

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**KADAVRA BÖBREK DAĞITIMINDA DEĞİŞEN YÖNTEMLERİN HASTA VE  
GREFT SAĞ KALIMI ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Osman YAVUZ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2018**



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**KADAVRA BÖBREK DAĞITIMINDA DEĞİŞEN YÖNTEMLERİN HASTA VE  
GREFT SAĞ KALIMI ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Osman YAVUZ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Tolga YILDIRIM**

**ANKARA**

**2018**

## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danıőman hocam sayın Doç. Dr. Tolga YILDIRIM'a ilgisini ve önerilerini göstermekten kaçınmayan Aile Hekimliği Anabilim Dalı Baőkanı sayın Prof. Dr. Mustafa CANKURTARAN 'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan Aile Hekimliği Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Duygu AYHAN BAŐER'e teşekkür ederim.

Tezimin istatistik verilerinin değerlendirilmesinde yardımcı olan biyoistatistik bölümü araştırma görevlilerinden Merve BAŐOL'a teşekkür ederim.

Son olarak desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

## ÖZET

**YAVUZ O, Kadavra Böbrek Dağıtımında Değişen Yöntemlerin Hasta ve Greft Sağ Kalımı Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, Ankara 2018.**

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığının en ideal tedavi yöntemidir. Ülkemizde kadavra organ bağıışı ile elde edilen böbrek sayısı ihtiyacın çok altındadır. 2008 yılı öncesinde ülkemizdeki böbrek nakil merkezleri bir kadavra böbrek temin ettiklerinde bu böbreği kan grubu uyumlu olmak şartıyla kendi bekleme listelerindeki diledikleri hastaya nakledebiliyorlardı. Nakil başarısını arttırmak için genç, eşlik eden hastalığı olmayan, daha önce nakil olmamış hastalar tercih ediliyordu. Bu durum uzun süredir diyalizde bekleyen, ileri yaşta, eşlik eden hastalığı olan ve daha önceden nakil olmuş hastaları sıklıkla kadavra nakilden mahrum bırakıyordu. T.C. Sağlık Bakanlığı 2008 yılında “Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesini yayınlamıştır. Bu yönergeye göre kadavradan elde edilen böbrekler HLA antijen uyumu, yaş, vericinin çıktığı bölge, vericinin çıktığı merkez, diyalize girme süresi kriterleri dikkate alınarak belirlenen puana göre oluşan sıralama doğrultusunda nakledilmeye başlandı. Bu çalışmamızda bu yönergenin devreye girmesinin kısa ve uzun dönem greft ve hasta sağlığı üzerine etkisini incelemek amacıyla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde yönerge öncesi kadavradan nakil yapılan 47 erişkin hastanın ve yönerge sonrası kadavradan nakil yapılan 80 erişkin hastanın klinik ve laboratuvar verileri karşılaştırılmıştır. Yönerge öncesi ve sonrası nakil yapılan 40’ar canlı böbrek alıcısı da kontrol grubu olarak alındı. Yapılan analizlerde yönerge sonrası yapılan nakillerin daha ileri yaştaki hastalara yapıldığı, soğuk iskemi zamanının daha uzun olduğu, gecikmiş greft fonksiyonunun daha sık olduğu, ilk üç aylık akut rejeksiyon sıklığının arttığı, fakat uzun dönemli böbrek fonksiyonlarının yönetmelik öncesi gruba göre daha kötü olmadığı ve greft ve hasta sağ kalımının iki grup arasında benzer olduğu saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** böbrek nakli, dağıtım, kadavra, sağ kalım

## ABSTRACT

**YAVUZ O., The Effects of Changing Methods on Patient and Graft Survival in Cadaveric Kidney Allocation, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Family Medicine, Ankara 2018.**

Renal replacement is the ideal treatment for end stage kidney disease. Cadaveric kidney donation is very low compared to the number of patients waiting for renal transplantation in Turkey. Before year 2008 organ transplant centers in Turkey were free in choosing the recipient from their own waiting list for cadaveric kidney transplantation. Centers were choosing low risk patients who were younger, have no or minimal comorbidity and had no previous transplants in order to increase the success of transplantation. This created a significant disadvantage for older patients with higher dialysis vintage, comorbidities and previous transplants. However, in 2008, Turkish Health Ministry established a new cadaveric kidney allocation policy. According to this policy, potential recipients get points with regard to their age, duration of hemodialysis, level of HLA match with the donor, location of the donor. Patient with the highest point is offered to receive the kidney. The aim of this study was to compare the short and long term effects of this policy change on graft and patient survival. A total of 47 cadaveric renal transplant recipients that were transplanted before 2008 and 80 cadaveric renal transplant recipients that were transplanted after 2008 were included. 40 live kidney transplant recipient transplanted before 2008 and 40 live kidney transplant recipients transplanted after 2008 were also included as the control group. Patients received cadaveric transplants after 2008 were older, had longer cold ischemia time, had higher risk of delayed graft function and had higher risk of acute rejection in the first three months after transplantation. However long term graft functions, graft and patient survival was similar between patients received cadaveric transplants before and after 2008.

**Key words:** renal transplantation, allocation, cadaveric, survive

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
TEŞEKKÜR .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER .....	ix
TABLolar .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı .....	3
2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi .....	3
2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri .....	3
2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Bulguları.....	5
2.5. Kronik Böbrek Hastalığının Tanısı.....	5
2.6. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelendirilmesi.....	7
2.7. Kronik Böbrek Hastalığının Tedavisi .....	8
2.7.1. Geri döndürülebilir Kronik Böbrek Hastalığı Sebeplerinin Tedavisi .....	8
2.7.2. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesinin Yavaşlatılması .....	9
2.7.3. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonlarının Tedavisi.....	9
2.7.4. Renal Replasman Tedavisi Gereken Hastaların Tanımlanması ve Gerekli Hazırlıkların Yapılması .....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	23

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer, Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması .....	23
3.2. Hastaların Değerlendirilmesi .....	23
3.3. İstatistiksel Yöntemler .....	24
3.4. Etik Kurul Onayı .....	25
4. BULGULAR .....	26
4.1. Kadavradan Böbrek Nakil Alıcı ve Vericilerinin Tanımlayıcı Özellikleri .....	26
4.2. Canlıdan Böbrek Nakil Alıcı ve Vericilerinin Tanımlayıcı Özellikleri .....	28
4.3. Kadavradan Böbrek Naklinde Yönerge Öncesi ve Yönerge Sonrası Tanımlayıcı Özelliklerin ve Erken Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması .....	31
4.4. Kadavradan Böbrek Naklinde Yönerge Öncesi ve Yönerge Sonrası Uzun Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması .....	34
4.5. Canlıdan Böbrek Naklinde Yönerge Öncesi ve Yönerge Sonrası Tanımlayıcı Özelliklerin ve Erken Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması .....	37
4.6. Canlıdan Böbrek Naklinde Yönerge Öncesi ve Yönerge Sonrası Uzun Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması .....	40
5. TARTIŞMA .....	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	55
7. KAYNAKÇA .....	56
Ek-1: Etik Kurul Onayı	



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABH</b>	: Akut böbrek hastalığı
<b>ACE</b>	: Anjiotensin konverting enzim
<b>ANCA</b>	: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
<b>ARB</b>	: Anjiotensin reseptör blokeri
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>CTS</b>	: Collaborative Transplant Study
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr virüsü
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>ETKAS</b>	: Eurotransplant kidney allocation system (Eurotransplant böbrek dağıtım sistemi)
<b>GFH</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>GN</b>	: Glomerülonefrit
<b>HbA1C</b>	: Hemogloblin A1C
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>HD</b>	: Hemodiyaliz
<b>HIV</b>	: İnsan immün yetmezlik virüsü
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni
<b>KBH</b>	: Kronik böbrek hastalığı
<b>PD</b>	: Periton diyalizi
<b>PKBH</b>	: Polikistik böbrek hastalığı
<b>PPD</b>	: Saflaştırılmış protein türevi
<b>PRA</b>	: Panel reaktif antikor
<b>PSA</b>	: Prostat spesifik antijen

- PTH** :Paratiroid hormonu
- RAAS** : Renin anjiotensin aldesteron sistemi
- RRT** : Renal replasman tedavisi
- SDBY** : Son dönem böbrek yetmezliği
- TND** : Türkiye Nefroloji Derneği
- UKM** : Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Merkezi

## ŞEKİLLER

### Sayfa

<b>Şekil 4.1.</b>	Kadavradan Nakilde Greft Sağ Kalım Analizi .....	36
<b>Şekil 4.2.</b>	Kadavradan Nakilde Hasta Sağ Kalım Analizi .....	37
<b>Şekil 4.3.</b>	Canlı Vericiden Nakilde Greft Sağ Kalım Analizi .....	42
<b>Şekil 4.4.</b>	Canlı Vericiden Nakilde Hasta Sağ Kalım Analizi .....	43
<b>Şekil 5.1.</b>	CTS Verilerine Göre HLA Doku Uyumunun Greft Sağ Kalımına Etkisi.....	51
<b>Şekil 5.2.</b>	CTS Verilerine Göre Nakil Sayısının Greft Sağ Kalımına Etkisi .....	52

## TABLULAR

### Sayfa

<b>Tablo 2.1.</b>	Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri .....	4
<b>Tablo 2.2.</b>	2016 Yılı İçinde İlk Renal Replasman Tedavisi Olarak Hemodiyalize Başlanan Hastaların Altta Yatan Nedenlere Göre Dağılımı .....	5
<b>Tablo 2.3.</b>	Kronik Böbrek Hastalığının Glomerüler Filtrasyon Hızına Göre Evrelendirilmesi .....	7
<b>Tablo 2.4.</b>	Kronik Böbrek Hastalığının Albüminüri Seviyesine Göre Evrelendirilmesi .....	8
<b>Tablo 2.5</b>	2016 Yılı İçinde Ülkemizde İlk Kez Renal Replasman Tedavisine Başlanan Hastaların Renal Replasman Tedavi tipine Göre Dağılımı .....	11
<b>Tablo 2.6.</b>	2016 Yılı Sonu İtibariyle Kronik Diyaliz Programında veya Fonksiyonel Greftle İzlenmekte Olan Tüm Hastaların Renal Replasman Tedavi Tipine Göre Dağılımı .....	11
<b>Tablo 2.7.</b>	Kadavradan Böbrek Dağıtım Puanlama Tablosu .....	18
<b>Tablo 4.1.</b>	Kadavradan Böbrek Naklinde Alıcı ve Vericilerin Cinsiyet ve Kan Grubu ile Alıcıların Primer Böbrek Hastalıklarının Dağılımı .....	27
<b>Tablo 4.2.</b>	Kadavradan Böbrek Naklinde Yaş, HLA Antijeni Uyum Ortalamaları ve HLA Antijeni Uyum Sayıları Dağılımı .....	28
<b>Tablo 4.3.</b>	Canlıdan Böbrek Naklinde Alıcı ve Vericilerin Cinsiyet ve Kan Grubu ile Alıcıların Primer Böbrek Hastalıklarının ve Akrabalık Derecelerinin Dağılımı .....	30
<b>Tablo 4.4.</b>	Canlıdan Böbrek Naklinde Yaş, HLA Antijeni Uyum Ortalamaları ve HLA	

Antijeni Uyum Sayıları Dağılımı .....	31
<b>Tablo 4.5.</b> Yönerge Öncesi ve Sonrası Kadavradan Böbrek Nakil Alıcı ve Vericilerinin Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 4.6.</b> Kadavradan Nakil Alıcılarında Erken Dönem Klinik ve Laboratuvar Bulguları .....	34
<b>Tablo 4.7.</b> Yönerge Öncesi ve Yönerge Sonrası Kadavradan Böbrek Nakillerinde Uzun Dönem Böbrek Fonksiyonları .....	35
<b>Tablo 4.8.</b> Kadavradan Böbrek Nakil Alıcılarının Ölüm Sebepleri .....	36
<b>Tablo 4.9.</b> Yönerge Öncesi ve Sonrası Canlıdan Böbrek Nakil Alıcı ve Vericilerinin Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması .....	38
<b>Tablo 4.10.</b> Canlıdan Nakil Alıcılarında Erken Dönem Klinik ve Laboratuvar Bulguları .....	40
<b>Tablo 4.11.</b> Yönerge Öncesi ve Yönerge Sonrası Canlıdan Böbrek Nakillerinde Uzun Dönem Böbrek Fonksiyonları .....	41

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalar için en ideal renal replasman yöntemidir [1]. Hemodiyaliz veya periton diyalizi ile karşılaştırıldığında yaşam kalitesini arttırmasının yanında ortalama yaşam süresinde artış sağlar [2, 3]. Böbrek nakli olmak, böbrek nakli için bekleme listesinde kalan hastalara kıyasla ölüm riskini % 41'e varan oranda azaltır [4].

Böbrek nakli kadavra vericiden ya da canlı vericiden yapılabilir. Canlı verici adayı olmayan hastalar kadavra bekleme listesine alınırlar. Canlı verici adayından böbrek nakli planlanan hastalar ya da kadavra böbrek nakli bekleme listesinde bulunan hastalar nakile engel herhangi bir tıbbi ve psikiyatrik rahatsızlıklarının olup olmadığının anlaşılması için detaylı şekilde incelenir. Bunun yanında immünolojik riskin ortaya konulması amacı ile; doku testleri yapılarak potansiyel verici ile ne kadar doku uyumsuzluğu olduğu (HLA uyumsuzluk sayısı), panel reaktif antikor (PRA) testi ile panel hücre havuzundaki HLA antijenlerine yönelik alıcı adayında ne oranda antikor bulunduğunun ortaya konulması (kişinin duyarlılık derecesinin belirlenmesi), son olarak lenfosit çapraz karşılaştırma testi ile var olan antikorların potansiyel vericideki HLA'ya özgül antikorlar olup olmadığı ortaya konulmaya çalışılmaktadır [5].

Kadavradan böbrek bağıışı çok sınırlı olduğu için kadavradan böbrek dağıtımında iki tane kriterin göz önünde bulundurulması gerekir. Bunlardan birisi adalet diğeri de faydadır. Bu ikisi arasında dengenin kurulması önemlidir. 2008 yılı öncesinde ülkemizdeki böbrek nakil merkezleri bir kadavra böbrek temin ettiklerinde bu böbreği kendi bekleme listesindeki hastalardan dilediklerine sadece kan grubu uyumlu olmak şartıyla kullanabiliyorlardı. Merkezler nakil başarısını arttırmak ve mortaliteyi minimumda tutmak için genç, kısa süredir diyalize giren, eşlik eden hastalığı olmayan ve PRA düzeyi düşük ya da negatif hastalara nakil yapmayı tercih ediyorlardı. Bu durum ileri yaşta, komorbid hastalığı olan ve PRA düzeyi yüksek hastaların nakil şansını azaltıp adil olmayan bir durum yaratıyordu. Bu nedenle T.C. Sağlık Bakanlığı 2008 yılında "Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesini" yayınlamıştır. Bu yönerge ile böbrek nakil merkezlerinin kendi merkezlerinde bekleme listelerinde kayıtlı hastaları Sağlık Bakanlığı Ulusal Organ ve

Doku Nakli Koordinasyon Merkezi (UKM) tarafından oluşturulan Ulusal Organ Nakli Bekleme Listesine kaydedilmiştir. Yönergeye göre böbrek dağıtımı UKM tarafından Ulusal Organ Nakli Bekleme Listesinde yapılan eşleştirme ve puanlamaya göre yapılır. Bu sistemde hastanın yaşı, diyalize girme süresi, verici ve alıcı arasındaki HLA uyumunun derecesi ne kadar yüksekse alıcı adayının puanı o kadar fazla olmaktadır. Bu puanlama neticesi UKM tarafından organ nakil merkezine bildirilerek merkezin en yüksek puanlı hastasına nakilin yapılması istenmektedir. Böylece diyalizde daha uzun bekleyen ve doku uyumu daha iyi olan hastaların nakil şansı artırılmıştır [6]. Bu kriterlerin devreye girmesi daha önce nakil şansı olmayan ya da düşük olan ileri yaşta, uzun süredir diyalize girmeye bağlı komplikasyonlar gelişmiş, yüksek PRA düzeyi olan kişilere nakil imkanı yaratmıştır. Buna karşın böyle riskli hastaların nakil olması 2008 yılı öncesine göre komplikasyon riskinde artış, nakledilen böbreğin ve hastanın sağ kalımında azalma ile ilişkili olabilir. Bu durumu inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada 2008 yılında yayınlanan Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi ile kadavra böbrek dağıtım ilkelerinde getirilen değişikliğin etkisini incelemek için; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2008 yılında Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi yayınlanmadan önce yapılmış olan 47 tane ve yayınlandıktan sonra yapılmış olan 80 tane kadavradan böbrek nakillerinin prognozları karşılaştırılmıştır.

Zaman içerisinde ilerleyen cerrahi teknikler, kullanıma giren yeni immunsupresif ilaçlar ve yoğun bakım şartlarındaki gelişmeler gibi faktörlerin analize bir etkisi olup olmadığını değerlendirebilmek için de 2008 yılında yönerge yayınlanmadan önce nakil yapılmış 40 ve yönerge yayınlandıktan sonra nakil yapılmış 40 canlı böbrek nakli hastası da kontrol grubu olarak alınmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı**

Kronik böbrek hastalığı (KBH) altta yatan sebep ne olursa olsun üç ay veya daha fazla süre ile glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'nin 60 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup>'nin altında olması veya GFH'den bağımsız olarak böbrekte objektif bir hasar olması olarak tanımlanır. Böbrek hasarının belirteçleri yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir [7].

