha yüksek bulunmuştur.⁴⁶ Bu yüzden bu hasta grubunun kardiyovasküler açıdan yüksek riskli olduğu unutulmamalı, hipertansiyon ve dislipidemi tedavisi önemsenmelidir.



Şekil 4. Böbrek fonksiyonunun kardiyovasküler mortalite ile bağımsız ilişkileri⁴⁶

ACR: Albumin-kreatinin oranı , GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Hastalar öncelikle sigarayı bırakma, diyetle sodyum ve protein alımının kısıtlanması, kilo yönetimi, fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri açısından teşvik edilmelidir. Optimal kan basıncı hedefine ulaşamıyorsa kişiselleştirilmiş bir antihipertansif tedavi düzenlenmelidir.

KBH tanılı yetişkinlerde ≥ 30 mg/24 saat düzeyinde albuminüri ve tekrarlayan ölçümlerde sistolik kan basıncının 130 mmHg veya diyastolik kan basıncının 80 mmHg üzerinde saptanması durumunda, antihipertansif tedavi başlanması önerilmektedir.⁴⁷ Yaş, mevcut kardiyovasküler hastalıklar, diyabet tanısının varlığı

ve diğer komorbiditelere göre kişiselleştirilmiş bir kan basıncı hedefi belirlenmeli ve hastaya uygun antihipertansif tedavi planlanmalıdır. Glomerüler hipertansiyonu ve proteinüriyi azaltmak için anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I) ve anjiyotensin reseptör blokörlerinin (ARB) faydalı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. ⁴⁸

-Diyet önerileri:

Hipervoleminin engellenmesi ve kan basıncı regülasyonu için diyetle tuz kısıtlaması önemlidir. Tuz alımının yetişkinlerde günlük 90 mmol (2 gr) sodyum (5 gr sodyum klorür eşdeğeri) olarak kısıtlanması önerilir⁴⁹ Bazı hastalarda övolemiyi sağlayabilmek için loop diüretikleri de kullanılabilir. KBH tanılı hastaların yüksek protein alımından (>1.3 g/kg/gün) kaçınması ve GFR <30 ml/min/1.73 m² (Evre G4-G5) düştüğünde 0.8 g/kg/gün olarak düşürülmesi önerilmektedir. ⁴⁹ Hiperkalemiden kaçınmak için hastalar potasyumdan fakir diyet açısından da bilgilendirilmelidir.

- Glisemik kontrol:

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının, diyabetik nefropati de dahil olmak üzere, ilerlemesini önlemek ve geciktirmek için hemoglobin A1c (HbA1c) hedefinin %7.0 (53 mmol/mol) altında tutulması önerilmektedir. ⁴⁹ HbA1c'nin anemik KBH hastalarında glukoz kontrolünü tam olarak yansıtmayabileceği unutulmamalı ve bu hastaların günlük kan şekeri takibi de göz önüne alınmalıdır. Hipoglisemi açısından yüksek riskli hastalarda HbA1c hedefinin daha yüksek tutulması uygun olacaktır.

- Asidoz:

Böbrek hastalığının ilk evrelerinde adaptasyon mekanizmaları sayesinde serum bikarbonat konsantrasyonunun düşüşü engellenir. Ancak GFR düştükçe metabolik asidoza eğilim artar. Serum bikarbonat konsantrasyonları <22 mmol/l olduğunda, serum bikarbonatı normal aralıkta tutmak için oral bikarbonat takviyesi tedavisi başlanması önerilir. ⁵⁰

- Sekonder hiperparatiroidi:

KBH seyrinde böbrek mineral metabolizmasındaki değişikliklerle kalsiyum ve fosfat homeostazında bozulmalar meydana gelir. Bu bozulma, renal osteodistrofi ve ekstraskeletal (vasküler) kalsifikasyonu içeren KBH - Mineral ve Kemik Bozukluğu terimi altında değerlendirilir. Renal osteodistrofi; hiperparatiroidizm, osteomalazi ve adinamik kemik hastalığını içerir. GFR < 45 ml/min/1.73 m² (Evre G3b-G5) olan hastalarda serum kalsiyum, fosfat, parathormon (PTH) ve alkalin fosfataz aktivitelerinin en az bir kez ölçülmesi önerilmektedir.⁵⁰ Optimal PTH düzeyi net olarak bilinmemekle birlikte, intakt PTH seviyeleri testin üst normal limitinin üzerinde olan kişiler önce hiperfosfatemi, hipokalsemi ve vitamin D eksikliği açısından değerlendirilmelidir. Kemik mineral yoğunluğundaki kaybı önlemek için fosfat bağlayıcılar ve vitamin D analogları gerekli vakalarda kullanılmalıdır.

- Anemi:

KBH hastalarında Evre 3'ten itibaren normokrom normositer anemi yaygın olarak görülür. GFR 30–59 ml/min/1.73 m² (Evre G3a-G3b) olan kişilerde yılda en az bir kez, GFR <30 ml/min/1.73 m² (Evre G4-G5) olan kişilerde yılda en az iki kez tam kan sayımı görülmesi önerilmektedir.⁵⁰ Güncel yaklaşımda hemogloblin konsantrasyonu için hedef 10-11,5 g/dl'dir.²⁰ Aneminin başlıca nedeni eritropoetin eksikliği olmakla beraber bu hasta grubunda gastrointestinal malabsorbsiyonlar nedeniyle demir eksikliği, folat ve vitamin b12 eksikliği de oldukça sıktır. Demir depoları uygun replasman tedavileri ile doldurulduktan sonra halen anemi devam ediyorsa, hasta eritropoetin stimulan ajanların başlanması için değerlendirilmelidir. Eritropoetin analoglarının kullanımı malignite durumlarında kontrendikedir.

- Nefrotoksik ajanlardan kaçınma:

İlaçların büyük çoğunluğu böbrekler yoluyla metabolize olduğundan KBH tanılı hastalarda toksisiteyi önlemek için doz azaltımı yapmak gerekebilir. Aynı zamanda araya girebilecek akut/subakut böbrek hasarını önlemek için non-steroid antiinflatuar (NSAI) ajanlar, radyokontrast madde, bitkisel takviyeler vb. nefrotoksik ajanlardan kaçınmak ve verilmesi elzem olan antibiyoterapi, antikanser vb diğer tedavilerin gfr doz ayarları yapılarak verilmesi önemlidir. GFR <60

ml/min/1.73 m² olan hastalara tetkik/tanı amaçlı iyotlu kontrast madde verilecekse; olabilecek en düşük kontrast dozunun kullanılması, işlem öncesinde ve sonrasında izotonik solüsyon ile iv hidrasyon sağlanması, işleminden 48-96 saat sonraya kadar böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi önerilir. GFR <15 ml/min/1.73 m² olan hastalarda gadolinium içeren kontrast maddelerin kullanımı önerilmez. ⁵⁰

- Yaşam tarzı değişiklikleri:

KBH tanılı hastaların fiziksel aktiviteye kontrendike durumları bulunmadığı sürece düzenli egzersize teşvik edilmeleri (haftada en az 5 gün, her gün 30 dakika yürüyüş vb.), sağlıklı bir kiloya (VKİ 20 ila 25) ulaşmaları ve sigarayı bırakmaları önerilmektedir. ⁴⁹

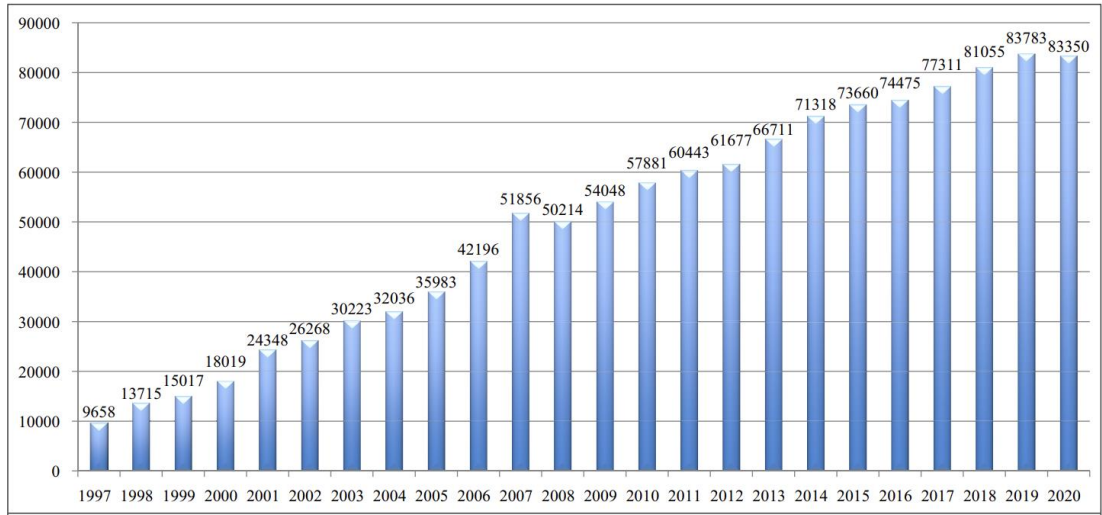
- Enfeksiyonlardan korunma:

KBH tanılı her hastanın kontrendike durumu olmadığı sürece influenzaya karşı yıllık aşılama önerilir. GFR <30 ml/min/1.73 m² ve pnömokok riski yüksek komorbiditesi bulunan (nefrotik sendrom, diyabet vb) hastalarda pnömokok aşısı planlanmalıdır. Yine GFR <30 ml/min/1.73 m² olan hasta grubunda hepatit B serolojisi açısından tarama ve gerekliyse aşılama önerilmektedir. ⁵¹

Renal Replasman Tedavisi (RRT):

Diyet düzenlemesi ve medikasyona rağmen asit-baz ve elektrolit anormallikleri kontrol altına alınamadığında, volüm yükü ve kan basıncı regüle edilemediğinde ya da üremiye bağlı nörolojik semptomlar ortaya çıktığında renal replasman tedavilerine başlanması önerilir. ⁵¹ Bu klinik çoğunlukla GFR 5 ile 10 ml/min/1.73 m² aralığındayken ortaya çıkar. Son dönem böbrek hastalığında RRT; periton diyalizi, hemodiyaliz ve renal transplantasyon olmak üzere başlıca 3 tanedir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre 2020 yıl sonu itibariyle Türkiye’de 83.750 hasta renal replasman tedavisi almaktadır. Bu hastaların %72,7’si hemodiyaliz, %23,3’ü transplantasyon ve %4,06’sı periton diyalizi ile izlenmektedir. ⁴



Şekil 5. Türkiye’de renal replasman tedavisi alan hastaların yıllara göre sayıları⁴

2.1.4.1 Periton Diyalizi

Periton diyalizi (PD); bir kateter aracılığıyla periton boşluğuna steril bir solüsyon infüze edilerek, değişim yüzeyi olarak periton zarının kullanıldığı bir renal replasman tedavi modalitesidir. Ortalama 1,5 - 3 litre hacminde

dekstroz içerikli diyalizat sıvısı kullanılır. Sıvı periton boşluğunda 2-4 saat beklenerek geri alınır. Bu yöntem ile toksik maddeler konsantrasyon farkından dolayı vasküler alandan periton boşluğuna difüzyon ile geçer ve plazma-diyalizat eşitlenmesi sağlanır. PD sıvısından solüt ve su emilimi de periton zarı yoluyla periton kapiller dolaşımına ve periton lenfatikleri aracılığı ile sistemik lenfatik dolaşıma doğru gerçekleşir.

Periton diyalizi ev ortamında sağlık personeline ihtiyaç duymadan kendi kendine uygulanabildiğinden ve hemodinamiye olumsuz etkisi görece daha az olduğundan, hasta için hemodiyalizden daha konforlu sayılabilir. Etki mekanizması gereği sürekli potasyum ve fosfor uzaklaştırılmasını sağlaması da diyet konusunda hastaya özgürlük sağlar. Ancak hasta seçiminde göz önünde bulundurulması gereken önemli kriterler vardır. Öncelikle rezidüel böbrek fonksiyonu olan, daha önce abdominal cerrahi geçirmemiş hastalar tercih edilir. Hastanın sosyoekonomik durumu ve bilişsel düzeyi tedavi sürecinin iyi yönetilmesinde oldukça önemlidir. Evinde PD için steril ve izole bir alan ayıramayacak, yeterli görme ve el becerisine

sahip olmayan, yeterli kognitif fonksiyona sahip olmayan hastalar bu yönteme uygun değildir. Rölatif kontrendikasyonlar arasında inflamatuvar barsak hastalıkları, kronik obstruktif akciğer hastalığı sayılabilir.

PD kararı verildikten sonra periton boşluğuna silikon malzemeden üretilmiş elastik bir kateter yerleştirilir. Bu kateterin deri altında ve periton giriş yerinde keçe eklentileri bulunur. Zaman içinde keçenin etrafında oluşan granülasyon dokusu kateteri bir kılıf şeklinde sararak deriden bakteriyel invazyonu ve batin içinden sıvı sızıntısını engeller.

Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve aletli periton diyalizi (APD) olmak üzere 2 PD modalitesi vardır. SAPD hastanın gün boyunca 3-5 kez diyalizat solüsyonunu elle değiştirdiği yöntemdir. APD'de ise diyalize gece başlanır ve hastanın uyurken bağlı olduğu otomatik bir cihaz gerekli değişimleri yapar.

Periton diyalizinin başlıca komplikasyonları peritonit, kateter ilişkili enfeksiyonlar, kilo alımı, metabolik bozukluklar ve kalıcı  remidir ( zellikle kalan böbrek işlevi olmayanlarda). Peritonitin en sık nedeni deri florasının kontaminasyonu ile staphylococcus vb gram pozitif koklardır. Çoğunlukla intraperitoneal antibiyoterapi uygulamaları ile tedavi edilebilirler. Tekrarlayan peritonit durumlarında kateterin çıkarılması, renal replasman tedavisinin değiştirilmesi düşünülmelidir. Metabolik atıklarla birlikte albumin ve diğer proteinler de periton zarından kaybedilebilir. Bu yüzden hastalara görece daha yüksek proteinli diyetler önerilmektedir. Kullanılan dekstroz sıvıları ile her seansta periton zarından yoğun kalori emilimi gerçekleşir. Buna bağlı olarak hiperglisemi ve kilo artışı da sık karşılaşılan komplikasyonlardır.

Diyalizat sıvısının periton zarında yol açtığı değişiklikler nedeniyle PD'nin zamanla etkinliği azalır, ortalama kullanım süresi 5 yıldır. HD merkezlerinin kurulması ciddi maliyet gerektirdiğinden PD yoksul ülkelerde daha yaygın olarak tercih edilmektedir.

2.1.4.2 Hemodiyaliz

Hemodiyaliz; kan ile diyalizat sıvısı arasında solüt maddelerin difüzyonunu sağlayan yarı geçirgen bir zarın bulunduğu diyalizer cihazı ile yapılır. Fistül, greft ya da kateter aracılığıyla intravasküler alana erişim sağlanır ve kan buradan kan pompası ile diyalizere transfer edilerek vücut dışı bir dolaşım mekanizması

oluşturulur. Diyalizer içinde heparinli kan ortalama 300-500 ml/dk akım hızında pompalanırken, yarı geçirgen zarın diğer tarafında diyalizat sıvısı da aksi yönde 500-800 ml/dk akım hızında ilerler. Bu sayede diyalizat ile kan arasında difüzyon ortamı sağlanmış olur.

Hemodiyalizde sıvı ve solüt klirensi periton diyalizine göre daha etkin olsa da molekül boyutları yine önemli rol oynar. Üre gibi küçük moleküller iyi temizlenirken, kreatinin gibi daha büyük moleküller daha az temizlenebilir. Proteine bağlı maddelerin uzaklaştırılmasında da hemodiyaliz yetersizdir.

SDBH hastalarında haftalık ortalama 9-12 saat diyaliz gerekmektedir. Bu süre eşit seanslara bölünerek genellikle haftada 3 gün halinde uygulanır. Diyaliz dozu; hastanın vücut kitlesi, kalan böbrek işlevi, diyetle protein alımı, anabolizma-katabolizma derecesi ve eşlik eden diğer hastalıkların varlığının da kontrolündedir. Hemodiyaliz sırasında hipotansiyon, kas krampları, bulantı ve kusma, göğüs ağrıları, kaşıntı, baş ağrısı sık görülen komplikasyonlardır. Kardiyak aritmiler, konvulziyon, disequilibrium sendromu, perikardit, anafilaktoid reaksiyon, hava embolisi, hemoliz gibi daha nadir ciddi komplikasyonlar da gelişebilir.

İşlem sırasında antikoagulan kullanımı gerekmesi, hastanın HD merkezine bağımlı olması, diyaliz sırasında gelişebilecek hemodinamik instabilite ve komplikasyon riskleri göz önüne alındığında hemodiyalizin de hasta açısından ciddi dezavantajları vardır.

Renal replasman tedavileri içinde en yaygın kullanılanı ve en yüksek maliyetli olanı hemodiyalizdir. Her seans için ortalama 100-120 lt üzerinde su tüketilir.

2.1.4.3 Renal Transplantasyon

SDBH hastalarında RRT seçenekleri arasında en etkin olanı transplantasyondur. Renal transplantasyon hem hazırlık süreci, hem de post-operatif dönemde yaşam boyu sürecek olan tedavi - takip modaliteleri ile özel bir uzmanlık gerektirir. Bu nedenle transplantasyon konusu ayrı bir başlıkta ele alınacaktır.

2.2 RENAL TRANSPLANTASYON

2.2.1 Transplantasyonun Tarihçesi ve Epidemiyolojik Bilgiler

Organ naklinin tarihçesi konsept olarak antik Yunan dönemine kadar uzanır. Canlılarda bilinen ilk böbrek nakli denemesi 1902'de Avusturya'da bir köpek üzerinde yapıldı. Alıcı köpek transplantasyondan sonra birkaç gün içinde kaybedildi, ancak bu süreçte greft böbreğin idrar üretebildiği görüldü. Hayvan türleri arasında denemeler devam ederken, takip eden yıllarda çalışmalar ksenotransplantasyon (farklı canlı türleri arasında nakil) yönünde yoğunlaştı. Alıcı insan iken donör olarak köpeklerin, maymunların, kuzuların kullanıldığı birçok deneme başarısızlıkla sonuçlandı.

1933'te Ukraynalı bilim adamı Yurii Vonoy ilk kez insandan insana renal transplantasyon denemesi yaptı.⁵ Alıcı civa intoksikasyonu ile suicidal girişimde bulunmuş 26 yaşında bir kadın hasta iken, verici olarak kadaverik böbrek kullanıldı. Hasta transplantasyondan iki gün sonra kaybedildi. Kadaverik böbreğin 6 saatlik uzun iskemi süresi, alıcı-verici arasındaki kan grubu uyumsuzluğuna bağlı hiperakut rejeksiyon ve hastanın halihazırda civa intoksikasyonunun bulunması nakil başarısızlığının nedenleri olarak gösterildi.

1954 yılına gelindiğinde Amerika'nın Boston kentinde Joseph Murray tarafından ilk başarılı renal transplantasyon cerrahisi, canlı verici ile monozigot ikizler arasında gerçekleştirildi.⁶ Operasyondan sonra 8 yıl süre ile transplant böbrek fonksiyon görmeye devam etti. Murray bu operasyon ve sonrasında organ nakli üzerine devam eden çalışmaları ile 1990 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü aldı.

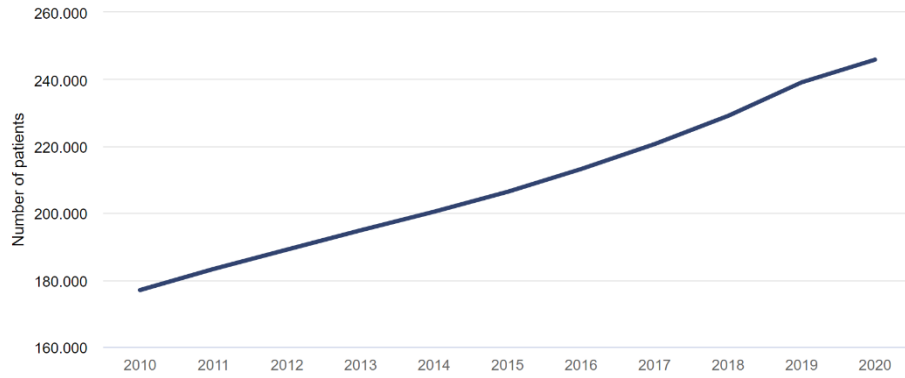
Türkiye'de ilk böbrek nakli 1968'de İstanbul'da, ilk başarılı böbrek transplantasyonu ise 1975'te Ankara'da yapılmıştır. Hastanemizde ilk böbrek nakli Prof. Dr. Tuncer Karpuzoğlu tarafından 1982'de gerçekleştirilmiştir.

Genetik bilimindeki ilerlemeler, vasküler cerrahideki iyileşmeler ve immünsupresif tedavilerle ilgili deneyimin artması sayesinde böbrek nakli günümüzdeki başarısına kavuşmuştur. Modern indüksiyon ve idame immünsupresif tedavi protokolleri ile nakil sonrası yıllık sağkalım oranları %90'ı aşmıştır.⁵¹

Diyaliz hastalarında yıllık mortalite oranı %15-20 ve 5 yıllık mortalite oranı %60 civarlarındadır. Buna karşın kadavradan transplantasyon yapılan hastalarda bu oran yıllık %8'in altına düşmekte, canlı vericili transplant hastalarında ise %4'ün altına kadar düşmektedir.

Sağlık harcamaları yönünden kıyaslandığında da, nakil sonrası ilk yılda sağlık giderleri hemodiyalizden fazla olmasına rağmen uzun süreli takiplerde nakilli hastaların harcamaları diyaliz yöntemlerinin çok altında kalmaktadır.

Renal transplantasyon hem homeostasisin tekrar sağlanması ve beklenen yaşam süresinin belirgin iyileştirilmesi, hem hastayı eski yaşam kalitesine kavuşturabilmesi, hem sağlık giderleri açısından diğer replasman tedavilerine oldukça üstündür. Yıllar içinde yapılan çalışmalar ile avantajları ortaya koyuldukça renal transplantasyona yönelim artmıştır.



Şekil 6. 2010 – 2020 arasında ABD’de böbrek nakli yapılan yıllık hasta sayıları

USRDS (United States Renal Data System) verilerine göre 2020 yılı sonunda ABD’de yıllık renal transplantasyon sayısı 10 yılda %38,9 artarak 245.846’e ulaşmıştır.

2019 sonu verilerine göre Türkiye’de yaklaşık 80 transplantasyon merkezi bulunmaktadır.⁵³ 2023 Kasım ayı itibariyle, Sağlık Bakanlığı Türkiye’de böbrek nakli bekleyen hasta sayısını 24.449 olarak açıklamıştır.

2.2.2 Endikasyonlar – Transplantasyona Yönlendirme

Glomerüler filtrasyon hızı geri dönüşümsüz olarak 30 ml/min/1.73 m²'nin altına inen hastalar geç kalınmadan transplantasyon konusunda deneyimli bir nefrologun bulunduğu merkeze yönlendirilmelidir. Hastanın nakil açısından hazırlıkları başlatılmalı ve gönüllü canlı vericisi var ise verici taramaları yapılmalı, canlı verici yoksa kadavra listesine alınmak üzere değerlendirilmelidir.⁵⁴

Diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski arttığından, böbrek nakli merkezlerine derhal sevk edilmeleri kritik ve hayat kurtarıcı bir adımdır. Başarılı böbrek nakli ve greft fonksiyonunun sürdürülmesinden sonra, kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesinin durduğu bilinmektedir. 1995 ile 2000 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri Renal Veri Sistemine (USRDS) kayıtlı 60.141 primer renal transplantasyon hastasını kardiyak mortalite açısından analiz etti ve bunları bekleme listesindeki 66.813 yetişkin diyaliz hastasıyla karşılaştırdı. Kardiyovasküler riskin operasyondan hemen sonraki dönemde artmasına rağmen, böbrek fonksiyonu korunduğu sürece zamanla azaldığı görüldü. Bu durum diyabetik hastalarda bile geçerliydi; burada kardiyovasküler ölüm oranları diyabetik olmayan hastalara kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksekti. Buna karşılık, transplantasyon bekleme listesindeki kardiyovasküler hastalık oranları zamanla kademeli olarak arttı.³⁶

Ayrıca hastaların transplantasyon konusunda doğru bilgilendirilmeleri ve kendileri için uygun kararı verebilmeleri için bir uzmanla görüşmeleri belirgin fark yaratmaktadır. Pennsylvania Üniversitesi'nde 129'u preemptif olmak üzere 190 renal nakil hastası üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada nakil sevk uygulamalarını etkileyen faktörler değerlendirilmiş ve preemptif vakaların %76'sı ile non-preemptif vakaların %53'ü, nakil yaptırma kararlarında en etkili kişinin nefrologları olduğunu belirtmiştir.³⁷

ABD'de böbrek nakli bekleme listelerine yerleştirme için hazırlanan UNOS kılavuzunda kabul edilen GFR sınırı 20 mL/dk olmasına rağmen, listeye yerleşenler arasında ortalama GFR 9,9 mL/dk'dır ve bu da hastaların hayat kurtarıcı bir prosedür için gerekenden daha geç sevk edildiğini göstermektedir.³⁸

2.2.3 Kontrendikasyonlar

Renal transplantasyon için alıcıdaki mutlak kontrendike durumlar⁷

- Ciddi kardiyak veya pulmoner yetmezlik, karaciğer yetmezliği (kombine nakil düşünülmelidir.)
- Aktif malignite (nonmelanomatöz cilt maligniteleri hariç)
- Aktif enfeksiyon (hepatit C enfeksiyonu hariç)
- Madde bağımlılığı
- Kontrolsüz psikoz
- Aktif HIV enfeksiyonu
- Anatomik engeller
- ABO uyumsuzluğu
- T hücre cross-match pozitifliği
- Düşük yaşam beklentisi
- Akut böbrek hasarı

Koroner arter hastalığı, morbid obezite, sigara kullanımı, ileri yaş, aktif peptik ülser, inflamatuvar barsak hastalıkları rölatif kontrendikasyonlar arasında sayılabilir.

