



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANTASYON YAPILMIŞ OLAN
HASTALARDA CD3+ VE CD4+ T LENFOSİT ORANI
İLE REJEKSİYON/ENFEKSİYON ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. Eyüp KAPLAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Uğur ERKEN

Proje No: TF2013LTP19

ADANA-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerinden büyük fayda gördüğüm saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Reha Özkeçeli, Prof. Dr. Şaban Doran, Prof. Dr. Zühtü Tansuğ, Prof. Dr. Nihat Satar, Prof. Dr. Bülent Soyupak, Prof. Dr. Yıldırım Bayazıt, Prof. Dr. Atilla Arıdoğan, Prof. Dr. Erkan Demir, Yrd. Doç. Dr. Volkan İzol'e, tez çalışmamın her aşamasında beni destekleyen ve yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Uğur Erken'e, yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Erken'e, Üroloji Kliniği ve Transplantasyon Kliniği'ndeki tüm çalışanlara ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca bugünlere gelmemi sağlayan ve desteklerini her zaman hissettiğim aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER	viii
ABSTRACT and KEY WORDS	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Renal Transplantasyon	3
2.2. Renal Transplantasyon Tarihçesi	3
2.3. Son Dönem Kronik Böbrek Yetmezliğinde Renal Transplantasyon	4
2.3.1. Transplantasyon İçin Alıcı Değerlendirilmesi	5
2.3.1.1. Doku Uygunluğu (Histocompatibility).....	5
2.3.1.2. Kardiyovasküler Hastalıklar	6
2.3.1.3. Kanser	6
2.3.1.4. Enfeksiyöz Komplikasyonlar	7
2.3.1.5. Obezite.....	7
2.3.1.6. Primer Böbrek Hastalığı	8
2.3.1.7. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	8
2.3.1.8. Genitoüriner Sistem Hastalıkları	9
2.3.1.9. Pulmoner Sistem Hastalıkları	9
2.3.1.10. Psikososyal Değerlendirme	9
2.3.2. Transplantasyon Öncesi Donör Seçimi ve Hazırlığı	9
2.3.2.1. Kadavra Donörler	10
2.3.2.2. Canlı Donörler	11
2.3.2.2.1. Böbrek Fonksiyonu	11
2.3.2.2.2. Donör Kan Basıncı	11
2.3.2.2.3. Donörde Obezite ve Ailede Diyabet Öyküsü	11
2.3.2.2.4. Nefrolitiazis	12
2.3.2.2.5. Malignite Öyküsü ve Enfeksiyöz Hastalıklar.....	12
2.3.2.2.6. Aktif Enfeksiyon	12
2.3.2.2.7. Venöz Tromboembolizm.....	12
2.3.2.2.8. Renovasküler Hastalık.....	13
2.3.2.2.9. İzole Hematüri	13
2.3.2.2.10. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı.....	13
2.3.2.2.11. Kardiyopulmoner Hastalıklar	13
2.3.2.2.12. Donörlerde Yaşam Kalitesi	14
2.3.3. Transplant Cerrahisi	14
2.3.4. Transplantasyon Sonrası Yaklaşım, Kısa ve Uzun Vadeli Sonuçlar	14
2.3.4.1. Transplantasyon Ameliyatı Sonrası Alıcıya Yaklaşım.....	14
2.3.4.2. Rejeksiyon	16
2.3.4.2.1. Hiperakut Rejeksiyon	16
2.3.4.2.2. Akselere Akut Rejeksiyon	17
2.3.4.2.3. Akut Rejeksiyon	17
2.3.4.3. İmmüsupresif İlaçlar	17
2.3.4.3.1. Antikorlar	18

2.3.4.3.2. Kalsinörin İnhibitörleri	19
2.3.4.3.3. Target of Rapamycin (TOR) İnhibitörleri	20
2.3.4.3.4. Mikofenolat Mofetil	20
2.3.4.3.5. Kortikosteroidler.....	20
2.3.4.4. Immunsupresif İlaç Seçimi	22
2.3.4.5. Akut Rejeksiyon Tedavisi	22
2.3.4.6. Enfeksiyon Profilaksisi	22
2.3.4.6.1. Bakteriyel Profilaksi	22
2.3.4.6.2. Fungal Profilaksi.....	23
2.3.4.6.3. Viral Profilaksi	23
2.3.5. Taburculuk Sonrası Renal Transplant Hastasına Yaklaşım	23
2.3.5.1. Takip Sıklığı	23
2.3.5.2. Serum Kreatinin Düzeylerinde Akut Yükselme.....	24
2.3.5.2.1. Volüm Kaybı	24
2.3.5.2.2. Kalsinörin İnhibitör Toksisitesi.....	24
2.3.5.2.3. Üriner Yol Obstrüksiyonu ve Perinefrik Sıvı Koleksiyonları.....	25
2.3.5.2.4. Rabdomyoliz.....	25
2.3.5.2.5. Non Steroid Antiinflatuar İlaç Kullanımı.....	26
2.3.5.3. Enfeksiyon	26
2.3.5.4. Hipertansiyon Yaklaşımı	26
2.3.5.5. Hiperlipidemi Yaklaşımı	27
2.3.5.6. Hematolojik Problemler	27
2.3.5.7. Kalsiyum ve Fosfor Bozuklukları.....	28
2.3.5.8. Gut	28
2.3.6. Transplant Alıcılarına Uzun Dönem Yaklaşım.....	29
2.3.6.1. Kronik Allograft Nefropati	29
2.3.6.2. BK Virüs Nefropatisi	30
2.3.6.3. Rekürren Böbrek Hastalığı	30
2.3.6.4. Kanser	31
2.3.6.5. Kemik Hastalıkları.....	31
2.3.7. Transplant Alıcılarında Uzun Dönem Sonuçlar	32
2.4. İmmünite ve T Hücre Fonksiyonları	32
2.4.1. İmmünitenin Tipleri	32
2.4.2. Lenfoid Organlar	34
2.4.3. Lenfoid Hücreler	34
2.4.3.1. T Lenfositler	35
2.4.3.1.1. CD4 yüzey marker hücreleri (T-Helper/İndüktör)	36
2.4.3.1.2. CD8 yüzey marker hücreleri (T-Sitotoksik).....	37
2.4.3.1.3. Süpresör T hücreleri	38
2.4.3.1.4. Bellek T hücreleri	38
2.4.3.2. Doğal Öldürücü Hücreler (NK hücreleri).....	38
2.5. T Hücre Düzeylerinin Akım Sitometrik Yöntemle Belirlenmesi.....	39
2.5.1. Akım Sitometri Cihazlarının Çalışma Prensipleri.....	39
2.5.2. T Hücre Düzeylerinin Akım Sitometri İle Analizi.....	41
2.5.2.1. Lenfositler.....	41
2.5.2.2. Örnek Özellikleri ve Taşınması	41
2.5.2.3. Örneklerin Hazırlanması	42
2.5.2.4. Lenfosit Yüzey Antijenleri	43
2.5.2.5. İşaretleme (Gating)	44
2.5.2.6. Verilerin Analizi	44

2.5.2.7. Çalışmanın Kalitesinin Değerlendirilmesi.....	44
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER.....	46
3.1. Hastalar ve Çalışma Planı	46
3.2. Araç ve Gereçler	46
3.3. Akım Sitometrik Analiz	47
3.3.1. Yöntem.....	48
3.4. İstatistiksel Analiz	48
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	67
KAYNAKLAR	69
ÖZGEÇMİŞ	75

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No

Sayfa No

Şekil 1. Hümmoral ve hüçresel immünite.....	33
Şekil 2. Akım sitometrinin çalışma prensibi	40
Şekil 3. Akım sitometride T lenfosit alt gruplarının analizi	43
Şekil 4. CD3 değişkeninin gruplara göre dağılımı.....	51
Şekil 5. CD4 değişkeninin gruplara göre dağılımı	52
Şekil 6. CD8 değişkeninin gruplara göre dağılımı.....	53
Şekil 7. WBC içindeki lenfosit oranının gruplara göre dağılımı	54
Şekil 8. Birinci ve ikinci takip değerlerine göre CD3 değişkeninin gruplara göre dağılımı	57
Şekil 9. Birinci ve ikinci takip değerlerine göre CD4 değişkeninin gruplara göre dağılımı	58
Şekil 10. Birinci ve ikinci takip değerlerine göre CD8 değişkeninin gruplara göre dağılımı	59
Şekil 11. Birinci ve ikinci takip değerlerine göre WBC içindeki lenfosit oranının gruplara göre dağılımı	60

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. İmmünesüpresiflerin etki mekanizmaları ve yan etkileri	21
Tablo 2. Çalışmada kullanılan monoklonal antikorlar.....	47
Tablo 3. Gruplara göre cinsiyet ve yaş dağılımı.....	49
Tablo 4. T lenfosit işaretleyicilerinin gruplara göre dağılımları ver karşılaştırmaları	50
Tablo 5. Enfeksiyon ve Rejeksiyon kolundaki hastaların demografik özellikleri	55
Tablo 6. Enfeksiyon ve Rejeksiyon kolundaki hastaların laboratuvar parametrelerinin dağılımı	56
Tablo 7. CD3 hücre değerlerinin gruplara Başlangıç ve takip sonuçlarının zamana göre karşılaştırmaları.....	57
Tablo 8. CD4 hücre değerlerinin gruplara Başlangıç ve takip sonuçlarının zamana göre karşılaştırmaları.....	58
Tablo 9. CD8 hücre değerlerinin gruplara Başlangıç ve takip sonuçlarının zamana göre karşılaştırmaları.....	58
Tablo 10. WBC İçinde Lenfosit Oranının gruplara Başlangıç ve takip sonuçlarının zamana göre karşılaştırmaları.....	59
Tablo 11. Enfeksiyon ve Rejeksiyon kolundaki hastaların laboratuvar parametrelerinin dağılımı	61

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

APC	: Antijen sunan hücre
ASVH	: Aterosklerotik vasküler hastalık
ATG	: Antitimosit globulini
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre azotu
CD	: Cluster of Differentiation
CMV	: Cytomegalovirus
CNI	: Kalsinörin inhibitörleri
CsA-ME	: Siklosporin A mikroemülsiyon EBV Epstein-Barr virüs
FITC	: Fluorescein isothiocyanate
FK-506	: Tacrolimus
HBV	: Hepatit B virüs
Hct	: Hematokrit
HCV	: Hepatit C virüs
HHV-6	: Human Herpes virüs tip 6
HHV-8	: Human Herpes virüs tip 8
HIV	: Human immunodeficiency virus
HLA	: Human lökosit antijeni
IgA	: İmmünglobulin A
IgE	: İmmünglobulin E
IgG	: İmmünglobulin G
IgM	: İmmünglobulin M
IL-2	: İnterlökin 2
IL-4	: İnterlökin 4
IL-5	: İnterlökin 5
IMPDH	: İnozin monofosfat dehidrogenaz
INH	: İsoniazid
INR	: Uluslar arası normalleştirme oranı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KAN	: Kronik allograft nefropatisi
KNİ	: Kalsinörin inhibitörleri
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
MALT	: Mukozal bağlantılı lenfoid dokular
MHC	: Büyük doku uyumu kompleksi
MMF	: Mikofenolat mofetil
MPA	: Mikofenolik asit
m-TOR	: Mamalian target of rapamycin
NK hücreleri	: Doğal öldürücü hücreler
OKT3	: Muromonab- CD3
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PE	: Phycoerythrin
PerCP	: Peridinin chlorophyll protein
PPD	: Purified protein derivative
PRA	: Panel reaktif antikor
PTLPD	: Post-transplant proliferatif hastalık
PVH	: Periferik vasküler hastalık
RSV	: Resipiruar sinsiyal virus
SDKBY	: Son dönem kronik böbrek yetmezliği
SVH	: Serebrovasküler hastalık
TCR	: T hücre reseptörleri
TMP-SMX	: Trimethoprim sulfometaksazol
TNF-alfa	: Tumour necrosing factor alfa
USRDS	: Birleşik Devletler Renal Veritabanı Sistem

ÖZET

Renal Transplantasyon Yapılmış Olan Hastalarda CD3+ Ve CD4+ T Lenfosit Oranı İle Rejeksiyon/Enfeksiyon Arasındaki İlişki

Amaç: Renal transplantasyon alıcılarının takibinde gelişen enfeksiyonlar ve akut rejeksiyonlar greft sağ kalımını olumsuz yönde etkilemektedir. Transplantasyon sonrası enfeksiyon ile rejeksiyon ayırımı da önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. T hücre yüzey belirleyicileri rejeksiyon ve enfeksiyon durumlarında artabilmekte veya azalabilmektedir. Çalışmamızda transplantasyon sonrası görülen enfeksiyon/rejeksiyon tanısı ve ayırıcı tanısında T lenfosit işaretleyicilerindeki değişimi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya renal transplantasyon sonrası takipte olan toplam 56 hasta alındı. Böbrek fonksiyon testlerinde bozulma nedeniyle kliniğe yatırılmış olan 31 hasta klinik ve laboratuvar özelliklerine göre enfeksiyon ve rejeksiyon grupları olarak ayrıldı. Kontrol grupları olarak transplantasyon sonrası kontrole gelen enfeksiyon/rejeksiyon şüphesi olmayan 25 hasta dahil edildi. Kontrol grubundaki olguların 10 tanesine kadaverik donörden nakil yapılmıştı. Serum örneklerinde flowsitometrik yöntemle T lenfosit işaretleyicileri CD3, CD4, CD8 düzeyleri çalışıldı. T lenfosit işaretleyicilerinin enfeksiyon/rejeksiyon klinik tabloları ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: CD3, CD4, CD8 hücreleri açısından enfeksiyon ve rejeksiyon grupları arasında anlamlı fark görülmedi. Enfeksiyon ve rejeksiyon grupları ile kontrol grubundaki transplant alıcıları arasında da hücre yüzey belirleyicileri benzerdi. Buna karşın kadaverik donörden nakil yapılmış alıcıların CD3, CD4, CD8 düzeyleri enfeksiyon ve rejeksiyon gruplarına göre belirgin azalmıştı. Lenfosit işaretleyicileri ve WBC içindeki lenfosit oranının birinci ve ikinci takip değerleri enfeksiyon ve rejeksiyon gruplarında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü.

Sonuç: Renal transplant alıcılarında ve özellikle ATG ile yapılan indüksiyon tedavisi sonrası ölçülen T lenfosit düzeylerinin takibi klinik faydalar sağlayabilmekte, kritik olgularda enfeksiyon ve rejeksiyon durumları açısından fikir verici olabilmektedir. T hücre tiplerinin renal transplantasyon yapılmış hastalardaki klinik öneminin daha net bir şekilde belirlenebilmesi ve prognoza etkisinin anlaşılabilmesi için geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır.

Anahtar Sözcükler: Transplantasyon, rejeksiyon, enfeksiyon, CD3, CD4, CD8.

ABSTRACT

The Relationship Between CD3 and CD4 Positive T Lymphocytes Ratio And Rejection/ Infection, In Patients Who Underwent Renal Transplantation

Objective: Monitoring of renal transplant recipients in the developing infections and acute rejections adversely affect graft survival. Differentiation of infection and rejection after transplantation appears to be a significant problem. T cell surface markers can be elevated in the presence of infection or rejection, and can be decreased. In our study, we aimed to investigate the changes in T lymphocyte markers the infections seen after renal transplantation and rejection diagnosis and the differential diagnosis.

Materials and Methods: A total of 56 patients were enrolled in follow-up after renal transplantation. Been hospitalized due to failure in renal function tests of 31 patients were divided into two groups with clinical and laboratory features of infection and rejection. As the control group who had come to the examination of infection after renal transplantation and rejection were 25 patients without rejection doubt. 10 patients in control group had transplantation from cadaveric donors. In serum samples of patients with T-lymphocyte markers, CD3, CD4, CD8 levels were studied by flowcytometrical methods. Surface markers of T lymphocytes relationship with clinical infection and rejection were investigated.

Results: CD3, CD4 and CD8 cells in terms of infection and rejection were not significantly different between the two groups. The cell surface determinants were similar to the groups of infection and rejection of transplant recipients and the control group. However cadaveric donor organ transplant recipients CD3, CD4 and CD8 levels were significantly decreased compared to infection and rejection groups. Lymphocyte markers and WBC lymphocytes ratio in the first and second tracking infection and rejection group when compared to the values, were not statistically different.

Conclusion: Renal transplant recipients and especially after induction therapy with ATG measured monitoring the levels of T lymphocytes may provide clinical benefits, in critical cases of infection and rejection may be suggestive. For a clearer understanding of the clinical importance of T cell subsets in patients undergoing renal transplantation and the effect to the prognosis can be measured in large patient studies will be needed.

Key Words: Transplantation, acut rejection, infection, CD3, CD4, CD8.

1. GİRİŞ

Son dönem kronik böbrek yetmezliği (SDKBY), ülkemizde ve dünyada insidansı her geçen yıl artmakta olan morbidite ve mortalitesi yüksek bir sağlık sorunudur.

Günümüzde, SDKBY gelişmiş olan hastalara 3 renal replasman tedavisi modeli uygulanmaktadır: Bu tedavi modelleri, sırasıyla hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyondur. Türkiye’de 2013 yılı itibariyle, SDKBY tanısı alan hasta sayısı 70 bini aşmıştır. Bu hastalardan büyük çoğunluğu diyaliz tedavisi görmekteyken, ülke genelinde yıllık yalnızca 2500 – 3000 civarında hastaya renal transplantasyon yapılmaktadır.¹

Birleşik Devletler Renal Veritabanı Sistemi (USRDS) verilerine göre, renal transplantasyon yapılan SDKBY hastalarıyla, ulusal bekleme listesinde yer alıp diyaliz tedavisi görmekte olan hastalar karşılaştırıldığında, 3 ila 4 yıllık takip sonunda, renal transplantasyon yapılan hastaların % 68 daha düşük ölüm riski olduğu gösterilmiştir.² Yapılan metaanalizlerde, renal transplantasyonun, diyaliz tedavileri ile karşılaştırıldığında, yüksek yaşam kalitesi, düşük morbidite ve mortalite oranlarıyla, SDKBY hastalarında başlıca ve en önemli tedavi şekli olduğu gösterilmiştir.^{2,3} Buna karşın, ülkemizde renal transplantasyon yapmakta olan merkezlerin ve yetişmiş elemanların görece az olması, ulusal bekleme listesinin düzenli bir şekilde yeni oluşturulmakta olması ve en önemlisi böbrek bağışi konusunda yaşanan türlü zorluklar nedeniyle, bu en önemli tedavi şekli düşük sayılarda kalmaktadır.

Günümüzde, renal transplantasyon, başlıca 2 şekilde gerçekleştirilmektedir:

1. Canlı vericiden allograft renal transplantasyon
2. Kadavradan allograft renal transplantasyon

Renal transplantasyon sonrası kullanılan ilaçların gelişimi ve çeşitliliğinin de etkisiyle, 5 yıllık greft sağkalım oranları, canlı donörden nakillerde % 95, kadavradan nakillerde % 89 oranlarına ulaşmıştır.^{2,3} Hastaların sağkalım oranları da sırasıyla % 95 ve % 91 olarak bulunmuştur. Transplantasyon sonrası başlıca mortalite nedenler kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyondur.³ Renal transplantasyon yapılan hastaların sağkalım oranlarının, diyaliz tedavisi almakta olan hastalara kıyasla çok daha iyi olmasına karşın, bu oranların daha yukarılara, % 100’e yakın düzeylere taşınması, bu önemli tedavi modalitesinin geleceğinde önemli bir hedef olarak düşünülmelidir. Renal

transplantasyon başarısını artırma çabaları, 50 yılı aşkın zamandır çeşitli çalışmalarla sürmektedir. Renal transplantasyon yapılan hastaların ve greftin sağkalımı üzerine olan çalışmalar bunlar arasında önemli yer tutmaktadır.

Günümüzde, renal transplantasyon sonrası rejeksiyon tanısında henüz tam olarak kesin tanı koymamızı sağlayacak belirteçler bulunmamaktadır. Hala rejeksiyon tanısını koyabilmek için biyopsiye ihtiyaç duyulabilmektedir. Yine, renal transplantasyon sonrası enfeksiyon ile rejeksiyon ayırımı da önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Enfeksiyon ve rejeksiyon bazen birlikte görülebilmekte ve bu durum daha kompleks bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Biz bu çalışmamızda renal transplantasyon sonrası görülen rejeksiyon/enfeksiyon tanısı ve ayırıcı tanısında T lenfosit işaretleyicilerinin rolünü araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RENAL TRANSPLANTASYON

2.2. Renal Transplantasyon Tarihçesi

Renal transplantasyon, ilk kez 1954 yılında Dr. Joseph Murray ve ekibi tarafından tek yumurta ikizleri arasında gerçekleştirilmiştir. O dönemde, tek yumurta ikizleri dışında yapılan nakillerde immun sistemin baskılanması amacıyla tüm vücut ışınlanması ve steroidler kullanılmıştı. Schwartz ve Damesheck'in 6-merkaptopürin, Medawar'ın prednizolon üzerine yaptıkları çalışmalar, bu ajanların immun sistemi baskıladığını ve greft sağkalımı üzerine olumlu etkileri olduğunu kanıtlamıştır. Takip eden yıllarda, 6 merkaptopürin'in yerini daha az toksik bir ajan olan azatiyopirin almasıyla, 1962 yılından sonra, azatiyopirin ve prednizolon standart ikili immünsüpresif tedavi olarak kullanılmaya başlandı. Bu tarihten sonra da, özellikle rejeksiyona uğrayan greft böbrek histopatolojisi üzerine çalışmalar sürdürüldü. 1966'da hiper akut rejeksiyonun önüne geçilmesi amacıyla Kissmeyer ve Nielsen tarafından direkt cross-match yönteminin uygulanmasına başlandı ve kadavradan renal transplantasyon tekrar gündeme taşınmış oldu. Ting ve Morris Klas-I antijenler ve HLA-DR grubunun önemini ortaya çıkaran çalışmalar yaptılar. Calne ve arkadaşları, 1978'den itibaren anti-timosit globulini kullanmaya başladılar. Siklosporin-A 1983 yılında immunsüpresif tedaviye dahil oldu. Steroid, azatiyopirin ve siklosporin-A kombinasyonu ile, beş yıllık greft sağkalım oranları % 80'in üzerine çıktı. Bu büyük başarı oranı, renal transplantasyonu da daha yaygın ve tercih edilen bir tedavi haline getirdi. Sonraki yıllarda, FK-506 (Tacrolimus), Mikofenolik asid (Mycophenolate Mophetyl), ve Rapamisin (Sirolimus) immunsüpresif tedavi ajanları olarak tedavide yer almaya başladı ve beş yıllık greft sağkalımı oranları % 90'ı aştı. Türkiye'de ise, canlıdan ilk başarılı allograft böbrek nakli 1975'te, ilk kadavradan böbrek nakli ise 1978'de Dr. Mehmet Haberal tarafından gerçekleştirildi. Üzerinden geçen yarım asrı aşkın süre içerisinde, böbrek nakli, son dönem kronik böbrek yetmezliği gelişmiş hastaların tedavisinde, hemodiyaliz ve periton diyaliziyle birlikte, başlıca tedavi seçeneği olarak yerini almıştır. Ülkemizde halen 59 merkezde böbrek nakli operasyonu yapılmaktadır.

2.3. Son Dönem Kronik Böbrek Yetmezliğinde Renal Transplantasyon

Renal transplantasyon, son dönem kronik böbrek yetmezliği tedavisinde, diyaliz tedavilerine kıyasla, şüphesiz en etkin tedavi şeklidir. Hastaların, transplantasyon sonrası, yüksek yaşam kalitesi, düşük morbidite ve mortalite oranları, aktif sosyal yaşama katılımları bu etkinliği sağlayan başlıca faktörler olarak sıralanabilir.

Tüm son dönem kronik böbrek yetmezliği hastalarında olduğu gibi, renal transplantasyon yapılan hastalarda da, morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). KVH, koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık (SVH) ve periferik vasküler hastalığı (PVH) içerir.⁴⁻⁶ KVH, transplantasyon sonrası 10 yıl içerisinde fonksiyone grefti olan hastalarda % 36'lık oranla en önemli mortalite nedenidir. Transplantasyondan sonraki 15 yıl içerisinde, hastaların yaklaşık % 23'ünde KAH, % 15'inde SVH ve yine % 15'inde PVH gelişmektedir.⁷ Ölümcül olsun olmasın, renal transplant alıcılarında “kardiyovasküler olay” insidansı % 3,5- 5 arasındadır. Bu oran genel popülasyonun yaklaşık 50 katıdır.⁸

Bu oranlar, diyaliz tedavisi alan son dönem kronik böbrek yetmezliği hastalarında çok daha yüksek seyretmektedir. Bir diyaliz hastasında herhangi bir nedene bağlı ölüm riski genel popülasyondan 15 kat daha yüksektir.⁹ Birleşik Devletler Renal Veritabanı Sistemi (USRDS) verilerine göre, renal transplantasyon yapılan SDKBY hastalarıyla, ulusal bekleme listesinde yer alıp diyaliz tedavisi görmekte olan hastalar karşılaştırıldığında, 3 ila 4 yıllık takip sonunda, renal transplantasyon hastalarının % 68 daha düşük ölüm riski olduğu gösterilmiştir.²

Renal transplantasyon, diyaliz tedavisi görmekte olan hastalarla karşılaştırıldığında, yaşam kalitesi gözönüne alındığında, çok büyük bir fark ortaya çıkmaktadır. Hastalar, transplantasyon sonrası, daha yüksek oranda çalışma hayatına katılmakta, anksiyete ve depresyon oranlarında gözle görülür bir düşüş ortaya çıkmaktadır. Fonksiyone greft böbrek sayesinde, hastalar her tür diyaliz komplikasyonundan uzak kalmakta, enfeksiyon, anemi, elektrolit bozuklukları, kanama, kemik mineral bozuklukları, infertilite problemleri büyük ölçüde ortadan kalkmakta, hastaneye yatış oranları belirgin düşüş göstermektedir.¹⁰ Böbrek nakli son dönem kronik böbrek yetmezliğinde kabul edilen en etkili tedavi yöntemidir. Yeni ve güçlü immünsupresif ilaçların kullanıma girmesiyle başarı oranının artması bu tedavi

seçeneğini daha yaygın kullanılır hale getirmiştir. Böbrek naklinin başarısını artırmak için nakil öncesinde alıcı ve donöre ait pek çok faktör göz önünde bulundurulmalıdır.