### **2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi**

KBH, sık görülmesi, hastaların hem yaşam kalitesi hem de yaşam süresi üzerindeki olumsuz etkileri ve getirmiş olduğu yüksek maliyeti nedeniyle küresel bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, küresel KBH sıklığı % 13,4 bulunmuştur [8]. Ülkemizde yapılmış olan CREDIT (Chronic Renal Disease In Turkey) çalışmasında Türkiye'de KBH prevalansı %15,7 bulunmuştur [9].

### **2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri**

KBH'nın nedenleri incelendiğinde geniş coğrafi varyasyon olduğu dikkat çekmektedir. Bununla beraber tüm dünyada en sık nedenin diyabetes mellitus olduğu bilinmektedir. KBH nedenleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir [7]. KBH'lı hastaların önemli bir bölümünde neden net olarak bilinmemektedir. Özellikle ileri yaşlardaki hastalarda iskemik nefropati nedeni bilinmeyen KBH'ların önemli bir bölümünü oluşturduğu tahmin edilmektedir [10].



**Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri**

	<b>Böbreği etkileyen sistemik hastalığa örnek</b>	<b>Primer böbrek hastalığına örnek (Böbreği etkileyen sistemik hastalık yok)</b>
<b>Glomerüler hastalık</b>	Diyabet, sistemik otoimmün hastalık, sistemik enfeksiyon, ilaçlar, neoplazi(amiloidoz içeren)	Diffüz, fokal yada kresentrik GN; fokal ve segmental glomeruloskleroz, membranöz nefropati, minimal değişikli hastalığı
<b>Tübülointersitisyel hastalık</b>	Sistemik enfeksiyon, otoimmün, sarkoidoz, ilaç, ürat, çevresel toksinler(kurşun), neoplazi(myelom)	Üriner trakt infeksiyonu, taş, obstrüksiyon
<b>Vasküler hastalık</b>	Ateroskleroz, hipertansiyon, iskemi, kolesterol embolisi, sistemik vaskülit, trombotik mikroanjyopati, sistemik skleroz	ANCA-ilişkili böbrekle sınırlı vaskülit, fibromusküler displazi
<b>Kistik ve konjenital hastalık</b>	Polikistik böbrek hastalığı, Alport sendromu, Fabry hastalığı	Renal displazi, medullar kistik hastalık, podositopati

Kısaltmalar; ANCA: antinötrofil sitoplazmik antikor, GN: glomerulonefrit

Ülkemizdeki durumu değerlendirmede Türk Nefroloji Derneği (TND)'nin her yıl yayınladığı ulusal kayıt sistemi verileri faydalı olmaktadır. TND'nin 2017 yılında yayınladığı son güncel rapora göre 2016 yılında hemodiyaliz başlanan hastaların KBH sebepleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir. En sık KBH sebebinin %38,5 ile diyabetes mellitus olduğu ikinci sırada ise %24,6 ile hipertansiyon olduğu görülmüştür. Buna karşın hipertansiyonun KBH'nın nedeni olmaktan KBH'ya bağlı olarak ortaya çıkan bir sonuç olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla altta yatan neden hipertansiyon olarak kaydedilen hastaların önemli bir bölümünün nedeni bilinmeyen KBH'sı olduğu şeklinde bir yorum yapılabilir [11].

**Tablo 2.2. 2016 Yılı İçinde Ülkemizde İlk Renal Replasman Tedavisi Olarak Hemodiyalize Başlanan Hastaların Altta Yatan Nedenlere Göre Dağılımı**

	n	%
Diabetes mellitus / <i>Diabetes mellitus</i>	712	38.51
Tip 1 diabetes mellitus / <i>Type 1 diabetes mellitus</i>	96	5.19
Tip 2 diabetes mellitus / <i>Type 2 diabetes mellitus</i>	616	33.32
Hipertansiyon / <i>Hypertension</i> *	454	24.55
Glomerülonefrit / <i>Glomerulonephritis</i>	117	6.33
Polikistik böbrek hastalıkları / <i>Polycystic kidney diseases</i>	77	4.16
Obstrüktif nefropati / <i>Obstructive nephropathy</i>	18	0.97
Renal vasküler hastalık / <i>Renal vascular disease</i>	17	0.92
Tübülointerstisyel nefrit / <i>Tubulointerstitial nephritis</i>	16	0.87
Diğer / <i>Other</i>	126	6.82
Etyolojisi bilinmeyen / <i>Unknown etiology</i>	312	16.87
<b>Toplam / Total</b>	<b>1.849</b>	<b>100.00</b>

\* Hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

#### **2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Bulguları**

KBH birçok hastada başlangıçta her hangi bir bulgu vermez ve sıklıkla başka bir nedenle yapılan tıbbi muayene sırasında bakılan laboratuvar testleri sonucunda tanı konulur. KBH hastalığının ilerlemesi ve böbrek fonksiyonlarının giderek azalmasıyla vücutta üremik toksinler birikmeye ve vücudun iç dengesi bozulmaya başlar. Böbrek fonksiyonları bozuldukça iştahsızlık, bulantı, kusma, perikardit, periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi anormallikleri (konsantrasyon kaybı, nöbet, koma) gibi belirti ve bulguların bulunduğu üremik semptomlar ortaya çıkar [12].

#### **2.5. Kronik Böbrek Hastalığının Tanısı**

GFH <60 ml / dak / 1.73m<sup>2</sup> (GFH kategorileri G3a-G5) veya böbrek hasarı belirteçleri olan kişilerde, geçmiş tıbbi öyküsü ve böbrek hastalığının süresini belirlemek için önceki ölçümleri gözden geçirilmelidir. Süre >3 ay değilse veya belirsiz

ise, KBH doğrulanmamıştır. Hastalar KBH veya akut böbrek hastalığı veya her ikisi olabilir ve testler buna göre tekrarlanmalıdır.

Kronikliğin kanıtı şu şekilde elde edilebilir veya onaylanabilir:

- Geçmiş GFH ölçümlerinin gözden geçirilmesi
- Geçmiş albüminüri veya proteinüri ölçümleri ve idrar incelemeleri
- Azalmış böbrek boyutu ve kortikal kalınlıkta azalma gibi bulguların görüntülenmesi
- Fibroz ve atrofi gibi patolojik bulgular
- Tıbbi öykü özellikle KBH'a neden olduğu bilinen bozuklukların süresi

KBH düşünülen hastada ilk değerlendirme için serum kreatinin ve GFH değerlerinin kullanılması önerilmektedir [7]. KBH olan hastalarda başlıca laboratuvar bulguları artmış serum kreatinin konsantrasyonu ve artmış üre (kan üre nitrojen [BUN])'dir. Diğer yaygın laboratuvar anormallikleri anemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi, metabolik asidoz, hipokalsemi ve yüksek paratiroid hormonu (PTH)'dur [13].

Böbreğin, boşaltım, endokrin ve metabolik fonksiyonlar da dahil olmak üzere birçok işlevi vardır. GFH, boşaltım fonksiyonunun bir bileşenidir, ancak yaygın yapısal hasardan sonra ve çoğu diğer böbrek fonksiyonları ile birlikte KBH'da paralel olarak azaldığı için böbrek fonksiyonunun en genel indeksi olarak kabul edilir.

Albuminüri, KBH'da sık görülen fakat yaygın olmayan bir bulgudur. Diyabetik glomerüloskleroz da dahil olmak üzere glomerüler hastalıkların en erken belirticidir ve genellikle GFH'daki azalmadan önce görülür.

Hücreler, atıklar, kristaller ve mikroorganizmalar gibi oluşan elementler, böbrek ve idrar yollarının çeşitli rahatsızlıklarında idrarda görünebilir, fakat renal tübüler hücreler, eritrosit silendirleri, lökosit silendirleri, kaba granüler silendirler, geniş silendirler ve çok sayıda dismorfik eritrosit böbrek hasarı için patognomoniktir.

Elektrolitler ve diğer çözünenlerin anormallikleri renal tübüler reabsorpsiyon ve sekresyon bozukluklarından kaynaklanabilir.

Böbrek biyopsilerinde böbrek biyopsilerindeki anormalliklerin GFH veya diğer böbrek hasarı belirteçlerinden bağımsız olarak gösterilmesi de böbrek hasarının belirlenmesinde önemli bir parametre olarak kabul edilmelidir.

Görüntüleme teknikleri, böbrek yapısı, damarları ve/veya toplama sistemlerindeki hastalıkları saptar. Bu nedenle, anormalliğin 3 aydan uzun süre devam etmesi halinde, önemli yapısal anormalliklere sahip olan hastaların KBH olduğu düşünülmektedir [7].

## 2.6. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelendirilmesi

KBH, glomerüler filtrasyon hızı (Tablo 2.3) ve albüminüri (Tablo 2.4) düzeyine göre evrelendirilmektedir [7].

**Tablo 2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Glomerüler Filtrasyon Hızına Göre Evrelendirilmesi**

EVRE	GFH (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> )	AÇIKLAMA
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalma
G3a	45-59	Hafif-orta azalma
G3b	30-44	Orta-ciddi azalma
G4	15-29	Ciddi azalma
G5	<15	Son dönem böbrek yetmezliği

Kısaltmalar; GFH: glomerüler filtrasyon hızı

**Tablo 2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Albüminüri Seviyesine Göre Evrelendirilmesi**

EVRE	ALBÜMİNÜRİ (mg/gün)	AÇIKLAMA
A1	<30	Normal-hafif artma (Risk tahmini için alt gruplara ayrılabilir)
A2	30-300	Orta derecede artma
A3	>300	Ciddi artma (Ayırıcı tanı ve risk tahmini için nefrotik olan ve olmayan olarak ayrılabilir)

## **2.7. Kronik Böbrek Hastalığının Tedavisi**

KBH'lı hastanın genel tedavi ilkeleri şunlardır:

- Tanı konulmuş ise geri döndürülebilir spesifik nedenlerin tedavi edilmesi
- KBH ilerlemesini yavaşlatma ya da durdurmaya yönelik müdahaleler
- Komplikasyonların belirlenmesi, önlenmesi ve tedavi edilmesi
- Renal replasman tedavisinin planlanması ve hazırlık yapılması
- Psikososyal destek ve palyatif bakım seçeneklerinin sağlanması

### **2.7.1. Geri döndürülebilir Kronik Böbrek Hastalığı Sebeplerinin Tedavisi**

KBH ile takipli hastada böbrek fonksiyonlarında beklenenin dışında bir azalma varsa bunun altında geri döndürülebilir bir sebep olabilir. Eğer bu geri döndürülebilir sebep tedavi edilirse böbrek fonksiyonları bazal değerlerine dönebilir. Başlıca geri döndürülebilir böbrek hasarı sebepleri renal perfüzyon azalması (hipotansiyon, hipovolemi), nefrotoksik ilaç uygulanması, radyokontrastlı tetkikler, idrar yollarında tıkanıklıklar ve idrar yolları enfeksiyonlarıdır [14].

### **2.7.2. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesinin Yavaşlatılması**

KBH'nın ilerlemesini yavaşlatmak ya da durdurabilmek için önerilen yaklaşımlar, proteinden ve tuzdan kısıtlı diyet, sigaranın bırakılması, etkin kan basıncı kontrolü (kan basıncı hedefi <140/90 mmHg, eşlik eden proteinüri varlığında <130/80 mmHg), kan basıncı kontrolü için mutlaka renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS)'ni bloke eden ilaçlar vererek aynı zamanda proteinüriyi azaltma, kan şekeri (hedef HbA1c<%7), ürik asit, metabolik asidoz ve dislipidemi gibi diğer metabolik parametrelerin kontrolünü içerir [7].

### **2.7.3. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonlarının Tedavisi**

KBH olan kişilerde hemen hemen tüm organlarda çeşitli komplikasyonlar gözlenmektedir. Bunlar arasında en önemlileri anemi ve kemik-mineral metabolizma bozukluklarıdır. Ayrıca hiperfosfatemi, asidoz, hiperkalemi, hipokalsemi başta olmak üzere çeşitli elektrolit ve asit baz bozuklukları görülebilmektedir. Her bir bozukluğun tedavisi için bozukluğun şiddeti belirlenmelidir. Klinik çalışmalarda, birçok müdahalenin komplikasyonların tedavi edilmesinde başarılı olduğunu gösterilmiştir [15].

KBH'lı hastalarda en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin bu hasta grubunda sık görülmesinin yanı sıra KBH'a özgü ek risk faktörleri de ortaya çıkmaktadır. KBH'nın ilerlemesini yavaşlatmak için uygulanan yöntemler aynı zamanda kardiyovasküler riski de azaltmaktadır.

### **2.7.4. Renal Replasman Tedavisi Gereken Hastaların Tanımlanması ve Gerekli Hazırlıkların Yapılması**

GFH'nin 15 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup>'nin altına inmesi ile böbrekler hastanın yaşamını sürdürmesi için yetersiz kalır ve renal replasman tedavileri (RRT) adı verilen hemodiyaliz, periton diyaliz ve böbrek naklinden oluşan yaklaşımlardan birisine ihtiyaç duyulabilir. RRT'ye gereksinim duyan hastaları erkenden belirlemek ve uygun hazırlık yapmak morbidite ve mortaliteyi azaltır. Erken teşhis, hemodiyalizin işlevsel

bir arteriyovenöz fistülle optimal zamanda başlatılması ve ayrıca imkan varsa diyaliz ihtiyacından önce bir böbrek naklinin yapılabilmesi için aile üyelerinin değerlendirilmesini sağlar. Buna ek olarak, bireyin yaşam boyu RRT'nin gerekliliklerini psikolojik olarak kabul etme kabiliyeti, SDBH'nın tanınması ve diyaliz başlangıcı arasında yeterli zaman geçmemişse, genellikle azalmaktadır [16, 17].

Başlıca RRT endikasyonları şunlardır: [7]

- Böbrek yetmezliğine atfedilen bulantı, kusma, malnütrisyon, perikardit, nörolojik bozukluklar
- Medikal tedaviyle kontrol altına alınamayan hipervolemi
- Medikal tedaviyle kontrol altına alınamayan hipertansiyon
- Medikal tedaviyle kontrol altına alınamayan elektrolit bozuklukları
- Diyetsetel müdahaleye rağmen nutrisyonel durumda ilerleyici bozulma
- GFH seviyesinde şiddetli düşüklük

2010 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında dünya çapında renal replasman tedavisi ihtiyacı olan hastaların yaklaşık yarısının bu tedavilere ulaşım imkanı olduğu saptanmıştır [8]. 2017 yılında yayınlanan TND ulusal kayıt raporuna göre Türkiye'de renal replasman tedavisine yeni başlanan hastaların insidansı ve dağılımı tablo 2.4'te, renal replasman tedavisi altındaki tüm hastaların prevalansı ve dağılımı tablo 2.5'te gösterilmiştir. 2016 yılında Türkiye'de renal replasman insidansı, çocuk hastalar dahil milyon nüfus başına 140 olarak hesaplanmıştır (yeni nakil yapılan hastalardan yalnızca preemtif olanlar hesaba dahil edilmiştir). 2016 yılında Türkiye'de RRT gerektiren son dönem böbrek hastalığı nokta prevalansı milyon nüfus başına 933 olarak saptanmıştır (bu sayıya çocuk hastalar dahildir) [11].

**Tablo 2.5. 2016 Yılı İçinde Ülkemizde İlk Kez Renal Replasman Tedavisine Başlanan Hastaların Renal Replasman Tedavi Tipine Göre Dağılımı**

	n	%
Hemodiyaliz / Hemodialysis	8.967	80.29
Periton diyalizi / Peritoneal dialysis	1.020	9.13
Transplantasyon / Transplantation *	1.182	10.58
<b>Toplam / Total</b>	<b>11.169</b>	<b>100.00</b>

\* Pre-emptif Tx / Pre-emptive Tx

**Genel insidans / General incidence = 139.9 mnb / ppm**

**Tablo 2.6. 2016 Yılı Sonu İtibariyle Kronik Diyaliz Programında veya Fonksiyonel Greftle İzlenmekte Olan Tüm Hastaların Renal Replasman Tedavi Tipine Göre Dağılımı**

	n	%
Hemodiyaliz / Hemodialysis	56.687	76.12
Periton diyalizi / Peritoneal dialysis	3.508	4.71
Transplantasyon / Transplantation *	14.280	19.17
<b>Toplam / Total</b>	<b>74.475</b>	<b>100.00</b>

\* Yaklaşık sayı / Approximate number

**Genel prevalans / General prevalence = 933.1 mnb / ppm**

Preemptif böbrek nakli hemodiyaliz ya da periton diyalizi uygulanmadan ilk renal replasman tedavisi olarak böbrek nakli yapılmasıdır. Uzun süreli diyalizde hastaların sağ kalımı, böbrek nakil alıcıları ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşüktür [15]. GFH<20 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup> olan ve böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bozulma olan hastalarda preemptif böbrek nakli gündeme gelmelidir [7].



#### **2.7.4.1. Hemodiyaliz**

Hemodiyaliz; hastadan yeterli akım sağlanarak (dakikada 200-600 ml) alınan kanın bir membran aracılığıyla ve bir makine yardımı ile sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. Hemodiyaliz membranından yalnızca suda eriyebilen ve küçük molekül ağırlıklı maddeler geçebildiği için daha büyük ve proteine bağlanan maddeler vücuttan uzaklaştırılamamaktadır. Bu sebeple hemodiyaliz kandaki atık maddeleri tam olarak temizleyememektedir [18].

