

LABORATUVARDAN KLİNİĞE**TRANSPLANTASYON****PRATIĞI****EDİTOR:**

PROF.DR. M. İZZET TİTİZ

YARDIMCI EDİTÖR:

DOÇ.DR. PINAR ATA

YAZARLAR

UZM. DR. ŞENCAN ACAR

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi GOP Hastanesi Dahiliye A.D
Gastroenteroloji Hepatoloji İstanbul

PROF.DR. NURETTİN AKA

Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Kırklareli

PROF.DR. ENVER AKALIN

Professor of Clinical Medicine, Department of Medicine (Nephrology)
Albert Einstein College of Medicine, Montefiore Medical Center NY USA

YARD.DOÇ.DR. GÜL EGE AKTAŞ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD. Edirne

PROF.DR.SÜHEYLA APAYDIN

Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniv. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji İdari Sorumlusu İstanbul

DOÇ.DR. PINAR ATA

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstanbul

PROF.DR. ÇAĞATAY AYDIN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD. Denizli

PROF. DR. İBRAHİM BERBER

Acıbadem Üniv. Acıbadem International Hastanesi Organ Nakli Merkezi Başkanı
İstanbul

UZM.DR. BAŞAK BOYNUEĞRİ

Haydarpaşa Numune Hastanesi Nefroloji-Transplantasyon Ünitesi Üsküdar İstanbul

DOÇ.DR. MUSTAFA CANBAKAN

Haydarpaşa Numune Hastanesi Nefroloji -Transplantasyon Ünitesi, Üsküdar İstanbul

DERYA CANDAN

Acıbadem International Hastanesi Organ ve Doku Nakli Koordinatörü İstanbul

PROF.DR.MEHMET ÇAĞLIKÜLEKÇİ

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi GOP Hastanesi Genel Cerrahi A.D
İstanbul

PROF.DR. AYHAN DİNÇKAN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi GOP Hastanesi Genel Cerrahi A.D
İstanbul

PROF.DR. SİMİN GORAL

Professor of Medicine at the Hospital of the University of Pennsylvania
Transplant Nephrology Fellowship Director,
University of Pennsylvania Director, Polycystic Kidney Disease Center, University of
Pennsylvania PA. USA.

PROF.DR. VEDAT GORAL

İzmir Medical Park Gastroenteroloji Klinikleri İzmir

UZM.DR. MEHMET GÖK

İzmir Medical Park GOP Gastroenteroloji Klinikleri İzmir

UZM.DR. GÜLİSTAN GÜMRÜKÇÜ

Haydarpaşa Numune Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, Üsküdar İstanbul

PROF.DR. ALİHAN GÜRKAN

Memorial Antalya Hastanesi Genel Cerrahi Bölüm Bşk. Antalya

DOÇ.DR.BÜLENT HÜDDAM

Muğla Üniversitesi MSKÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Muğla

DOÇ.DR. MELİH KARA

Haydarpaşa Numune Hastanesi Genel Cerrahi Kl. Transplantasyon Ünitesi Sorumlusu
Üsküdar İstanbul

UZM.DR.ASU ÖZGÜLTEKİN

Haydarpaşa Numune Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği, Üsküdar İstanbul

UZM.DR. GÖKHAN PİLLİ Anestezi Uzmanı İstanbul

PROF.DR. SEVGİ ŞAHİN

Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi Nefroloji sorumlusu İstanbul

PROF.DR. DENİZ ŞELİMEN

Lefke Avrupa Üniversitesi, Sağlık Yüksek Okulu Md. Kıbrıs

DOÇ.DR. ZEHRA AŞIRAN SERDAR

Deri Hastalıkları Uzmanı İstanbul

DOÇ.DR. NURGÜL CERAN SUBAŞI

Haydarpaşa Numune Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kl., Kan Bankası Müdürü
Üsküdar İstanbul

DOÇ.DR. HÜLYA TİRELİ

Haydarpaşa Numune Hastanesi Nöroloji Kliniği Üsküdar İstanbul

ALİ SECKİN TİTİZ PhD

CEO, Founder, MemoryCo, LLC Los Angeles, California, USA

PROF.DR. MESUT İZZET TİTİZ

NKÜ. Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD. Tekirdağ

DOÇ.DR. GAMZE KILIÇOĞLU UYGUR

Haydarpaşa Numune Hastanesi Radyoloji Ünitesi Üsküdar İstanbul

PROF.DR. TUNÇ YALTI

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD. İstanbul

PROF.DR. GÜRKAN TELLİOĞLU

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi GOP Hastanesi Genel Cerrahi A.D
İstanbul

YRD.DOÇ.DR. HASAN TUNCA

Muğla Üniversitesi MSKÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Muğla

PROF.DR. HASAN YERSİZ

UCLA Ronald Reagan Medical Center California USA

PROF.DR. NEVİN YILMAZ

Muğla Üniversitesi MSKU Tıp Fakültesi Muğla

DOÇ.DR. BÜLENT YİĞİT

Üroloji Uzmanı

Yalova Üniversitesi, Termal Meslek Yüksek Okulu Yalova

İÇİNDEKİLER: [\(PARLAK YERLERİ TIKLAYARAK İLGİLİ KONUYA ULAŞABİLİRSİNİZ\)](#)

1. Bölüm: Laboratuvardan Kliniğe Transplantasyon

Bölüm Editörü: DOÇ.DR. PINAR ATA

1- [Önsöz](#)

2- [İmmunolojik Terimler Sözlüğü](#)

3- [Bağışıklık Sistemi ve Antikorlar](#)

- İmmün Sistem, Hücreler ve Moleküller Arası İlişkiler, Genetik Temeller
- Bağışıklık Yanıtının Organizasyonu
- Doğal-Doğuştan (Doğal) Var Olan Bağışıklık
- Adaptif (Edinsel-Geliştirilebilen) Bağışıklık
- İmmün Sistemin Aktivasyonu; T Hücre Aktivasyonu, B Hücre Aktivasyonu
- İmmün Sistemin Düzenlenmesi- Antikorlar, Yapıları Ve İşlevleri
- Antikor Çeşitliliğinin Genetik Temeli
- Bağışık Yanıt ile Hücre Hasarı Oluşturma Reaksiyonları (Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları)

- Transplantasyon Antijenleri, MHC Sistemi
 - HLA Antijenlerinin Yapısı
 - HLA Tiplendirme ve Solid Organ Nakli
 - Transplantasyonda Yabancı Dokunun Tanınması
 - Humoral Red Reaksiyonu
 - Hiper-Akut Rejeksiyon
 - Akselere Rejeksiyon:
 - Akut Rejeksiyon
 - Graft Versus Host (GVHD) Hastalığı
 - Kronik Rejeksiyon
 - Transplantasyon Öncesi İmmünolojik Değerlendirme
 - Transplantasyonda Doku Tipleme Laboratuvarı
 - Transplantasyon Öncesi ve Sonrası Vaka Örnekleri
- 4- [Transplantasyonda Hayvan Çalışmalarının Tarihçesi ve Önemi](#)
- Çevirisel Bilimde Kullanılan Deney Hayvanlarının Tarihçesi
 - Deney Hayvanlarıyla Yapılan Çalışmaların Transplantasyona Katkıları
 - Çevirisel Bilimde Kullanılan Deney Hayvanları
 - Deney Hayvanları İle Yapılan Araştırmalarda Göz önünde Bulundurulan Etik Ve Bilimsel Konular
 - Deneysel Tasarım
 - Deney Hayvanlarının Bakımı
 - Deney Hayvanlarında Bağışıklık Sistemi Çalışmaları
 - Deney Hayvanlarında Major Histocompatibility Complex (MHC) / Human Leukocyte Antigen (HLA) Sistemleri
 - Hayvanlarda Transplantasyon Çalışmaları
 - Hayvanlarda Antikor Çalışmaları
 - Monoklonal ve Poliklonal Antikorların Hayvanlardan Elde Edilmesi
- 5- [Nobel Ödülleri ve İmmün Sistem](#)
- 6- [Endotel](#)
- 7- [Sekonder Lenfoid Organlar ve Dalak](#)
- 8- [Tolerans](#)
- 9- [Yaşlılarda İmmünite](#)
- 10- [Humoral Teori](#)
- 11- [Transplantasyonda Oksidatif Stres ve İskemi-Reperfüzyon Hasarı](#)
- İskemi-Reperfüzyon (I/R) Hasarı
 - Renal I/R Hasarı, ATN, Reaktif Oksijen Radikalleri (ROS) ve Enflamasyon İlişkisi
 - İskemik Preconditioning (Koşullandırma, IPC) ve Renal I/R Hasarı
- 12- [Ksenotransplantasyon](#)
- 13- [Transplantasyon İmmünolojisinin Klinikte Uygulamaları ve İmmüsupresyon](#)
- İmmüsupresif İlaçlar
 - Endüksiyon Tedavisi
 - Poliklonal Lenfosit Sayı Azaltan Antikorlar
 - Monoklonal Lenfosit Azaltan Antikorlar
 - Monoklonal Lenfosit Sayısını Azaltmayan Antikorlar (Anti-CD25)
 - Kalsinörin İnhibitörleri (CNI; Cyclosporine A ve Tacrolimus):

- Antimetabolitler (Imuran,MMF)
- Tor İnhibitörleri: Sirolimus (Rapamune) ve Everolimus (Certican)
- Glukokortikoidler
- İmmüsupresif Ajanlarda İlaç Etkileşimleri
- İntravenöz İmmünglobulinler (IVIG)
- İmmüsupresif Protokoller
- Hangi Kalsinörin İnhibitörü ? (Tacrolimus ya da Cyclosporine A):
- Hangi Yardımcı İmmüsupresif Ajan? (MMF ya da Sirolimus):
- Nasıl Bir Endüksiyon Tedavisi?
- Steroid Kesme
- Kalsinörin İnhibitörü Kesme
- Sensitizasyon Ve İmmüsupresyon
- İmmunosupresif İlaçlar: Doz Şemaları, Etki Mekanizmaları ve Yan Etkileri
- CNI İle İlaç Etkileşimleri

14- Transplantasyonda Kan Bankacılığı ve Desensitizasyon

- Kan Grupları ve Kan Transfüzyonu
- Farklı Kan Grupları Arasındaki Uyum
- HLA Sistemi ve Kan Transfüzyonu
- Işınlanmış Hücre (Eritrosit, Trombosit, Granülosit) Süspansiyonları
- Transfüzyonun Takibi
- Aferez ve Toplam Plazma Değişimi (TPD)
- Terapötik TPD ya da Plazmaferez
- Anti HLA Antikorlarının TDP ile Tedavisi
- ABO Uyumsuz Organ Nakillerinde Desensitizasyon:
- Transplantasyonlarda İmmühematolojik Sorunlar, Rh(D) Negatif Alıcılar ve Kan Transfüzyonu;
- Alıcının Eritrositlerinde Hemoliz
- Posttransplantasyon Dönemde Alıcı Kaynaklı Alloantikor Gelişimi
- İzoaglutinin Titrelelerinin Belirlenmesi

2. Bölüm: Etik konular, Beyin ölümü, Organ Saklama ve Paylaşma

Bölüm Editörü: PROF.DR. MESUT İZZET TİTİZ

1- Transplantasyonda Etik

- Canlı Donörden Transplantasyon ve Toplumsal Etik
- Canlı Donörden Transplantasyon ve Medikal Etik
- Çocuklardan Organ Alınması ve Etik
- Çapraz Nakiller
- Kadavradan Organ Naklinde Etik
- Kadavra Organ Alımında Zorlu Senaryolar
- Kadavra Organ Paylaşım ve Dağıtım
- Transplant Turizmi
- Organ Kaçakçılığının Tanımlanması ve Transplant Turizmi
- Organ Satıcısının Organ Sattıktan Sonraki Sonuçları
- Dünyada Organ Bağışı Modelleri

- Dinlerin Transplantasyona Yaklaşımı
 - Ksenotransplantasyonda Etik
 - Transplantasyon ve Bazı Özel Durumlar, Askerlik ve Transplantasyon, Mahkumlar ve Transplantasyon
- 2- [Organ Naklinde Kanun, Yönetmelik ve Yönerge](#)
- Organ Ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanun
 - Yaşayan Kişilerden Organ ve Doku Alınması
 - Ölüden Organ ve Doku Alınması
 - Ölüden Organ ve Doku Alma Koşulu Ve Cesetlerin Bilimsel Araştırma İçin Muhafazası
 - Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği
 - Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi
 - Doku Tipleme Laboratuvarları
 - Kadavra Vericiden Organ ve Doku Dağıtım İlkeleri
 - Böbrek Dağıtım İlkeleri
 - Organ ve Doku Nakli Hizmetlerini Yürüten Merkezlerin ve Personelin Görev ve Sorumlulukları
 - Organ ve Doku Nakli Merkezleri Koordinatörlüğü
 - Organ Nakli Merkezleri Yönergesi
 - Organ Nakli Merkezlerinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi
 - Organ ve Doku Nakli Koordinatörlüğü Eğitim Yönergesi
 - Avrupa İnsan Hakları Mahkemesinin Organ Bağışına Bakış Açısı
- 3- [Nörolojik Açıdan Beyin Ölümü](#)
- Ölüm Kavramından Ne Anlıyoruz ?
 - Beyin Ölümü Tanısına Klinik Yaklaşım - Tarihçe
 - Beyin Sapı Ölümünün Klinik Tanısı
 - Çocuklarda Beyin Ölümü
 - Yardımcı Testler
 - Beyin Ölümünü Taklit Eden Durumlar
- 4- [Transplantasyon ve Kadavra Donörün Yoğun Bakımı](#)
- Beyin Ölümüne Kardiyovasküler Yanıt, Hemodinamik Destek
 - Yoğun Bakımda Organ Donörünün Bakım ve Takibi
 - Böbreğe Özel Takip ve Bakım
 - Kardiyak Arrest
 - Kalbi Çarpmayan (Non- Heartbeating) Donörler
- 5- [Solid Organ Naklinde Organ Prezervasyonu](#)
- Tarihçe
 - Hipotermi ile Oluşan Hücresel Değişiklikler
 - Reperfüzyon Hasarı
 - Organ Saklama Solusyonları ve Farmakolojik Özellikleri
 - Organ Prezervasyonu için Üretilen Solusyonlar
 - Organ Saklama Teknikleri
- 6- [Marjinal Donörler](#)
- Marjinal Donör Tipleri

- Kompleks Canlı Donörler
 - Kalp Atımı Olmayan Donör (Kaod):
 - Genişletilmiş Kriterlere Sahip Kadaverik Donörler (ECD)
 - Pediyatrik Donör:
 - Uzun Soğuk İskemi Süreli Greft (SİZ)
 - ABO Uyumsuz Greft:
 - Multipl Renal Arter ve Vasküler Anomaliler:
- 7- [Kadavra Donörden Multiorgan Ve Karaciğer Çıkarılması](#)
- Alıcı Adayının Değerlendirilmesi
 - Donör Adayının Değerlendirilmesi
 - Ameliyat Öncesi Hazırlık
 - Soğuk Perfüzyon İçin Hazırlık
 - Organların Soğuk Perfüzyonu
 - Soğuk Perfüzyon Sonrası Disseksiyon
 - Karaciğerin Hazırlanması İçin Masaüstü Cerrahisi
 - Arteriyel Varyasyonlar Ve Rekonstrüksiyon Yöntemleri
 - Pediyatrik Organ Donör Ameliyatı
 - Kadavra Donörden Renal Greft Alınmasında Pratik Yaklaşım:
 - Kadavradan Alınan Renal Greftte Transplantasyon Öncesi Arter Rekonstrüksiyonları
- 8- [Canlı Donör Nefrektomi Teknikleri](#)
- Standart Açık Donör Nefrektomi
 - Mini-İnsizyon Açık Donör Nefrektomi
 - Minimal İnvaziv Donör Nefrektomi,
 - Laparoskopik Donör Nefrektomi
 - Retroperitoneoskopik Donör Nefrektomi
 - El Yardımlı Laparoskopik/Retroperitoneoskopik Donör Nefrektomi
 - Tek Port Laparoskopik Donör Nefrektomi
 - Robotik Donör Nefrektomi
 - Vajinal Çıkarımlı Donör Nefrektomi

3. Bölüm: Pretransplant dönem

Bölüm Editörü: PROF.DR. MESUT İZZET TİTİZ

1- [Kronik Böbrek Hastalığı](#)

- Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi
- Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri ve İlerlemesi
- Böbrek Fonksiyonun Ölçülmesi
- Kronik Böbrek Hastalığında Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar
- Hipertansiyon
- Anemi
- Üremi Sendromu
- Metabolik Asidoz
- Hiperpotasemi
- Kemik ve Mineral Bozuklukları (Kmb)

- Endokrin ve Gastrointestinal Sistem Bozuklukları
- İmmün Sistem Bozuklukları
- Kanama Bozuklukları
- Beslenme Bozuklukları
- Nörolojik Sistem Bozuklukları
- Üremik Ensefalopati
- Periferik Nöropati
- Kardiyovasküler Sistem Bozuklukları
- Kronik Böbrek Hastalığının İdame Tedavisi
- 2- [Böbrek Hastalıklarında İlaç Kullanımı](#)
 - Üreminin Karaciğer Metabolizmasına Etkisi
 - Böbrek Hasarında İlaç Eliminasyonu
 - Doz Ayarlaması
 - Bazı Özel İlaçlar ve Böbrek Hasarı
 - Böbrek Transplantasyonunda İlaç Kullanımı
- 3- [KRY de Sekonder Hiperparatiroidizm , Pre ve Posttransplant Cerrahi Yaklaşım](#)
 - KRY de Paratiroidektomi Endikasyonları
 - Paratiroid Doku Örneklerini Saklama; Dondurma ve Açma Yöntemi
 - Postop Takip
- 4- [KRY li Hastalarda Cerrahi Perioperatif Yaklaşımlar](#)
 - Böbrek Yetmezliği Riskinin Cerrahi Müdahaleden Önce Diyalize Girmeyen Hastalarda Ortaya Çıkarılması
 - KRY li Hastada Postop Yaklaşım
- 5- [Hemodiyaliz İçin Damar Yolu](#)
 - Acil Damar Yolu
 - Kateter Komplikasyonları
 - Kalıcı Damar Yolu
 - Snuff-Box, Radiyo-Sefalik, Brakiosefalik, Safenofemoral AV Fistül oluşturma
 - Kalıcı Damar Yolu Prostetik Greft (Artifisyonel Materyaller)
 - AV Fistül Komplikasyonları
 - Arteriyel Steal Sendromu
 - Kalp Yetmezliği
 - Venöz Hipertansiyon
 - Prostetik Greft Fistüllerinin Komplikasyonları
 - Değişik Damar Giriş Yollarının Uzun Dönem Sonuçları
 - PTA, Trombektomi ve Stentlemenin Etkileri
 - Damar Yolu Disfonksiyonunun Takibi ve Tedavisi
- 6- [Transplantasyon Öncesi Alıcıların Ürolojik Değerlendirilmesi](#)
 - Alıcının Ürolojik Değerlendirilmesi
 - Üst Üriner Sistemin Değerlendirilmesi
 - Renal Tx Öncesi Bilateral Nefrektomi Endikasyonları:
 - Alt Üriner Sistemin Değerlendirilmesi
 - Mesane Antremanı ve Augmentasyonu
 - Undiversiyon

- Diversiyon ve Renal Transplantasyon:
- İnfravesikal Anomali ve Obstrüksiyon
- Pediatrik Hastalarda Rtx Öncesi Üriner Sistemin Değerlendirilmesi
- Donörlerin Ürolojik Değerlendirilmesi

7- [Böbrek Nakli ve Kronik Hepatit B Hastalığı](#)

- Transplant Öncesi HBV Hastalarında Yaklaşım ve Tedavi
- Transplant Öncesi Antiviral Tedavi
- Transplant Sonrası Yaklaşım ve Tedavi

8- [Böbrek Nakli ve Hepatit C Enfeksiyonu](#)

- Transplant Öncesi, Hepatit C Hastalarında Yaklaşım
- Transplant Öncesi Antiviral Tedavi
- Transplant Sonrası Hepatit C Hastalarında Yaklaşım
- HCV ve Renal Tutulum

9- [Karaciğer Yetmezliğinde Genel Cerrahi](#)

10- [Transplantasyonda Görüntüleme](#)

- Vericinin Değerlendirilmesi
- Alıcının Değerlendirilmesi
- Transplantasyon Sonrasında Normal Greft Böbrek Görünümü
- Komplikasyonlar
- Vasküler Komplikasyonlar
- Nonvasküler Komplikasyonlar
- Lenfösel
- Parenkimal Komplikasyonlar
- Akut Tübüler Nekroz
- Rejeksiyon
- İlaç Toksikitesi
- Üriner Obstrüksiyon
- Posttransplant Malignite
- Görüntüler

11- [Renal Transplantasyonun Değerlendirilmesinde Radyonüklid Yöntemler](#)

- Dinamik ve Statik Böbrek Sintigrafisinde Sıklıkla Kullanılan Radyofarmasötikler
- Görüntüleme Protokolü
- Dinamik Görüntülerden Elde Edilen Parametreler
- Renal Transplant Değerlendirilmesinde Radyonüklid Görüntüleme Endikasyonları ve Kuralları
- Renal Transplant Komplikasyonlarının Nükleer Görüntülenmesi
- Tc-99m DMSA 'Nın Renal Transplant Takibindeki Yeri

4. Bölüm: Transplantasyon

Bölüm Editörü: PROF.DR. MESUT İZZET TİTİZ

1- [Böbrek Transplantasyonu Cerrahi Prosedür](#)

2- [Pediatrik Renal Transplantasyon](#)

- Etiyoloji
- Pretransplant Hazırlık

- Transplantasyon ve Posttransplant Dönem
- Posttransplant Red Profilaksisi
- Rejeksiyon
- Posttransplant Malignite
- Pediatrik Renal Transplantasyonda Çocuklara Özel Durumlar
- Posttransplant Rehabilitasyon

3- [Karaciğer Transplantasyonu](#)

- Karaciğer Sirozu
- Karaciğer Transplantasyonu Zamanlaması
- Karaciğer Transplantasyon Ekibi
- Canlı Donör Seçimi
- Karaciğer Transplantasyonu Cerrahisi
- Postoperatif İmmüsupresyon, Karaciğer Naklinde Red Profilaksi İçin Kullanılan İmmüsupresif Ajanlar
- Karaciğer Transplantasyonu Komplikasyonları
- Karaciğer Transplantasyonunda Prognoz

5. Bölüm: Posttransplant Dönem

Bölüm Editörü: PROF.DR. MESUT İZZET TİTİZ

1- [Böbrek Nakli Ameliyatından Sonra Erken Dönem](#)

- Ameliyattan Sonra İlk 24 Saat
- Operasyondan Sonra İlk Hafta
- Allograft Fonksiyonlarının İzlenmesi
- İmmünosüpresif Tedavi
- Komplikasyonlar
- Allograftın Fonksiyonunun Akut Bozulması
- Akut Sellüler Rejeksiyonun Tedavi ve İdamesi
- Akut Antikor Aracılı Rejeksiyonun Tedavi ve İdamesi
- Akut Tubuler Hasar (Nekroz-ATN)
- Cerrahi Komplikasyonlar
- Kanamalar ve Hematom
- Renal Greft Arter Trombozu
- Renal Greft Ven Trombozu
- Ürolojik Komplikasyonlar
- Nefrotoksisite
- Akut Piyelonefrit
- İlk Hafta İçinde Nüks Edebilen Primer Hastalıklar

2- [Böbrek Nakilli Hastaların Poliklinikte Uzun Dönem Takibi](#)

- İmmünosüpresif Tedavinin Azaltılması
- Böbrek Fonksiyonlarının İzlenmesi Ve Hastanın Tedaviye Uyumu:
- Greft Disfonksiyonuna Neden Olan Patolojinin Doğru Tespiti
- Hipertansiyon:
- Dislipidemi:
- Diyabet

- Anemi
- Böbrek Nakli Sonrası Eritrositoz
- Posttransplant Kemik Hastalığı
- Kontrasepsiyon
- Posttransplant gebelik
- Böbrek Nakli Sonrası Poliklinik Takipte Enfeksiyon:
- Böbrek Nakli Sonrası Uzun Dönem Takipte Malignite
- Kronik Allogreft Nefropatisi
- Greft Yetersizliği Sonrası Diyaliz Tedavisine Dönüş
- Diyalize Ne Zaman Başlanmalı?
- Hangi Diyaliz Yöntemi Seçilmelidir?
- İmmunosupresif Tedavi, Diyalize Dönen Hastada Nasıl Verilmeli Nasıl Kesilmelidir?
- Greft Yetersizliği Geliştiğinde Allogreftte Ne Yapılmalıdır?
- Retransplantasyon

3- [Posttransplant Diyare](#)

4- [Renal Transplantasyon Sonrası Ürolojik Komplikasyonlar](#)

- Üreter Komplikasyonları
- Renal Transplantasyondan Sonra Sık Görülen Ürolojik Komplikasyon Tedavisi:
- Kanama
- Enfeksiyon:
- Üreteral Obstrüksiyon ve Kaçak
- Endoürolojik Tedavi
- İdrar Kaçağı
- Üreterden İdrar Kaçağı
- Greft Kaliseal Fistül
- Vezikal Fistül
- Cerrahi Tedavi
- Taş Hastalığı, ESWL
- Perkütan Nefrolitotripsi
- Retrograd İntrarenal Cerrahi (RIRC)
- Greft Renal Arter Stenoza
- Enkontinans
- Veziko Üreteral Reflü (VUR)
- Renal Transplantasyon Sonrası Ürolojik Malignite
- İnfertilite ve Empotans
- Allograft Nefrektomi

4- [Gebelik ve Renal Transplantasyon](#)

- Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Gebelik
- Kronik Diyaliz Hastalarında Gebelik
- Transplantasyon Sonrası Gebelik
- Gebelik Öncesi Danışma
- Gebelik Esnasında Yönetim
- Gebeliğin Transplante Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi
- Gebelikte Transplant Rejeksiyonu

- Gebelikte İmmünoşüpresif Tedavi
- Transplantlı Gebelerde Doğum ve Postpartum Bakım
- Transplantlı Hastalarda Kontrasepsiyon
- Transplantasyon Öncesi ve Sonrası Jinekolojik İnceleme
- Transplantasyon Sonrası Jinekolojik Maligniteler

5- Renal Transplant Biyopsisi ve Patoloji Çalışmaları

- Transplant Alloğreft Biyopsi Alma
- Greftde Akut İskemik Hasar
- T-Hücre Aracılı Rejeksiyon
- Akut ve Kronik T- Hücre Aracılı Rejeksiyon
- Akut ve Kronik Antikor Aracılı Rejeksiyon
- C4d : Sihirli Markör
- Endotel Hüçelerinde Litik, Sublitik Lezyonlar
- Endotel Hüçelerinde Prokoagulan Değişiklikler:
- Endotel Hüçelerinde Proenflamatuar Değişiklikler
- Antikor Aracılı Greft Zedelenmesinin Patolojik Spektrumu
- Antikor Aracılı Rejeksiyonda Görülen Diğer Tablolar
- İndolent / Belirgin Olmayan Antikor Aracılı Rejeksiyon
- C4d(-) Negatif Antikor Aracılı Rejeksiyon
- Aterosklerozun Antikor Aracılı Akselerasyonu
- Akomodasyon /Uyum
- Kalsinörin İnhibitör Toksikitesi:
- Poliyomavirüs Nefropatisi (PVN)
- Sitomegalovirus (CMV)
- Adenovirus
- Akut Piyelonefrit
- De novo ve Rekurren(Tekrarlayan) Renal Hastalıklar:
- Hemolitik Üremik Sendrom (HUS) / Trombotik Mikroangiopati
- Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalıklar (PTLPD):
- Transplant Böbrek Biyopsilerinin Değerlendirilmesi ve "Grade" leme
- Renal Alloğraft Biyopsilerde Tanı Kriterleri, BANFF Sınıflaması

6- Renal Transplant Alıcılarında Enfeksiyon Problemi

- Enfeksiyon Epidemiyolojisi
- Donörden kaynak alan enfeksiyonlar
- Transplant Alıcısından Kaynak Alan Enfeksiyonlar
- Nazokomiyal Enfeksiyonlar
- Toplumdan Köken Alan Enfeksiyonlar
- Enfeksiyon Profilaksisi
- Sitomegalovirüs (CMV) Enfeksiyonu
- EBV (Epstein-Barr virüs) (HHV-4)
- Poliyoma (BK) Virüs Enfeksiyonu

7- Posttransplant Diyabetes Mellitus

- Risk Faktörleri

- İmmunosupresif İlaçların Etkisi
- Post-Transplant Diyabetes Mellitus'un Hasta ve Greft Sağkalımı Üzerine Etkisi
- Solid Organ Transplant Alıcılarında Diyabetes Mellitusun Tanısı ve Tedavi Yaklaşımları

8-[Renal Transplantasyon Alıcılarında Deri Bulguları Yeni Literatürler](#)

9-[Transplantasyon ve Malignite](#)

- Viral enfeksiyonlar ve karsinogenez
- İmmüsupresif ajanlar ve posttransplant malignite
- Allogreftle Malignite Naklinin Önlenmesi
- Transplantasyondan sonra fark edilen nakledilmiş malignitelerin tedavisi
- Transplantasyon Öncesi alıcıda malignite durumunun değerlendirilmesi
- Kanser tanısı ve transplantasyon arasındaki minimum olması gereken süreler
- De novo maligniteler
- Transplant sonrası malignitelere yaklaşım
- Posttransplant Malignitede Genel Yaklaşım
- Posttransplant malignite rizikinin azaltılması

10-[Transplantasyonda Hemşirelik Yaklaşımları](#)

- Verici ve Alıcının Ameliyat Öncesi Hazırlığı
- Fizyolojik Hazırlık
- Ameliyathanedeki Hazırlık
- Ameliyat Sonrası Bakım
- Transplantasyonlu Hastanın Yaşam Kalitesinin Sürdürülmesi ve Eğitimi
- Hastanın Psikolojik Yönden Desteklenmesi
- Taburculuk Sonrası İzlem ve İlaç Tedavisi
- Rejeksiyon Riski
- Enfeksiyon Riski, Korunma ve Önlemler
- Diyet
- Egzersiz
- Tarama Testleri
- Maligniteler - Erken Belirti ve Bulguları
- Ağız ve Diş Sorunları ve Bakımı
- Göz Sorunları ve Bakımı
- Posttransplant Diyabet
- Cilt Bakımı
- Evcil Hayvan Bakımı
- Bahçe İşleri
- Cinsel yaşam
- Sosyal yaşam, işe ya da okula dönüş
- Araba kullanmak
- Denize girmek
- Transplantasyon Hemşiresinin Görevleri, ameliyata İlişkin Bilgiler

TRANSPLANTASYONDA TEMEL BİLİMLER

ÖNSÖZ:

Multidisipliner bir tıp dalı olarak Transplantasyon Temel Tıbbi Bilimler, Moleküler Tıp, Genetik ve İmmünolojiden destek almak mecburiyetindedir. Temel bilimlerdeki başarılı çalışmaların kliniğe uygulanması yani "Translational" özellikli olması transplantasyon çalışmalarında bir gerekliliktir. Klinikte karşılaşılan sorunlar da,

deneysel departmanlarda oluşturulan hayvan modellerinde irdelenmeli, elde edilen bilgiler klinik uygulamalara ışık tutmalıdır.