Yaşlı hastalarda immünitinin baskılanması, karaciğerde sitokrom p450 başta olmak üzere enzim aktivasyonlarının azalması; daha düşük immunsupresif dozları ile daha az greft reddinin görülmesine olanak sağlar. Ancak geriatrik popülasyonda kardiyovasküler hastalık ve enfeksiyon riski daha yüksektir. The American Society of Transplantation, Canadian Society of Transplantation, UK Renal Association gibi büyük tıp derneklerinin kılavuzları incelendiğinde, ileri yaşın tek başına kontrendike kabul edilmemesi önerisi görülebilir. Genellikle hastanın kronolojik yaşından çok fizyolojik yaşının ve kronik hastalık yükünün göz önüne alınması desteklenmektedir¹⁰. Ancak beklenen yaşam süresinin daha kısa olması ve kadavra kaynaklı nakillerde arz talep dengesinin sağlanamaması nedeniyle bu konu halen etik bir tartışma yaratmaktadır.^{8,9} Genel popülasyonun yaşlandığı gibi SDBH popülasyonu da giderek yaşlanmakta ve nefrologların, transplant cerrahlarının yaşlı popülasyon açısından daha sık karar vermeleri gerekecektir.

DSÖ verilerine göre obezite prevelansı günden güne artmaktadır. Obezite önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür, sıklıkla hipertansiyon, insülin direnci,

dislipidemi ve ateroskleroz gibi metabolik bozukluklarla ilişkilidir. 2-5 yıllık takipli çalışmalarda obez alıcıların obez olmayan alıcılara göre daha kötü sağkalım verilerinin olduğu görülmüştür. Transplant cerrahisi sonrasında insizyonel fıtık, yara yeri enfeksiyonları ve hastane yatış süreleri kıyaslandığında obez alıcılarda riskin belirgin olarak arttığı görülmüştür. Benzer şekilde obez donörler için de transplant sonrası riskler artmış olarak bulunmuştur. Bu nedenle genel yaklaşım nakilden önce sağlıklı beslenme ile VKİ<35 altına düşürme yönünde önerilmektedir.¹¹

Böbrek nakli yapılan inflamatuvar barsak hastalığı olan hastaların genel hayatta kalma oranı, eşleştirilmiş kontrol grupları ile karşılaştırıldığında daha kısa bulunmuştur.¹² Ancak bu hasta popülasyonunda veriler halen kısıtlıdır. İBS hastalarında immunsupresif tedavi hastalık alevlenmelerini azaltabilir ancak bu hastaların enfeksiyon ve kolon kanseri açısından daha riskli olduğu unutulmamalıdır. Renal transplant yapılan İBS hastalarında nakil öncesi remisyonun sağlanması ve nakil sonrası dönemde düzenli kolonoskopi taraması elzemdir.

Hastanın posttransplantasyon döneminde psikososyal ve finansal anlamda tedaviye uyum sağlayıp sağlayamayacağı da nakil öncesinde değerlendirilmelidir.

2.2.4 Kadavra ve Canlı Vericili Nakil

Kadavradan nakil; beyin ölümü olan donörden ve kardiyak ölüm sonrası donörden nakil olmak üzere 2'ye ayrılır. Kardiyak ölüm sonrası donörden yapılan nakilde gecikmiş greft fonksiyonu olma potansiyeli daha yüksektir. Potansiyel donörler hızlıca kontrendike durumlar açısından (aktif hepatit ve HIV enfeksiyonu, sepsis, malignite öyküsü, proteinüri varlığı vb) değerlendirilerek sıcak iskemi döneminde acil operasyon planlanmalıdır.

2.2.5 Marjinal Vericiden Nakil

Böbrek nakillerinde kadaverik ve canlı donör havuzunun istenilen kapasiteye ulaşmaması nedeniyle verici kriterleri genişletilmiş ve marjinal donör (Extended criteria donor (ECD)) kavramı ortaya çıkmıştır. Obezite, asemptomatik mikroskopik hematüri, ileri yaş, proteinüri, HT, nefrolitiazis, malignite öyküsü veya kronik viral enfeksiyonu olan donörler bu grupta yer almaktadır.¹³

2.2.6 Preemptif Nakil

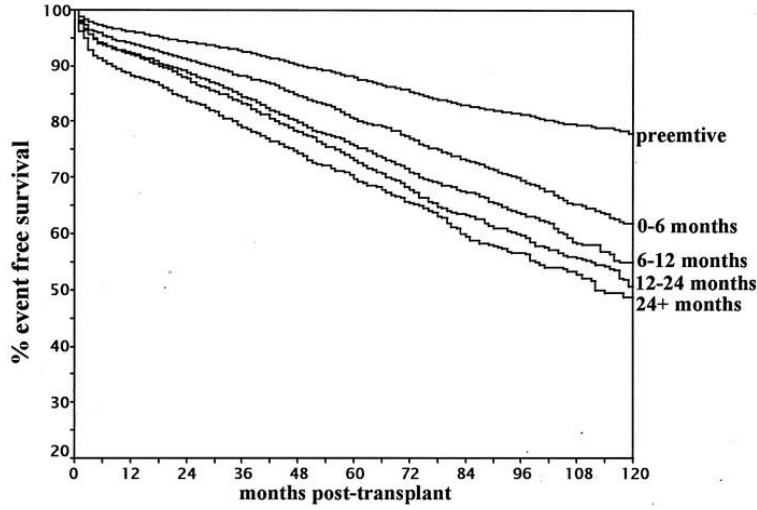
Hiç diyalize girmemiş veya üç aydan kısa süredir diyalize giren hastalara nakil yapılması durumuna *preemptif nakil* adı verilir.

Preemptif renal transplantasyonun, diyaliz programındaki hastaya yapılan renal transplantasyona göre hasta ve greft sağ kalımı açısından birçok avantajı olduğu bilinmektedir. Diyaliz başladıktan sonra kateter enfeksiyonları, vasküler erişim güçlükleri ve kardiyovasküler komplikasyonlar artar. Ateroskleroz süreci ve vasküler kalsifikasyon hızlanır. Diyalizde bekleme süresi, böbrek naklinde greft sağkalımı için en güçlü bağımsız değiştirilebilir risk faktörü olarak bulunmuştur.¹⁴ Ayrıca preemptif nakillerin faydaları yalnızca nakil sonrası sağ kalım açısından değerlendirilmemelidir. Diyaliz hayat kurtarıcı olsa da nakil ile kıyaslandığında maliyeti oldukça yüksektir, üremiyi yalnızca kısmen düzeltebilir ve böbrek fonksiyonlarının tamamını yerine koyamaz. Bu noktada preemptif nakilin en büyük avantajı diyalizin getireceği komplikasyonların tamamen engellenebilmesidir.

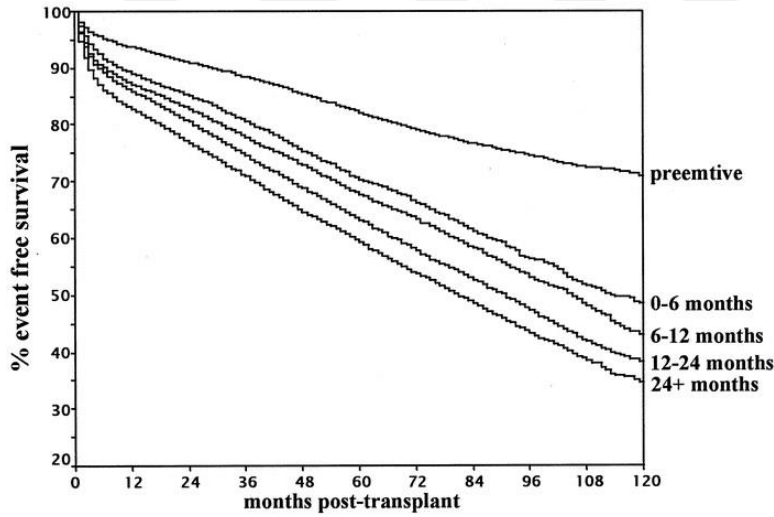
KDIGO'nun 2020 tarihli Böbrek Nakli Adaylarının Değerlendirilmesi ve Yönetimi Üzerine Klinik Uygulama Kılavuzu'nda canlı vericili preemptif nakiller kanıt 1A düzeyinde önerilmektedir.⁵⁴

1988-1998 yılları arasında ABD'de yapılan 21386 canlı vericili böbrek nakli incelendiğinde 10 yıllık genel greft sağkalımı preemptif grupta %78, 0 ila 6 aylık diyaliz grubunda %62, 6 ila 12 aylık diyaliz grubunda %55, 12-24 aylık diyaliz grubunda %50, 24 aydan uzun süredir diyalize giren hasta grubunda ise %48 olarak bulundu. (Grafik 1)¹⁴

Yine aynı çalışmada 56587 kadavra böbrek nakli incelendiğinde 10 yıllık greft sağkalımı, preemptif grupta %71 bulunurken, 0 ila 6 ay diyaliz grubunda %49, 6 ila 12 ay diyaliz grubunda %43 ve 12 ila 24 ay diyaliz grubunda %38, 24 aydan uzun süredir diyalize giren hasta grubunda ise %35 idi. (Grafik 2)¹⁴



Şekil 7. Nakil öncesi diyaliz tedavisinin uzunluğuna göre 21.836 canlı nakil alıcısında greft sağkalımı



Şekil 8. Nakil öncesi diyaliz tedavisinin uzunluğuna göre 56587 kadaverik nakil alıcısında greft sağkalımı

Hastaların diyalizde geçirdiği süre uzadıkça transplantasyon sonrası kanser riski de artmaktadır. Bir çalışmada 4.5 yıldan fazla diyaliz tedavisi gören hastalarda 1,5 yıldan az diyaliz tedavisi gören hastalara göre kanser riskinin %60 daha fazla olduğu izlenmiştir.¹⁵

Diyaliz süresi uzadığında, nakilden sonraki 6 ay içinde rejeksiyon olasılığının arttığını gösteren çalışmalar da vardır. Diyaliz sonrası nakil yapılan hastalarda preemptif nakillere kıyasla akut rejeksiyon oranı ilk ay 2,5 kat artmış

bulunmuştur.³⁹ Bu sonuçlar ön planda diyaliz maruziyetinin immün sistemi uyarıcı bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. KBH olan hastalarda T hücresi aktivitesinin baskılandığı gösterilmiştir ancak diyalize başlanmasıyla diyaliz membranlarına maruziyetin neden olduğu T hücresi aktivasyon belirteçlerinin arttığı ileri sürülmektedir.⁴⁰

Preemptif RT avantajları ile öne çıksa da bazı alıcı adayları preemptif nakil için uygun olmayabilir. Örneğin, malignite öyküsü olan adayların genellikle immünsüpresyona maruz kalmadan önce yeterli bir kanser remisyonu süresine sahip olmaları gerekir. Preemptif RT mümkün olmadığında, hedef diyaliz başlangıcından sonra erken dönemde nakilin planlanması olmalıdır. Nakil öncesi diyaliz süresinin 12 ayla sınırlanması önerilmektedir.³²

Kadavra bekleme listelerinin alıcı seçme kriterleri, dolaylı olarak preemptif nakil oranlarının düşük kalmasına yol açmaktadır. Kadavradan nakil şansı oluştuğunda aciliyeti en yüksek hastalar tercih edildiğinden bekleyen preemptif vakalar arka planda kalmakta, preemptif nakil neredeyse yalnızca canlı donör vakalarıyla kısıtlanmaktadır.⁴¹ Yine de preemptif nakilin yıllar içinde avantajları farklı çalışmalarla kanıtlandıkça tercih sebebi olmaya ve oranları artmaya başlamıştır. Birçok profesyonel kuruluş RRT için ideal yöntemin preemptif RT olduğu konusunda hemfikirdir.^{33,34} Avrupa’da yapılan bir çalışmada 2000-2019 yılları arasında böbrek nakilleri incelendiğinde, preemptif nakil oranlarının %7’den %18’e çıkarak iki kattan fazla arttığı gözlenmiştir.²⁵

İleri evre KBH’nın komplikasyonlarından kaçınmak önemli olsa da, preemptif RT’nin ne kadar erken yapılması gerektiği halen tartışma konusudur. GFR > 15ml/dak/1,73m² olan hastalarda nakil, erken cerrahi riske ve erken immunsupresyon maruziyetine neden olabilir. Bu nedenle preemptif RT için optimal sınır GFR düzeylerinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Yeri, Süresi ve Etik Yönü

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı Organ Nakli Merkezi'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya başlanmadan önce Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan “çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığı” onayı alındı (05.09.2024 tarihli Karar No: TBAEK-618) (Ek 1). Çalışma Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen ilkelere uygun olarak gerçekleştirildi. Gerekli verilerin hastane veri tabanından kullanılabilmesi için, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği'nden veri kullanım izni yazılı olarak alındı. Etik kurul onayı alındıktan sonra Eylül 2024 - Kasım 2024 arasında tarihleri arasında veriler toplandı.