2.3.1. Transplantasyon İçin Alıcı Değerlendirilmesi

Başarılı böbrek nakli, son dönem kronik böbrek yetmezliği hastalarında, yaşam kalitesini artırır, sağkalımı uzatır.^{11, 12} Sağkalımı uzatmada, hastaların diyalize girmeden (preemptif) olarak renal transplantasyon yapılmasının etkili olduğunu gösteren çeşitli araştırmalar vardır.¹³ Bununla birlikte, transplantasyonun başarısını belirleyen en önemli faktörlerden birisi greft alıcısının, doğru bir şekilde değerlendirilmesidir ki; böylelikle transplantasyonu etkileyebilecek sorunlarının hızlı ve etkin bir şekilde çözümlenebilir. Yarım asrı aşan geçmişiyle birlikte, renal transplantasyonda, alıcının değerlendirilmesi büyük ölçüde standardize edilmiş ve izlenecek yol için çeşitli rehberler yayımlanmıştır. Bu rehberlerden yola çıkarak, alıcılarda değerlendirilmesi gereken başlıca durumlar sırasıyla; doku uyumluluğu, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, enfeksiyöz komplikasyonlar, obezite, primer böbrek hastalığı, gastrointestinal, genitoüriner, pulmoner sistemlerin ve psikososyal açıdan alıcının multidisipliner olarak değerlendirilmesi olarak sıralanabilir.^{14,15}

2.3.1.1. Doku Uygunluğu (Histocompatibility)

Doku uygunluğu testleri, greft sağkalımı açısından son derece önemli testlerdir. ABO kan gruplarına göre uyumsuzluğun, son yıllarda plazmaferez, splenektomi ve çeşitli immunosupresyon çalışmalarıyla aşılmaya çalışılmasına, bazı transplantasyon merkezlerinden olumlu sonuçlar bildirirse de, hem uzun süreli greft sağkalımı üzerine verilerin bilinmemesi, hem de çok yüksek maliyeti nedeniyle rutin uygulamaya henüz geçilmemiştir. A ve B kan grubu antijenleri böbrek vasküler endoteli üzerinde yerleşiktir. ABO uyumsuz nakillerde vasküler hasarlanma ve iskemik nekroz gelişir. Böbrekte Rh antijen sunumu olmadığından böbrek naklinde Rh uyumu aranmaz. O grubundan ise, A, B yada AB grubuna nakil mümkündür.¹⁶

Hem alıcı, hem de donörün HLA majör histokompatibilite gen kompleksi (HLA-MHC) yönünden karşılaştırılmaları, böbrek donörlerinin seçimi ve uzun süreli greft ömrü açısından belirleyici özellik taşımaktadır. İnsanda 6. kromozom üzerinde HLA-A, HLA-B ve HLA-DR loküsündeki toplam 6 antijen değerlendirmeye alınmaktadır ve

mismatch sayısı ile greft yaşam süresi arasında negatif bir ilişki vardır. Donörün HLA antijenlerine karşı gelişen antikorlar panel reaktif antikorlar (PRA) olarak isimlendirilirler. Klas I HLA (A, B, C) antikorları için donörün T lenfositlerinin, klas II HLA (DR, DP, DQ) antikorları için B lenfositlerinin cross-match'i esas alınır. T lenfositlere karşı gelişen pozitif cross-match böbrek nakli için mutlak kontrendikasyon oluştururken anti klas II (HLA DR) antikorları yüksek titrede olmadıkça kontrendikasyon oluşturmaz. PRA oluşum nedenleri arasında; gebelikler, kan transfüzyonları ve önceki transplantasyonlar yer almaktadır. Kadavradan nakillerde, tam uyumlu (full-match) allograft transplantasyonların, 3-10 yıllık greft sağkalımında % 10'luk bir artış sağladığı gösterilmiştir. Bir yada daha fazla uyumsuzluk (mis-match) olduğu hallerde ise, greft survisi üzerine yorumda bulunmak mümkün olmamıştır.¹² Canlıdan nakillerde de tam HLA uyumluluğu, bir veya çoklu mismatch'e göre daha uzun greft survisi sağlamaktadır. Transplantasyon yapılacak tüm alıcıların, donöre ait HLA antijenlerine karşı oluşmuş antikorları olup olmadığı mutlaka kontrol edilmelidir. Söz konusu antikorlar, daha önceki transplantasyon, gebelik (fetüs tarafından taşınan paternal antikorlara maruziyet), kan transfüzyonları ve nadiren de bilinmeyen faktörlere bağlı oluşabilir. Burada temel prensip, akut rejeksiyonla son derece yakından ilişkili olan Klas I antijenlere (HLA-A ve HLA-B) karşı IgG tipi antikorların oluşmuş olup olmadığını göstermektir. Bu antikorların varlığı, "pozitif cross-match" olarak adlandırılır ve transplantasyon için kontrendikasyon oluşturur. Cross-match'in doğru yorumlanması amacıyla, IgM tipi antikorlar dithiothreitol ile uzaklaştırılır. Ayrıca, lupus gibi çeşitli otoimmün hastalıklar nedeniyle oluşmuş olabilecek otoantikorların yalancı-pozitif sonuçlara sebep olabileceği akılda tutulmalıdır.

Bazı alıcıların serumlarında, toplum epitopunda yer alan çeşitli antijenlere karşı oluşmuş antikorlar PRA mevcut olabilir. Bu durum, HLA Klas I antijenlerin % 85'inden fazlasına karşı oluşmuş antikorların mevcudiyeti olarak tanımlanır ve PRA pozitifliği olarak adlandırılır. Bu hastalara uygun donör bulmak son derece zordur. Bu antikorların oluşum riskini düşürmek için, kan transfüzyonlarından mümkün olduğunca uzak durmak gereklidir.

HLA Klas II antijenlere (HLA-DR) karşı antikor varlığı da, doku uyumluluğu için değerlendirilmesi gereken bir başka önemli durumdur. Her ne kadar, bu antikorlar hiper akut rejeksiyona sebep olmasa da, antikor-aracılıklı greft hasarına sebep olabildikleri

için, transplantasyon için uygunsuz bir durum ortaya çıkar. Günümüzde, bir çok transplantasyon merkezinde, kompleman bağımlı sitotoksiste (CDC) yanında flow-sitometrik cross-match analizi de yapılarak riskli hastalar daha net bulunabilmektedir.¹²

2.3.1.2. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar, transplantasyon sonrası 10 yıl içerisinde fonksiyone grefti olan hastalarda % 36'lık oranla en önemli mortalite nedenidir.^{4,5} KVH, iskemik kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik vasküler hastalıklardan oluşmaktadır. Alıcılar, öncelikle iskemik kalp hastalığı yönünden değerlendirilmeli, risk faktörü olan (ileri yaş, diyabetes mellitus, sigara kullanımı, hiperlipidemi, istirahat EKG'sinde ritm bozukluğu yada ST segment anomalisi) alıcılar için ileri tetkikler mutlaka yapılmalıdır. Ekokardiyografi, egzersiz testleri ve miyokard perfüzyon sintigrafisinde şüpheli iskemisi olduğu düşünülen hastalara kalp kateterizasyonu uygulanabilir. İnme veya transiskemik atak (TİA) öyküsü olan hastalar, serebrovasküler hastalık açısından değerlendirilmelidir.

2.3.1.3. Kanser

Son dönem böbrek yetersizliği hastalarında kanser oranları da, normal popülasyona göre yüksektir.¹⁷ Daha önce kanser nedeniyle tedavi almış olan alıcılarda, transplantasyon sonrası kullanılacak olan immunsupresif tedavi nedeniyle, bu hastaların kanserinin kür olması gerekmektedir. Çoğu kanser tipi için, hastalıksız geçen en az 2 yıllık bir bekleme tavsiye edilmekle birlikte, insidental olarak nefrektomi sonrası keşfedilmiş olan renal hücreli karsinom (RCC), mesane ve serviksin in situ karsinomları ve tedavisi gerçekleştirilmiş bazal ve skuamöz hücreli cilt kanserleri bu kuralın dışında tutulmaktadır ve transplantasyon için bir gecikme gerektirmezler. Aksine, kolorektal karsinom, malign melanom, uterusun endometrial karsinomu içinse, en az 5 yıllık hastalıksız dönem tavsiye edilmektedir. Meme kanserli hastaların durumu tartışmalı olmakla birlikte, küratif tedavi sonrası 3 yıl hastalıksız dönem önerilmektedir. Tüm kanser tedavisi görmüş olan hastalar için, onkoloji uzmanı tavsiyeleri mutlaka alınmalıdır.

2.3.1.4. Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Tüm alıcılar, yaygın viral hastalıklar (hepatit B, hepatit C, HIV, CMV, EBV) yönünden taranmalı, aktif enfeksiyon hallerinde, öncelikle antiviral tedavileri gerçekleştirilmelidir. Aktif hepatiti olan hastaların, öncelikle hepatoloji tarafından hepatit tedavisi gerçekleştirilmelidir. Transplantasyon sonrası, tüberküloz aktifleşebilecek yaygın hastalıklar arasındadır. Geçirilmiş tüberküloz öyküsü olan, şüpheli akciğer grafisi olan, purifiye protein derivesi (PPD) testi anlamlı pozitif olan hastaların, göğüs hastalıkları ve tüberküloz bölümü ile mutlaka konsülte edilerek, gerekirse anti-tüberküloz tedavisini aldıktan sonra, yada izoniazid (INH) proflaksisi altında transplantasyonu gerçekleştirilmelidir.

2.3.1.5. Obezite

Obezite, renal transplantasyon alıcılarında, yara yeri enfeksiyonu ve komplikasyonlarında en önemli sebeplerdendir ve transplantasyon öncesi vücut kitle indeksinin $< 40 \text{ kg/m}^2$ 'nin altında olması tavsiye edilmektedir. Obezitede KVH ve hiperlipidemi daha sık görülmekte ve renal transplantasyon sonrası mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır.⁵

2.3.1.6. Primer Böbrek Hastalığı

Rekürren böbrek hastalıklarına bağlı greft kaybının, tüm rejeksiyonlar içinde % 5 oranında görüldüğü bilinmektedir.¹⁸ Tekrarlama riski yüksek olan glomerulonefritler için, transplantasyon öncesi gereken önlem tedavileri yapılmalıdır.

2.3.1.7. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Renal transplantasyon sonrası kolon perforasyonu oranı % 1 olarak bildirilmiştir. Bu komplikasyonun sıklıkla divertikülozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Semptomatik divertikülozlu hastaların, transplantasyon öncesi rezeksiyon yönünden değerlendirilmesi uygun olabilir. Asemptomatik alıcılarda, peptik ülser hastalığının, düşük morbidite oranları nedeniyle rutin taraması önerilmemektedir.¹⁹ Kolelitiazis içinse, rutin bir yaklaşım olmamakla birlikte, semptomatik hastalıkta, transplantasyon öncesi laparoskopik kolesistektomi uygulanabilir.

2.3.1.8. Genitoüriner Sistem Hastalıkları

Mesane kapasitesinin ve olası anatomik bozuklukların saptanması amacıyla voiding testi uygulanmalıdır. Veziko-ureteral reflüsü olan alıcılarda, transplantasyon öncesi cerrahi düzeltme yapılmalıdır. Nativ böbreklere nefrektomi uygulanması rutin bir yaklaşım olmamakla birlikte, persistan sepsis, özellikle nefrolithiasis ve/veya reflü varlığında uygulanması, greft böbreğin sağkalımı için önemlidir. Ayrıca, çok büyük boyutlarda polikistik böbreği olan hastalarda, greft böbrek için yer açmak amacıyla, tek taraflı nefrektomi uygun olabilir. Rejekte böbreğin nefrektomisi de, greftin sepsis odağı, inflamasyon kaynağı olabilmesi nedeniyle gerekebilmektedir. Greft nefrektomi, alıcının HLA sensitizasyonunu da azaltabilir.

2.3.1.9. Pulmoner Sistem Hastalıkları

Pulmoner fonksiyon testleri, alıcılar için uygulanmalıdır. Sigara kullanmakta olan hastaların bırakması önemle vurgulanmalıdır. Zira, sigara içen hastalarda, perioperatif pulmoner komplikasyon görülme riski, içmeyenlere göre yaklaşık 5 kat fazladır. Bronşiektazisi olan hastaların, Göğüs Hastalıkları bölümü ile konsülte edilmesi gereklidir.

2.3.1.10. Psikososyal Değerlendirme

Hastaların, psikiyatrik değerlendirmesinin yapılması, transplantasyon sonrasında yaşanabilecek sorunların önüne geçmek anlamında son derece önemlidir.

2.3.2. Transplantasyon Öncesi Donör Seçimi ve Hazırlığı

Donör seçimi böbrek nakli sonucunu etkileyen en önemli faktörlerden birisidir. Donörler kadavra yada canlı olabilir. Canlı donör kullanımı kadavraya göre daha iyi sonuçlar vermektedir. Bunun başlıca nedenleri arasında canlıdan yapılan böbrek naklinde daha iyi doku uyumu olması, böbrek kalitesinin daha iyi olması, iskemi-reperfüzyon hasarının daha az olması ve beyin ölümü sonucu maruz kalınması muhtemel iskemi ve endotel hasarı gibi olumsuz faktörlerin olmaması yer almaktadır. Donör yaşı böbrek nakli sonucunu etkileyen bir diğer faktördür. Donör yaşının artmasıyla greft sağ kalım süresinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ve bunun ana nedeninin yaşlanmayla birlikte glomerül sayısı ve glomerül filtrasyon

hızındaki azalma olduğu öne sürülmektedir. HLA uyumu ile greft ömrü arasındaki pozitif ilişki nedeniyle nakil öncesi immünolojik değerlendirme en uygun donörün seçimi açısından gereklidir. Benzer şekilde major ABO kan grubu uyumsuzluğunda greft ömrü azaldığı için kan grubu uyumu da önemli bir faktördür. Donör olan kadavrada HIV, aktif hepatit yada malignite olmamalıdır ve tüm donör adayları ayrıntılı olarak incelenmelidir.²⁰

2.3.2.1. Kadavra Donörler

Kadavra donörler, beyin ölümü gerçekleşmiş kalbi atmakta olan donör (standart donör) ve kardiyak ölüm sonrası donör olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır. Kardiyak ölüm sonrası donörden organ transplantasyonu, tüm transplantasyonların % 2'sini oluşturmaktadır. Genişletilmiş donör kriterlerine göre standart donörler 60 yaş üstü yada 50-59 yaşları arasında ve aşağıdaki kriterlerin 2 yada 3'üne sahip olabilmektedir: Hipertansiyon öyküsü, serum kreatinin düzeyi $>1,5$ mg/dL ve/veya serebrovasküler bir hadise sonrası ölüm. Potansiyel kadavra donör adaylarının, sosyal öyküsü, sağlık özgeçmişi, renal bozukluğa dair laboratuvar bulgusu olup olmaması, kanser ve enfeksiyon açısından önceden değerlendirilmesi uygun olacaktır. Sepsis, akut hepatit, HIV enfeksiyonu veya malignite öyküsü olması, donör için kontrendikasyon oluşturmaktadır.²⁰ Bilinmeyen ya da tespit edilememiş donör malignite oranı yaklaşık % 1,3 iken, donör malignitesinin alıcıya aktarım oranı % 0,2'dir.²¹ Serum kreatinin düzeylerinin normal sınırlarda olması ve hesaplanan kreatinin klirensinin >60 ml/dk olması tercih edilmelidir. 500 mg/24 saat üzerindeki proteinüri saptanması bir diğer kontrendikasyondur. 6 yaşın altındaki donörlerden yapılacak olan nakillerde, özellikle vasküler tromboz nedeniyle renal yetmezlik riski yüksek olduğu için, tercihe bağlı olarak, her iki böbreğin blok halinde transplantasyonu yapılabilir. Beyin ölümü gerçekleşmiş olan kadavra donörün, yeterli ve uygun kan basıncını, oksijenasyonunu, ve diürez sürekliliğini sağlamak, iskemik böbrek hasarını önlemek için son derece önemlidir. Bütün bunlar, sıcak iskemi dönemi olarak adlandırılır. Kardiyak ölüm sonrası böbrek transplantasyonu, çok özel şartlarda gerçekleştirilmektedir ve böbreklerin hızla alınması esastır. Buna rağmen, gecikmiş greft fonksiyonu ve transplantasyon sonrası diyaliz ihtiyacı standart kadavradan transplantasyona göre çok daha yüksektir.²⁰

2.3.2.2. Canlı Donörler

Canlı donörden renal transplantasyon sonrası hem greft fonksiyonu hem alıcı sağkalımının daha iyi olduğu belirtilmektedir. Donörlerin taşıdığı potansiyel riskler ayrıntılı olarak anlatılmalıdır. Donörlerin mortalitesine dair oranlar yaklaşık % 0,03 , kalıcı morbidite oranları % 0,23 civarındadır. Esansiyel hipertansiyon, aşikar diyabet, yüksek vücut kitle indeksi, izole hematüri, dislipidemi, geçirilmiş taş öyküsü, öncelikle gözden geçirilmesi gereken donör değerlendirme kriterleridir. Canlıdan organ transplantasyonunda en önemli unsurlardan biri, donörün zarar görmemesidir. İsveç'te yapılan geniş çaplı bir çalışmada, donörlerde transplantasyon sonrası son dönem kronik böbrek yetmezliği gelişme oranları % 0,4-0,7 arasında saptanmıştır.²² Canlı donörün transplantasyon öncesi medikal değerlendirmesi son derece dikkatli ve ayrıntılı olarak yapılmalıdır. Bu değerlendirmelerin ayrıntıları şöyle sıralanabilir:

2.3.2.2.1. Böbrek Fonksiyonu

Donörler, glomerular filtrasyon hızlarına (GFR) göre değerlendirilmelidir. Merkezlerin çoğu için, bir donörün transplantasyon öncesi sahip olması gereken asgari GFR oranı 80 mL/dk/1,73 m² olmalıdır.

2.3.2.2.2. Donör Kan Basıncı

En az 3 farklı zamanda kan basıncı ölçümü esastır. Yüksek değerler saptanması halinde, ambulator kan basıncı takibi önerilir. Eğer yüksek kan basıncı tespit edilmişse, akciğer grafisi, ekokardiyografi, oftalmolojik muayene gibi ileri tekniklerle, hipertansiyon araştırılmalıdır. Hipertansif donörler, ancak çok iyi kan basıncı kontrolü sağlanması, uygun GFR değerlerinde olması ve proteinürisi olmaması halinde donör olarak değerlendirilebilirler.

2.3.2.2.3. Donörde Obezite ve Ailede Diyabet Öyküsü

Obezlerde, son dönem böbrek yetmezliği dahil bir çok hastalığın ortaya çıkma riskinin arttığı gözönünde bulundurulmalıdır. Vücut kitle indeksi >30 kg/m² olan donörlerde, transplantasyon sonrası 10 ila 20 yıl içinde proteinüri gelişimi ve böbrek fonksiyonlarında bozulma görülme sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.²³ Hem obezitenin ileride gelişebilecek diyabet riskini artırdığı akılda tutulmalı, hem de obez olmamasına rağmen birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü olan donör adayları,

oral glukoz tolerans testi ile diyabet açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Anormal glukoz tolerans testi, donörlük için bir kontrendikasyondur.

2.3.2.2.4. Nefrolitiazis

Tekrarlayan nefrolitiazis donörlük için bir diğer kontrendikasyondur. Tek taşı olan, taşın çapı < 1,5 cm olan ve tekrarlamak için risk faktörü olmadığı ispatlanan, normal böbrek fonksiyonu olan kişiler, donörlük açısından değerlendirmeye alınabilir. Bu asemptomatik donör adaylarına, nefrolitiazisin tekrarlama ihtimaline karşın, mutlaka, serum kalsiyum, paratiroid hormon, kreatinin, albumin, spot idrar sistin, idrar analizi, idrar kültürü, BT incelemesi, 24 saatlik idrarda ürat oksalat ve kreatinin değerlendirmesi ve mümkünse taşın kimyasal analizi yapılmalı ve diyetisyen ünitesiyle konsülte edilmelidir.

2.3.2.2.5. Malignite Öyküsü ve Enfeksiyöz Hastalıklar

Canlıdan renal transplantasyonuna kesinlikle engel olan maligniteler şu şekilde sıralanabilir: Melanoma, testiküler karsinoma, renal hücreli karsinom, koryokarsinom, hematolojik maligniteler, bronşial karsinom, meme karsinomu ve monoklonal gammopatiler. Eğer, malignite tam iyileşme ile sonuçlanmaktaysa, alıcıya aktarımı kesin olarak dışlanabiliyorsa, transplantasyon sonrası son dönem kronik böbrek yetmezliği ihtimali dışlanabiliyorsa, onkoloji ile donörlük açısından durum değerlendirmesi yapılabilir. Hem donör, hem alıcı, malignitenin yaratabileceği ek riskler konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmeli ve uyarılmalıdır.

2.3.2.2.6. Aktif Enfeksiyon

Bir canlı donörün vericiliği aktif enfeksiyon varlığında ve HIV, HCV, HBV, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, endokardit ve malarya öyküsü olması hallerinde kabul edilemez.

2.3.2.2.7. Venöz Tromboembolizm

Geçirilmiş venöz tromboemboli öyküsü, rölatif bir donörlük kontrendikasyonuudur. Oral konraseptifler ve hormon replasman tedavileri venöz tromboemboli riskini artırdıklarından, transplantasyondan en az 1 ay önce kesilmelidir.

2.3.2.2.8. Renovasküler Hastalık

Fibromüsküler displazi donör adaylarını % 2-4'ünde görülmektedir. Ciddi ve yaygın hastalığı olanlar donör olamazlar. Donörün yaşı da bu noktada önem kazanmaktadır. Elli yaş üzerindeki donörlerde sonuçlar genç donörlere göre daha iyi görülmektedir. Aterosklerotik vasküler hastalık, donörlük için rölatif kontrendikasyondur. Eğer ASVH varsa, donör, normotansif, normal renal fonksiyonlarına sahip ve yalnızca tek taraflı hastalığı olmalıdır. Koroner ve periferik arter hastalığının kuvvetle muhtemel eşlik etmesi olasılığına karşı ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır.

2.3.2.2.9. İzole Hematüri

Donör adaylarında izole hematüri, ince bazal membran nefropatisi ve IgA nefropatisi göstergesi olabileceği gibi, idrar yolu enfeksiyonu, malignite ve nefrolithiasise bağlı olabilir. Donörler, bu hastalıklar açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. IgA nefropatisi ve ince bazal membran nefropatisi, donörlük için mutlak kontrendikasyonlardır. Bu nedenle, donör hazırlığı sırasında saptanan izole hematüri hallerinde, renal biyopsi yapılması gündeme gelmelidir.

2.3.2.2.10. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

30 yaş üstü hastalarda, ailesel otozomal dominant polikistik böbrek hastalığının ultrasonla saptanma sensitivitesi % 100'dür. 30 yaş altındaki şüpheli donörlere, genetik testler ya da tomografi uygulanmalıdır.

2.3.2.2.11. Kardiyopulmoner Hastalıklar

Kardiyak değerlendirme, aile öyküsü, özgeçmiş ve fizik muayene ile başlanarak, elektrokardiyogram, akciğer grafisi, egzersiz veya farmakolojik stres testleri, ekokardiyografi ile sürdürülür. Myokard disfonksiyonu ve koroner iskemisi olanların donörlüğü mümkün değildir. Donörlere, gerekirse, myokard perfüzyon sintigrafisi ve koroner anjiyografi uygulanmalı ve kardiyoloji onayı alınmalıdır. Kronik akciğer hastalıkları donörlük için kontrendikasyondur. Tüm donör adayları için, sigara içiminin transplantasyondan 4-8 hafta önce bırakılması zorunludur.

2.3.2.2.12. Donörlerde Yaşam Kalitesi

Fiziksel ve psikososyal olarak, donörlerin yaşam kalitesinin normal popülasyona göre yüksek olduğuna dair veriler mevcuttur. İlk bir kaç ay halsizlik semptomları olsa da, 4. aydan itibaren sıklıkla ortadan kalkmaktadır. Transplantasyon sonrası pişmanlık duyanların oranı % 0-5 arasında bildirilmiştir.

2.3.3. Transplant Cerrahisi

Donörden alınan böbrek genellikle retroperitoneal olarak iliak fossa'ya yerleştirilmektedir. Renal arter genellikle eksternal iliak artere uç-yan anastomoz edilir. Çoklu renal arterlere yada alıcının iliak arterinde ateroskleroz olabilmesine göre, farklı teknikler de uygulanmaktadır. Renal ven ise, sıklıkla eksternal iliak vene uç yan olarak anastomoz edilir. Üreter ise, uzun bir submukozal tünel vasıtasıyla mesane içine implante edilir. İmmüsupresyon yara yeri iyileşmesinde gecikmeler yaratabilse de, renal transplant cerrahisi, neredeyse rutin bir prosedür haline gelmiştir.

2.3.4. Transplantasyon Sonrası Yaklaşım, Kısa ve Uzun Vadeli Sonuçlar

Renal transplantasyon, son dönem kronik böbrek yetmezliği tedavisinde, diyaliz tedavilerine kıyasla, şüphesiz en etkin tedavi şeklidir. Özellikle son 20 yılda, renal transplant hastasına yaklaşımdaki gelişmeler, hem greft hem hasta sağkalımında belirgin başarılar sağlamıştır. Bu başarılarla ilgili olarak, alıcı havuzuna daha karmaşık ve daha yaşlı son dönem kronik böbrek yetmezliği hastaları da dahil edilmiştir. Renal transplantasyonun başarısı, ancak uygun şartlarda ve başarılı şekilde gerçekleştirilmiş nakil sonrasında, renal transplant alıcılarının yakın ve uygun takibi ile gerçekleştirilebilir.

2.3.4.1. Transplantasyon Ameliyatı Sonrası Alıcıya Yaklaşım

Özellikle nakil sonrası ilk 1 hafta içinde, greft fonksiyonlarının normal olması halinde, hem metabolik olarak ürenin uzaklaştırılması, hem de alıcının her anlamda kendini iyi hissetmesiyle karşılaşılır. Eğer greft fonksiyonunda herhangi bir nedene bağlı bir gecikme olursa, allogrefti korumak ve fonksiyonunu kazanmasını sağlamak için farklı tedaviler söz konusu olabilir. Bu nedenle, transplantasyon sonrası ilk hafta,

hem hastanın hem de greftin sağkalımını etkileyebilecek cerrahi ve metabolik komplikasyonların değerlendirilmesi, immunosupresif tedavinin başlanması, diğer tedavilerin düzenlenmesi ve hastanın greftini korumak için eğitimi üzerine yoğunlaşılacak çok önemli bir dönemdir.²⁴

Alıcının ilk değerlendirilmesi, operasyon sonrası başlar. İlk etapta, ameliyat sonrası hematolojik, pulmoner ve kardiyovasküler değerlendirmeler yapılır. Ameliyat sonrası, büyük miktarda kristaloid ve sıvı kullanımı olabileceğinden, eğer greft fonksiyonunda bir gecikme de söz konusuysa, hastanın pulmoner ödem açısından risk altında olduğu hatırlanmalıdır. Erken dönemde, greft böbreğin kan akımı açısından son derece hassas olması gözönünde bulundurulmalı, hipotansiyon yada hastanın bazal kan basıncına göre göreceli düşüşler normal salin infüzyonlarıyla hızla düzeltilmelidir. Renal doppler ultrasonografi ile böbrek kan akımı ayrıca değerlendirilebilir. Bu sayede, potansiyel cerrahi komplikasyonlar da değerlendirilebilir ve acil hallerde hasta tekrar-operasyona alınabilir.