Klinikte transplantasyon çalışmaları yapanlar da temel bilim bilgileri ile donanımlı olmalıdırlar.

Klasikleşen temel tıp bilgileri klinik labortuvarlarda rutin çalışmalar haline gelmektedir. Klinikle uyum içinde çalışan transplantasyon laboratuvarları başarılı transplantasyonun vazgeçilmez unsurları halindedirler.

Her hastanın grefte alloimmün cevabının aynı olmadığı gerçeğini de göz önünde bulundurmak gerekir. Yani her hasta aynı immünsupresif protokol ilaçlar ile benzer kalitede bağışık yanıt baskılanması elde edilememektedir. Klinik durum hakkında bilgilendirilen transplantasyon laboratuvarında, araştırmacı hekimler hastanın bağışık durumunu irdeleyen çalışma modellerini hastaya göre uyarlayarak ve yorumlayarak her hasta için en uygun klinik yaklaşımı oluşturmada çok önemli rol oynamaktadırlar.

İmmün sistemin elemanlarının ve reaksiyonlarının iyi bilinmesi, hücreler arası ilişkilerde greftin reddi ya da tolere edilmesinin kondüsyonlarını anlamak ve uygun labortuvar yöntemleri ile durumun ortaya konulması uygulamaları klinik transplantasyon çalışmalarında stratejik önemdedir.

İmmün sistem, doğal fizik yapılarımızdan sonra vücudumuzun en önemli korunma sistemidir.

İmmün sistemi defektli doğan canlılar çok kısa süre yaşayabilmektedirler.

İmmün sistem kendinden farklı olan; ister hücre dışı (Bakteri), ister hücre içi (Virus) olsun yabancı molekülleri tanır ve vücudun hayatta kalması için yok eder.

Transplante edilen organ da genetik olarak allo özellikli bir organ olduğundan, alıcı immün sistemi moleküler farkı algılayarak red reaksiyonunu başlatır.

Transplantasyonda, kendinden olmayanı tanımada etkili olan en bilinen antijenik moleküler yapılar:

- 1- Kan grubu antijenleri (A,B) ve
- 2- Major histokompatibilite (MHC) antijenleridir.

İmmün sistem bu molekülleri tanıyarak reaksiyon verir, vücut kendini tehdit altında kabul ederek korunmaya geçer.

İmmün sistem, evolüsyonun kazandırdığı doğal ve edinsel elemanlarını ait olduğu organizmanın geçmiş tecrübelerine göre aktive ederek, oluşturduğu reaksiyonlarla organizmayı korumaya çalışır. Reaksiyonlar hayatta kalma refleksidir.

Fizik bariyerler, endotel, koagülasyon sistemi, bölgesel sitokinler, beyaz seri hücreleri, kompleman sistemi bu refleksin en çok bilinen elemanlarıdır.

Kompleman sistemi doğal immünitede bir çok canlıda ortak olarak bulunan, en önemli ve etkili yardımcıdır. Kompleman sisteminin aktivasyonu,

- Antijenik yapılara tutunarak (Alternatif yol) ya da
- Antikor-antijen kompleksi oluşmasını takiben (Klasik yol) olur.

Kompleman sistemi aktivasyonu reaksiyon basamaklarının son kademesi membran aktif kompleks oluşumudur ve hücre duvarı parçalanması ve allo hücre lizis ile son bulur.

İmmün sistem reaksiyonları nonspesifik ve spesifik özelliktedirler.

Non spesifik reaksiyonlar, vücut doğal fizik engellerinden geçen antijenik özellikli yapılara karşı verilen sitokinlerin yardımıyla oluşan her seferinde birbirine benzeyen, nonspesifik (Doğal immünite) enflamatuvar reaksiyondur. Antijenik yapının boyutları arttıkça nonspesifik reaksiyonlar yetersiz kalır ve daha çok spesifik allositotoksiste için selüler ve humoral reaksiyon sistemi (Edinsel, spesifik immünite) devreye girer.

Edinsel sistem, doğal immünite sisteminden gelen sinyallere göre davranır.

Laboratuvardan Kliniğe Transplantasyon kitabımızda tüm yönleri ile transplantasyonun organizmaya etkileri ve bunların klinik sonuçlarını, çalışmalarımızın ışığında sunmayı ve tartışmayı hedefledik.

Daha önce 2010 da yayınlanmış Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım 3.Ed. ve 2013 de yayınlanmış Humoral Sorunlar kitabımızın kurgusundan faydalanarak çalışmamızı oluşturduk. Çalışmalarımıza samimi emekleri ile katılan bütün arkadaşlarımıza teşekkür ederiz.

DR. PINAR ATA

DR. M. İZZET TİTİZ

İMMUNOLOJİK TERİMLER SÖZLÜĞÜ

ABO Sistemi: Eritrositlerin yüzey antijenleri olan glikoproteinleri kodlayan genetik sistemdir. A, B, AB ve O fenotiplerinden oluşur.

ADCC(Antibody dependent cell mediated cytotoxicity): T lenfositler, NK hücrelerine Fc bölgeleri ile bağlanan antikorların diğer antijen(ag) tanıyan Fab bölgeleri ile tanıdıkları hücreleri öldürmeleridir.

Adjuvan: Tanıtılan bir antijenekarşı gelişen bağışık yanıtı kuvvetlendirici organik ya da inorganik madde.

Aglütinasyon: Hücre yüzeyinde bulunan çözünür olmayan antikorların spesifik antikor ile birleştiğinde oluşan çökeltme, çözünür olmayan komplekslerdir.

Allerji: Bir antijene immün sistemin gereğinden fazla artmış reaksiyonla cevap vermesi (hipersensitivite)

Alloantikor: Alloantijene karşı gelişen antikor(immunglobulin).

Allogreft: Aynı türden ancak genetik olarak benzer olmayan bireyler arasında nakledilen doku

Antijen: Özel bağışıklık yanıtına neden olan maddedir.

Antijen sunan hücre (APC): Dış kaynaklı protein antijenleri sindirip immunojenik peptidlere böldükten sonra HLA molekülleri ile kompleks halinde yüzeyinde sunabilen hücrelerdir.

Apoptozis: Programlı hücre ölümü. Nekrozdan farklı olarak reaksiyon başladığında ortamda herhangi bir sitokin artışı olmaz, sadece hücre dağılır ve ortadan kalkar

CD (Cluster of Differentiation): Bağışıklık sistemindeki hücrelerin yüzeyinde bulunan; hücre tipi, farklılaşma düzeyi, gelişim süreci ve/veya özelliklerini belirten belirteçlerdir (marker).

CD28: T hücrelerin yüzeyinde bulunan ve antijen sunan hücreler ve B hücreler yüzeyindeki CD 80 (B7) ile birleşerek destek uyarıcı (kostimulan) sistemi aktive ederek HLA-TCR birincil uyarana destek olan yüzey molekülüdür.

Coomb's Test: Eritrositlerin yüzeyine bağlanan antikorların varlığını gösteren analiz çeşididir. Direkt Coombs testte eritrositlerin yüzeyinde bulunan antikorlara yönelik tavşan ya da diğer türde oluşmuş anti-insan antikoruna ile eritrositlerin çöktürülmesi araştırılır. İndirekt Coombs testte ise önce sağlıklı donör eritrositleri ile hasta serumu karşılaştırılır. Ardından anti-insan antikor ile enkübe edildikten sonra hasta serumunda tek başına agglutinasyon yapamayan ancak eritrosit yüzeyine bağlanabilen antikorların varlığı araştırılır.

DNA (Deoksi ribonükleik asit): Dört farklı tipte nükleotidin polimer şeklinde birleşmesiyle oluşan, tüm hücrelerde ve çoğu viruslarda bulunan, kalıtılabilen genetik materyal.

Doğal Bağışıklık: Organizmanın daha primitif, nonspesifik savunma sistemidir. Vücutta doğuştan beri var olan dokular, hücreler ve moleküller ile bunların antijen ile tanışma işleminden bağımsız aktivitelerinden oluşan reaksiyonlardır. Belirli bir antijene veya hücreye özgü değildir.

Elisa: (Enzyme Linked Immunosorbant Assay) Karmaşık karışımların içinde bulunan düşük miktarlardaki antijen, antikor veya haptenleri saptayabilen immunokimyasal analitik metod. Araştırılan hedef molekül solid yüzeye bağlanır ve sorgulanan hedefe bağlanan antikor enzim ile substrat reaksiyonu, oluşan renk reaksiyonu ölçülerek miktar tayini yapılabilir.

Elispot: Elisa yöntemi nin nitroselüloz bir membran içinde enkübe edilen hücrelerin salgıladıkları antikor, enzim, sitokinlerin saptanmasını sağlayan analiz metodudur.

Epitop: Antijen ile bağlı yapıda bulunan antijenik belirteçin, antikor ve T hücre reseptörü bağlanma bölgesi ile reaksiyon verebilen en basit şeklidir.

Fenotip: Bir genin allellerinin fiziksel özelliklere aktarılmış halidir.

Fab Fragmanı: Antikorum antijene bağlandığı değişken bölgesi.

Fc Fragmanı: Antikorum kristalize olabilen, antijene bağlanmayan kuyruk bölgesi.

Fc reseptörleri: Lökositler yüzeyinde bulunan immunglobulinin Fc bölgesine bağlanan reseptörlerdir.

Genomiks: Genlerin yapılarını, değişimlerini, ekspresyonlarını etkileyen faktörleri, mutasyon ve değişimlerini inceleyen ve araştıran çalışmaların tümüdür.

Genotip: Bir kişinin allellerinin özel olarak organize olduğu genetik yapısıdır.

Greft: Belirli bir disfonksiyonu ya da patolojiyi önlemek için organizmaya aynı veya farklı türden vericiden nakledilen yabancı doku, organ, hücre grubudur.

Hapten: Antijenik yapıyı tümüyle oluşturamayan ancak makromoleküler bir taşıyıcıya bağlandığında spesifik antijenik yapıya dönüşerek özgün immun cevaba yol açabilen düşük moleküler yapıdır.

HLA: Tüm çekirdekli hücrelerin ve trombositlerin yüzeyinde bulunan, yabancı antijenleri sunan, "Major Histocompatibility Complex" MHC gen bölgesinden kodlanan ilk kez insan lökositlerinde ortaya çıkarılan antijenlerdir.

Isı Şok Protein: Proteinlere sentez sırasında geçici olarak bağlanarak üç boyutlu yapılarının doğru gerçekleşmesini sağlayan proteinlerdir.

İmmunoglobulin:Bağışıklık sistemi tarafından; kendi organizmalarına ait olmayan organik yapılara karşı geliştirilen glikoproteininyapısındaki moleküllerdir.

Bu moleküller organizmayı yabancı moleküllerin yol açması muhtemel zarar verici etkilere karşı erkenden uyararak koruyuculuk sağlarlar. immünglobulinler; IgG, IgM, IgA, IgD, IgE tipleri vardır.

IVIG (İntravenöz İmmunglobulin): IVIG, birçok otoimmün hastalıkla ilişkili ototantikorlara ve transplantasyonda oluşan anti donör antikorklara karşı antiidiotip içermektedir. Antiidiotipler, patojenik antikorkları, aynı doğal antikorklarda olduğu gibi değişken (V) kısımları ile nötralize ederler. Bu anlamda IVIG ; infüzyon yapılan insanlarda normal IgG ve IgM gibi fonksiyon yaparak humoral dengeleyici olarak görev yapar ve plazmadaki antikorkların otreaktivitesini dengeler.

İdiotip: Antikorum bağlanma bölgesindeki epitop grubudur.

İdiotop: Immunglobulin polipeptid zincirlerinin değişken bölgelerinde bulunan antijenik belirteçtir.

İmmun kompleks: Antijen ve antikorum birleşmesiyle oluşan kompleks yapı.

İmmunojen: İmmun cevabı uyaraabilen antijenik yapı içeren molekül, hücre, yapıdır.

İmmunolojik greft hasarı : Antijen - antikor kompleksleri veya hücresele toksisite ile greftte gerçekleşen doku hasarı.

İmmunolojik hafıza: Aynı antijenin tekrar tanınmasında immun sistemin çok daha hızlı cevap vermesini sağlayan bir immun sistem fonksiyonudur.

İmmunolojik Reaksiyonlar; Organizma kendisine tehdit olarak algıladığı dış etkenlerin ortadan kaldırılmasında immün sistemin kullandığı dört farklı reaksiyon ile yanıt verir;

- **Tip I Derhal gerçekleşen, anafilaktik (allerjik) reaksiyondur.** Ig E antikorlarının oluşması ve mast hücrelerinin degranülizasyonu ile seyreder.
- **Tip II Sitotoksik reaksiyondur.** Antijene özgü IgG ve IgM antikorların hücre yüzeyine bağlanarak kompleman aktivasyonu sonrası hücrenin parçalanması ile sonuçlanır.
- **Tip III Dolaşımdaki immün kompleks (ag-ab) ile gerçekleşir.** Fagositler ve kompleman aktivasyonu ile gerçekleşir. Bu komplekslerin damar dışında birikmesiyle Arthus reaksiyonu, damar içinde birikmesiyle serum hastalığı tipi vaskülit reaksiyonu ortaya çıkar.
- **Tip IV Hücre bazlı veya gecikmiş reaksiyondur.** Uzamış T hücre cevabı ile gerçekleşir. Spesifik bir immün cevaptır. Solid organlarda granülom oluşması, ciltte kontakt dermatit, egzamatöz döküntü ve ödemle karakterizedir. Transplantasyonda akut red bu sınıfa girer.

İmmunosupresyon: Bazı otoimmün durumlar ve hastalıkların tedavisi ve organ veya doku reddinin önlenmesinde ilaçlar, bakteriyel toksinler, xenobiyotikler kullanılarak immün cevabın baskılanmasıdır.

Kemokin: Sitokinlerin farklı bir grubunu oluşturan daha küçük proteinden oluşan ve immün sistem hücrelerini yer değiştirmeleri, göç etmeleri için yönlendiren moleküllerdir.

Kemotaksi: Bir kemotaktik maddenin konsantrasyonuna ya da tersine doğru fagositler ya da hücrelerin göç etmesidir.

Kimerizm: Genetik olarak farklı kişilerden köken alan hücrelerin (veya bir molekülün bölgeleri) aynı vücutta bulunması durumudur.

Klon: Tek bir öncül hücrenin genetik olarak aynı kopyalarından oluşan hücre topluluğudur.

Kompleman: Doğal immunitenin parçası olan ve ilkel canlı türleri olan bakterilerde dahil hücre zarında inaktif olarak bulunan ancak aktifleştirdiği zaman birbirini zincirleme etkileyip aktifleştirerek hücre zarında delikler oluşturarak hücrenin parçalanmasını sağlayan protein ailesidir.

Lenfokin: Başlıca T hücrelerinden salınan sitokinlerdir.

Mast hücre: Bağ dokusu, mukozal ve cilt dokusunda bulunan, granüllü hücrelerdir. Hücre yüzeyinde IgE için reseptörü bulundurur. Allerjik reaksiyonlarda rol oynar.

Monoklonal antikor: Bir hücre dizisi tarafından üretilen ve bir antijenin sadece bir epitopuna karşı gelişen antikordur.

PCR (polimeraz zincir reaksiyonu): Belirli bir hedef gen bölgesinin ısı ile denature edilip primerler ile renature olduktan sonra polimeraz enzimi ile çoğaltılmasıdır.

Polimorfizm: Çoklu biçimde bulunma durumu. Bir gen lokusu için bir popülasyondaki kişilerde o gen dizisindeki küçük farklılıklar ile oluşan farklı allellerin bulunma durumudur.

PPD (Purified Protein Derivative): Tüberkülin deri testidir. Saflaştırılmış tüberküloz proteinlerinin cilt altına verildikten sonra reaksiyon oluşturup oluşturmadığı analiz edilir. Gecikmiş tip IV hipersensitivite reaksiyonuna örnektir.

Proteomiks: Hastalık markörleri, tedavi hedefleri belirlemek ve proteinlerin karakterlerinin anlaşılması için ekspresyonlarını, ekspresyon sonrası değişimlerini büyük çaplı protein ayırımı ve analizi ile araştıran çalışmalarının tümüdür.

Real-time PCR: Eş zamanlı PZR. Polimeraz zincir reaksiyonu devam etmekte iken oluşan ürünlerin eş zamanlı (o anda) izlenebildiği tür PZR analizidir.

RNA (Ribonükleik asit): Dört nükleotidin polimer şeklinde birleşmesiyle oluşan ve nükleustaki DNA özgün gen dizisine göre sentezlenerek protein üretimi sırasında rol alan ve farklı görevde farklı çeşitleri olan moleküldür. DNA dan farklı olarak timin yerine urasil nükleotidini bulundurur.

Sitokin: İmmün sistemin protein yapıda olan diğer immün sistem hücrelerinin büyüme, çoğalma, inhibisyon, aktifleşme ve göç etme süreçlerine geçmesini sağlayan haberci molekülleridir.

Soğuk aglutinin: Eritrositler, bakteri, lateks veya diğer parçacıklara yönelmiş, sıvı ortamda, 4-24 santigrad derecede çökmesini sağlayan antikorlardır.

Stem cell (Kök Hücre): Bölünüp bulunduğu mikraçevreye göre farklılaşarak farklı hücre soylarını üretebilen hücredir.

T hücre reseptörü: T lenfosit antijen reseptörü.

Tolerans: Başka durumlarda aynı kişide immün cevabı uyarabilirken; "özel edinsel" bir durumda özel bir antijenik yapı için immün sistemin cevapsızlığı durumudur. Aktif bir olaydır.

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ VE ANTİKORLAR

DR. PINAR ATA

İMMÜN SİSTEM, HÜCRELER VE MOLEKÜLLER ARASI İLİŞKİLER, GENETİK TEMELLER

İmmün sistem diğer adıyla bağışıklık sistemi; kişinin sağlıklı olma durumunu etkileyen, tehdit eden etkenleri tanıyan, saldıran ve onları yıkıma uğratan hücreler, dokular ve çözünür ürünler sistemidir. Bağışık yanıtta rol alan lenfoid organlardan santral olanlar Kemik iliği, timus ve Fabricius kesesi gibi organlardır. Santral organlar başta lenfosit olmak üzere bağışık yanıtta rol alan hücrelerin yapım ve farklılaşma yeridir (Üretim yeri). Periferik lenfoid organlar ise (Lenf düğümü, dalak, mukozalarla ilgili lenfoid doku) bağışık yanıtta rol alan hücreleri bulduran, antijenle ilk karşılaşan ve immün cevabın olduğu yerlerdir. Bağışık yanıtta rol alan hücreler makrofajlar, lenfositler, NK hücreleri dışında edinsel bağışık yanıtta etkili hücreler lenfositler olup B ve T lenfosit olmak üzere iki çeşittir.

B - lenfositler antijene karşı özgül antikor sentezi ile sonuçlanan hümoral bağışık yanıtta sorumludur.

T - lenfositler ise antijene karşı duyarlı T lenfositler haline gelerek hücrel immün cevabı oluştururlar.

T lenfositler olgunlaşma aşamalarını timusta geçirdikten sonra organizmanın kendisini dış dünyadan farklı olarak algılayabilme yeteneğine sahip olur. B lenfositler ise isimlerini "B lenfosit" olarak aldıkları kuşlarda "bursa of fabricious" bölgesinde ve insanlarda ise kemik iliğinde (bone marrow) olgunlaşırlar. Böylece öncül genç B hücrelerden olgun B hücrelere dönüşerek özgün antijenlere karşı antikor salgılayacak farklılaşmayı geçirirler. Makrofajlar organizmaya giren yabancı maddeyi ilk yakalayan hücrelerdir.

Makrofajlar ya fagositoz yaparak maddeyi parçalar yok eder, temizlerler veya özel bir hazırlıktan sonra antijeni lenfositlere sunarak özgül bir bağışık yanıtı başlatırlar.

İmmün sistemin başlıca görevleri ;

- Yabancı maddeleri tanımak (**recognition**),
- Yabancı - zararlı olduklarına karar vermek (**decision**),
- Kendi vücut hücrelerinden üst düzey doğrulukla ayırt etmek (**specification**),
- Bu maddeleri zararsız hale getirme - yok etmek (**destruction**)tir.

Yabancı hücre ve bileşenleri organizmanın kendi hücrelerinden üst düzey bir doğrulukla ayırt edebilen bu sistemde fonksiyon alan gen ve gen ailesini inceleyen genetik dalı "**İmmünogenetik**" olarak adlandırılır (1, 2, 3).

BAĞIŞIKLIK YANITININ ORGANİZASYONU ;

Bağışıklık sistemi iki farklı fazda gelişmiştir;

- I. Innate (Doğal, özgün olmayan) Bağışıklık Sistemi
- II. Edinsel (Özgün) Bağışıklık Sistemi

Doğal bağışıklık sistemi dışardan gelen tehditlere karşı immün sistemin ilk verdiği yanıtın oluşur ve tek tip reaksiyondur, gelişen tehdite özgün değildir. Organizmanın enfeksiyona karşı geliştirdiği acil yanıtı oluşturur ve edinsel bağışık yanıtın tersine reaksiyon uzun süreli değildir.

Edinsel immün sistem antijene özgü, sadece onu ortadan kaldırmaya yönelik reaksiyonların organize olmuş halidir. Edinsel immün sistemin en önemli elemanları lenfositler ve antijeni algılayıp sisteme tanıtmada rol oynayan dolaşımdaki ve dokulardaki makrofajlardır. Lenfositler hem direkt toksisite özellikleri hem de geç selüler immün reaksiyon kaskadını oluşturarak hem sitotoksik hücre sayısının artmasını hem de diferansiye olarak antijene özgü sitotoksik antikor yapımını oluştururlar.

Antijenik yapının özelliklerine ve boyutlarına göre immün reaksiyon şiddetli ya da zayıf olur. Genelde immün reaksiyonlar hedef antijen ortadan kalktığında regülatör sistemlerin devreye girmesi ile yavaşlar ve ortadan kalkar.

İmmün sistemin evolusyonu ve oluşan yaşamsal regülasyonu gereği, organizmanın uzun süre sık ve yüksek yoğunluklu enflamatuar immün cevap vermemesi gerekmektedir.

Reaksiyonun amaca ulaştığında zayıflaması, sona ermesi, yeni bir reaksiyona hazır olması gerekir.

Bazı immün reaksiyonlar ise “önemli” kabul edilip hedef antijen ortamda olmasa bile hafızaya kayıt edilir, bir refleks oluşur ve tekrarlayan karşılaşmalarda daha hızlı ve yoğun bir reaksiyona yol açar. Buna sensitizasyon denir.

İmmün hafızaya alınma bazı ciddi tehdit olan antijenlere karşı güçlü bir kayıttır. Aşılma ve vaskülarize organ transplantasyonu buna güzel iki örnektir. Allojenik kan transfüzyonları, hamileliklerde de karşılaşılan alloantijenler hafızaya alınabilirler, ancak nispeten düşük düzeyde bir sensitizasyona yol açarlar. Allo sensitizasyonlar serolojik yöntemlerle ortaya çıkarılabilirler.

Sensitizasyonlar genelde humoral sisteme ait kayıtlardır. Hafıza hücreleri genelde antijene özel somatik mutasyona uğramış, genetik yapısı belli antijene karşı antikor yapmaya programlı memory B lenfositlerdir. Antijenle tekrar karşılaşmada T helper yardımına gerek olmaksızın hızla reaksiyon verirler ve bir antikor fabrikası olan plazma hücresine dönüşerek bol sitotoksik antikor yapımını sağlarlar. Antikorlar çok sayıda ve hızlı yapılabildiklerinden alloantijenin ortadan kaldırılmasında immün sisteme çok yardımcı olurlar.

Transplantasyonda, alloantijenik özellikli greft organın alıcı dolaşımına eklenip, reperfüzyonunu takiben, nonspesifik iskemi/reperfüzyon hasarına ek olarak immünolojik spesifik antikor-antijen reaksiyonu (Tip II immün reaksiyon) ve geç selüler ve humoral immün reaksiyon (Tip IV immün reaksiyon) ile de zarara uğramaktadır. Eğer müdahale edilmez kendi haline bırakılırsa greft alloantijenlere karşı gelişen edinsel immün tip IV reaksiyonlar ile selüler ve humoral yolla kısa sürede tahrip edilir.

Bu reaksiyonlar sensitize hastalarda çok daha hızlı ve çok fazla miktarda olacağından önceden tahmin edilmesi transplantasyonda çok önemlidir. Transplantasyondan önce potansiyel varlığının ortaya çıkarılmaları genelde transplantasyon için kontrendikasyondur. Oluşan hızlı ve yoğun humoral cevap kompleman sisteminin de yardımıyla vaskülarize organ endotel yapısını tahrip ederek vasküler tromboza ve organ kaybına yol açar. Düşük düzey

sensitizasyonlarda immünmoderasyon için plazmaferez ve IVIG (Intravenöz Immün Globulin) uygulamaları, anti-B lenfosit (Anti-CD20) Ab ya da splenektomi ile immün hafızayı azaltma, desensitizasyon yöntemleri kullanılmaktaysa da sonuç sensitize olmayan hastalardaki gibi iyi olmamaktadır.

Allogreft ile transplantasyonda başarı, aslında hücreler arası ilişkilerin farmakolojik yöntemlerle tolere edici yönde kontrol edilmeye çalışılmasıyla elde edilmektedir. Akut humoral ve hücrel red reaksiyonları günümüzdeki sensitizasyon tanı yöntem ve enstrumanları ile ve lenfosit sayı azaltıcı ve fonksiyon bozucu ilaçlarla önlenmektedir. Uzun dönemde araya giren enfeksiyonların yol açtığı immün aktivasyonlar, ilaçların düzensiz kullanımı ile yetersiz immünsupresyon, ilaçların vasküler ve metabolik sistem üzerinde yan etkileri gibi nedenlerle allogreft organ kronik immün ve nonimmün hasar altında kalmakta, sonunda fonksiyone ünite sayısı azalmakta ve yetmezliğe düşmektedir.

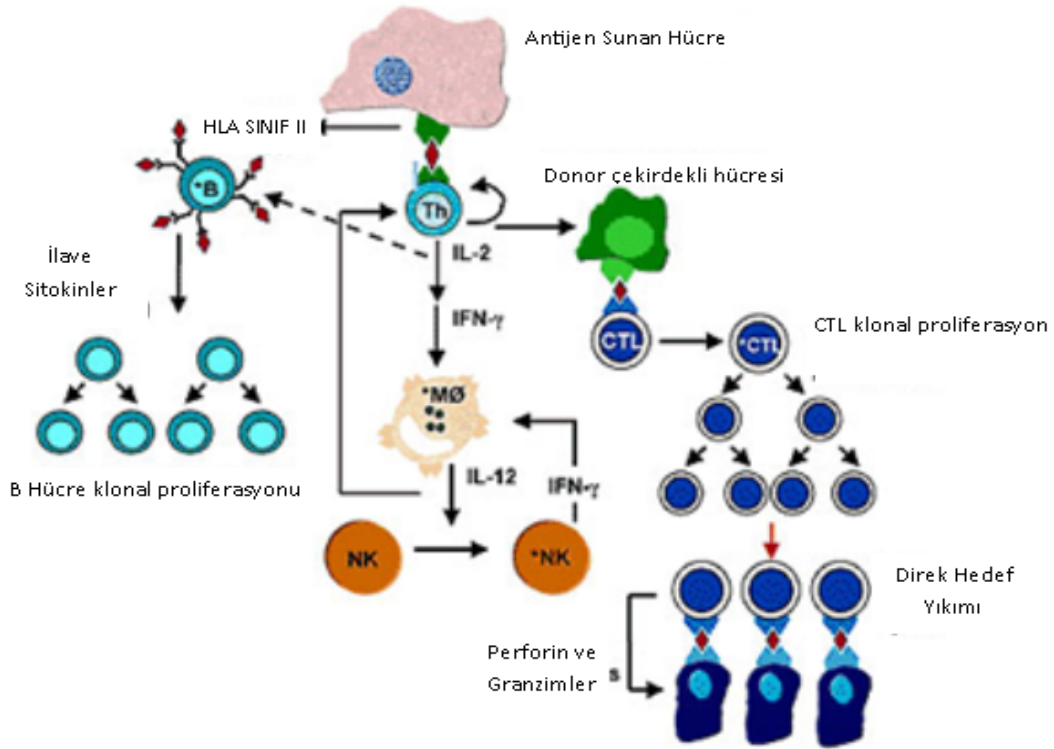
Kronik reddin etyopatogenezi gereği tedavi edilebilir bir konu olmadığı deneyimlerle anlaşılmış, allogreftin fonksiyonel yapısının immün hasarlardan korunması daha da önem kazanmıştır. Transplantlı hastaların bu nedenle “düzenli immün monitorizasyonun” gereği gittikçe daha çok farkına varılmakta, aktivasyonların ön görülüp desensitizasyon yöntemleri ile durdurmaya çalışmak akılcı yaklaşım olarak görülmektedir.

İmmün reaksiyonlar ve sınıflanmaları; 1500 lü yıllarda ölümcül hastalığı geçirip de sağ kalabilen kişilere o hastalığa karşı “bağışık” terimi kullanılmıştır. Yirminci yüzyıl başlarında bağışık yanıtın meydana gelişinin temeli ile ilgili iki farklı görüş mevcuttu.