3.2 Çalışmanın Popülasyonu

Çalışmanın evreni Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı Organ Nakli Merkezi'nde Ocak 2015 – Aralık 2021 tarihleri arasında preemtif böbrek nakli yapılmış 18 yaş üstü 508 hastadan oluşmaktadır.

3.3 Çalışmanın Yöntemi – Veri Toplama Metotları

Araştırma, hastalara ait anamnez ve laboratuvar verilerinin retrospektif olarak toplanmasına dayanan klinik bir çalışmadır.

Hasta dosyaları, hastane veritabanı kayıtları ve vizit kartları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kan grupları, kronik böbrek hastalığı etyolojileri, immünolojik özellikleri demografik veriler olarak toplandı.

Transplantasyon tarihleri, canlı verici – kadaverik nakil açısından donör bilgileri, nakil sonrası başlanan immüsupresif tedavi rejimleri, greft kaybı, greft kaybı nedenleri, hasta kaybı bilgileri kaydedildi. Kullanılan immüsupresif tedavi protokolleri tacrolimus+mikofenolik asit+prednizolon, siklosporin+mikofenolik asit+prednizolon ve tacrolimus+everolimus+mikofenolik asit+prednizolon olmak üzere kategorize edildi. Nakil sonrası takiplerine dış merkezlerde devam eden veya takipsiz kalan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Laboratuvar verileri değerlendirilerek nakil öncesi GFR düzeylerine göre hastalar 3 ana gruba ayrıldı. 1.grupta GFR düzeyi >10ml/dk (n: 233 %45,9), 2.grupta GFR düzeyi 8-10 ml/dk (n:134, %26,4),

3.grupta GFR düzeyi <8 ml/dk (n:141, %27,8) olacak şekilde gruplar oluşturuldu. Nakil sonrası dönemdeki 1.ay, 6.ay, 1.yıl, 3.yıl, 5.yıl ve son kontroldeki greft fonksiyonları, greft sağkalımı ve hasta sağkalımı verileri toplanarak karşılaştırıldı.

Greft kaybı olan hastaların böbrek biyopsi raporları incelenerek patolojik olarak rejeksiyon etyolojileri açısından gruplandırmalar yapıldı. 2017 BANFF sınıflamasına göre hastalar erken aktif ABMR, geç aktif ABMR, kronik aktif ABMR ve T lenfosit aracılı rejeksiyon olmak üzere sınıflandırıldı.

Kaybedilen hastalar ölüm nedenlerine göre; kardiyolojik nedenler (MI, kardiyak tamponad, ani kardiyak ölüm), enfektif nedenler (sepsis, COVID+sepsis, tüberküloz) ve diğer nedenler (Emboli, Malignite, Kaza) olmak üzere sınıflandırıldı.

3.4 İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Çalışma verileri “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)” version 23.0 ile analiz edilmiştir. Normallik analizi Shapiro Wilk testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uyan veri ortalamalarının (mean $\pm$ SD) karşılaştırması Student-t testi (parametrik test), normal dağılıma uymayan (median (minimum-maximum)) verilerin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile (non-parametrik test) yapılmıştır. Sürekli değişkenler mean $\pm$ SD ve kategorik değişkenler yüzde olarak verilmiş, kategorik değişkenler arasında bir ilişki olup olmadığı Chi-Square testi ile (minimum expected count <5 olanlarda Fisher’s Exact test, $5 \leq <25$ olanlarda Continuity Correction, ≥ 25 olanlarda ise Pearson Chi-Square değeri ile) değerlendirilmiştir. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier sağkalım eğrileri ile değerlendirilmiş ve log-rang testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tüm hipotezler iki uçlu olarak oluşturulmuş ve 0.05 alfa kritik değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4 BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2015 – Aralık 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezinde preemptif böbrek nakli yapılmış olan 508 hasta dahil edildi. Bu hastaların tıbbi dosyaları üzerinde retrospektif incelemeler yapıldı.

Hastalar nakil öncesi GFR düzeyleri incelenerek ;

GFR >10 ml/dk olan 233 hasta (%45,9) **1.grup**,

GFR 8-10 ml/dk aralığında olan 134 hasta(%26,4) **2.grup**,

GFR <8 ml/dk olan 141 hasta(%27,8) **3.grup** olarak 3 gruba ayrıldı.(Şekil 9)



Şekil 9. GFR'ye göre hasta sayıları

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Alıcıların yaş, cinsiyet, VKİ, KBH etyolojileri, kan grupları, hepatit durumları ve donörlerin kaynağı, cinsiyetleri, marjinal olup olmadıkları, kan grubu verileri demografik veriler tablosunda verilmiştir. (Tablo 2)

Alıcılar yaş yönünden incelendiğinde gruplara göre sırasıyla median yaş değerleri 1.grupta 42, 2.grupta 42,5 ve 3.grupta 44 olarak bulundu. Gruplar arasında yaş yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. ($p_1: 0,234$, $p_2: 0,114$, $p_3: 0,755$)

Alıcıların VKİ (vücut kitle indeksi) değerleri incelendiğinde ortalama VKİ değerleri 1.grupta 25,6 , 2.grupta 25,5 , 3.grupta 25,7 olarak hesaplandı. Gruplar arasında VKİ yönünden anlamlı farklılık bulunmadı. ($p1:0,939$, $p2:0,874$, $p3:0,984$)

1.gruptaki hastaların 173'ü erkek (%74,2), 60'ı kadın (%25,8); 2.gruptaki hastaların 85'i erkek (%63,4), 49'u kadın (%36,6) ; 3.gruptaki hastaların 86'sı erkek (%61,0), 55'i kadın (%39,0) olarak bulundu. Alıcı grupları arasında cinsiyet yönünden anlamlı farklılık saptandı. ($p: 0,014$)

Alıcı kan grupları incelendiğinde ;

1.grupta 64 (%28,2) hasta 0, 102 (%44,9) hasta A, 43 (%18,9) hasta B, 18 (%7,9) hasta AB ;

2.grupta 39 (%29,3) hasta 0, 68 (%51,1) hasta A, 20 (%15,0) hasta B, 6 (%4,5) hasta AB ; 3.grupta 34 (%24,3) hasta 0, 64 (%45,7) hasta A, 29 (%20,7) hasta B, 13 (%9,3) hasta AB; olarak bulundu. Gruplar arasında kan grubu yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. ($p: 0,546$)

Her grupta etyolojisi bilinmeyen vakalar hariç tutulduğunda, en sık etyolojik nedenler diyabetes mellitus, hipertansiyon ve glomerülonefrit olarak bulundu. Gruplar arasında etyoloji yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. ($p: 0,758$)

Donör grupları incelendiğinde, her grupta kadın cinsiyetteki vericilerin çoğunlukta olduğu görüldü. Gruplar arasında cinsiyet yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. ($p:0,642$)

Donör kaynakları kadavra ve canlı verici olarak gruplandırıldığında, her 3 grupta da canlı vericilerin çoğunlukta olduğu görüldü. Toplam 508 hastanın yalnızca 15'i kadavradan nakil yapılırken, kalan 493 vakanın canlı vericisi bulunmaktaydı. Gruplar arasında donör kaynağı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. ($p: 0,213$)

1.grupta donörlerin 25'i (%10,7), 2.grupta donörlerin 9'u (%6,7), 3.grupta donörlerin 14'ü (%9,9) marjinal donör olarak değerlendirildi. Gruplar arasında marjinal donör sayıları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. ($p: 0,437$)

Donör kan grupları incelendiğinde ;

1.grupta 109 (%49,5) donör 0, 75 (%34,1) donör A, 30(%13,6) donör B, 6 (%2,7) donör AB;

2.grupta 70 (%52,6) donör 0, 50 (%37,6) donör A, 12 (%9,0) donör B, 1 (%0,8) donör AB ; 3.grupta 60 (%44,1) donör 0, 56 (%41,2) donör A, 18 (%13,2) donör B, 2 (%1,5) donör AB; bulundu. Gruplar arasında donör kan grubu yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. ($p: 0,461$)



Tablo 2. Demografik ve diğer önemli belirleyici veriler

	GFR grupları			P değeri
	>10 mL/dk n:233 (%45,9)	8-10 mL/dk n:134 (%26,4)	<8 mL/dk n:141 (%27,8)	
Alıcı Yaş (yıl-ort), (min-max)	42 (18-67)	42,50 (19-65)	44 (18-67)	$p^1: 0,234$ $p^2: 0,114$ $p^3: 0,755$
Alıcı VKİ (kg/m2 ort.)(min-max)	25,6 (15,0 - 38,0)	25,5 (15,4 - 41,0)	25,7 (16,0 - 42,0)	$p^1: 0,939$ $p^2: 0,874$ $p^3: 0,984$
Alıcı Cinsiyet				
Erkek	173 (%74,2)	85 (%63,4)	86 (%61,0)	0,014
Kadın	60 (%25,8)	49 (%36,6)	55 (%39,0)	
Donör Cinsiyet				
Kadın	133 (%57,6)	71 (%53,0)	76 (%53,9)	0,642
Erkek	98 (%42,4)	63 (%47,0)	65 (%46,1)	
Donör ana kaynağı				
Kadavra	6 (%2,6)	2 (%1,5)	7 (%5,0)	0,213
Canlı donör	226 (97,4)	132 (%98,5)	134 (%95,0)	
Marjinal donör	25 (%10,7)	9 (%6,7)	14 (%9,9)	0,437
KBH Etiyoloji, n(%)				
DM	28 (%12,0)	15 (%11,2)	14 (%9,9)	0,758
Hipertansiyon	35 (%15,0)	23 (%17,2)	26 (%18,4)	
Glomerülonefrit	35 (%15,0)	21 (%15,7)	15 (%10,6)	
Kistik Böbrek Hastalığı	4 (%1,7)	3 (%2,2)	0 (%0)	
Konjenital anomali	7 (%3,0)	4 (%3,0)	6 (%4,3)	
Ürolojik nedenler	28 (%12,0)	8 (%6,0)	17 (%12,1)	
Kronik TIN	4 (%1,7)	1 (%0,7)	1 (%0,7)	
Vaskülit	1 (%0,4)	0 (%0)	2 (%1,4)	
Genetik böbrek hast	20 (%8,6)	11 (%8,2)	10 (%7,1)	
Diğer	6 (%2,6)	4 (%3,0)	2 (%1,4)	
Bilinmiyor	65 (%27,9)	44 (%32,8)	48 (%34,0)	
Alıcı Kan Grubu, n(%)				
O	64 (%28,2)	39 (%29,3)	34 (%24,3)	0,546
A	102 (%44,9)	68 (%51,1)	64 (%45,7)	
B	43 (%18,9)	20 (%15,0)	29 (%20,7)	
AB	18 (%7,9)	6 (%4,5)	13 (%9,3)	
Donör Kan Grubu, n(%)				
O	109 (%49,5)	70 (%52,6)	60 (%44,1)	0,461
A	75 (%34,1)	50 (%37,6)	56 (%41,2)	
B	30 (%13,6)	12 (%9,0)	18 (%13,2)	
AB	6 (%2,7)	1 (%0,8)	2 (%1,5)	
Alıcı Hepatit Durumu, n(%)				
Hiçbiri	228 (%97,9)	131 (%97,8)	137 (%97,2)	0,791
Hepatit B	4 (%1,7)	3 (%2,2)	11 (%2,2)	
Hepatit C	1 (%0,4)	0 (%0,0)	1 (%0,2)	

VKİ: Vücut Kitle indeksi, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, DM: Diyabetes Mellitus, TIN: Tübülointerstisiyel Nefrit

Hastaların immünolojik özellikleri ve nakil sonrası immunsupresif tedavilerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 3'te verilmiştir.

1.gruptaki alıcıların %4,8'inin (10 hasta), 2.gruptaki alıcıların %9,9'unun (13 hasta), 3.gruptaki alıcıların ise %7,9'unun (10 hasta) nakilden önce gebelik öyküsü bulunmaktaydı. Gruplar arasında gebelik öyküsü yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. (*p*: 0,209)

Nakil öncesinde 1.grupta 21 hastanın (%9,3), 2.grupta 12 hastanın (%14,2), 3.grupta 19 hastanın (%13,6) kan transfüzyonu öyküsü olduğu görüldü. Gruplar arasında kan transfüzyonu öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmadı. (*p*: 0,434)

Mismatch sayıları ve panel reaktif antikor (PRA) düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

 nd ksiyon tedavileri ve immunsupresif protokolleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (*p*:0,460 ve *p*:0,735) Tüm gruplarda indüksiyon tedavilerinde çoğunlukla Basiliximab ve ATG kullanıldığı görüldü. İmmunsupresif tedavi protokollerinde ise çoğunluk 1.grupta 201 hasta(%86,2), 2.grupta 118 hasta (%88,0), 3.grupta 122 hasta (%86,5) ile TAC+MPA+Prednisolone olarak saptandı.