#### **2.7.4.2. Periton Diyalizi**

Periton diyalizi hastanın kendi periton zarının kullanıldığı bir diyaliz yöntemidir. Periton diyalizi peritoneal boşlukta peritoneal kapilerdeki kan ile diyaliz solüsyonu arasında suda çözünen madde ve sıvı değişimidir. Diyaliz membranı; kapiller endotel, bazal membran, gevşek destek bağ dokusu ve mezotel hücrelerinden oluşur. Tıpkı hemodiyalizde olduğu gibi burada da suda çözünen ve küçük molekül ağırlıklı maddeler vücuttan uzaklaştırılabildiği için kandaki atık maddeleri tam olarak temizleyememektedir[19].

#### **2.7.4.3. Böbrek Nakli**

##### **2.7.4.3.1. Genel Bilgiler**

Böbrek nakli, SDBH olan hastalar için en ideal tedavi yöntemidir [1]. Tüm hastalar için hemodiyaliz veya periton diyalizinden daha yüksek hayatta kalma ihtimali sağlar [2, 3]. Böbrek nakli olmak, böbrek nakli için bekleme listesinde kalan hastalara kıyasla ölüm riskini % 41'e kadar azaltır[4].

Dünyada ilk başarılı böbrek nakli 1953'de Murray tarafından tek yumurta ikizi alıcı ve vericide gerçekleştirilmiş ve kendisi bundan dolayı 1990'da Nobel ödülüne layık görülmüştür.

Türkiye'de ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Dr. Mehmet Haberal ve arkadaşları 3 Kasım 1975'de anneden oğluna ilk başarılı böbrek naklini

gerçekleştirilmişlerdir. Aynı ekip 10 Ekim 1978’de Eurotransplant aracılığı ile bulunan böbrek ile de ülkemizdeki ilk kadavradan böbrek naklini gerçekleştirmiştir [20].

#### **2.7.4.3.2. Alıcının Değerlendirilmesi**

Tüm SDBH olan kişiler böbrek nakli için uygun değildir. Böbrek nakil adaylarının nakil uygunluğu için başlangıç değerlendirilmesi; tıbbi, cerrahi, immünolojik ve psikososyal değerlendirmeleri içerir. Nakil adaylarında yapılması gereken testler;

- Kan grubu
- Tam kan sayımı ve kapsamlı biyokimya
- İdrar tetkiği ve proteinüri miktarının tayini
- Protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT)
- Hepatit serolojileri
- HIV serolojisi
- CMV serolojik testi
- HLA doku tiplendirmesi ve PRA
- Akciğer grafisi
- Elektrokardiyografi
- 5 yıldan uzun süredir diyaliz tedavisi alan hastalarda renal ultrason
- Tüberküloza maruz kalma öyküsü olanlar, endemik bir bölgede daha önce ikamet eden veya akciğer grafisinde tüberküloz şüphesi olanlarda PPD testi
- Yaşa uygun kanser taramaları

Bu değerlendirmelere ek olarak hastalar; kardiyak, periferik vasküler, pulmoner, ürolojik, immünolojik ve komorbid durumlar açısından da değerlendirilmelidir.

Alıcının böbrek nakli olmasının kesin kontrendikasyonları şunlardır: [21]

- Kısa yaşam beklentisi olan düzeltilemez ciddi sistemik bozukluklar
- Geri dönüşümlü böbrek hasarı

- Aktif malignite
- Kontrolsüz psikiyatrik bozukluk
- Hasta uyumsuzluğu
- Kronik veya devam eden enfeksiyon
- Primer oksalozis (kombine karaciğer-böbrek nakli için değerlendirilebilir)

#### **2.7.4.3.3.Vericinin Değerlendirilmesi**

Böbrek vericileri kadavra ya da canlı verici olabilirler. Kadavra vericilerle ilgili genellikle tıbbi veriler her zaman net olarak öğrenilemeyebilir. Genel anlamda bu verici adaylarının yakınlarından detaylı bir hikaye alınmalı, dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Yapılması önerilen laboratuvar testleri şunlardır:

- Tam kan sayımı
- Açlık glikoz, gerektiğinde hemoglobin A1C (HbA1C) ve oral glukoz tolerans testi, lipid profili
- Böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Enfeksiyon serolojileri (Hepatit B ve C, HIV, CMV, EBV)
- Tam idrar tetkiki, 24 saatlik idrar protein atılımı
- Akciğer grafisi
- Abdomen ultrasonografi

Burada amaç alıcıya bir enfeksiyon veya kanserin geçişine engel olmak aynı zamanda tatminkar bir böbrek fonksiyonu elde etmektir. Bu nedenle aktif enfeksiyonu olan ya da kronik bulaşıcı enfeksiyonu olan, kanser hikayesi olan kadavra vericilerden böbrek nakli yapılmaz. Ayrıca kronik böbrek hastalığı olan kadavra vericiler de uygun değildir. Öte yandan bazal böbrek fonksiyonları normal olup mevcut hastaneye başvuru sırasında akut böbrek hasarı gelişen kadavra verici adaylarından böbrek nakli mutlak bir kontrendikasyon değildir. Ne akut böbrek hasarı ne de kardiyovasküler arrest sonucu yaşamı uzatmak için yapılan müdahaleler ile

oluşan hemodinamik instabilite greft böbreğin uzun dönem sonuçlarını etkilemez [22].

Canlı verici adaylarının değerlendirilmesi daha optimum koşullarda yapılabilmektedir. Canlı verici adaylarının değerlendirilmesinde kadavra verici adaylarının değerlendirilmesinden farklı olarak böbrek vericisi olmanın vericiye uzun dönemde getireceği risk de göz önünde bulundurulur. Detaylı bir hikaye ve fizik muayene yanında aşağıdaki tetkiklerin yapılması gerekmektedir:

- Kan basıncı ölçümü yanında gerektiğinde ambulatuar kan basıncı izlemi
- Tam kan sayımı
- Kanama profili
- Açlık glikoz, gerektiğinde HbA1C ve oral glukoz tolerans testi, lipid profili
- Böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Enfeksiyon serolojileri (Hepatit B ve C, HIV, CMV, EBV)
- Tam idrar tetkiki, 24 saatlik idrar protein atılımı
- Akciğer grafisi
- Elektrokardiyografi
- Renal anatominin bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans ya da konvansiyonel anjiyografi ile değerlendirilmesi
- Yaşa uygun kanser taraması

Bu testlere ek olarak hem canlı hem kadavra verici adaylarında kan grubu, HLA doku tiplendirmesi, cross-match testleri yapılmalıdır.

Canlı verici olmak için kesin kontraendikasyon oluşturan durumlar şunlardır: [23]

- <18 yaş olmak
- Zihinsel olarak kendi kararını verebilecek yeterliliğe sahip olamamak
- Kontrolsüz hipertansiyon ya da hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı olmak

- Diyabetes mellitusu olmak
- Vücut kitle indeksi >40 kg/m<sup>2</sup> olmak
- Aktif veya tamamen tedavi edilmemiş kanseri olmak
- Kontrol altına alınmamış psikiyatrik bozukluğu olmak
- Tekrarlayan böbrek taşı hikayesi olmak
- Aktif veya kronik bulaşıcı enfeksiyonu olmak
- Baskı altında verici olduğuna dair şüphe olması

Sadece yaşlılık, bağış için mutlak bir kontrendikasyon değildir, ancak yaşlı vericilerin uygun olduklarından emin olmak için değerlendirmeleri titizlikle yapılmalıdır. Hem verici hem de alıcı, yaşlı vericinin ameliyatla ilişkili komplikasyonlarının daha sık olabileceği hem de nakledilen böbreğin uzun süreli sağ kalımının daha kötü olabileceğini bilmelidir [24].

#### **2.7.4.3.4. Kadavradan Böbrek Dağıtımında Uygulanan Kriterler**

Kadavra organ bağı olduğu kadavra böbreğin hangi alıcı adayına nakledileceği yani kadavra dağıtımında hangi kriterlerin göz önünde bulundurulacağı ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Zaten kısıtlı sayıda temine dileyen kadavra böbreklerin dağıtımında temelde iki kriter değerlendirilir. Birincisi bu dağıtımın adil yapılmasıdır. Alıcı adayı ne kadar ileri yaşta ise ne kadar uzun süredir bekleme listesindeyse, ne kadar uzun süredir diyaliz tedavisi altındaysa bağışlanan organın o alıcı adayına nakledilmesi daha adil olacaktır. Öte yandan nakledilen böbreğin alıcıda ne kadar uzun süre ile ve ne kadar yeterli bir düzeyde fonksiyon göstereceği yani etkinlik de değerlendirilmesi gereken ikinci kriterdir. Bu açıdan doku uyumu daha iyi olan, genç dolayısıyla daha sağlıklı ve komorbiditesi daha az olan yaşam beklentisi daha uzun hastalara nakil yapılması daha etkin bir yaklaşım olacaktır. Durumu karmaşıklaştıran bir diğer parametre daha önceden nakil yapılmış ama böbrek fonksiyonlarını kaybederek tekrar diyalize dönmüş hastaların durumudur. Daha önce hiç böbrek nakli olmamış hastaların varlığında bu hastalara tekrar nakil yapılmasının ne derece uygun olduğu tartışılmaktadır. Yüksek derecede

PRA pozitifliği olan alıcı adayları da kendilerine sunulan böbreklerin birçoğunda pozitif cross-match reaksiyonu gösterdiği ve böbrek nakli ihtimali düştüğü için bu hastalara öncelik tanınması gerektiğini düşünen görüşler de vardır. Sonuç olarak uygulanan dağıtım kriterlerinin hem adil hem de etkin olması ve bu iki parametrenin dengede tutulması gerekmektedir.

Ülkemizdeki duruma bakacak olursak 2008 yılı öncesinde ülkemizdeki böbrek nakil merkezleri bir kadavra böbrek temin ettiklerinde bu böbreği kendi bekleme listesindeki hastalardan dilediklerine sadece kan grubu uyumlu olmak şartıyla kullanabiliyorlardı. Merkezler nakil başarısını arttırmak ve mortaliteyi minimumda tutmak için genç, kısa süredir hemodiyalize giren, eşlik eden hastalığı olmayan ve PRA düzeyi düşük ya da negatif hastalara nakil yapmayı tercih ediyorlardı. Sonuçlar açısından etkin bir yaklaşım olmasına rağmen bu durum ileri yaşta, komorbid hastalığı olan ve PRA düzeyi yüksek hastaların nakil şansını azaltıp adil olmayan bir durum yaratıyordu. Bu nedenle T.C. Sağlık bakanlığı 2008 yılında Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesini yayınlanmıştır.

Bu yönergeye göre merkezler kendilerine kadavra böbrek listesine yazılmak için başvuran tüm hastaları listeye kaydettikten sonra UKM vasıtasıyla Ulusal Organ Nakil Bekleme Listesine aktarmaya başladılar. Böylece kadavra böbrek dağıtımında Sağlık Bakanlığı'nın kontrolü altında yapılmaya başlanarak böbrek nakil merkezlerinin inisiyatifi azaltıldı. Kadavra böbrek dağıtımında uygulanan puanlama sistemi Tablo 2.7'de gösterilmiştir. Bu puanlama sistemi bağışlanan kadavra böbrek ile aynı kan grubundaki alıcılar için uygulanır.

**Tablo 2.7. Kadavradan Böbrek Dağıtım Puanlama Tablosu**

DEĞERLENDİRME KRİTERİ		PUAN
Doku Uyumu		Tam uyum (2A 2B 2DR uyumu) durumunda şarta bağlı olmaksızın alıcının olduğu yere gider  Tam uyum dışındaki durumlarda uyumlu her DR antijeni için 150, B antijeni için 50, A antijeni için 5 puan verilir.
Vericinin çıktığı bölge		1000
Vericinin çıktığı merkez		250
Alıcı yaş grubu	11 yaş altı	Doku uyumu puanı X 2.5
	12-17 yaş	Doku uyumu puanı X 1.5
	18 yaş ve üzeri	Doku uyumu puanı X 1
Diyalize girme süresi		Her ay için 3 puan

Tablo 2.7 detaylı olarak incelendiğinde adalet ve etkinlik arasında bir denge kurulmaya çalışıldığı görülmektedir. HLA doku antijenleri arasında en önemlisi DR, sonra B ve sonra da A olduğu için her biri için verilen puan farklı olmuştur. Bağışlanan kadavra böbreğin HLA'sı ile alıcı adaylarının HLA'sı ne kadar çok uyumlu ise alıcı adayına o kadar puan verilmiştir. Böylece nakledilen böbreğin daha etkin işlev göreceği öngörülmüştür. Kadavra böbreğin çıktığı bölgede yaşayan ve/veya kadavranın çıktığı organ merkezine kayıtlı alıcı adaylarına da ek puan verildiği görülmektedir. Bu yaklaşım çıkarılan böbreğin ülke içinde transport süresini kısaltarak hatta aynı merkezde kullanılacaksa sıfırlayarak soğuk iskemi süresini azaltmakta ve nakledilen böbreğin ömrünü uzatan diğer bir kriter olarak göze çarpmaktadır. Alıcı adayları ne kadar uzun süredir diyalize giriyorlarsa o kadar ek puan almaktadırlar. Çünkü diyalize girilen her ay için üç puan verilmektedir. Uzun süredir diyalize giren hastalara verilen bu puan adaletli bir durum yaratmaktadır. 18 yaşın altındaki hastaların diyalize girme sürelerinin sınırlı olmasının getireceği dezavantajı ortadan kaldırmak adına bu 18 yaş altı hastalara ek puan katsayısı uygulandığı görülmektedir. Bu puanlama sisteminde en yüksek puanlı 3 hastalarının toplam puanına göre nakil merkezleri sıralanarak en üst sıradaki nakil merkezine kendi listelerindeki hastalara nakledilmek üzere kadavra böbrek UKM tarafından sunulur. Kadavra böbrek sunulan

nakil merkezine kendi listelerinde kayıtlı olan en yüksek puana sahip beş hastalık liste sunulur. Merkezler öncelikle ilk sıradaki hastaya nakil yapmak zorundadırlar. Hastanın nakil olmasında tıbbi bir engel saptanırsa sırasıyla daha alttaki hastalar değerlendirilir. Fakat nakil yapılmayan hastalar için mutlaka sağlık bakanlığına nakilin neden yapılmadığına dair detaylı rapor yazılmalıdır.

Bekleme süresinin tespitinde hastanın diyalize ilk giriş tarihi veya böbrek naklinden sonra diyalize yeniden girmeye başladığı tarih ilk gün olarak kabul edilir. Eğer hasta böbrek naklinden sonra altı ay içinde böbreği kaybederse, bekleme süresi sıfırdan başlamaz, kaldığı yerden devam eder. Nakil merkezi hastayı tekrar bekleme listesine kaydederken diyalize başlama tarihini buna göre belirler.

Puanlamada nakil merkezleri veya aynı merkezdeki hastalar arasında eşitlik olması halinde, HLA antijenlerinden önce DR, sonra B, daha sonra A uyumu dikkate alınarak merkeze veya hastaya öncelik verilir.

Türkiye'nin herhangi bir yerinde kadavradan böbrek bağıışı olduğunda ülkede aynı kan grubundan ve HLA uyumu tam (sıfır mismatch) olan bir alıcı var ise böbrek diğer şartlar ve puanlama göz önüne alınmaksızın o alıcıya gider. Birden fazla sıfır mismatch alıcının olması halinde, sırasıyla vericinin çıktığı nakil merkezi, bölgesel ve ulusal sıralamaya göre yapılan puanlama neticesinde, böbrek en yüksek puanlı alıcıya gider.

Herhangi bir diyaliz yöntemi ile tedavisi mümkün olmayan (damar yolu girişi olmayan, periton diyalizi uygulanamayan, vb.) hastalar için nakil merkezleri acil bildirimlerini Acil Hasta Bildirim Formu ile UKM'ye bildirir. Uzman heyet tarafından incelendikten sonra olumlu görüş bildirilirse böbrek, acil bildiri yapılan hastaya kan grubu uyumlu olmak şartıyla (birden fazla acil hasta varsa puan sırasına göre) yönlendirilir [6].

Kadavra böbrek dağıtımında farklı ülkelerde farklı kriterler uygulanmaktadır. Örneğin ABD'de 18 yaşından büyük her hastanın nakil listesine alınmadan nakil sonrası tahmini sağ kalım skoru hesaplanır. Bu skor hesaplanırken alıcı adayının diyalize girme süresi, daha önce diyabet öyküsü olup olmaması, daha önceden solid



organ nakli olup olmaması ve yaşı kullanılır. Hesaplanan skor her gün diyalize girme katsayısına 1/365 eklenerek güncellenir ve çıkan puan en yakın tam sayıya yuvarlanarak puanlama tablosuna eklenir. Alıcının yaşının 0-10 aralığında olması ve tam HLA uyumunda 4 puan, alıcının yaşının 11-17 olması ve tam HLA uyumunda 3 puan, diğer yaş gruplarında tam HLA uyumunda 2 puan, tek HLA uyumsuzluğunda 1 puan ve daha önceden canlı vericiden nakil öyküsü varsa 4 puan verilir. Alıcının PRA skorlaması yapılır ve ona göre de puan verilir. 0 PRA skoruna 0 puan 100 PRA skoruna 202,1 puan verilir. Vericilerin böbrek donör profil indeksleri hesaplanır ve bu indeks <35 ise 0-10 yaş aralığındaki alıcılara 1 puan verilir. Böbrek donör profil indeksi hesaplanırken vericiye ait yaş, etnisite, son kreatinin değeri, hipertansiyon öyküsü, diyabet öyküsü, ölüm sebebi, boy, ağırlık, verici tipi (kardiyak ölüm sonrası verici olmak), hepatit C virüsü pozitiflik durumu bilgileri kullanılır. Verilen bu puanların toplamı hesaplanıp verici ile ABO kan gurubu uyumu olan en yüksek puanlı kişiye nakil yapılır [25].