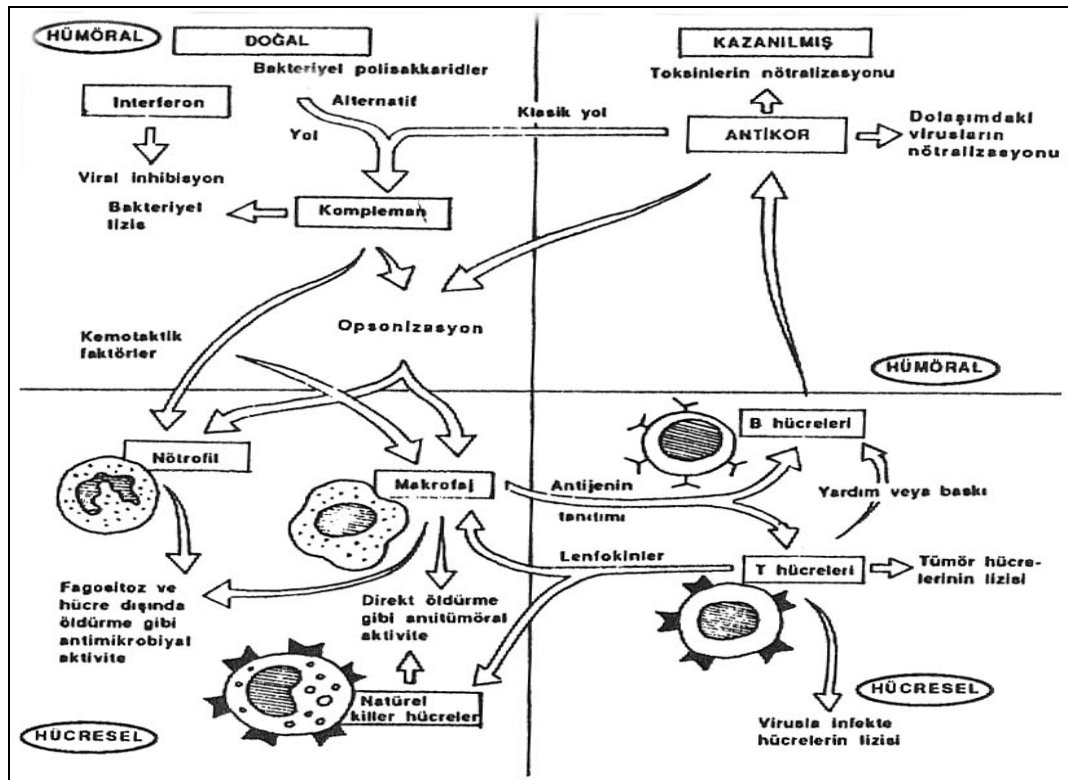
Bu sebeple edinsel bağışık yanıt ile ilgili bir grup bilim adamı bağışık yanıtın temel olarak hücreler üzerinden yürüdüğünü savunmakta idi. Organizmanın istenmeyen yabancı tehditleri hücreler ile ortadan kaldırma işlemine de “**hücrel bağışıklık**” adı verildi. Diğer bir grup bilim adamı ise vücudun savunma sisteminin serumda bulunan çözünebilir moleküller tarafından gerçekleştirildiğini savundular. Böylece bu sisteme tarihsel olarak “**humoral**” diğer adıyla “**sıvısal bağışıklık**” adı verildi.

Hücrel Bağışıklık(T lenfosit hücreleri görevlidir, yabancı mikroorganizmaların öncelikle üst düzeyde bir duyarlılıkla tespit edilip, direkt yok edilme esasından ibaret bağışıklık sistemidir)

Humoral Bağışıklık (B lenfosit hücreleri görevlidir, hücreler sentezledikleri **antikorlar** aracılığı ile zararlı yabancı mikroorganizmaları ortadan kaldırırlar) (Şekil 1,2).



Şekil 1. T helper 1 yolu ile immün reaksiyonun aktivasyonu ve humoral reaksiyon (www.medscape.com/immuneactivation)



Şekil 2. Humoral ve hücresel bağışıklığın etkileşimi (Anadolu Üniversitesi Sağlık ÖnLisans Kitapları, Mikrobiyoloji Kitabı Ünite 11, 12 Antikorlar, İmmunopatoloji.)

Doğal-doğuştan (Innate) var olan bağışıklık

- **Fagositik hücreler** (Makrofajlar, mast hücreleri)

- **Kompleman sistemi** (Direkt bakteri hücre membranı parçalayarak, bakteri hücre membranını kaplayarak fagositik ve diğler immün sistem hücrelerin bunlara atak yapmasına aracılık ederler. Örnek: T helper hücreler)

Kompleman sistemi proteinleri karaciğerde yapılırlar ve kanda ve dokularda bol miktarda bulunurlar. En eski nesil immün sistemdir, ilkel canlılarda bile vardır. Hamileliğin ilk 3 ayından itibaren fetusda kompleman proteinler yapılmaya başlar.

Sistemin çalışması için önce aktive olması gerekir. Aktive olduklarında sistemin çalışması tamdır aktive eden sebebe göre az ya da çok değışmez, sistem çok hızlı çalışır, kaskadlar sonucu membran atak kompleksi oluşur, zararlı hücrelerin membranını hedef alır, yıkar ve yok eder.

Komplemanlar vücuda giren yabancı proteinlere, hücre içinde olmayan virüslere yapışarak, opsonize ederek fagosit edilmelerine de yardım ederler.

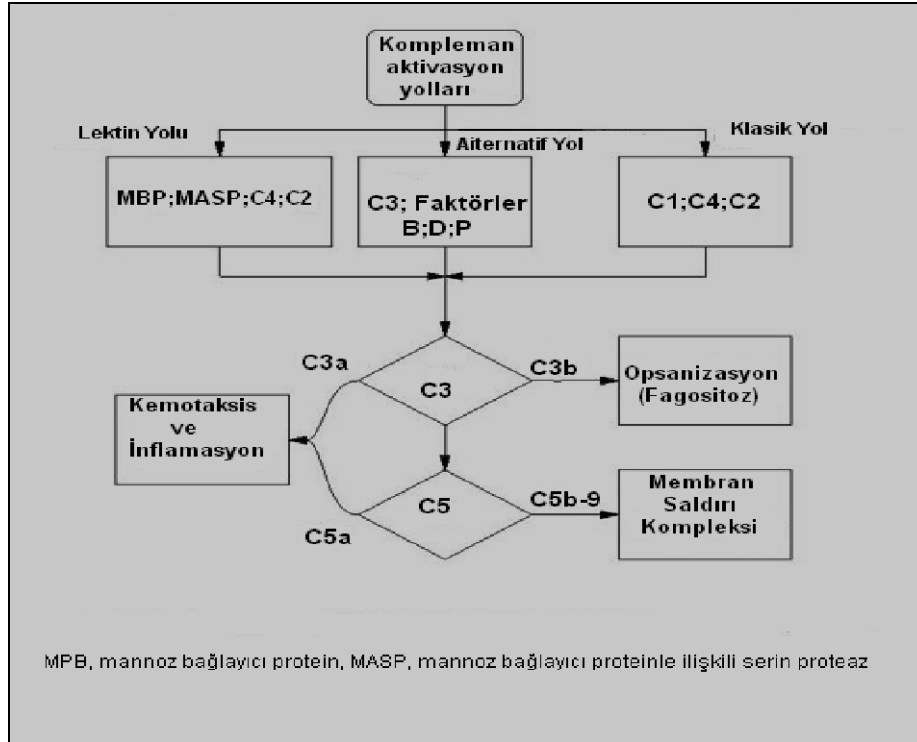
Kompleman sisteminin aktivasyon sonrası oluşan fragmanları kemokinler gibi davranırlar, bölgeye diğler immün sistem elemanlarını da çağırır, aktive ederler.

Kompleman sisteminin aktivasyonu türüne göre üç başlıkta incelenir.

- **Klasik aktivasyon yolu;** antijenin antikorlarla işaretlenmesi gereklidir, birleşme sonrası antikorların Fc uçlarının yan yana birikmesi ve gittikçe sıklaşması ile aktive olur sonra sistem alternatif yol gibi gelişir.
- **Alternatif yol;** Aslında evolusyonda klasik yoldan daha önce gelişmiştir ancak klasik yoldan daha sonra keşfedildiği için alternatif adı verilmiştir. Bakteri duvarında bulunan amino ve hidroksil gruplarla karşılaşıldığında aktive olurlar. C3,C5,C7,C8 ve C9 kaskadı oluşumu ile membran atak kompleks oluşur ve hücre duvarında açılmalar ve hücre ölümü ile sonuçlanır.
- **Lektin yolu;** Karaciğerde yapılan, bir çok patojende de bulunan mannoz a tutunan (Mannose binding Lectin MBL), karbonhidrat molekülüne tutunma özellikli bir aktivasyon yoludur. Vücuda zararlı organizmaların hücre duvarlarında sık bulunan bu molekül sistemi aktive eder. Tutunma ile C3 kaskadı başlar ve sonuçta membran atak kompleks oluşur.

Kompleman sisteminin de sık ve aşırı aktivasyonla vücuda zarar vermemesi için bir regülasyon mekanizması vardır. Normalde endotel hücre yüzeylerindeki enzimler dolaşımdaki C3b yi kesip bozarak gereksiz aktivasyonları önler. Yine hücre yüzeylerindeki decay activating factor (DAF), C3bBb konvertazı bozar. Böylece oluşacak "pozitif feedback loop" oluşumu bozulur.

Ksenotransplantasyon çalışmalarında en önemli immün engel kompleman aktivasyonudur (Şekil 3).



Şekil 3. Kompleman sistemi aktivasyon yolları (Anadolu Üniversitesi Sağlık ÖnLisans Kitapları, Mikrobiyoloji Kitabı Ünite 11, 12 Antikorlar, İmmunopatoloji.)

- **Natural (doğal) killer hücreler** (Özel tip lenfosit hücreleri olup, viral enfeksiyon ve bazı tümör hücrelerin yok edilmesinden sorumlu hücre grubudur)
Bu bağışıklık sisteminde üç hücre grubu görev alır ve organizma bir patojene maruz kaldığında öncelikle geliştirilen immün sistem kısmını oluşturur. Olası ileri enfeksiyonlarla genellikle baş edemez ve yerini daha kompleks olan adaptif bağışıklık sistemine terk eder.

Adaptif (Edinsel-Geliştirilebilen) bağışıklık

Daha spesifik, antijene özel ve daha spesifik etkili immün yanıt oluşturmak üzere geliştirilen bağışıklık sistem şeklidir.

Doğal immün sistemin geliştirilmiş şekli olup sadece omurgalı canlılarda mevcuttur.

Doğal immünitinin zararlı antijeni yok etmesindeki yetersizlik durumunda, doğal immünite sinyalleri uyarısı ile devreye girer.

Doğal immünite elemanları hücre dışında zararlı antijenlere etkilidir, ancak hücre içindeki virüslere karşı yetersiz kaldığından, adaptif bir sisteme ihtiyaç vardır.

Adaptif sistemin aktivasyonu için, antijenin tanıtılması, T ve B lenfositlerin aktivasyonu, proliferasyonu ve klonizasyonu gereklidir. Amaç proliferasyon yolu ile daha çok sitotoksik hücre yapımı ve antikor yapımı, antijen-antikor reaksiyonların daha hızlanması ve amplifiye olmasıdır.

Transplantasyonda da akut red, adaptif immün sistem aktivasyonu sonucudur.

Hedef ortadan kalkınca enflame durumun yavaşlaması ve sistemin de durması normale dönmesi yani regülasyonu gereklidir. Sistem antijenik uyarının kalkmasını takiben, uyarı sinyallerinden mahrum kalacağından yavaşlamaya başlar ve sona erer.

Antijenik bilgiler uyarının şiddetine göre ya hafızaya alınır (Memory cells) ya da silinir (Delete).

Adaptif sistemin elemanları; antijen sunan makrofajlar, T ve B lenfositler ve antikorlardır. Dolaşımdaki lenfositlerin %85-90 ı T, kalanı B lenfositlerdir.

Edinsel immün sistemin en bilinen örneği aşılama ile korunmadır.

B lenfositleri hümmöral bağışıklık için antikorların üretiminden sorumludur. T lenfositleri hüccescl immuniteyi yürütecek olan aktive edilmiş lenfositlerden oluşur. Ancak hümmöral ve hüccescl bağışıklık arasında da pek çok bağlantıların olduğu hatırdan çıkarılmamalıdır. Her iki tip lenfosit de, embriyonel hayatta yönlendirilmiş, lenfositik kök hüccelerinden kemik iliğinde gelişir. Gelişen bu hüccelerin üzerine düşen görevleri yerine getirebilmeleri için hazırlanmaları ve örgütlenmeleri gerekir.

Timusta eğitilen, örgütlenen T lenfositleridir ve bu hazırlanma doğumdan kısa bir süre sonra olmaktadır. Örgütlenen T lenfositleri daha sonra timusu terkederek kana karışır. ve periferik lenfoid dokuların belli bölgelerine yerleşir. Hücre içindeki antijenleri tanıma yeteneğine sahiptirler. En çok yaptıkları iş; tanınan antijene edinsel immün sistemde reaksiyonun başlatılmasıdır.

Tüm lenfositlerin %10-20'sini oluşturan B lenfositlerinin fetal hayatta hangi organ veya dokuda geliştiği kesin olarak bilinmemektedir. B lenfositleri de kanda ve lenfoid dokuların belirli bölgelerinde yer alırlar. Hücre dışındaki spesifik antijenleri tanırlar. Lenfoid dokularda en az bir milyon çeşit B ve T tipi lenfosit öncülü vardır. Bu lenfositlerden herbiri ancak bir tip antikor ya da özgün tipte T hüccesi üretebilir. Antijen tarafından aktive edilen bir B lenfositini ise, ondan türeyen hücceler ile bütün vücutta dolanan antikorları salgılar. Antijen tarafından aktive edilen bir T lenfositini ise, ondan türeyen lenfositler duyarlaşmış T hüccelerini oluşturur. Bunlara antijene spesifik klonlaşma denir.

B lenfositleri özgün antijeni ile karşılaştığında çoğalarak bir kısmı plazma hüccelerine, antikor fabrikalarına dönüşür ve immunglobulinleri (Ig) üretirler. Sıvısal bağışıklığın en önemli molekülleri olan immunglobulinler IgG, IgA, IgM, IgD, IgE olmak üzere beş sınıfa ayrılır. Tüm antikorların %75 kadarını oluşturması nedeniyle IgG ve az olmasına rağmen allerji olaylarında rol alması nedeniyle IgE'nin özel bir önemi vardır (4).

T lenfositlerinin fonksiyonları açısından üç farklı tipi vardır:

- Sitotoksik (killer) T hücceleri,
- Yardımcı (helper) T hücceleri ve
- Süpresör (baskılayıcı) T hücceleri.

Sitotoksik T hücceleri direkt olarak saldıran hüccelerdir. Özellikle virusla infekte doku hüccelerini, kanser hüccelerini ve transplante edilmiş organ hüccelerini yıkıma uğratırlar(3,4,5).

İMMÜN SİSTEMİN AKTİVASYONU; T HÜCRE AKTİVASYONU, B HÜCRE AKTİVASYONU

B ve T hücceleri aynı erken hematopoietik öncül hüccelerden köken alan lenfositlerdir. Ancak gelişim basamakları pek çok önemli noktada ayrılır;

- a) Olgun T hüccelerin oluşumu için timus gerekli iken, olgun B hücre oluşumu için gerekli değildir.
- b) Genç B hücceler bireyin yaşam süresince sabit bir hızla tazelenir. Ergenlikte Timus etkisi kalkıp, yaşlandıkça timus gerilediğinde ise yeni genç T hüccesi üretimi azalır ve önceden oluşan T hücre repertuarı bireyin yaşamında etkili duruma geçer.
- c) MHC molekülleri T hüccelerinin santral tolerans geliştirmesini sağlarken B hüccelerinde sağlamaz.
- d) T hücre yüzeyinde bulunan reseptör "TCR", o klonun ömrü boyunca değişmeden kalırken B hüccelerinde aktivasyon sonrası somatik hipermutasyon ile değişime uğrar.

e) Fonksiyonel B hücrelerin çoğunluğu tek gelişimsel program ile oluşmaktayken T hücreleri pek çok farklı gelişim basamaklarından geçerler(5).

T Hücre Aktivasyonu;

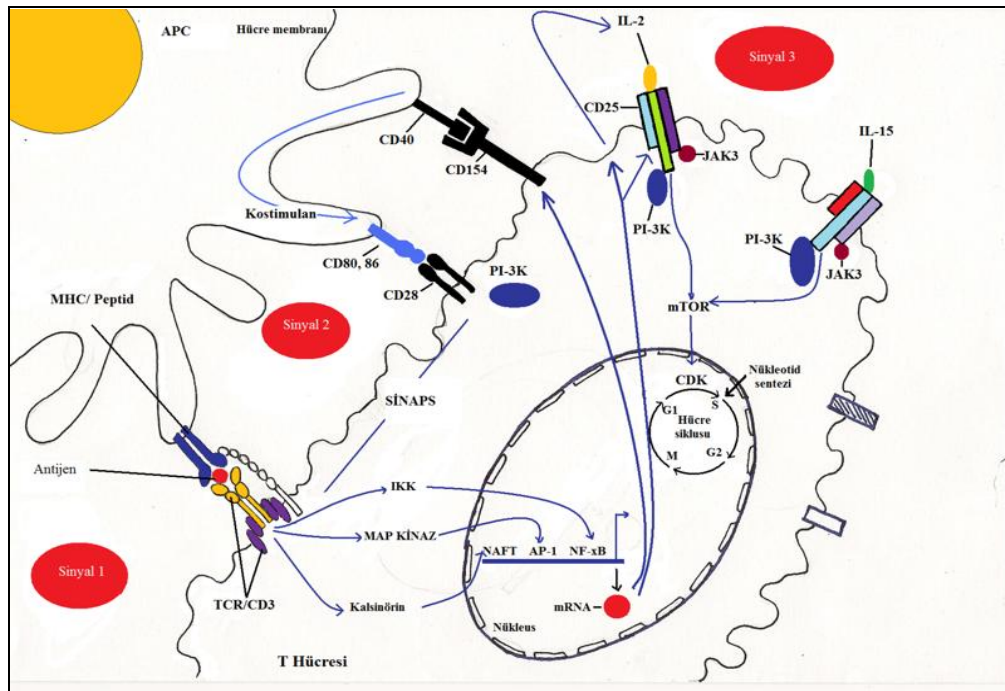
Genç T hücrelerinin aktivasyonunda; Antijen reseptörünün antijenle birleşmesi, eşuyarım (kostimulasyon) ve sitokinlerin etkileşimi sözkonusudur. Genç T hücrelerinin aktivasyonu lenf nodlarının parakorteksinde yer alır. Genç T hücrelerin dolaştığı bu alanlarda antijen yüklü dendritik hücreler de bulunur.

T hücrelerin aktivasyonunda üç tane sinyal basamağı gerçekleşir.

Sinyal 1; T hücre reseptörü ve dendritik hücre MHC molekülü bağlanmasıdır,

Sinyal 2; Çoğu zaman Sinyal 1 in gerçekleştiği durumlar tek başına aktivasyona neden olmaz ve T helper hücrelerin yüzeyinde bulunan eşuyarım (kostimülasyon) için önemli olan CD28 molekülü artar. CD28 T helper çekirdeğine sinyal 2 yi B7 ligandına bağlanarak iletir. Bu etkileşimi T helper hücre yüzeyinde CD 40 ligand artışı ve Dendritik hücre yüzeyindeki CD40 ile bağlanma sonrası sinyal 1 in etkisi arttırılmış olur.

Sinyal 3; ise IL-2 yapımında artma ve ortamdaki T hücreler CD25 ile (IL2 reseptörü) etkileşimi çoğalma, klonizasyon ile gerçekleşir (Şekil 4) (5, 6).



Şekil 4. T hücre aktivasyonu basamakları (Primer to the Immune Response. Ed. Mak TW, Saunders ME. Introduction to the Immune Response 2011 Elsevier Canada, pages142-159. Roitt's Temel İmmünoloji. 11. Baskı 2008 Ankara. Çeviri Editörleri İlman N, Yıldız M. Bölüm 9 Eftektör Hücrelerin oluşumu, S 200-203)

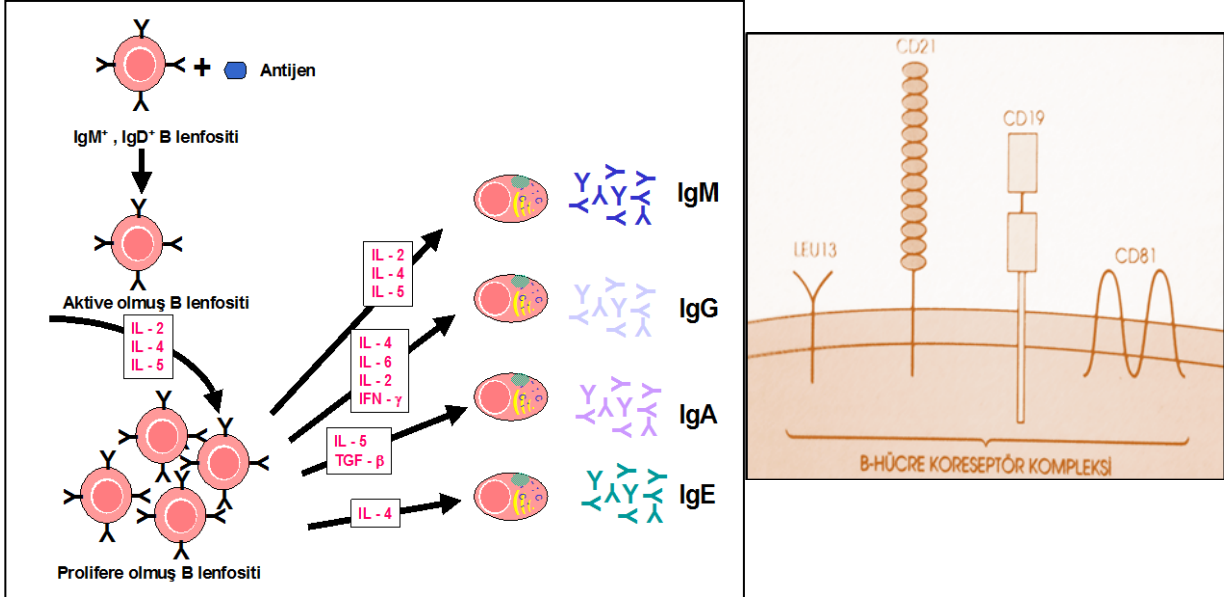
B Hücre Aktivasyonu;

T hücrelerinin tersine genç ve aktif B hücreleri bölünemez.

B hücre reseptörleri (BCR) intrinsek enzimatik aktiviteye sahip değildir. BCR antijen reseptörleri kendileri ile ilgili olan aksesuar moleküller aracılığı ile B hücreleri içinde sinyal üretmektedir. B hücreleri yeterli aktivasyon için eşuyarıma (kostimulatörlere) ihtiyaç duyarlar. Olgun B hücrelerin Koreseptör kompleksi CD19, CD21, CD81 ve leu 13 moleküllerini kapsar (Şekil 3 a, b).

B hücre aktivasyonunda CD19 un önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Aktivasyon antijen ve yüzey IgG etkileşimi ile başlar. Yüzey immunglobulin reseptörlerinin antijen ile bağlanması B hücrelerini aktive eder. Ayrıca T helper hücrelerin MHC-peptid kompleksine bağlanması ve CD40 ligandının bağlanması ile oluşan yardımcı uyarılar, sitokinler ile genç B hücreleri uyarılır (5,6).



B hücre aktivasyonu (Roitt's Temel İmmünoloji. 11. Baskı 2008 Ankara. Çeviri Editörleri İlman N, Yıldız M.

Bölüm 9 Efektör Hücrelerin oluşumu, S 200-203)

Hafıza (Memory) Hücreleri;

Antijen kaynağının ortadan kalkması ile efektör lenfositlerin büyük bir çoğunluğu yetersiz uyarı ve apoptoz ile ortadan kaldırılır. Antijene yanıt veren ve dolayısıyla en yüksek afiniteye sahip olan hücreler hafıza kompartmanını oluşturacak şekilde yaşamlarını sürdürürler. İnsan hafıza hücrelerinin sağkalımı için antijenle periodik olarak tekrar uyarılmaları gereklidir. Germinal merkezdeki foliküler dendritik hücrelerin yüzeyindeki immun kompleksler uzun süreli antijen uyarı kaynağıdır. Hafıza hücrelerinin yüksek afinitesi B hücrelerinde somatik mutasyon ile T hücrelerinde ise yüksek afiniteli reseptörlere sahip hücrelerin seçici çoğalmasıyla sağlanır.

Her aktive hücre hafıza olarak sınıf değiştirmez. İmmün olayın şiddetiyle ilgilidir. Şiddetli uyarılar hayatla ilgili tehlikeli uyarılardır akılda kalması, yani organizma tarafından hatırlanması gereklidir.

İMMÜN SİSTEMİN DÜZENLENMESİ- ANTİKORLAR, YAPILARI VE İŞLEVLERİ

İmmünglobulinler, antikor aktivitesi gösteren ve kendilerinin oluşmasına neden olan antijenlerle özgül olarak birleşebilme, reaksiyonlara yol açabilme özelliğinde olan glikoprotein yapısında moleküllerdir. İmmünglobulinler total plazma proteinlerinin % 20'sini oluştururlar.

Antikorlar kimyasal, fiziksel ve immünolojik olarak incelendiklerinde aralarında önemli farklılıklar bulunduğu saptanmıştır. Bu farklılıklar antikor moleküllerinin karbonhidrat miktarları, elektroforez hızları, molekül ağırlıkları, amino asit yapıları, taşıdıkları H (=ağır) polipeptid zinciri tipi gibi özelliklere dayanmaktadır. Buna göre de birbirinden farklı beş ayrı özellikte immünglobulin grubu ayrılmış ve İmmünglobulin G (IgG), İmmünglobulin A (IgA), İmmünglobulin M (IgM), İmmünglobulin D (IgD), İmmünglobulin E (IgE).

MHC ye bağımlı antijenik yapının TCR ile tanınması ve yardımcı uyarı olarak CD40 ligand-CD40 etkileşimi ile T helper hücrelerinin B hücreleri uyarması, IL-4 e özgü reseptörlerin B hücre yüzeyinde oluşması ile sonuçlanır. Aktive T helper hücrelerin yerel olarak IL-4 salgılaması ile B hücre klonu hızlı bir şekilde çoğalmaya başlar.

Tablo. B hücrelerinin Ig alt tiplerini oluşturmaları:

<u>IgG SINIFI</u>	<u>Etkileyen Sitokin</u>
IgE	IL-4, IL-13
IgA	TGF- beta, IL-5
IgM	IL-4 ve IL-5
IgG	IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IFN-gamma

Germinal merkezlerde merkez bölgede sentroblastlarda hücrelerin köken genişlemesi, izotip dönüşümü ve mutasyonlar oluşur. Sentroblastlar çoğalma sinyali almazlar ise apoptoza giderek ölürlür. Çoğalma sinyalleri yaşam geni bcl-2 yi arttırarak etki gösteren ve foliküler dendritik hücre yüzeyinde komplekslerle bağlanması ve CD 40 reseptörüne bağlanma ile hücreyi hafıza kompartmanına yönlendirirler. Antijene bağlanabilen mutantların seçilmesiyle yüksek afiniteli B hücreleri gelişir.

Antikor üretiminde değişken ve sabit bölge RNA ları, çekirdeği terk etmeden önce birlikte farklı şekilde birleşirler. Değişken bölge (V) antikoron antijen özgünlüğünü sağlayan antijene bağlandığı bölgedir. Ağır ve hafif zincirlerin birlikte oluşturduğu değişken bölge antikor molekülünün amino bölgesinde yer alır.

Sabit bölge (C) ise antikoron ağır zinciri tarafından oluşturulan ve tüm antikorlarda benzer olan bölgesidir.

Ortak V bölgesine sahip IgM ve IgD farklı değişken bölge eklenmesi ile aynı hücrede üretilir. Membrana bağlı IgM den, salgılanabilen IgM oluşur. Yanıtın erken döneminde IgM şeklinde olan Ig üretimi, immünglobulin sınıf değişimi ile timusa bağımlı antijenler yardımıyla IgG ye dönüşür. Dönüşüm T hücre kontrolü altındadır ve ikinci karşılaşmada daha çok IgG yapımı şeklindedir.

Germinal merkezde sadece antijenle bağlanan uyarılmış hücreler yaşamlarına devam edebileceğinden, düşük dozdaki antijen yüksek afiniteli B hücrelerini (Yüksek afiniteli antikorları) seçer (7, 8).

B hücrelerinin antijenle karşılaşmaları tekrarlandıkça V bölgesi mutasyon hızı her hücre bölünmesinde 10^{-3} baz çifti olacak şekilde artar. Yapısal bölgelerdeki mutasyonlar sessiz kalabileceği gibi protein katlanmasına etki ediyorlarsa, fonksiyonel olmayan moleküllerin oluşumuna neden olurlar.

Germinal merkezde sessiz mutasyon gösteren B hücrelerinin oranı bağışık yanıtın erken döneminde yüksek iken zaman geçtikçe hızla düşer. Bu gözlem, erken dönemde gelişen çeşitlenme sonrası mutasyon geliştirerek antijenle birleşme ve uyarılma şansını artıran hücre klonlarının özellikle çoğaldığını düşündürmektedir (8).

İnsan ve sıçanlarda B hücrelerinin gelişimi için Ig lokusunun fonksiyonel olarak tekrar düzenlenmesi gereklidir. Bu gelişim H zinciri içinde yer alan; V, D ve J gen segmentlerinin ve L zinciri içinde yer alan V ve J gen segmentlerinin hataya açık kombinasyon ile eşleşmesi sonucu oluşur.

Susumu Tonegawa 1987' de Fizyoloji alanında Nobel ödülünü bu buluşu ile alarak insan fetal karaciğerinde ve kemik iliğinde gerçekleşen, B hücre reseptörünün çeşitliliğini oluşturan VDJ_H ve VJ_L tekrar düzenlenme çeşitliliğine açıklık getirmiştir.

Ancak tavuklar ve tavşanlarda öncül immün Ig repertuarının gelişiminde önemli olan gen dönüşümünün sindirim sistemi ile ilişkili lenfoid dokularda (GALT) gerçekleştiği belirlenmiştir (9, 10).

Immunglobulin G nin 4 alt tipi mevcuttur. **IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4**. Bunlardan IgG1 ve IgG3 komplemanı aktive ederek bağlandığı hücrede (greft) hasara neden olur. Transplantasyon öncesi antikorlar değerlendirilirken kullanılan yöntem eğer "Semi solid faz" ya da "Flowsitometrik" yöntem ise; saptanan antikorun komplemanı aktive edip edememesi durumuna göre antikorların tanımlanması gereklidir. Komplemanı aktive edemeyen IgG2 ve IgG4 alttiplerinin greftte hasara neden olmadığı bilinmektedir. Ancak IgG2 de IgG4 tipinde de olsa anti-donor antikorlar komplemanı aktive edemeseler de hücre yüzeyine kronik süreçte bağlanarak hücre hasarına kronik süreçte neden olabilmektedir.