Tablo 3. İmmünosupresif tedaviler ve diğer immünolojik veriler

	GFR grupları			P değeri
	>10 mL/dk n:233 (%45,9)	8-10 mL/dk n:134 (%26,4)	<8 mL/dk n:141 (%27,8)	
Nakil öncesi gebelik sayısı, n (%)	10 (%4,8)	13 (%9,9)	10 (%7,9)	0,209
Nakil öncesi transfüzyon sayısı, n (%)	21 (%9,3)	12 (%8,9)	19 (%13,6)	0,434
İndüksiyon tedavisi, n(%)				
Hiçbiri	27 (%11,6)	19 (%14,2)	15 (%10,6)	0,460
Daclizumab	0 (%0)	1 (%0,7)	0 (%0)	
Basiliximab	131 (%56,2)	68 (%50,7)	77 (%54,6)	
ATG	70 (%30)	43 (%32,1)	49 (%34,8)	
Basiliximab + ATG	5 (%2,1)	3 (%2,2)	0 (%0)	
Panel Reaktif Antikor				
PRA Class I	0 (0-84)	0 (0-100)	0 (0-78)	$p^1: 0,710$ $p^2: 0,921$ $p^3: 0,681$
PRA Class II	0 (0-93)	0 (0-100)	0 (0-97)	$p^1: 0,133$ $p^2: 0,704$ $p^3: 0,099$
PRA Class I son	0 (0-42)	0 (0-80)	0 (0-94)	$p^1: 0,054$ $p^2: 0,139$ $p^3: 0,694$
PRA Class II son	0 (0-100)	0 (0-84)	0 (0-87)	$p^1: 0,012$ $p^2: 0,142$ $p^3: 0,368$
İmmünsupresif tedavi protokolü, n(%)				
TAC + MPA + Prednisolone	201 (%86,2)	118 (%88,0)	122 (%86,5)	0,735
CSA + MPA + Prednisolone	2 (%0,9)	2 (%0,9)	0 (%0,0)	
TAC + EVE + MPA + Prednisolone	30 (%12,9)	14 (%10,4)	19 (%13,5)	
Mismatch, n(%)				
0	11 (%5,5)	10 (%8,1)	8 (%6,3)	0,583
1	4 (%2,0)	1 (%0,8)	1 (%0,8)	
2	21 (%10,4)	17 (%13,8)	16 (%12,5)	
3	91 (%45,3)	40 (%32,5)	45 (%35,2)	
4	21 (%10,4)	20 (%16,3)	20 (%15,6)	
5	33 (%16,4)	25 (%20,3)	24 (%18,8)	
6	20 (%10,0)	10 (%8,1)	14 (%10,9)	

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, ATG: Anti-Timosit Globulin, PRA: Panel Reaktif Antikor,

TAC: Tacrolimus, MPA: Mikofenolik Asit, CSA: Siklosporin, EVE: Everolimus

Nakil sonrası izlemlerdeki greft fonksiyonları, hasta mortaliteleri ve yeni gelişen komorbiditelere ait verilere Tablo 4'te yer verilmiştir.

1.grupta 33 hastada (%45,9), 2.grupta 14 hastada (%10,4) ve 3.grupta 15 hastada (%27,8) akut rejeksiyon geliştiği saptandı. Bu hastalar erken aktif ABMR, geç aktif ABMR, kronik aktif ABMR ve T lenfosit aracılı rejeksiyon olarak kategorize edildi. Her 3 grupta da akut rejeksiyonun çoğunluğunu T lenfosit aracılı rejeksiyon gelişen

hastalar oluşturdu. Gruplar arasında akut rejeksiyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p: 0,722$)

Tablo 4. Akut rejeksiyon ve diğerk önemli klinik sonuçlar

	GFR grupları			P değeri
	>10 mL/dk n:233 (%45,9)	8-10 mL/dk n:134 (%26,4)	<8 mL/dk n:141 (%27,8)	
Akut Rejeksiyon Grupları, n(%)	33 (%14,2)	14 (%10,4)	15 (%10,6)	0,722
Erken Aktif ABMR	7 (%3,0)	2 (%1,5)	5 (%3,5)	
Geç Aktif ABMR	1 (%0,4)	1 (%0,7)	2 (%1,4)	
Kronik Aktif ABMR	3 (%1,3)	2 (%1,5)	1 (%0,7)	
T Lenfosit Aracılı Rejeksiyon	22 (%9,4)	9 (%6,7)	7 (%5,0)	
Kronik Allograft Disfonksiyonu, n(%)	8 (%3,4)	8 (%6,0)	4 (%2,8)	0,355
Gecikmiş Greft Fonksiyonu, n(%)	2 (%0,9)	2 (%1,5)	4 (%2,8)	0,329
Greft kaybı, n(%)	27 (%11,6)	15 (%11,2)	14 (%9,9)	0,882
Ölüm sansürlü greft kaybı, n(%)	7 (%3)	6 (%4,5)	4 (%2,8)	0,695
Hasta kaybı, n(%)	20 (%8,6)	9 (%6,7)	10 (%7,1)	0,774
Nakil sonrası yeni gelişen DM, n(%)	15 (%6,4)	11 (%8,2)	6 (%4,3)	0,400
Nakil sonrası gelişen tümör varlığı, n(%)	9 (%3,9)	2 (%1,5)	2 (%1,4)	0,231
CMV Virüs, n (%)	10 (%4,3)	4 (%3,0)	3 (%2,1)	0,510
BKV Viremi, n (%)	19 (%8,2)	9 (%6,7)	9 (%6,4)	0,781
Covid-19 Enfeksiyonu, n (%)	27 (%12,1)	20 (%15,7)	16 (%11,8)	0,551
Nakil sonrası plazmaferez, n(%)	5 (%3,3)	2 (%1,5)	8 (%5,7)	0,075
Postop diyaliz ihtiyacı, n(%)	1 (%0,4)	2 (%1,5)	4 (%2,8)	0,152

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, ABMR: Antikor İlişkili Rejeksiyon, DM: Diyabetes Mellitus

1.grupta 8 hastada (%3,4), 2.grupta 8 hastada (%6,0), 3.grupta 4 hastada (%2,8) kronik allograft disfonksiyonu gelişirken gruplar arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. ($p:0,355$)

Gruplar arasında gecikmiş greft fonksiyonu açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p:0,329$)

1.gruptaki 21 hasta (%9), 2.gruptaki 9 hasta (%6,7), 3.gruptaki 10 hasta (%7,1) takip döneminde kaybedildi ve GFR grupları arasında hasta kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p:0,676$)

Takiplerde 1.grupta 27 hastada (%11,6), 2.grupta 15 hastada (%11,2), 3.grupta 14 hastada (%9,9) olmak üzere toplam 56 hastada greft kaybı geliştiği saptandı. Graft kaybı açısından GFR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p:0,882$) Hastaların greft kaybı nedenleri içinden hasta kaybı olanlar ayrılarak, ölüm sansürlü greft kaybı sayıları elde edildi. Ölüm sansürlü greft kaybı sayıları 1.grupta 7 hasta (%3) 2.grupta 6 hasta (%4,5), 3.grupta 4 hasta (%2,8) olarak bulundu. Gruplar arasında ölüm sansürlü greft kaybı açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p:0,695$)

Hastalar nakil sonrası dönemde gelişen enfektif süreçler açısından incelendiğinde, CMV virüs enfeksiyonu, BKV viremi ve Covid-19 enfeksiyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. (p değerleri sırasıyla $p:0,510$, $p:0,781$, $p:0,551$)

Nakil sonrası yeni gelişen diyabetes mellitus sayıları 1.grupta 15 hasta (%6,4), 2.grupta 11 hasta (8,2), 3.grupta 6 hasta (%4,3) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p:0,400$) 1.grupta 9 hastada (%3,9), 2.grupta 2 hastada (%1,5), 3.grupta 2 hastada (%1,4) nakil sonrası takiplerde yeni gelişen onkolojik malignite saptanırken gruplar arasında malignite yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. ($p:0,231$)

Tablo 5. Nakil sonrası greft fonksiyonu, kreatinin-GFR takipleri

	GFR grupları			P değeri
	>10 mL/dk n:233 (%45,9)	8-10 mL/dk n:134 (%26,4)	<8 mL/dk n:141 (%27,8)	
Kreatinin 1. ay (mg/dl) eGFR 1. ay (ml/dk)	1,2 ± 0,36 76,98 ± 24,47	1,18 ± 0,30 73,05 ± 17,51	1,18 ± 0,37 72,91 ± 23,10	0,021 0,203
Kreatinin 6. ay (mg/dl) eGFR 6. ay (ml/dk)	1,23 ± 0,27 71,53 ± 17,98	1,19 ± 0,31 73,17 ± 22,05	1,14 ± 0,34 75,44 ± 24,32	0,01 0,463
Kreatinin 1. yıl (mg/dl) eGFR 1. yıl (ml/dk)	1,23 ± 0,43 73,31 ± 21,05	1,11 ± 0,28 78,30 ± 20,97	1,13 ± 0,33 75,40 ± 20,88	0,168 0,243
Kreatinin 3. yıl (mg/dl) eGFR 3. yıl (ml/dk)	1,17 ± 0,29 75,23 ± 21,35	1,09 ± 0,30 78,69 ± 22,19	1,16 ± 0,40 73,80 ± 23,19	0,269 0,284
Kreatinin 5. yıl (mg/dl) eGFR 5. yıl (ml/dk)	1,29 ± 0,53 71,57 ± 24,34	1,19 ± 0,39 73,57 ± 23,35	1,16 ± 0,23 77,07 ± 23,66	0,873 0,318
Kreatinin son kontrol(mg/dl) eGFR son kontrol (ml/dk)	1,51 ± 0,82 65,82 ± 27,11	1,43 ± 0,51 61,73 ± 22,88	1,35 ± 0,57 69,42 ± 25,92	0,255 0,559

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

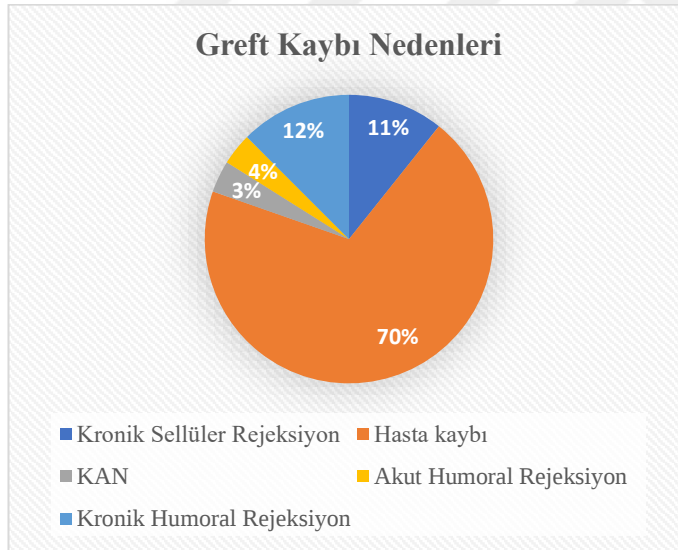
Hastaların greft fonksiyonları 5 yıla kadar takip edildiğinde; GFR>10ml/dk grubunda 5.yıl kreatinin değeri ortalaması 1,29±0,53, GFR düzeyi 71,57±24,34, GFR 8-10 ml/dk grubunda 5.yıl kreatinin değeri ortalaması 1,19±0,39, GFR düzeyi 73,57±23,35 , GFR<8ml/dk grubunda 5.yıl kreatinin değeri ortalaması 1,16±0,23, GFR düzeyi 77,07±23,66 olarak bulundu. Gruplar arasında 5 yıllık takip sonunda greft fonksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (5.yıl kre için p:0,873 , 5.yıl GFR için p:0,318)

Tablo 6. Greft kaybı nedenleri

	GFR grupları			P değeri
	>10 mL/dk	8-10 mL/dk	<8 mL/dk	
Greft kaybı nedenleri, n(%)				
Kronik Sellüler Rejeksiyon, n(%)	3 (%11,1)	2 (%13,3)	1 (%7,1)	0,906
Hasta kaybı, n(%)	20 (%74,1)	9 (%60,0)	10 (%71,4)	
KAN, n(%)	1 (%3,7)	1 (%6,7)	0 (%0,0)	
Akut Humoral Rejeksiyon, n(%)	0 (%0,0)	1 (%6,7)	1 (%7,1)	
Kronik Humoral Rejeksiyon, n(%)	3 (%11,1)	2 (%13,3)	2 (%14,3)	

KAN: Kronik Allograft Nefropatisi, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Greft kaybı nedenleri akut humoral rejeksiyon, kronik humoral rejeksiyon, kronik sellüler rejeksiyon, KAN ve hasta kaybı olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında greft kaybı nedenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ($p:0,906$)



Şekil 10. Greft kaybı nedenleri

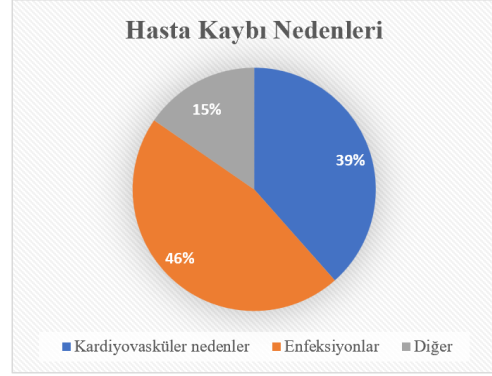
Hasta kaybı dışlandığında takip süresinde en sık greft kaybı nedeni kronik humoral rejeksiyon ve kronik sellüler rejeksiyon olarak bulundu.