Avrupa’da 6 ülkede (Avusturya, Belçika, Almanya, Lüksemburg, Hollanda ve Slovenya) kadavradan böbrek dağıtımı Eurotransplant böbrek dağıtım sistemi (ETKAS) ile yapılmaktadır. Toplam 6 tane HLA A-B-DR antijenlerinin uyum sayılarına göre puanlama yapılır. Tam antijen uyumuna 400 puan, 0 antijen uyumuna 0 puan verilir ve pediatrik hasta gurubunda bu puanlar iki katı olarak hesaplanır. Uyumsuzluk olasılığı ABO kan gurubu uyumu kuralları ve PRA taramasını dikkate alarak her bir böbrekte kişinin 0 ya da 1 HLA doku gurubu uyumu ile kadavradan böbrek bulması ihtimalidir. Bir logaritma kullanılarak bu değişkenlerden de hasta belirli bir puan almaktadır. Hastanın bekleme zamanı başlangıç tarihi diyalize başladığı ilk tarih veya daha önceden nakil olduysa nakilden sonraki ilk diyaliz tedavisine başladığı tarih kabul edilmektedir. Her günlük bekleme süresine 0,091 puan verilmektedir. Preemptife nakil adayları listeye acil olarak kaydedilir ama diyalize başlamadıkları için bir puan almazlar. Diyalize 16 yaşından önce başlayan veya 16 yaşından önce bekleme listesine kaydedilip diyalize 17 yaşından önce başlayan pediatrik hastalara artı 100 puan verilmektedir. Kadavra vericinin çıktığı yere göre alıcıların yakınlığı lokal, bölgesel ve ulusal olarak sınıflandırılıp, puanlanmaktadır. Son bir yılda alıcı adayının bulunduğu

ülkenin verdiği ve aldığı kadavradan böbrek sayıları ile ulusal böbrek değişim dengelemesi skorları hesaplanır ve bu hesaplama alıcıya bir puan verilir. Çok acil durumlarda adaya 500 puan verilir. Daha önceden alıcı başka birine canlı böbrek vericisi olmuş sonrasında SDBH gelişip nakil ihtiyacı olduysa adaya artı 500 puan verilmektedir. ABO kan grubu uyumu ve bu kriterlere göre hesaplanan puanı en yüksek olan hastaya kadavradan böbrek nakli yapılmaktadır [26].

İngiltere’de kadavrdan böbrek dağıtımında dört bölge belirlenmiş olup her bölgeden çıkan böbrek kendi içinde dağıtılmaktadır. Dağıtımda öncelik sırası belirlenmiştir ve bu önceliğe göre böbrek dağıtımı yapılmaktadır. Öncelik sıralaması sırasıyla şöyledir:

- A) 0 HLA antijen uyumsuzluğu olan- yüksek sensitizasyon veya HLA-DR homozigot uyumu olan pediatrik hastalar
- B) 0 HLA antijen uyumsuzluğu olan diğer pediatrik hastalar
- C) 0 HLA antijen uyumsuzluğu olan- yüksek sensitizasyon veya HLA homozigot uyumu olan erişkin hasta
- D) 0 HLA antijen uyumsuzluğu olan diğer erişkin hastalar veya uygun şekilde eşleştirilmiş pediatrik hastalar
- E) Diğer tüm uygun hastalar

Yüksek sensitizasyon hastanın toplumu yansıtan 10000 HLA antijeninin %85 veya daha fazlasına antikor geliştirmesi olarak tanımlanmıştır. Yüksek sensitizasyonlu hastaların öncelikli olmasının sebebi geliştirdikleri bu antikor sebebiyle çok zor böbrek bulma ihtimalleridir. Kadavradan verici bulunup HLA doku tiplendirmesi yapıldıktan sonra tüm hastalar C, D, E gruplarına göre önceliklendirilmektedir. Pediatrik hastalar A ve B gruplarına önceliklendirilmektedirler ve eğer gruba giren birden fazla hasta varsa bekleme süresi daha uzun olana böbrek verilmektedir. C, D ve E grubunda bulunan hastalar 7 değişkenden oluşan puanlama sistemiyle puanları belirlendikten sonra uygun alıcı ortaya çıkmaktadır. Puanlama yapılırken bekleme süresine, yaşla kombine edilmiş HLA eşleşmesine, HLA-DR homozigot uyumuna, HLA-

B homozigot uyumuna, verici-alıcı yaş farkı skoruna, vericinin çıktığı bölgeye ve kan gurubu eşleşmelerine bakılmaktadır.

Hastanın listeye alındığı tarihten itibaren her gün için 1 puan verilir. Eğer hasta böbrek nakli olduktan sonra 180 günden sonra greft kaybı yaşarsa bekleme süresi başlangıcı nakil olduğu gün olarak belirlenmektedir.

HLA antijenlerinden A-B-DR'ye bakılmaktadır. HLA antijen uyumsuzluk seviyelendirmesi yapılmaktadır. Eğer 1 DR ve 2B veya 2DR uyumsuzluğu varsa seviye 4 HLA antijen uyumsuzluğu kabul edilir ve bu durumdaki alıcı adayı o greft için uygun bulunmamış olunur. Eğer 1 HLA antijen uyumsuzluğu varsa öncelik sırası D guruna dahil edilen erişkin ve çocuk hastalarda  $3500/1+(\text{yaş}/55)$  formülü ile, eğer 2 HLA antijen uyumsuzluğu varsa öncelik sırası D gurubuna dahil edilen pediatrik hastalar hariç  $2000/1+(\text{yaş}/55)$  formülü ile, 3 HLA antijen uyumsuzluğu olan hastalar  $500/1+(\text{yaş}/55)$  formülü ile puanlamalar yapılır. HLA antijen uyum sayısı  $>1$  olan ve HLA-DR homozigot olan hastalara 500 puan, HLA-B homozigot olan hastalara 100 puan verilmektedir.

Verici ve alıcı yaş farkı skoru  $-\frac{1}{2}x(\text{verici yaşı}-\text{alıcı yaşı})^2$  formülü ile hesaplanmaktadır. Verici ile aynı merkezde olan hastalara 900 puan, farklı merkez ama aynı bölgede olan hastalara 750 puan verilmektedir. Eğer vericinin organı dolaşım durduktan sonra alınmışsa vericinin çıktığı yer için puanlama yapılmamaktadır.

Nakilde hangi kan gurubuna ait alıcı adayının hangi kan grubuna sahip vericiden greft alabileceği belirlenmiştir. Verici kan gurubu 0 olduğunda alıcı kan gurubu B ise yalnızca grup D ve E hastalarda 1000 puan verilmektedir [27].

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer, Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması**

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Nefroloji Kliniğinde yapılmıştır. Çalışmaya Ocak 2001 – Aralık 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde böbrek nakli yapılmış 127 tane kadavra vericili ve kontrol grubu olarak da 80 canlı vericili böbrek nakil hastası alınmıştır. Çalışmaya dahil olma kriteri böbrek nakli olduğu tarihte yaşı 18 veya üzerinde olması iken, dışlanma kriteri ise nakil sonrası 3 aydan daha kısa süre ile Hacettepe Üniversitesi Erişkin Nefroloji Kliniği tarafından takip edilmektir.

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait veriler hastane otomasyon sisteminden ve Doku ve Organ Nakil Merkezi'nden alınan kayıtlardan retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

#### **3.2. Hastaların Değerlendirilmesi**

##### **Tanımlayıcı Özellikler**

Kadavradan ve canlı vericiden böbrek nakli olan hastaların tanımlayıcı özellikleri olarak yaş, cinsiyet, primer böbrek hastalığı, kan grubu, HLA doku tiplendirmesi sonuçları kaydedilmiştir. Bunlara ek olarak canlı vericiden böbrek nakli

olan hastalarda nakilin preemtif olup olmaması ve vericinin alıcıyla olan akrabalık derecesi incelendi. Canlıdan nakilde akrabalık durumu anne, baba, kardeş, oğlu-kızı, eş ve diğer olarak sınıflandırıldı. Primer böbrek hastalığı diyabet, glomerulonefritler, ürolojik sebepler, amiloidoz, polikistik böbrek hastalığı (PKBH), bilinmeyen ve diğer olarak sınıflandırıldı.

##### **Klinik ve Laboratuvar**

Hastanın klinik bulgularının değerlendirilmesinde, soğuk iskemisi süresi, gecikmiş greft fonksiyonu olup olmaması, hasta takip süresi, akut rejeksiyon, greft kaybı, ölüm ve hastanede yatış süresi değerlendirildi. Eğer hastanın nakili takip eden 1 hafta içinde diyaliz ihtiyacı olmuş ise gecikmiş greft fonksiyonu var kabul edildi.

Hastanın nakil olduğu tarihle taburcu olduğu tarih arasındaki gün farkı yatış süresi olarak hesaplandı.

Nakil sonrası böbrek biyopsisi yapılmışsa patoloji raporunda; akut sellüler rejeksiyon, akut humoral rejeksiyon, akut borderline sellüler rejeksiyon veya akut borderline humoral rejeksiyon tanıları olan hastalarda akut rejeksiyon olduğu kabul edildi ve takip boyunca toplam rejeksiyon sayıları hesaplandı. Hastanın nakil tarihi ile en son nefroloji poliklinik kontrolüne geldiği tarih arasındaki geçen süre takip süresi olarak tanımlandı.

Bir hastaya greft nefrektomi yapılması ve/veya hastaya hemodiyaliz veya periton diyalizi başlanması greft kaybı olarak kabul edildi. Greft kaybı kabul edilen hastaların izlemi greft kaybı kabul edildiği tarihten sonra durduruldu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar değerleri olarak kanda hemoglobin, kreatinin, albümin, potasyum, kalsiyum, fosfor, PTH, 24 saatlik idrarda protein atılım değerleri incelendi. GFH hesaplaması yaş, cinsiyet, serum kreatinin, ırk değişkenlerinin kullanıldığı MDRD formülü ile yapıldı [28]. Bu laboratuvar sonuçlarından kan kreatinin, GFH, 24 saatlik idrar protein atılımının taburculuktaki ve nakil sonrası 1. Yıl, 2. Yıl, 3. Yıl, 4. Yıl, 5. Yıl'daki değerleri kaydedildi. Hemoglobin, albümin, potasyum, kalsiyum, fosfor, PTH'nin sadece taburculuk değerleri kaydedildi.

### **3.3. İstatistiksel Yöntemler**

Tanımlayıcı istatistikler için sayısal değişkenlerde ortalama, ortanca, standart sapma ve en küçük-en büyük değerler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Parametrik testler için gerekli olan varsayımlardan normallik varsayımı hem Kolmogrov-Smiornov testi ile hem görsel olarak incelenmiştir. Bağımsız grupları karşılaştırmada varsayımlar sağlandığı durumda *iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi*, varsayımlar sağlanmadığı durumda ise *Mann Whitney u testi* kullanılmıştır. Kategorik değişkenleri karşılaştırmada ise ki kare testi kullanılmıştır. Sağ kalım analizleri için Kaplan-Meier testleri kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alınmıştır. Analizler SPSS v.21 ile gerçekleştirilmiştir.

### **3.4. Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17/04/2018 tarihinde GO 18/406 proje numarası ile onay alınmıştır (Ek-1).

#### **4. BULGULAR**

Çalışmamızda 2008 yılında Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi yayınlanmadan önce Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde nakli kadavra vericiden yapılmış 47 ve yönerge yayınlandıktan sonra kadavra vericiden yapılmış 80 böbrek nakil hastası ile yönerge yayınlanmadan önce canlı vericiden nakli yapılmış 40 ve yönerge yayınlandıktan sonra canlı vericiden yapılmış 40 böbrek nakil hastası incelenmiştir.

##### **4.1. Kadavradan Böbrek Nakil Alıcı ve Vericilerinin Tanımlayıcı Özellikleri**

Tablo 4.1'de kadavradan nakil alıcılarının cinsiyet, kan grubu, primer böbrek hastalığı, vericilerinin cinsiyet ve kan grubu dağılımları ve yüzdeleri verilmiştir.

Kadavradan nakil alıcılarından 62 (%48,8) kişinin kadın, 65 (%51,2) kişinin erkek olduğu tespit edilmiştir. Vericilerden 32 (%26) kişinin kadın, 91 (%74) kişinin erkek olduğu tespit edilmiştir.

Kadavradan nakil alıcılarının kan grubu dağılımında A Rh+ %40 ile ilk sırada, O Rh+ %25,8 ile ikinci sırada yer almaktadır. Vericilerde de kan grubu dağılımında A Rh+ %43,9 ilk sırada, O Rh+ %29,9 ile ikinci sırada yer almaktadır.

Kadavradan nakil alıcılarının en sık primer böbrek hastalığı nedeni %29,1 ile nedeni bilinmeyen hastalıklardır. İkinci sırada ise %24,4 ile ürolojik sebepler gelmektedir.

**Tablo 4.1. Kadavradan Böbrek Naklinde Alıcı ve Vericilerin Cinsiyet ve Kan Grubu ile Alıcıların Primer Böbrek Hastalıklarının Dağılımı**

Parametre	N	%
<b>Alıcı Cinsiyet</b>		
Kadın	62	48,8
Erkek	65	51,2
<b>Alıcı Kan grubu</b>		
O Rh-	2	1,7
A Rh-	12	10,0
B Rh-	3	2,5
AB Rh-	2	1,7
O Rh+	31	25,8
A Rh+	48	40,0
B Rh+	14	11,7
AB Rh+	8	6,7
<b>Alıcı Primer böbrek hastalığı</b>		
Diyabetes mellitus	3	2,4
Glomerulonefrit	24	18,9
Ürolojik	31	24,4
Amiloid	11	8,7
Polikistik böbrek hastalığı	8	6,3
Bilinmeyen	37	29,1
Diğer	13	10,2
<b>Verici cinsiyet</b>		
Kadın	32	26,0
Erkek	91	74,0
<b>Verici kan grubu</b>		
O Rh-	4	3,7
A Rh-	6	5,6
B Rh-	2	1,9
AB Rh-	0	0
O Rh+	32	29,9
A Rh+	47	43,9
B Rh+	11	10,3
AB Rh+	5	4,7

Tablo 4.2.'de kadavradan nakil alıcılarının yaşı, verici yaşı ve alıcı ile verici arasındaki HLA antijen uyumlarının ortalamaları ve standart sapmaları ve HLA antijen uyum sayılarının dağılımı ve yüzdeleri verilmiştir.

Kadavradan nakil alıcılarının ortalama yaşı  $40,0 \pm 12,7$  iken vericilerin ortalama yaşı  $31,1 \pm 19,1$  saptanmıştır.



Kadavradan nakil alıcıları ve vericileri arasında incelenen altışar tane HLA antijeninden en sık oranda 2 tane HLA antijen uyumu olduğu görülmektedir (alıcı-verici çiftlerinin %34,3'ü). Hiç antijen uyumu olmayan 7 (%6,5) nakil gerçekleştirilmiştir. HLA antijen uyumu ortalaması  $2,13 \pm 1,23$  bulunmuştur.

**Tablo 4.2. Kadavradan Böbrek Naklinde Yaş, HLA Antijeni Uyum Ortalamaları ve HLA Antijeni Uyum Sayıları Dağılımı**

Parametre	Değer
Alıcı ortalama yaşı (yıl)	40,0±12,7
Verici ortalama yaşı (yıl)	31,1±19,1
HLA antijen uyum sayısı (n, %)	
0	7 (%6,5)
1	28 (%25,9)
2	37 (%34,3)
3	22 (%20,4)
4	9 (%8,3)
5	4 (%3,7)
6	1 (%0,9)
HLA antijeni uyum ortalaması	2,13±1,23

#### 4.2. Canlıdan Böbrek Nakil Alıcı ve Vericilerinin Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 4.3'te canlı böbrek alıcılarının cinsiyet, kan grubu, primer böbrek hastalığı, preemtif nakil durumu vericilerin cinsiyet, kan grubu ve alıcı ile akrabalık durumunun dağılımı ve yüzdeleri verilmiştir.

Canlı böbrek alıcılarının 34 (%42,5)'ünün kadın, 46 (%57,5)'sının erkek olduğu tespit edilmiştir. Vericilerin 53 (%66,3)'ünün kadın, 27 (%33,7)'sinin erkek olduğu tespit edilmiştir.

Canlı böbrek alıcılarının kan grubu dağılımında A Rh+ %46,6 ile ilk sırada, O Rh+ %21,9 ile ikinci sırada yer almaktadır. Vericilerin kan grubu dağılımında A Rh+ %44,9 ile ilk sırada, O Rh+ %31,9 ile ikinci sırada yer almaktadır.

Canlı böbrek alıcılarında en sık primer böbrek hastalığı nedeni %32,5 ile glomerlonefritlerdir. İkinci sırada ise %31,3 ile nedeni bilinmeyen hastalıklar gelmektedir.

Akrabalık derecesi dağılımında %38,8 ile en çok kardeşlerin verici olduğu tespit edilmiştir. İkinci sırada ise %31,3 ile anneler gelmektedir.