Antijen-Antikor Konsantrasyonu;

Bir antijenin B hücresi yüzey reseptörüne bağlanma kuvveti afinite sabiti ile belirlenir. Antijen-antikor denge denkleminde göre antijen konsantrasyonu arttıkça göreceli olarak düşük afiniteli antikorlar bile daha fazla antikor bağlayabilir. Yüksek dozda antijen varlığında düşük afiniteli reseptör taşıyan lenfositler de uyarılacak ve uyarılan bu lenfositler yüksek afiniteli reseptör taşıyanlara göre daha fazla sayıda olacaktır. Diğer yandan yüksek afiniteli reseptörlerin çok fazla antijen bağlayarak tolere hale gelmeleri de güçlü bir olasılıktır. (Bkz.Ek bilgiler)

Antikor Çeşitliliğinin Genetik Temeli

Genetik bilimindeki gelişmeler, pekçok yaşamsal olayın gen yönetiminde olduğunu göstermiştir. Milyonlarca farklı antikor molekülünün hangi genetik mekanizma ile sağlandığı da uzun süre araştırılmıştır.

Antikor farklılığı için 3 genetik teori ileri sürülmüştür:

1- Her farklı antikor sentezi için bir gen (çok gen teorisi);İnsanda yaklaşık 1 milyar farklı antikor sentezlenebildiği hesaplandığına göre bu kadar sayıda gen olması gerekirdi. Ancak bu miktarda gen yapısı bir B lenfosit hücresine sığamaz.

2-Somatik mutasyon teorisi ;Antikor senteri için bulunan az sayıda genin antijenik uyarım sonrası mutasyona uğraması ile antikor farklılığının sağlandığını ileri süren teoridir. Ancak antijenlerle bu kadar çok mutasyonun gerçekleşebileceği inandırıcı bulunmamıştır.

3- Somatik rekombinasyon teorisi; gerçeğe en yakın olan teoridir.

1976'da Tonegawa'nın çalışmaları ile fare embriyo hücrelerinde, antikorun V ve C bölgelerine ait genler birbirinden uzakta iken antikor sentezleyen plazma hücrelerinde bu genlerin bir arada bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca Ig molekülünün antijenle bağlanan ve değişken olan V bölgesi için çok fazla sayıda, sabit C bölgeleri için ise bir veya birkaç gen bölgesi bulunmuştur. B lenfositlerin gelişme sürecinde V genlerinden bir kısmı yer değiştirmekte ve DNA zincirinde yeniden düzenlenme olmaktadır.

Ayrıca V genlerinde yüksek sıklıkta mutasyon olduğu da gösterilmiştir. Böylece antijenik uyarım sonucu B lenfositleri çoğalırken genlerdeki rekombinasyon yanında, V gen bölgesi mutasyonları da oluşur ve antijene en iyi uyum sağlayan antikor çeşitleri sentezlenmiş olur

(11, 12).

BAĞIŞIK YANIT İLE HÜCRE HASARI OLUŞTURMA REAKSİYONLARI (Aşırı duyarlılık Reaksiyonları)

Daha önce karşılaşılan bir antijenle ikinci kez karşılaşıldığında, doku zararlarına neden olan yanıtlara aşırı duyarlılık reaksiyonları denir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları dört tiptir:

Tip I Derhal gerçekleşen, anafilaktik (allerjik) reaksiyondur. Ig E antikorlarının oluşması ve mast hücrelerinin degranülasyonu ile seyreder.

Tip II Sitotoksik reaksiyondur. Antijene özgü IgG ve IgM antikorların hücre yüzeyine bağlanarak ve kompleman aktivasyonu sonrası membran atak kompleksi, hücreyi parçalaması ile sonuçlanır.

Tip III Dolaşımdaki immun kompleks (Ag-Ab) ile gerçekleşir. Fagositler ve kompleman aktivasyonu mevcuttur. Bu komplekslerin damar dışında birikmesiyle Arthus reaksiyonu, damar içinde birikmesiyle serum hastalığı tipi vaskülit reaksiyonu ortaya çıkar.

Tip IV Hücre bazlı veya gecikmiş spesifik bir reaksiyondur. Uzamış T hücre cevabı ile makrofajların aktivasyonu ile gerçekleşir. Solid organlarda granülom oluşması, ciltte kontakt dermatit, egzamatöz döküntü ve ödemele karakterizedir (13). Edinsel immün reaksiyonlar, transplantasyondaki reaksiyonlar da bu gruba girer.

TRANSPLANTASYON ANTİJENLERİ, MHC SİSTEMİ

İmmün sistem, doğal fizik yapılarımızdan sonra vücudumuzun en önemli korunma sistemidir.

İmmün sistemi defektli doğan canlılar çok kısa süre yaşayabilmektedirler.

İmmün sistem kendinden farklı yabancı molekülleri tanır ve vücudun hayatta kalma refleksi olarak yok eder.

Transplante edilen organ da allo özellikli bir organ olduğundan alıcı immün sistemi moleküler farkı algılayarak red reaksiyonu başlatır.

Transplantasyonda, kendinden olmayanı tanımada en bilinen antijenik moleküler yapılar:

- 1- Kan grubu antijenleri(A,B) ve
- 2- Major histokompatibilite (MHC) antijenleridir.

İmmün sistem bu molekülleri tanıyarak reaksiyon verir, vücut kendini envazyonda kabul ederek korunmaya geçer.

HLA Antijenlerinin Yapısı

Yabancı organların reddinde etkili olan ve oldukça polimorfik yapıdaki yüzey moleküllerinin kodlandığı genetik lokusa **Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC)** ya da diğer adıyla **İnsan Lökosit Antijenleri (HLA)** denir. İlk olarak multipar kadınlar ve daha önce transfüzyon geçiren kişilerde lökositlere karşı gelişen alloantikorlar (lökoagglutininer) kullanılarak tanımlanmışlardır. Graft humoral rejeksiyonunun allojeneik lökosit antijenlere karşı gelişen antikorlar nedeniyle olduğu bilinmektedir.

HLA sınıf I ve sınıf II moleküllerinin yüzeyinde buldukları hücreler ve aktif duruma geçirdikleri bağışıklık sistemi hücreleri farklıdır. Sınıf I molekülleri T hücrelerinin uyarılmasında etkindirler ve tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunurlar ancak sınıf II molekülleri immün hücreler üzerinde, B hücreleri, aktive endotel ve Antijen sunan (APC) makrofaj hücrelerin yüzeyinde bulunurlar edinsel sistemi ve doğrudan sıvısal (humoral) bağışıklık sistemini uyarırlar. Savunma mekanizmamızın ilk savaşçı hücreleri olan makrofajlar tüm bağışıklık sistemimizi T hücrelerini uyararak aktif hale getirirler. Organizmaya yabancı olan her protein önce makrofajlarda paketlenerek belirli antijenik bölgeleri HLA moleküllerinin üzerinde T hücrelerine sunulur(bakınız Nobel bölümü Doherty ve Zinkernagel konuşmaları). Organizmaya giren, kökeni ve dolayısıyla yapıları konak hücrelerdekilere farklı olan HLA molekülleri de bir antijen olarak tanımlanarak T hücreleri tarafından tanınırlar. Transplantasyon antijenleri olarak isimlendirilen bu antijenlerin birincil görevleri bağışıklık sisteminin düzenlenmesidir.

HLA sınıf I molekülleri (A, B, ve Cw) vücudumuzda çekirdekli hücrelerin hepsinde bulunurlar. HLA sınıf II (DR, DP, ve DQ) molekül ekspresyonu ise B hücrelerine, antijen sunan hücrelerde ve aktifleşmiş mikrovasküler endotel hücrelerinde gerçekleşir (2,3). Transplantasyonda alloimmün yanıtı başlatan başlıca uyarı “kendinden olmayan” HLA molekülünün alıcı T hücreleri tarafından tanınmasıdır. Cevap olarak uyarılan T hücresi enflamasyon öncülü medyatörler salgılayarak etkin hücrelerin çağrılmasını ve yangı reaksiyonunun oluşmasını sağlar (4-17).

Klinik Transplantasyon uygulamalarında kendinden olmayan HLA tanınmasının önemi bilindiğinden “Doku Tipleme” laboratuvarı yıllarca “HLA laboratuvarı” olarak anılmış ve immün risk analizi alıcı- verici nakil çifti arasındaki HLA uyumsuzluğu ile değerlendirilmiştir. Günümüzde ise hem serolojik hem de moleküler tetkikler HLA laboratuvarlarında kullanılmaktadır.

HLA tipinin belirlenmesi, kullanılan yöntemlere göre farklılıklar göstermektedir. Tarihsel anlamda HLA antijenleri ilk olarak serolojik yöntemlerle belirlendiğinden gen lokusunun bulunması sıralamasına uygun olarak isimlendirildiler. Örneğin; A1, A2 vb. Serolojik yöntemin detaylandırılması ile daha fazla antijen tanımlandıkça, bazı HLA antijenlerinin ayrı allotipleri temsil ettikleri düşünülürken moleküler olarak aynı antijeni temsil ettikleri anlaşıldı. Örnek olarak B40 antijeninin “bölünmüş” hali iki bileşeni B60 ve B61, B40 ın içinde bulunduğu çapraz reaksiyon veren B7 grubu “CREG (Cross reacting group)” olarak değerlendirildi. Toplumda sık bulunan epitoplara bir CREG grubunun tüm üyelerinde ortaktır. ancak özel ve seyrek görülen epitoplara serolojik yöntemle “farklı” olarak tanımlanmış antijenlerde bulunurlar. Bu nedenle serolojik olarak tanımlanan antijenler HLA sisteminin çeşitliliğini yansıtmamaktadır.

İlk çalışmalar karışık lenfosit kültürü ile yapılan analizlerde HLA antijen tanınmasının seroloji ile açıklanamayacağını ortaya koymuştur. Bir serolojik HLA grubu farklı lenfosit reaktivitesini uyaran pek çok alt gruptan oluşmaktadır.

Tiplendirmede kullanılan tek bir serum antijen seviyesinde tek antijeni tanısa da her HLA antijeninin çoklu allellerinin var olduğu DNA dizileme ile ortaya konulmuştur. Her HLA molekülünün ilk iki rakamla tipine, takip eden iki rakam ile de en az bir aminoasit farklılığını gösteren farklı allele işaret ettiği ve lokusun asterisk ile moleküler tiplendirme olduğunu gösteren isimlendirme kuralları 1987 yılında tanımlanmıştır.

Moleküler ve serolojik isimlendirmeler sıklıkla birbirleriyle uyumludur ancak farklı olanlar da bulunmaktadır. Solid organ nakli için çalışan klinisyenin HLA tipi ve antikör özgünlüğü için laboratuvarın kullandığı isimlendirme sistemini bilmesi gereklidir. Farklı isimlendirmelerin kullanılması donöre özgü antikörlerin (DSA) yanlış tanımlanmasına neden olabilir. Alıcının moleküler tiplendirme ile tanımlanan kendi doku grubuna karşı, serolojik olarak tanımlanan

ve aslında aynı HLA antijenine işaret eden antijene karşı antikorunun saptanması gibi karışıklıklar ortaya çıkabilir. Bu tür karışıklıklar laboratuvar ve klinik işbirliği ile çözümlenebilir (19,20,28).

Bir donör ve alıcı çifti tiplendirme ile analiz edildiğinde, donörün getirmiş olduğu immünolojik yük ya da antijen yükü iyi analiz edilmelidir. Ne kadar uyum olduğundan çok ne kadar uyumsuz antijenin olduğu önemlidir.

HLA Tiplendirme ve Solid Organ Nakli

Nakil sonrası başarılı greft sağkalımı için bağışık sistemin değişik basamaklarda baskılanması ile HLA uyumsuzluğunun aşıldığı düşünülebilirse de geniş sayıda hastada yapılan çalışmalar HLA uyumsuzluğunun ya da antijen yükünün uzun dönemde greftin sağkalımını kötü yönde etkilediğini göstermiştir .

Greft sağkalımını iyi yönde etkilese de “HLA uyumu için bekleme süresinin artması mı? Yoksa soğuk iske mi süresinin kısaltılması için uyuma bakılmaksızın naklin yapılması mı doğrudur?” tartışması uzun zaman gündemde kalmıştır.

Katılımlı Transplant Çalışması (Collaborative Transplant Study) sonucunda; HLA uyumunun aranmadığı soğuk iske mi süresinin kısaltılması çalışmasının, iyi HLA uyumunun getireceği pozitif etki ile karşılaştırılmasında, greft survi açısından anlamlı bir farkın olmadığı, ancak ikinci nakillerde sensitizasyon sorunu çıkmasına neden olduğu saptanmıştır. Bu nedenle kadavradan nakilde iyi HLA uyumu analizinin gerekliliği ortaya konulmuştur .

Tekrarlanan nakillerde alıcının mükerrer olarak uyumsuz HLA antijenleri ile karşılaşması anamnestik reaksiyonlar ile oluşan anti-HLA antikorlar yüzünden grefti olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle donör HLA tiplemesinin çok önemli olduğu ve doğru olarak tayini ile önceki nakillerde “yabancı” olarak tanınan HLA antijeninin hangi çapraz reaksiyon veren grupta (CREG) olduğunun iyi analiz edilmesinin önemi anlaşılmıştır (36-41). Geç dönemde ortaya çıkan antikor aracılı hadiselerin altında hangi donöre özgü antikor (DSA) ların olduğunu saptamak, teşhis etmek için de donör doku tiplemesi yapılmalıdır.

Ayrıca “**kabul edilebilir uyumsuz HLA**” antijenlerinin tespiti veya çapraz nakil durumlarında da red reaksiyonunun gelişmesini azaltmak açısından düşük riskli donör seçimi için alıcıda anti-HLA antikorlarının taranması önemlidir. Bazı durumlarda hastalar sadece belirli allellere karşı antikor oluşturduğunda ise o allelin içinde olduğu, serolojik eşdeğeri kapsadığı tüm antijenlere karşı reaksiyon gelişebilir. Sadece alıcının yabancı tanıdığı ve antikorun geliştiği HLA antijenini kodlayan alleli taşıyan donörler kullanılmamalıdır. Bu durumda HLA'nın moleküler yöntem kullanılarak tiplendirilmesi önemlidir.

Tekrarlanan nakillerde önem kazanan diğer “**nakil antijen aileleri**”ni oluşturan; HLA-DP, HLA-DQ, MICA, HLA-Cw eskiden karşılaşılmış donör moleküllerinin, alıcı ve yeni donörde farklı olması da önemli sorun yaratmaktadır.

TRANSPLANTASYONDA YABANCI DOKUNUN TANINMASI

Endotel hücreleri, T hücreleri ve alıcı antijen sunan hücreleri allograft reddinde önemlidirler. Alıcı monositleri, makrofajlar endotel hücreler arasından greft dokusuna geçerek dolaşırlar. Burada antijen sunan hücrelere dönüşerek, işledikleri antijenleri tanıtmak için periferik bölgesel lenfoid organlara olgunlaşmak için yonlenirler.

Dendritik hücreler ve greft içi makrofajlar, allogreftin nakledildiği bölgenin yakınındaki sekonder lenf bezlerinde, donör peptidlerini **direkt** olarak CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelere sunar ve aktive ve allosensitize T hücreler çoğalarak donör endotel hücreleri tarafından aktive olurlar ve greft dokusunda endotel hücrelerini ve alloantijenik parankimal hücreleri öldürürler (13).

a) Direkt Tanınma; Bu mekanizmada alıcı T hücreleri ile donör antijen sunan hücrelerinin yüzeyinde sunulan yabancı HLA antijenleri arasındaki reaksiyon söz konusudur. Bu durum, transplante edilen organın nükleuslu tüm hücrelerinde HLA Klas I antijenlerin bulunması ancak Klas II antijenlerin ise başlıca aktive endotel hücreleri ve immün sistem profesyonel hücreler; APC üzerinde bulunması nedeniyle alloimmün cevabın özgünlüğünde değişim oluşmasıyla sonuçlanır. Çünkü Donör HLA klas II molekülleri üzerinden sunulan peptid repertuarı organizmanın kendi HLA molekülü üzerinde sunulana göre farklılık göstermektedir.

b) İndirekt (Dolaylı) Tanınma; İsimlendiriliş şekli nedeniyle yanlış algılanabilen bu mekanizma alıcının kendidendritik APC hücrelerinin, vericide bulunan yabancı allo HLA peptidlerini işleyerek kendi HLA Klas II moleküllerinin üzerinde, kendi immün sistemine tanıtmasıdır.

Nakil sonrası uzun dönemde, donör menşeli dendritik hücrelerin zamanla allogreftte azalarak ortadan kaybolması, donör HLA Klas II antijenlerinin tanınması ve HLA-DR uyumsuzluğu etkisinin zayıflamasına neden olur. Erken posttransplant dönemde hem direkt hem indirekt tanınma mekanizması etkili iken, geç greft reddinde etkin olan tanınma, indirekt mekanizmadır. Donör HLA Klas I antijenlerinin alıcı Klas II molekülleri ile alıcı T hücrelerine tanıtıldığı mekanizmada donör Klas I antijenleri uyumu daha önemlidir (Şekil 6) (14, 15).



Şekil 6. Direkt ve İndirek Allotanıma Mekanizmaları (Gould DS, Auchincloss H Jr. Direct and indirect recognition: the role of MHC antigens in graft rejection. Immunol Today. 1999 Feb;20(2):77-82.)

Greft rejeksiyonu (Host versus Greft reaksiyonu HVGR), etkin olan hücre karakterleri ve ağırlıklı immün mekanizmalara göre; **hücreyel ve humoral red** olarak adlandırılır.

Allogreft reddin gerçekleşme zamanı ve klinik seyirlerine göre ise;

- **Hiperakut,**
- **Akselere, anamnestic**
- **Akut**
- **Kronik red** olarak tanımlanabilir.

Bunun tersi de olabilir, kemik iliği nakillerinde görüldüğü gibi immün yetenekli olan sağlıklı allogreft alıcının zayıflatılmış ya da kaldırılmış olan immün sistemi yüzünden alıcı doku antijenlerine karşı reaksiyon başlatır (Greft versus Host Hastalığı GVHD). Antikorların oluşturduğu red cevapları Humoral red başlığı altında incelenecektir (16).

Humoral red reaksiyonu;

B hücrelerden anti-HLA antikor üretimi ile karakterizedir.

B hücreleri, T helper hücreler yardımıyla ve bazen de doğrudan kendi reseptörlerinin uyarılması ile aktive olur ve antikor üreten plazma hücrelerine dönüşürler. T hücreler, B hücrelerin mutasyon ile antijene özgün plazma hücrelere dönüşmesine yardım eder.

B hücreleri antijen presente de edebilir, reseptörleri ile alloantijenleri tanır, hücre içine alır, işlemleri yapar ve Klas II HLA molekülleri olarak üzerinde sunar.

Aktif CD4+ Yardımıcı (helper Th) hücrelerin yardımı önemlidir. Ancak doğal immünite sinyalleri olmadan lenfositler aktive olamamaktadırlar. Antijen/HLA kompleksini Th CD4+ hücreler tanır ve B hücre olgunlaşması ve çoğalması için gerekli sitokinleri ortama salgırlar.

Böylece B hücreler(somatik mutasyonla) plazma hücrelere dönüşerek donör antijenine özgü antikorlar salgılamaya (Humoral immün sistem)başlarlar. Greftte reaksiyonda bulunan, anti donör anti-HLA antikorlar endotel hücrelerini etkileyerek, klasik kompleman sisteminin tetiklenmesi ile membran aktif kompleks (MAC) oluşumu ve hücre yıkımına neden olurlar.

Kompleman proteinlerinden olan C1, bağlı antikorların Fc bölgelerinden yakalayarak katalitik ünitesi yardımıyla komplemanı tetikleyerek hücre yıkımını artırır (**Kompleman temelli sitotoksikite CDC**). Tetiklenen kompleman şalesinin aktif bileşenlerinden olan C4 ün parçalanmasıyla oluşan C4d endotel hücre yüzeyinde oldukça uzun süre bağlı kalır.

Bundan faydalanılarak **C4d nin varlığı immunohistokimyasal olarak gösterilebilir ve belirlenmesi akut humoral rejeksiyonu gösterir.**

Ayrıca Flowsitometre ile hastanın serumunda saptanan panel reaktif antikorlar içinde **C4d(C4d komplemanın dokuda kalan yıkım ürünüdür) bağlayabilen antikorlar alt grubunun saptanması** da sitotoksik humoral rejeksiyonun bir bulgusudur.

Bunun yanında serumda komplemanın C1q bölgesi ile bağlanabilen antikor alt grubunun belirlenmesi de grafte zarar verebilecek humoral rejeksiyonun habercisidir.

Antikorlar ile sistemin aktifleşmesi ve antikorla opsonize (kaplı) hücrelerin makrofajlar ve fagositler ile gerçekleştirilen hücre yıkımına **Antikor Temelli Sitotoksikite** denir (**ADCC antibody dependent cell mediated cytotoxicity**) (17).

Hiper akut rejeksiyon:

Hiper akut rejeksiyon, alıcıda mevcut anti-HLA antikolar tarafından, miktarlarına bağlı olarak, greft vaskülarizasyonu ve reperfüzyondan hemen sonra dakikalar, bazen de saatler içinde gelişir.

Bu tip reaksiyon sensitize olmuş alıcıda **önceden greft antijenlerine karşı var olan yüksek miktarda anti-HLA antikolarla** gelişir.

Bu antikolar geçirilmiş birden fazla gebelikler sırasında veya geçirilmiş transplantasyon sonucu oluşmuş anti-HLA antikoları olabilir ya da kan transfüzyonu ile oluşmuş anti-HLA ya da ABO sistemine karşı gelişen antikolardır.

Hiper akut rejeksiyonda hedef alloantijenleri eksprese eden endotel, aktif rol oynar. Önceden var olan antikolar, reperfüzyonu takiben çok kısa zamanda greft endoteline bağlanıp, endotel antikor komplekslerini oluşturarak komplemanı aktive eder. Bu aktivasyon sonucu greft dokusunda tromboz, iskemi ve nekroz gelişir.

Hiper akut rejeksiyonun önlenmesi için transplantasyon öncesi alıcı ve vericide ABO uygunluğunun saptanması ve HLA antijenlerine karşı antikor varlığının araştırılması (Panel Reaktif Antikor (PRA) taraması, donör-alıcı arasında Cross –match testi) yapılmalıdır.

Bu tür red reaksiyonu;

- Kan grubu uyumsuz nakillerde anti A, anti B antikoların yol açtığı genellikle IgM antikolarla oluşur. IgM anti-kan grubu antikoları komplemanı güçlü olarak aktive ederler.
- Sensitize hastalarda önceden var olan anti-HLA allogreft antikoların preop iyi saptanamadığı çapraz uyum analizleri (hatalı, yetersiz cross-match) ile yapılan nakillerde mevcut anti HLA IgG antikolarla reperfüzyonu takip eden erken dönemde humoral red oluşur.
(Nakilden hemen sonra gelişen rejeksiyon hiperakutve nakilden 1-2 gün sonra gerçekleşen humoral red reaksiyonu; **anamnestik reaksiyon, akselere red** olarak değerlendirilir)
- Allogreft deki humoral hasar ve organ kaybı; dolaşımda bulunan anti-allogreft IgG antikoların miktarıyla yani sensitizasyonun (Memory) güçlü ve kalıcı özelliği ile orantılıdır.

Karaciğer transplantasyonunda, organ daha az immünojenik olduğundan diğer organ greftlerine göre çok daha büyük hacimli, rejenerasyon gücü yüksek olması nedeniyle “Hiperakut rejeksiyon kliniği” görülmez veya daha nadirdir. Anti-HLA antikoları büyük karaciğer kitlesi vasıtasıyla absorbe ve tolere edebilir, greft nekroza gitmez. Ayrıca karaciğerin kısa zamanda hızla rejenere olma yeteneği de hasar sonrası allogreft organ yetmezliğine götürmez (19,20).

Akselere rejeksiyon :

Daha önce belli transplant antijenlerine sensitize olmuş alıcılarda, alıcının duyarlı olduğu yanlış donörün seçimi ile daha önce karşılaşılmış benzer antijenlere sahip donör allogreft transplantasyonundan **sonraki ilk 2-3 gün içinde** hafızalı hücrelerin aktivasyonu ile gerçekleşerek, greftin hızla yapılan anti donör antikolar ile humoral ve akut hücreyel red cevabı ile hızlı gelişen, tedavisi zor güçlü bir red reaksiyonu ile yıkımdır.

Akut rejeksiyon:

Akut rejeksiyon transplantasyondan **sonraki birkaç haftada** hücresel ağırlıklı red olarak görülür

(Tip 4 immün reaksiyonu).

Bu tip reaksiyonda T lenfositler merkezi rol oynar, farklı zamanlarda farklı T lenfosit tipleri reaksiyona katılır. Greft dokusundaki alıcı immün sistemine takdim edilen alloantijen, alıcının T lenfositlerini direkt olarak uyarır. Bu ilk direkt tanıma ile başlayan reaksiyondan önce antijen sunan hücrelerin greft alloantijenini T helper lenfositlere sunması ile oluşur. Direkt uyarı, hem akut post-transplant dönem olması hemde daha güçlü bir uyarı olması nedeniyle indirekt uyarıdan daha kuvvetli antiallograft reaksiyona neden olur.

Aktive olmuş T lenfositlerden salgılanan sitokinler (IL1,IL2,IL4...), örneğin IL-2, sitotoksik T lenfosit aktivasyonunu arttırarak greft hücre hasarını arttır ve trofik bir sitokin olarak immün yanıtta rol alan ortamdaki diğer immün hücrelerin çoğalmasını ve differansiyasyonunu sağlar. Interferon gama(IFN- γ) greft parankim hücrelerinde Klas I , vasküler endotelde Klas II HLA antijenlerinin ekspresyonunu arttırarak bu hücrelerin immün reaksiyonda hedef oluşturmasına ve red reaksiyonun daha fazla uyarılmasına yol açar (18).

Damar duvarına bağlanan antikorlar komplemanı fikse ve aktive eder ve vasküler endotel hasarına neden olur (CDCC). Damarlarda hücre lizisi, hemoraji, trombus gelişir.

Antikora bağımlı sellüler sitotoksisite, kompleman veya antikor ile opsonize antijenik dokuya "Sitotoksik efektör hücreler" tarafından immün reaksiyonla olur (ADCC).

Kronik rejeksiyon:

Kronik rejeksiyon aslında kronik karmaşık immün ve nonimmün nedenlerden kaynaklanan bir sürecin sonucudur.

Transplantasyondan **aylar ve yıllar sonra** ortaya çıkabilir ve **greft yetmezliğinin en sık** rastlanan nedenidir.

İmmün nedenlerle olabildiği gibi, donörün özellikleriyle de ilgili olarak, donörden organ alımı, soğukta saklama ve I/R hasarı ile başlayan, düzensiz ilaç kullanımı, ilaç yan etkisi-toksisitesi, metabolik komplikasyonlar ve enfeksiyonlar gibi nonimmün nedenlerle de olabilir.

İmmün tip reaksiyonlarda az miktarda sublinik hücresel ve humoral reaksiyon , daha çok greftte kronik anti-HLA antikor birikimi,yavaş seyirli humoral reaksiyonlar ve antijen-antikor kompleksleri kronik greft hasarına yol açar.

Greft yaşamı, uzun bir dönem içinde kronik fonksiyonel parankim kaybı, fonksiyonel doku yerine fibrozis oluşması ve yavaş gelişen ilerleyici fonksiyon kaybı ile allogreft yetmezliğiyle sonuçlanır. Greft damarlarında kronik endotel hasarı ve ateroskleroz benzeri giderek parankime kan girişini azaltan, kronik iskemi ile seyreden bir patolojik gelişim, damar subendotel düz kasları ve doku fibroblastlarının rol oynadığı damar lumenini tıkaçıcı bir mikroçevre değişimi ile kronik greft kaybı oluşur. Bu açıdan kronik patoloji gelişimi klasik genel aterosklerotik organ hasarına benzemektedir (20, 21).

Greft versus Host (GVHD) hastalığı:

Kemik iliği transplantasyonunda rastlanılan, kemik iliği tümörü nedeniyle kendi lenfoid dokusu azaltılmış ya da kaldırılmış hastalarda kemik iliği nakli gibi allojenik lenfositlerin transplante edilmesinden 4 ile 60 gün sonra, değişen immün sistem nedeniyle allogreft lenfoid dokunun antijen kabul ettiği konakçı (Host) dokularına karşı red reaksiyonu oluşturması ile başlar alıcı hedef organ ve doku hasarı ve yetmezliği ile ortaya çıkan bir klinik tablo oluşur. Hedef dokular, karaciğer, cilt, mukoza ve gastrointestinal sistem barsaklardır. Alıcının kalmış kendi immün hücreleride GVHD de hedef dokulardır.

Ciddi intestinal enflamasyon, karın ağrısı, ishaller görülür. Diğer mukozalarda ve citte dökülmeler kızarmalar mevcuttur

Greft alıcısı, hastayı red etmektedir.

Aktive allo CD8+ T hücreleri, kendine göre yabancı antijenleri eksprese eden konak doku ve organlarına hasar verir. Bu tip reaksiyon gelişmemesi için kemik iliği nakillerinin HLA antijenleri özdeş olan kardeşler arasında yapılması gereklidir. Buna rağmen GVH hastalığı görülebilir. Burada minör doku uygunluk antijenlerinin de sorumlu olduğu kabul edilmektedir (18).

GVHD in tedavisi immünsupresyonu akut olarak arttırmaktır.

DeneySEL "Timus" transplantasyonunda, tersine bir GVHD oluşur. Yeni timus u model olarak alan genç lenfositler farklı bir negatif seleksiyondan geçerler, kendi dokularına karşı reaksiyon vermemesi gerekirken kendi dokularını antijen olarak görebilirler, otoimmüniteye sebep olabilirler.

TRANSPLANTASYON ÖNCESİ İMMÜNOLOJİK DEĞERLENDİRME

Transplantasyon işleminde karşılaşılan ilk engel alıcı ve verici arasındaki genetik farklılıktır.

Alıcı için yabancı olan greft antijenleri, alıcının immün sistemini uyararak alloimmün red cevabı başlatır ve greft organın yetmezliğine neden olarak konakçıya zarar verir.

Bu tip reaksiyonların gelişmemesi veya azaltılması ve greftin yaşam süresini uzatmak için transplantasyon öncesi alıcı ve vericinin genetik benzerliğinin iyi belirlenmesi, doğru yorumlanması ve greft organ için en az alloimmün reaksiyona neden olacak uygun vericinin seçimi yapılmalıdır.

Anti-HLA antikorumu oluşturan 4 klinik durum sözkonusudur;

1- Gebelik:

Özellikle birden fazla gebeliği (düşük/ kürtaj hikayesi) olan kadın hastalarda yaklaşık 1/8 oranında eşinin dokularına karşı anti-HLA antikor meydana gelebilir. Aslında immün toleran bir durum olan gebelikte, HLA antikor oluşması için, plasentaya bağlı problemlerde, kanama olduğunda fetustaki baba kaynaklı antijenler anne kanına karışır ve annede sensitizasyon, anti HLA antikor meydana gelebilir.