Hasta kaybı verileri incelendiğinde, takip süresince 39 hastanın kaybedildiği görüldü. En sık mortalite nedeni %46,2 ile enfeksiyonlar ve ikinci sırada %38,5 ile

kardiyovasküler nedenler olarak belirlendi. Enfektif nedenler içinde çoğunluğu 14 vaka (%35,9) ile COVID-19 enfeksiyonu oluşturmaktaydı. (Tablo 7, Şekil 11)

Hasta Kaybı Nedenleri		
MI	13	33,3%
Emboli	3	7,7%
Malignite	1	2,6%
Kaza	2	5,1%
Sepsis	3	7,7%
Tüberküloz	1	2,6%
COVID+Sepsis	14	35,9%
Kardiyak tamponad	1	2,6%
Ani kardiyak ölüm	1	2,6%
Toplam	39	100,0%

Hasta Kaybı Nedenleri		
Kardiyovasküler nedenler	15	38,5%
Enfeksiyonlar	18	46,2%
Diğer	6	15,4%
Toplam	39	100,0%



Tablo 7. Hasta kaybı nedenleri

Şekil 11. Hasta kaybı nedenleri

MI: Miyokard İnfarktüsü

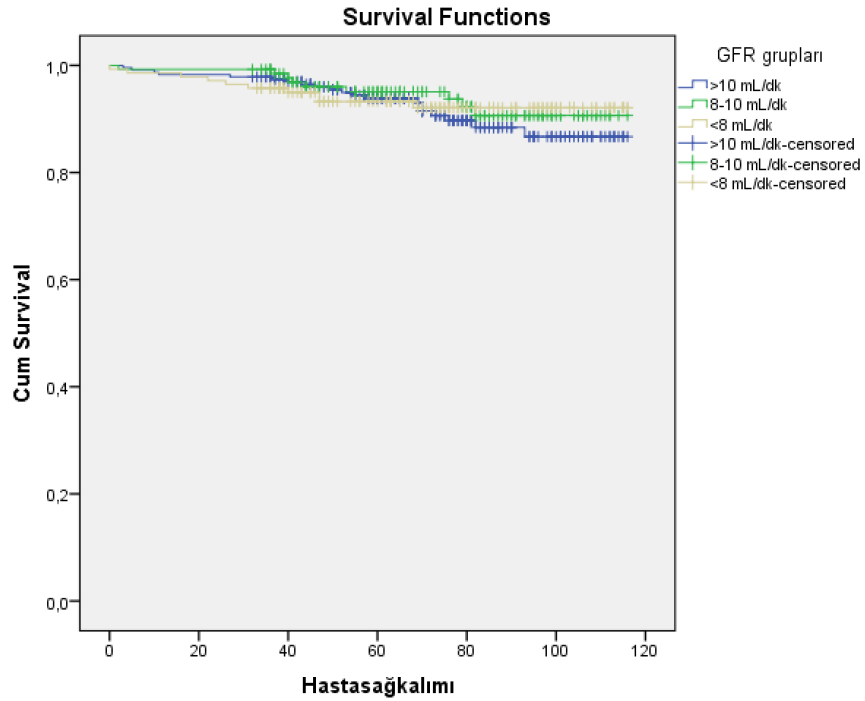
Her üç GFR grubunda da hasta sağkalım analizleri 1.yıl – 3.yıl – 5.yıl olarak değerlendirildiğinde sonuçlar benzer olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. ($p:0,729$)

Kaplan-Meier ile greft sağkalım analizleri ölüm sansürlü ve sansürsüz olarak değerlendirildiğinde 1.yıl – 3.yıl – 5.yıl greft sağkalımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p:0,888$ ve $p:0,704$)

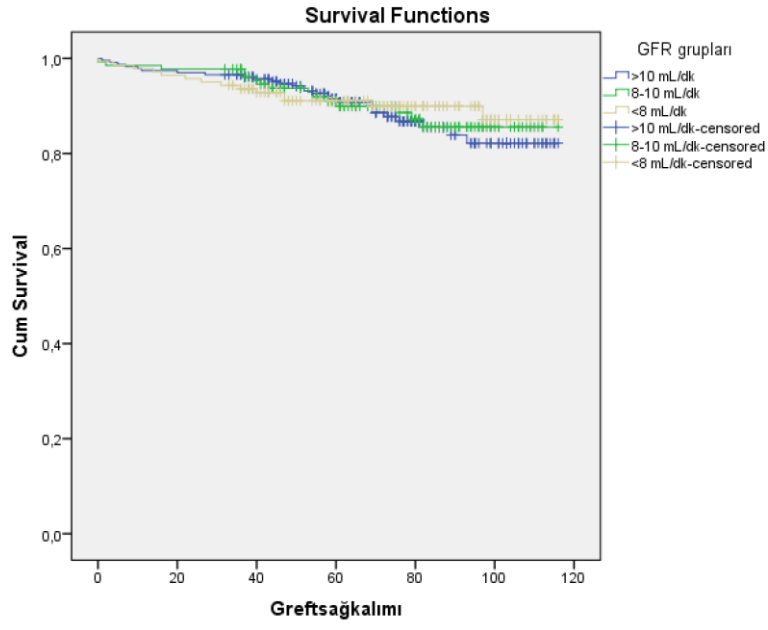
Tablo 8. GFR gruplarına göre sağkalım analizleri

		GFR grupları			P değeri
		>10 mL/dk	8-10 mL/dk	<8 mL/dk	
Hasta sağkalımı	1.yıl	%98,3	%99,3	%98,6	0,729
	3.yıl	%97,4	%98,5	%95,7	
	5.yıl	%93,8	%95,1	%93,3	
Greft sağkalımı	1.yıl	%97,4	%98,5	%97,9	0,888
	3.yıl	%96,1	%97,8	%93,6	
	5.yıl	%91,5	%91,0	%91,1	
Ölüm sansürlü greft sağkalımı	1.yıl	%99,1	%99,3	%99,3	0,704
	3.yıl	%98,7	%98,5	%97,9	
	5.yıl	%97,6	%95,8	%97,9	

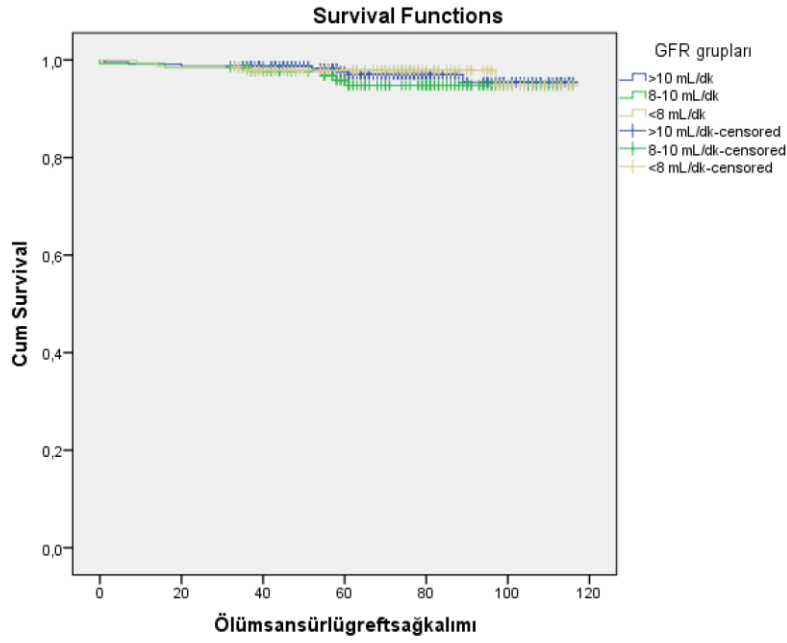
GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı



Şekil 12. Hasta sağkalımı



Şekil 13. Greft sağkalımı



Şekil 14. Ölüm sansürlü greft sağkalımı

5 TARTIŞMA

Günümüzde RT, en etkin renal replasman tedavi modalitesi olarak kabul edilmektedir. RT planlamasında preemptif nakillerin, diyaliz programındaki hastalara göre greft ve hasta sağkalımı açısından üstün olduğu gösterilmiş olsa da preemptif nakilde glomerüler filtrasyon hızının sınırı ne olmalı konusu güncel bir tartışma konusudur. SDBH'nin getireceği risklerden korunma içgüdüğü klinisyenleri yüksek rezidüel kapasitede nakil yapmaya iterken, erken dönemde nakilin cerrahi riskleri ve immunsupresif tedavi riskleri düşünüldüğünde beklenebilecek son ana kadar beklenmesi fikri öne çıkmaktadır. Bu çalışmamızla merkezimizde preemptif böbrek nakli olmuş hastalarımızın verileri incelenerek, transplantasyon öncesi glomerüler filtrasyon hızları ve nakil sonrası uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesiyle literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda preemptif vakalar arasında daha yüksek rezidüel renal fonksiyona sahip olmanın nakil sonrası hem greft sağkalımı hem de hasta sağkalımı açısından avantajı olmadığı gösterilmiştir. GFR<8ml/dk, GFR 8-10ml/dk ve GFR>10ml/dk olarak gruplandırılan hastalarımızın greft kaybı ve hasta kaybı oranları, kronik allograft disfonksiyonu verileri istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Gruplar arasında 5 yıllık takip süresince greft fonksiyonları açısından da anlamlı fark görülmemiştir. Greft kaybı etyolojileri ve hasta kaybı nedenleri de enfeksiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer nedenler olmak üzere 3 grupta değerlendirilmiş ve aynı şekilde bu açıdan da farklılık olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda preemptif böbrek nakli yapılan hastalar GFR düzeylerine göre gruplara ayrıldığında, hastalar demografik veriler ve nakil öncesi immünolojik durumları açısından kıyaslanmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu açıdan hastaların gruplardaki dağılımlarının homojen olduğunu söylemek mümkündür.

Preemptif nakillerin avantajlarının görülmesi ve yaygınlaşması sonrası, klinisyenlerde daha yüksek rezidüel böbrek fonksiyonuna sahip hastaların daha iyi greft sağkalımına sahip olacağı varsayımı gelişmiştir. Yapılan çalışmalarda preemptif vakaların diyaliz almakta olan hastalara göre daha iyi uzun dönem sonuçlarının olması, diyalizde bekleme süresi uzadıkça sonuçların kötüleşmesi

preemptif nakillerde de “daha erken nakil daha iyi sonuçlar” fikrini düşündürmüştür. Ancak çalışmamızda preemptif vakalar arasında greft sağkalımı ve hasta sağkalımı açısından daha yüksek rezidüel renal fonksiyona sahip olmanın avantajı olmadığı, GFR<8ml/dk olana dek beklenebileceği gösterilmiştir. Sonuçlarımız ölüm sansürlü greft kaybı hesaplandığında da değişmemiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler Ortiz ve ark. 26.384 preemptif nakil hastası üzerinde yaptığı kohort çalışmasının greft ve hasta sağkalımı sonuçları ile örtüşmektedir.⁵⁵ Grams ve ark. da 1995-2009 yılları arasında preemptif nakil yapılan 19.471 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında nakil sonrası hasta sağkalımı ve ölüm sansürlü greft sağkalımı açısından GFR düzeyleri arasında anlamlı fark saptamamışlardır.⁵⁶ Benzer şekilde 2003 yılında Ishani ve ark. preemptif nakilde GFR düzeyinin nakil sonrası renal fonksiyon ile ilişkisinin olmadığını göstererek, preemptif böbrek transplantasyonunun mümkün olduğunca geciktirilmesini önermişlerdir.⁶⁰ Preemptif hastaların diyaliz almakta olan hastalara kıyasla nakil başarısının daha yüksek olduğu birçok gözlemsel çalışma ile kanıtlanmış olsa da ^{14, 38}, güncel araştırmalar böbrek fonksiyonunun daha yüksek seviyelerinde transplantasyonun hastaya daha fazla fayda sağlamadığı ve hatta zarar verebildiği yönünde kanıtlar sunmaktadır.⁶³ Preemptif böbrek nakli için en uygun yaklaşım hastanın renal replasman tedavisine ihtiyaç duyduğu en düşük renal fonksiyon seviyesinde “tam zamanında nakil” stratejisinin belirlenmesi ve uygulanması olacaktır. ⁶³ Çalışmamızın sonuçları bu yönden literatürü desteklemektedir.