Bu dönemin cerrahi acilleri, kanama ve renal arter veya ven trombozu olarak sıralanabilir. Renal arter trombozu sıklıkla düzeltilebilir bir komplikasyonken, renal ven trombozunun tedavisi daha güçtür ve greftin cerrahi olarak çıkarılmasını gerektirebilir.

Canlıdan renal transplantasyon sonrasında, ameliyatta bir komplikasyon gelişmemişse, greftin hızla fonksiyon göstermesi beklenmektedir. Kadavradan nakillerde ise, post-operatif süreç çeşitli faktörlerden etkilenmektedir: Greftin iskemi süresi, organ kalitesi ve donörün öldüğü şartlar başlıcalarıdır. Uzun süreli sıcak iskemi süresi (20 dakikadan fazla), uzun süreli soğuk iskemi süresi (24 saatten fazla), donör yaşının 50 ve üzerinde olması, donörün böbrek fonksiyonunu etkileyebilecek hipertansiyon yada travmatik beyin hasarı gibi bir problemi olması alıcıda gecikmiş greft fonksiyonu ile sonuçlanabilmektedir.

Gecikmiş greft fonksiyonu, transplantasyon sonrası ilk hafta içinde hastanın diyaliz ihtiyacı olması ve greftin birincil disfonksiyonu yada başlangıç fonksiyonu sonrası fonksiyonunda hızla azalma şeklinde tanımlanabilir. Histopatolojik değerlendirmede, gecikmiş greft fonksiyonu, akut tubuler nekroz ile çok benzer bulgular içerir. Gecikmiş greft fonksiyonu risk faktörleri değerlendirilerek diyaliz tedavisi uygulanabilir. Çoğu zaman, idrar çıkışı greft fonksiyonu için iyi bir gösterge değildir, çünkü solüt klirensini yansıtmaz fakat renal kan akımının indirekt ve invazif

olmayan bir göstergesi olarak üriner sistemde bir problem olmadığı konusunda fikir verir. Ek olarak, eğer hasta preemptifse, idrar çıkışının ne kadarının greft böbreğe ait olduğu saptanamaz. Hastanın idrar çıkışında ani bir düşüş olması halinde, şu sırayla bir yaklaşım önerilir: Üriner katetere serum fizyolojikle flushing yapılarak obstrüksiyona sebep olabilecek pıhtılar uzaklaştırılmaya çalışılır. Olası volüm deplesyonu için santral venöz basınç kontrolü yapılır, deplesyon varsa hızla düzeltilir. Eğer idrar çıkışında bunlara rağmen düzelme olmazsa, grefte hızla ultrason incelemesi yapılarak, olası üriner obstrüksiyon, vasküler komplikasyon ve perinefrik sıvı koleksiyonu olup olmadığı değerlendirilir. Erken ameliyat sonrası dönemde periferik kolleksiyonlar başlıca, hematomlar, üreterosistik sızıntılara bağlı ürinomalar, ve lenfoid sıvı birikimine bağlı lenfoseller olabilir. Arteryal akımda bozulmaya yol açan yada grefte kompresyona sebep olan sıvı koleksiyonları gerekirse cerrahi olarak hızla uzaklaştırılmalı yada boşaltılmalıdır.

2.3.4.2. Rejeksiyon

Serum kreatininde oluşabilecek akut ve belirgin yükselmeler, transplantasyon sonrası intervale bakılmaksızın allograft rejeksiyonu şüphesine sebep olmalıdır. Başlıca 4 çeşit rejeksiyondan söz edilebilir: Hiperakut rejeksiyon, akselere akut rejeksiyon, akut rejeksiyon ve kronik rejeksiyon. Transplantasyon sonrası erken dönemde yalnızca akut rejeksiyon çeşitleri görülmektedir.²⁴

2.3.4.2.1. Hiperakut Rejeksiyon

Hiperakut rejeksiyon, transplantasyon sonrası dakikalar-saatler içinde gelişmektedir. HLA'ya karşı yada ABO kan grubuna karşı oluşmuş antikorlar başlıca bu tip rejeksiyonun sorumlusudur. Bu antikorlar endotelial hücrelere bağlanır, kompleman sistemini aktive eder ve koagülasyon kaskadını harekete geçirerek allograftın diffüz trombozuna sebep olurlar. Hiperakut rejeksiyon greftin kaybına neden olur, fakat günümüzde transplantasyon hazırlığında ABO uyumu ve HLA cross-match uygulamaları ile önüne geçmek mümkündür.

2.3.4.2.2. Akselere Akut Rejeksiyon

Akselere akut rejeksiyon sıklıkla transplantasyon sonrası ilk 5 gün içerisinde ortaya çıkmaktadır. Genellikle antijene karşı sensitize olmuş alıcılarda, T ve/veya B lenfositlerin “hafıza” hücrelerinin aktivasyonu ile gerçekleşir. Bu hafıza hücrelerinin gelişme sebepleri, geçmiş kan transfüzyonları, önceki transplantasyon veya gebelik olabilir. Akselere akut rejeksiyona sebep olan presentisizasyon cross-match ile tespit edilemez, çünkü donör antijenine spesifik hafıza hücreleri düşük miktarda ve henüz aktive değildirler. Buna karşın, transplantasyon sonrasında bu hafıza hücreleri hızla çoğalarak bu akselere rejeksiyona neden olurlar. Histopatolojik olarak, akselere akut rejeksiyon, hem antikor ilişkili (hiperakut) hem de hücre-aracılıklı (akut) rejeksiyona benzer tubul ve kan damarlarını tutan yaygın bir görüntü ortaya çıkarmaktadır. Kompleman kaskadının bir elemanı olan C4d boyamalarıyla, peritubuler kapillerlerde humoral rejeksiyona dair boyanmalar saptanabilir. Tanı, rejeksiyonun ortaya çıkış süresi ve biyopsiye dayanarak konulur.

2.3.4.2.3. Akut Rejeksiyon

Akut rejeksiyon, transplantasyondan sonraki 5. gün ya da sonrasında görülmektedir. Nakil sonrası ilk 3 ay, en sık görüldüğü dönemken, 3. aydan sonra görülme sıklığı giderek azalma gösterir. Çoğu akut rejeksiyon atağı hücresel olarak gerçekleşir ve humoral komponenti yoktur. Akut rejeksiyon, histopatolojik olarak tutulan segmentlerin yaygınlığına göre evrenlenmektedir. Hafif rejeksiyonlar tubulitle karakterizeyken, ciddi formlarda tubulit dışında hemen her zaman vasküler tutulum da gözlenir. Klasik rejeksiyon semptomları olan ateş yüksekliği, döküntüler, artralji, myalji ve allograft çevresinde ağrı, verilen immunsupresif tedavi nedeniyle, pek sık görülmez. Bu nedenle, tanı laboratuvar parametrelerin biyopsi ile doğrulanması ile konulur.

2.3.4.3. İmmunsupresif İlaçlar

Organ nakli sonrasında temel sorun nakledilen organın reddinin önlenmesidir. Tedavi düzenlemesi hemen nakil sonrası yoğun olarak başlayan indüksiyon tedavisi, nakilden sonra verilen idame tedavisi ve organ reddini önlemek geliştiğinde verilen rejeksiyonu düzeltme tedavisi olarak üç gruba ayrılır.

İmmun rejeksiyonun daha iyi anlaşılmasından sonra lenfosit aktivitesine sensitive modern immunsupresifler geliştirilmiştir. İmmunsupresyon özellikle erken posttransplant dönemde sık görülen rejeksiyonda önemlidir. Geç postoperatif dönemde graft adaptasyonu gelişir ve rejeksiyon oranları düşer. Rejeksiyon zaman içinde, profilaktik steroid düzenlemeleri ve kalsinörin dozu düşürülmesi ile azaltılmıştır.^{20,21}

İmmunsupresiflerin non spesifik yan etkileri yüksek malignensi riski ve başta oportunistik olmak üzere enfeksiyonlardır. Günümüzde immunsupresif rejimleri sinerjistik etki oluşturarak dozları düşürmek ve yan etkileri azaltmak üzere tasarlanmıştır.

Standart immün supresyona başlangıçta iyi tolerabilite ve etkinlik aşağıdaki rejimle sağlanmaktadır.

- ☐ Kalsinörin inhibitörleri
- ☐ Mikofenolat
- ☐ Steroidler
- ☐ İndüksiyon tedavisi (gerekirse)

Bu tedaviler sırasında aşağıdaki ilaçlar kullanılmaktadır:

- 1) Kalsinörin inhibitörleri; siklosporin, siklosporin mikroemülsiyon formu, takrolimus
- 2) Antiproliferatif ajanlar; mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum, azatioprin, sirolimus, everolimus
- 3) Kortikosteroidler; prednisolon, metilprednisolon
- 4) Antikorlar; at antitimosit globulini, tavşan antitimosit globulini, muromonab-CD3, daklizumab, basilisimab, rituksimab, alemtuzumab.

Modern immunsupresif tedaviler ile akut allograft rejeksiyon oranları % 15'in altına düşürülmüştür. Günümüzde, farklı immunsupresif ilaçlar, immün cevabın farklı aşamalarına etki etmektedirler.

2.3.4.3.1. Antikorlar

Periferik T lenfositlere yönelik olarak, T lenfosit yüzey antijenlerini hedef alan poliklonal ve monoklonal antikorlar, renal transplant immunsupresyonunda kullanılmaktadır. Bu sayede, allografta karşı immün cevabın başlamasına engel

olunmaktadır. Genel kullanımda 2 adet poliklonal antikor preparatı mevcuttur: at antitimosit globulini (Atgam) ve tavşan antitimosit globulini (Thymoglobulin). Her ikisi de, bu hayvanların insan lökositleriyle immunize edilmesi ile elde edilmektedir ve en sık yan etkileri alıcıda serum hastalığıdır.²⁵

OKT3 (Muromonab) kullarımdaki ilk monoklonal antikordur. İnsan T hücrelerinde CD3 kompleksini oluşturan proteinlerden birine karşı oluşmuş bir fare antikorudur. Bu antikorun CD3 kompleksine bağlanması sonucu, T hücre inaktive edilir ve sinyal transfüzyonu engellenir. En belirgin OKT3 yan etkisi, başlangıçta T lenfositlerden dolaşıma sitokinlerin salınmasıdır. Bu sitokin salınımı sendromu ilk bir kaç doz uygulamasında olur ve ateş, kapiller sızıntı ve başağrısı, aseptik menenjit gibi nörolojik semptomlara neden olur. Fareden elde edilmesi ve monoklonal olması nedeniyle, OKT3'e karşı alıcıda antikor oluşması kolay ve sıktır. Bu nedenle, ikinci kez kullanılması düşünöldüğü hallerde, hastada OKT3'e karşı antikor oluşup oluşmadığı test edilmelidir.²⁶

Monoklonal anti CD25 α antikorları, basiliximab (Simulect) ve daklizumab (Zenapax) aktive T lenfositlerden salınan Interlökin-2 (IL-2)'nin α sub-ünitesine karşı gen mühendisliğiyle oluşturulmuş insan monoklonal antikorlarıdır. IL-2 en önemli T lenfosit mitojenlerinden biridir. Anti-IL-2 antikorlar, dolaşımdaki T hücrelerini ortadan kaldırmaz, fakat onların çoğalmalarını engeller. Yan etkileri azdır ve uzun yarı-ömürleri nedeniyle uzun süreli immunsupresyon sağlarlar.

2.3.4.3.2. Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinörin inhibitörleri Siklosporin A ve Takrolimus'tur. Kimyasal olarak farklı olmalarına ve farklı intrasellöler proteinler üzerinden etki göstermelerine rağmen, her ikisi de sonuç immunsupresif etkilerini intrasellöler fosfataz kalsinörine bağlanarak gösterdikleri için aynı grupta ele alınırlar. Kalsinörin, regulatuar sitozolik proteinlerin fosfatlarına bağlanarak, bunların nükleusa translokasyonunu ve sitokin genlerin ekspresyonunu artırmalarını sağlar. Siklosporin A ve takrolimus kalsinörinin bu fonksiyonunu inhibe ederek, T hücre reseptörlerinden nükleusa olan sinyalleri engeller ve T lenfosit aktivasyonunu durdururlar. Çeşitli yan etkileri vardır. Bunlar arasında, nefrotoksisite, nörotoksisite, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hirsutizm (siklosporin) ve alopesi (takrolimus) sayılabilir.²⁷

2.3.4.3.3. Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) İnhibitörleri

TOR inhibitörleri olan Rapamisin (Sirolimus) ve Everolimus, kimyasal olarak makrolid grubu antibiyotiklere benzer yapıya sahiptirler. Etkilerini intrasellüler bir protein olan TOR'a bağlanarak, T lenfositler ve kısmen B lenfositler üzerinde immunsupresyon yaparak gösterirler. TOR proteini, IL-2 ve diğer mitojenik reseptörlerin yapımında düzenleyici rol oynayan bir regülatuar kinaz olup, aktive hücrelerin hücre siklusuna katılmasını sağlar. TOR inhibitörleri ise, G1'den S fazına geçişi engelleyerek, bu hücrelerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu engellerler. Bu sınıftaki immunsupresiflerin yan etkileri arasında, gecikmiş yara iyileşmesi, lenfosit, hiperlipidemi, hematolojik anormallikler ve trombositopeni sayılabilir. Kalsinörin inhibitörlerinden farklı olarak nefrotoksik etkileri saptanmadığı için, kalsinörin inhibitörlerinin yan etkileri ortaya çıkarsa, iyi birer alternatif olarak değerlendirilebilirler.

2.3.4.3.4. Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil (MMF) renal transplantasyonda antiproliferatif ajan olarak Azatiyopirin'in yerini almış durumdadır. MMF'nin aktif metaboliti olan Mikofenolat, "inozin monofosfat dehidrogenaz" (IMPDH) enzimini inhibe ederek T lenfositlerin guanin sentezini engeller ve T lenfosit proliferasyonunu DNA sentezi üzerinden durdurur. MMF'in en sık görülen yan etkileri, myelosupresyon (en sık lökopeni) ve diyaredir.

2.3.4.3.5. Kortikosteroidler

B ve T lenfositler, endotelial hücreler ve makrofajlar üzerindeki etkileriyle inflamasyon ve bağışıklığı güçlü baskırlar. Organ naklinde en önemli etkileri; nükleer faktör aracılığıyla olan IL-1, 2, 3, 6, IFN-alfa ve diğerlerinin transkripsiyonunu engellemeleridir. Yüksek doz steroidler ise, T ve B lenfositlerinde programlanmış hücre ölümünü aktive ederler. Sıklıkla nakil günü veya öncesine başlanarak birkaç gün yüksek dozda verildikten sonra, doz zaman içinde azaltılarak idame tedavisine devam edilir. Yüksek doz steroidler hala sınırda, hafif veya orta derecede hücrel organ reddi tedavisinin temelini oluştururlar. Osteoporoz, hipertansiyon, hiperlipidemi, yara iyileşmesinin bozulması, insülin direnci ve

diyabet gelişimi, katarakt, çocuklarda büyüme gerilemesine neden olurlar. Çoğu klinisyen prednizolonun primer immune baskılayıcı tedaviye mutlaka eklenmesi gereken bir ilaç olduğunu düşünmektedir. Zamanla rejeksiyon riski azalsa da potansiyel yararlanım, kullanım süresi uzadıkça daha az belirgin hale gelmektedir.

Özetle steroid tedavisi perioperatif ve erken posttransplant dönemde standarttır. Kortikosteroidlerin çok yaygın ve farklı etkileri vardır, çünkü memeli hücrelerinin çoğunun sitozolünde glukokortikoid reseptörleri bulunmaktadır. Kortikosteroidler antijen sunan hücrelerin (dendritik hücreler, makrofajlar...vb) ve T lenfositlerin sitokin yapımını direkt olarak inhibe ederek immunsupresyon sağlamaktadır.

Tablo 1: İmmunsupresiflerin etki mekanizmaları ve yan etkileri

İlaç	Mekanizma	Yan etki
Glukokortikoidler	Sitokin gen transkripsiyonunu immün sistem hücrelerinde bloke etme	Glukoz intoleransı, hipertansiyon, hiperlipidemi, osteoporoz, osteonekroz, miyopati, kozmetik defektler, çocuklarda büyüme geriliği
Siklosporin	<i>Kalsinörin inhibisyonu</i> ile lenfositlerde IL-2 yapımının blokağı	Nefrotoksisite (akut ve kronik), hiperlipidemi, hipertansiyon, glukoz intoleransı, hirsutizm
Takrolimus	<i>Kalsinörin inhibisyonu</i> ile lenfositlerde IL-2 yapımının blokağı	Genel olarak siklosporin ile aynı fakat diyabet daha sık iken, diğer yan etkiler daha nadir
Mikofenolat mofetil	Lökosit proliferasyonunun inhibisyonu azotiyopirin'e göre lenfositlere daha selektif	Kemik iliğı baskılanması, bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, CMV enfeksiyon riski azotiyopirin'e göre daha fazladır
Sirolimus	Lökosit proliferasyonunun inhibisyonu	Kemik iliğı baskılanması, hiperlipidemi, diyare, interstisyel pnömoni

2.3.4.4. Immunsupresif İlaç Seçimi

Günümüzde, başlangıç immunsupresif tedavi elimizde bulunan alternatiflerin çoğalmasıyla birlikte, transplantasyon merkezlerinde farklılıklar göstermektedir. Çoğu merkez, peri-operatif dönemde, bir monoklonal yada poliklonal antikor rejimi ile, alıcılara “indüksiyon tedavisi” vermektedir. Yan etkilerinin görece azlığı nedeniyle, en sık olarak Anti-CD25 α (basiliximab ve daclizumab) tercih edilmekte, ve bu indüksiyon tedavisiyle akut rejeksiyon oranlarında belirgin bir düşüş sağlanmaktadır. Timoglobulin ve Atgam gibi T-lenfositlere karşı antikor kullanımı ise, genellikle yüksek rejeksiyon riski olan hastalara saklanmaktadır. Yüksek riskli hastalar olarak; yüksek panel reaktif

antikor (PRA) yüzdesi olan alıcılar, daha önce renal transplantasyon yapılmış hastalar, daha önce transplantasyondan sonraki ilk yıl içinde rejeksiyon gelişmiş olan hastalar ve eş zamanlı böbrek-pankreas transplantasyonu yapılan hastalar sayılabilir. Ek olarak, bu poliklonal antikorların kullanımı, gecikmiş greft fonksiyonu olan alıcılarda bir kalsinörin inhibitörü kullanmadan önce böbrek fonksiyonunda düzelmeye katkıda da bulunabilmektedir.

2.3.4.5. Akut Rejeksiyon Tedavisi

Günümüzde, akut rejeksiyon ataklarının yaklaşık % 95'i, mevcut immunsupresif ajanlar sayesinde geri döndürülebilmektedir. Akut rejeksiyonun histopatolojik olarak hafif formları için, genellikle 3 günlük intravenöz “pulse” metil prednizolon tedavisi uygulanmaktadır. Metilprednizolona yanıt vermeyen daha şiddetli akut rejeksiyonlarda ise, hastalara, OKT3 yada diğer poliklonal antikor tedavileri uygulanması önerilmektedir. Akselere akut rejeksiyonun tedaviye cevabı daha azdır. Bu durumda, grefti kurtarmak için ve donör-spesifik antikorları uzaklaştırmak için plazmaferez, IV immunglobulin uygulaması ve yüksek doz immunsupresif tedavi kombinasyonu stratejisi tercih edilebilir. Hiperakut rejeksiyon ise, geriye dönüşümsüzdür ve nekroza giden greftin sistemik komplikasyonlara neden olmasını önlemek için greft nefrektomi hızla gerçekleştirilmelidir.²⁸

2.3.4.6. Enfeksiyon Profilaksisi

2.3.4.6.1. Bakteriyel Profilaksi

Sülfonamid grubu ilaçlara karşı allerjisi olmayan alıcılara, transplantasyon sonrası pnömosistis karini pnömonisi, idrar yolu ve sinus enfeksiyonu profilaksisi amacıyla günlük tek doz Trimetoprim+Sulfometoksazol tedavisi, 6 – 12 ay süreyle verilmektedir. Allerjisi olan gruba ise Dapson yada aylık inhale Pentamidin verilmektedir.

2.3.4.6.2. Fungal Profilaksi

Oral yada özafageal kandidiyazisin önlenmesi amacıyla Nistatin içeren gargaraların transplantasyon sonrası kullanımı uygundur. Bu tedavi, Prednizon dozajı 10 mg/gün'e düşürülene kadar sürdürülebilir.

2.3.4.6.3. Viral Profilaksi

Viral profilakside, hastanın geçmiş viral maruziyeti gözönünde bulundurulmalıdır. Sitomegalovirus (CMV) antikoru pozitif olan donörden böbrek alan CMV negatif alıcılar, CMV enfeksiyonu açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Valgansiklovir, bu alıcılarda CMV enfeksiyonunu önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Valgansiklovir dozu, renal klirensi göre ayarlanır ve transplant sonrası 3. ayda kesilebilir. Eğer hem donör, hem de alıcı CMV antikoru negatifse, herpes simpleks virus(HSV) enfeksiyonu profilaksisi amacıyla Asiklovir kullanılmalıdır. Valgansiklovir kullanan hastalarda, ayrıca Asiklovir tedavisine gerek yoktur. Antiviral tedavilerin yüksek maliyeti nedeniyle, viral enfeksiyonlar açısından belirli aralıklarla CMV antijenemisi bakılarak antiviral tedavi uygulayan merkezler de mevcuttur.

2.3.5. Taburculuk Sonrası Renal Transplant Hastasına Yaklaşım

Taburculuk sonrası alıcıya yaklaşım, özellikle ilk 6 ay içerisinde hastalar, akut rejeksiyon, geç cerrahi komplikasyonlar, enfeksiyon, immunsupresif tedavi ve transplantasyona bağlı durumlar açısından hastanın takibi üzerine kuruludur.

2.3.5.1. Takip Sıklığı

Taburculuk sonrası takipler, hastaya ve merkezin takip stratejisine göre farklılıklar gösterir. Genelde tercih edilen, ilk 2 hafta için hastanın laboratuvar ve fizik muayene ile takibinin haftada 2 kez olarak başlaması, sonraki 6 hafta için haftada 1 yapılması ve 6. Aya kadar 2 haftada 1 kontrollere gelmesidir. Bu şekilde bir takvim, hastada gelişebilecek olası bir kreatinin yüksekliği, akut rejeksiyon yada enfeksiyonun gözden kaçmasına engel olmaktadır.

2.3.5.2. Serum Kreatinin Düzeylerinde Akut Yükselme

İlk 6 aylık süreçte, serum kreatinin yüksekliğinin ayırıcı tanısı geniş bir yelpaze içerir. Alıcı, volüm kaybı, kalsinörin inhibitör toksisitesi ve üriner yolda obstrüksiyon gibi geriye döndürülebilir sebepler açısından hızla değerlendirilmelidir. Eğer, bu durumlar sözkonusu değilse allograft böbrek biyopsisi endikasyonu ortaya çıkar. Rutin laboratuvar testlerine ek olarak, kalsinörin inhibitör toksisitesi açısından, hastanın Takrolimus ve Siklosporin A düzeylerine bakılmalıdır. Siklosporin A ve Takrolimus'un, özellikle lipid düşürücü ilaçlarla birlikte kullanılıyorsa, rabdomyolize sebep olabileceği hatırd tutulmalı ve hastanın serum kreatin kinaz değerleri ölçülmelidir. Son olarak, transplant böbreğe ultrason uygulaması yapılarak, üriner yol obstrüksiyonu yada böbreğe baskı yapabilecek sıvı koleksiyonu olup olmadığı hızla kontrol edilmelidir.

2.3.5.2.1. Volüm Kaybı

Transplant böbrek, hem kalsinörin inhibitörlerinin afferent arteriyoller üzerindeki etkisi, hem de innervasyonunun olmaması nedeniyle, volüm düzenlemesinde defektiftir. Alıcılara, günlük en az 2 L sıvı alması önerilmelidir. Belirgin sıvı kaybına neden olabilen diare gibi gastrointestinal kayıplar ve oral sıvı alımına engel olan bulantı ve kusma gibi semptomlar, alıcılarda hızla volüm kaybına neden olabilecekleri için, intravenöz sıvı replasmanı gerekebilmektedir.

2.3.5.2.2. Kalsinörin İnhibitör Toksisitesi

Kalsinörin inhibitörleri (KNİ), glomerüllerin afferent arteriollerinde vazokonstrüksiyona sebep olurlar. Bu, prerenal bir duruma eğilim oluşturur ve serum kreatininde yükselmeyle sonuçlanabilir. Serum kalsinörin inhibitörü düzeylerinde hastanın olağan değerlerine göre yükselme olması yada toksik düzeylerde saptanması da alıcının kreatinin düzeylerini yükseltebilir. Ek olarak, hastanın kalsinörin inhibitörü düzeyleri normal bile olsa, volüm kaybı varsa, yine serum kreatinin düzeylerinde dramatik bir artışla karşılaşılabilir. Kalsinörin inhibitörü düzeyi yüksekliğinin bir diğer laboratuvar bulgusu hiperkalemi olup, ilaç düzeylerinin düzenlenmesi ile hızla düzeltilebilir. Nadiren, KNİ alıcılarda hemolitik üremik sendrom benzeri mikroanjyopatiye neden olabilmektedir. Bu durum kreatinin yüksekliği ve

trombositopeni ile kendini göstermektedir. Söz konusu tablo, KNİ serum düzeyinden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Eğer böyle bir mikroanjiopati şüphesi varsa, akut hümorale rejeksiyonun ekarte edilmesi için mutlaka renal biyopsi planlanmalıdır. KNİ'ne bağlı mikroanjiopatide, renal biyopside glomerüllerin kapiller yataklarında tipik tromboz görüntüsü saptanırken, humoral rejeksiyonda peritubuler kapillerlerde lökositlerin marjinalasyonu gözlenmektedir. KNİ mikroanjiopatisinin tedavisini, ilacın kesilmesi ve plazmaferez uygulaması oluşturmaktadır.