2- Kan transfüzyonları:

Tam kan transfüzyonları antiHLA antikor oluşumu için en sık rastlanan risklerden biridir. Ortalama 5U tam kan transfüzyonu sonrası antikor gelişme riski yükselir. Bazen 1U tam kan transfüzyonu sonrasında bile antikor gelişiminin %PRA nın pozitif olduğu durumlar görülmüştür. Günümüzde modern transfüzyon yaklaşımıyla beyaz hücre serisi filtre edilerek elde edilen eritrosit süspansiyonu kullanımının sensitizasyona olumlu etkisi olmaktadır.

3- Organ transplantasyonu:

Organ nakli en güçlü Anti HLA Ab oluşum nedenidir. Antikorlar, organ nakilleri sonrası görülen immün allereaksiyonlarda hemen artmaya başlar. Bu yüzden nakil sonrası dönemlerde rejeksiyon şüphesi olan hastalarda düzenli aralıklarla denovo donör spesifik(DSA) anti-HLA antikorlarına bakılması gerekir.

4- Geçirilen ciddi Bakteriyel ve viral Enfeksiyonlar:

Nakil sonrası risk oluşturmada geçerliliği ispatlanamamakla birlikte hiç duyarlılaşmamış kişilerde bile, geçirilen enfeksiyonlar nedeniyle immün sistem aktivasyonları sonucu oluşan diğer 3 sebebe göre daha zayıf özellikli anti HLA antikorlardır. Özellikle HLA sınıf 2 PRA pozitifliğinden sorumludur.

TRANSPLANTASYONDA DOKU TİPLEME LABORATUARI

Günümüzde transplantasyon laboratuvarı, transplantasyonun hem öncesi hazırlığında hem de nakil sonrası takipte önemli rol oynamaktadır. İmmun cevabın genetik temellerini ortaya çıkardığı gibi aynı zamanda bağışık yanıtın yakın takibini hem moleküler hem de hücresel düzeyde gerçekleştirmede önemlidir.

Doku Uyumluluğu ilk kez G.Snell tarafından tanımlanmış ve ardından Dausset, Payne, Van Rood tarafından insanda insan lökosit antijenlerine karşı antikorların gebelik ve kan transfüzyonu sonrası gelişebildiği bulunmuştur. İşte bu gelişen antikorlar kullanılarak ilk kez İnsan Lökosit antijenleri tanımlanmış ve transplantasyonda red reaksiyonlarında rol oynadıkları saptanmıştır. Bu nedenle ilk dönemlerde Doku Tipleme Laboratuvarları "HLA Laboratuvarı" şeklinde isimlendirilmiştir.

Doku Tipleme Laboratuvarında üç ana hedef vardır ;

1.HEDEF: HLA Doku grubunun tayini:

HLA tiplendirmesi DNA düzeyinde yapıldığı takdirde bir lokus için tanımlanan tüm antijenik spesifiteler belirlenebilir. Allel seviyesinde uyum greft ve hasta survisini olumlu etkilemektedir.

Hangi lokusların uyumlu olduğu yanında kaç tane lokusun uyumlu olduğu da önemlidir. Donör dokularla sıfır uyumsuzluk (mismatch (MM)) ve DR uyumu olan hastalar nakil açısından öncelik taşımaktadırlar.

Tiplendirme bilgisi, hastanın varsa pretransplant anti-HLA antikorlarının tanımlanması ve spesifitesini anlamak için de gereklidir.

Donör HLA doku grubu eşleştirmede; sensitize hastalarda **istenmeyen antijenlerden** kaçınabilmek için bilinmelidir. Pretransplant dönemde donör HLA tiplemesinin en az serolojik eşdeğer yapıyı ortaya koyacak düzeyde olması beklenmelidir. Ayrıca alıcı serumunda anti-HLA antikorlarının hangi HLA grubuna karşı olduğunun doğru belirlenebilmesi için laboratuvar tarafından onaylanan HLA tiplendirmesinin doğru olması gerekmektedir. Rutinde solid (katı) organ nakli için HLA A, B ve DR tiplemesi yapılmaktadır. Ancak eğer hücre bazlı çapraz uyum (crossmatch) sonuçlarının yorumlanabilmesi için gerekiyorsa donör HLA tiplemesi yüksek rezolüsyonlu (allel tanımlayıcı düzeyde) ya da ilave lokuslar da eklenerek yapılabilir.

Kullanılan yöntemler şu şekildedir;

- Serolojik metodlar
 - CDC (Complement Dependent Cytotoxicity)
- DNA Temelli metodlar
 - SSP (Sequence Specific Primer) PCR amplifikasyonu
 - SSO (Sequence Specific Oligonucleotide) prob hibridizasyonu
 - SBT (Sequence Based Typing) DNA Dizileme

2.HEDEF: **Anti-HLA Antikor Taranması ve Spesifite (hangi HLA antijenine karşı geliştirdiği) Analizi:**

HLA Antijenlerine sensitizasyon nakil öncesi hastaların transplantasyon, kan transfüzyonu ve gebelik gibi uyarıcı etkenlere maruz kalmaları ile gerçekleşir. Ayrıca HLA antijenlerinin epitop

benzerlikleri nedeniyle çapraz reaksiyon veren HLA gruplarına (Cross Reacting Group-CREG) karşı sensitizasyonun saptanması da önemlidir. Bu duruma göre bir HLA molekülünü serolojik olarak tanıyan bir anti-HLA antikor başka bir HLA molekülünü benzer serolojik yapısı nedeniyle tanıyabilir. Bir HLA doku grubu bir kaç farklı serolojik HLA antijenini ya da antijenik yapısını temsil edebilmektedir. Farklı serolojik HLA antijenleri ana molekülün “split” antijenleri olarak tanımlanır. Transplantasyon öncesi hastaların serumlarında panel reaktif anti-HLA antikor (%PRA) varlığı araştırılmalıdır. %PRA antikorun, kuvveti ya da titresini göstermez. Hasta serumunda ne kadar çok antijene karşı reaktivitenin bulunduğu ölçümüdür ve spesifite de belirtmez (13, 14).

Saptanan antikorlar ile ilgili olarak;

- HLA spesifik mi?
- Karakteri IgG mi, IgM mi?
- Miktarı / kuvveti ne kadar?
- Cevap verebildiği ne kadar farklı antijen var (spesifik antijenler)?
- Hangi HLA antijenlerini tanıyor?

sorularının cevapları önemlidir. Kullanılan yöntem solid faz analizidir. Ayrıca Solid faz sistemiyle analiz edilen antikor varlığı crossmatch gibi canlı hücre analizi sonuçlarının yorumunda kullanılmalıdır. HLA antikorları sınıflandırması, tanımlamada kullanılan hedefe ve yöntemine göre tablo 1 de açıklandığı şekilde yapılabilmektedir.

Tablo 1. Anti HLA Antikor Analiz Yöntemlerinin Sınıflandırılması

Analiz İsmi	Analiz Tipi	Avantajları	Dezavantajları
Hücre Bazlı Analizler		Donor Hücreleri doğrudan kullanılır	Yeterli sayıda canlı hücreye ihtiyaç vardır. HLA ya özgü değildir.
	Sitotoksisite	Yaygın olarak kullanılır	Düşük sensitivitede subjektif skorlamaya dayanır
	Flowsitometre	Sensitivitesi yüksektir; bir kerede çoklu parametre değerlendirilir	İçerme ve deneyim gerektirir.
Solid Faz Analizleri		Ticari olarak temin edilebilen kitler, yüksek sensitiftir, non-HLA antikorlarından etkilenmez, farklı Ig alt sınıflarının analizine imkan verir, yarı otomatizedir.	Araştırılan HLA antikorunun miktardan her zaman bilinmez, kontamine eden moleküller bilinmez, her örnek için maliyet artmıştır.
Methoda göre sınıflamada	ELISA, Mikrobonuk Flowsitometre, Luminex	Sitotoksisiteden, ELISA dan daha duyarlıdır. Az miktarda serum gerektirir Flow crossmatch ile paralel sonuçlar verir	Bazı serumlarla artmış IgM seviyelerinin yüksekliği nedeniyle arka plan pozitifliği gösterir.
Hedefe göre sınıflamada	Biriken HLA antijenleri	Solid fazların en ucuz anti HLA tarama yöntemidir, ön tarama yöntemi olarak kullanmaya uygundur.	Antijen yapısı bilinmemektedir. HLA özgünlüğünü tanımlamaz Seyrek rastlanan antijenlere yönelik antikorları tanımlamaz
	HLA Fenotipleri	Hücre paneli ile karşılaştırılabilir Antikor özgünlüğünün tesbitinde kullanılabilir ön tarama yöntemi olarak kullanmaya uygundur	Yüksek PRA lı hastalarda antikor tayini için uygun değildir.
	Tek HLA Antijeni	Yüksek PRA lı hastalarda antikor özgünlüğünü belirlemek için en iyi yöntemdir.	Yorumlamak güçtür Seyrek rastlanan antijenlere yönelik antikorları tanımlamaz

Kullanılan yöntemler şu şekildedir;

- Flowsitometre:

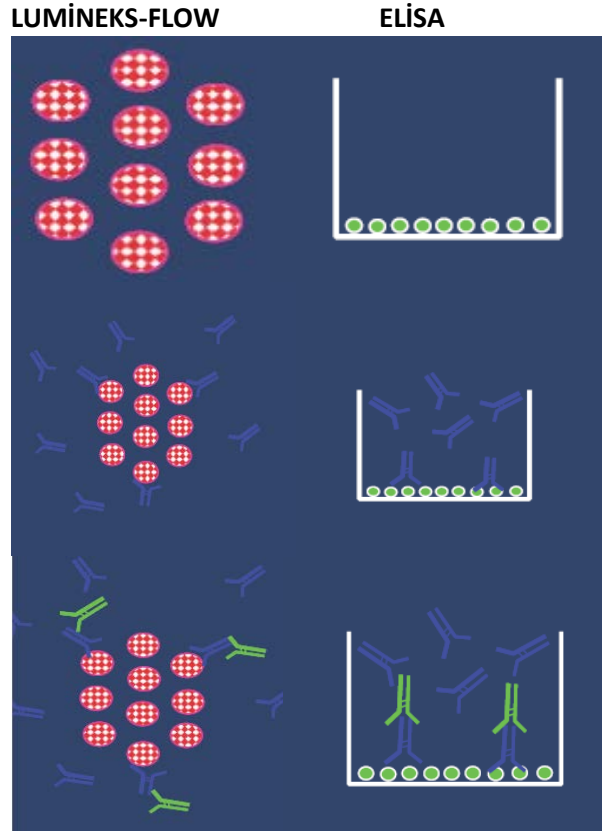
Akimsitometresi olarak da isimlendirilen sistemde; yüzeylerindeki hücre etiketlerine göre floresan ile işaretlenen hücrelerin ya da antikorların bağlandığı spesifik antijenler ile kaplı boncuklar, tek dizi halinde floresan dedektöründen geçerken hücre/boncuk büyüklüğü ve içeriğinin kompleksliliğine göre absorban değişimi yaratırlar. Bu özelliklerine göre antikorların reaksiyona girdiği boncuklar yüzeyindeki antijenlere göre ayrıştırılırlar.

- Elisa:

Sorgulanan hedef hasta serumundaki antikorlar olduğunda antijen ile kaplı kuyucuklara hasta serumu konularak serumda antijene karşı antikor varsa bağlanma gerçekleşir. İkincil antikor ve enzim substrat reaksiyonu ile oluşan kolorimetrik reaksiyonun gösterdiği absorban değeri sorgulanan antikorun varlığını ve miktarını gösterir.

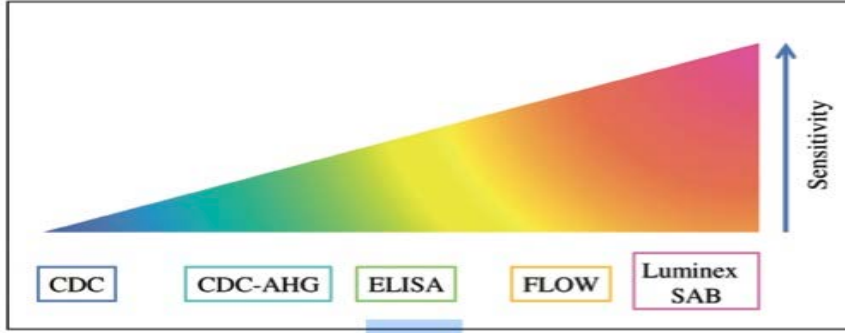
- Lumineks:

Son dönemde geliştirilen ve solid faz olarak antijenle kaplı boncukları kullanan bir floroanalizör sistemidir (Şekil 6).



Şekil 6. Solid Faz Metodları ile Antikor araştırılması (Ata P. Bölüm 3. Transplantasyonda Doku Tipleme Laboratuvarı Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım Humoral Sorunlar.Ed. M. İzzet Titiz. Birinci Basım 2014 İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Ltd. Şti. İstanbul. ISBN-978-605-4499-95-3. (24))

İster Flowsitometre ve Lumineks yöntemlerinde kullanılan PRA boncukları olsun, ister Elisa yönteminde kullanılan antijen kaplı kuyucuklar olsun semi solid faz çalışmalarının dezavantajları vardır. Anti HLA antikor tarama yöntemlerinin sensitivitesi semi solid faz kullanan yöntemler olan ELISA, FLOW ve Lumineks sisteminin kullanımı ile artar. Ancak sensitivite artışı ile saptanan antikorların gerçekten greft hasarı oluşturup oluşturmayacağı konusunun araştırılması gereklidir (Şekil 6). Aksi takdirde klinikte zararsız olan antikorların varlığı nedeniyle hastaların nakil şansı azalmaktadır. Ayrıca semi-solid faz çalışmalarında araya giren IgM yanlış pozitifliklere neden olmaktadır. Bazı serumların yüksek arka plan floresans nedeniyle değerlendirilmesi güç olmaktadır. Semi solid faz analizinde kullanılan katı yüzeyin HLA antijeni ile kaplanmasında denature olmuş HLA molekülleri gerçekte bulunmayan antijenik yapılar oluşturmaktadır. Bu “yeni-yapay” antijenik yapılara karşı hasta serumunda antikor saptanması da yanlış değerlendirmelere yol açmaktadır. Lumineks boncuklarında HLA-A2 antijenik yapısının boncuk yüzeyinde doğal yapısında olduğu gibi bulunmaması bu tür reaksiyonlara örnek verilebilir (Şekil 7).



Şekil 7. Anti HLA Antikorları tarama yöntemlerinin sensitivitelerine göre derecelendirilmesi.
(Health & Medicine, Technology, Education Aug 10, 2011 Transplantation in sensitized patients(seminar) Vishal Golay, DM NEPHROLOGY at IPGME&R (25))

- C1q Bağlayan Antikor Tayini;

Semi solid faz teknikleri ile serumda saptanan antikorun solid faza bağlandığı dolayısı ile hücre parçalanması ve kompleman aktivasyonu oluşturmadığı durumlarda hangi antikorun “tehlikeli” (kompleman aktive eden), hangisinin “tehlikesiz” (kompleman aktive etmeyen) antikor olduğunun analiz edilmesi gerekmektedir. Bu teknikle kompleman bağlamayan “iyi” antikorların hastanın nakil şansını düşürmesi engellenmiş olur (23).

Hastalar HLA antikorlarının monitorlanması için yılda 4 kez ya da üç ayda bir test edilmelidir. Hasta rejeksiyon geçirmiş ve red edilmiş greft nefrektomize ise perifer dolaşımdaki anti HLA antikor düzeylerinin negatif düzeye düşünceye kadar aylık takibi gereklidir. Bazı hastalarda geçirilen proenflamatuar hadiseler, enfeksiyonlar neticesinde hafıza reaksiyonu ile donöre özgü antikorlar (DSA) tekrar pozitif düzeylerde saptanabilir.

Solid Faz Çalışmaları:Antikor Takip Metodları

- Flow Boncukları
- Flow PRA (Panel Reaktif Antikorlar)
- Spesifite Boncukları
- Tek Antijen Boncukları
- Luminex
- ELISA

Pretransplant donör spesifik (DSA) antikorların saptanması

Antijen Non spesifik	Antijen spesifik
Sitotoksosite	ELISA
CDC	PRA % (I/II)
Yıkamalar	Spesifite
Farklı inkübasyonlar	FLOWSİTOMETRE
AHG	PRA % (I/II)
DTT	Spesifite
Flowsitometre	Multipleks
T hücreler/B hücreler	Susp Arrayleri
Pronaz	Protein çipleri

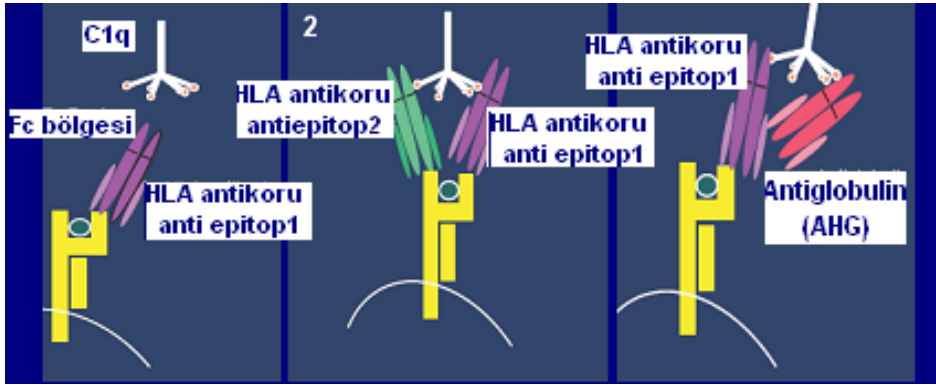
3.HEDEF: Çapraz uyum (Crossmatch) analizi:

Çapraz uyum analizinde, donör hücrelerine karşı alıcı hastanın serumunda anti-HLA antikorların varlığı sorgulanır. Donör hücreleri ile hasta serumu karşılaştırılarak kompleman ilavesi ile sitotoksosite varlığı değerlendirilir. Saptanan sitotoksosite sadece HLA ya özgü olmayabilir. Sonuçlar her vakada solid faz antikor çalışmaları ile tekrar değerlendirilmelidir.

Hastanın immün hikayesi ve klinik durumu gözönünde bulundurulmalıdır. Kullanılan yöntemler şu şekildedir;

- Komplemana dayalı hücre lizisi analizi (CDC Crossmatch):

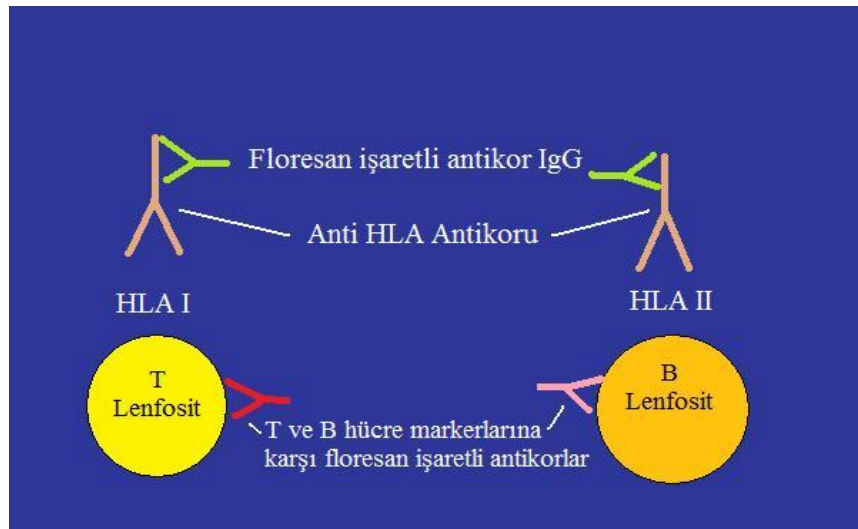
Bu yöntemde hasta serumu ile donör lökositleri karşılaştırıldıktan sonra antijen antikor bağlanması, bağlanan insan antikoruna karşı olan farklı tür anti-insan antikoruna muamele edildikten sonra tavşan komplemanı enkübasyonu ile oluşan hücre lizisi 1 den 8 e kadar geliştirilen skorlama sistemi ile değerlendirilir. IgM antikorlar DTT ile pentamerik yapıları parçalanarak ortamdaki kaldırılır. Böylece gerçekten greft survisini etkileyen IgG etkisi araştırılabilir (Şekil 8).



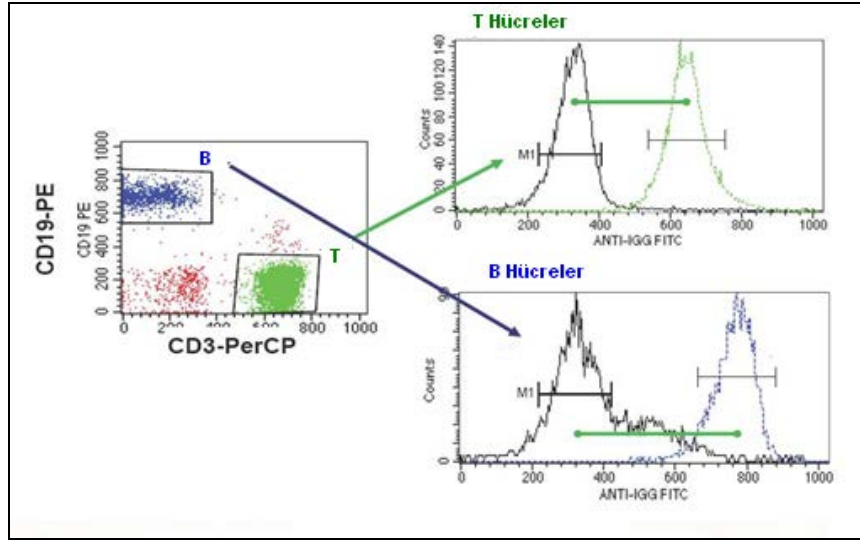
Şekil 8. Komplemana Dayalı Hücre Lizisi ile Çapraz uyum Analizi (7th Summer School in Immunogenetics ASHI, EPHIA, EFI, Messolonghi Greece 2010 Presentations (26))

- Akımsitometrisi analizi (Flow crossmatch):

Donör lökositlerinin floresan T hücre ve B hücre belirteçleri ile (CD3, CD19-20) işaretlendikten sonra alıcıda bu hücrelere yönelen antikor varlığı, ikinci bir insan antikoruna karşı reaksiyon veren floresan işaretli antikor ile işaretlenerek belirlenmesi ilkesine dayanmaktadır. Spesifitesi yüksek bir metoddur (Şekil 9).



7th Summer School in Immunogenetics ASHI, EPHIA, EFI, Messolonghi Greece 2010 Presentations (26)



Şekil 9.Fluoresitometre ile üç renkli çapraz uyum analizi (7th Summer School in Immunogenetics ASHI, EPHIA, EFI, Messolonghi Greece 2010 Presentations (26))

Crossmatch analizinde hastanın immünolojik öyküsü, geçirdiği nakiller, gebelik ve kan transfüzyonları, otoimmün hastalık ve ayrıca almış olduğu desensitizasyon (intravenöz immunglobulin, anti-CD20) tedavilerinin bilinmesi değerlendirmede önemlidir. Serumda hastanın aldığı tedavilerden kaynaklanan antikörlerin bulunması yanlış pozitif B lenfosit crossmatch sonuçlarına neden olmaktadır. Bu tür durumlarda gerçek pozitifliğin dışlanabilmesi için crossmatch analizinde pronaz kullanılarak B lenfosit yüzeyindeki non spesifik antikor bağlanmasını çözümlenici düzenlemeler yapılır.

Sanal crossmatch;

Solid faz analizleri ile elde edilen hastanın değişik zamanlarda saptanan geçmiş anti-HLA antikor bilgileri kullanılarak takiplerde hastanın Doku Tipi bilinen kadaverik ya da canlı akraba olmayan (çapraz nakil) bir donöre karşı reaksiyon geliştirip geliştirmeyeceğinin tahmin edilmesidir. Solid faz çalışmalarının standardizasyonu ve kalite kontrolü yeterli olmadığı takdirde merkezler arası ve merkez içi farklılıklar ve yanlış yorumlamalar ortaya çıkması mümkündür. Ayrıca solid faz tekniğinde denature HLA antijenlerine karşı gelişen antikörlerin saptanması, seyrek HLA doku gruplarına karşı düşük düzey antikörlerin saptanamaması durumlarında sanal crossmatch tek başına yeterli olmayacaktır.

TRANSPLANTASYON ÖNCESİ VE SONRASI VAKA ÖRNEKLERİ

Donor seçimi ve Alıcı-Donor Uyumu Üzerine Bilgiler;

HLA antikörleri bulunan hastalar için donör havuzunda uygun donör bulunması oldukça güçtür. Hastalar Transplant öncesi değerlendirilirken üç grupta değerlendirilmektedir;

- **Yüksek Düzey Duyarlılaşmış Hastalar;**Bu gruptaki hastalar %85 in üzerinde IgG PRA değerine sahiptirler. Daha net bir anlamda, donör havuzunun %85 ine karşı reaktiftirler.
- **Duyarlılaşmamış Hastalar;**IgG PRA değeri %20 nin altında olan hastalardır. Bu düzey solid organ nakillerinden renal nakil adayları için, %10 ise kardiyak nakil adayları için geçerlidir.

- **Düşük Düzey Duyarlılaşmış Hastalar;**Bu grup hastaların PRA düzeyleri yüksek olmakla birlikte donörleri ile yapılan “crossmatch” doku uyumluluk analizlerinde reaktiflik düşük ya da negatiftir. Bu grup hastalarda saptanan anti-donor antikorların detaylı olarak tanımlanması ve kompleman bağlayabilme özelliklerinin ortaya konulması gerekmektedir.

Yüksek düzey duyarlılaşmış hastaların “crossmatch negatif” donör bulabilmeleri için geniş bir donör havuzuna ihtiyaç vardır. Bu hastaların nakil olabilmeleri için Eurotransplant’ın tanımladığı “[Acceptable Mismatch Program](#)” Kabul Edilebilir Uyumsuzluk Programı (KUP) ile hastanın bağışıklık sisteminin nakile izin verebileceği uygun donör saptanabilir. Birleşik Krallıkta ve Amerika Birleşik Devletlerinde yüksek düzey duyarlılaşmış hastaların periodik olarak 3 er aylık dönemlerde detaylı serum anti-HLA kimliğinin açıklanması ile serumda, hangi HLA antijenine karşı olduğu belirlenen doku antijenleri; “unaccepted “ (kabul edilmeyen) antijen olarak belirlenmektedir. Bu antijenleri taşıyan donörler o hastalara karşı sınırlandırılır. Böylelikle reaktif olabilecekleri donörle eşlenmezler. Başarılı renal nakilde HLA uyumu, alloduyarlılığın iyi değerlendirilmesi, donör “crossmatch” ve nakil sonrası antikor takibinin yapılması önemli noktalaradır.

İmmünolojik risk belirlenmesi ve hastalar için daha düşük riskli donör seçimi seçeneklerinin durumunu ortaya çıkarmak;

“Nakil yapılması ya da yapılmaması kararını vermeyi ve nakil öncesi başlangıç tedavisi verilerek nakil sonrası klinik durumun ve greft sağkalımının optimize edilmesini sağlamaktadır.”

Titizlikle kaçınılması gereken “unaccepted” HLA uyumsuzluklarının sadece Luminex ile tanımlanması doğru değildir. Tanımlama için Komplemana bağlı “crossmatch” CDCXM ve “Flowcrossmatch” FCXM ile birlikte Luminex kullanılmalı ve ayrıca yüksek, orta ve düşük risk donör-hasta çiftleri tüm bu analizlerin genel durumu ile değerlendirilmelidir.

VAKA ÖRNEĞİ 1.:Zeliha 18 yaşında ve son 3 yıldır hemodiyaliz tedavisi almaktadır. Renal yetersizliğinin nedeni vezikoureteral reflü nedeniyle gelişmiştir. Hastaya eşi donör olarak başvuruyor. Hastanın 2 eritrosit süpsansiyonu ve 1 kez gelişen düşük öyküsü mevcut. Başvurudan bir yıl önce ilk yapılan PRA değeri sınıf I % 8.44 ve Sınıf II %32,2 olarak saptandı. Desensitizasyon protokolüne alınan hastanın yapılan Flowcrossmatch i negatif bulunuyor. Donöre karşı yapılan analiz negatif iken var olan PRA değerinin o sırada geçirmekte olduğu enfeksiyonla ilgili olduğu düşünülerek tedavi sonrası yeni başvurusunda tekrar analiz edilen PRA değeri sınıf I % 3,4 ve sınıf II %21.1 olarak bulunuyor. Flowcrossmatch de donöre karşı T negatif B zayıf pozitif olan bu hastada nakil kararı ne olmalıdır?

VAKA ÖRNEĞİ2: Suzan 45 yaşında Sistemik Lupus Hastalığı nedeniyle renal yetersizliği gelişen bir hastadır. Nakil merkezine başvurduğunda 2 yıldır hemodiyaliz tedavisi almaktadır. Donör olarak kardeşi başvuruyor. Donöre karşı yapılan analizlerinde Flow ve CDC crossmatch analizleri negatif olarak değerlendiriliyor. Suzan ın Flowcrossmatch analizinde otocrossmatch analizi pozitif olarak değerlendiriliyor. CDC de oto reaktivite saptanmıyor. Bu durumda yapılması gereken nedir?

VAKA ÖRNEĞİ3:Nadir 29 yaşında nefrolithiasis nedeniyle renal yetersizlik gelişen bir hastadır. Geçirdiği trafik kazası nedeniyle 3 ünite eritrosit süpsansiyonu alıyor. Yapılan PRA değerlerinde Sınıf 2 pozitiflikleri saptanarak Luminex ile hangi antijenlere karşı olduğu araştırılıyor. Buna göre HLA DRB1 14, HLA DRB1 07 ye karşı antikor saptanıyor. Hastanın kadavradan nakilden önce değerlendirilmesi sonucu hem CDC hem de Flowcrossmatch analizleri negatif olarak saptanıyor. Donör ile uyumsuz olan HLA B35 ve HLA DRB1 04

bulunuyor. Bu nakile onay verilmesi mümkün müdür? Mümkün ise ilave hangi analizler yapılmalıdır?