Çalışmamızda hasta kaybının en sık nedeni enfeksiyonlar olarak bulunmuştur. Bunun en önemli nedeni immunsupresif hasta grubunu ciddi şekilde etkileyen COVID-19 pandemisidir. Solid organ transplantı alıcıları COVID-19 pandemisinde hem daha şiddetli hastalık seyirleri hem de zayıf aşı yanıtları nedeniyle normal popülasyonun çok üstünde ölüm oranları göstermiştir.⁶¹ Ayrıca pandemi önlemleri nedeniyle nakilli hastaların düzenli tıbbi takiplerinin de aksadığı bilinmektedir.

Sonuçlarımız hasta kaybının ikinci en sık nedeni olarak kardiyovasküler hastalıkları işaret etmektedir. KBH’nın getirdiği kronik inflamasyon süreci ve aterosklerozaya yatkınlık nedeniyle bu grup hastalarda kardiyovasküler risklerin belirgin olarak arttığı halihazırda bilinen bir gerçektir. ⁶⁵ Bu açıdan nakil sonrası dönemde de en

sık mortalite nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıkların olması öngörülebilir bir sonuçtur.

BKV viremisi, primer olarak renal transplant alıcılarında görülen, özellikle nakil sonrası ilk yıl içinde greft böbreğin işlevini tehlikeye atan ciddi bir komplikasyondur. Bu nedenle hastaların BKV replikasyonu açısından düzenli olarak taranması profilaktik bir prosedür olarak uygulanmaktadır. BKV viremisi için başlıca suçlanan faktör kullanılan immünsüpresif tedavi protokolleridir. Farklı immunsüpresiflerin kullanımında BKV oranlarının değiştiğini bildiren çalışmalar vardır^{65,66}. İleri yaş alıcılar, erkek cinsiyet, tübüler iskemi-reperfüzyon hasarı, seropozitif donörden seronegatif alıcıyla nakil de diğer risk faktörleri arasında gösterilmektedir^{67,68}. Çalışmamızda preemtif nakil yapılan hastalarımızın GFR düzeyleri ile nakil sonrası BKV viremisi oranları arasında ilişki bulunup bulunmadığı da değerlendirilmiş ve her üç grupta BKV viremisi oranları birbirine benzer olarak bulunmuştur.

CMV enfeksiyonu da renal transplant sonrası izlemde karşılaşılan önemli komplikasyonlardan biridir. Asemptomatik viremiden pnömonit veya kolit gibi yaşamı tehdit eden klinik bulgulara kadar geniş bir spektrumda karşımıza çıkabilir. Nakil sonrası dönemde gelişen CMV enfeksiyonu, akut rejeksiyon, greft kaybı ve hasta kaybı oranları ile ilişkili bulunmuştur.⁶⁹ Bu sebeple hastalar antiviral profilaksi ihtiyacı açısından yakın olarak izlenmektedir. Çalışmamızda preemtif vakalarımızda CMV enfeksiyonu gelişme riski açısından GFR grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Literatürde preemtif nakil alıcılarının nakil sonrası izlemlerinde GFR'lerinin daha yavaş bir düşüş gösterdiğini ispatlayan çalışmalar vardır⁷⁰. Ancak preemtif nakiller kendi içinde incelendiğinde, nakil öncesi GFR düzeyinin kronik allograft disfonksiyonu üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir⁶². Çalışmamızdaki KAD verileri de gruplar arasında kıyaslandığında anlamlı farklılık bulunamamış ve GFR>10ml/dk olan hastaların KAD açısından bir avantajı saptanamamıştır.

Çalışmamızda alıcı ve donörler cinsiyet yönünden incelendiğinde; alıcılarda erkeklerin kadınlara göre sayıca üstün olduğu ve donörlerde ise kadın cinsiyetin öne çıktığı görülmüş ve bu veriler mevcut literatürle uyumlu olarak

değerlendirilmiştir. Kayler ve ark. canlı donör böbrek naklinde cinsiyet dengesizliği üzerine yaptıkları çalışmalarında, erkek donörlerin daha düşük oranını olası birçok farklı tıbbi, sosyokültürel ve ekonomik nedene bağlamıştır.⁵⁷ Kadın alıcıların gebelik öyküleri ve menstrüasyon nedeniyle anemiye yatkınlıklarının bir sonucu olarak daha fazla kan transfüzyonu almış olmaları yüksek PRA düzeylerine neden olmakta ve immünolojik taramalarda kadınların nakil alıcısı olma şansını düşürmektedir.⁵⁷ Erkeklerde ise iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon insidansının daha yüksek olması donör olmalarına engel önemli bir faktör olarak görülmektedir.⁵⁹ Tek gelirli ailelerdeki gelir kaynağı kişilerin (genellikle erkekler) ciddi bir cerrahi girişime maruz bırakılmasının neden olacağı yüklerin canlı böbrek bağışında cinsiyet farkını arttırabileceği öne sürülmüştür.⁵⁷ Kadın hastaların sosyokültürel nedenlerle sağlık hizmetlerine erişimlerinin daha güç olması ve renal replasman tedavilerine daha geç başlamalarını böbrek naklindeki cinsiyet eşitsizliğinin bir nedeni olarak gösteren çalışmalar da mevcuttur.⁵⁸ Preemptif nakillerin SDBH hastaları içinde görece sağlık hizmetine daha erken erişim imkanı olan hastalar arasında yaygın olduğu düşünüldüğünde veriler bu çıkarımı doğrulamaktadır.

Çalışmamızın tek merkezli oluşu ilk bakışta bir kısıtlılık olarak düşünülse de; esasında hastaların tek bir klinikte, aynı klinik ekip tarafından takip süresi boyunca izlenmiş olması ve biyokimyasal değerlendirmelerin tek laboratuvar üzerinden çalışılmış olması çalışmamızın sonuçlarını güçlendirmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda preemptif böbrek naklinde GFR<8 ml/dk olana kadar beklenebileceği, daha yüksek GFR'lerde böbrek nakli yapılmasının greft fonksiyonları, greft ve hasta sağkalımı, kardiyovasküler olaylar ve diğer önemli klinik sonuçlar bakımından anlamlı faydasının olmadığı gösterilmiş, bu anlamda literatür desteklenmiş ve katkı sağlanmıştır.

6 SONUÇLAR

1. 1.grupta 33 (%14,2), 2.grupta 14 (%10,4), 3.grupta 15 (%10,6) hastada akut rejeksiyon atağı saptandı. GFR gruplarına göre akut rejeksiyon atağı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p:0,722$).
2. 1.grupta 8 (%3,4), 2.grupta 8 (%6,0), 3.grupta 4 (%2,8) hastada kronik allograft disfonksiyonu gelişti. Gruplar arasında kronik allograft disfonksiyonu gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p:0,355$).
3. 1.grupta 2 hastada (%0,9), 2.grupta 2 hastada (%1,5), 3.grupta 4 (%2,8) hastada gecikmiş greft fonksiyonu izlendi. Gruplar arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p:0,329$).
4. Graft kaybı sayıları 1.grupta 27 hasta (%11,6), 2.grupta 15 hasta (%11,2), 3.grupta 14 (%9,9) hasta olmak üzere, tüm popülasyonda 56 hasta olarak bulundu. GFR grupları arasında greft kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,882$).
5. $GFR > 10 \text{ ml/dk}$ grubunda 5.yıl kreatinin değeri ortalaması $1,29 \pm 0,53$, GFR düzeyi $71,57 \pm 24,34$, $GFR 8-10 \text{ ml/dk}$ grubunda 5.yıl kreatinin değeri ortalaması $1,19 \pm 0,39$, GFR düzeyi $73,57 \pm 23,35$, $GFR < 8 \text{ ml/dk}$ grubunda 5.yıl kreatinin değeri ortalaması $1,16 \pm 0,23$, GFR düzeyi $77,07 \pm 23,66$ olarak bulundu. Gruplar arasında 5 yıllık takip sonunda greft fonksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (5.yıl kre için $p:0,873$, 5.yıl GFR için $p:0,318$)
6. 508 kişilik hasta popülasyonunda toplamda 39 hastanın kaybedildiği görüldü. Bu hastalar 1.grupta 20 (%8,6), 2.grupta 9 (%6,7), 3.grupta 10 (%7,1) hasta olarak dağılım göstermekteydi. GFR grupları arasında hasta kaybı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p:0,774$).
7. Graft kaybı gelişen 56 hastanın greft kaybı nedenleri incelendiğinde, her grupta en sık neden hasta kaybı olarak saptandı. (1.grupta 20 hasta (%74,1), 2.grupta 9 hasta (%60,0), 3.grupta 10 hasta (%71,4)) Gruplar arasında greft kaybı nedenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. ($p:0,906$)
8. Ölüm sansürlü greft kaybı hesaplandığında yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p: 0,695$)
9. Tüm ölen hastalar arasında en sık neden %35,9 oran ile COVID +sepsis olarak tespit edildi.

10. Nakil sonrası yeni gelişen DM açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. ($P:0,400$)
11. Nakil sonrası yeni gelişen solid tümör açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. ($p:0,231$)
12. Nakil sonrası enfeksiyon öyküleri incelendiğinde, her 3 grupta CMV virüs enfeksiyonu, BKV viremisi ve Covid-19 enfeksiyonu geçirme oranları benzer olarak bulundu. Bu üç etkenle enfekte olma durumları kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. (p değerleri sırası ile 0,510; 0,781 ; 0,551)
13. Nakil sonrası plazmaferez yapılma oranı değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p:0,075$)
14. Nakil sonrası post-operatif dönemde diyaliz ihtiyaçları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. ($p:0,152$)

7 ÖZET

Preemptif Böbrek Naklinde Sınır Glomerüler Filtrasyon Hızının

Değerlendirilmesi

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Antalya, 2024.

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda preemptif böbrek nakli alıcılarında uzun dönem greft sağkalımı, hasta sağkalımı, greft fonksiyonları ve diğer önemli klinik sonuçlar açısından sınır GFR'nin kaç olması gerektiği konusunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi'nde Ocak 2015 – Aralık 2021 tarihleri arasında preemptif böbrek nakli yapılmış 18 yaş üstü 508 hasta dahil edildi. Veriler retrospektif olarak toplandı ve analizler SPSS 23.0 programı kullanılarak yapıldı. Hastalar GFR düzeylerine göre GFR>10ml/dk (1.grup, n:233) , GFR 8-10ml/dk (2.grup, n:134), GFR<8ml/dk (3.grup, n:141) olarak 3 gruba ayrıldı ve greft sağkalımı, hasta sağkalımı, greft fonksiyonu, kardiyovasküler olaylar, kronik allograft disfonksiyonu, BKV ve CMV enfeksiyonları incelenerek nakil sonrası uzun dönem sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Demografik veriler açısından (alıcı cinsiyeti hariç) gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Greft kaybı oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (*greft kaybı oranları sırasıyla grup 1: %11,6 , Grup 2: %11,2, Grup 3: %9,9, p:0,882*). Hasta kaybı oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (*hasta kaybı oranları sırasıyla Grup 1: %8,6 , Grup 2: %6,7, Grup 3: %7,1, p:0,774*). Gruplar arasında akut rejeksiyon oranları açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (*akut rejeksiyon oranları sırasıyla Grup 1: %14,2 , Grup 2: %10,4, Grup 3: %10,6, p:0,722*). 5 yıllık takip sonunda hastaların greft fonksiyonları gruplar arasında benzer bulundu (*nakilden sonraki 5.yılda ortalama kreatinin değerleri sırasıyla Grup 1: $1,29 \pm 0,53$, Grup 2: $1,19 \pm 0,39$, Grup 3: $1,16 \pm 0,23$, p:0,873*). KAD gelişimi oranları her üç grupta benzer olarak değerlendirildi (*KAD oranları sırasıyla Grup 1: %3,4 , Grup 2: %6,0, Grup 3: %2,8, p:0,355*).

Hastalar nakil sonrası dönemde gelişen enfektif süreçler açısından incelendiğinde, CMV virüs enfeksiyonu, BKV viremi ve Covid-19 enfeksiyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. (*p değerleri sırasıyla p:0,510, p:0,781, p:0,551*) Ölüm nedenleri en sık enfeksiyonlar (%46,2 , %35,9'u COVID'e bağlı ölüm) ve ikinci sırada kardiyovasküler hastalıklar (%38,5) olarak belirlendi. Enfeksiyöz etkenlerin büyük çoğunluğunu COVID-19 enfeksiyonu oluşturmaktaydı.

Sonuç: Çalışmamızda, preemtif böbrek nakli hastalarında uzun dönem greft sağkalımı, hasta sağkalımı, akut rejeksiyon oranları ve diğer önemli klinik sonuçlar açısından GFR<8ml/dk olana kadar beklenebileceği, daha yüksek GFR'lerde nakil yapmanın sonuçlar üzerine anlamlı katkısının olmadığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, Preemtif, Hasta Sağkalımı, Greft kaybı.

8 ABSTRACT

Evaluation of the Threshold Glomerular Filtration Rate in Preemptive Kidney Transplantation

Mediterranean University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine
Specialization Thesis
Antalya, 2024.

Introduction and Aim: This study aims to evaluate the optimal threshold GFR for long-term graft survival, patient survival, graft functions and other important clinical outcomes in recipients of preemptive kidney transplantation.