2.3.5.2.3. Üriner Yol Obstrüksiyonu ve Perinefrik Sıvı Koleksiyonları

Büyük bir prostat bezi ya da uzun süredir kullanılmamaya bağlı mesane disfonksiyonu gibi mesane çıkışında obstrüksiyona neden olabilen durumlar serum kreatinin düzeylerinde artışla kendini gösterebilir. Düzeltilebilir olan bu sebepler, süratle kontrol edilmelidir. Böbrek çevresindeki sıvı koleksiyonları, kanama, ürinoma ya da lenfosit nedeniyle olabilir. Ürinomalar, sıklıkla, üreterosistik bileşken idrar sızıntısı nedeniyle olmaktadır, lenfositlerin nedeni iliak damarları saran lenfatik damarların kesilmesi nedeniyle retroperitoneal alanda greft etrafında lenf sıvısı birikimidir. Her iki durumun da benzer ultrasonografik ve radyolojik görüntüleri nedeniyle, mevcut sıvıdan örnek alınarak ayırd edilmeleri mümkündür. Sıvının hızla boşaltılması esastır, çünkü söz konusu koleksiyonlar hem greft ve üreterine baskı yaparak böbrek fonksiyonunun bozulmasına yol açar. Ürinoma, bir üreteral kateter yada stent yerleştirmesini gerektirebilir yada üreterosistik anostomozun cerrahi tamiri yapılabilir. Büyük lenfositler için de cerrahi uygulamaya gidilebilir. Nadiren, iliak vene kompresyon olursa, aynı taraftaki alt ekstremitede venöz staz ve derin ven trombozu da görülebilmektedir.

2.3.5.2.4. Rabdomyoliz

Transplant alıcılarında statinlere bağlı rabdomyoliz riski normal popülasyona göre daha yüksektir. Çünkü hem daha yüksek doz statin ihtiyacı vardır, hem de KNİ tedavisi ile etkileşmektedirler.

2.3.5.2.5. Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç Kullanımı

Transplant alıcıları, hekimleri önermedikçe asetaminofen dışında ağrı kesici kullanmamalıdır. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), prostoglandin sentez inhibisyonu ve afferent arteriyollerde vazokonstrüksiyon yapıcı etkileriyle akut böbrek yetmezliğini sebep olabilmektedirler. NSAİİ ve trimetoprim-sulfometoksazolün birlikte kullanımı da akut interstisyel nefrit sebeplerindendir.

2.3.5.3. Enfeksiyon

Renal transplantasyon alıcıları immunsupresif tedavi nedeniyle enfeksiyona daha yatkın bir gruptur. Erken post-transplant dönemde, cerrahi prosedüre bağlı enfeksiyonlar (yara yeri enfeksiyonu) ve hastane kökenli enfeksiyonlar (pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, clostridium difficile ilişkili diyare) başı çekmektedir. Viral ve fungal enfeksiyonlar, genellikle 2.-6. post-transplant aylarda artış eğilimindedirler. En sık viral etyolojik ajanlar, Herpes virusler, özellikle de CMV ve Ebstein-Barr virüs(EBV)'dir. Hepatit B ve C'nin rekürrensi de transplant sonrası 6-12. aylar arasında daha sık görülmektedir. Kandida, en sık görülen fungal etkindir. En sık oral yada özafageal kandidiyazis şeklinde ortaya çıkar. Öte yandan daha az görülen iki etken Aspergilloz ve Histoplazmoz olup, geçmiş ya da yeni maruziyete bağlı ortaya çıkarlar. Transplantasyon sonrası ilk yıl içinde diğer sık gözlenen enfeksiyonlar; Pnömosistis carini, Toksoplazmoz, tüberküloz, kriptokokal ve listeryoz menenjitleridir. TMP-SMX profilaksisi sayesinde, PCP ve Toxoplazmoz sıklığı belirgin oranda azaltılabilmektedir.

2.3.5.4. Hipertansiyon Yaklaşımı

Renal transplant alıcılarının çoğunda hipertansiyon bulunmaktadır. Bunun sebebi, hem SDBY'ne sebep olan primer hastalıkları, hem de KNİ'nin nefronun sodyum tutulumu ve vazomotor tonus üzerindeki etkileridir. Bu hasta grubunda, kan basıncı kontrolü, yalnızca kardiyovasküler hadiseleri azaltmak için değil, aynı zamanda greft sağkalımını uzatmak için mutlak gereklidir. Genel popülasyonda esansiyel hipertansiyon için kullanılan rehberler, renal transplant hastaları için de geçerlidir. Fakat, bir kaç önemli nokta gözden kaçmamalıdır. KNİ düzeylerini yükseltebilmeleri nedeniyle non-dihidropridin kalsiyum kanal bloker ilaçlar olan Verapamil ve Diltiazem'den uzak durulmalıdır. Tersine, dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokerler

olan amlodipin, felodipin ve isradipin etkin ve güvenli olarak kullanılabilir. Son yıllardaki veriler, anjiotensin-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ve anjiotensin II(ATII) reseptör bloker grubu ilaçların etkili ve güvenilirliği konusunda olumlu sonuçlar sunmaktadır.

2.3.5.5. Hiperlipidemi Yaklaşımı

Hiperlipidemi, transplantasyon sonrası sık görülen bir sorundur. En sık düşük dansiteli lipoprotein (LDL) yüksekliği görülmektedir. Özellikle TOR inhibitörleri kullanımı ve steroidler, hiperlipidemiye neden olabilmektedir. Ek olarak, KNİ tedavisi de hiperkolesterolemiyle ilişkili olabilir. Transplant alıcıları, kardiyovasküler riskli grupta yer aldıkları kabul edilerek, yüksek riskli hiperlipidemik grup gibi tedavi edilmeli ve LDL düzeyleri <100 mg/dL'nin altına çekilmelidir. Hiperlipidemik ajan olarak statinler kullanılabilir. Eğer, hedef kolesterol değerlere ulaşılamazsa, niasin ve safra asid reçineleri (kolesevelam hidroklorid) tedaviye eklenebilir. Gemfibrozil dışındaki fibrik asid derivelerinden yüksek myozit ve rabdomyoliz riskleri nedeniyle uzak durulmalıdır. Özellikle KNİ kullanan hastalarda, gemfibrozil ve statin tedavisi verilirken, rabdomyoliz konusunda son derece dikkatli olunmalıdır.

2.3.5.6. Hematolojik Problemler

Transplant alıcılarında, lökopeni nadir olmayan sorunlardan biridir. Ayırıcı tanısında, kullanılan ilaçlardan immunsupresif (MMF, azatiyoprin, sirolimus ve evarolimus), antiviral (valgansiklovir) ajanlar, viral enfeksiyonlar, özellikle CMV akla gelmelidir. Lökopeni, genellikle, ilaç dozajının düşürülmesine iyi yanıt verir. Mutlak nötropeni halinde, sepsis riski nedeniyle koloni-stimüle edici faktörler kullanılmalıdır. Anemi, renal transplant alıcılarında en sık rejeksiyon ile gelişir. Fakat, kreatinin düzeyine göre beklenenden düşük hematokrit değerleri de görülebilir. Değerlendirmede, demir depoları öncelikli olarak bakılmalıdır. Eğer demir depoları yeterliyse, Parvovirus B19 gibi viral enfeksiyonlara bağlı eritrosit displazisi, ACE inhibitörü ve AT II bloker kullanımı akla gelmelidir. Post-transplant eritrositoz renal transplant alıcılarının % 10-20'sinde rastlanan bir sorundur. Etiyoloji açık olmamakla birlikte, artmış eritropoietin üretimi başlıca sorumlu olarak görülmektedir. Eğer hematokrit yüzdesi % 50'nin üzerine çıkarsa, artmış kan viskozitesi serebrovasküler olay riskini arttırabileceği için

flebotomi yapılması önerilmektedir. Öte yandan, post-transplant eritrositoz, AT II blokeri ve ACE inhibitörü tedavilerine hızla yanıt vermektedir ve hematokriti düşürmek amacıyla kullanılabilirler.

2.3.5.7. Kalsiyum ve Fosfor Bozuklukları

Transplantasyon yapılan SDKBY hastalarının çoğunda sekonder hiperparatiroidizm mevcuttur. Yüksek paratiroid hormon düzeyleri nedeniyle, transplantasyon sonrası fosfat kaybı ve artmış kalsiyum tutulumu görülmektedir. Bu nedenle, hipofosfatemi, nakil sonrası sık görülen ve uygun şekilde replase edilmesi gereken bir sorundur. Serum fosfor düzeyleri 2 mg/dL'nin üzerine çıkarılmalıdır. Hiperkalsemi, genellikle hafif düzeydedir ve sekonder hiperparatiroidizm spontan olarak genellikle düzelmektedir. Buna karşın, olası bir paratiroid adenomuna karşı, persistan hiperkalsemisi olan hastalarda dikkatli olmak gereklidir. Şiddetli hiperparatiroidisi olan olgularda, pretransplant paratiroidektomi yapılması nakil sonrası grefti hiperkalsemik hasardan koruyabilir.

2.3.5.8. Gut

Gut sıklığı, alıcılarda kimi kaynaklara göre % 10'u bulmaktadır ve transplantasyon sonrası herhangi bir dönemde görülebilir. Greft böbrekte ürik asit klirensi daha düşük olduğundan, hiperürisemi prevalansı da daha yüksektir ve bunun KNI'nin proksimal tubulden ürik asit sekresyonunu azaltmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, hastaların bir kısmının kullandığı diüretiklere bağlı gelişebilen volüm eksikliği de proksimal tubul ürik asit reabsorbsiyonunda artışa neden olabilmektedir. Gut'un transplant hastalarındaki semptomları normal populasyondan çok farklı değildir. Kesin tanı, artrosentez ile konulur. Akut gut atakları, kullanılmakta olan steroid dozlarını artırarak yada kolşisin ile tedavi edilmektedir. Kısa dönem kolşisin kullanımı bu hastalarda güvenli ve etkindir. Uzun dönem kullanımda ise, özellikle siklosporin kullanan alıcılarda, artmış myopati riski vardır. NSAİİ'lerden nefrotoksik etkileri nedeniyle uzak durulmalıdır.

Kronik gutta, böbrek fonksiyonuna göre doz ayarlaması yapılarak Allopurinol kullanılabilir. Allopurinol kullanan hastalarda, Azotiyoprin kesinlikle

kullanılmamalıdır. Aksi halde kemik iliği supresyonu ve hepatotoksisite görölme olasılığı yüksektir. Aksine, Allopurinol MMF’le birlikte güvenle kullanılabilir.

2.3.6. Transplant Alıcılarına Uzun Dönem Yaklaşım

İlk yılın sonuna dek, takipleri aylık periyodlara indirgenen hastalar, 1. Yıldan sonra klinik durumu çok yakın takip gerektirmiyorsa, 3 ayda 1 kez kontrole çağrılmalıdır. İlk yıldan sonra, akut allograft rejeksiyonu son derece nadir görölün bir durumdur ve hemen her zaman ilaç kullanımında uyumsuzluk hallerinde görölür. İlk yılın sonrasında greft kaybı nedenleri başlıca; fonksiyone grefte sahip hastanın ölümü, kronik rejeksiyon ve primer hastalığın rekürrensidadır. Bu nedenle, uzun dönem takipte, başlıca; kronik allograft disfonksiyonu, rekürren böbrek hastalığı ve immunsupresif tedavinin kemik hastalığı ve kanser gibi uzun dönem komplikasyonları ön planda tutulmaktadır.²⁹

2.3.6.1. Kronik Allograft Nefropati

Kronik allograft nefropatisi (KAN), bir diğeri ismiyle kronik rejeksiyon, greft kaybına en çok sebep olan tablodur. Klinik olarak, KAN, böbrek fonksiyonunda, sıklıkla proteinürinin eşlik ettiğı yavaş fakat ilerleyici bir azalma ile görölür. Histopatolojik olarak, interstisyel fibrozis, tubuler bozulmalar, glomeruloskleroz, ve arteriyel lümeninde daralmaya neden olan konsantrik intimal kalınlaşmayla karakterize bir vaskülit görölmemektedir. Parankimde, sıklıkla mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur. Bazı hastalarda, ayrıca transplant glomerulopati de göröllebilmekte, buradaki histopatolojik görüntü ise, glomerüler kapiller duvarda çift kontür görünümü oluşturacak şekilde kalınlaşma ile karakterizedir. KAN için immunolojik risk faktörleri olarak; HLA mismatch, geçirilmiş akut rejeksiyon ve suboptimal immunsupresyon sayılabilir.

KAN için önemli bir ayırıcı tanı olarak kalsinörin inhibitör toksisitesi mutlaka akılda tutulmalıdır. Eğer biyopside, kalsinörin inhibitör toksisitesinin klasik bulgusu olan “striped fibrozis” saptanırsa, ilacın başka gruptan bir immunsupresifle değışirilmesi, greft böbrek için fayda sağlayabilmektedir. Kronik rejeksiyon için spesifik bir tedavi olmasa da, kan basıncının ve lipidlerin sıkı kontrolü ile ilerlemeyi yavaşlatmak mümkün olabilir.

2.3.6.2. BK Virüs Nefropatisi

BK virus, poliomavirus ailesinde yer almakta olup, greft kaybının önemli nedenlerinden biridir. Diğer poliomaviruslardan farklı olarak, JC virüs ve BK virüs patolojisi, yalnızca üriner sistemde gelişmektedir. BK viruse bağlı en sık nefropati ve üreteral stenoz görülmekteyse de, ürotelyal karsinoma ve vaskülopati vakaları da bildirilmiştir. BK virüs nefropatisi, primer enfeksiyonla da, latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile ortaya çıkabilmektedir. Transplantasyon sonrası ilk aylarda nadiren görülse de, 1. yıldan sonra sıklığı artmaktadır. BK virüs nefropatisinde, tıpkı rejeksiyon sürecindeki gibi bir kreatinin artışı görülür. Biyopsi bulgusu olarak ise, yamalı tarzda interstisyel infiltratlar görülmektedir ve bu da akut rejeksiyonla uyumludur. Akut rejeksiyon ile BK virüs nefropati ayrımı yapmak son derece önemlidir, çünkü, rejeksiyon tedavisi BK virüs nefropatisinin prognozunu kötüleştirebilmektedir. Eğer BK virüs nefropatisi varsa, idrar sitolojisinde decoy hücreleri görülür. Decoy hücreleri, malign transformasyona uğramış gibi görünen tubuler epitelyal hücrelerdir. Bazı asemptomatik hastalarda da idrarda virus görülebilse de, en duyarlı tanı yöntemi serumda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile vireminin ispatlanmasına dayanır. Böbrek biyopsi materyalinin BK-virüs ile çapraz reaksiyon veren Simian Virus 40'la muamelesiyle tanı konulması, henüz deneysel aşamadadır. Tedavinin temel taşı, immunsupresyonun düşürülmesidir. Başarılı tedavi erken tanı ile mümkündür. Leflunomid ve Sidofovir kullanımına dair umut verici gelişmeler bildirilmektedir.

2.3.6.3. Rekürren Böbrek Hastalığı

Transplanttan sonraki ilk yılın ardından, rekürren böbrek hastalığı, greft kaybının en sık 3. nedeni olarak görülmektedir. Önemli bir nokta ise, rekürrens gelişme oranı ile rekürrense bağlı greft kaybının aynı anlama gelmediğinin vurgulanmasıdır. Bazı glomerulonefritlerde, örneğin fokal segmental glomerulosklerozda (FSGS) rekürrens oranları % 30-40 arasındayken, rekürrense bağlı greft kaybı, rekürrens gelişen hastaların % 60'ında görülmektedir. Glomerulonefritler içinde en sık rekürrens, mezengiokapiller glomerulonefritte görülmektedir.

2.3.6.4. Kanser

Neoplazi, immunsupresif tedavinin uzun dönem komplikasyonlarının en önemlilerinden biridir. Genel populasyonla kıyaslandığında, transplant alıcılarında cilt kanseri görülme riski yaklaşık 100 kat daha yüksektir. Bu kanserlerin çoğunluğu skuamöz hücreli karsinomlardır. Yine böbrek alıcılarında, cilt kanseri dışındaki malignitelerin gelişme riski normal popülasyondaki kişilere nazaran 3,5 kat daha yüksek saptanmıştır. Bunlar arasında, malign lenfoma (genellikle non-Hodgkin tipte) 7-10 kat artmış risk oranıyla başı çekmektedir. EBV'ye bağlı B-hücre proliferasyonu, renal transplant hastalarının yaklaşık %1'inde görülmekte olup, post-transplant proliferatif hastalık (PTLPD) olarak adlandırılmaktadır. PTLPD hastalarının yalnızca %15'inde malign non- Hodgkin lenfoma gelişimi olmaktadır. Kalan kısmı, poliklonal benign proliferasyon veya erken malign transformasyon olarak görülür ve genellikle immunsupresyonun azaltılmasına olumlu yanıt verirler. Transplant hastalarında non-Hodgkin lenfoma genel popülasyondan farklı seyreder. Daha sık olarak allograftın kendisi de dahil olmak üzere ektranodal tutulum gösterir, daha agresif seyreder ve tedaviye yanıtı kötüdür. Transplant hastalarında sık görülen diğer kanserler ise, Human Herpes Virüs 8 (HHV8)'e bağlı gelişen Kaposi sarkomu, genitoüriner maligniteler, özafageal karsinom, tiroid karsinomu, ve lenfoma dışı hematolojik malignitelerdir. Transplantasyon sonrası malignite gelişimi spesifik bir ajana bağlı gibi görünmemekle birlikte, hastaya verilen immunsupresif dozlarıyla bağlantılı olabilmektedir.²¹

2.3.6.5. Kemik Hastalıkları

Hem kadın hem erkek transplant alıcılarında, kemik dansite kaybı en önemli problemlerdendir. Bu sorun, başlıca kullanılan kortikosteroid tedavisine ve transplantasyon öncesi de zaten varolan kemik hastalıklarına bağlıdır. Transplant hastalarında kemik mineral bozuklukları, yüksek kemik döngüsü (osteitis fibroza) yada düşük kemik döngüsüne (adinamik kemik hastalığı) bağlı olabilmektedir. Alıcılar, transplantasyon sonrası 3. Aydan itibaren başlanarak periyodik olarak taranmalı, kemik-mineral dansitometrisi ölçümleri uygulanmalıdır. Düşük kemik yoğunluğu(osteoporoz) ve yüksek kemik döngüsü olan hastalar, antirezorptif ajanlar olan bifosfonatlardan fayda görmektedirler. Hiperkalsemi varlığı dışında, tüm renal transplant hastalarına oral kalsiyum ve yeterli miktarda D vitamini replasmanı önerilmektedir.

2.3.7. Transplant Alıcılarında Uzun Dönem Sonuçlar

Günümüzde, eskiye nazaran daha etkin ve daha az toksik immunsupresif tedavilerin kullanıma girmesiyle, renal transplantasyonun uzun dönem sonuçları giderek iyileşmektedir. Hastanın, herhangi bir nedenle ölümünü dışarda tutarsak, kadavradan renal transplantasyonda greft sağkalımı için yaklaşık 15 yıl, canlıdan transplantasyonda 20 yıl ve üzerinde beklentiler vardır. Uzun dönem greft sağkalımını olumsuz yönde etkileyen faktörler, başlıca ilk yıl içerisinde gelişen rejeksiyon atakları ve ilk yılın sonunda serum kreatinin düzeyinin 1,6 mg/dL'nin üzerinde olmasıdır. Ayrıca, takılan greftin kalitesi de belirleyicidir. Yaşlı ve hipertansif donörlerden alınan greftlerin sağkalım beklentisi daha düşüktür. Önemli bir başka nokta, HLA-mismatch olmasına rağmen bir canlıdan greft için beklenti, HLA-mismatch olmayan bir kadavradan grefte göre daha fazladır. Son 20 yıldaki büyük gelişmelere rağmen, greft sağkalımı için hala katedilmesi gereken yollar olduğu aşıkardır. Bunlar arasında, transplantasyon için uygun organların bulunması için imkanların artırılması, kronik rejeksiyon ve immunsupresif yan etkilerin azaltılması ve hastaların kardiyovasküler hastalık ve enfeksiyonlar gibi önlenabilir hastalıklardan korunması sayılabilir.^{29,30}

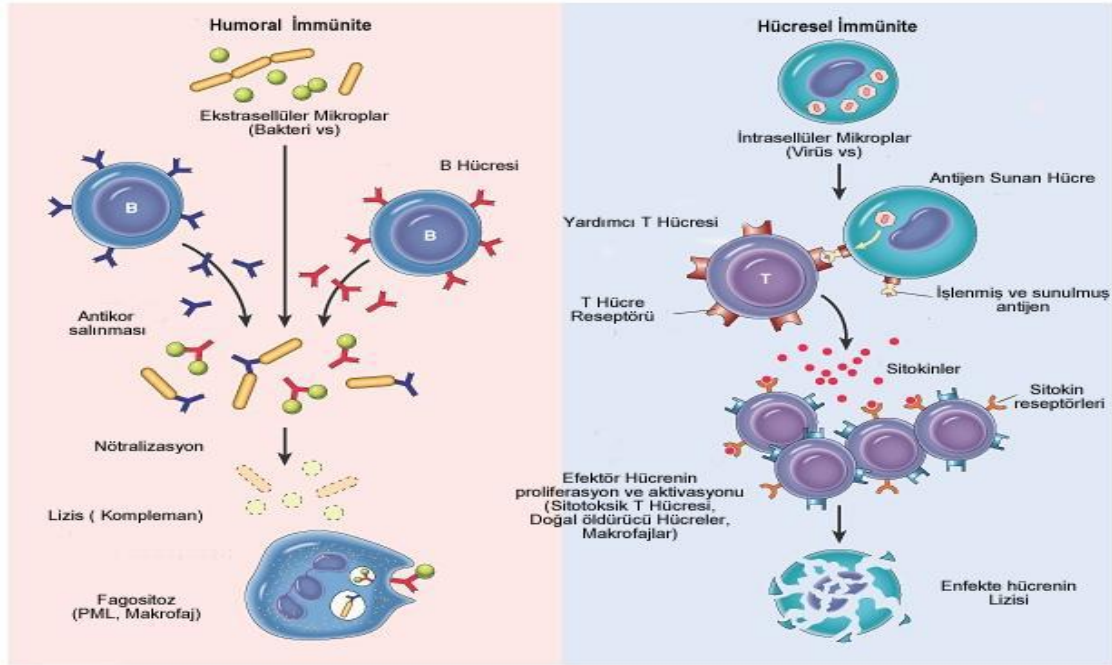
2.4. İmmünite ve T Hücre Fonksiyonları

2.4.1. İmmünitenin Tipleri

İmmün sistem, doğal ve kazanılmış olarak ayrılan iki kısımda incelenebilen bir savunma sistemidir. Bu iki sistem birbiriyle çok hassas bir denge içerisinde ve yardımlaşma ile çalışarak konağı patojenlere karşı korumaktadır.³¹

Doğal immünite, bir patojenle karşılaşınca ilk cevabı doğumdan itibaren oluşturabilen, konağın kendisine ait olan ve olmayan antijenik yapıyı tanıma kapasitesine sahip olan savunma sistemi olup belirli bir patojen için seçicilik göstermez. Doğal immün sistem, hücreleri ve çeşitli molekülleri içerir. Hücresel elemanlar polimorfonükleer lökositler, monosit, makrofaj, eozinofil, mast hücreleri ve bazofiller, çözünür faktörler ise sitokinler, akut faz reaktanları ve kompleman sisteminden oluşur. Doğal direnç mekanizmaları; anatomik ve fizyolojik bariyerler, kimyasal ve biyolojik faktörler, dalağın fonksiyonu, yaş, beslenme, ateş ve akut faz reaktanları, ırk ve genetik

etki, bakteriyel interferans ve interferon, enfeksiyonlara doğal duyarlılık, tolerans, fagositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler, fagositoz ve enflamasyondur.³²



Şekil 1. Hümorale ve hücreli immünite³⁴

Kazanılmış immünite ise, belirli bir antijene özgün olup, antijenle tekrarlayan karşılaşmalarda daha hızlı ve güçlü cevap oluşturma gibi üstünlüklere sahiptir. Bu olaya antikor ve T lenfositleri aracılık eder ve sorumlu hücreler özgül bir antijen için uzun vadeli belleğe sahiptir. Bu savunma, organizmanın patojene primer veya sekonder yanıtına göre humoral veya hücreli düzeyde olabilir (Şekil 1). Hücre aracılı yanıt esas olarak T lenfositlerden kurulu iken, antikor aracılı bağışıklık B lenfositlerden ve plazma hücrelerinden kuruludur.³³

Kazanılmış immünite, iki şekilde sağlanır. *Aktif immünizasyon*, hastalık etkeninin doğrudan alınması (doğal enfeksiyon) veya bu etkenin zararsız hale getirilmesinden sonra konağa verilmesiyle (aşılama) kazanılır. *Pasif immünizasyon* ise anneden bebeğe geçen bağışıklık dışında, belirli bir antijene karşı hiperimmün kılınmış başka konaktan alınan immün serumun veya immünoglobülinlerin korunmak istenilen kişiye verilmesiyle kazandırılır.³⁵

2.4.2. Lenfoid Organlar

Lenfoid organlar santral ve periferik olmak üzere ikiye ayrılır. Santral (primer) organlar, yeni lenfositlerin antijene bağımlı olmaksızın otonom olarak yapıldıkları ve immün tepki oluşturma yeteneği kazandıkları yerlerdir. İnsanda santral lenfoid organlar kemik iliği ve timustur. Periferik (sekonder) lenfoid dokular ise, lenfositlerin antijenik uyarılarla reaksiyona girdikleri yerler olup dalak ve lenf nodülleri gibi sistemik lenfoid organlar ile gastrointestinal sistem, respiratuvar sistem, genitoüriner sistem, konjonktiva gibi mukozal yüzeylerle ilişkili hep beraber mukozal immün sistemi yapacak şekilde, mukozal bağlantılı lenfoid dokular (MALT)'dan oluşur. Tüm lenfoid organların yapısı benzer olup kapsüllüdürler ve bağ doku uzantıları ile lobüllere bölünmüşlerdir. Perfüzyon tek bir arterden, drenaj ise venler ve lenfatikler yardımı ile sağlanır. Parankim dokusu, korteks (periferik zon) ile medulla (santral zon)'dan oluşur. Mukozal lenfoid dokularda ise lenfositler, dağınık agregatlar halinde (diffüz lenfoid doku) veya germinal merkezler içeren sekonder foliküller (organize lenfoid doku) şeklinde bulunabilirler.³⁶

2.4.3. Lenfoid Hücreler

İmmün sistemin fonksiyonları, tüm vücuda dağılmış olmakla birlikte esas olarak timus, lenf nodülleri ve dalakta bulunan hücrelerin oluşturdukları lenforetiküler sistem tarafından yürütülür. Bu sistemin en önemli komponenti olan lenfoid hücreler, lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşmaktadır. Plazma hücreleri, antijen veya yabancı cisimlere karşı reaksiyon oluşturan protein yapıdaki antikorların üretiminden sorumlu iken, lenfositlerin antijene özgün tepki gösterme ve sonuçta bazı hücrel ürünler oluşturma yeteneği vardır.³³