ÖZET olarak:

Bağışıklık sistemi doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemi ve ayrıca Hücresel ve Humoral (sıvısal) bağışık yanıtı oluşturacak şekilde organize olmuştur. Solid organ naklinde özellikle red reaksiyonları önceden oluşmuş ya da de novo oluşan donore özgü antikorlar ile gelişmektedir. Organın organizmaya kabulü ya da reddi greft antijenlerinin alıcıya immünolojik olarak tanıtılmasıyla başlayıp tolerans ya da aktivasyon ile sonuçlanan bir kaskadı tetiklemektedir. Bu nedenle nakilden önce hastanın anamnezinin detaylı olarak alınması ile immünolojik duyarlılık durumu ve hangi spesifik HLA antijenlerine duyarlı olduğu değerlendirilmiş olacaktır. Ayrıca nakil öncesi saptanan her antikorun “kötü” olmadığı ve rejeksiyona neden olmayacağı yeni analiz yöntemleri ile sorgulanabilmektedir.

CEVAP 1;Anti HLA antikorların kompleman aktive edebilme özelliğinin önemi

Zeliha son 3 yıldır hemodiyaliz tedavisinde İlk PRA değerinde sınıf II pozitif bulunmuş. İlk crossmatch inde eşine karşı negatif bulunuyor iken geçirmekte olduğu enfeksiyon sonrası sınıf II PRA sınıfın pozitifliğinin devam ettiği ve ardından tekrar edilen Flowcrossmatch de T negatif B zayıf pozitif değer elde ediliyor.Bu durumda ; Zayıf B crossmatch pozitifliğinin spesifik PRA analizi ile hangi HLA grubuna karşı olduğu tesbit edilmelidir. Donore özgü ise; nakil kararı alınmamalıdır.Donore özgü değilse; hastaya CDC crossmatch ya da Flow 7AAD cytotoxic crossmatch ya da C1q bağlayan antikor varlığı analizleri yapılarak tesbit edilen pozitifliğin grefte hasar verebilecek “kompleman bağlayabilen” antikor varlığından dolayı olup olmadığı belirlenmelidir.Saptanan crossmatch pozitifliğinin kompleman bağlamayan antikorlar nedeniyle olduğu doğrulanırsa hastanın desensitizasyon sonrası crossmatchi yapılarak tekrar nakil kararı için değerlendirilmesi gerekmektedir.

CEVAP 2;Otoantikorların önemi

Otoantikorlar sıklıkla mikrobial antijenlere yada yıkıma uğrayan hücresel antijenlere karşı gelişen IgM karakterinde antikorlardır. IgM grubunun kompleman sistemini aktive ederek greft hasarına neden olabileceği bilinmektedir.Suzan hanımın donörüne karşı reaktif olmaması yanında otoreaktif anti-HLA antikor varlığı saptanmıştır.Bu antikorların greft hasarı oluşturabilme özellikleri nedeniyle nakil ertelenmelidir. Hastanın mevcut otoantikorların periferik kandan uzaklaştırılacağı plazmaferez tedavisine alınması önerilmelidir.

CEVAP 3;Donore özgün olmayan Anti-HLA antikorlarının önemi

Nadirin PRA Sınıf II pozitifliğinin geçirdiği transfüzyonlar sonrası geliştiği düşünülebilir. Crossmatch analizleri negatif olduğu için nakil olabilmesi mümkün gözükmemektedir. Ancak Anti HLA antikorların hangi HLA gruplarına karşı gelişmiş olduğu analiz edilmelidir. Ayrıca analiz edilen antikorlarının hedefinin anti HLA B35 ve anti HLA DRB1 04 bulundurmadığı , diğer deyişle donore karşı olmadığı teyit edilmelidir. Flow ve CDC crossmach negatifliği düşük düzey antikor varlığını ekarte edemez.

Ek Bilgi için;

1. Primer to the Immune Response. Ed. Mak TW, Saunders ME. Introduction to the Immune Response 2011 Elsevier Canada, pages 7-14.2. Abbas, A.K.; Lichtman, A.; Pober, J., Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders Company 5th Edi. Philadelphia, 2003.

3. Anadolu Üniversitesi Sağlık ÖnLisans Kitapları, Mikrobiyoloji Kitabı Ünite 11, 12 Antikorlar, İmmunopatoloji.
4. Gülmezoğlu E, Ergüven S. İmmünoloji; Hacettepe Taş Kitapçılık. 1994, Ankara.
5. Primer to the Immune Response. Ed. Mak TW, Saunders ME. Introduction to the Immune Response 2011 Elsevier Canada, pages142-159.
6. Roitt's Temel İmmünoloji. 11. Baskı 2008 Ankara. Çeviri Editörleri İlman N, Yıldız M. Bölüm 9 Efektör Hücrelerin oluşumu, S 200-203
7. Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S, Yamada S, Shinkai Y, Honjo T. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell*. 2000 Sep 1;102(5):553-63.
8. Lanzavecchia A, Sallusto F. Progressive differentiation and selection of the fittest in the immune response. *Nat Rev Immunol*. 2002 Dec;2(12):982-7.
9. Tucker W, LeBienand Thomas F, Tedder. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*. 2008 Sep 1; 112(5): 1570–1580. doi: 10.1182/blood-2008-02-078071 ASH 50th Anniversary Review.
10. Bischoff SC. Gut health': a new objective in medicine? *Bischoff BMC Medicine* 2011, 9:24
11. Schluns KS, Lefrançois L. Cytokine control of memory T-cell development and survival. *Nat Rev Immunol*. 2003 Apr;3(4):269-79.
12. Lanzavecchia A, Sallusto F. From synapses to immunological memory: the role of sustained T cell stimulation. *Curr Opin Immunol*. 2000 Feb;12(1):92-8.
13. Schroppel B., Akalın E. Transplant Immunology and Immunosuppression. Recognition of Alloantigen.
14. Gould DS, Auchincloss H Jr. Direct and indirect recognition: the role of MHC antigens in graft rejection. *Immunol Today*. 1999 Feb;20(2):77-82.
15. Halloran P. Drug Therapy: Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 351(26):2715-2729, December 23, 2004.
16. Janeway C.A., Travers P., Walport M, Capra J D. Immunobiology The Immune System in Health and Disease. Chapter 13. Transplant Rejection: responses to alloantigens.
17. Banas B., Barat A., Mampaso F., De Lema G. P. 1. Introduction: The immune system. 9-17. *Renal Transplant Rejection. A Practical Guide*. 2007 Hygieneplan Verlag.
18. Kindt T J, Goldsby R A, Osborne B A. *Kuby Immunology*. 6 th ed. 2007. W. H. Freeman and company.
19. Terasaki PI. A personal perspective: 100-year history of the humoral theory of transplantation. *Transplantation*. 2012 Apr 27;93(8):751-6. doi: 10.1097/TP.0b013e3182483713.
20. Cai J., Terasaki P.I. Humoral theory of transplantation-Mechanism, prevention, and treatment, *Hum Immunol* 66; 2005, 334–342.
21. Second Turkish – US Cytometry Workshop, "Advanced Applications of Flow Cytometry" Kurs Kitapçığı. Eylül 2009.
22. Ata P, Transplantasyon İmmünolojisine Giriş, Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım. Geliştirilmiş 3. Baskı. Editör; Doç. Dr. Mesut İzzet Titiz, 29-42 pp., İstanbul, Noon Tanıtım, Matbaacılık 2010
23. Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım Humoral Sorunlar İstanbul Tıp Kitapevi 2013.
23. Ata P, Canbakan M, Kara M, Özel L, Ünal E, Titiz Mİ. Serum flow cytometric C1q binding antibody analysis of renal recipients with low levels of sensitization. *Transplant Proc*. 2012 Jul-Aug;44(6):1652-5

TRANSPLANTASYONDA HAYVAN ÇALIŞMALARININ TARİHÇESİ VE ÖNEMİ

ALİ S. TİTİZ, PhD.

Çevirisel Bilimin Tıbbı ve İnsan Yaşam Kalitesine Katkıları

Bu bölümün amacı, organ nakli öğrencilerini, hayvan araştırmaları hakkında kısaca bilgilendirmek yanında deney hayvanlarıyla yapılan araştırma projelerinin etik ve bilimsel kurallarını açıklamaktır. Günümüzde, hasta bakımında bilimsel yaklaşımı uygulamak isteyen bir hekimin, hayvan araştırmalarını takip etmesi bir zorunluluk haline gelmiştir. Etik ve/veya lojistik sebeplerden dolayı birçok fizyolojik ve farmakolojik sorunun öncelikle deney hayvanlarında denenmesi ve, sadece insan sağlığı için güvenliğinden emin olunduktan sonra, insan araştırmalarına geçilmesi, bilim dünyasında standart hale gelmiştir. Öyle ki, günümüzde, bazı hayvanların fizyolojik ve farmakolojik özellikleri ve fonksiyonları konusunda oldukça fazla bilgiye sahibiz.

Bu bilgilerin düzenli ve güvenli bir şekilde insanlara uyarlanması ve insan yaşam kalitesine katkısına odaklanan bilim yaklaşımına **çevirisel bilim (translational research)** denir. Doktorlar ve özellikle insan patofizyolojisine odaklanan araştırmacılar, çevirisel bilimi bir düşünce tarzı edinmiş ve bu yolda araştırma ve düşünce tarzlarını geliştirmişlerdir. Bu yola kendini adayan bazı araştırma görevlileri Tıp ve/veya Doktora eğitimlerini tamamlayıp, hem hasta bakımı, hem de araştırma konusunda uzman haline gelmişlerdir. Bu ünvanlardan birine sahip olan doktorlar da diğer ünvanı sahip olan doktorlarla iletişim ve işbirliği halinde olarak, her iki alandan bilimsel destek alarak, çevirisel bilime katkıda bulunurlar.

Çevirisel bilim, tıbbi uygulama ve temel bilimi iki yönlü olarak birbirine bağlar:

- 1 - Temel bilimde elde edilen sonuçlar, tıbbi uygulamalarda, hastaların yaşam kalitesi ve uzunluğuna katkıda bulunmak için kullanılır;
- 2 - Tıbbi uygulamalarda elde edilen deneyim, temel bilime uygulanarak, hastalara fayda sağlama olasılığı en yüksek bilimsel araştırmaların belirlenmesini sağlar.

Yukarıda belirtilen sebeplerden dolayı, 21. yüzyılda, tıp bilimi çerçevesinde hastalara yardımcı olmak isteyen bütün doktorların, hayvan araştırmalarıyla iç içe olarak, hem resmi, hem de gayri resmi olarak eğitimden geçmesi zorunluluk haline gelmiştir.

Zenotransplantasyonun pratik olarak uygulanabilir hale gelmesiyle, organ nakli alanında hayvan araştırmalarının önemi daha da güçlenmiştir.

Çevirisel Bilimde Kullanılan Deney Hayvanlarının Tarihçesi

Hayvan deneyleri, ilk defa, -MÖ 200-400 yılları arasında, Yunanlılar tarafından bildirilmiştir (Cohen & Loew, 1984). Aristo (MÖ 384-322) ve Erasistratus (MÖ 304-258) yazılarında, hayvanlarla yaptıkları çalışmalardan söz etmişlerdir.

MÖ 2. Yüzyılda Roma İmparatorluğu'nun ve Katolik kilisesinin, insan otopsisini yasaklamasından dolayı, Galen, canlı hayvanlar üzerinde çalışmalar yapmıştır (Greek & Greek, 2000).

Avenzoar, 12. yüzyılda İberik Arabistan'da (Al-Andalus), insanlarda yapılacak tıbbi operasyonları, öncelikle canlı hayvanlar üzerinde deneyerek geliştirmiştir.

İbni el-Nafis, 1242 yılında, memelilerin dolaşım sistemi hakkında detaylı bir çalışma yapmıştır. Bu çalışma, 17. Yüzyılda, William Harvey tarafından tamamlanmış, bir sistem halinde sunulmuştur.

Luigi Galvani, 1780'lerde, ölü bir kurbağanın, bacağına elektriksel olarak çalıştırılabileceğini göstermiş, ve böylece elektrik ile vücudun hareket etmesi arasındaki ilişkiyi keşfetmiştir.

Louis Pasteur, 1880'lerde, koyunlara antraks aşılıyarak mikrop teorisini kanıtlamıştır.

Antoine Lavoisier, 18. yüzyılda, kobaylarda kalorimetre kullanarak, solunumun bir yanma reaksiyonu olduğunu göstermiştir. 1890'larda, Ivan Pavlov, klasik koşullanma yöntemini köpekler üzerinde göstermiştir.

1921 yılında, Otto Loewi, nöronal bağlantıların kimyasal olduğunu, kurbağaların kalplerinin atış hızlarının, buldukları ortamdaki iyon konsantrasyonuna göre değiştirilebildiğini keşfetmiştir. 1920'lerde, Edgar Adrian, beyin hücreleri arasındaki bilgi alışverişinin, aksiyon potansiyellerinin sıklığıyla gerçekleştirildiğini göstermiş, ve, bu çalışmasıyla, 1932 Nobel Ödülüne layık görülmüştür. 1960'larda, David Hubel ve Torsten Weisel, kedilerin görsel kortekslerindeki makrokolumnar organizasyonu keşfederek Nobel Ödülünü kazanmışlardır. 1996 yılında, ilk hayvan klonlanması, Dolly'nin doğumu ile gerçekleşmiştir. Özellikle 20. yüzyılda, organ transplantasyonu ve donör rejeksiyonuna karşı ilaçların gelişimi ve denenmesinde, hayvan araştırmaları başrolde olmuştur.

Bu çalışmaların sonucunda, hayvanlardan alınan dokuların, insanlar üzerinde işlevsel hale getirebilmesi sağlanmış ve "**ksenotransplantasyon**" dalı oluşmuştur.

Deney Hayvanlarıyla Yapılan Çalışmaların Transplantasyona Katkıları

Günümüzde, organ transplantasyonunda kullanılan birçok teknik ve teknoloji, öncelikle hayvanlarda uygulanmıştır. Hayvanlarda uygulanan ilk transplantasyon, 1902 yılında, Avusturya'da, Viyana Tıp Fakültesi'nde yapılmıştır. Bu ilk denemeden kısa bir süre sonra, 1909 yılında, Fransa'da ilk zenotransplantasyon denemesi, bir tavşandan alınan böbrek dokusunun, böbrek yetmezliği olan bir çocuğa transplantasyonu ile gerçekleşmiştir. Fakat 2 hafta sonra allograft rejeksiyonu sonucu çocuk hayatını kaybetmiştir. Bunun üzerine zenotransplantasyon denemeleri, hayvan araştırmalarıyla güvenliği kanıtlanana kadar, rafa kaldırılmıştır. Bu dönemde transplantasyonun yapılamamasını cerrahlar, "biyokimyasal bariyerlere" bağlamışlardır. Transplantasyon teknik ve yetilerinin yeterli olmasına rağmen, bahsedilen bariyerlerin aşılması 30 sene almıştır. Bu ilerlemede, deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalar, çok önemli bir rol oynamıştır.

Özellikle 1930 ve 1950 yılları arasında yapılan çalışmalar sayesinde, organ rejeksiyonu problemleri azaltılmış, ve allograft organ transplantasyonu insanlarda uygulanabilir bir tedavi haline gelmiştir. Böylece kalp, böbrek ve karaciğer hastalarında, yeni tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Amerikalı cerrah Norman Shumway, ilk kalp transplantasyonu denemesini, köpekler üzerinde yapmıştır ve bulgularını 1950-1967 arasında yayınladığı makalelerde paylaşmıştır.

Çevirisel Bilimde Kullanılan Deney Hayvanları

Dünya'da her yıl, araştırma amaçlı olarak, 100 milyondan fazla hayvan kullanılmaktadır. Bu hayvanların çoğunluğunu fare ve ratlar oluşturur.

Fare

Fareler, ratlarla beraber, bilimsel çalışmalarda en sık tercih edilen araştırma modelidir. Özellikle anatomik, fizyolojik ve genetik çalışmalarda kullanılırlar. Fare, genomunun insan genomuna yüzde 95 benzerlik taşıması, üreme hızı ve kısa yaşam süresi sebebiyle, özellikle genetik çalışmalarda tercih edilen hayvan modelidir.

Farelerde geçen 1 senenin, 30 insan senesine yakın olması, biyolojik yaşlanma ve gelişimsel çalışmaların kısa süre içinde yapılmasını mümkün kılar.

Akraba eşleştirilmesiyle üretilmelerin rağmen genetik kodlarında doğal varyasyon bulunur. Birçok araştırma grubu, bu varyasyondan faydalanarak, çevrimsel bilime yönelik fonksiyonel genetik ve epigenetik çalışmalar yapabilmişlerdir. Bu avantajlara ilaveten, farelerin genetik özelliklerinin kolaylıkla değiştirebilmesi de, genetik bilim dalında çığır açmıştır. Bu çalışmaların sonucunda, birçok insan hastalığının, farelerde de aynı genetik yollarla oluştuğu, ve farelerde denenilen tedavi yöntemlerinin de, kimi zaman, insanlara, yeniden düzenleme gereksiz uygulanabildiği görülmüştür.

Farelerin üreme hızı sayesinde, birçok tedavi yöntemi, kısa sürede denenebilmiş, ve bu yolla, insanlarda yapılması etik olarak kabul edilemeyecek çalışmalar, hızla gerçekleştirilebilmiştir. Günümüzde birçok hayvan laboratuvarı, istenilen genetik düzendeki fareleri, 1-2 yıl içinde bir araya getirebilmiş, ve başka türlü yapılması mümkün olmayan birçok çalışmayı gerçekleştirebilmiştir.

Çevirisel Çalışmalarda Kullanılan Fare Türleri

En sık kullanılan laboratuvar faresi ırkları BALB/c ve C57BL/6'dir. BALB/c fareleri, ev farelerinden üremiş albino farelerdir. Özellikle kanser ve bağışıklık sistemi çalışmalarında C57BL/6 ırkına tercih edilirler. C57BL/6 ("black 6") ırkı, genetik arka plan olarak en sık kullanılan fare türüdür. Birçok genetik çalışmada kullanıldıkları için, genetik çeşitlilik birikiminin en yüksek olduğu ırktır.

Sıçan (Laboratory Rat)

Ratlar, 18. yüzyıldan beri, insanlar tarafından evcilleştirilen hayvanlardır. Özellikle tıp ve psikoloji araştırmalarında kullanılmışlardır. Öğrenme ve bellek özelliklerinden dolayı, psikoloji ve beyin bilimleri dallarında tercih edilen hayvanlardır. Son 10 yılda, öğrenme ve bellek çalışmalarında bulunan bulgular insanlarda da tekrarlanabilmiştir. Bilimsel literatürdeki çalışmaların yaklaşık %50'si ratlar üzerinde yapılmıştır.

Evcilleştirilmiş ratlar ve laboratuvar ratları, doğa'da bulunan vahşi ratlardan çok daha sakin ve çalışılması kolaydır. Etik ve genetik sebeplerden dolayı, albino ratlar çalışmalarda tercih edilmiştir. Bu ratların, doğada vahşi hayvanlar arasında canlı kalabilmesi mümkün değildir. Farelerin aksine, ratlarda genetik düzenlemelerin yapılması çok daha zordur. Bundan dolayı ratlarda yapılan tıbbi ve psikolojik çalışmaların, genetik dalının yardımıyla da çalışılması nadir olarak yapılmaktadır.

Çevirisel Çalışmalarda Kullanılan Rat Türleri

En çok kullanılan rat ırkları Lewis, Wistar, Sprague Dawley ve Long-Evans'tir. Bilimsel deneylerde kullanılan birçok ratlar, Wistar ratların seçici üremeleriyle elde edilmiştir.

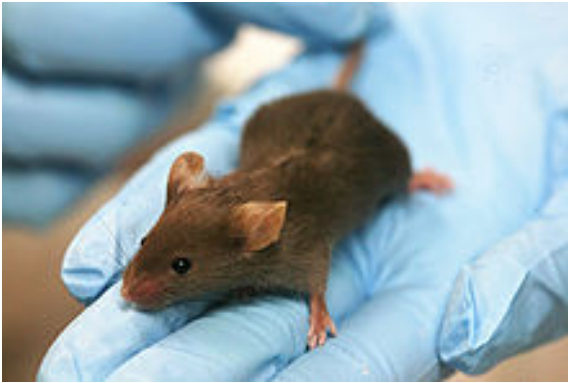
Wistar ratları, fizyoloji çalışmalarda sıklıkla kullanılan albino ratlardır. Sprague Dawley ve Long-Evans ratlar, Wistar ratlarının seçici üremeleriyle elde edilmiştir.

Lewis ratları da, diğer iki örnek gibi, Wistar ratlardan elde edilmişlerdir. Diğer rat ırklarına göre daha evcildirler ve düşük doğurganlık oranlarına sahiptirler. Spontane tümör üretimleri dolayısıyla kanser araştırmalarında neojen faktörlerin çalışılmasında kullanılırlar. Bu tümörler hâlihazırda nakledilebilirler ve bu yolla transplantasyon çalışmalarına da katkıları olmuştur. Sprague Dawley ratları outbred edilmiş, çok yönlü albino ratlardır. Diğer rat türlerine göre evcil ve sakindirler. Long-Evans'larla beraber sinirbilimi ve psikoloji çalışmalarında tercih edilirler.

Long-Evans ratları, Wistar dişilerinin, vahşi erkek ratlarla çiftleşerek üremesiyle elde edilmişlerdir. Kafalarından sırtlarına doğru başlık gibi inen siyah tüyleriyle, diğer ratlardan ayrılırlar. Özellikle psikoloji ve sinirbiliminde, çok yönlü model hayvanı olarak kullanılırlar.

Kobay (Guinea Pig)

Kobaylarla çalışmaların tarihi 17. Yüzyıla dayanır. Antoine Lavoisier, kalorimetre çalışmalarını, kobaylar üzerinde yapmıştır. Louis Pasteur, Emile Roux ve Robert Koch'un germ teorisi üzerine çalışmalarında da kobaylar başrol oynamışlardır. Moleküler ve genetik biliminin ilerlemesiyle birlikte, çalışmalarda kobaylar yerine fareler ve ratlar kullanılmaya başlanmıştır. Bu gelişimde en büyük rolü ekonomi ölçekleri oynamıştır. Ratlar ve fareler, bazı çalışmalara kobaylar kadar ideal olmamalarına rağmen, maliyet/etkinlikleri göz önüne alınarak tercih edilmişlerdir. Kobayların bağışıklık sistemleri insanlarla benzerlikler gösterir. Birçok bulaşıcı hastalık kobaylarda da, insanlarda gözlemlenen aşamalardan geçer.



Laboratuvar Faresi (Fotoğraf: Rama, CC Lisansı)



Laboratuvar Rati

Deney hayvanları ile yapılan araştırmalarda gözönünde bulundurulmuş etik ve bilimsel konular

Bilimsel metod:

Bilimsel çalışmaların ortak paydası, bilimsel metodun uygulamasıdır. Birçok bilimsel çalışma, bilimsel metodun, bir şekilde, yerinde uygulanmamasından dolayı, biçimsiz ve genellenebilir bilgi üretimi açısından güçsüz hale gelir.

Bilim felsefesi bilimsel metodu, aşağıdaki 4 etmenle tanımlamıştır:

- 1) Gözlem
- 2) Hipotez
- 3) Tahmin
- 4) Deney

Her bilimsel çalışmada yukarıdaki 4 etmenin hepsinin bir arada, ve yukarıda görüldüğü sırada bulunması şarttır. Günümüzde, bu kurama uymayan çalışmalarda yapılan en yaygın hata, gözlem etmenin göz ardı edilmesidir. Birçok bilim insanı, gözlemeden önce, kendi kişisel inanç ve tecrübelerinden yola çıkarak, doğa düzeni üzerine, kanıt olmaksızın hipotezler üretirler. Bu hipotezler üzerinden tahmin yürütüp, sonra deneylerini bu tahminler üzerine kurarlar. Bu yöntemle bir araya getirilen çalışmaların verimli olma şansı düşüktür. Unutulmalıdır ki, bilimde esas amaç doğayı anlamaktır. Doğada görülmeyen bir olgunun bilimsel çalışılması mümkün değildir.

Deneysel Tasarım

Deneysel tasarım teriminin ilk tanımı, Ronald A. Fisher'in "The Arrangement of Field Experiments" (1926) ve "The Design of Experiments" (1935) kitaplarında yapılmıştır.

Bu kitaplarda deney tasarımlarını 6 sütuna ayırmıştır:

- Karşılaştırma
- Rasgele Seçim (Randomization)
- Tekrarlanabilirlik
- Gruplandırma (Blocking)
- Diklik (Orthogonality)
- Faktöriyel Deneyler

Deney Hayvanlarının Bakımı

Pratik bilimle yeni tanışan birçok araştırmacının, deney hayvanlarını, evcil hayvan olarak görme eğilimi vardır. Her ne kadar deney hayvanlarına insancıl yöntemlerle yaklaşılması, gereksiz acı ve stres yaşamalarına izin verilmemesi, ve kullanımlarının sorumlu bir şekilde yapılması gerekse de, deney hayvanlarının varoluş amaçları, evcil hayvanlardan çok farklıdır. Deney hayvanlarına yaklaşırken bilim insanının, genel deney düzen ve kurallarına önem vermesi, aynı gruptaki hayvanlara birbirine benzer yaklaşım göstermesi gerekir. Adrenalin ve bağışıklık sisteminin sinerjik olduğu unutulmamalı, ve bütün hayvanlar deneylere tabi tutulmadan önce, günde bir kere olmak üzere, en az üç gün boyunca kafeslerinden çıkarılıp, deneyi yapacak kişiler tarafından okşanarak sevilmelidir.

Deney hayvanlarının doğru kullanımı üzerine birçok kaynak, internette üniversite sitelerinde bulunabilir.

Deney Hayvanlarında Bağışıklık Sistemi Çalışmaları

Deney Hayvanlarında Major Histocompatibility Complex (MHC) / Human Leukocyte Antigen (HLA) Sistemleri

Major Histocompatibility Complex (MHC) her omurgalı hayvanın hücre zarında bulunan moleküllerdir. MHC molekülleri, lökositlerin, diğer lökositler ve vücuttaki hücrelerde etkileşimini sağlar. Transplantasyonda donör dokuda bulunan MHC'lerin, organ alıcısı dokusuna karşı etkileşimi ve otoimmün hastalıklarda, iç dokuların uyuşması, immünoloji dalında sıklıkla rastlanan bir araştırma konusudur.

MHC molekülleri, klinik bağlamda, Human Leukocyte Antigen (HLA) olarak isimlendirilir. MHC moleküllerinin hücre zarından çıkan, dış ortamlarla etkileşime açık bölgelerine epitop denir. MHC'lerin dış hücrelerle etkileşimi epitoplarının üç boyutlu yapısına bağlıdır. Bu epitoplara gösterilen antijenler, öz ve yabancı olmak üzere ikiye ayrılırlar. MHC'leri üreten genler üç grupta toplanırlar: sınıf I, sınıf II ve sınıf III.

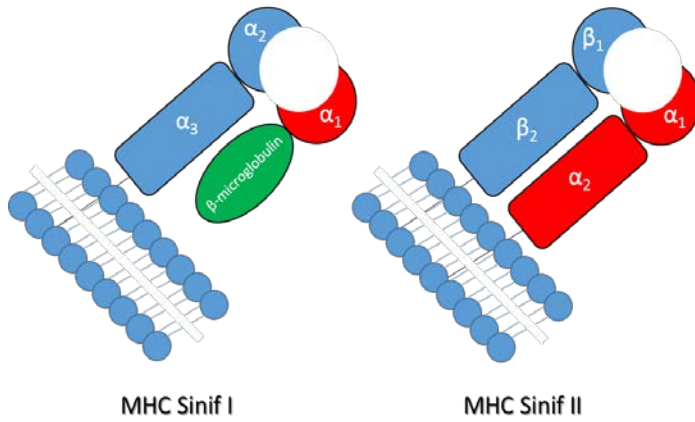
MHC'lerin çeşitliliği, hem MHC genlerinin poligenik olmasına, hem de bu genlerin polimorfik olmasına bağlıdır. MHC genleri, laboratuvar fareleri soy çalışmaları sırasında keşfedilmiştir (Şekil 17).

Clarence Little, farklı ırklardan gelen fareler arasında tümör transplantasyonu yaparken, bazı farelerin, transplante edilmiş tümörleri, iki fare arasındaki genetik ilişkiye göre reddettiğini fark etmiştir (Little, 1941).

Bundan 10 yıl sonra George Snell, MHC genlerinin yerini iki fare ırkının seçici üremesiyle bulmuştur (Snell & Higgins, 1951). Snell, bu çalışmasıyla 1980 yılında Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür.

Sınıf I ve Sınıf II MHC'ler

İnsanlarda görülen MHC'ler sınıf I ve sınıf II gruplarına dâhildirler. Sınıf I MHC'ler, özgül antijenlere karşı bağışıklık sisteminin kurulmasını sağlar. Sınıf I MHC'leri, dolaşımda sitotoksik T hücrelerindeki CD8 moleküllerine epitop gösterirler. Aksi halde immün sistem aktive olur, vücudu koruyucu agresif reaksiyonlar başlar (Şekil).



Sıçanlarda MHC molekülleri

Sınıf I MHC'ler 3 alpha ve 1 beta-mikro globülin proteinlerinden oluşurlar. Sınıf II MHC'ler, Antijen sunucu hücre (Antigen-presenting cells, APCs) adı verilen hücrelerde bulunurlar. Makrofajlar, B hücreleri ve dendritik hücreler APCs grubuna dâhildirler. APCs MHC'lerin bulunduğu hücreler üzerinde antijen işleme yapıp, bu hücrelerin epitoplarının tanınmasını sağlarlar.

Yardımcı T hücrelerinde üretilen CD4 reseptörlerinin, üretilen epitoplarla etkileşimi sonucunda, MHC'nin bulunduğu hücreyi tanıyan T hücre reseptör (T-Cell Receptor ,TCR)'leri üretilir ve MHC ile hücrenin bağışıklık sistemi tarafından tanınması, ve bağışıklık toleransı sağlanır.

Sınıf II MHC'ler iki alpha ve iki beta proteinlerinden oluşurlar.

MHC'lerin Transplant Reddindeki Rollerini

Transplantasyonda allogreft MHC molekülleri, antijen rolünde olurlar. Her insan hücrenin hücre zarında, her iki ebeveyninden gelen, birer tane HLA-A, -B ve -C olmak üzere, altı Sınıf I MHC'leri ve HLA—DP, -DQ ve (1-2 tane) HLA-DR olmak üzere 6-8 arasında Sınıf II MHC'leri bulunur.

Bu MHC'lerin allel çeşitliliği yüksektir, ve HLA-P ve HLA-DP gibi, düşük polimorfizmi olan MHC'ler dışındaki MHC'lerin herhangi biri, transplantasyon reddine sebep olabilirler. Bundan dolayı çapraz tepki (cross-match) çalışmaları transplantasyondan önce yapılmalıdır.