Diyaliz tedavisine başlamadan preemtif böbrek nakli olan hasta sayısının 21 (%26,2) olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 4.3. Canlıdan Böbrek Naklinde Alıcı ve Vericilerin Cinsiyet ve Kan Grubu ile Alıcıların Primer Böbrek Hastalıklarının ve Akrabalık Derecelerinin Dağılımı**

Parametre	n	%
<b>Alıcı Cinsiyet</b>		
Kadın	34	42,5
Erkek	46	57,5
<b>Alıcı Kan grubu</b>		
O Rh-	4	5,5
A Rh-	4	5,5
B Rh-	0	0
AB Rh-	1	1,4
O Rh+	16	21,9
A Rh+	34	46,6
B Rh+	9	12,3
AB Rh+	5	6,8
<b>Alıcı Primer böbrek hastalığı</b>		
Diyabetes mellitus	6	7,5
Glomerulonefrit	26	32,5
Ürolojik	14	17,5
Amiloid	5	6,3
Polikistik böbrek hastalığı	2	2,5
Bilinmeyen	25	31,3
Diğer	2	2,5
<b>Preemptif nakil</b>	21	26,2
<b>Verici cinsiyet</b>		
Kadın	53	66,3
Erkek	27	33,7
<b>Verici kan grubu</b>		
O Rh-	4	5,8
A Rh-	2	2,9
B Rh-	3	4,3
AB Rh-	0	0
O Rh+	22	31,9
A Rh+	31	44,9
B Rh+	5	7,2
AB Rh+	2	2,9
<b>Akrabalık derecesi</b>		
Anne	25	31,3
Baba	14	17,5
Kardeş	31	38,8
Kızı-oğlu	2	2,5
Eş	4	5,0
Diğer	4	5,0

Tablo 4.4.'de canlıdan nakil alıcılarının yaşı, verici yaşı ve alıcı ile verici arasındaki HLA antijen uyumlarının ortalamaları ve standart sapmaları ve HLA antijen uyum sayılarının dağılımı ve yüzdeleri verilmiştir.

Canlıdan nakil alıcılarının ortalama yaşı  $32,7\pm 10,4$  iken vericilerin ortalama yaşı  $43,5\pm 10,0$  saptanmıştır.

Canlıdan nakil alıcıları ve vericileri arasında incelenen altışar tane HLA antijeninden en sık oranda 3 tane HLA antijen uyumu olduğu görülmektedir (alıcı-verici çiftlerinin %47,8'i). 5 nakilde (%7,5) tam antijen uyumu saptanmıştır. HLA antijen uyumu ortalaması  $3,31\pm 1,18$  bulunmuştur.

**Tablo 4.4. Canlıdan Böbrek Naklinde Yaş, HLA Antijeni Uyum Ortalamaları ve HLA Antijeni Uyum Sayıları Dağılımı**

Parametre	Değer
Alıcı ortalama yaşı (yıl)	$32,7\pm 10,4$
Verici ortalama yaşı (yıl)	$43,5\pm 10,0$
HLA antijen uyum sayısı	
0	-
1	2 (%3,9)
2	12 (%17,9)
3	32 (%47,8)
4	10 (%14,9)
5	6 (%9)
6	5 (%7,5)
HLA antijeni uyum ortalaması	$3,31\pm 1,18$

#### **4.3. Kadavradan Böbrek Naklinde Yönerge Öncesi ve Yönerge Sonrası Tanımlayıcı Özelliklerin ve Erken Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması**

Kadavradan böbrek naklinde yönerge öncesi ve sonrası tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.5'te verilmiştir. Yönerge öncesi kadavradan nakil olanlardan 23 (%48,9) kişi kadın, 24 (%51,1) kişi erkektir. Yönerge sonrası kadavradan nakil olanlardan 39 (%48,8) kişi kadın, 41 (%51,2) kişi erkektir. Yönerge öncesi ve sonrası kadavradan nakil olanlar cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,984$ ).

Kadavra vericilerin cinsiyet dağılımına bakıldığı zaman yönerge öncesi 12 (%27,9) kişi kadın 31 (%72,1) kişi erkek, yönerge sonrası 20 (%25,0) kişi kadın 60 (%75,0) kişi erkektir. Bu iki grup cinsiyet açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,726).

Kadavradan böbrek alıcılarının yönerge öncesi yaş ortalaması 33,6±10,5 yönerge sonrası 43,7±12,5 bulunmuştur. Kadavradan böbrek alıcılarının yaş ortalamalarında yönerge sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görülmektedir (p<0,0001).

Kadavra vericilerin yönerge öncesi yaş ortalaması 25,0±16,3 yönerge sonrası 38,1±19,9 bulunmuştur. Kadavradan vericilerinin yaş ortalamalarında yönerge sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görülmektedir (p=0,01).

Yönerge öncesi kadavra alıcı-verici arasındaki HLA uyum ortalaması 2,46±1,23 iken yönerge sonrası HLA uyum ortalaması 2,01±1,23 bulunmuştur. Yönerge öncesi HLA uyum ortalaması daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,07).

**Tablo 4.5. Yönerge Öncesi ve Sonrası Kadavradan Böbrek Nakil Alıcı ve Vericilerinin Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması**

Parametre	Yönerge öncesi (n=47)	Yönerge sonrası (n=80)	p
<b>Alıcı Cinsiyet (n, %)</b>			0,984
Kadın	23 (%48,9)	39 (%48,8)	
Erkek	24 (%51,1)	41 (%51,2)	
<b>Verici Cinsiyet</b>			0,726
Kadın	12 (%27,9)	20 (%25,0)	
Erkek	31 (%72,1)	60 (%75,0)	
<b>Alıcı Yaşı (yıl)</b>	33,6±10,5	43,7±12,5	<0,0001
<b>Verici Yaşı (yıl)</b>	25,0±16,3	38,1±19,9	0,01
<b>HLA antijeni uyum ortalaması</b>	2,46±1,23	2,01±1,23	0,07

Tablo 4.6.'da kadavradan böbrek naklinin erken dönem klinik ve laboratuvar bulguları yönerge öncesi ve yönerge sonrası olarak karşılaştırılmıştır.

Yönerge öncesi kadavradan nakillerde soğuk iskemi süresi ortalaması  $9,7 \pm 4,9$  saat iken yönerge sonrası nakillerde  $15,7 \pm 5,4$  bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ( $p < 0,001$ ).

Yönerge öncesi kadavra nakil alıcılarının 12 (%25,5)'sinde yönerge sonrası kadavra nakil alıcılarının 43 (%53,8)'ünde gecikmiş greft fonksiyonu olduğu saptandı ( $p = 0,002$ ). Kadavra nakil alıcılarının hastanede ortalama yatış süresi yönerge öncesi  $19,3 \pm 11,9$  gün iken yönerge sonrası  $16,5 \pm 11,7$  gün olarak saptandı. Yatış sürelerindeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,210$ ).

Yönerge öncesi 3 (%6,4) kadavra nakil alıcısında yönerge sonrası 18 (%22,5) kadavra nakil alıcısında nakil sonrası ilk 3 ayda akut rejeksiyon geliştiği saptandı. Nakil sonrası daha yüksek tespit edilen rejeksiyon sıklığı istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p = 0,018$ ). Nakil sonrası ilk 3 ayda yönerge öncesi 1 (%2,1) kadavra nakil alıcısında, yönerge sonrası 8 (%10,0) kadavra nakil alıcısında greft kaybı yaşanmıştı. İlk üç aydaki greft kaybı açısından yönerge öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p = 0,152$ ). Nakil sonrası ilk 3 ayda yönerge öncesi 1 (%2,1) kadavra nakil alıcısı, yönerge sonrası 4 (%5,0) kadavra nakil alıcısı ölmüştü fakat aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0,651$ ).

Taburculuk esnasındaki GFH yönerge sonrası kadavra nakil yapılan hastalarda yönerge öncesi kadavra nakil yapılan hastalara göre anlamlı olarak daha kötüydü (sırasıyla  $59,2 \pm 27,0$  ve  $69,7 \pm 22,4$ ;  $p = 0,03$ ).

**Tablo 4.6. Kadavradan Nakil Alıcılarında Erken Dönem Klinik ve Laboratuvar Bulguları**

	<b>Yönerge öncesi (n=47)</b>	<b>Yönerge sonrası (n=80)</b>	<b>P</b>
<b>İlk Üç Ay Rejeksiyon (n, %)</b>			0,018
Yok	44 (%93,6)	62 (%77,5)	
Var	3 (%6,4)	18 (%22,5)	
<b>İlk Üç Ay Greft Kaybı (n, %)</b>			0,152
Yok	46 (%97,9)	72 (%90,0)	
Var	1 (%2,1)	8 (%10,0)	
<b>İlk Üç Ay Ölüm (n, %)</b>			0,651
Yok	46 (%97,9)	76 (%95,0)	
Var	1 (%2,1)	4 (%5,0)	
<b>Gecikmiş greft fonksiyonu (n, %)</b>			0,002
Yok	35 (%74,5)	37 (%46,2)	
Var	12 (%25,5)	43 (%53,8)	
<b>Soğuk İskemi Süresi (saat)</b>	9,7±4,9	15,7±5,4	<0,001
<b>Yatış Süresi (gün)</b>	19,3±11,9	16,5±11,7	0,210
<b>Taburculuk Kreatinin (mg/dL)</b>	1,21±0,59	1,40±0,72	0,130
<b>Taburculuk GFH (mL/dak./1.73 m<sup>2</sup>)</b>	69,7±22,4	59,2±27,0	0,029
<b>Taburculuk Hemoglobin (g/dL)</b>	10,8±1,7	10,5±1,7	0,258
<b>Taburculuk Albümin (g/dL)</b>	4,0±0,5	3,7±0,5	0,015
<b>Taburculuk Potasyum (mEq/L)</b>	4,5±0,5	4,3±0,6	0,042
<b>Taburculuk Fosfor (mg/dL)</b>	2,7±0,9	2,3±0,8	0,008
<b>Taburculuk Kalsiyum (mg/dL)</b>	9,5±0,8	9,0±1,1	0,024
<b>Taburculuk PTH (pg/mL)</b>	130±93	320±190	0,001
<b>Taburculuk 24 saatlik Proteinüri (mg/gün)</b>	375±378	420±366	0,546

Kısaltmalar; GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, PTH:Paratiroid hormonu

#### **4.4. Kadavradan Böbrek Naklinde Yönerge Öncesi ve Yönerge Sonrası Uzun Dönem**

##### **Sonuçlarının Karşılaştırılması**

Uzun dönem böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için ilk beş yıllık serum kreatinin, GFH, 24 saatlik idrar proteinüri ölçümleri yönerge öncesi ve sonrası kadavradan böbrek nakil alıcılarında karşılaştırılmıştır (Tablo 4.7). Bu üç parametrede de yönerge öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 4.7. Yönerge Öncesi ve Yönerge Sonrası Kadavradan Böbrek Nakillerinde Uzun Dönem Böbrek Fonksiyonları**

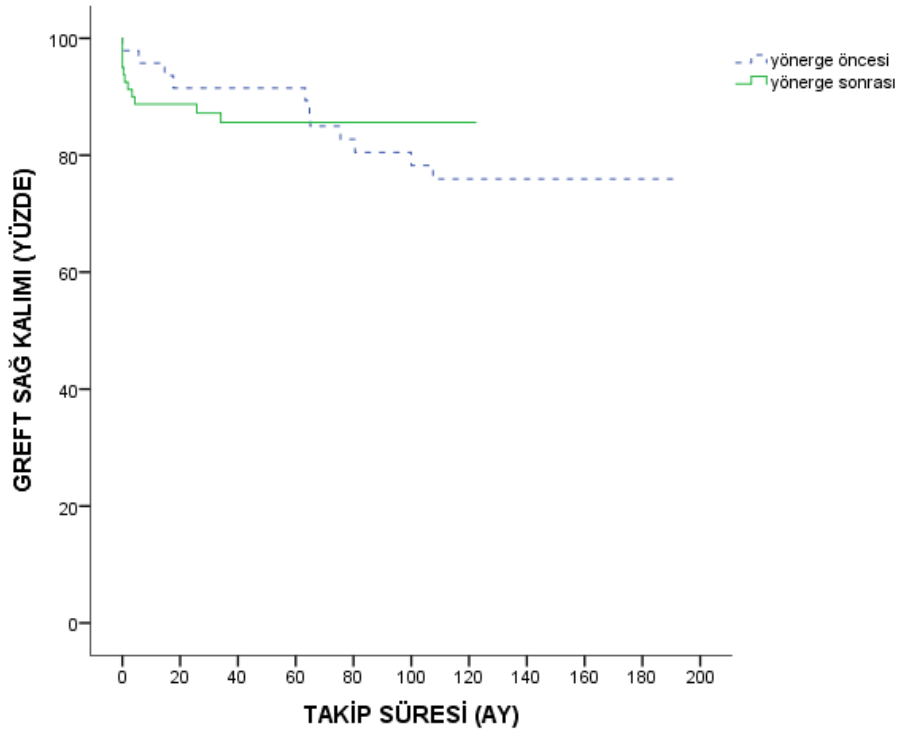
	<b>Yönerge öncesi (n=47)</b>	<b>Yönerge sonrası (n=80)</b>	<b>p</b>
<b>1. Yıl Kreatinin (mg/dL)</b>	1,33±0,65	1,20±0,58	0,189
<b>1. Yıl GFH (mL/dak./1.73 m<sup>2</sup>)</b>	63,2±22,9	65,8±22,5	0,547
<b>1. Yıl 24 saatlik Proteinüri (mg)</b>	474±938	280±328	0,547
<b>2. Yıl Kreatinin (mg/dL)</b>	1,18±0,37	1,24±0,55	0,825
<b>2. Yıl GFH (mL/dak./1.73 m<sup>2</sup>)</b>	66,5±17,1	62,0±20,5	0,242
<b>2. Yıl 24 saatlik Proteinüri (mg/gün)</b>	361±558	282±321	0,701
<b>3. Yıl Kreatinin (mg/dL)</b>	1,15±0,36	1,26±0,56	0,494
<b>3. Yıl GFH (mL/dak./1.73 m<sup>2</sup>)</b>	68,6±19,1	61,8±20,1	0,099
<b>3. Yıl 24 saatlik Proteinüri (mg/gün)</b>	504±970	368±558	0,931
<b>4. Yıl Kreatinin (mg/dL)</b>	1,17±0,41	1,33±0,72	0,561
<b>4. Yıl GFH (mL/dak./1.73 m<sup>2</sup>)</b>	67,8±20,4	62,0±22,7	0,228
<b>4. Yıl 24 saatlik Proteinüri (mg/gün)</b>	565±921	457±833	0,988
<b>5. Yıl Kreatinin (mg/dL)</b>	1,29±0,74	1,33±0,79	0,946
<b>5. Yıl GFH (mL/dak./1.73 m<sup>2</sup>)</b>	64,8±20,4	63,9±25,2	0,859
<b>5. Yıl 24 saatlik Proteinüri (mg/gün)</b>	511±632	567±1120	0,339

Kısaltmalar; GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Yönerge öncesinde nakil olmuş olan kadavra nakil alıcılarının ortalama takip süresi 9,9 yıl ve en uzun takip süresi 15,6 yıldır. Yönerge sonrasında nakil olmuş olan kadavra nakil alıcılarının ortalama takip süresi 4,6 yıl ve en uzun takip süresi 10,0 yıldır. Biyopsi sonucu konulan akut rejeksiyon sayısı önceki grupta 17, sonraki grupta 28'dir. Yönerge sonrası daha düşük hasta yılı içerisinde daha sık rejeksiyon olmuştur.

Yönerge öncesinde nakil olmuş olan 11 (%23,4) kadavra nakil alıcısında, yönerge sonrasında nakil olmuş olan 11 (%13,7) kadavra nakil alıcısında takipte greft kaybı gelişmiştir. İki grup arasında yapılan Kaplan-Meier greft sağ kalım analizinde (Şekil 4.1) ilk beş yılda yönerge öncesi grubun daha iyi greft sağ kalımına sahip olduğu görülmektedir. Fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır (p=0,703).