Gebeliğin 8. haftasında hepato-spleno-timik evrede, hemapoietik kök hücrelerinin vitellus kesesinden karaciğer ve dalağa göç etmesiyle granülopoez, lenfositopoez ve monositopoez başlar. Bu dönemde timusta da lenfosit yapımı başlamıştır. İntrauterin 3. ayda oluşmaya başlayan kemik iliğinde ise 4. aydan sonra bütün kök hücrelerinin gelişmesi ile hematopoez etkin duruma geçer. Doğumdan sonraki yaşam süresince organizmadaki lenfosit yapımı, esas itibarı ile lenf nodüllerinde olmak üzere lenfoid dokulardaki lenfositlerin çoğalması ile sağlanır. Ancak bu yapım, normal lenfosit

sayısını karşılamaya yetmediğinden, kök hücrelerinin farklılaşması ile kemik iliğinden de dolaşıma lenfosit verilir.³⁶

Lenfosit klonları, santral lenfoid dokuları oluşturan fetal karaciğer, kemik iliği ve timusta iki ayrı doğrultuda fonksiyonel farklılaşmaya uğrarlar. Hümmoral (antikora dayalı) immüniteyi oluşturan lenfositlere B lenfositleri; timusa bağımlı gelişme göstererek hücreseİ immüniteyi oluşturan lenfositlere de T lenfositleri denilmektedir. Her iki lenfosit grubu da uyarıldığında morfolojik değışiklikler gösterir ve bölünmeye başlar. T hücreleri özgün antijenleri tanıma özelliğine sahip blast formuna bürünürken, B lenfositleri antikor oluşturmak üzere plazma hücrelerine dönüşürler.³¹

Üçüncü bir lenfosit grubu olarak kabul edilen NK hücreler veya null cell olarak adlandırılan grup ise, bazı T hücre belirteçleri taşıdıkları halde olgunlaşma için timustan geçmeyen, doğal konak savunmasında önemli bir rol oynayan büyük sitoplazmik granüllü lenfositlerdir. Lenfoid kök hücrelerinden farklılaşan T, B ve NK hücrelerinin aksine lenfoid sistemin diğİr elemanları olan monositler, makrofajlar ve granüositler myeloid öncüllerinden gelişir.³¹

2.4.3.1. T Lenfositler

T lenfositler, doğrudan antikora bağımlı olmayan, hücrelerin yönettiğı ve katıldığı kazanılmış immüniteden sorumlu hücrelerdir. Bu hücreler pek çok değışik tipte immünolojik reaksiyon yürütürler. Bunlar arasında pek çok virüs, bakteri ve mantara karşı olan immün reaksiyonlar, kontakt alerji, greft ve tümör reddi ile bazı otoimmün hastalıklar sayılabilir.³²

Kemik iliğinden gelen kök hücreleri, timus korteksine girerler ve gelişen hücreler (timosit) medullaya doğru hareket ederken, timus hormonları (timozin, timulin, timopoietin) ile birlikte, timus stroması tarafından yönlendirilerek bir seri reaksiyon sonrası, immünolojik olarak yeterli T hücrelerine farklılaşır. Başlangıçta bu kök hücrelerinin yüzey antijen reseptörleri ve antijenleri bulunmaz, bu farklılaşma sırasında onları karakterize eden ve CD (Cluster of differentiation) olarak ifade edilen, glikoprotein yapısında birtakım yüzey antijenleri (işaretleyicileri) kazanırlar.³²

CD 1 = Kortikal T lenfositİ yüzey reseptörü

CD 2 = T hücre aktivasyonu ve rozet testi için eritrosit reseptörü, T hücrelerinin ortak yüzey reseptörü

CD 3 = T hücrelerinin ortak yüzey reseptörü

CD 4 = T helper hücrelerinin spesifik yüzey reseptörü

CD 8 = T supresör/sitotoksik hücrenin spesifik yüzey reseptörü

İmmün yanıtın oluşmasında, antijenin T hücrelere sunulması kadar, hücrenin bunu tanınması da önemlidir. Bu aşamada da T lenfositlerin üzerinde yer alan T hücre reseptörleri (TCR) özel bir önem kazanmaktadır. Her T hücrelerinin kendi yüzeyinde bir antijene özgün T hücre reseptörü bulunmakta olup etkinleştirilmiş T hücreleri o antijen için özgül çok sayıda hücre vermek üzere büyük bir oba gelişimi gösterir. Antijen-TCR ilişkisinin kurulabilmesi için kabaca antijen sunan hücre, bunun yüzeyinde yer alan büyük doku uyumu kompleksi (MHC), peptid yapısında bir antijen, CD4 veya CD8 molekülü ve TCR olmalıdır. Yine insanda T hücrelerinin çoğunun yüzeyinde koyun alyuvarlarına karşı reseptörler bulunmakta olup bu hücreler koyun alyuvarları ile “rozet” oluşumu gösterebilir ve bu bulgu karma bir hücre toplumunda T hücrelerini tanıttıcı bir araç olarak kullanılmaktadır.³³

T hücreleri düzenleyici ve efektör olarak adlandırılmış iki ana gruba ayrılabilen önemli birçok işleve sahiptir. Bunların düzenleyici işlevleri esas olarak, interlökinleri üreten CD4 (T-helper) hücreler aracılığı ile sağlanırken efektör işlevleri esas olarak virüsle enfekte hücreleri, tümör hücrelerini ve allogreftleri öldüren sitotoksik T hücreleri CD8 tarafından gerçekleştirilir.³³

2.4.3.1.1. CD4 yüzey marker hücreleri (T-Helper/İndüktör)

T hücre grubunun % 65’ini oluşturlar ve timus medullası, tonsiller ve kanda baskındırlar. Bu hücreler, özellikle IL-2 (interlökin-2/T hücre büyüme faktörü) olmak üzere ürettikleri çeşitli sitokinler vasıtası ile CD8 T hücrelerinin, etkinleşmiş sitotoksik T ve supresör T hücrelerine dönüşmesine yardım ederler. Yine makrofajların gecikmiş aşırı duyarlılık etkilerine yardım ederek diğer T hücrelerinin, monosit, makrofaj ve diğer bazı hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını sağlayan ve sitokinler oluşturlar.³⁶

T hücrelerine bağımlı yanıtta bütün antikor sınıfları (IgG, IgM, IgA, v.b.) üretilirken T hücrelerinden bağımsız yanıtta esas olarak immünglobulin M (IgM) oluşur. T hücreleri tarafından üretilen IL-4 (B hücre gelişme faktörü) ve IL-5 (B hücre farklılaşma faktörü), üretilen ilk immünglobulin sınıfı olan IgM yerine IgG, IgA, IgE

gibi diğer sınıfların üretilmesi için sınıf anahtarını çevirmektedir. Bu durum, sınıfın açılıp kapatılmasında yardımcı T lenfositleri tarafından üretilen lenfokinlerin gerektiğini gösterir.³⁶

CD4(+) T helper (Th) hücreler, işlevsel özelliklerine göre iki temel gruba ayrılır. Th1 hücreler IL-2, IL-12 ve interferon gamma (IFN- γ) gibi sitokinler sentezlemekte, sitolitik aktivite gösterebilmekte, B hücrelerini IgG, IgM, IgA sentezlemesi yönünde uyarmakta ve daha çok hücre aracılı gecikmiş tip immün reaksiyonlarda görev almaktadır. Öte yandan Th2 lenfositler daha çok IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 salgılama yolu ile hücre aracılı reaksiyonun baskılanmasında rol oynarlar fakat antikor aracılı immün cevapta ve alerjik reaksiyonlarda yer alırlar, sitolitik değildir, diğer Ig'lerin yanı sıra Ig E sentezini de aktive eder.³⁶

2.4.3.1.2. CD8 yüzey marker hücreleri (T-Sitotoksik)

Sitotoksik T lenfositleri, insan kemik iliği ve barsak lenfoid dokusunda baskındır. Periferdeki T hücrelerinin yaklaşık % 35'ini oluşturur. Bu hücreler, virus, bakteri ve parazit ile enfekte hücreler, tümör hücreleri, doku ve organ transplant hücreleri gibi organizmaya zararlı veya yabancı hücrelere doğrudan saldırıp öldürerek sitotoksik işlev görür. Allogreft reaksiyonlarında yer alır.³⁶

Virüsle enfekte hücrelere verilen yanıtta, CD8 lenfositlerin enfekte hücrelerin yüzeyindeki hem viral antijenleri hem de sınıf I MHC molekülleri tanıması zorunludur. Virüsle enfekte hücreyi öldürmesi için sitotoksik T hücresinin bir yardımcı T hücresinden gelen ve virüse özgül sitotoksik T hücresinin etkinleşmesini sağlayan, IL 2 gibi bir sitokin uyarısını alması da zorunludur. Etkinleşmiş sitotoksik T hücreleri enfekte hücreyi öldürmek üzere perforin ve granzim adlı parçalayıcı (litik) enzimler salgırlar ve enfekte hücreyi öldürdükten sonra kendileri bir harabiyete uğramadan aynı virüsle enfekte diğer hücreleri öldürmeyi sürdürebilirler. Bu hücrelerin serbest virüs üzerine hiçbir etkisi bulunmamakta olup bunlar sadece virüsle enfekte hücreleri öldürür. Sitotoksik T hücrelerinde immünoglobulin için Fc reseptörü bulunmaz, bu nedenle antikor bağımlı hücre sitotoksikite göstermez.³²

2.4.3.1.3. Süpresör T hücreleri

Süpresör (baskılayıcı) veya regülatör (düzenleyici) T hücreleri, sitotoksik ve T helper hücre etkinliğini baskılayarak immün reaksiyonların aşırıya kaçmasına izin vermez, geç duyarlılık reaksiyonlarını ve antikör yapımını inhibe eder. Bu hücreler, immün toleransın sürdürülmesinde ve böylece aşırı immün tepkinin ve belki de otoimmünitenin önlenmesinde önemli rol oynar.³⁶

2.4.3.1.4. Bellek T hücreleri

Bellek T hücreleri özgül bir antijen ile ilk karşılaşmadan yıllar sonra tekrar karşılaştığında buna ani ve şiddetli yanıt verilmesini sağlayarak konak savunmasına katkıda bulunur. Bellek hücreleri yıllarca yaşar veya kendi kendine üreme yeteneğine sahiptir. Etkinleştirilmiş bellek hücreleri, ilk kez etkinleşen T hücrelerine göre daha küçük miktarda antijen ile etkinleşip çok daha büyük miktarda interlökin üretirler ve çok sayıda bellek hücresi üretildiğinden ikincil yanıt primer yanıtla göre çok daha büyük olur.⁽³⁶⁾

İmmün denge için CD4/CD8 oranı büyük önem taşır. Çünkü bu hücreler birbirlerinin fonksiyonlarını negatif geri bildirimlerle kontrol ederek immün cevabın optimal düzeyde sürdürülmesini sağlarlar. Sayı ve etkinlikleri arasında bir dengesizlik olması durumunda, hücresel bağışıklık mekanizmaları büyük ölçüde bozulur. İmmün denge için CD4/CD8=1,7-2 olmalıdır. Oranın küçülmesi immün yetersizliğe yol açar.³²

2.4.3.2.Doğal Öldürücü Hücreler (NK hücreleri)

Doğal öldürücü (NK) hücreler, kemik iliği kökenli, büyük granüllü lenfosit morfolojisindeki hücrelerdir. Doğal immünitenin elamanı olan NK hücreleri esas olarak kan, dalak ve peritoniyal sıvıda bulunur. Fenotipik olarak CD3⁻, CD16⁺ CD56[±] NK hücreleri, spontan olarak litik aktivite gösteren, yüzey immünoglobulin ekspresyonu negatif, non-adherent ve non-fagositik hücrelerdir.³¹

Antikör veya antijenik uyarıya gerek duymaksızın hedef hücreleri öldürme yeteneğine sahiptirler. NK hücreleri non-spesifik olarak mitojenler ve IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-15, IL-18 ile aktive olurlar. Virüsle enfekte hücrelerin yok edilmesinde ilk yanıt veren hücreler NK hücreleridir. Lizis mekanizmasında hücre yüzey reseptörlerinin rol oynadığı görüşü yaygındır.³³ Eksprese ettikleri yüzey molekülleri (CD16, CD56) ile NK

hücrelerini akım sitometride saptamak mümkündür. NK hücrelerinin sitotoksik etkisini saptamada kullanılan krom-51 (Cr51) salımı yanında, floresan işaretli hedef hücrelerle efektör hücrelerin inkübasyonu sonucu oluşan lizis yine akım sitometride saptanabilmektedir.³²

NK hücreleri tümör hücre büyümesinin kontrolünde, viral enfeksiyonlar dışında parazit, mantar, bakteri gibi mikrobiyal enfeksiyonların kontrolünde, sitokin üretimi, hematopoetik sistem hücre büyüme ve farklılaşması, allograft rejeksiyonu gibi immünoregülatör fonksiyonlarda ve graft versus host gelişimi, aplastik anemi, nötropeni, diyabet, gastrointestinal hastalıklar gibi farklı hastalıklarda rol oynamaktadır.^{37,38,39}

2.5. T Hücre Düzeylerinin Akım Sitometrik Yöntemle Belirlenmesi

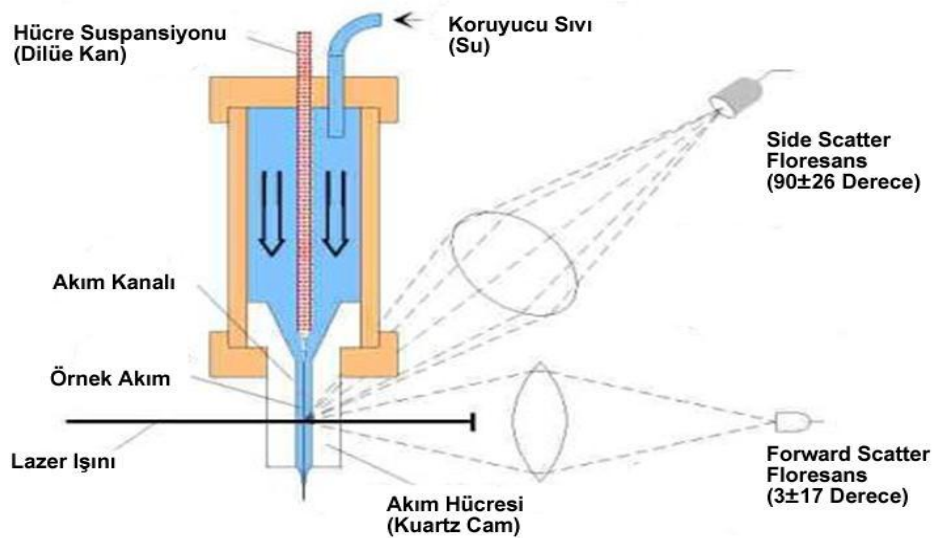
Akım sitometri, hücre veya partiküllerin akmakta olan bir akışkanın içindeyken karakteristiklerinin ölçülmesidir. Akım sitometrisi ile bir süspansiyon halindeki hücre ya da partiküller, lazer ışığı ile aydınlatılmakta olan bir bölmeden geçirilir; hücrelerin ışığın önünden geçerken verdikleri sinyaller toplanarak analiz edilir. Oluşan sinyallerin kaynağı, hücrenin büyüklük, granülarite gibi fiziksel özellikleri olabildiği gibi, hücreye bağlanan çeşitli florokromlar da olabilir. Böylece hücre ya da partikülün immün fenotipi, DNA içeriği, enzim aktiviteleri, hücre membran potansiyeli, canlılığı gibi çeşitli özellikleri hakkında bilgi toplanabilir.⁴⁰

2.5.1. Akım Sitometri Cihazlarının Çalışma Prensibi

Her bir hücre veya partikül lazer demetinin içinden geçerken saptırılan lazer ışığı ve hücreler tarafından yayınlanan floresan ışığı bir araya getirilip, optik filtreler ve aynalar tarafından farklı dalga boylarına göre ayrılarak, analog sinyallere dönüştürülürler. Bu sinyaller dijitalleştirilerek, histogramlar olarak ekrana aktarılır. Histogram, ölçülen parametrelerin frekans dağılımlarının görsel sunumudur.³⁷ Ölçüm sırasında hücreler canlı veya sabit olmalıdır, ayrıca sıvı içinde hücreler tek tek askıda olmalıdır. Her bir hücre lazer ışığının bir kısmını saptırır ve aynı zamanda lazer tarafından uyarıldıklarından yani ekstra enerji yüklenmiş olduğundan, floresan ışığı yayarlar.⁴¹ Sitometri her bir hücre için aynı anda birçok parametre ölçer.⁴² Bunlar arasında;

- a) Hücre çapı ile yaklaşık orantılı olarak düşük açıda ileri saçılma yoğunluğu,
- b) Hücre içindeki granül yapı sayısı ile yaklaşık orantılı olarak ortogonal (90°) saçılma yoğunluğu,
- c) Birçok dalga boyundaki floresan yoğunluğu.

Floresan yoğunluğu her bir hücre için eş zamanlı olarak birçok farklı dalga boylarında ölçülür. Floresan problemleri, hücrelerin spesifik bileşenlerinin sayılarını rapor etmek için kullanılır. Floresan antikorlar daha çok spesifik yüzey reseptörleri yoğunluklarının rapor edilmesinde kullanılır ve böylece geçiş genleri ifade eden hücreler de dahil olmak üzere farklılaşmış hücre tiplerinin alt popülasyonları da belirlenir. Bunlar floresan hale getirilerek, virüslerin veya hormonların yüzey reseptörleri ile bağı ölçülebilir. Hücreler arası bileşenler ile toplam DNA/hücre (hücre çevrimleri analizlerine izin verecek şekilde), yeni sentez edilmiş DNA, DNA veya mRNA oluşturan özel nükleotid filamentöz aktin ve antikor elde edilebilecek herhangi bir yapıyı kapsayacak şekilde floresan problemler ile veriler toplanabilir.⁴³ Akım sitometri aynı zamanda hücreler arası serbest kalsiyum, zar potansiyeli, pH veya serbest yağ asitlerindeki hızlı değişiklikleri de izleyebilir. Akım sitometreler; akışkanlar, lazer optikler, elektronik dedektörler, analog dijital çevrimciler ve bilgisayarları içerir (Şekil 2). Optik kısım lazer ışığı yayar ve ışını birkaç hücre çapının oluşturduğu demet üzerine odaklar.⁴⁴



Şekil 2. Akım sitometrinin çalışma prensibi⁴⁵

Akım sitometresindeki analizler için hücrelerin sıvı içinde süspansiyon halinde bulunması gerektiğinden, kan hücreleri akım sitometride en çok incelenen hücreler olmuştur. Solid dokular ise hücreler ayrıştırılıp hücre süspansiyonu hazırlanarak akım sitometrik analizde kullanılmaktadır.⁴⁶

Hücreler yüzeylerindeki veya hücre içindeki proteinlere özgün antikorlarla inkübe edilerek antijenlere bağlanmaları sağlanır. Her spesifik antikor Fluorescein isothiocyanate (FITC), Phycoerythrin (PE), Peridinin chlorophyll protein (PerCP), Allophycocyanin (APC) gibi floresan boyalarla işaretlenmiştir. Böylece belirli antijene sahip hücrelerin lazer ışını ile karşılaştığında verdiği floresan sinyalleri değerlendirerek o hücrenin hangi spesifik antijeni taşıdığı belirlenebilir.⁴⁷

2.5.2. T Hücre Düzeylerinin Akım Sitometri ile Analizi

İmmünofenotipleme, floresan boyalarla görünür hale gelen hücre yüzeyi ve hücre içi belirteçlerin saptanması yöntemidir. Özgül antikorlar kullanılarak antijenik yapıların varlığı ya da yokluğu saptanmaktadır.^{48,49} İmmünofenotipleme tanıda, takip aşamalarında ve prognozda klinisyene yararlı bilgiler sağlayan ve yönlendirici olan bir yöntemdir.⁴⁶

2.5.2.1. Lenfositler

İmmün sistemin temel hücre gruplarından olan lenfositler kandaki çekirdekli hücrelerin ortalama % 25'ini oluştururlar. Yaşa göre farklı oranlarda saptanmaktadır. Boyutça küçük lenfositler 7-10 µm çapında çekirdekleri daha koyu renkle boyanan hücreler iken daha büyük boyutlu, LGL (Large Granular Lymphocyte) olanlar 10-12 µm çapında, sitoplazmaları daha geniş ve granüllü hücrelerdir.⁵⁰

Periferik kanda dolaşan lenfosit alt gruplarını kabaca T, B ve NK hücreler olarak sınıflandırabiliriz. Kanda dolaşan lenfositlerin ortalama % 80'ini T hücre, % 10'unu B hücre geri kalan % 10'unu ise NK hücreler oluşturmaktadır. Bu oranlar hücrelerin alındığı dokuya göre değişebilmektedir; timusta hücrelerin % 90'ı T hücre iken, dalak ve lenf nodunda % 30-40 oranında T hücresi görülmekte, B hücreleri % 60-70 oranında izlenmektedir.⁵⁰

2.5.2.2. Örnek Özellikleri ve Taşınması

Akım sitometrik inceleme için periferik kan örneği yanı sıra kemik iliği aspirasyon/biyopsi örnekleri, lenf nodu, beyin omurilik sıvısı, bronkoalveolar lavaj ya

da mesane irrigasyon materyalleri, hücre kültürlerinden toplanan hücreler örnek olarak kullanılabilir. Her türlü immünofenotipleme için örnek alımı ve laboratuvara ulaştırılmasında dikkat edilmesi gereken kurallar bu örnekler için de geçerlidir. Periferik kan örnekleri için etilen diamin tetra asetik asit (EDTA), heparin (50 U/mL) veya asit sitrat dekstroz (ACD-A), kullanılabilir. Eğer gelen örnekten morfolojik değerlendirme için yayma hazırlanacaksa EDTA'lı örneklerin kullanılması uygun olur. Beyaz küre sayımlarının örnek alındıktan sonraki ilk 6 saat içinde yapılması gerekir³³ Hücrelerin herhangi bir reaktif ile fikse edilmesi; fragil hücrelerin kaybı, antijen ekspresyonunun azalması ve otofloresansın artması gibi istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Pıhtılaşmış, içinde aggregatlar olan örneklerden hücrelerin aggregatlara yapışmış olması nedeni ile immünofenotipleme yapılmamalıdır. 24 saat sonrasında ölü hücrelerin artması ile lenfosit popülasyonu net sınırlarla izlenemez hale gelmektedir.⁵¹ Beklenmesi zorunlu olan durumlarda örnekler +4°C de saklanabilir (tercihen yatay durumda).⁴⁶

2.5.2.3. Örneklerin Hazırlanması

Örnek hazırlama ve yıkama aşamalarında kullanılan tüm solüsyonların steril bidistile su ile hazırlanması, pH değerlerinin her gün ölçülerek 7,2-7,4 değerinde tutulması, tüm solüsyonların 0,2 mikronluk laboratuvar tipi filtrelerden geçirilerek kullanılması önemlidir.

İmmünofenotipleme örneklerinin hazırlanmasında periferik kan ve kemik iliği aspirasyonu örnekleri için tam kan lizis uygulaması standart hale gelmiş bulunmaktadır. Mononükleer hücre süspansiyonu hazırlayarak çalışmak bazı hücrelerin yüzeyinden antijenik bağlanma bölgesinin kopmasına (CD8, CD56 vb.) hücrelerin bir bölümünün kaybedilmesine yol açtığı için, giderek daha az kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Tüm akım sitometri analizlerinde olduğu gibi, lenfosit immünofenotipleme örneklerinde de hücre sayısının bilinmesi ve hazırlık aşamasında <10,000 hücre/µl olacak şekilde hücre konsantrasyonunun ayarlanması gerekir.⁵¹

2.5.2.4 Lenfosit Yüzey Antijenleri (Şekil 3)

I. T Hücreler

Pan T hücre: CD3, CD2, CD7, CD5

T hücre Alt Grubu: CD4 (T helper/indüktör), CD8 (T sitotoksik/ süpresör)

İşlevsel Yüzey Belirteçleri: CD28, CD38, CD45RA, CD45RO, CD62L

Aktivasyon Belirteçleri: CD25, CD40L, CD69, CD71, HLA-DR

II. B Hücreler

Pan B Hücreler: CD19, CD20, yüzey immünoglobulinler

B hücre Alt Grubu: CD5, CD21

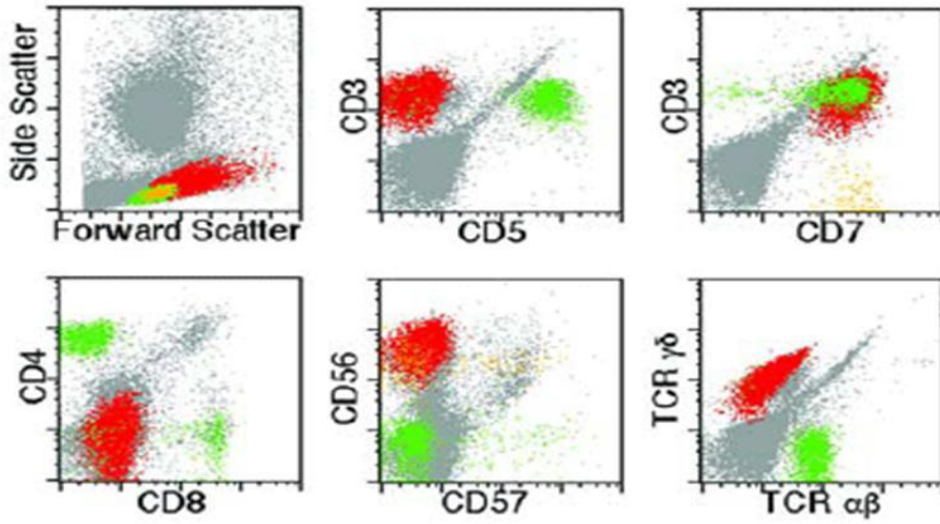
İşlevsel yüzey belirteçleri: CD27, CD40

Aktivasyon belirteçleri: CD23, CD25

III. NK (Doğal Öldürücü) Hücreler

Pan NK hücresi: CD16, CD56

NK Alt Grubu: CD2, CD8, CD57



Şekil 3. Akım sitometride T lenfosit alt gruplarının analizi ⁽⁵²⁾

2.5.2.5. İşaretleme (Gating)

Lenfosit popülasyonuna çekirdekli eritrositler, ölü hücreler ve dev trombositlerin karışması ile hücre kontaminasyonu gelişebilir. Saf lenfosit popülasyonu üzerinde analiz yapabilmek için CD45/CD14 (CD45=Pan Lökosit belirteci; CD14= Olgun Monosit belirteci) işaretleme ile kontrol uygulanması gereklidir. Kan sayımında saptanan lenfosit oranının en az % 90 oranında işaretleme alanı içinde olması beklenir. Eğer bu oran sağlanamıyorsa, örnek hazırlama ile ilgili sorunlar yaşanmış olabileceği düşünülerek yeniden örnek hazırlama yoluna gidilmelidir.⁵³

Retikülositoz, kanın aşırı egzersiz sonrasında alınması, gün içi değişiklikler, örnek taşıma ve saklama koşulları lenfositler üzerine etki yaptığından analiz kalitesini etkilemektedir. Kortikosteroidlerin kullanımı lenfosit marjinasyonunu artırır ve CD4 pozitifliği bu kişilerde daha düşük düzeyde izlenebilir, bu olgunun hastalığa bağlı bir değişim olmayabileceği değerlendirilme sırasında unutulmamalıdır.⁵⁴

2.5.2.6. Verilerin Analizi

Akım sitometresinden elde edilen verilerin klinik değeri olan veriler haline getirilmesi için ard arda uygulanması gereken işlemler vardır.⁴⁶

- 1- İncelenen hücre grubunun seçilmesi (kapı alma),
- 2- Bu hücrelerdeki incelenen parametrenin (fenotipik özellikler/canlılık/DNA miktarı) değerlendirilmesi ve raporlanması,
- 3- Verilerin klinik önemini özetleyen bir değerlendirmenin yapılması gerekir.