Hayvanlarda Transplantasyon Çalışmaları

George Snell ve Jack Stimpfling, 1966 yılında yayınlanan "Biology of the Laboratory Mouse" kitabında, transplantasyonun beş kanununu, farelerle yaptıkları çalışmalardan faydalanarak belirlemişlerdir:

- 1) Aile içi üreyen (inbred) hayvanlar arasında grefler (izogrefler) başarılı
- 2) Irki inbred hayvan grubu arasındaki grefler (allogrefler) başarısızdır
- 3) İnbred ebeveynlerden, birinci jenerasyon (F_1) farelere uygulanan grefler başarılıdır. Aksi yönde olan grefler başarısızdır.
- 4) F_2 ve ötesi jenerasyonlardan olan farelerden gelen organlar F_1 'lerde çalışırlar.
- 5) İnbred ebeveynlerden gelen grefler, F_2 jenerasyonun bazı fertleri tarafından kabul edilir, fakat çoğunluğu tarafından reddedilir.

Hayvanlarda Antikor Çalışmaları

Antikorlar (immunoglobulinler; Ig), B-hücreleri tarafından üretilen, Y-şeklindeki proteinlerdir. Antikorlar, bağışıklık sistemi tarafından, yabancı doku, bakteri ve virüsleri tanımlamak için kullanılırlar. Her antikor, yabancı dokuya özel bir işaretleyici molekül (epitop) tanır. Y-şeklinin her ucunda, yabancı dokuyu tanıyan paratoplar bulunur. Epitop ve paratoplar, sırasıyla, anahtar ve kilit rolü oynayarak yabancı dokuların bağışıklık sistemiyle etkileşimlerini kontrol ederler. Antikorlar, anahtar-kilit sisteminden faydalanarak, yabancı dokuları işaretleyip bağışıklık sistemini uyarırlar.

Antikorlar, immunoglobulin ailesinin, glikoprotein grubuna dahildirler. Genelde antikorlar, bir ağır ve iki hafif glikoprotein zincirlerinden oluşurlar. Antikorlar, ağır zincirlerinin içeriklerine göre izotip alt gruplarına ayrılırlar.

Antikorların genel glikoprotein düzenlemeleri, ve 4. boyut yapıları birbirlerine benzer olmalarına rağmen, hafif zincirleri olağanüstü bir çeşitlilik gösterirler. Milyonlarca antikor, hafif zincirlerinin arasındaki biçim farklılıklarıyla, birbirlerinden ayrılırlar.

Antikorların üretimi, geniş bir multigen sistemi tarafından düzenlenir, ve plazma hücresi adlı akyuvarlarda üretilirler. Antikor türleri, hücre zarına bağlı, ve hücre zarından bağımsız olmak üzere ikiye ayrılırlar. B-hücrelerinin hücre zarlarına bağlı olan antikorlara B-hücre reseptörü (B-cell receptor, BCR) adi verilir. BCR'ların antijenik uyarı alarak aktive edilmesiyle, B-hücreleri, antikor fabrikaları olan plazma hücrelerine dönüşürler. Plazma hücreleri, aynı yabancı

dokuyla tekrar karşılaşılması durumunda, bağışıklık sisteminin daha çabuk etkinleştirilmesini sağlarlar.

Monoklonal ve Poliklonal Antikorların Hayvanlardan Elde Edilmesi

Memeli hayvanlarda görülen antikor çeşitleri IgA, IgD, IgE, IgG ve IgM'dir. Bu antikorların araştırma çalışmalarında, klinik deney ve tedavilerde hayvanların doku ve bağışıklık sistemlerinden faydalanılır. Bu amaçla üretilen antikorlar poliklonal ve monoklonal olmak üzere ikiye ayrılırlar.

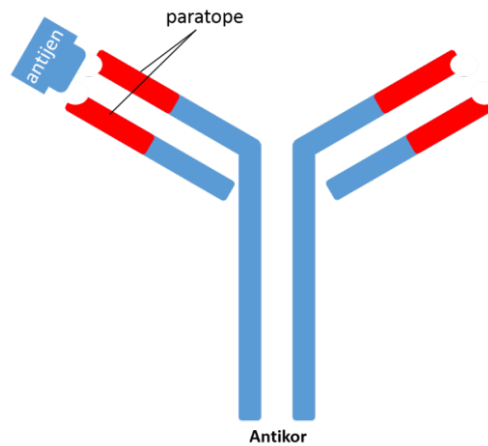
Poliklonal antikorlar, üretilmesi ucuz ve üretim teknolojisi olarak basit olmakla beraber, kendi içlerinde çeşitlilik gösterme riski bulundurlar.

Monoklonal antikorların üretimi, zor ve pahalı olmasına rağmen, çeşitlilik riski neredeyse yoktur. Monoklonal antikor hibridomaları üretildikten sonra elde edilen bütün antikorlar birbirleriyle aynıdır. Poliklonal antikorlar, birden çok epitopu tanıyarak, düşük konsantrasyonda olan proteinlerin tanınmalarına yardımcı olurlar. Monoklonal antikorlar, sadece bir epitop ile etkileşirler ve görülmeleri için ikincil bir işaretleyici antikora ihtiyaç duyarlar.

Poliklonal antikor üretiminde en sık kullanılan hayvanlar; tavşanlar, tavuklar, keçiler, kobaylar, hasterler, atlar, fareler, ratlar ve koyunlardır. Bunların arasından en sık kullanılan hayvanlar tavşanlardır.

Hayvan seçimi, aşağıdaki kriterler göz önüne alınarak yapılır:

1. İhtiyaç duyulan antikor miktarı
2. Alıcı ve vericinin filojenik histokompatibilitesi
3. İstenilen antikor sınıf ve izotipleri



Antikor yapısı

Keçi ve atlar, genellikle, ihtiyaç duyulan antikor miktarları yüksek olduğunda tercih edilirler. Tavuklardan elde edilen antikorlar, tavuklarla insanların arasındaki yüksek filojenik mesafeden faydalanılması gerektiğinde kullanılırlar. Ek olarak, tavukların IgY antikorlarının yumurtalarına iletilmesiyle, antikor üretimi sırasında kanatma prosedürlerine gerek duyulmaz.

Fareler, küçük hacimlerinden dolayı, poliklonal antikor üretimine elverişli değildirler ve monoklonal antikorların üretiminde kullanılırlar.

Tavşanlar, yukarıda belirtilen üç kriterin dengelendiği hayvan modelidirler.

Ek Bilgi İçin;

Bu yazının derlenmesi sırasında ilgili Wikipedia (en.wikipedia.com) yazılarına başvurulmuştur. “Creative Commons Attribution-Share Alike 2.5 Generic” veya “Public Domain”/ “Kamu Malı” kuralları gereğince asıl yaratıcılarına takdir edilmiştir. Çeviri ve uyarılama sırasında Wikipedia.com’daki bahsi geçen yazıların “Licensing” / “Lisans” bölümlerine başvurulmuş ve burada belirtilen istem ve kurallara uyulmuştur.

- 1- Litman GW, Rast JP, Shambloott MJ, Haire RN, Hulst M, Roess W, Litman RT, Hinds-Frey KR, Zilch A, Amemiya CT. 1993. Phylogenetic diversification of immunoglobulin genes and the antibody repertoire. *Mol. Biol. Evol.* 10 (1): 60–72. PMID 8450761.
- 2- Little C. C., 1941. The genetics of tumor transplantation, pp. 279–309 in *Biology of the Laboratory Mouse*, edited by Snell G. D.. Dover, New York.
- 3- Snell G. D., Higgins G. F., 1951. Alleles at the histocompatibility-2 locus in the mouse as determined by tumor transplantation. *Genetics* 36: 306–310
- 4- Cohen BJ ve Loew FM. 1984. *Laboratory Animal Medicine: Historical Perspectives in Laboratory Animal Medicine* (eds. J.G. Fox, B. J. Cohen ve F. M. Loew) Academic Press, Inc. Orlando, Florida.
- 5- Greek CR, Greek JS. 2000. *Sacred cows and golden geese. The continuum international publishing group, Inc. New York, New York.*

NOBEL ÖDÜLLERİ VE İMMÜN SİSTEM:

DR. M. İZZET TİTİZ

İmmünoloji, Nobel Ödülleri tarihinde en çok ödüllendirilen tıp dalıdır.

Ödül kazanmış her stratejik immün sistem çalışması, aslında bize vücudun korunma sistemi hakkında önemli ip uçları vermiş, vücudu koruyan fizik engelleri aşmış ve giren yabancı antijenik moleküllerin zarar vermeden nasıl ortadan kaldırıldığını ortaya çıkarmıştır. Ayrıca düzeni bozulan immün sistemin nasıl farklı çalışabildiği ve vücudun kendi dokularına karşı tahrip edici olabileceğini, zarar verebildiği de anlaşılmıştır.

İmmün sistemin elemanlarının daha iyi tanınması, immün sistemin yönlendirilebileceğini de düşündürmüş ve doku ve organ nakillerinin önü açılmıştır.

Kronolojik olarak sıralandığında stratejik immünoloji bilgilerinin nasıl bir başkalaşım geçirdiği de ortaya çıkmaktadır. Aynı zamanda hücrel ve humoral teorilerin de değişimini göstermektedir.

Nobel ödüllerinin verildiği çalışmaların stratejik sonuçları transplantasyonun gelişmesinde önemli roller oynamıştır.

- 1- Emil Von Behring (1901)** :Tetanoz, Difteri gibi bakterilerin toksinlerinin kanda nasıl nötralize olduğunu ve bu toksinlerin nasıl hastalık ve ölüme yol açtığını, nasıl bir uygulama ile tedavi olabileceğini gösterdiği için,

19 yüzyıl ikinci yarısı ve 20. yüzyılda, hastalıkların nedenleri hakkındaki araştırmalar, bakteriyolojideki gelişmeler, hijyen prensiplerinin gelişmesine, bu bilgilerin uygulamaları ise cerrahinin gelişmesine katkıda bulunmuştur.

Difteri, tarih boyunca insanlar için ciddi bir hastalık olarak epidemilerle seyretmiştir. Ancak İmmün olayların az çok bilinmesine rağmen difteri mikrobunun nasıl hastalık oluşturduğu pek de bilinmemekte, hastalık fizyopatolojisi izah edilememekteydi.

1883 den itibaren, difterinin sistemik semptomlarının bakterinin kendisinin değil, toksini tarafından oluşturulduğu, toksinin kan yoluyla bütün vücuda yayıldığı düşünülmüştür. Hayvan deneylerinde görülmüştür ki, difteri ile enfekte olmuş organizmalarda eğer yaşarlarsa, toksine karşı toksini zararsız hale getiren, nötralize eden maddeler oluşmaktadır. Tekrar difteri enfeksiyonu olduğunda, toksinle karşılaştığında, daha önceki karşılaşmadan kanda oluşmuş maddeler, bakterinin yaşamasına engel olmakta, organizmayı toksine karşı duyarsızlaşmakta, antagonist bir etki yapmakta yani organizmayı immün hale getirmekte olduğu bulunmuştur. Aynı sonuçlar insanlarda da görülmüş ve klinik olarak ortaya konulmuştur.

İmmün sistem enfeksiyöz ajanlara karşı sadece selüler elemanlarla değil humoral yolla da mücadele etmektedir.

İmmünize hastanın serumu içindeki koruyucu moleküllerle beraber başkasına nakledildiğinde de bakteriye rezistans yarattığı için "Serum Tedavisi" "Pasif İmmünizasyon" yönteminin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bu koruyucu maddelere antitoksin ismi verilmiştir. Bu antitoksinlerin sonradan antikorlar olduğu gösterilmiştir.

Serum tedavisi, gösterilmiştir ki, sadece difteri için geçerli değil benzer kondüsyonlarda, tetanozda da, yılan ısırığında da etkilidir. Nötralize eden antikorların konağı patolojik organizmalara karşı korunur yapması bu yöndeki araştırmaların çoğalmasına yol açmıştır.

Bu çalışmalarından ve pasif immünizasyon yöntemlerinin gelişmesine katkılarından dolayı Emil Von Behring e 1901 de Nobel ödülü verilmiştir.

- 2- Ilya Ilyich Mechnikov ve Paul Erlich (1908)** :Mechnikov, zararlı moleküllerin immün hücrelerce fagositozu olayını açıkladığı için, Erlich ise, kana karışan yabancı moleküllere karşı antikor yapımı ve nasıl salgılandığını açıkladığı için,

Ilya Metchnikov, deniz organizmalarının nasıl beslendiklerini incelerken, istenmeden vücuda giren maddelerin de nasıl karşılandığını fark etti ve araştırmaya başladı. Yabancı cisimlerin etrafının hücrelerce çevrilerek bir nevi korunma yarattıklarını gördü.

Konakta, yabancı maddelerin özel fagosit yapan hücrelerce tutulduğunu , bakterilerin yok edildiğini ya da daha fazla ilerlemelerine engel olduğunu tarif etti.

Paul Erlich, kanda immün sistemin elemanlarının bulunduğunu ve zararlı bakterileri nasıl nötralize edildiğini araştırdı. Hücrelerin yüzeyindeki antijenik moleküllerle ortamdaki maddeler birbirine kilit-anahtar misali gibi tam olarak tutulduğunu böylece bakterilerin zarar vereceği yerlere ulaşmadığını düşündü.

Bu immünoloji çalışmaları nedeniyle 1903 Nobel ödülü iki araştırmacıya verildi.

- 3- Charles Richet (1913)** :Anafilaksi olayını açıkladığı ve toksik maddelere karşı korunmak amacıyla immün sistem tarafından geliştirilen alerjik reaksiyonların amacı dışına çıkararak vücuda da ne kadar zarar verebileceğini gösterdiği için,

Charles Richet, köpeklerde yaptığı deneylerde, ne kadar miktarda toksin uygulanmasının letal etki yapmakta olduğunu araştırırken , bir kısım köpekleri kaybetmişti ama ölmeyenlerde ikinci ve üçüncü toksin uygulamalarının, şiddeti ilk uygulamanın çok üstünde olan reaksiyonlara neden olduğunu fark etti. İkinci uygulamada çok az miktarda bile toksin verilse aşırı bir reaksiyon oluyordu.

Halbuki pratikte, 20. yüzyıl başlarında profilaksi için aşı ve serum uygulamalarında atenüe ya da dilüsyon yöntemleri ile antijeni verme sıklıkla uygulanmakta ve amaç immünizasyon sağlamak idi.

Tekrarlayan inokülasyon uygulamalarında bazı toksinler, beklenenin aksine immünite yaratacağı yerde şoka benzeyen paradoksik hipersensitiv reaksiyona neden oluyordular. Deneysel çalışmalarda, hipersensitivite bir kısım hayvanların ölümüne bile neden olabilmekte, buna mukabil bazılarında ise kendiliğinden iyileşme de oluyordu.

Deneylerde fark edildi ki, ilk uygulamadan kısa bir süre sonra hemen ikinci doz uygulaması yapıldığında anafilaksi olmamakta, reaksiyon için mutlaka bir hazırlık zamanına, bir inkübasyon dönemine gerek vardı.

Richet, bu geçici olabilen özellikli olayı profilaksinin tersi anlamında anafilaksi olarak tarif etti.

Bu olayın immün sistemin istenmeyen bir özelliği olduğunu düşündü. Anafilaktik serumun başka hayvana verilmesi ile pasif immünizasyonda olduğu gibi anafilaksin de aktarılabildiğini gösterdi.

Anafilaksi reaksiyonlarının semptomları hangi toksik ajanla meydana getirilirse getirilsin hemen hemen her olayda aynı idi.

- Kan basıncı düşmekte,
- Beyin fonksiyonlarında paralizi
- Dispne
- Hipotermi oluşmaktaydı.

Anafilaksi olayını yaşayanların ikinci bir anafilaksi olayında semptomları daha zayıf olmakta yani hastalar immünize olabilmekteydiler.

Anafilaksi artık medikal alanlarda çok konuşulan konu ve adı kullanılan bir olay oluyordu. İlaç idyosinkrazileri, gıda alerjileri gibi konularda araştırmalar yapılmakta, anafilaksinin esas tetikleyicileri ortaya çıkarılmaya çalışılmaktaydı.

4- Jules Bordet (1919) : Antikorlarla beraber bakterilerin ortadan kaldırılmasına yardım eden Kompleman sistemini ortaya çıkardığı, hastalık etkenlerini ortaya çıkaran labortuar testlerinde komplemanların kullanımını çalışmaları için,

İmmünize hayvanların vücut sıvıları patojenlere karşı "invitro" vücut dışında antitoksik etki göstermemekteydiler.

Ancak deneylerde koleraya karşı immünize, gine pig deney hayvanı periton boşluğunda "invivo" kolera vibriyoları hareketliliğini kaybetmekte bir süre sonra da yok oluyordu. Periton boşluğunda immünize hayvanların vücut sıvıları çok daha etkin bir güce ulaşmaktaydı.

İmmünize serum 56 derecede kısa süre ısıtıldığında bu etkin özelliğini kaybetmekteydi. İmmünize hayvandan alınan taze bir miktar serum katkısı ile bu özellik tekrar etkin hale geliyordu.

Serumun bakteriyositik etkisi arttırılan immünizasyonlarla da değişmiyor artmıyordu. Antikorların etkinliğini arttırarak, immünizasyondan etkilenmeyen bu maddeye Bordet "Kompleman" adını verdi.

Spesifik antikorlar komplemanı absorbe ediyorlardı.

Bordet, Gine pig leri tavşan eritrositleriyle immünize etmiş, tavşan eritrositleri gine pig den alınan serum antikorları ile karşılaştığında, kompleman varlığında hemoliz olmakta ancak ortamda başka hayvanın eritrositleri varlığında ise hemoliz olmamaktaydı. Antikorlar ancak hedef antijenlerle karşılaştığında kompleman etkisi oluyordu.

Bakteriler de komplemanı tutabiliyorlar aktive edebiliyorlardı.

Bu özellik Sifiliz in tanı testi, Wassermann testinde gösterildi. Kompleman antikordan başka bir mekanizma ile de fiske ediliyor aktive oluyordu.

5- Karl Landsteiner (1930) :Kan grupları sistemini açıkladığı ve kan grup tayini yöntemlerini geliştirmesi nedeniyle,

19.yüzyıldan beri insanlar arasında kan transfüzyonları denenmişti ancak transfüzyonların beklenmedik sonuçları olabiliyor, ölümcül sonuçlara yol açabiliyordu.

20. yüzyılın başlarında, normal birinin kan serumu başka birinin alyuvarlarına tüp içinde ilave edildiğinde alyuvarlar az ya da çok çöküyor olduğu gösterilmişti (aglutinasyon).

Landsteiner, bu olayın kan grupları farklarını yaratacağını düşündü.

Farklı kanların aglutinasyon tarzlarına göre kan gruplarını üç ayrı grup olarak tarif etti.

Daha sonraki araştırmalarda

- A ve B grupları
- İki grubun da aynı kişide olduğu AB grubu
- Bu iki karakteristik eritrosit yüzey molekülünün olmadığı "0" olarak

4 kan grubu tarif edildi.

Bir kişinin kan serumu, aynı gruptan başka kişinin (A - A, B - B) eritrositlerini aglutine etmiyor, AB grubu ise serum hem A hem B grubu eritrositlere etki göstermiyordu.

0 grubu serum ise ise hem A hem B hem de AB grubu eritrositleri aglutine edebiliyordu.

Von Dungern ve Hirsfeld, fark olmaksızın her ülkenin ve her ırkın insanlarında kan gruplarının aynı genetik Mendel mekanizması ile geçişli olduğunu gösterdiler.

Ebeveynlerinde A, B, AB yapıları olmadan çocuklar A, B, AB olamamaktaydılar. Bu buluş özellikle adli tıpta babalık testlerinde de kullanıldı.

Kan gruplarının tayini, transfüzyonlarının kan gruplarına göre yapılmasını sağladı.

Kan transfüzyonları hayat kurtarıcı ve terapötik amaçlar için kullanılmaya başlandı.

Kan gruplarının bulunması, eritrositler dışındaki vücut hücrelerinin de spesifik hücre yüzey moleküler gruplarına göre sınıflanabileceği vizyonuna imkan verdi.

6- Sir Frank MacFarlane Burnet ve Peter Medawar (1960) : İmmünolojik tolerans kavramını ortaya çıkarmaları ve vücudun kendinden olan ve olmayanı ayırd etmesini böylece immün reaksiyonların kendi dokularına zarar vermemesini açıklayan çalışmaları için,

İmmün sistem vücuda giren yabancı molekülleri tanımakta ve yok etmekteydi.

Ancak immün sistemin vücudun kendi hücrelerine karşı reaksiyoner olmamasının açıklaması ve mekanizmanın ne olduğu da önemliydi.

Herkez in farklı karakteristik özellikleri vardı, örneğin herkezin parmak izi farklıydı.

O zaman aynı şekilde her bireyde hücrelerin de yüzeyleri farklı olmalıydı, çünkü normalde organizma kendinden farklı olan hücreleri protektif bir reaksiyonla vücuttan uzaklaştırmaya çalışıyordu.

Bu kendinden olmayanı fark eden ve tanıyan immün sistemin bir hafıza (memory) fonksiyonunun sonucuydu.

Aynı hastanın vücudunun bir parçasının, vücudun ihtiyacı olan başka bir yere cerrahi olarak nakli sorun olmuyordu. Ancak farklı yapıdaki birinden alınan organ ya da doku "red" oluyordu.

Biyolog Ray Owen in immün defans ile ilgili deney modelinde; aynı uterusda, tek plasentalı genetik yapıları farklı sığır fetuslar birbirlerine reaksiyon vermeden aynı kanı paylaşmaktaydılar.

Burnet, bu modelde, farklı genetik yapıda organizmalar birbirlerinin hücrelerini doğumdan önce tanımamakta ve tolerans durumunda olduklarını düşündü.

İmmün sistemin kendini ve farklı dokuyu öğrenme, fark etme özelliği, embriyonik hayatta oldukça yavaş bir gelişme göstermekteydi.

Medawar'ın çalışmalarında ise, ortak plasentalı sığırlar arasında doğumdan sonra yapılan cilt nakli denemelerinde birbirlerinin dokularına karşı red reaksiyonu vermemekteydiler.

Sığırların genetik olarak farklı olmaları sonucu değiştirmiyordu.

Bu bir tolerans haliydi.

Medawar'ın farklı cilt greftleri ile yapılan çalışmalarında, grefte olan reaksiyon histolojik olarak Tüberkülin cilt testine benzeyen bir manzarada, selüler infiltrasyonla seyreden bir immünite reaksiyonu idi.

Fare embriyoları, inutero hayatta başka bir soydan farenin hücreleri ile beraber olduğunda (intrauterin fetal transplantasyon) doğumdan sonra da aynı farenin dokularına tolerans göstermekteydi.

Sonuç olarak; immünolojik toleransın kazanılabilir bir durum olduğu gösterildi.

Bu tolerans oluşturma mekanizmalarını ortaya çıkarma çalışmaları, geri dönüşümsüz hasar nedeniyle kaybedilen organ ve dokuların yerine konması, doku ve organ nakillerinin gelişmesine yol açmıştır.

7- Gerald Edelman ve Rodney Porter (1972): Birbirlerinden bağımsız olarak antikörlerin yapılarını tarif etmeleri, birbirine benzer yapıdaki moleküllerin nasıl oluyor da farklı antijenik yapılara reaksiyon verdiklerini açıklayıcı çalışmaları için,

Defans sistemimizin en önemli elemanı antikörlerdir.

Dış tehditlerin varlığında, spesiyalize olmuş hücreler tarafından bol miktarda hedefe yönelik olarak antikör dolaşıma salgılanmaktadır.

Doğal ortamda milyonlarca farklı yabancı moleküller tehdit olabileceğinden, yaşamı sürdürmek için immün sistem tarafından da milyonlarca farklı bağlanma uclu antikörler yapılabilmektedir.

Antikörler, enfeksiyonlara karşı korunma ve mücadelede önemli rol oynarlar, ancak immün sistem hataya düşer ise, bazı yanlış yönlendirmelerde bir çok otoimmün hastalıkların da nedeni olurlar.

Aynı yapısal görünümde olmasına rağmen, bu kadar farklı hedefe spesifik farklı antikörün, nasıl yapılabildiği ciddi bir araştırma konusu olmuştur.

Gerald Mourice Edelman ve Rodney Robert Porter, birbirlerinden bağımsız olarak antikörlerin anatomisini tarif ettiler.

Antikörler 2 uzun ağır zincir (heavy chain) 2 kısa hafif (light protein) zincirinden oluşmakta "Y" şeklinde bir yapıydı. (Fab ucları)

Uzun ve kısa zincirin beraber olduğu uc spesifik olduğu antijenik moleküle tutunmaktaydı. 3. kısım ise her antikorda aynı olan ve dolaşımdaki komponentlerle bağ kuran ya da immün hücrelerle ilişki kuran parçaydı.(Fc parçası)

Antikorlar çok büyük moleküllerdir ve özelliklerini ortaya çıkarmak için deneysel modellerde çalışılması zordur. Özellikle parçalara ayırmak bu yüzden antikor çalışmalarında çok önemlidir. Bu parçalama deneyleri antikorun fiziksel ve biyolojik özelliklerini ortaya çıkarmıştır.

Porter, protein ayıran enzim papain ile, antikoru fonksiyonel olarak parçalarına, özellikle yabancı moleküle bağlanan parçasını ayırabildi. Antikorun üç parçasının olduğunu, birbirinin aynı iki küçük parçasının antijene bağlanma özelliği olduğunu diğer büyük parçada ise bu özelliğin olmadığını buldu.

Edelman, antikor moleküllerin bütününe biyolojik aktif özellikli olduğunu, antikor zincirlerini bir arada tutan bağları kimyasal madde ile ayrıldığında, kalan parçalarının bir fonksiyonu olmadığını gösterdi.

Antikorların yapıların tanınması sayesinde, fonksiyonlarına, yapılarına göre ve tedavi ya da diagnostik amaçlı kullanımına göre bir çok antikor sınıflaması, grupları oluştu.

8- Baruj Benacerraf, Jean Dausset ve George Snell (1980) :Hücre yüzey proteinlerinin, MHC sisteminin, immün sistemi nasıl regüle ettiğini açıklayan çalışmaları için,

Yaşamı sürdürmek için immün sistem enfeksiyöz ajanlarla mücadelede ederken, etkene karşı oluşan enflamasyon reaksiyonunun kendi hücrelerine de zarar vermemesine çalışır. Kendi dokularını bir şekilde ayırd eder.

Kendini tanıma fonksiyonu, hücre yüzey antijenik yapıları ile yani ID tanıma, parmak izleri vasıtası ile olmaktadır. Bu ID antijenlere histokompatibilite antijenleri denir.

Hücre yüzeyinde bulunan spesifik protein-karbohidrat kompleksi olan markörler yani histokompatibilite antijenlerinin yapımı, 6. Kromozomun MHC bölgesinden sağlanır.

Histokompatibilite, kendi hücrelerimizin vücut ortamındaki diğer hücrelerle ve immün sistemle beraber uyum içinde yaşamasını sağlar.

Her canlının hücrelerinin yüzeyinin kendisini farklı kılan bir antijenik kombinasyonu, biyolojik ID si mevcuttur.

Snell, ilk kez 1940 da farelerdeki cilt grefti rejeksiyonu deneylerinde, red nedeninin MHC farkı olduğunu ve ve bunun önemini ortaya çıkardı.

Farelerde hibride etme metodlarıyla, kardeşler arası seri çiftleşmelerle monozigot ikizler elde etti, böylece kromozomdaki aranan, farklı muhtemel alanı daraltarak H-2 MHC bölgesini fark yaratan bölge, transplantasyondaki engel bölge olarak ortaya çıkardı.

Transplantasyonun başarılı olması için hücre yüzey antijen moleküllerinin uyumlu olması gerektiğini gördü.

Bu moleküllere histokompatibilite antijenleri ve bunu kontrol eden gen bölgesine de önemine uygun olarak "Major histocompatibility complex, MHC" adı verildi .

Snell in buluşları, "Transplantasyon antijenleri ve immünitesi" kavramını ortaya çıkardı.

1950 lerde Dausset , otoimmünite çalışmaları yapmakta, tekrarlayan kan transfüzyonu yapılan hastalarda ortaya çıkan beklenmedik reaksiyonları araştırmaktaydı.

Transfüzyon yapılan otoimmün hastalarda bulunan antikorların, aslında otoimmünite ile ilgili olmadıklarını fark etti.

ABO kan grubu uyumlu olmasına ve eritrosit crossmatch i uygun olmasına rağmen, çok kan transfüzyonu alanlarda sadece eritrositlerin hemoliziyle alakası olmayan, beklenmeyen

enfamasyon ve immün reaksiyonlar olmaktadır. Bunların kan grupları antikorlarından farklı antikorlar olduklarını düşündü.

Benzer özellikli antikorlar, çok hamilelik geçiren kadınlardan da elde edilebiliyordu.

Dausset, eritrositlere karşı olmayan bu immün reaksiyonun "beyaz seri " hücrelerine karşı olabileceğini düşündü.

Reaktif hastalardaki antikorların aslında kan donörünün lökositlerine karşı olduğunu ve başka farklı donörlerle de aynı reaksiyonun olabildiğini gördü ve bu antijenlere lökositlerde bulunan antijenler olarak "HLA, human leukocyte antigen" adını verdi.

İnsanlarda da, Snell in farelerde bulunduğu H antijeni benzeri fark yaratan bir MHC yapısı olduğunu gösterdi.

Dausset, anne ve babadan çocuğa haplotip olarak geçen MHC nin, homozigot ve heterozigot yapıda olabileceğini düşündü.

Benacerraf, 1970 de immün reaksiyonların genlerle kontrol edildiğine dikkati çekti.

Deneylerde farklı yapıda hayvanların, verilen aynı antijene sürpriz olarak farklı cevaplar verebildiğini gösterdi, bunun farklı immün response genlerinden kaynaklandığını söyledi. Sonraki çalışmalarda immün response genlerin, yine aynı MHC bölgesinde olduğu ortaya konuldu.

İmmün cevabın genetik bir mekanizma ile regülasyonu olduğu bilgisi, farklı kişilerin enfeksiyonlara farklı cevap vermelerini, tümör hücrelerinin bazı hastalarda hızlı bazılarında yavaş büyümesini, ilerlemesini de açıklıyordu.

Bu yapı, her insandaki farklı genetik enformasyonun fonksiyonunun sonucuydu.

Deneyler labortuarda farelerde yapılmışsa da aslında bütün vertebralılarda aynı sistem çalışmaktaydı. Bu durum transplantasyon çalışmalarında da görülmekteydi. Bazı hastalar allogreftte zayıf bazıları güçlü red reaksiyonu veriyorlardı.