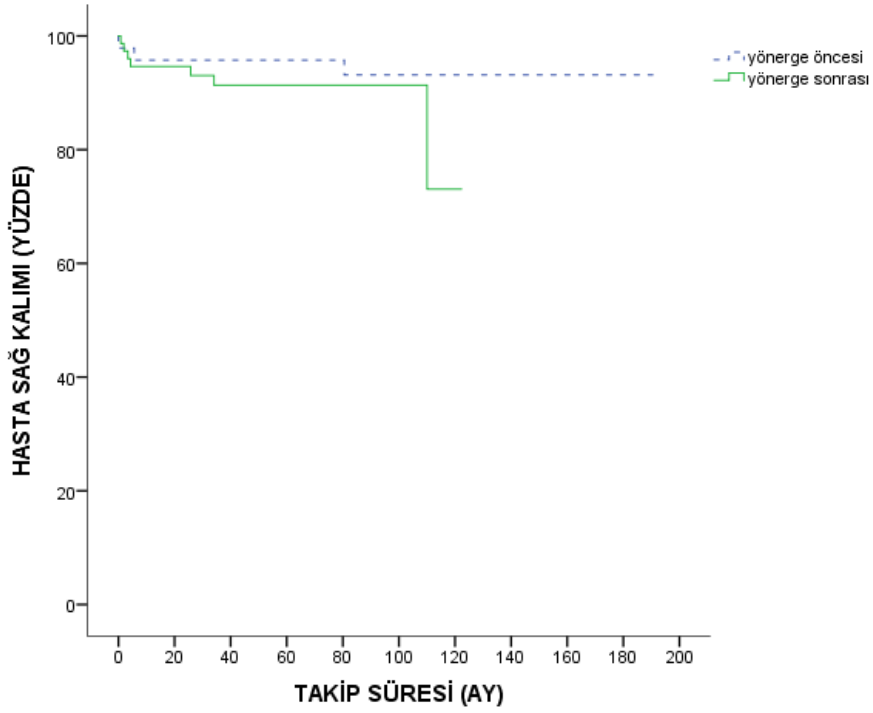
**Şekil 4.1. Kadavradan Nakilde Greft Sağ Kalım Analizi**

Takipte yönerge öncesinde nakil olmuş olan kadavra nakil alıcılarının 3 (%6,4)'ü, yönerge sonrasında nakil olmuş olan kadavra nakil alıcılarının 7 (%8,7)'si ölmüştür. İki grup arasında yapılan Kaplan-Meier sağ kalım analizinde (Şekil 4.2) yönerge öncesi gurubun hasta sağ kalımı daha iyi gözükmetedir. Fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ( $p=0,283$ ). En sık ölüm sebebi her iki gurupta da enfeksiyondur. (Tablo 4.8)

**Tablo 4.8. Kadavradan Böbrek Nakil Alıcılarının Ölüm Sebepleri**

Sebeup	Sıklık (n, %)
Enfeksiyon	7 (%70)
SVO	1 (%10)
Kardiyovasküler	1 (%10)
Malignite	1 (%10)

Kısaltmalar; SVO: Serebrovasküler olay



Şekil 4.2. Kadavradan Nakilde Hasta Sağ Kalım Analizi

#### 4.5. Canlıdan Böbrek Naklinde Yönerge Öncesi ve Yönerge Sonrası Tanımlayıcı Özelliklerin ve Erken Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması

Canlı vericiden böbrek naklinde yönerge öncesi ve sonrası tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.9’da verilmiştir. Hem yönerge öncesi hem de yönerge sonrası canlıdan nakil olan 40’ar hastadan 17 (%42,5) kişi kadın, 23 (%57,5) kişi erkektir ( $p=1,000$ ).

Canlı vericilerin cinsiyet dağılımına bakıldığı zaman yönerge öncesi 25 (%62,5) kişi kadın 15 (%37,5) kişi erkek, yönerge sonrası 28 (%70,0) kişi kadın 12 (%30,0) kişi erkektir. Bu iki grup cinsiyet açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,478$ ).

Canlıdan böbrek alıcılarının yönerge öncesi yaş ortalaması  $32,3\pm 9,9$  yönerge sonrası  $33,1\pm 11,1$  bulunmuştur. Canlıdan böbrek alıcılarının yaş ortalamalarında yönerge öncesi ve sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,742$ ).

Canlı vericilerin yönerge öncesi yaş ortalaması 40,8±9,5 ve yönerge sonrası 46,3±9,8 bulunmuştur. Canlı vericilerin yaş ortalamalarında yönerge sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görülmektedir (p=0,011).

Yönerge öncesi canlı alıcı-verici arasındaki HLA uyum ortalaması 3,50±1,37 iken yönerge sonrası HLA uyum ortalaması 3,18±1,02 bulunmuştur. Yönerge öncesi dönemde HLA uyum ortalaması daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,277).

Yönerge öncesi 30 (%75,0) hasta yönerge sonrası 29 (%72,5) hasta preemptif böbrek nakli olmuştu. İki grup arasında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,799).

**Tablo 4.9. Yönerge Öncesi ve Sonrası Canlıdan Böbrek Nakil Alıcı ve Vericilerinin Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması**

Parametre	Yönerge öncesi (n=40)	Yönerge sonrası (n=40)	p
<b>Alıcı Cinsiyet (n,%)</b>			1,000
Kadın	17 (%42,5)	17 (%42,5)	
Erkek	23 (%57,5)	23 (%57,5)	
<b>Verici Cinsiyet (n,%)</b>			0,478
Kadın	25 (%62,5)	28 (%70)	
Erkek	15 (%37,5)	12 (%30)	
<b>Alıcı Yaşı (yıl)</b>	32,3±9,9	33,1±11,1	0,742
<b>Verici Yaşı (yıl)</b>	40,8±9,5	46,3±9,8	0,011
<b>HLA antijeni uyum sayısı</b>	3,50±1,37	3,18±1,02	0,277
<b>Preemptif nakil (n, %)</b>	10 (%25,0)	11 (%27,5)	0,799

Tablo 4.10.'da canlıdan böbrek naklinin erken dönem klinik ve laboratuvar bulguları yönerge öncesi ve yönerge sonrası dönemde karşılaştırılmıştır.

Yönerge öncesi canlı nakil alıcılarının 6 (%15,0)'sında yönerge sonrası canlı nakil alıcılarının 9 (%22,5)'unda gecikmiş greft fonksiyonu olduğu saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,390). Canlı nakil alıcılarının hastanede ortalama yatış süresi yönerge öncesi dönemde 17,3±14,0 gün iken yönerge sonrası dönemde 14,4±14,2 gün olarak saptandı. Yatış sürelerindeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,373).

Yönerge öncesi hiçbir canlı nakil alıcısında nakil sonrası ilk 3 ayda akut rejeksiyon gelişmediği saptandı. Yönerge sonrası 3 (%7,5) canlı nakil alıcısında nakil sonrası ilk 3 ayda akut rejeksiyon geliştiği görüldü. Nakil sonrası daha yüksek tespit edilen rejeksiyon sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,241$ ). Nakil sonrası ilk 3 ayda yönerge öncesi hiçbir canlı nakil alıcısında greft kaybı saptanmadı. Yönerge sonrası 2 (%5,0) canlı nakil alıcısında nakil sonrası ilk üç ayda greft kaybı yaşandığı görüldü. İlk üç aydaki greft kaybı açısından yönerge öncesi ve sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,494$ ). Nakil sonrası ilk 3 ayda yönerge öncesi hiçbir canlı nakil alıcısının ölmediği saptandı. Yönerge sonrası nakil sonrası ilk 3 ayda 1 (%2,5) canlı nakil alıcısının öldüğü gözlemlendi. Ölüm açısından yönerge öncesi ve sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=1,000$ ).

Yönerge öncesi ve yönerge sonrası dönemde canlıdan nakil yapılan hastalarda taburculuk esnasındaki GFH da dahil olmak üzere laboratuvar testleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

**Tablo 4.10. Canlıdan Nakil Alıcılarında Erken Dönem Klinik ve Laboratuvar Bulguları**

	<b>Yönerge öncesi (n=40)</b>	<b>Yönerge sonrası (n=40)</b>	<b>p</b>
<b>İlk Üç Ay Rejeksiyon (n, %)</b>			0,241
Yok	40 (%100)	37 (%92,5)	
Var	-	3 (%7,5)	
<b>İlk Üç Ay Greft Kaybı (n, %)</b>			0,494
Yok	40 (%100)	38 (%95,0)	
Var	-	2 (%5,0)	
<b>İlk Üç Ay Ölüm (n, %)</b>			1,000
Yok	40 (%100)	39 (%97,5)	
Var	-	1 (%2,5)	
<b>Gecikmiş Greft Fonksiyonu (n, %)</b>			0,390
Yok	34 (%85)	31 (%77,5)	
Var	6 (%15)	9 (%22,5)	
<b>Yatış Süresi (gün)</b>	17,3±14,0	14,4±14,2	0,373
<b>Taburculuk Kreatinin (mg/dL)</b>	1,09±0,35	1,24±0,69	0,236
<b>Taburculuk GFH (mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	77,6±24,8	71,1±23,7	0,236
<b>Taburculuk Hemoglobin (g/dL)</b>	11,3±1,7	10,8±1,5	0,186
<b>Taburculuk Albümin (g/dL)</b>	4,1±0,6	4,0±0,4	0,527
<b>Taburculuk Potasyum (mEq/L)</b>	4,5±0,7	4,2±0,5	0,053
<b>Taburculuk Fosfor (mg/dL)</b>	2,8±1,0	2,6±0,7	0,498
<b>Taburculuk Kalsiyum (mg/dL)</b>	9,4±0,8	9,2±0,7	0,163
<b>Taburculuk PTH (pg/mL)</b>	161±123	191±218	0,737
<b>Taburculuk 24 saatlik Proteinüri (mg/gün)</b>	366±640	328±248	0,764

Kısaltmalar; GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, PTH: Paratiroid hormonu

#### **4.6. Canlıdan Böbrek Naklinde Yönerge Öncesi ve Yönerge Sonrası Uzun Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması**

Uzun dönem böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için ilk beş yıllık serum kreatinin, GFH, 24 saatlik idrar proteinüri ölçümleri yönerge öncesi ve sonrası dönemde canlıdan böbrek nakil alıcılarında karşılaştırılmıştır (Tablo 4.11). Bu üç parametrede de yönerge öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

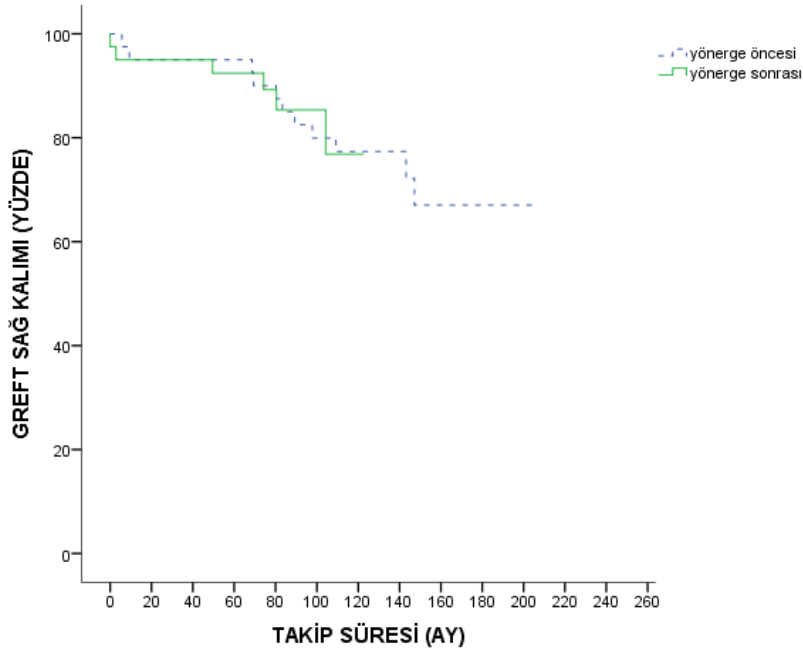
**Tablo 4.11. Yönerge Öncesi ve Yönerge Sonrası Canlıdan Böbrek Nakillerinde Uzun Dönem Böbrek Fonksiyonları**

	Yönerge öncesi (n=40)	Yönerge sonrası (n=40)	p
1. Yıl Kreatinin (mg/dL)	1,27±0,33	1,18±0,27	0,235
1. Yıl GFH (mL/dak./1.73 m <sup>2</sup> )	62,3±16,5	66,3±12,9	0,244
1. Yıl 24 saatlik Proteinüri (mg/gün)	333±547	172±119	0,249
2. Yıl Kreatinin (mg/dL)	1,30±0,39	1,26±0,39	0,488
2. Yıl GFH (mL/dak./1.73 m <sup>2</sup> )	61,2±17,5	62,9±15,4	0,661
2. Yıl 24 saatlik Proteinüri (mg/gün)	500±724	320±319	0,841
3. Yıl Kreatinin (mg/dL)	1,33±0,48	1,23±0,33	0,540
3. Yıl GFH (mL/dak./1.73 m <sup>2</sup> )	60,7±18,5	63,8±15,1	0,599
3. Yıl 24 saatlik Proteinüri (mg/gün)	693±1035	904±1708	0,740
4. Yıl Kreatinin (mg/dL)	1,35±0,48	1,61±2,07	0,438
4. Yıl GFH (mL/dak./1.73 m <sup>2</sup> )	60,2±17,3	61,1±20,7	0,841
4. Yıl 24 saatlik Proteinüri (mg/gün)	500±724	320±319	0,670
5. Yıl Kreatinin (mg/dL)	1,48±0,79	1,23±0,41	0,254
5. Yıl GFH (mL/dak./1.73 m <sup>2</sup> )	57,5±20,1	64,7±18,4	0,111
5. Yıl 24 saatlik Proteinüri (mg/gün)	655±1189	262±296	0,240

Kısaltmalar; GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

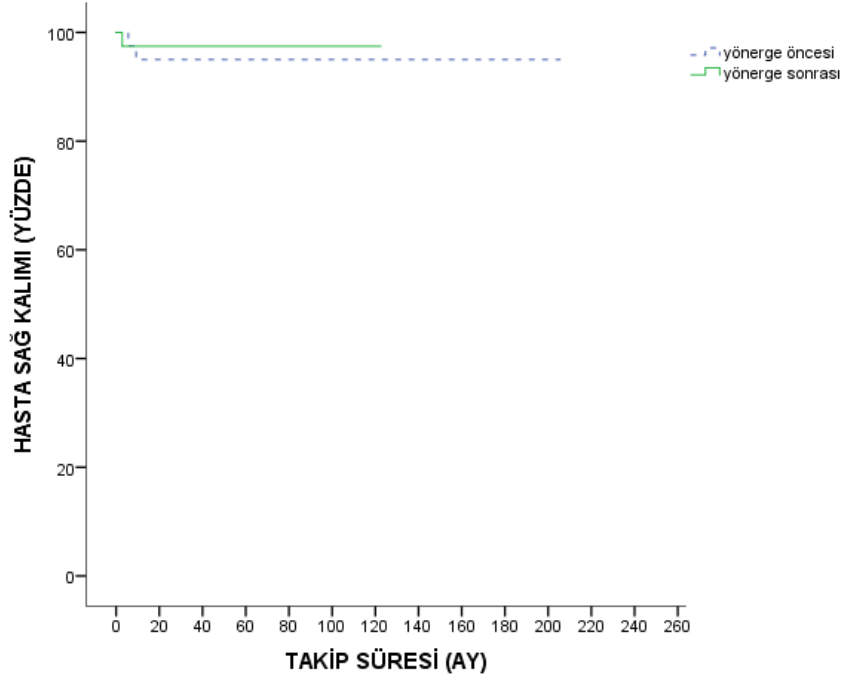
Yönerge öncesi dönemde nakil olmuş olan canlı nakil alıcılarının ortalama takip süresi 10,7 yıl ve en uzun takip süresi 16,9 yıldır. Yönerge sonrası dönemde nakil olmuş olan canlı nakil alıcılarının ortalama takip süresi 7,0 yıl ve en uzun takip süresi 10,1 yıldır. Biyopsi sonucu konulan akut rejeksiyon sayısı önceki grupta 11, sonraki grupta 10'dur. Yönerge sonrası daha düşük hasta yılı içerisinde daha sık rejeksiyon olmuştur.

Yönerge öncesinde nakil olmuş olan 11 (%27,5) canlı nakil alıcısında, yönerge sonrasında nakil olmuş olan 6 (%11,5) canlı nakil alıcısında takipte greft kaybı meydana gelmiştir. İki grup arasında yapılan Kaplan-Meier greft greft sağ kalım analizinde (Şekil 4.3) ilk beş yıl içinde gruplar arasında greft sağ kalım oranları benzer bulunmuştur (p=0,283).



**Şekil 4.3. Canlı Vericiden Nakilde Greft Sağ Kalım Analizi**

Takipte yönerge öncesinde nakil olmuş olan canlı nakil alıcılarının 2 (%5,0)'si, yönerge sonrasında nakil olmuş olan canlı nakil alıcılarının 1 (%2,5)'i ölmüştür. İki grup arasında yapılan Kaplan-Meier sağ kalım analizinde (Şekil 4.4) gruplar arasında hasta sağ kalım oranları benzer bulunmuştur ( $p=0,584$ ). Canlı nakil sonrası ölen tüm hastaların ölüm nedeni enfeksiyondur.



Şekil 4.4. Canlı Vericiden Nakilde Hasta Sağ Kalım Analizi



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 2008 yılında yayınlanan “Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi” öncesi ve sonrasında yapılan kadavra nakil alıcılarının prognozu karşılaştırılmış ve canlı nakil alıcıları da kontrol grubu olarak alınmıştır. Genel anlamda yönerge sonrası yapılan kadavra nakillerin alıcılarının yönerge öncesi yapılan kadavra nakillerin alıcılarına göre erken dönemde daha kötü greft fonksiyonu olduğu ve daha fazla komplikasyonla karşılaştıkları fakat uzun dönemde prognoz açısından belirgin farklılık olmadığı gözlenmiştir. Uzun dönemli takip edilen hasta sayısının az olması nedeniyle olası bir prognoz farkının saptanamamış olması da mümkündür.