2.5.2.7. Çalışmanın Kalitesinin Değerlendirilmesi

Örnekteki normal hücrelere bağlanan antikorlar kontrol edilerek parametrenin doğru çalıştığı değerlendirilebilir. Örneğin Pan T antijenlerden (CD3, CD5, CD7, CD2), benzer oranlarda bulunmalıdır, CD33 parlak hücreler ile CD14 parlak hücre oranları monositleri göstermekte olup, oranları benzer olmalıdır.⁴⁶

Bulunan değerler toplanarak beklenen toplama ulaşıp ulaşılmadığı kontrol edilebilir. Örneğin CD3(+) ve CD4(+) hücrelerle CD3(+) ve CD8(+) hücrelerin toplamı CD3(+) hücrelere yakın/eş olmalıdır ya da incelenen lenfositler için bulunan T, B, NK hücre oranları toplandığında % 100 değerine ulaşılmalıdır, ulaşılmıyorsa katkısı olan bir

başka hücre grubunun (örneğin blastlar) veya hücre seçiminde kullanılan parametrelerdeki bir sapmanın kontrol edilmesi gerekir.⁵⁵

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1. Hastalar ve Çalışma Planı

Prospektif olarak planlanan bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi tarafından Ocak 2010 – Mart 2014 tarihleri arasında renal transplantasyon sonrası takibi yapılan 56 hasta alındı. Hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu'na onaylanan (proje no: TF2013LTP19) aydınlatılmış imzalı onam formu alındı. Bu hastalardan yatış döneminde enfeksiyon/rejeksiyon ön tanılarıyla tam kan sayımı tüpüne 3 cc kan örneği alındı. Kontrol grubu olarak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji polikliniğine başvuran, renal transplantasyon sonrası kontrole gelmiş olan rejeksiyon/enfeksiyon şüphesi olmayan 15 hasta çalışmaya alındı.

Kliniğimize başvuran hastalarda, ateş, transplante böbrekte hassasiyet, ödem, idrar miktarında azalma, ağırlık artışı, beyaz küre yüksekliği, serum kreatininde 0.3 mg/ dl/gün veya daha fazla artış, proteinüri mevcuttu. 2 adet hastaya renal biyopsi yapıp rejeksiyon tanısı konuldu. Diğer rejeksiyon grubundaki hastaların biyopsiyi kabul etmemesi üzerine rejeksiyon tedavisi verildi. İmmün baskılayıcı tedavi ile böbrek fonksiyon testleri düzeldi.

Enfeksiyon/rejeksiyon gruplarının ayrımında klinik bulgular, idrar ve kan kültürleri esas alındı. Enfeksiyon grubundaki hastaların 4 adedinde idrar kültürü, 4 adedinde ise kan kültürü pozitifliği mevcuttu ve kültüre uygun antibiyoterapi verildi. İdrar kültüründe üremesi olan hastaların 3 tanesinde ESBL (+) Staf. Aureus, 1 tanesinde Strep.agalactia üremesi oldu. Kan kültüründe üremesi olan hastaların 2 tanesinde ESBL (+) Klebsiella pnömonia, 1 tanesinde Acinetobacter baumannii, 1 tanesinde de Staf. Hominis üremesi oldu. Kültüründe üreme olmayan 4 adet hastanın ise tam idrar tahliline göre ampirik antibiyoterapi verildi. Antibiyotik tedavisi ile böbrek fonksiyon testleri düzeldi. Kültürlerinde üreme olmayan ve idrar tahlili normal olan hastaların 3 tanesinde akciğer enfeksiyonu, 2 tanesinde spondilodiskit mevcuttu.

Kadavra grubunda ise ,kadavradan nakil yapıp ATG (antitimosit globulin) 'yi immünsüpresif olarak kullandığımız hastalar alındı.

Tüm hastalara günlük fizik muayene, ateş-nabız,tansiyon takibi, idrar miktarı, tam kan sayımı ve kan biyokimyası takipleri yapıldı.Hastaların hastaneye yatışlarında tedavi

öncesi tam kan sayımı ile birlikte CD3, CD4, CD8, CD45 düzeyleri ilk takip olarak alındı. Tedavi bitiminde tekrar bakılan T lenfosit işaretleyici düzeyleri ikinci takip olarak alındı ve bu parametreler karşılaştırıldı.

Hasta ve kontrol grubunda, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarında tam kan sayımı, SDM, CRP, PCT, BUN, kreatinin ve ilaç düzeyi (takrolimus) çalışıldı. İmmunohematoloji laboratuvarında CD3, CD4, CD8, CD45 akım sitometri yöntemi ile tetkik edildi.

3.2. Araç ve Gereçler

Çalışmamızda akım sitometri yöntemi ile T helper hücreleri için CD4, sitotoksik T hücreleri için CD8 ve toplam T hücreleri için CD3 monoklonal antikor düzeyleri incelendi. Çalışmada kullanılan monoklonal antikorlar Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmada kullanılan monoklonal antikorlar

Monoklonal antikor	Florokrom	Markası
anti-CD3	FITC	Becton Dickinson (BD)
anti-CD4	FITC	BD
anti-CD8	PE	BD
anti-CD45	APC	BD

3.3. Akım Sitometrik Analiz

Renal transplantasyon yapılmış olan olgularda rejeksiyon döneminde, enfeksiyon döneminde, ve kontrol grubunda T hücre düzeyleri üzerine incelemek amacıyla, özgün yüzey işaretleyicileri kullanılarak akım sitometrik analiz yapıldı. Bu amaçla; FITC ile konjuge edilmiş anti-CD3, anti-CD4, APC ile konjuge edilmiş anti-CD45 ile PE ile konjuge edilmiş anti-CD8 (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA) monoklonal antikorları ve FACSCalibur (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA) akım sitometri cihazı kullanıldı.

3.3.1. Yöntem

Akım sitometri uygulaması için kullanılan yöntem aşağıda basamaklar halinde sıralanmıştır.

I. 4 adet 12x75 mm'lik özel test tüpü alındı, hastanın ve ilgili monoklonal antikorun adı yazılarak etiketlendi.

II. Her tüpe uygun antikordan 10-20 µL pipetlendi ve üzerine hastaya ait tam kandan 100 µL ilave edildi.

III. Bu karışımı içeren tüp hafifçe vortekslendi ve 20 dakika, karanlıkta ve oda sıcaklığında (20-25°C) inkübe edildi.

IV. İnkübasyon süresinin sonunda, ortamdaki eritrositleri parçalamak amacıyla tüplere 2 mL FACS Lysing solüsyonu (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA) eklendi.

V. Hafifçe vortekslendi, yeniden 10 dakika, karanlıkta ve oda sıcaklığında inkübe edildi.

VI. Bu sürenin bitiminde, tüpler 1200 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Oluşan süpernatant dikkatlice uzaklaştırıldı.

VII. Tüplere 2 mL yıkama solüsyonu (% 0,1 sodyum azid içeren fosfat tamponu) eklenerek 1200 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.

VIII. Yıkama sonrası oluşan süpernatant uzaklaştırıldı. Her tüpe 0,5 mL % 1'lik paraformaldehit solüsyonu ilave edilerek hücreler tespit edildi ve en geç 1 saat içerisinde FACSCalibur akım sitometrisinde analiz edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, veriler parametrik dağılmadığından karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. CD3, CD4, CD8 ve WBC içindeki lenfosit oranlarının birinci ve ikinci takip sonuçları Wilcoxon testi ile değerlendirildi. CD3, CD4, CD8 ve WBC içindeki lenfosit oranlarının gruplara göre dağılım grafiklerinde Box-Plot kullanıldı. Bu grafiği orta bölmesi medyan değerlerini temsil etmektedir. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmanın amacı, Adana Çukurova Üniversitesi Organ Nakli Merkezi tarafından Mart 2012 – Mart 2014 yılları arasında renal transplantasyon sonrası takip edilen hastaların T lenfosit işaretleyicisi olan CD3, CD4 ve CD8 işaretleyicilerinin düzeyine bakılması ve gruplara göre değişim oranlarının ve anlamlı fark saptanıp saptanmadığını ortaya koymaktır.

Çalışmaya dahil edilen 56 hastanın yaş ortalaması 34.8 ± 13.4 ve değişim aralığı en küçük 7 en yüksek 70 dir. Çalışmaya katılan hastalar dört grup olarak değerlendirilmiştir, enfeksiyon kolu (n=17), rejeksiyon kolu (n=14), kontrol grubu (n=15) ve kadavra grubu (n=10). Enfeksiyon kolundaki hastaların yaş ortalaması 34.8 ± 18.7 , rejeksiyon kolundaki hastaların yaş ortalaması ise 36.6 ± 11.0 , kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması 32.2 ± 7.9 ve kadavra grubundaki hastaların yaş ortalaması ise 37.6 ± 14.2 idi (p=0.898). Yaş açısından gruplar benzerdi.

Tüm hastaların %58.8 (33) i erkek, % 41.2 (23) si kadındı. Grupların cinsiyet dağılımında; enfeksiyon kolundaki hastaların % 52.9'u, rejeksiyon kolundaki hastaların %50.0'ı ve kadavra grubundaki hastaların % 80.0'ı erkek cinsiyetteydi. Kontrol grubunda ise erkek hastaların oranı % 66.7 olarak bulundu. Gruplar arasında cinsiyet açısından farklılık izlenmedi. (p=0.573)

Tablo 3: Gruplara göre cinsiyet ve yaş dağılımı

	Gruplar				P değeri
	Enfeksiyon	Rejeksiyon	Kontrol	Kadavra	
Yaş [Med (Min-Max)]	30,0 (7-70)	33,5 (24-58)	31,0 (20-50)	29,0 (27-58)	0,898
Cinsiyet [n (%)]					0,573
Erkek	9 (52,9)	7 (50,0)	10 (66,7)	8 (80,0)	
Kadın	8 (47,1)	7 (50,0)	5 (33,3)	2 (20,0)	

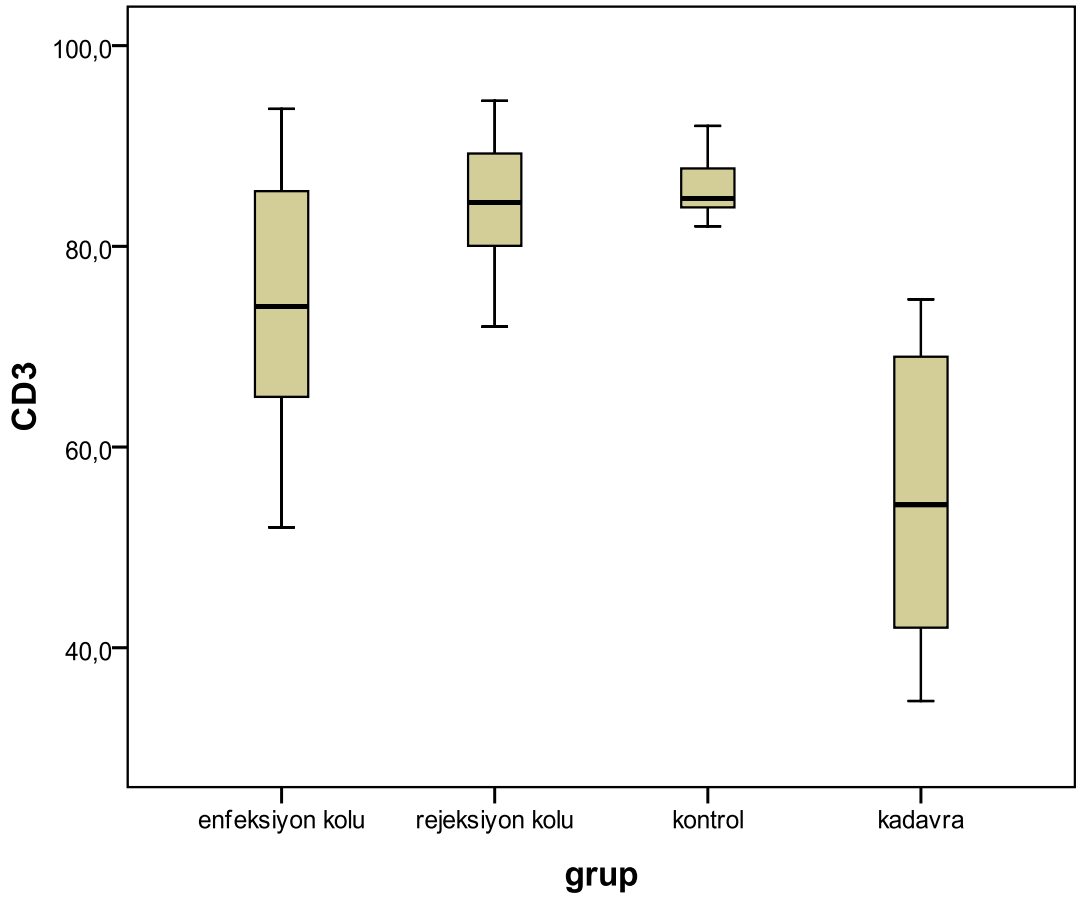
Gruplar arasında WBC içindeki lenfosit oranlarının gruplara göre dağılımları ve T lenfosit işaretleyicisi olan CD3, CD4, CD8 belirteçleri incelendi.

Tablo 4: T lenfosit işaretleyicilerinin gruplara göre dağılımları ve karşılaştırmaları

Grup		CD3	CD4	CD8	WBC İçinde Lenfosit Oranı
Enfeksiyon Kolu (n=17)	Ort±SS	74,7±13,3	41,0±9,9	34,7±10,3	16,3±7,2
	Med (Min-Max)	74,0(52-93,7)	43,5(21,5-53,3)	35,1(19-59)	15,8(5,6-37,0)
Rejeksiyon Kolu (n=14)	Ort±SS	80,3±11,7	42,2±13,4	39,9±14,6	14,3±7,8
	Med (Min-Max)	83,4(54-94,5)	40,6(24-68,1)	38,8(20,0-63,2)	14,5(1,8-28,0)
Kontrol (n=15)	Ort±SS	83,1±6,5	42,0±7,7	44,5±9,3	19,9±4,4
	Med (Min-Max)	84,0(70-92)	39,4(32,6-58,5)	45,7(32,0-58,3)	20,6(13,9-27,8)
Kadavra (n=10)	Ort±SS	54,9±17,1	27,5±7,7	37,6±8,0	1,7±0,4
	Med (Min-Max)	54,2(34,7-74,7)	29,0(20-38,5)	38,7(27,7-48,0)	1,7(1,0-2,1)
P enf.& rejeksiyon		0,257	0,886	0,448	0,637
P enf. & kontrol		0,078	0,740	0,017	0,054
P enf. & kadavra		0,040	0,011	0,548	0,0001
P rejeksiyon & kontrol		0,652	0,880	0,425	0,041
P rejeksiyon & kadavra		0,007	0,019	0,964	0,001
P kontrol & kadavra		0,001	0,004	0,197	0,0001

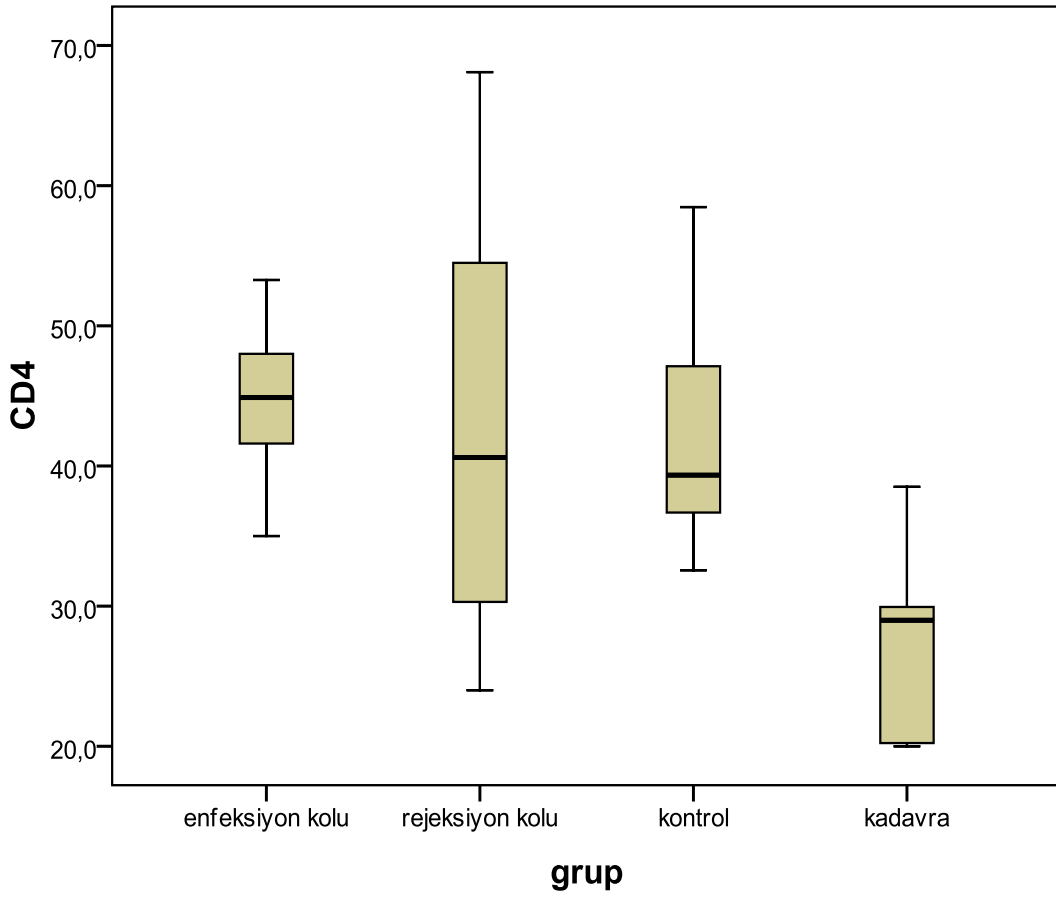
p:Mann Whitney U testi

CD3 hücre değerlerini gruplara göre incelediğimizde Enfeksiyon kolundaki hastaların CD3 ortanca değeri 74.0 (52.0-93.7), rejeksiyon kolundaki hastaların CD3 ortanca değeri 83.4 (54.0-94.5), kontrol grubundaki hastaların CD3 ortanca değeri 84.0 (70.0-92.0) ve kadavra grubundaki hastaların CD3 ortanca değeri ise 54.2 (34.7-74.7) idi. Gruplar CD3 açısından değerlendirildiğinde enfeksiyon, rejeksiyon ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistik olarak bir farklılığa rastlanmamıştır; ancak kadavra grubunun CD3 ortanca değeri istatistik anlamlı olarak diğer gruplara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. (Tablo 4, Şekil 4)



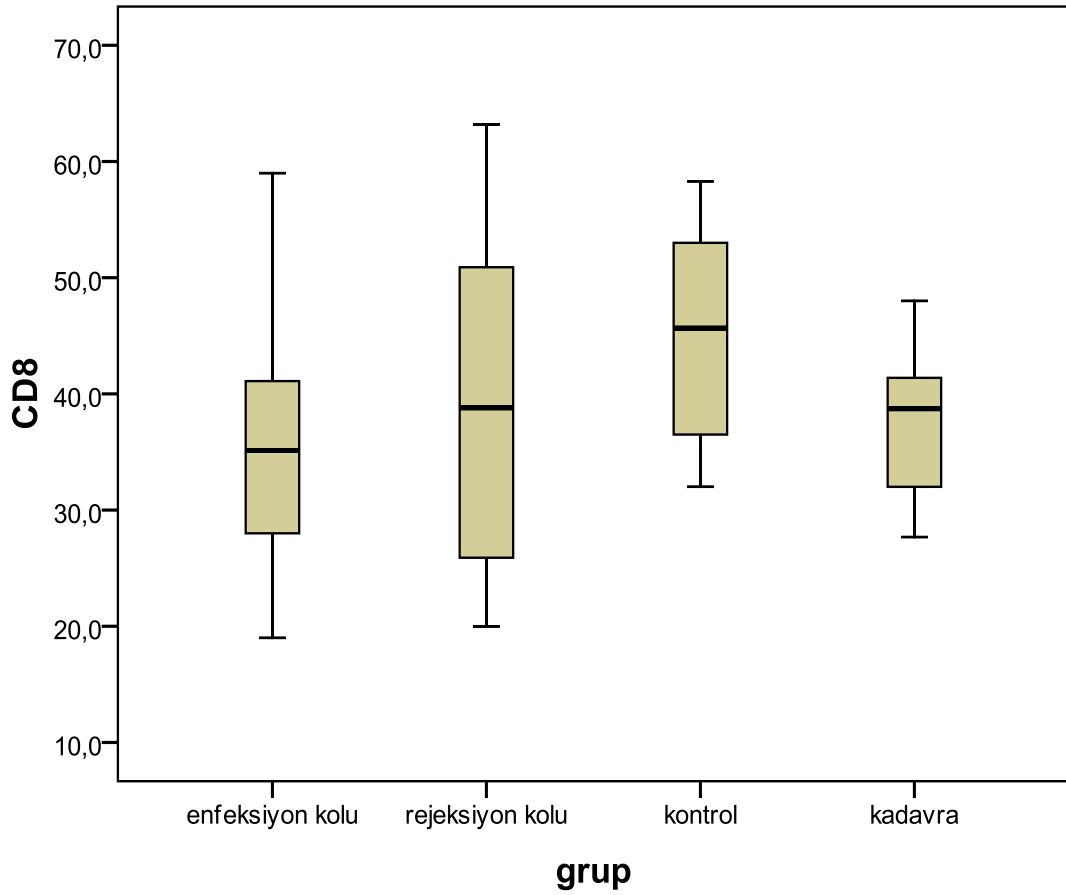
Şekil 4: CD3 değişkeninin gruplara göre dağılımı

CD4 hücre değerlerini gruplara göre incelediğimizde Enfeksiyon kolundaki hastaların CD4 ortalama değeri 43.5 (21.5-53.3), rejeksiyon kolundaki hastaların CD4 ortalama değeri 40.6 (24.0-68.1), kontrol grubundaki hastaların CD4 ortalama değeri 39.4 (32.6-58.5) ve kadavra grubundaki hastaların CD4 ortalama değeri ise 29.0(20.0-38.5) idi. Gruplar CD4 açısından değerlendirildiğinde enfeksiyon, rejeksiyon ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistik olarak bir farklılığa rastlanmamıştır; ancak kadavra grubunun CD4 ortalama değeri istatistik anlamlı olarak diğer gruplara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. (Tablo 4, Şekil 5)



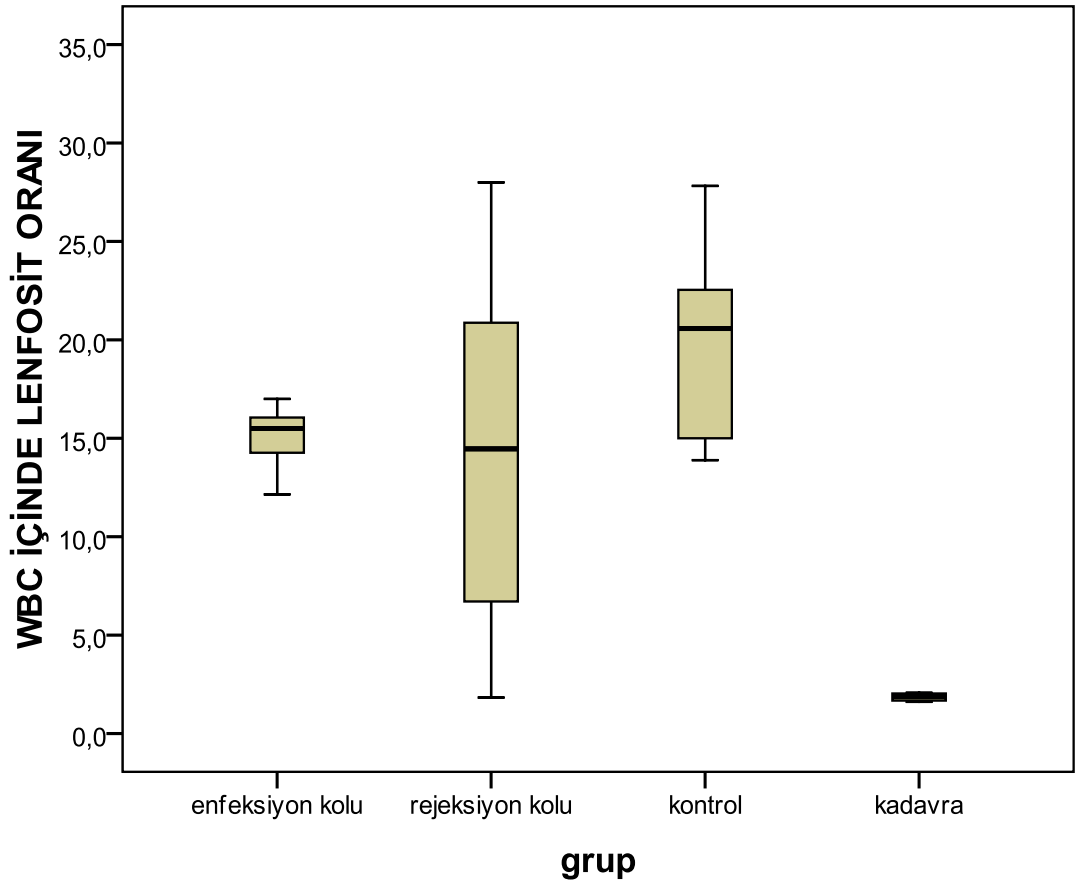
Şekil 5 : CD4 değişkeninin gruplara göre dağılımı

CD8 hücre değerlerini gruplara göre incelediğimizde Enfeksiyon kolundaki hastaların CD8 ortanca değeri 35.1 (19.0-59.0), rejeksiyon kolundaki hastaların CD8 ortanca değeri 38.8 (20.0-63.2), kontrol grubundaki hastaların CD8 ortanca değeri 45.7 (32.0-58.3) ve kadavra grubundaki hastaların CD8 ortanca değeri ise 38.7 (27.7-48.0) idi. Gruplar CD8 açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak tek farklılığın enfeksiyon grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunun CD8 ortanca değeri istatistik anlamlı olarak enfeksiyon grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. (Tablo 4, Şekil 6)



Şekil 6 : CD8 değişkeninin gruplara göre dağılımı

Hastaların WBC içindeki lenfosit oranını gruplara göre incelediğimizde enfeksiyon kolundaki hastaların WBC içindeki lenfosit oranı ortalama değeri 15.8 (5.6-37.0), rejeksiyon kolundaki hastaların WBC içindeki lenfosit oranı ortalama değeri 14.5 (1.8-28.0), kontrol grubundaki hastaların WBC içindeki lenfosit oranı ortalama değeri 20.6 (13.9-27.8) ve kadavra grubundaki hastaların WBC içindeki lenfosit oranı ortalama değeri ise 1.7 (1.0-2.1) idi. Gruplar WBC içindeki lenfosit oranı açısından değerlendirildiğinde enfeksiyon grubu ile rejeksiyon grubu ve kontrol grubu arasında istatistik olarak bir farklılığa rastlanmamıştır; kontrol grubunun WBC içindeki lenfosit oranı rejeksiyon grubuna göre istatistik anlamlı olarak daha yüksektir; kadavra grubunun WBC içindeki lenfosit oranı ortalama değeri istatistik anlamlı olarak diğer gruplara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. (Tablo 4, Şekil 7)



Şekil 7 : WBC içindeki lenfosit oranının gruplara göre dağılımı

Çalışmadaki enfeksiyon kolu ve rejeksiyon kolundaki hastalar detaylıca incelendi. Komorbid durumları, perioperatif dönemdeki klinik özellikler, uygulanan tedaviler ve labaratuvar sonuçları kaydedildi. İki grubun genel demografik ve klinik bilgi dağılımları tablo 5’de özetlenmiştir. Grupların demografik açıdan benzer oldukları tabloda gösterilmiştir.