Materials and Methods: The study included 508 patients aged 18 and over who underwent preemptive kidney transplantation at the Mediterranean University Faculty of Medicine Organ Transplantation Center between January 2015 and December 2021. Data were collected retrospectively, and analyses were performed using SPSS 23.0 software. Patients were divided into three groups based on their GFR levels: GFR >10 ml/min (Group 1, n: 233), GFR 8-10 ml/min (Group 2, n: 134), and GFR <8 ml/min (Group 3, n: 141). Long-term post-transplant outcomes were evaluated by examining graft survival, patient survival, graft function, cardiovascular events, chronic allograft dysfunction, BKV, and CMV infections.

Results: No significant differences were observed among the groups regarding demographic data (except for recipient gender). There was no significant difference in graft loss rates among the groups (graft loss rates: Group 1: 11.6%, Group 2: 11.2%, Group 3: 9.9%, $p = 0.882$). There was also no significant difference in patient loss rates among the groups (patient loss rates: Group 1: 8.6%, Group 2: 6.7%, Group 3: 7.1%, $p = 0.774$). Additionally, there were no statistically significant differences in acute rejection rates among the groups (acute rejection rates: Group 1: 14.2%, Group 2: 10.4%, Group 3: 10.6%, $p = 0.722$). At the end of five years, the graft functions of the patients were found to

be similar among the groups (mean creatinine levels at 5 years post-transplant: Group 1: 1.29 ± 0.53 , Group 2: 1.19 ± 0.39 , Group 3: 1.16 ± 0.23 , $p: 0.873$). The rates of chronic allograft dysfunction were similarly assessed across all three groups (chronic allograft dysfunction rates: Group 1: 3.4%, Group 2: 6.0%, Group 3: 2.8%, $p: 0.355$).

When examining the patients for infectious processes that developed post-transplant, no significant differences were found among the groups regarding CMV viral infection, BKV viremia, and COVID-19 infection (p values: $p: 0.510$, $p: 0.781$, $p: 0.551$, respectively). The most common causes of death were infections (46.2%, with 35.9% attributed to COVID) and, in second place, cardiovascular diseases (38.5%). The majority of infectious agents were due to COVID-19 infection.

Conclusion: Our study demonstrates that in patients with preemptive kidney transplantation, waiting until GFR <8 ml/min for transplantation is acceptable in terms of long-term graft survival, patient survival, acute rejection rates, and other important clinical outcomes, and that performing transplantation at higher GFR levels does not have a significant positive impact on these outcomes.

Keywords: Kidney transplantation, Preemptive, Patient survival, Graft loss.

9 KAYNAKLAR

1. KDIGO, 2024, Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD), s.126
2. Süleymanlar, G. et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease in Turkey-the CREDIT study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 26, 1862–1871 (2011).
3. KDIGO, 2012, Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, Classification
4. Seyahi N, Koçyiğit İ, Ateş K, Süleymanlar G. Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of 2020 Turkish Society of Nephrology Registry Report. *Turkish Journal of Nephrology*, Volume 31, Issue 2, April 2022
5. Matevossian E., Surgeon Yurii Voronoy - a pioneer in the history of clinical transplantation: in memoriam at the 75th anniversary of the first human kidney transplantation, *Transplant International* Volume 22, Issue 12, December 2009 <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00986.x>
6. Hatzinger M., Die Geschichte der Nierentransplantation, *Urologe A*. August 2016
<https://doi.org/10.1007/s00120-016-0205-3>
7. Augustine, J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. *Cleve. Clin. J. Med.* 85, 138–144 (2018).
8. Ismail, N., Hakim, R. M. & Helderman, J. H. Renal Replacement Therapies in the Elderly: Part II. Renal Transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 23, 1–15 (1994).
9. Maggiore, U., Abramowicz, D. & Budde, K. Renal transplantation in the elderly. *Transplantation Reviews* vol. 29 191–192 (2015)
- 10 Knoll, Greg A. , Is kidney transplantation for everyone? The example of the older dialysis patient. *Clin J Am Soc Nephrology*. 2009 Dec;4(12):2040-4. DOI: 10.2215/CJN.04210609

11. Quero, Maria; Nuria Montero ; Inés Rama ; Sergi Codina ; Carlos Couceiro ; Josep M. Cruzado Nephron (2021) 145 (6): 614–623
<https://doi.org/10.1159/000515786>
- 12 Alalawi ,Fakhriya,¹ Sharma Ajay Kumar,² Ahmed Halawa³ ; Inflammatory Bowel Diseases and Kidney Transplantation: A Narrative Review of Clinical Management Approaches, Experimental and Clinical Transplantation Volume: 21 Issue: 10 October 2023, 791 – 800 DOI :10.6002/ect.2023.0196
13. Caliskan, Y. & Yildiz, A. Evaluation of the Medically Complex Living Kidney Donor. J. Transplant. 2012, 1–6 (2012).
14. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. Transplantation 2002; 74: 1377.
15. Wong G, Turner RM, Chapman JR. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. Transplantation 2013; 95: 114.
16. Csaba P. Kovesdy, Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022, Kidney International Supplements Volume 12, Issue 1, April 2022, 7-11
<https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>
17. Normal Kidney Histology – NUS Pathweb, Yong Loo Lin School of Medicine Pathology Resource, National University of Singapore
18. End Stage Kidney Disease – NUS Pathweb, Yong Loo Lin School of Medicine Pathology Resource, National University of Singapore
19. Identification Of Risk Factors And Staging Of CKD, Harrison Internal Medicine 20th Edition, s.2111
20. Identification Of Risk Factors And Staging Of CKD, Harrison Internal Medicine 20th Edition, s.2117
21. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016;11
22. Neugarten J., Golestaneh L. Influence of sex on the progression of chronic kidney disease. Mayo Clin Proc. 2019;94:1339–1356.

23. Lange, J. (2019). Lange Nefroloji ve Hipertansiyon, Tanı ve Tedavi (2. baskı, s. 213). McGraw-Hill.
24. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization, 351: 1296-1305. Copyright & (2004) Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society; accessed <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa041031>
25. Boenink R, Kramer A, Masoud S, Rodríguez-Benot A, Helve J, Bistrup C, Segelmark MM, Rodríguez Arévalo OL, Kerschbaum J, de Vries APJ, Lundgren T, Bell S, Crespo M, Sørensen SS, Ferraro PM, Arnol M, Bakkaloglu SA, Weekers L, Reisæter AV, Rebić D, Ortiz A, Jager KJ, Stel VS. International comparison and time trends of first kidney transplant recipient characteristics across Europe: an ERA Registry study. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Mar 27;39(4):648-658. doi: 10.1093/ndt/gfad189. PMID: 37653455; PMCID: PMC10966326.
26. GBD Mortality Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117–171.
27. Rhee CM, Kovesdy CP. Epidemiology: spotlight on CKD deaths-increasing mortality worldwide. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:199–200
28. 7. Mills KT, Xu Y, Zhang W, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int*. 2015;88:950–957.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic kidney disease (CKD) surveillance system: 2021. Accessed September 30, 2021. <https://nccd.cdc.gov/ckd/default.aspx>
31. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395:709–733
32. Abecassis M, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality

Initiative (NKF/KDOQITM) conference. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(2):471–80.

33. Abecassis M, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality

34. Knoll G, et al. Canadian Society of transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. CMAJ 2005;173(10):1181–4

35. USRDS. USRDS 2011 Annual Data Report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: U S Renal Data System; 2011.

36. Meier-Kriesche H., Schold J., Srinivas T.R., et. al.: Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. Am J Transplant 2004; 4: pp. 1662-1668.

37. Weng F.L., Mange K.C.: A comparison of persons who present for preemptive and nonpreemptive kidney transplantation. Am J Kidney Dis 2003; 42: pp. 1050-1057.

38. Kasiske B.L., Snyder J.J., Matas A.J., et. al.: Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. J Am Soc Nephrol 2002; 13: pp. 1358-1364.

39. Mange K.C., Joffe M.M., Feldman H.I.: Dialysis prior to living donor kidney transplantation and rates of acute rejection. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: pp. 172-177.

40. Kaul G.M., Sester U., Sester M., et. al.: Initiation of hemodialysis treatment leads to improvement of T cell activation in patients with end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 2000; 35: pp. 611-616.

41. M. Salvadori, E. Bertoni, G. Rosso, et al. Preemptive cadaveric renal transplantation: fairness and utility in the case of high donation rate; pilot experience of Tuscany region Transplant Proc, 41 (2009), p. 1084

42. KDIGO, 2024, Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD), s.137

43. Lange, J. (2019). Lange Nefroloji ve Hipertansiyon, Tanı ve Tedavi (2. baskı, s. 207). McGraw-Hill.
44. Lv, J. C. & Zhang, L. X. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1165, 3–15 (2019).
45. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382:339–352. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4
46. Matsushita, K · van der Velde, M · Astor, BC · et al., for the CKD Prognosis Consortium Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis *Lancet.* 2010; 375:2073-2081
47. KDIGO, 2012, Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD), s.73
48. Holtkamp, FA · de Zeeuw, D · de Graeff, PA · et al. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy; a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials *Eur Heart J.* 2011; 32:1493-1499
49. KDIGO, 2012, Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD), s.75-76-77-79
50. KDIGO, 2012, Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD), s.82,83,89
51. KDIGO, 2012, Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD), s.107-116
52. Barker, C. F. & Markmann, J. F. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 3, (2013).
53. Seyahi, N., Ates, K. & Süleymanlar, G. Current status of renal replacement therapy in Turkey: A summary of the Turkish society of nephrology registry report. *Turkish J. Nephrol.* 29, 6–11 (2020).

54. KDIGO 2020, Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation, s.33
55. Chiodo Ortiz, C., Choubey, A.P., Shrivastava, S. et al. Preemptive renal transplant: too early is not always better—a national cohort study. *Int Urol Nephrol* 54, 2025–2035 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11255-021-03086-0>
56. Grams, Morgan E.^{*,†}; Massie, Allan B.^{†,‡}; Coresh, Josef^{*,†}; Segev, Dorry L.^{†,‡}. Trends in the Timing of Pre-emptive Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology* 22(9):p 1615-1620, September 2011. | DOI: 10.1681/ASN.2011010023
57. Liise K. Kayler, Cynthia S. Rasmussen, Dawn M. Dykstra, Akinlolu O. Ojo, Friedrich K. Port, Robert A. Wolfe, Robert M. Merion, Gender Imbalance and Outcomes in Living Donor Renal Transplantation in The United States, *American Journal of Transplantation*, Volume 3, Issue 4, 2003, Pages 452-458, <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2003.00086.x>.
58. Couchoud C, Bayat S, Villar E, Jacquelinet C, Ecochard R, Registry R.: A new approach for measuring gender disparity in access to renal transplantation waiting lists. *Transplantation*. 2012; 94: pp. 513-519.
59. Puoti F, Ricci A, Nanni-Costa A, Ricciardi W, Malorni W, Ortona E.: Organ transplantation and gender differences: a paradigmatic example of intertwining between biological and sociocultural determinants. *Biol Sex Differ*. 2016; 7: pp. 35.
60. The impact of residual renal function on graft and patient survival rates in recipients of preemptive renal transplants, Ishani, Areef et al., *American Journal of Kidney Diseases*, Volume 42, Issue 6, 1275 – 1282
61. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, et al.. Randomized trial of a third dose of mRNA-1273 vaccine in transplant recipients. *N Engl J Med*. 2021;385:1244–1246.
62. S. K. Akkinaa, J. J. Connaireb, J. J. Snyderc, A. J. Matasd and B. L. Kasiskea,b,, Earlier Is Not Necessarily Better in Preemptive Kidney Transplantation, *American Journal of Transplantation* 2008; 8: 2071–2076 , doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02381.x

63. John J. Friedewald and Peter P. Reese, The Kidney-First Initiative: What Is the Current Status of Preemptive Transplantation?, *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2012-07-01, Volume 19, Issue 4, Pages 252-256
64. Joachim Jankowski et al., Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options, *Circulation American Heart Association*, Volume 143, Issue 11, 16 March 2021; Pages 1157-1172, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>
65. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation*. 2005;79(10):1277-1286. doi:10.1097/01.tp.0000156165.83160.09
66. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant*. 2005;5(3):582-594. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00742.x
67. Wunderink HF, van der Meijden E, van der Blij-de Brouwer CS, et al. Pretransplantation donor-recipient pair seroreactivity against BK polyomavirus predicts viremia and nephropathy after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(1):161-172. doi:10.1111/ajt.13880
68. Verghese PS, Schmeling DO, Knight JA, Matas AJ, Balfour HH, Jr. The impact of donor viral replication at transplant on recipient infections posttransplant: a prospective study. *Transplantation*. 2015;99(3):602-608. doi:10.1097/TP.0000000000000354
69. Roman A , Manito N , Campistol JM et al. The impact of the prevention strategies on the indirect effects of CMV infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev* 2014; 28: 84–91
70. Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Pereira BJ. Why do preemptive kidney transplant recipients have an allograft survival advantage?. *Transplantation*. 2004;78(6):873-879. doi:10.1097/01.tp.0000130204.80781.68