Kadavradan böbrek nakli olan hastaların yönerge öncesinde ve yönerge sonrasında cinsiyet dağılımları benzer olup her iki grupta da kadın ve erkek hasta yüzdesi birbirine yakındır. Kontrol grubu olan canlı nakil alıcılarında ise yönerge öncesi ve sonrası kadın erkek oranı aynı olacak şekilde hasta seçimi yapılmıştır. TND kayıt sistemine göre Türkiye’de 2016 yılında yapılan tüm böbrek nakillerinde alıcıların %62,9’u erkek ve %37,1’i kadındır [11]. Bu kayıt sisteminde kadavra ve canlı nakillerin ayrı ayrı cinsiyet dağılımları yapılmamıştır. Bununla beraber klinik pratikte erkek hastaların daha fazla canlı nakil oldukları yani bir cinsiyet eşitsizliği olduğu dikkat çekmekte ve bu durum çalışmalarla da ortaya konmaktadır [29, 30]. Dolayısıyla çalışmamızın sonuçlarının Türk toplumundaki genel eğilimi yansıttığı ve kayıt sistemindeki cinsiyet dengesizliğinin kadavra nakilden değil canlı nakillerden kaynaklandığı düşünülebilir.

Kadavradan nakilde vericilerin cinsiyet dağılımı yönerge öncesi ve sonrası birbirine benzer olup erkeklerin yüzdesi yönerge öncesinde %72,1 yönerge sonrasında ise %75,0 bulunmuştur. Erkek kadavra vericilerin daha fazla olmasının muhtemel nedeni kadavra kaynağı olan beyin ölümlerine en sık yol açan nedenlerden biri olan trafik kazalarına daha yüksek oranda erkeklerin maruz kalması olabilir.

Canlıdan nakilde vericilerin cinsiyet dağılımı da yönerge öncesi ve sonrası birbirine benzer olup kadavra nakillerin tersine kadın cinsiyeti oranı daha yüksektir.

Yönerge öncesinde kadınların %62,5 sonrasında ise %70,0 oranında canlı böbrek kaynağı olduğu gözlenmiştir. Kadınların daha sık oranda canlı böbrek vericisi olmaları, daha az oranda canlı böbrek alıcısı olmaları gibi canlıdan böbrek naklinde cinsiyet eşitsizliğinin bir diğer kanıtıdır [29].

Canlıdan nakilde vericinin akrabalık derecesi incelendiğinde çalışmamızda birinci derece akrabaların oranı %51,3, ikinci derece akrabaların oranı %38,8, eş oranı ise %5 bulunmuştur. Bu durum 2016 TND kayıt sistemi verileri ile uyumsuzdur. 2016 TND kayıt sistemi verilerine göre 2016 yılında Türkiye’de canlı vericiden böbrek nakli olan hastaların sadece %20,7’si birinci derece akrabalarından nakil olmuşken canlı nakillerin en büyük gruplarını %37,5 ile akraba dışı nakiller ve %22,5 ile eşler oluşturmaktadır [11]. Bu farklılığın birinci sebebi bizim merkezimizde doku uyumuna daha fazla önem verilmesi olabilir. 1. Derece akrabanın akraba dışı veya eş gibi vericilere göre alıcı ile daha fazla oranda HLA benzerliği göstereceği tartışılmaz bir gerçektir. Diğer bir neden ise çalışmamızdaki hasta nakillerinin 2001 yılına kadar uzanması buna karşın kayıt sistemi verilerinin sadece 2016 yılında yapılan nakilleri kapsamıdır. Yıllar içerisinde doku uyumu daha az olan hastalara nakil sayısında artış olmuştur. Merkezimizin sadece 2016 yılında yaptığı nakillerin TND verileri ile karşılaştırılması daha sağlıklı bilgi verebilir. Yıllar içerisinde doku uyumu ve akrabalık derecesine verilen önem sadece 2015 yılı TND kayıt sistemi verilerine bakılarak bile anlaşılabilir. Çünkü 2015 yılı verilerinde Türkiye’de canlı vericiden böbrek nakili olan hastaların %44,6’sı birinci derece akrabadan, %11,2’si ikinci derece akrabadan, %21,2’si eşlerinden böbrek almışlardır [31].

Çalışmamızın en çarpıcı bulgularından birisi yönerge değişikliğinin kadavradan nakil olan hastaların ortalama yaşı üzerindeki etkisidir. Yönerge sonrası kadavradan nakil yapılan hastaların yaşlarının yönerge öncesi kadavradan nakil yapılan hastalara göre belirgin olarak yükseldiği görülmektedir. Bunun sebebi yönerge öncesi daha iyi prognozu olacağı ve cerrahi riskin daha düşük olacağı düşünülerek kadavradan nakilde alıcı olarak daha genç hastaların tercih edilmesi olabilir. Yönerge sonrası diyalizde geçen her ay için verilen puan ileri yaştaki hastaların daha yüksek puana ulaşmalarına ve listede öncelik kazanmalarına yol açmıştır. Kontrol grubuna

baktığımız zaman canlı vericiden nakil olan hastalarda yönerge öncesi ve sonrası dönemde yaş ortalamaları birbirine yakın bulunmuştur.

Kadavra vericilerinin yaş ortalaması yönerge sonrası daha yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Bu farkın temel nedeninin yıllar içerisinde verici olma kriterlerinin gevşetilmesi ve geçmişte verici olarak kabul edilmeyen ileri yaştaki verici adaylarının da kadavra kısıtlılığı ve nakil bekleyen hasta sayısının fazlalığı nedeniyle artık verici olarak kabul edilmesi olduğu düşünülmüştür. Bir diğer sebebi ise Türkiye’de beklenen yaşam süresinin yıllar içerisinde doğrusal bir şekilde artmaya devam etmesi olabilir [32]. Bu da ölüm yaşının artmasına ve dolayısıyla kadavra vericilerin ortalama yaşının artmasına sebep olabilir.

Canlıdan nakilde de yönerge sonrası yapılan nakillerin vericilerinin yaş ortalaması yönerge öncesi yapılan nakillerin vericilerine göre daha yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir. Kadavra vericilerde olduğu gibi yıllar içerisinde canlı verici olma kriterlerinin gevşetilmesi ve geçmişte verici olarak kabul edilmeyen ileri yaştaki canlı verici adaylarının da kabul edilmesi bu durumu açıklayabilir. Bunun yanı sıra yıllar içerisinde gelişen ve modernleşen toplumla birlikte evlilik esnasındaki yaş dolayısıyla anne baba olunduğundaki yaş artmıştır. Canlı vericide büyük bir yüzdeye sahip olan anne ve babaların geçmişe göre nakil esnasında daha ileri yaşta oldukları öngörüsünde bulunulabilir. 2013 yılında yapılan bir araştırmada Türkiye’de son 20-30 yılda ilk doğum yaşının arttığı saptanmıştır. 25-29 yaş aralığında olan kadınlar ilk çocuklarını 30-34 yaş grubunda olan kadınlardan 0,5 yıl sonra; 45-49 yaş grubunda olan kadınlardan ise 2 yıl sonra doğurmuşlardır [33].

Kadavradan nakilde HLA antijen uyum ortalamaları karşılaştırıldığı zaman yönerge öncesi ve sonrası dönemlerde belirgin farklılık saptanmamıştır. Yönerge öncesi dönemlerde HLA uyumu yüksek olan hastalara öncelik tanınıyor olsa da iki grup arasında anlamlı fark olmaması yönergedeki puanlama sisteminde HLA uyumunun ağırlığını göstermektedir.

Türkiye’de 2016 yılında yapılan kadavradan nakillerde 2-5 arasında HLA antijen uyumu sıklığı %69,1 bulunmuştur [11] ve bu bizim çalışmamızdaki %66,7 oranı ile benzerdir. Canlı vericiden yapılan nakillerde yönerge sonrası dönemde HLA uyumuna verilen önemin giderek azalmasına bağlı olarak daha düşük HLA uyum ortalaması saptansa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda kadavradan nakilde böbrek yetmezliğinin en sık sebepleri sırasıyla nedeni bilinmeyen (%29,1) ve ürolojik sebepler (%24,4) çıkmıştır. Canlıdan nakilde en sık sebepler sırasıyla glomerülonefrit (%32,5) ve nedeni bilinmeyen (%31,3) bulunmuştur. Kayıt sistemi verilerine göre 2016 yılında Türkiye’de böbrek nakli olan tüm hastalarda en sık sebep hipertansiyon (%23,7), en sık ikinci sebep diyabet (%18,9) bulunmuştur [11]. Hipertansiyon her ne kadar teorik olarak SDBH’ye yol açabilse de klinik pratikte hipertansiyon sıklıkla SDBH’ye ikincil olarak gelişmektedir. Hasta SDBH aşamasında görülüp o esnada hipertansiyon da saptandığında yanlış bir yaklaşımla etiyolojide hipertansiyon olduğu rapor edilmektedir. Bu hastaların başta kronik glomerülonefrit olmak üzere başka bir nedene bağlı olarak SDBH geliştirmiş olduğu ve hipertansiyonun neden değil sonuç olduğu tahmin edilmektedir. Çalışmamızda dosya kayıtlarında etiyolojisi hipertansiyon kabul edilen hastaları nedeni bilinmeyen SDBH kabul etmemiz nedeniyle böyle bir farklılık ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda canlıdan ve kadavradan nakilde etyolojik sebep olarak diyabet oranı sırasıyla %7,5 ve %2,4’tür. Diyabet oranının çalışmamızda düşük çıkması bizim çalışmamızın yaklaşık son 16 yılda nakil yapılan hastaları kapsamı o istatistiğin ise yalnızca bir yıla ait olması olabilir. Diyabetin SDBH olan hastalarda etyolojik sebep olma oranı yıllar içerisinde artmakta, diyabet hastalarının ortalama yaşam süresi artmakta ve geçmişte nakil yapılmasına çekinilen diyabet hastalarına eskiyle karşılaştırıldığında günümüzde daha fazla nakil yapılmaktadır.

Kan grupları dağılımında hem kadavradan hem de canlı alıcılarda ve vericilerinde A Rh+ en sık görülen kan grubu olup ikinci sırada ise O Rh+ gelmektedir. Bu dağılımlar Türkiye’deki genel popülasyonun kan grubu dağılımıyla uyumaktadır [34].

Canlı vericiden böbrek nakli yapılan hastaların yönerge öncesi ve sonrası dönemde preemptif nakil yüzdeleri değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Preemptif nakil oranı yönerge öncesinde %25,0 sonrasında ise %27,5'tir. Türkiye'de 2016 yılında canlıdan nakil yapılanlar içinde preemptif nakil oranı %34,2 bulunmuştur[11]. Bu oran bizim bulgularımızla uyusmaktadır.

Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu yönerge değişikliğinin soğuk iskemi süresi üzerine etkisidir. Kadavradan nakilde soğuk iskemi süresi karşılaştırıldığında yönergeden sonraki grupta belirgin olarak daha uzun bulunmuştur. Bunun temel nedeninin Sağlık Bakanlığı'nın nakil merkezlerine bildirdiği listede yer alan hastaların birçoğunun PRA pozitif olması bu nedenle yapılması uzun süre alan cross-match testinin pozitif gelip hastaya nakil yapılamamasıdır. Bu durumda bir alttaki hasta değerlendirmeye alınmakta bu esnada çok değerli zaman kaybedilmektedir. Listedeki tüm hastaların çağırılması bu gecikmeyi azaltabilse de bu durumda nakil olacak bir hastayla beraber nakil olmayacak dört hasta da umutla hastaneye gelmekte ve nakil kendilerine yapılmayınca hayal kırıklığı yaşamaktadırlar. Ayrıca gönderilen listede yer alan hastalarda sıklıkla komorbid hastalıklar olmakta ve nakil öncesi değerlendirme bu nedenle uzamaktadır.

Yönerge öncesi bağışlanan kadavra böbrek için alıcı olarak sıklıkla aynı merkezdeki hastalar seçilmeye çalışılıyordu, aynı merkezde uygun alıcı bulunamaz ise aynı bölgedeki hastalardan seçiliyordu. Yönergeyle birlikte bağışlanan kadavra böbrek için alıcı olarak farklı merkez ve bölgelerdeki hastaların seçilme oranı yükseldi. Bu değişimler soğuk iskemi süresinin uzamasına sebep olmuş olabilir. Güney Kore Seul'de Cho ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada 2000 ve 2009 yılları arasında 190 tane kadavradan böbrek nakli yapılan hasta retrospektif olarak incelenmiş. Kadavra böbreklerin 136 tanesi nakilin yapıldığı hastaneden 54 tanesi dış merkezdeki hastanelerden çıkmış. Dış merkezden gelen greftlerde soğuk iskemi zamanı anlamlı derecede uzun bulunmuş ( $p<0,001$ ) [35].

Kadavradan böbrek naklinde erken dönem böbrek fonksiyonlarını gösteren klinik ve laboratuvar bulguları incelendiğinde yönerge sonrası nakil olan kadavra nakil alıcılarında ilk üç ay içerisinde daha sık akut rejeksiyon, daha sık gecikmiş greft

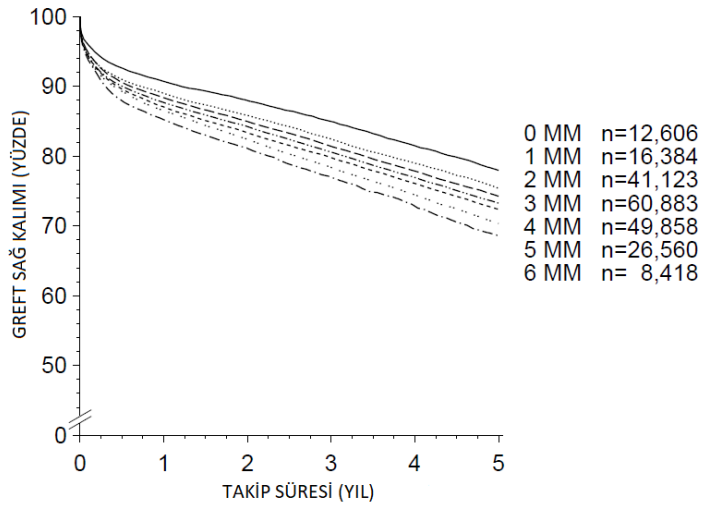
fonksiyonu (nakil sonrası ilk bir hafta içinde diyaliz ihtiyacı) ve daha düşük taburculuk GFH saptanmıştır. Tüm bu bulgular yönerge sonrası yapılan kadavra böbrek nakillerinin erken dönem sonuçlarının yönerge öncesi döneme göre belirgin olarak kötü olduğunu ortaya koymaktadır. Kontrol grubu olan canlı vericiden böbrek nakli olan hastalarda bu parametrelerin hiçbirinde yönerge öncesi ve sonrası dönemde anlamlı farklılık saptanmamış olması kadavra böbreklerdeki bu olumsuzluğun yönerge değişikliğine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Yönergeyle birlikte soğuk iskemi zamanının artması böbrek fonksiyonlarının daha kötü olmasının sebeplerinden birisi olabilir. 2014 yılında yayınlan Debout ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2000-2011 yılında Fransa'da yapılan 3839 tane kadavradan böbrek nakli çok merkezli prospektife kohort çalışmasıyla incelenmiş. Bu çalışmada uzamış soğuk iskemi zamanının gecikmiş greft fonksiyonu görülme sıklığını arttırdığı bulunmuş. Her bir saatlik uzamış soğuk iskemi zamanının greft kaybı riskini 1.013 kat, ölüm riskini 1,018 kat arttırdığı saptanmış. Soğuk iskemi zamanı uzun olanlarda 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık greft sağ kalımı sırasıyla %95, %88 ve %77 bulunmuş, 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık hasta sağ kalımı sırasıyla %98, %93 ve %87 saptanmış [36]. ABD'de 2011 yılında yayınlanan Kayler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Ocak 1995 ile Ekim 2009 yılları arasında kadavradan nakilleri uzun soğuk iskemi zamanı olarak gruplandırılan 7115 hasta ile kısa soğuk iskemi zamanı olarak gruplandırılan 7115 hastaya ait klinik ve laboratuvar kayıtları ulusal kayıt sistemleri üzerinden retrospektif olarak incelenmiş. Gecikmiş greft fonksiyonu daha uzun soğuk iskemi zamanı olan gruptaki alıcılarda daha fazla görülmüş ( $p<001$ ). İlk bir yıldaki akut rejeksiyon görülme sıklığında bir farklılık saptanmamış. Graft ve hasta sağ kalımı açısından iki grup arasında bir farklılık bulunamamış [37]. Cho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada greft sağ kalım analizinde 1, 3 ve 5. yıllarda greft sağ kalımı, merkezde çıkan greftlerde sırasıyla %99,2 %97,3 ve %95,5 dışardan gelen greftlerde ise %98,1, %88,9 ve %86,2 çıkmış ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ( $p=0,01$ ). Hasta sağ kalımları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış [35]. Yapılan gözlemsel çalışmalarda artan gecikmiş greft fonksiyonunun erken dönem akut rejeksiyon sıklığını arttırdığı saptanmıştır [38].

Yönergeden sonra kadavra nakil yapılan grupta daha kötü greft fonksiyonunun görülmesinin bir başka sebebi bu gruptaki alıcıların yaş ortalamasının daha yüksek olması olabilir. Debout ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alıcı yaşı 55 yaşında ve üzerinde olanlar 55 yaş altındakilere göre 1,342 kat artmış greft kaybı riskine sahip olduğu bulunmuştur ( $p=0,002$ ) [36]. Cho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alıcı yaşı küçük olanlarda daha iyi hasta sağ kalımı saptanmıştır, hasta yaşının greft sağ kalımına bir etkisi bulunamamıştır [35]. Türkiye’de yapılan bir çalışmada Özkul ve arkadaşları 2003 ve 2014 yılları arasında 1537’si canlı vericiden 409’u kadavradan böbrek nakli olmuş 18-59 yaş arası alıcıları genç ve  $\geq 60$  alıcıları yaşlı şeklinde iki gruba ayırarak incelemiştir. Yaşlı grupta gecikmiş greft fonksiyonu daha fazla görülmüştür. Hasta sağ kalımı genç grupta daha iyi bulunmuştur. Greft sağ kalımında iki grup arasında farklılık saptanmamıştır [39].