Tablo 5: Enfeksiyon ve Rejeksiyon grubundaki hastaların demografik özellikleri

	Enfeksiyon grubu		Rejeksiyon grubu		P
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Erkek	9	52,9	7	50,0	0,579
Kadın	8	47,1	7	50,0	
HT	10	58,8	9	64,3	1,000
DM	2	11,8	1	7,1	1,000
İnme	0	0,0	0	0,0	-
MI	0	0,0	0	0,0	-
Sigara İçme	0	0,0	2	14,3	0,196
HBS AG	0	0,0	0	0,0	-
ANTI HBS	17	100,0	15	100,0	-
ANTI HCV	0	0,0	0	0,0	-
CMV PCR	0	0,0	0	0,0	-
EBV	0	0,0	0	0,0	-
TBC Öyküsü	0	0,0	0	0,0	-
Hemodiyaliz/Periton Diyalizi(H/P)					
Yok	5	29,5	1	7,1	0,202
Hemodiyaliz	9	52,9	12	14,3	
Periton	3	17,6	1	7,1	
Oligüri	1	5,9	3	21,4	0,304
Yara Yeri Enf	1	5,9	1	7,1	1,000
Akciğer Enf	0	0,0	0	0,0	-
Üriner Enf	0	0,0	0	0,0	-
Lenfösel	3	17,6	3	21,4	1,000
Diyaliz İhtiyacı	0	0,0	3	21,4	0,081
ATG	3	17,6	3	21,4	1,000
Simulect/Basiliximab	1	5,9	1	7,1	1,000
MPA	11	64,7	6	42,9	0,289
Tacrolimus	14	82,4	12	85,7	1,000
Antibiyotik Kullanımı	16	94,1	11	78,6	0,304
Azotipirin	4	23,5	4	28,6	1,000
Siklosporin	2	11,8	2	14,3	0,699
Transfüzyon	1	5,9	0	0,0	0,548

Çalışmadaki enfeksiyon grubu ve rejeksiyon grubundaki hastalar HLA uyumu boy, ağırlık ve laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildi. HLA uyumlarına bakıldığında, tüm gruplarda en sık 3/6 doku uyumu mevcuttu. PRA sınıf 1 ve sınıf 2 açısından gruplar arasında farklılık yoktu.

Grupların birinci takip esnasında ölçülen trombosit, BUN ve kreatinin değerlerinin gruplara göre istatistik olarak farklı olduğu saptanmıştır.

Enfeksiyon grubunun trombosit ortanca değeri 316000 (215000-600000) iken, rejeksiyon grubunun trombosit ortanca değeri 213500 (110000-400000)'dür. Enfeksiyon grubunun birinci takip trombosit değeri rejeksiyon grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p=0.006).

Enfeksiyon grubunun BUN ortanca değeri 13.0 (2.3-51.0) iken, rejeksiyon grubunun BUN ortanca değeri 37.5 (15-116)' dur ($p=0.0001$). Enfeksiyon grubunun birinci takip BUN değeri rejeksiyon grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür. Enfeksiyon grubunun kreatinin ortanca değeri 1.0 (0.5-3.1) iken, rejeksiyon grubunun kreatinin ortanca değeri 2.2 (0.9-14.0) dir. Enfeksiyon grubunun birinci takip kreatinin değeri rejeksiyon grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0.004$), (Tablo 6).

Tablo 6: Enfeksiyon ve Rejeksiyon kolundaki hastaların laboratuvar parametrelerinin dağılımı

		Enfeksiyon Kolu			Rejeksiyon Kolu		
	n	Ort±SS	Med (Min-Max)	N	Ort±SS	Med (Min-Max)	p
Boy (cm)	16,0	160,9±15,4	161,0 (130-184)	14,0	162,9±8,,9	165,0 (150-176)	0,728
Ağırlık (kg)	16,0	63,3±19,9	69,0 (24-93)	14,0	63,8±15,4	64,5 (27-88)	0,822
Tx Öncesi Diyaliz Süresi (yıl)	12,0	2,9±3,1	1,8 (0,1-10,0)	12,0	3,6±3,7	2,3 0,1-11,0)	0,755
HCT	13,0	32,7±3,3	33,0 (27-37,4)	14,0	34,5±8,1	32,0 (24-46)	0,830
HB	9,0	10,6±1,3	11,0 (9-12,6)	10,0	11,5±2,2	11,0(8-15)	0,497
PLT	12,0	324083,3±102427,3	316000 (215000-600000)	14,0	225071,4±80485,5	213500 (110000-400000)	0,006
WBC	16,0	11737,5±6448,1	10500 (6400-30000)	14,0	9175,0±4303,7	8000 (2500-21000)	0,224
AST	8,0	27,5±17,0	18,0 (13-50)	10,0	15,5±5,6	14,0 (7-26)	0,122
ALT	8,0	50,9±45,3	32,0 14-139)	10,0	20,6±10,1	19,0 (9-40)	0,203
BUN	15,0	17,8±12,2	13,0 (2,3-51,0)	14,0	46,1±26,7	37,5 (15-116)	0,0001
CRE	15,0	1,3±0,8	1,0 (0,5-3,1)	14,0	3,4±3,4	2,2 (0,9-14)	0,004
CRP	13,0	2,2±4,3	1,0 (0,0-16,0)	13,0	5,8±10,4	2,0 (0,0-38,0)	0,418
Prokalsitonin	13,0	0,3±0,3	0,2 (0,0-1,1)	12,0	14,1±29,7	0,5 (0,1-10)	0,060
Sedimantasyon	12,0	31,3±20,1	22,5 (10-78)	12,0	23,5±8,8	25,5 (10-36)	0,734

p:Mann Whitney U testi

Çalışmada takip edilen hastaların T lenfosit işaretleyicilerinin birinci ve ikinci takip sonuçları gruplara göre değerlendirildi. İkinci takip değerlerinde; enfeksiyon grubunda 17 hastanın 8'inde, rejeksiyon grubunda 14 hastanın 10'unda ölçüm yapabilme imkanı oldu. WBC içindeki lenfosit oranları için ise, ikinci takip değerlerinde; enfeksiyon grubunda 17 hastanın 5'inde, rejeksiyon grubunda ise 14 hastanın 6'sında ölçüm yapabilme imkanı oldu.

Gruplar zamana göre tek tek incelendiğinde; CD3, CD4 ve CD8 hücrelerinin, WBC içindeki lenfosit oranlarının birinci ve ikinci takipler arasındaki değişimi anlamlı fark oluşturmadı (Tablo 7 - 8 - 9 - 10; Şekil 8 - 9 - 10 - 11).

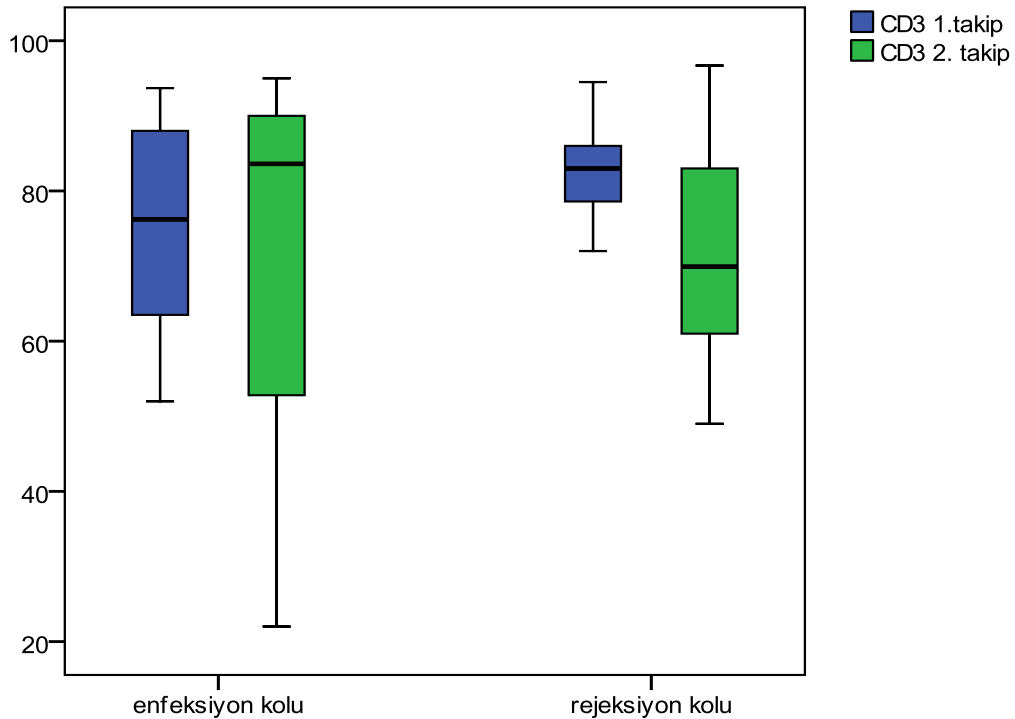
Enfeksiyon grubu, rejeksiyon grubu ile karşılaştırıldığında ise, gerek birinci ve gerekse ikinci takipte CD3, CD4, CD8 hücrelerinin ve WBC içindeki lenfosit oranlarının istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü (Tablo 7 - 8 - 9 - 10; Şekil 8 - 9 - 10 - 11).

Tablo 7: CD3+ hücre düzeylerinin gruplara ve zamana göre karşılaştırması

Grup		n	CD3 1. takip	n	CD3 2. takip	p*enf/enf
Enfeksiyon Kolu	Ort±SS	17	74,7±13,3	8	71,2±27,7	0,674
	Med (Min-Max)		74,0(52-93,7)		73,6 (22-95)	
Rejeksiyon Kolu	Ort±SS	14	80,3±11,7	10	72,6±15,5	0,203
	Med (Min-Max)		83,4(54-94,5)		69,9 (49-96,7)	
	P enf/rej		0,257		0,696	

p:Mann Whitney U testi (gruplar arası karşılaştırma)

p*: Wilcoxon testi (aynı grupta başlangıç ve takip değerlerinin karşılaştırılması)



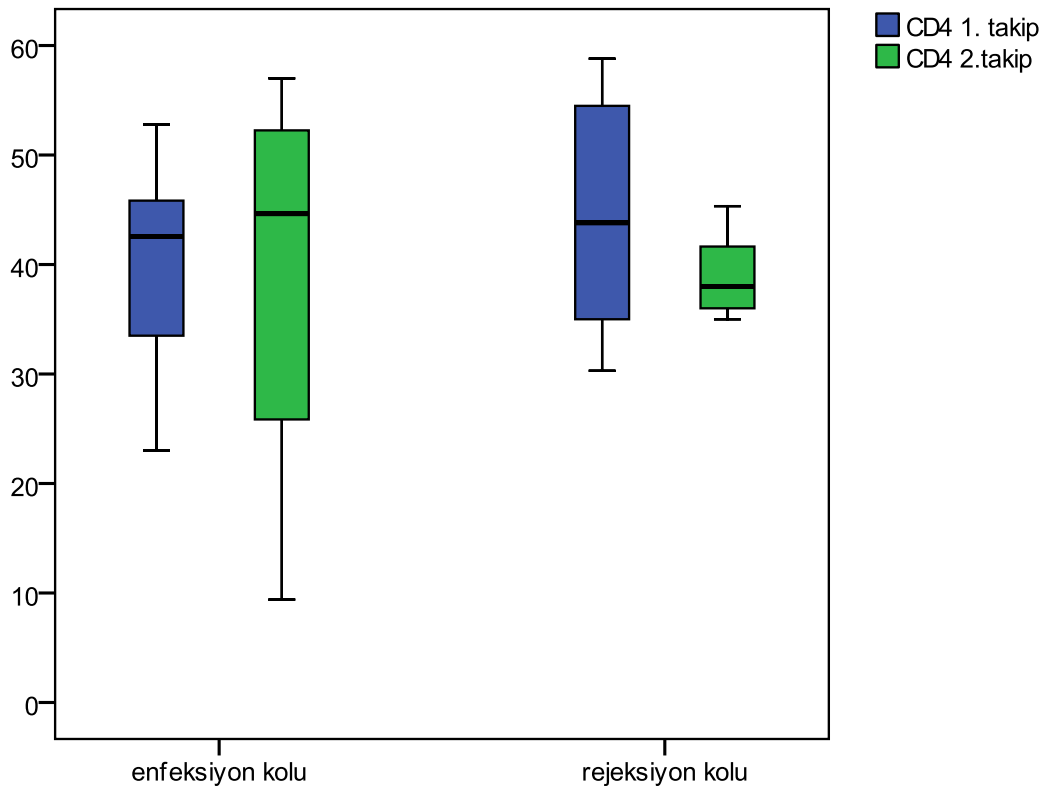
Şekil 8: Birinci ve ikinci takip değerlerine göre CD3 değişkeninin gruplara göre dağılımı

Tablo 8: CD4+ hücre düzeylerinin gruplara ve zamana göre karşılaştırması

Grup		n	CD4 1. takip	n	CD4 2. takip	p*
Enfeksiyon Kolu	Ort±SS	17	41,0±9,9	8	39,0±18,7	0,889
	Med (Min-Max)		43,5(21,5-53,3)		44,6(9,4-57,0)	
Rejeksiyon Kolu	Ort±SS	14	42,2±13,4	10	39,7±8,4	0,260
	Med (Min-Max)		40,6(24-68,1)		38,0 (26,6-58,8)	
p			0,886		0,408	

p: Mann Whitney U testi (gruplar arası karşılaştırma)

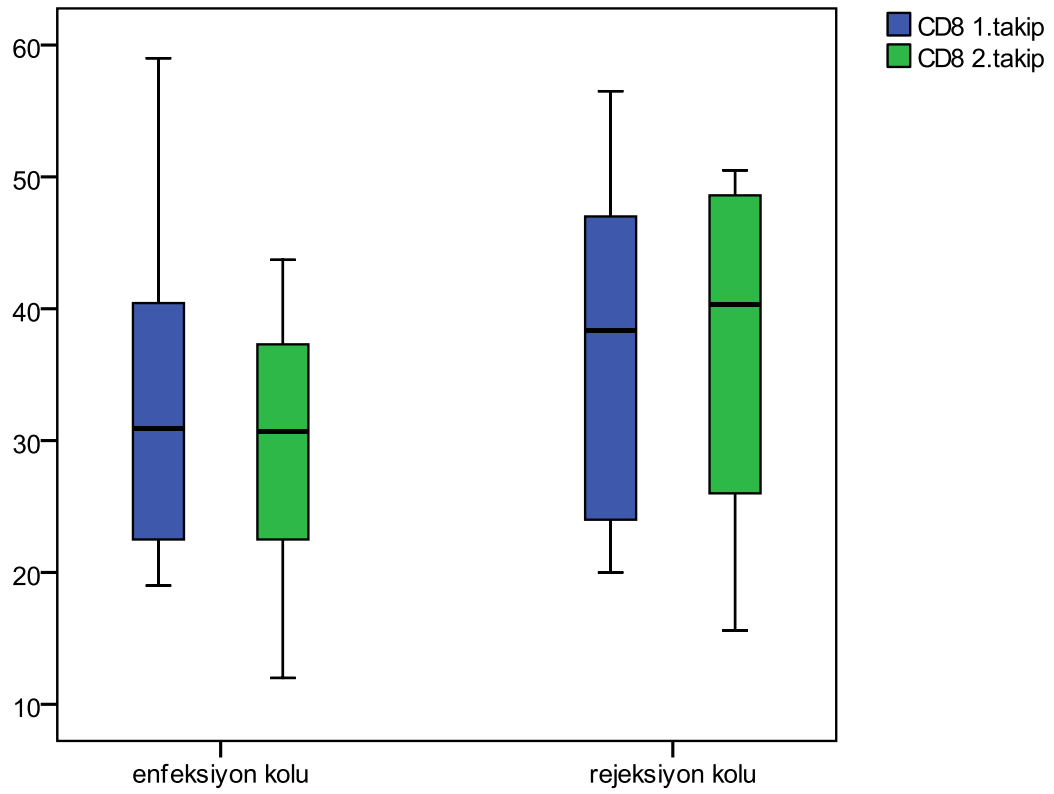
p*: Wilcoxon testi (aynı grupta başlangıç ve takip değerlerinin karşılaştırılması)

**Şekil 9: Birinci ve ikinci takip değerlerine göre CD4 değişkeninin gruplara göre dağılımı****Tablo 9: CD8+ hücre düzeylerinin gruplara ve zamana göre karşılaştırması**

Grup		n	CD8 1. takip	n	CD8 2. takip	p*
Enfeksiyon Kolu	Ort±SS	17	34,7±10,3	8	29,6±10,3	0,161
	Med (Min-Max)		35,1(19-59)		30,7 (12-43,7)	
Rejeksiyon Kolu	Ort±SS	14	39,9±14,6	10	35,8±12,8	0,386
	Med (Min-Max)		38,8(20,0-63,2)		40,3 (15,6-50,5)	
p			0,448		0,274	

p: Mann Whitney U testi (gruplar arası karşılaştırma)

p*: Wilcoxon testi (aynı grupta başlangıç ve takip değerlerinin karşılaştırılması)



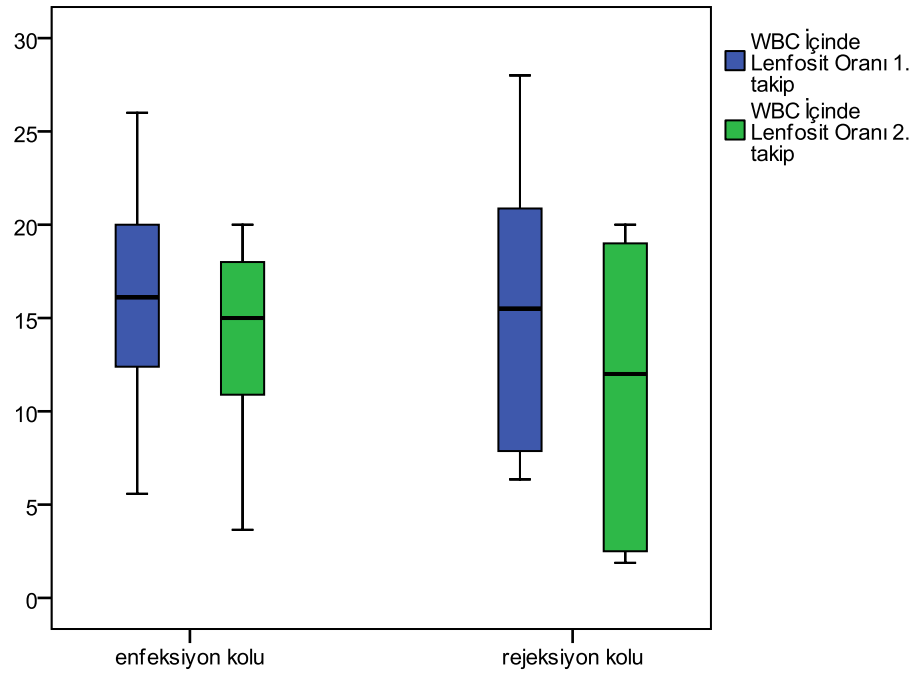
Şekil 10: Birinci ve ikinci takip değerlerine göre CD8 değişkeninin gruplara göre dağılımı

Tablo 10: WBC içindeki lenfosit oranlarının gruplara ve zamana göre karşılaştırması

Grup		n	WBC İçinde Lenfosit Oranı 1.takip	n	WBC İçinde Lenfosit Oranı 2.takip	p*
Enfeksiyon Kolu	Ort±SS	17	16,3±7,2	5	13,5±6,5	0,051
	Med (Min-Max)		15,8(5,6-37,0)		15,0 (3,7-20,0)	
Rejeksiyon Kolu	Ort±SS	14	14,3±7,8	6	11,2±8,2	0,050
	Med (Min-Max)		14,5(1,8-28,0)		12,0 (1,9-20,0)	
p			0,637		0,662	

p: Mann Whitney U testi (gruplar arası karşılaştırma)

p*: Wilcoxon testi (aynı grupta başlangıç ve takip değerlerinin karşılaştırılması)



Şekil 11: Birinci ve ikinci takip değerlerine göre WBC içindeki lenfosit oranlarının gruplara göre dağılımı

Çalışmada takip edilen hastaların T lenfosit işaretleyici sonuçlarından yola çıkarak CD4/CD8 oranı hesaplanmıştır. Enfeksiyon kolundaki hastaların CD4/CD8 oranı ortalama değeri 1.2 (0.4-2.3), rejeksiyon kolundaki hastaların CD4/CD8 oranı ortalama değeri 1.1 (0.4-2.8), kontrol grubundaki hastaların CD4/CD8 oranı ortalama değeri 0.8 (0.6-1.8) ve kadavra grubundaki hastaların CD4/CD8 oranı ortalama değeri ise 0.6 (0.5-1.1) idi. Gruplar arasında CD4/CD8 oranı açısından istatistik olarak fark yoktur ($p=0.151$)

Enfeksiyon ve rejeksiyon gruplarının ikinci takip laboratuvar kan ölçümü sonuçları tablo 11’de özetlenmiştir. İkinci ölçümde gruplara göre karşılaştırma sonucunda sadece BUN değerlerinin istatistik olarak farklı olduğu saptanmıştır. Enfeksiyon grubunun BUN ortalama değeri 16 (9-61) iken, rejeksiyon grubunun BUN ortalama değeri 37 (21-149) dir. Enfeksiyon grubunun birinci takip BUN değeri rejeksiyon grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0.006$).

Tablo 11’de yer alan ikinci takip ölçümleri birinci takip ölçümleri ile karşılaştırılmış, zaman içerisindeki (tedavi sonrası) değişim incelenmiştir. Ancak istatistik olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

Tablo 11: Enfeksiyon ve Rejeksiyon grubundaki hastaların laboratuvar parametrelerinin dağılımı

	Enfeksiyon Kolu			Rejeksiyon Kolu			p
	n	Ort±SS	Med (Min-Max)	N	Ort±SS	Med (Min-Max)	
Serum Takrolimus düzeyi	16,0	6,7±3,9	7,2 (1,7-12,0)	12,0	8,0±5,7	7,4 (0,3-21)	0,945
WBC takip	9,0	12966,7±5755,6	12700 (4900-26000)	9,0	10833,3±5972,0	7600 (5500-21000)	0,297
BUN	9,0	22,3±16,3	16,0 (9-61)	9,0	64,4±48,8	37,0(21-149)	0,006
CRE	9,0	1,1±0,7	0,9 (0,5-2,6)	9,0	4,2±4,7	2,1(1,4-16,2)	0,050
CRP	9,0	2,6±5,5	0,5 (0,1-16,9)	9,0	10,1±12,6	4,0 (0,3-36,6)	0,281
Prokalsitonin	7,0	0,4±0,4	0,2 (0,0-1,1)	8,0	1,9±3,0	0,6 (0,0-8,6)	0,963
İlaç Düzeyi	9,0	23,8±59,5	6,7(0,7-244)	8,0	81,5±214,3	6,5 (0,4-611,8)	0,818
SDM	6,0	27,2±22,7	20,0 (13-73)	6,0	27,2±13,5	25,0 (10-44)	0,728

p:Mann Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Renal transplantasyon, günümüzde son dönem böbrek yetmezliği hastalarının tedavisinde, yalnızca yaşam süresini uzatmasıyla değil, aynı zamanda yaşam kalitesini artırması, diyaliz tedavileriyle ilişkili morbiditeyi ortadan kaldırması ve uzun vadede daha düşük maliyette olması ile de başlıca tedavi seçeneğidir.^{11,30} Yeni ve güçlü immüsupresif ilaçların kullanıma girmesi, cerrahi uygulamadaki gelişmeler ve yıllar içinde greft ve hasta sağkalımında başarı oranlarının artması bu tedavi seçeneğini daha yaygın kullanılabilir hale getirmiştir.

Renal transplantasyon, diğer tedavi modaliteleriyle kıyaslandığında üstün olsa da, kendine has sorunlar taşıdığı ve kullanılan immüsupresif tedavilerin yan etkilerinin olduğu gerçekleri göz ardı edilmemelidir. Böbrek nakli yaygınlaştıkça, nakil sonrası yaşanan sorunların da artması, transplant alıcılarının, “özel bir hasta grubu” olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Bu özel hasta grubunun transplantasyon sonrası karşılaşılabileceği problemleri asgariye indirmek, transplantasyon tedavisinin başlıca hedeflerinden olmalıdır ki, bunu sağlamanın başlıca yolları olarak, transplant yapılacak hastaların seçimi, hazırlığı, transplant sonrası takipleri ve rejeksiyon/enfeksiyon gibi durumların erken tanı ve müdahalesi sayılabilir. Renal transplant hastalarının uzun dönem sonuçlarını iyileştirmek adına yapılması gereken en önemli uygulama ise, immüsupressif tedavide yeterli immüsupresyon ile ilaç toksisitesi arasındaki dengeyi sağlamaktır. İmmüsupressif tedavinin monitorizasyonu ile tedavi edici ve toksik dozajlar belirlenebilir ve gerekli hedeflere ulaşılabilir.

Renal transplantasyon başarısını artırma çabaları, 50 yılı aşkın zamandır çeşitli çalışmalarla sürmektedir. Renal transplantasyon yapılan hastaların ve greftin sağkalımı üzerine olan çalışmalar bunlar arasında önemli yer tutmaktadır.

Günümüzde, renal transplantasyon sonrası rejeksiyon tanısında henüz tam olarak kesin tanı koymamızı sağlayacak belirteçler bulunmamaktadır. Hala rejeksiyon tanısını koyabilmek için biyopsiye ihtiyaç duyulabilmektedir. Yine, renal transplantasyon sonrası enfeksiyon ile rejeksiyon ayırımı da önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Biz bu çalışmamızda renal transplantasyon yapılmış olan ve kliniğe enfeksiyon/rejeksiyon bulguları ile başvuran hastalarda rejeksiyon/enfeksiyon tanısında

ve ayırıcı tanısında T lenfosit işaretleyicilerinin rolü nedir, bu klinik durumlar arasında T lenfosit altgruplarında artma veya azalma mı oluyor, immünsupresyon dozu ile lenfosit altgruplarındaki değişim arasında nasıl bir değişim var? gibi sorulara cevap bulmayı amaçladık.

Segundo ve arkadaşları periferik kanda T regülatör hücre sayısı ile greft sağkalımı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Doksan renal transplantasyon yapılmış hastanın 5 yıllık takibinde yüksek T regülatör hücre seviyesi (%70 ve üzeri) ile greft sağ kalımının 6-12 ay daha uzun olduğunu gözlemlemişlerdir.⁵⁶ T regülatuar hücreler inflamatuvar durumu antagonize etmede bir rol oynayabilir ve böbrek transplantasyonu ile ilişkili iyi bir prognostik faktör olarak kabul edilebilir.

Peddi ve arkadaşları periferik kan CD3 T lenfosit sayımına dayanan aralıklı thymoglobulin tedavisinin, böbrek nakli alıcılarında güvenli ve düşük rejeksiyon oranı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Son evre böbrek hastalığı olan hastalarda, sağlıklı popülasyona göre daha düşük periferik T ve B hücre sayıları mevcuttur. Ultra - düşük doz Thymoglobulin; doza bağımlı bir şekilde periferik lenfositleri azaltmaktadır. Bu doza bağımlı yaklaşım renal transplantasyon alıcılarında optimum tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.⁵⁷ Bizim çalışmamızda ATG ile indüksiyon tedavisi uygulanan grupta CD3 T lenfosit ortanca değeri istatistik anlamlı olarak diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur. ATG ile indüksiyon tedavisinin temel amacı, organ naklinden sonra ilk hafta içinde akut rejeksiyon riskini azaltmaktır. Gerçekten de, indüksiyon tedavisi daha düşük bir akut rejeksiyon oranı sağlarken, diğer yandan enfeksiyonlar ve maligniteler için daha yüksek bir risk oluşturmaktadır.⁵⁹⁻⁶¹ Bu komplikasyonlar aşırı immünsüpresyona bağlı olarak periferik T hücrelerinin tükenmesi ve düşük transplantasyon öncesi düşük timus fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir.^{62,63}

S. Gurkan ve arkadaşları; T hücre alt gruplarının ATG tedavisinin ardından yetişkinlerde ve çocuklarda iyileşme kinetiğini incelemişlerdir. Yetişkinlerde, ATG ile tedavi sonrası periferik CD4+ T hücresi sayımı % 85 oranında azalırken, sayının toparlanması yaklaşık 2 hafta sonra başlamıştır. 2 ay sonra ise, bazal seviyenin % 35' ine kadar artış görülmüştür. Diğer yandan CD8+ T hücrelerine bakıldığında, ATG uygulanması sadece % 22'lik bir azalma sağlamıştır. T lenfosit sayılarının tamamen düzelmesi 6 aya kadar uzamaktadır. ATG verilmeyen hastalarda periferik CD4 + veya CD8+ T lenfosit sayılarında herhangi bir değişiklik saptamamıştır.⁶⁴ Bizim

çalışmamızda CD4+ T lenfosit sayısı ATG verilen grupta diğer gruplara göre istatistiki anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Enfeksiyon, rejeksiyon ve kontrol gruplarında ise CD4+ T lenfosit açısından istatistik olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Gruplar CD8+ T lenfosit açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak tek farklılığın enfeksiyon grubu ve kontrol grubu arasında olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunun CD8+ T lenfosit ortanca değerinin istatistik anlamlı olarak enfeksiyon grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgudan yola çıkarak enfeksiyon grubunda sitotoksik etkili CD8+ T lenfositlerin azalmasına bağlı olarak enfeksiyon geliştiğini düşünmekteyiz.

Welzl ve arkadaşları CMV seronegatif hastalarda yaptıkları bir çalışmada immünsüpresif tedavinin CD8+ T lenfosit sayısını etkilemediğini ancak CD4+ CD28+ T lenfosit sayısında kontrol grubuna göre ılımlı bir artış olduğunu göstermişlerdir.⁶⁵

Ata ve arkadaşları renal transplantasyon sonrası ATG monitorizasyonunda periferik CD3 + T lenfosit sayımına göre tedavi yönetiminin ,WBC sayımına göre % 45 daha az ilaç kullanımı ve % 20 daha az maliyetli olduğunu bulmuşlardır.⁶⁶ Bizim çalışmamızda da ATG verilmiş olan hastalarda WBC içindeki lenfosit oranının azalmış olması ve CD3+ T lenfosit ortanca değerinin diğer gruplara göre azalmış olması bu literatürü destekler niteliktedir.

Ordenez ve arkadaşları renal transplant alıcılarında, transplantasyon öncesinde bakılan CD8+ T lenfositler üzerinde CD45RC ekspresyon seviyesinin yüksek olmasıyla akut rejeksiyon riskinin 6 kat arttığını göstermişlerdir. Bu biyomarker kullanılarak risk tespiti yapıp ona göre immünsüpresif rejim düzenlenmesi ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması sağlanabilir.⁶⁷

Th9, Th17, Th22 hücrelerinin tanımlanması CD4 + T hücrelerinin farklı alt kümelerinin sayısını arttırmıştır. Öyle görünüyor ki Th17 hücreleri ile Th1 ve Th2 hücreleri, allograft reddinde önemli bir rol oynamaktadır. Son 10 yılda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda IL-17'nin allograft reddinde rolü olduğu görülmüştür.⁶⁸

CD4 lenfopenisi ($<300/mm^3$) aşırı immünsüpresyonun objektif bir belirteci olarak belirlenmiştir. CD4 lenfopenisi nakil sonrası gelişen neoplaziler (cilt kanseri ve nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluğu), fırsatçı enfeksiyonlar ve kardiyovasküler komplikasyonlar için risk faktörü olarak belirlenmiştir.⁶⁹ CD4+ T lenfosit sayısı ile

genitoüriner tümör sıklığının araştırıldığı bir başka çalışmada ise anlamlı ilişki saptanamamıştır.⁷⁰

Berg ve arkadaşları böbrek nakli hastalarının 5 yıllık takiplerinde T lenfosit alt gruplarını değerlendirmişler ve CD8+ T lenfosit sayısının azalması ile allograft disfonksiyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Yine bu çalışmada CD4+ T lenfosit alt gruplarında (hafıza ve düzenleyici) anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır.⁷¹ Bizim çalışmamızda da CD8+ T lenfosit oranının kontrol grubuna göre diğer tüm gruplarda azaldığı görülmüştür. Kontrol grubunun CD8 ortanca değeri istatistik anlamlı olarak enfeksiyon grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Torio ve arkadaşlarının bir çalışmasında; aktive olan T lenfositlerde intrasellüler ATP seviyesinin artacağı düşüncesinden yola çıkılarak CD4+ T lenfositlerde, hücre içi ATP seviyelerinin ölçümü değerlendirilmiştir. Enfeksiyon gelişen böbrek nakli hastalarında hücre içi ATP seviyeleri kontrol grubuna ve rejeksiyon grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum immünsüpresyona bağlı fırsatçı enfeksiyonların artışı açıklayabilir. Ancak rejeksiyon grubu ile sağlıklı populasyon veya stabil hastalar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır.⁷² Yine bir başka çalışmada enfeksiyon durumunda intrasellüler ATP düzeyi azalırken , takrolimus ve siklosporin düzeyi ile intrasellüler ATP düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.⁷³

Ree ve arkadaşlarının bir çalışmasında 575 renal transplant alıcısının yaklaşık 2 yıllık takiplerinde prokalsitonin ve CRP düzeylerine bakılmış; prokalsitonin rejeksiyon erken tanısında CRP'ye göre üstün bulunmuştur. CRP ile rejeksiyon arasında ilişki saptanamamış, CRP'nin daha çok sistemik inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Serum kreatinin değerlendirilmesi, idrarda proteinüri bakılmasının yanı sıra prokalsitonin bakılmasının da greft disfonksiyonu tanısında yararlı olabileceği gösterilmiştir.⁷⁴

Bir başka çalışmada Demir ve arkadaşları; Akut rejeksiyonda CRP' nin rejeksiyondan 1 veya 2 gün önce yükseldiğini göstermişlerdir.⁷⁵ Bizim çalışmamızda ise Prokalsitonin ve CRP hem rejeksiyon grubunda hem de enfeksiyon grubunda artmış olduğu gözlemlendi. İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da her iki parametre de rejeksiyon grubunda daha artmış bulundu.

WBC içindeki lenfosit oranının kadavra grubunda diğer gruplara göre anlamlı düşük bulunmasının sebebi olarak; indüksiyon tedavisinde verilen ATG' nin etkinliği

düşünülmektedir. Yine kontrol grubunun WBC içindeki lenfosit oranının diğer gruplara göre istatistik anlamlı yüksekliği immünsüpresif tedavinin yeterliliğini göstermektedir.

Çalışmamız literatüre bakıldığında ülkemizde renal transplantasyon yapılmış olan hastalarda T hücre alt tiplerini inceleyen az sayıda çalışmadan biridir. Akut renal allogreft rejeksiyonunda erken tanı ve erken tedaviye başlamamızı sağlayacak uygun parametrelere ihtiyaç vardır. ATG ile yapılan indüksiyon tedavisinin takibinde flow sitometrik yöntemle T lenfosit düzeyinin takibi; tedavi yeterliliğinin ve etkinliğinin değerlendirilmesi açısından anlamlı bulunmuştur. Enfeksiyon/rejeksiyon ayırıcı tanısında T lenfosit işaretleyicilerinin düzeyinde anlamlı farklılıklar saptanamaması hasta sayısının azlığına bağlı olabilir. T hücre alt tiplerinin renal transplantasyon yapılmış hastalarda klinik öneminin net bir şekilde belirlenebilmesi ve prognoza etkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Gruplar CD3 açısından değerlendirildiğinde enfeksiyon, rejeksiyon ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistik olarak bir farklılığa rastlanmamıştır; ancak kadavra grubunun CD3 ortanca değeri istatistik anlamlı olarak diğer gruplara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

2. Gruplar CD4 açısından değerlendirildiğinde enfeksiyon, rejeksiyon ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistik olarak bir farklılığa rastlanmamıştır; ancak kadavra grubunun CD4 ortanca değeri istatistik anlamlı olarak diğer gruplara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

3. Gruplar CD8 açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak tek farklılığın enfeksiyon grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunun CD8 ortanca değeri istatistik anlamlı olarak enfeksiyon grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

4. Gruplar WBC içindeki Lenfosit Oranı açısından değerlendirildiğinde enfeksiyon grubu ile rejeksiyon grubu ve kontrol grubu arasında istatistik olarak bir farklılığa rastlanmamıştır; kontrol grubunun WBC içindeki lenfosit oranı rejeksiyon grubuna göre istatistik anlamlı olarak daha yüksektir; kadavra grubunun WBC içindeki lenfosit oranı ortanca değeri istatistik anlamlı olarak diğer gruplara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

5. Enfeksiyon grubunun birinci Takip PLTTL değeri rejeksiyon grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir.

6. Enfeksiyon grubunun birinci takip BUN değeri rejeksiyon grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür.

7. Enfeksiyon grubunun birinci takip CRE değeri rejeksiyon grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür.

8. CD3, CD4 ve CD8 hücrelerinin, WBC içindeki lenfosit oranının birinci ve ikinci takip değerlerinin enfeksiyon ve rejeksiyon gruplarının karşılaştırmalarında istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanmıştır.

9. Gruplar arasında CD4/CD8 oranı açısından istatistik olarak fark yoktur ($p=0.151$).

10. CRP değerleri rejeksiyon grubunda daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

11. Prokalsitonin değerleri rejeksiyon grubunda daha yüksek bulunmuş fakat istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. https://organ.saglik.gov.tr/web/Content.aspx?menu=%283%29nakil_performansi
2. US Renal Data System: USRDS 2005 Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2005.
3. **Rigatto C.** Clinical epidemiology of cardiac disease in renal transplant recipients. *Semin Dial* 16:106-110, **2003**.
4. **Kasiske BL.** Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol* 20: 170- 187, **2000**.
5. **Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE.** Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 14:648-654, **1999**.
6. **Kasiske BL.** Risk factors for accelerated arteriosclerosis in renal transplant recipients. *Am J med* 84: 985-992, **1988**.
7. **Kasiske BL, Vasquez MA, Harmon WE.** Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11: 1-86, **2000**.
8. **Ojo AO.** Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 82: 603-611, **2006**.
9. **Sarnak MJ, Levey AS.** Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. *Am J Kidney Dis* 35: 117-131, **2000**.
10. **Minton CA, Russ GR, McDonald SP.** Pre-emptive renal transplantation from living donors in Australia: effect on allograft and patient survival. *Nephrology* 13(6):535-40, **2008**.
11. **Meier-Kriesche HU, Kaplan B.** Waiting time on dialysis as the strongest modifiable renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 74: 1377–1381, **2002**.
12. **Johnson RJ, Feehally.** *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd Ed., Mosby, Newyork 1043-1073, **2007**.
13. **Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF.** Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 20: 167-175, **2005**.

14. **Kasiske BL, Cangro CB.** The evaluation of renal transplant candidates: Clinical practice guidelines. *Am J Transpl* 2: 3-95, **2001**.
15. **Berthoux F, Abramowicz D, Bradley B.** European best practice guidelines for renal transplantation. *Nephrol Dial Transpl* 15: 1-85, **2000**.
16. **Scornik JC, LeFor WM, Cicciarelli JC et al.** Hyperacute and acute kidney graft rejection due to antibodies against B cells. *Transplantation* 54: 61–64, **1992**.
17. **Maissonneuve P, Agodoa L et al.** Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: An international collaborative study. *Lancet* 354: 93-99, **1999**.
18. **Chadban S.** Glomerulonephritis recurrence in the renal graft. *J Am Soc Nephrol* 12: 394-402, **2001**.
19. **Troppman C, Papalois B.** Incidence, complications, treatment and outcome of ulcers of upper gastrointestinal tract after renal transplantation during the cyclosporin era. *J Am Coll Surg* 180: 433-443, **1995**.
20. **Ponticelli C.** Renal transplantation 2004: where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant* 19: 2937-2947, **2004**.
21. **Morath C, Schwenger V, Schmidt J.** Transmission of malignancy with solid organ transplants. *Transplantation* 80: 164-166, **2005**.
22. **Hartmann A, Fauchald P, Westlie L.** The risk of living kidney donation. *Nephrol Dial Transplant* 18: 871-873, **2003**.
23. **Praga M, Hernandez E, Herrero JC.** Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 58: 2111-2118, **2000**.
24. **Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ.** Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Eng J Med* 347: 103-109, **2002**.
25. **Gaber AO, First MR, Tesi RJ.** Results of double blind, randomized, multicenter phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation* 66: 29- 37, **1998**.
26. **Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE.** Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American society of transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11(15): 1-86, **2000**.
27. **Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH.** A comparison of tacrolimus(FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 63: 977-983, **1997**.

28. **Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H.** International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection. *Kidney Int* 44: 411-422, **1993**.
29. **Sollinger HW.** Mycophenolate mofenil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 60: 225-232, **1995**.
30. **Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL.** Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 341: 1725, **1999**.
31. **Kılıçturgay K.** İmmünolojiye giriş. In: Kılıçturgay K (ed). *İmmünoloji* 2. Baskı, Bursa: Güneş Kitabevi, **1991**: 1-150.
32. **Roitt I, Brostoff J, Male D.** Regulation of the immune response. *Immunology*. London: Mosby-Year Book, **1993**: 9.1-9.13.
33. **Lewinson W, Jawetz E.** İmmünoloji. In: Dündar İH. Çeviri Editörü. *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji*. 5. Baskı, İstanbul: Barış Kitabevi/Appleton ve Lange, **1998**: 327-400.
34. **Kumar V.** Diseases of immune system. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R (eds). *Robbins Basic Pathology*. 8th ed, Philadelphia: Elsevier Saunders, **2007**.
35. **Schwarzwald H, Kline MW.** Active and passive immunization in the prevention of infectious diseases. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds). *Immunologic Disorders in Infant&Children*. 5th Ed, Philadelphia: Elsevier Saunders, **2004**: 1360-99.
36. **Abbas AK.** Introduction to the Immune System. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds). *Cellular and molecular immunology*. 6th Ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company, **2010**: 13-38.
37. **Papamichail M, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevanis CN.** Natural killer lymphocytes: biology, development and function. *Cancer Immunology and Immunotherapy* **2004**; 53:176-86.
38. **Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA.** The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends in Immunol* **2001**; 22(11):633.
39. **Deniz G.** T, B, NK hücrelerin değerlendirilmesinde pratik yaklaşımlar. *The Journal of Current Pediatrics* **2007**; 3-5.
40. **Dunphy C.H.** Applications of flow cytometry and immunohistochemistry to diagnostic hematopathology. *Arch Pathol Lab Med* **2004**; 128(9):1004-1022.

41. **Ormerod MG, Nigel P.** Introduction to the principles of flow cytometry. In: Ormerod MG (ed). *Flow Cytometry, A practical approach*. 3rd Ed, Oxford: Oxford University Press, **2000**: 1-22.
42. **Marion GM.** Principles of flow cytometry. In: Desmond AM, Marion GM (eds). *Cytometric Analysis of Cell Phenotype and Function*. Cambridge: Cambridge University Press, **2001**: 1-13.
43. **Villas BH.** Flow cytometry: an overview. *Cell Vis* **1998**; 5:56-61.
44. **Radcliff G, Jaroszeski MJ.** Basics of flow cytometry. *Methods Mol Biol* **1998**; 91:1-24.
45. **Karaboz İ, Kayar E, Akar S.** Flow Sitometri ve Kullanım Alanları. *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi TR*. **2008**; 06(2):1-18.
46. **Klara Dalva, Zafer Gülbaş.** Akım Sitometri Uygulamaları. Türk Hematoloji Derneği Moleküler Hematoloji Kursu. Antalya, **2006**.
47. **Peterson RA, Krull DL, Butler L.** Applications of laser scanning cytometry in immunohistochemistry and routine histopathology. *Toxicol Pathol* **2008**; 36(1):117-32.
48. **Bleesing JJ, Fleisher TA.** Cell function-based flow cytometry. *Semin Hematol* **2001**; 38(2):169-78.
49. **Gratama JW, Kraan J, Van den Beemd R, Hooibrink B, Van Bockstaele DR, Hooijkaas H.** Analysis of variation in results of flow cytometric lymphocyte immunophenotyping in a multicenter study. *Cytometry* **1997**; 15;30(4):166-77.
50. **Rich RR.** The human immune response. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM (eds). *Clinical Immunology, Principles and Practice*. Philadelphia: Mosby Elsevier, **2008**: 3-17.
51. **Landay A, Auer R, Duque R.** Quality assurance and immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes; Tentative guideline. National Committee for Clinical Laboratory Standards. **1992**: Guideline No H42T.
52. **Rivera-Begeman A, Chamberlain W, Kroft SH.** New-onset thrombocytopenia and anemia in a patient with complex medical history. *Lab Med* **2006**; 37(1):24-27.
53. **Landay A, Ohlsson-Wilhelm B, Giorgi JV.** Application of flow cytometry to the study of HIV infection. *AIDS* **1990**; 4(6):479-97.
54. **Gratama JW, Kraan J, Van den Beemd R, Hooibrink B, Van Bockstaele DR, Hooijkaas H.** Analysis of variation in results of flow cytometric lymphocyte immunophenotyping in a multicenter study. *Cytometry* **1997**; 30(4):166-77.

55. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** Clinical Applications of flow Cytometry: Quality Assurance and Immunophenotyping of Lymphocytes; *Approved Guideline* NCCLS H42-A ,**1998**; Vol 12 No:6.
56. **San Segundo D, Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Ruiz JC, González M, Gómez-Alamillo C, Arias M, López-Hoyos M.** High regulatory T-cell levels at 1 year posttransplantation predict long-term graft survival among kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* **2012** Nov;44(9):2538-41
57. **Peddi VR, Bryant M, Roy-Chaudhury P, Woodle ES, First MR.** Safety, efficacy and cost-analysis of Thymoglobulin induction therapy with intermittent dosing based on CD3+ lymphocyte counts in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* **2002**;73(9):1514–8.
58. **M.M.L. Kho , A.P. Bouvy, M. Cadogan, R. Kraaijeveld, C.C. Baan, W. Weimar.**The effect of low and ultra-low dosages Thymoglobulin on peripheral T, B and NK cells in kidney transplant recipients. *Transplant Immunology* 26 (**2012**) 186–190
59. **Opelz G, Naujokat C, Daniel V, Terness P, Döhler B.** Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation* **2006**;82(9):1227–33.
60. **Thibaudin D, Alamartine E, Mariat C, Absi L, Berthoux F.** Long-term kinetic of Tlymphocyte subsets in kidney transplant recipients: influence of anti-T-cell antibodies and association with posttransplant malignancies. *Transplantation* **2005**;80(10): 1514–7.
61. **Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B.** Association of antibody induction with short and long-term cause-specific mortality in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* **2002**;13:769–72.
62. **Ducloux D, Courivaud C, Bamoulid J, Vivet B, Chabroux A, Deschamps M, et al.** Prolonged CD4 T cell lymphopenia increases morbidity and mortality after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* **2010**;21(5):868–75.
63. **Ducloux D, Bamoulid J, Courivaud C, Gaugler B, Rebibou JM, Ferrand C, et al.** Thymic function, anti-thymocytes globulins, and cancer after renal transplantation. *Transpl Immunol* **2011**;25:56–60.
64. **Gurkan S, Luan Y, Dhillon N, Allam SR, Montague T, Bromberg JS, et al.** Immune reconstitution following rabbit antithymocyte globulin. *Am J Transplant* **2010**;10:2132–41.
65. **Welzl K, Weinberger B, Kronbichler A, Sturm G, Kern G, Mayer G, Grubeck-Loebenstein B, Koppelstaetter C.** How immunosuppressive therapy affects T cells from kidney transplanted patients of different age: the role of latent cytomegalovirus infection. *Clin Exp Immunol.* **2014** Apr;176(1):112-9

66. **P. Ata, M. Kara, E. Özdemir, M. Canbakan, A.M. Gökçe, F.A. Bayraktar, G. Sahin, L. Özel, and M.I. Titiz.** Monitoring of CD3₊ T-Cell Count in Patients Receiving Antithymocyte Globulin Induction After Cadaveric Renal Transplantation. *Transplant Proc.* **2013** Apr;45(3):929-31.
67. **Lauwers-Cances, Christelle Cristini, Maria-Cristina Cuturi, Jean-François Subra, Abdelhadi Saoudi.** A higher risk of acute rejection of human kidney allografts can be predicted from the level of CD45RC expressed by the recipients' CD8 T cells. *PLoS One.* **2013** Jul 24;8(7)
68. **Zhongmin Liu¹, Huimin Fan¹, Shuiping Jiang.** CD4⁺ T-cell subsets in Transplantation. *Immunological Reviews* **2013** Vol. 252: 183–191
69. **Ducloux D, Challier B, Saas P, Tiberghien P, Chalopin JM.** CD4 cell lymphopenia and atherosclerosis in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* **2003**; 14: 76 772..
70. **Guillaume Guichard ,Jean Michel Rebibou , Didier Ducloux , Dominique Simula-Faivre , Pierre Tiberghien , Jean Marc Chalopin , Hugues Bittard , Philippe Saas , François Kleinclauss.** Lymphocyte Subsets in Renal Transplant Recipients with de novo Genitourinary Malignancies. *Urol Int* **2008**;80:257–263
71. **Van de Berg PJ, Hoevenaars EC, Yong SL, van Donselaar-van der Pant KA, van Tellingen A, Florquin S, et al.** Circulating lymphocyte subsets in different clinical situations after renal transplantation. *Immunology* **2012**;136:198–207.
72. **Torio A, Fernandez EJ, Montes-Ares O, et al.** Lack of association of immune cell function test with rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 43:2168, **2011**.
73. **Z. Wu, H. Zhou, S. Yang, J. Cai, Q. Wang, L. Liao, and J. Tan.** Significance of CD4 T-Cell Adenosine Triphosphate Levels Monitoring in Elderly Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* **2012** Dec;44(10):2986-91
74. **Van Ree RM, de Vries AP, Oterdoom LH, Seelen MA, Gansevoort RT, Schouten JP, Struck J, Navis G, Gans RO, van der Heide JJ, van Son WJ, Bakker SJ.** Plasma procalcitonin is an independent predictor of graft failure late after renal transplantation. *Transplantation.* **2009** Jul 27;88(2):279-87.
75. **Erkan Demir, Eren Erken, Uğur Erken.** Renal Transplant Alıcılarında Serum CRP, SAA ve C5a Düzeylerinin Akut Rejeksiyonun Erken Tanı ve Takibindeki Önemi. *Official Journal of the Turkish Society of Nephrology* **2005**;14 (4) 171-176

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Eyüp Kaplan
Doğum Tarihi ve Yeri : 01/02/1983 - Gaziantep
Medeni Durumu : Evli
Adres : Belediyeevleri mahallesi 84282 sokak Bostanlı
Apartmanı Kat:11 No:21 ADANA
GSM : 0 507 706 31 56
E. mail : dreyup001@hotmail.com.tr
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Ç. Ü Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı
Dernek Üyelikleri : Türk Tabipler Birliği
Yabancı Dil : İngilizce