Verici yaş ortalamasının sonrasında anlamlı bir derecede yüksek olması sonraki nakillerde böbrek fonksiyonun daha kötü olmasının sebebi olarak düşünülebilir. Debout ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada verici yaşı 51-60 olanların  $<50$  olanlara göre 1,362 kat artmış greft kaybı riskine ( $p=0,011$ ), verici yaşı 60 yaş ve üzeri olanların 50 yaş ve altında olanlara göre 2,080 kat daha fazla greft kayıp riskine ( $p<0,001$ ) yol açtığı saptanmıştır [36]. Cho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada verici yaşının hasta ve greft sağ kalımı üzerine bir etkisi bulunamamıştır [35]. Fujita ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınlanan çalışmalarında Japonya’da farklı merkezlerde 1978-2011 yılları arasında kadavradan böbrek nakli olan 469 hastayı incelemişler. Verici yaşının  $>60$  olmasının ve erken akut rejeksiyon görülmesinin greft sağ kalımını olumsuz etkilediği görülmüştür [40].

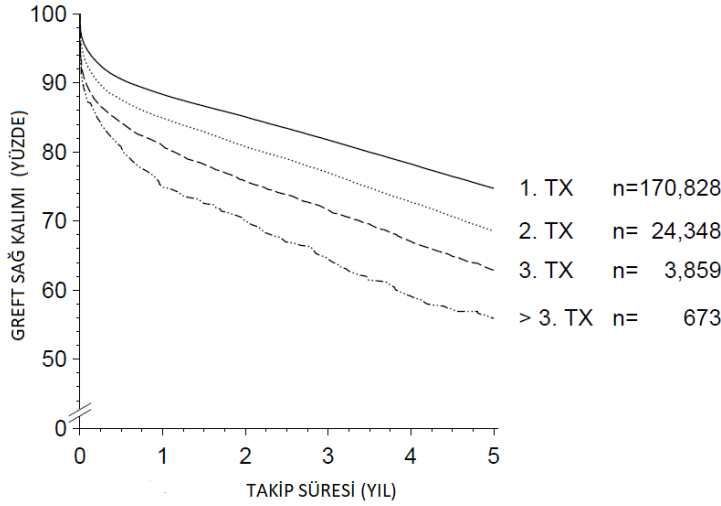
Yönergeyle birlikte HLA antijen uyum ortalamasının azalması sonraki grupta böbrek fonksiyonlarının daha kötü olmasına sebep olabilir. Her ne kadar bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak böbrek fonksiyonlarını etkilemiş olabilir. Collaborative Transplant Study (CTS)’nin 1990-2016 yıllarında kadavradan böbrek nakli yapılan hastaları incelediği çalışmada HLA antijeni uyum sayısı arttıkça greft sağ kalımının daha iyi olduğu bulunmuştur (Şekil 5.1) [41].



**Şekil 5.1. CTS Verilerine Göre HLA Doku Uyumunun Greft Sağ Kalımına Etkisi**

Yönerge yayınlanmadan önce daha önceden kadavradan böbrek nakli olmuş hastalara prognozlarının daha kötü olacağı düşünülerek tekrardan kadavradan böbrek nakli yapılmasına sıcak bakılmıyordu. Çıkan yönergeyle birlikte bu hastaların kadavradan böbrek nakli olma ihtimalleri artmıştır. Bu artış yönergeden sonra nakil olan grupta böbrek fonksiyonlarının daha kötü olmasına sebep olmuş olabilir. CTS'nin 1990-2016 yılları arasında Eurotransplant aracılığıyla kadavradan böbrek nakli yapılan hastalarda yaptığı araştırmada nakil sayısı arttıkça greft sağ kalımının daha kötü olduğu ortaya konmuştur (Şekil 5.2) [41].





**Şekil 5.2. CTS Verilerine Göre Nakil Sayısının Greft Sağ Kalımına Etkisi**

Diyalize girme süresinin puanlamada kriter olarak hesaplanması daha uzun süre diyaliz tedavisi alan hastaların kadavradan böbrek alıcısı olma ihtimallerini arttırmıştır. Yönergeden önce daha iyi greft ve hasta sağ kalımı sağlamak için varsa hiç diyaliz tedavisi almamış yoksa daha az diyaliz tedavisi almış hasta tercih ediliyordu. Yönergeyle birlikte daha uzun süre diyaliz tedavisi alan hastaların böbrek nakli olmaları greft ve hasta sağ kalımını kötü etkilemiş olabilir. Colleen ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı çalışmada ABD’de Haziran 2003 ile Eylül 2012 yılları arasında canlı vericiden nakil olan 47018 hastanın ulusal organ paylaşım sistemindeki verileri retrospektif olarak incelenmiştir. 5 yıllık greft sağ kalımı preemptife nakil olanlarda %87, nakil öncesi 1 yıldan az diyalize girenlerde %83, nakil öncesi 1 yıl ve üzerinde diyalize girenlerde %79 bulunmuştur ( $p<0,01$ ). 5 yıllık hasta sağ kalımı preemptif nakil olan ve nakil olmadan önce bir yıldan az diyalize giren hastalarda benzer bulunmuştur. Nakil olmadan önce bir yıl ve daha fazla diyalize giren hastalarda 5 yıllık hasta sağ kalımının her iki gruptan daha kötü olduğu bulunmuştur ( $p<0,01$ ) [42].

Son olarak PRA pozitif hastaların fazla olması da yönerge sonrası kadavra nakillerin prognozunun daha kötü olmasını açıklayabilir. Çalışmamız kapsamında kadavra nakil alıcılarının PRA yüzdeleri incelenmemiştir. Fakat geçmişte PRA pozitif hastalar yerine PRA negatif hastaları tercih etme imkanı mevcuttu. Yönerge

yayınlanmasından sonra diyalize uzun süredir giren hastaların yüksek puanı olması ve bu hastaların da PRA pozitiflik ihtimalinin yüksek olması PRA pozitif hastalara nakil ihtimalini arttırmış olabilir. PRA pozitifliğinin nakil başarısını azalttığı bilinmektedir [43].

İncelenen diğer bulgular olan ilk 3 ay ölüm, ilk 3 ay greft kaybı ve hastanede yatış süresinde istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. İlk 3 ay ölüm ve ilk 3 ay greft kaybı yönerge sonrasında daha yüksek oranda görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun sebebi yeterli hasta sayımızın olmaması olabilir. Yönerge sonrası hastalarda gecikmiş greft fonksiyonu daha fazla görüldüğü için daha fazla hastanede yatış sürelerinin olması beklenebilir. Beklenenin aksine yönerge öncesi hastalarda hastanede yatış süresi ortalaması daha fazla bulunmuştur ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bunun nedeni geçmiş dönemlerde yapılan böbrek nakil sayısının az olması sebebiyle nakil hastalarına daha çok özen gösterilmesi ve hastanede kalış sürelerinin uzun tutulması olabilir. Zaman geçtikçe yapılan böbrek nakli sayılarının artması sebebiyle nakil yapılan hastalar diğer nakil hastalarına yer açmak için mümkün olan en kısa sürede taburcu edilmeye başlanmıştır. Bu durum ve yıllar içerisinde gelişen klinik tecrübe yönerge sonrası kadavra nakil yapılan gruptaki hastalarda daha az hastanede yatış süresinin olmasına sebep olmuş olabilir.

Kadavradan nakilde uzun dönem böbrek fonksiyonlarının, sağ kalım analizlerinde hasta ve greft sağ kalımının yönerge öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır. Kontrol grubu olan canlıdan nakillerde de benzer şekilde yönerge öncesi ve sonrası dönemlerde fark yoktu. Kadavra nakillerde yönerge sonrası erken dönemdeki olumsuz sonuçların uzun döneme yansımamış olması takip dışı kalan hastalara bağlı olarak analiz edilen hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Uzun soğuk iskemiyi zamanı, ileri alıcı yaşı, alıcının daha önceden uzun süre diyaliz tedavisi almış olması, düşük HLA antijen uyumu, ileri verici yaşı parametrelerinden her birinin birbirinden bağımsız olarak greft ve hasta sağ kalımını olumsuz etkilediği daha önce yapılan geniş kapsamlı çalışmalarla ortaya konmuş olabilir. Bizim çalışmamızda yönergeden sonra kadavradan nakil olan gruptaki hastaların önceki grupla kıyaslandığında greft ve hasta sağ kalımını olumsuz

etkileyen bu parametrelerin hepsini bulundurması sebebiyle yeterli sayıda hastanın dahil olduğu bir çalışma yapılırsa yönergeden sonra kadavradan nakil olanlarda greft ve hasta sağ kalımının daha kötü olduğunun gösterilmesi muhtemeldir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması, hasta sayısının az olması, tek merkezli bir çalışma olması ve alıcıların PRA düzeylerinin değerlendirilmemiş olmasıdır. Retrospektif olduğu için hastane otomasyon sisteminden ve nakil merkezinden elde ettiğimiz veriler eksik ve/veya yanlış olabilir. Hasta sayımızın az olması gruplar arasında bulunması muhtemel klinik ve laboratuvar farklılıkları ortaya koymamızı zorlaştırıyor. Çalışmamızın güçlü yanları ise Türkiye'nin en eski nakil merkezi olan, böbrek naklinde ve nakil hastası takibinde deneyimli Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nde çalışmayı yapmış olmamız ve kontrol grubu olarak canlı nakil hastalarını incelemiş olmamızdır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Ülkemizde canlı böbrek nakli olmak ve canlı böbrek vericisi olmak konusunda kadınların karşı karşıya bulunduğu bir negatif ayrımcılık vardır
- 2) Hem canlı hem de kadavra verici olma kriterleri giderek gevşetilmektedir
- 3) 2008 yılında yayınlanan “Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi” ile daha önceden nakil olma ihtimali kısıtlı olan hastaların nakil olma ihtimali artmış, daha adil bir kadavra dağıtım sistemi devreye girmiştir
- 4) Yeni sistemin dezavantajı ise sistemle birlikte daha yaşlı, daha uzun süre diyalize giren, daha düşük HLA antijen uyumu olan, daha önceden böbrek nakli olmuş hastalara daha uzun soğuk iskemi zamanına sahip böbrekler nakledilmeye başlanmıştır
- 5) Yeni sistemle beraber kadavradan nakil olan hastaların erken dönem böbrek fonksiyonları daha kötü hale gelmiştir
- 6) Yeni sistemin uzun dönem böbrek fonksiyonlarına etkisi mevcut çalışmadaki hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle net değildir
- 7) Yeni sistemin uzun dönem böbrek fonksiyonlarına etkisini ortaya koymak için daha fazla hasta içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır
- 8) Değişik ülkelerde uygulanan kadavra böbrek dağıtım ilkelerinin bizim ülkemizdeki sisteme göre bazı üstünlükleri vardır (örn: PRA pozitifliğinin göz önünde bulundurulması)
- 9) Yurtdışında kadavra dağıtımında uygulanan bu kriterlerin bizim yönergelere uyarlanması ile ülkemizde yapılan kadavradan böbrek nakillerinde daha iyi prognoz sağlanabilir

## 7. KAYNAKÇA

1. Zhang, R., et al., *Kidney transplantation: the evolving challenges*. The American journal of the medical sciences, 2004. **328**(3): p. 156-161.
2. Laupacis, A., et al., *A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation*. Kidney international, 1996. **50**(1): p. 235-242.
3. Wolfe, R.A., et al., *Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant*. New England Journal of Medicine, 1999. **341**(23): p. 1725-1730.
4. Rao, P.S., et al., *Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients*. Transplantation, 2007. **83**(8): p. 1069-1074.
5. Patel, R. and P.I. Terasaki, *Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation*. New England Journal of Medicine, 1969. **280**(14): p. 735-739.
6. *Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi*. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, 2008.
7. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Official Journal of the International Society of Nephrology, 2013. **3**(1).
8. Coresh, J., et al., *Action plan for determining and monitoring the prevalence of chronic kidney disease*. Kidney International Supplements, 2017. **7**(2): p. 63-70.
9. Süleymanlar, G., et al., *A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey—the CREDIT study*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2010. **26**(6): p. 1862-1871.
10. Textor, S.C., *Ischemic nephropathy: where are we now?* Journal of the American Society of Nephrology, 2004. **15**(8): p. 1974-1982.
11. *TÜRKİYE'DE NEFROLOJİ, DİYALİZ VE TRANSPLANTASYON REGISTRY 2016*. TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ, 2017.

12. Angela C Webster, E.V.N., Rachael L Morton, Philip Masson, *Chronic kidney disease*. *Lancet*, 2017(389): p. 1238-52.
13. Mendu, M.L., et al., *Clinical predictors of diagnostic testing utility in the initial evaluation of chronic kidney disease*. *Nephrology*, 2016. **21**(10): p. 851-859.
14. Rennke, H., *Structural and functional correlations in the progression of kidney diseases*. *Renal pathology*, 1989: p. 43966.
15. Dr Andrew, S.L., JosefCoresh PhD, *Chronic kidney disease*. *The Lancet*, 2012. **379**(9811): p. 165-180.
16. Adequacy, H., *Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006*. *Am J Kidney Dis*, 2006. **48**(1): p. S2-S90.
17. Gómez, C.G., et al., *Validity of a standard information protocol provided to end-stage renal disease patients and its effect on treatment selection*. *Peritoneal dialysis international*, 1999. **19**(5): p. 471-477.
18. Akpolat, T. and C. Utas, *Hemodiyaliz hekimi el kitabı*. Türk Nefroloji Derneği Yayını, Erciyes Üniv mat. Kayseri, 1997.
19. Nolph, K.D. and Z.J. Twardowski, *The peritoneal dialysis system*, in *Peritoneal dialysis*. 1989, Springer. p. 13-27.
20. Yücecin, L., *Organ Nakil Koordinatörlüğünün Tarihçesi*. Organ nakli Koordinasyonu El Kitabı, 2001(3): p. 18-19.
21. Bunnapradist, S. and G.M. Danovitch, *Evaluation of adult kidney transplant candidates*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2007. **50**(5): p. 890-898.
22. *Transplantation from deceased donors after circulatory death*. British Transplantation Society Guidelines, 2013.
23. Kher, A. and D.A. Mandelbrot, *The living kidney donor evaluation: focus on renal issues*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2012: p. CJN. 10561011.
24. *Living Donor Kidney Transplantation Guidelines*. British Transplantation Society, 2018.

25. Health, U.D.o. and H. Services, *Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) Policies. Policy 12.0*. 2013.
26. Mayer, G. and G.G. Persijn, *Eurotransplant kidney allocation system (ETKAS): rationale and implementation*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2006. **21**(1): p. 2-3.
27. *Kidney Transplantation: Deceased Donor Organ Allocation*. Kidney Advisory Group on behalf of NHSBT, 2017.
28. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation*. Annals of internal medicine, 1999. **130**(6): p. 461-470.
29. Bloembergen, W.E., et al., *Gender discrepancies in living related renal transplant donors and recipients*. Journal of the American Society of Nephrology, 1996. **7**(8): p. 1139-1144.
30. Naghibi, O., M. Naghibi, and F. Nazemian, *Gender disparity in kidney transplantation*. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 2008. **19**(4): p. 545.
31. *TÜRKİYE'DE NEFROLOJİ, DİYALİZ VE TRANSPLANTASYON REGISTRY 2015*. TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ, 2016.
32. Tezcan, S. and P. Seçkiner, *Türkiye'de Demografik Değişim; Yaşlılık Perspektifi*. Yaşlı Sağlığı, 2012: p. 1.
33. *Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması*. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, 2013: p. 70.
34. Salduz, Z.I.Y., et al., *ABO and Rh blood group distribution in Istanbul Province (Turkey)*. İstanbul Med J, 2015. **16**: p. 98-100.
35. Cho, A., et al. *Comparison of Cadaveric Kidney Transplantation From In-center and External Center Donors*. in *Transplantation proceedings*. 2014. Elsevier.
36. Debout, A., et al., *Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation*. Kidney international, 2015. **87**(2): p. 343-349.

37. Kayler, L., et al., *Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis*. American journal of transplantation, 2011. **11**(12): p. 2647-2656.
38. Rubin Zhang<sup>1</sup>, A.U.M.K.A.P.Y.L.H.Q.M.A.B.L.A.B.A.E.S.J.B., *A comparison of three induction therapies on patients with delayed graft function after kidney transplantation*. 2016.
39. Ozkul, F., et al., *Effect of age on the outcome of renal transplantation: A single-center experience*. Pakistan journal of medical sciences, 2016. **32**(4): p. 827.
40. Fujita, T., et al. *Factors having effect on graft survival in cadaveric renal transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 2014. Elsevier.
41. <http://www.ctstransplant.org/public/graphics/sample.shtml>.
42. Jay, C.L., et al., *Reassessing preemptive kidney transplantation in the United States: are we making progress?* Transplantation, 2016. **100**(5): p. 1120.
43. Kolonko, A., et al., *The Pre-Transplant Drop in Panel-Reactive Antibodies Titer Evaluated Using Complement-Dependent Cytotoxicity (PRA-CDC) and the Risk of Early Acute Rejection in Sensitized Kidney Transplant Recipients*. Medicina, 2018. **54**(5): p. 66.