İmmün sistemin cevabının farklı olması fonksiyonu doğal ortamlarda viral enfeksiyonlarla , tümörlerle mücadelede belirleyici olup, çok önemliydi.

Transplantasyonda ise organ yetmezliği nedeniyle mecburi yaratılan suni bir durum mevcuttu ve allogreftteki yabancı hücreler antijenleri immün sistem elemanlarınca fark edilip rejekte ediliyorlardı.

HLA nın da aynı kan grubu gibi kendine aidiyeti sağlayan bir özellik olduğu vurgulandı.

9- Nils Jerne, Georges Kohler ve César Milstein (1984) :Jerne, immün sistemin antikorların yapımını nasıl organize ettiği, Kohler ve Milstein antikorların diagnostik testlerde kullanımı ve isteyerek, endüstriyel olarak nasıl tedavi ya da labortuvar için antikor üretilebileceğini gösterdikleri için,

Jerne, farklı antijenler için farklı antikorların yapıldığını gösterdi

Köhler ve Milstein, endüstri de olduğu gibi birbirini tekrarlayan antikor yapımı yöntemini buldu.

Jerne, 1955 de immün sistemde yeni antikorların antijene özel olarak yapıldığını yayınladı.

İmmün cevabın gayet hassas ve ince mekanizmalarla kontrol edildiğini, dengeyi korumak için antikorların bazen sanki antijenmiş gibi davranabildiğini, bazı antikorların diğer antikorların yapımını arttırdığını bazılarının azalttığını, immün sistemin kendine has bir antikorlar arası regülasyonunun olduğunu tarif etti.

Natural Selection theory:

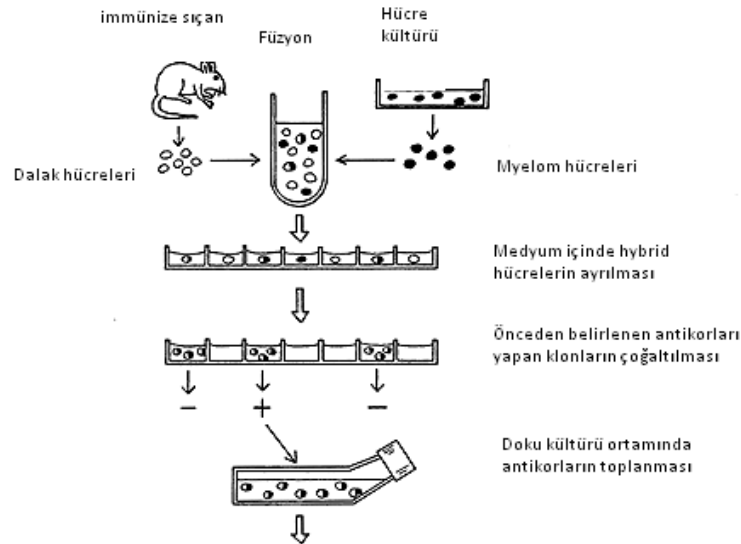
Yabancı antijenler kendilerine uyan antikora tutunmaktalar ve bu olaylar ile antikorun yapımını da arttırmaktadırlar. Antijen kendine uygun antikor yapımı ve yapımın devamı için bir şablon görevi görmektedir.

Lenfositler kendinden olmayarı reseptörleri ile fark etmekte, böylece immün sistem aktive olmakta ve çoğalmaya başlamaktadırlar. İmmün uyarı ile çoğalan hücreler artık genç lenfosit olmayıp olgun ve antijene uygun spesifik antikor yapacak mutasyonlu özelliktedirler. Anti – antikorlar da antijen gibi antikorlara tutunarak immün reaksiyonu yavaşlatırlar, sistemin yavaşlamasını, regüle olmasını sağlarlar. Örneğin antipolen antikorlar alerjik semptomları önleyebilirler.

Köhler ve Milstein 1975 de, birbirlerinden bağımsız olarak laboratuarda antikor üretimi yöntemleri üzerinde çalıştılar.

Bu amaçla uzun yaşayan, çok miktarda antikor yapabilecek hücre kültürleri oluşturdular. Milstein, antikor üreten ve immortal devamlı çoğalan kemik iliği tümör hücreleri (Myelom) dizisi elde etti. Normal dalaktan alınan antikor üreten hücreyi , myelom tümör hücresi ile kaynaştırıp(Fuse) hibrid devamlı spesifik antikor yapan immortal hücreler elde etti. Üretilen antikorlar içinden istenen spesifik olan antikorları ayıklayıp toplama yöntemleri tasarlandı. Bu endüstri benzeri modelle, istenilen antikoru istenilen miktarda monoklonal olarak elde etmek mümkün oldu.

Bu monoklonal antikorlu yöntemle daha güvenilir serolojik kan ve doku tiplleme testleri, tedavi amaçlı monoklonal antikorlar ticari amaçlarla üretildi.



Monoklonal antikor elde etme kademeleri (www.nobelprize.org)

10- Susumi Tonegawa (1987) :Antikor yapımını sağlayan genetik mekanizmayı açıkladığı, vücudun az miktarda bir genetik yapı ile nasıl milyonlarca farklı tür antikor yapabildiğini ortaya çıkaran çalışmaları için,

Vücuda giren patojenlerin antijenik bölgeleri için spesifik antikorlar B lenfositler tarafından yapılır ve antijenle birleşen antikorlar vücutta tehlike sinyallerinin oluşmasını sağlar ve bu sinyaller immün sistemin diğer enflamatuvar immün komponentleri dolaşımdan “ olay yerine” çekmesine yol açar.

Antikor yapımının genetik kontrolü olduğu daha önce Jerne ve Burnet tarafından açıklanmıştı.

Ancak nasıl oluyor da insan genomundaki saptanabilen tahminen 25 000 genin, milyonlarca çeşit farklı antijene uygun antikor yapabilmesi anlaşılması gereken bir problemdi.

Tonegawa farelerde immün hücreleri incelerken, B hücre antikorları kodlayan genlerin diğer hücrelerin kromozomlarındaki genlerinden farklı olduğunu keşfetti.

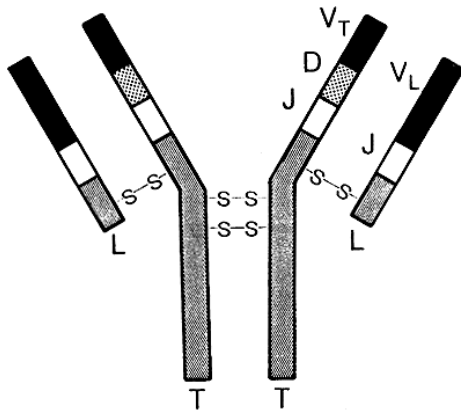
Olgun antikor yapan B lenfositlerde bu genler bir şekilde tekrar düzenlenmiş olmalıydılar.

Olgun B lenfositlerde, genetik materyelin detaylı incelenmesinde, antikorların parçalarını kodlayan genlerin hepsinde aynı olmadığını gördü.

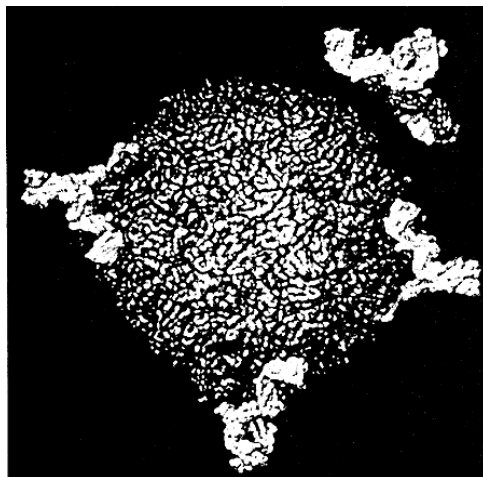
Kemik iliğinde her oluşan genç B hücresinde farklı genetik oluşum önce rastgele olmakta, sonra farklı antikorları oluşturacak şekilde genetik yapı tekrar karışmakta, böylece sınırlı sayıda genlerden milyonlarca yeni farklı kombinasyonlar mümkün olabilmekte idi.

Bu mekanizmanın anlaşılması genlerin sıralanmasının sabit olmadığını, kişinin hayatına ve karşılaştığı antijenlere göre tekrar tekrar dizilebileceğini gösterdi.

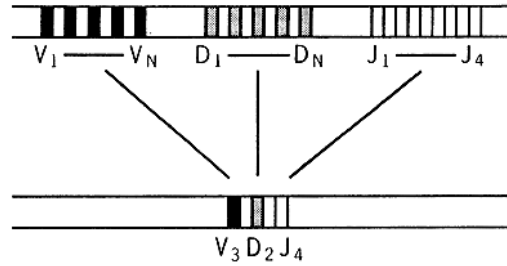
Tonegawa bunu aynı otomobil fabrikasından mevcut ekipmanlarla bir sürü farklı modellerin çıkarılması, müşterilerin istekleri doğrultusunda aksesuarların değiştirilmesi, her modelde parçaların farklı konfigürasyonda olabilmesine benzetti.



Antikoruun Yapısı. Uzun (T) ve kısa (L) zincirler birbirilerine sülfür bağlarıyla bağlıdır. Uzun zincirin değişken kısmı V_T,D,J ve kısa zincirin değişken kısmı V_L ve J beraber, antijene bağlanan kısımdır.(1,3)



Bir virus partikülüne IgG antikorların yapışarak virusun enfektif özelliğini ortadan kaldırması, nötralize etmesi (2,4)



Antikor yapmak üzere olgunlaşan B lenfositin İmmünglobulin genlerinin uzun zincirinin tekrar dizilimi, V,D ve J bölgeleri yapılacak antikora göre tekrar düzenlenmişlerdir.(3)

Ek Bilgi için;

- 1- P. Leder: The Genetics of Antibody Diversity. Scientific American 1982,246, 72-83.
- 2- E. Norrby: Våra virus. Liber, Stockholm, 1987.
- 3- S. Tonegawa: Somatic Generation of Antibody Diversity. Nature 1983,302, 575-581.
- 4- H. Wigzell: Vårt fantastiska immunförsvar. Liber, Stockholm, 1987.

11- Peter Doherty ve Rolf Zinkernagel (1996) : İmmün sistemin virüsle enfekte hücreyi nasıl tanıdığı, immün sistemin hücre ve dokularda verdiği cevapta yabancı antijenleri kendine ait olanlardan nasıl ayırdığı üzerine çalışmaları için,

Virüsler, yapıları gereği , zorunlu hücre içi kaynaklardan faydalanarak ve çoğalarak yaşamaya mahkumdurlar.

Hücreiçi yaşam, normal immün mekanizmalar (NK, antikor) tarafından virusların tanınmasınıbuldukları hücreleri ile beraber ortadan kaldırılmalarını zora sokar. Ancak hücre kendi MHC sini yüzeyinde eksprese ederken mecburen viral antijeni de beraber çıkarır. İmmün sistem bu durumda, özel NK T hücreler tarafından, MHC üzerinde virüsle enfekte işareti olan hücreleri tanır ve hedef olarak alır.

Meningitli farelerde yapılan deneylerde fareden alınan NK T hücreleri, sadece kendi soylarından olan virüsle enfekte hücreyi öldürebiliyorlardı (Şekil).

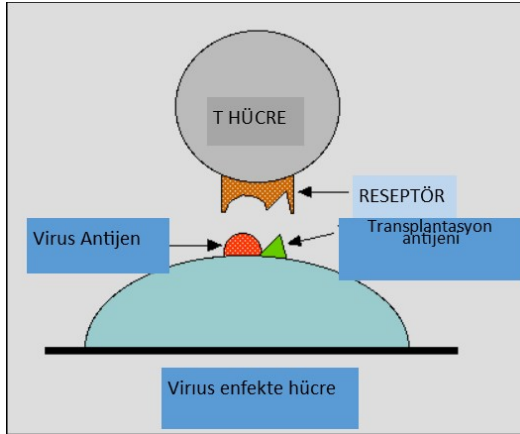
Doherty ve Zinkernagel bu durumu, NK hücresinin sadece antijenle doğrudan aktive olmadığını, virüsle ilgili spesifik bir molekülden başka bir “ ikinci sinyal” daha beklediğini düşündüler. Bu sinyal hücrenin vücudun kendi hücrelerine benzer bir hücreden olduğunu vurguluyordu.

Virüs konak hücrenin kendi MHC proteinine tutunarak, hücre yüzeyinde görünümünü bozmakta ve bu değişik farklı protein yapısı T hücrelerine enfekte hücre olduğu sinyalini vermekteydi.

Bu gözlem kendinden olmayanı fark ettiren MHC proteinlerin diğer bir özelliğini de ortaya çıkarmıştı.

Transplantasyonda da farklı hücrelerin immün sisteme tanıtılması için ilave ikinci bir sinyalizasyon gerekiyordu. Selüler immün cevap ve red reaksiyonun bir dizi sinyallerin beraberliği ile oluşabildiği kabul edildi.

Bu görüş, MHC ile beraber sunulan farklı proteinlerin immün sisteme etkisine dikkati çekmiş, romatizma, viruslerin antijenik parçalarına göre aşı geliştirme, tümör aşıları gelişmelerine, kronik enflamatuvar hastalıkların daha iyi anlaşılmasına yol açmıştır.



Thelper in enfekte hücre yüzeyinde MHC ile beraber sunulan "intraselüler" viral antijeni fark etmesi (1)

Ek Bilgi için:

1. Zinkernagel RM, Doherty PC. Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngenic and semiallogeneic system. Nature 248, 701- 702, 1974.
2. Zinkernagel RM, Doherty PC. Immunological surveillance against altered self components by sensitised T lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis. Nature 251, 547-548, 1974.
3. Doherty PC, Zinkernagel RM. A biological role for the major histocompatibility antigens. Lancet, 1406-1409, 1975.
4. Zinkernagel RM, Doherty PC. MHC restricted cytotoxic T cells: Studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T cell restriction specificity. Advances in Immunology 27, 51-177, 1979.

12- Bruce A. Beutler, Jules A. Hoffmann, Ralph M. Steinman (2011) :Beutler ve Hoffman'ın, doğal immünitenin tetiklenmesi, aktivasyonu üzerine çalışmaları, Steinman'ın ise dendritik hücrenin edinsel immün sistemdeki yeri çalışmaları için verilen 2011 Nobel ödülü immün sistemin aktivasyonu konusundaki çalışmalar içindi.

Bruce Beutler ve Jules Hoffmann mikroorganizmaları fark edilmesini sağlayan ve ilk basamak olarak doğal immün sistemi aktive eden reseptör proteinleri keşfettiler. Hoffmann; meyve sineklerinin enfeksiyon ile mücadelesini incelerken farklı "Toll genlerinin" mutasyonunun enfeksiyonla mücadeleyi kötü yönde etkilediğini gördü. Toll gen ürünlerinin doğal immünite için önemli bir eleman olduğunu, dolaşımında patojenik mikroorganizmayı fark ettiğini gösterdi.

Beutler; bakterilerin ürünü Lipopolisakkaritler(LPS) ile immün sistem reseptörünün aşırı stimülasyonunun sepsise yolaçtığını, reseptör mutasyonlu olan farelerin ise lipopolisakkaritlere dirençli olduğunu gösterdi.

Bu genin meyve sineklerindeki Toll genine benzediğini vurguladı. Toll like reseptör(TLR) terimini LPS reseptörleri için kullandı.

Reseptörün aktivasyonu enflamasyona sebep olmakta, aşırı stimulusu ise sepsise, hatta septik şoka neden olmaktadır.

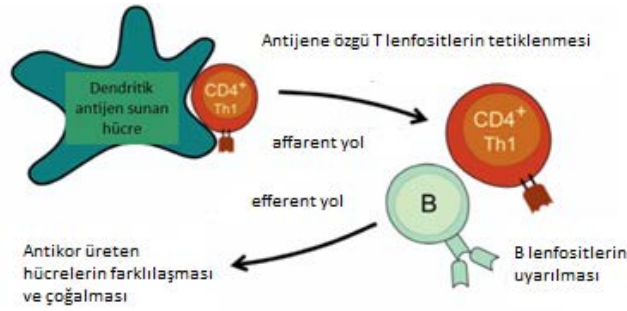
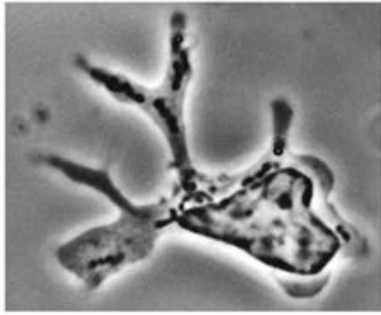
Memelilerin ve meyve sineklerinin reseptörleri aynı genetik aileden gelmekteydiler.

Bu keşifler bir sürü Toll like reseptörlerin ortaya çıkarılmasına yol açtı.

TLR in mutasyonlarının bazıları, yetersiz fonksiyon nedeniyle enfeksiyon rizikini arttırmakta, bazıları ise aşırı fonksiyon ile uyarılmaya ve kronik enflamatuvar hastalıklara zemin hazırlıyordu.

Ralph Steinman; immün sistemde daha ileri bir basamak olarak, dendritik hücrelerinin edinsel immüniteyi aktive ve regüle etmelerini açıkladı.

1973 de dendritik hücreyi keşfetti ve bu hücrenin edinsel immünite elemanı olarak T hücreleri aktive ettiğini gösterdi. Hücre kültürü deney ortamında dendritik hücrelerin varlığında T hücrelerin farketme ve reaksiyonlarında hızlanma olmaktadır (Şekil).



Şekil . Dendritik Hücreler(3,4,5)

T hücre aktivasyonunu, doğal immüniteden gelen uyarılar ve dendritik hücrelerin antijeni hissetmesi işlemesi ve presente etmesi ile kontrol ediyordu. Bu görüş immün sistemin patojene karşı hareketlenmesini ancak kendi hücrelerine reaksiyon vermemesini de izah ediyordu.

İmmünitenin doğal ve edinsel fazının keşfi;

- Hastalık mekanizmalarının açıklanmasına
- Daha etkili aşılama yöntemleriyle enfeksiyonlardan korunmaya
- İmmün sistemin stimülasyonu ile kansere karşı immün mücadele yöntemleri
- İmmün sistemin kendi hücrelerine nasıl reaksiyon verdiğinin açıklanması ile otoenflamatuvar hastalıklardan korunma ve tedavileri konusunda yeni çalışmalara ufuk açılmasına neden olmuştur.

Yaşadığımız ortam patojenlerle doludur. Korunmamızın ilk cephesi doğal immünite elemanlarıdır.

Bu defans hattı mikroorganizmaların ilerlemesini önce bir enflamasyon oluşumu ile durdurmaya çalışır.

Bu hattın yetersiz kalması ya da geçilmesi, ikinci kademe olarak adaptif immüniteyi devreye sokar.

Aktive T ve B lenfositler ve bolca üretilen antikorlar (CDCC, ADCC reaksiyonlarıyla) enfekte hücreleri ortadan kaldırır.

Bu mücadele edinsel immün sistemin hafızasında kalır. Tekrar aynı mikroorganizma ile karşılaşmada hafıza sayesinde daha hızlı ve güçlü yanıt verir.

İmmün sistemin aktivasyon eşiği eğer düşükse, normalde olamaması gereken endojen moleküller de sistemi aktive edebilir ve enflamatuvar hastalıklar ortaya çıkar.

Ek Bilgi için;

- 1- Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, **Beutler B**. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: Mutations in *Tlr4* gene. Science 1998;282:2085-2088.

- 2- Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, **Hoffmann JA**. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in drosophila adults. Cell 1996;86:973-983.
- 3- Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. J Exp Med 1973;137:1142-1162.
- 4- Steinman RM, Witmer MD. Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice. Proc Natl Acad Sci USA 1978;75:5132-5136.
- 5- Schuler G, Steinman RM. Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. J Exp Med 1985;161:526-546.

ENDOTEL:

DR. M. İZZET TİTİZ

Vücudumuzda kan ve lenf dolaşımının olduğu alanların yani damarların iç yüzeyleri kaplayan tek sıra endotel hücreleri çatılardaki kiremitler benzeri bir yapı oluşturur.

Endotelle kaplı vasküler yüzeyde, insanlarda 1 ila 6 x 10 üzeri 13 endotel hücresi vardır.

Ağırlığı vücutta toplam 1 kg civarı kadardır. Yetişkin vücutta, kapillerler hariç, endotel yaklaşık 7-8 m² vasküler yüzey alanı oluşturur.

Ortalama endotel hücre kalınlığı 0.3 µm dir. Büyük damarlarda bu kalınlık artar, 1 µm ye kadar çıkar.

Embriyonun gelişiminde, önce endotel hücreler oluşur, vasküler ağ ve özelleşmiş vasküler yapı oluşur sonra onun ekseninde organ ve dokular gelişir.

Bu durum doğumdan sonra, yara iyileşmesi ve tümör oluşum ve tümör metastazında da aynı kurallarla devam eder.

Endotel sadece kan-doku arasında sıvı ve madde geçişine izin veren pasif bir membran değildir. Endotel dinamik fonksiyonları olan bir dokudur. Metabolik ve immünolojik fonksiyonları yanında sekresyon, sentez yapma özellikleri de vardır.

Endotel farklı vasküler yapılarda, farklı organ fonksiyonlarına göre yüzey fenotipi ve protein ekspresyonu olarak değişim gösterir, endotel heterojenik bir yapıdadır. Aynı organın içinde bile endotel farklı özellikler gösterir. Karaciğerde periportal vasküler yapılarda ve sinusoidlerde endotel hücrelerinin farklı fenotipleri, yüzey reseptörleri vardır.

Dolaşımdaki hücrelerin ve tümör hücrelerinin bazı özel organlara ve dokularda endotel hücrelerine tutunması, metastaz bu heterojenik yapı nedeniyledir.

Mikroortam endotelin fenotipini etkiler.

Aort dan alınan endotel hücreler böbrekten alınan örneklerde kültüre edildiklerinde fenestralı bir fenotipe dönüşmektedirler.

Transplante edilen organların endoteli posttransplant dönemde transplante edildiği mikroortama uyum sağlamaktadır.

Endotel hakkında yapılan çalışmaların artması ile endotelin ilginç olan şaşırtıcı görevleri de ortaya çıkmaktadır.

- Kan akımının regülasyonu, kanın dokulara yeterli ulaşımının sağlanması

- Kandan dokulara maddelerin geçişinin sağlanması
- Kanın pıhtılaşmadan dolaşımını sağlayan mekanizmanın kontrolü ve regülasyonu
- İmmün fonksiyonlar endotel hücrelerinin en bilinen fonksiyonlarıdır.

Bu fonksiyonları endotel hücreleri yüzey reseptörleri aracılığı ile yapar.

Bu reseptörler;

- Growth faktörler, koagülan ve antikoagülan faktörler ve reseptörleri
- Kolesterol taşıyıcı proteinler, LDL reseptörleri,
- NO ve serotonin gibi vazoaaktif reseptörler
- Endotelin gibi hormon reseptörleri
- Hücreler arası ilişkileri kontrol eden reseptörler

Endotel ve koagülasyon:

Normal bir fizyoloji için kanın pıhtılaşmadan dolaşımda bulunması gerekmektedir.

Endotel damar içinde plazma ve şekilli kan elemanların düzenli geçeceği aktif antitrombotik bir yüzey sağlar. Trombositler normalde damar endoteli ile reaksiyona geçmez ve pıhtı oluşmaz.

Enflamasyonun bulunduğu bölgelerde oluşan lokal kimyasal karışıklıklar endotelin bu özelliğini bozar ve protrombotik bir ortama yol açar. Bu fonksiyon travma, enfeksiyon ve enflamasyon nedeniyle başlayan olayları sınırlayan, aslında geriye kalan vasküler alanı koruyan bir özelliğidir.

Endotel yüzeyi aynı zamanda profibrinolitikdir dolaşımdaki kanın akışkan sıvı durumda kalmasını sağlar. Antifibrinolitik (Plazminojen aktivatör inhibitörleri, trombomodulin) ve profibrinolitik (Plazminojen aktivatörleri) yollarının balans içinde kalması endotelin bir fonksiyonudur.

Endotel yüzeyi koagülasyon ve fibrinolizis olayının regülasyonunda rol oynar. Antitrombin III endotel yüzeyinde heparan sülfat a bağlanarak koagülasyon faktörleri kaskadının oluşmasını önler. Fibrinoliz regülasyonunda da benzer bir mekanizma vardır. Endotel yüzeyine bağlanan plazminojen plazmine dönüşür ve antiplazmin aktivitesinden etkilenmez.

Endotel ve enflamasyon:

Enflamasyon olan ortamda dolaşımdaki lökositler endotel yüzeyine yakındırlar ve adhezyon ve sinyalizasyon moleküllerinin koordineli yardımlarıyla, endotelden hedef dokuya geçiş yaparlar.

Endotel hücre yüzeyindeki ve lökositlerdeki selektinler (E-Selektin, L-Selektin) Lökositlerin yüzeyde endotele tutunmalarını sağlarlar.

Trombositlerdeki P-Selektin ise, endotelde meydana gelen trombotik uyarıda trombositler tarafından sekrete edilerek pıhtının olduğu bölgeye lökositlerin de tutunmasını sağlar. Selektinler, enflamasyon, immün reaksiyonlar ve hemostaz olayında hücreler arası organize ilişkilere yardım ederler.

Yüzey reseptörleri ile endotel, ortamdaki antijenik yapılardaki doğal immünite sinyallerini alıp aktive olduğunda, enflamasyon sitokinleriyle ortamı daha fazla immün elemanın gelmesini sağlayacak hale getirir. Aktive olmuş immün hücreler ve salgıladıkları sitokinler (IL-1, TNF α , TGF β) hücrelerin endotel den dokuya geçmesine yol açar. Endotel hücre yüzey yapısındaki bu değişiklikler, immün sistem APC lerinde stimülasyonunu sağlar.

Enflamatuar reaksiyonların ve pıhtılaşma mekanizmasının da regülasyonu endotelden olmaktadır.

Postkapiller venüller bölgedeki endotel hücreleri enflamasyonda aktive olurlar, makrofaj ve lenfositlerin dokuya ve dokudan dolaşıma geçiş dinamiği değişir ve bu değişim lenfosit trafiğinde önemli bir olaydır.

Lenfoid organlardaki kapiller duvarında diğer endotel hücrelerinden farklı yüksek ve küboidal yapıda "High endothelial venules (HEV)" adlı yapılar bulunur. Spesifik adhezyon molekülleri ve kemokinler lenfositlerin HEV de kandan lenf düğümüne geçiş trafiğine yardım ederler.

İmmün sistem hücrelerinin endotel hücre yüzeyi ile temasları, endotel ve lökositlerin yüzeyindeki reseptör ve işaretler, adhezyon molekülleri (Selektinler, integrinler, ICAM, VCAM) immün olayların olduğu lenf düğümlerine ve enflamasyon alanına daha çok lökosit girmesi için önemlidir.

Lenfosit trafiğinin yönlendirilmesi bir yerde endotel hücre fonksiyonları ile olmaktadır.

Endotel ve vasküler tonus:

Vasküler tonus, ortamdaki vasoaktif parakrin sinyaller yardımıyla endotel hücreler tarafından ihtiyaca göre kontrol ve regüle edilir.

Ortamdaki sinyaller damar duvarına etki ederek dilatasyon ya da konstrüksiyon yönünde fonksiyon yaptırır.

- Nitrik oksid (NO), prostasiklin (PGI₂) vazodilatasyon
- Endotelin (ET), Trombosit aktive eden faktör (PAF) vazokonstrüktif etki yaptırır.

Endotel ve dolaşım dinamiği:

Endotel hücreleri, bulunduğu dokunun ve organın fizyolojik durumlarına göre değişen farklı fenotiplerde bulunur ve fonksiyonlar gösterir. Yüzey reseptörleri bulunan organ ve fonksiyonuna göre farklılıklar gösterir.

Damarların fizyolojik fonksiyonları ve kan akımı özellikleri, endotel yüzeyinde oluşan fizik ve kimyasal olaylardan etkilenir.

Damar içindeki fizik olaylar endotelin yapısını ve anatomik durumunu da etkilemektedir.

Endotel fiziksel olaylara ve dolaşımdan aldığı basınç uyarılarına karşı, uyumlu olarak intraselüler osmotik basınç değişiklikleri ile cevap verir, yassılaştır ya da kalınlaştır.

Endotel hücresinin reaksiyoner aldığı şekil nedeniyle değişen damar lumeni formu eritrositlerin şekillerinin de damar lumenine uymasını sağlar ve böylece dokulara gerekli oksijenin ulaşması da düzenlenerek dolaşım en verimli hale getirilir.

İstirahat durumundan egzersiz durumuna geçişlerde geçen gerekli kan miktarının sağlanması pozitif feedback ile oluşur.

İskemi/Reperfüzyon olayında olduğu gibi metabolik enflamatuar durumlar endotel hücresini fonksiyonlarını etkiler, enflame ortama neden olur, vasküler alandan geçen kan miktarı negatif yönde etkilenir. Endotel hücresinin enflamatuar olaylarda deforme olması,

vasküler duvar kalınlığının artması ve ödem zaten yavaş kan akımı olan kapillerlerde direnç yaratmakta ve akım hızını bozmaktadır.

Endotel ve renal transplantasyon :

Böbrek vasküler bir organdır. Renal transplantasyonda humoral reaksiyonlarda glomerüller ve peritubuler kapiller yapılarıdaki endotel hücreleri alıcı için hedef dokudur. Postransplant humoral olaylarda hedef doku olarak böbrek endotelinin hasar görmesi sonuçta nefron kaybına, süzme fonksiyonunun bozulmasına ve greft yetmezliğine neden olur.

Böbrek içinde kapiller endotel hücreleri yüzeylerinde fenestra denilen açıklıklar sıvı ve elektrolit geçişlerini sağlar. Korteks de, glomerüler yapıda endotel yüzeyinin %20 sini teşkil eden bu yapı filtrasyonun oluşumunda önemlidir. Peritubuler kapillerler endotelinde farklı bir yapıda olsa da bu fonksiyon vardır. Medullada endoteldeki sistem countercurrent (Zıt akım) mekanizmasını sağlar, idrar daki elektrolitler ve pH regüle edilir ve idrar konsantre olur.

Posttransplantasyon reperfüzyon sonucu başlayan immün olaylar, hücresele ve humoral yollar ile gelişir. Endotelin değişikfonksiyonel özellikleri transplante olan organda reperfüzyon sonrasında ve uzun dönemi etkiler.

Endotel ve selüler immünite:

Vasküler yapıdaki endotel hücrelerin immün özelliklerinin hücresele immünitede iki önemli rolü vardır.

- 1- T hücrelere antijen sunulması
- 2- Enflamatuvar hücrelerin bölgeye sitokin sekresyonlarıyla çağırılması

Endotel hücreleri yüzeylerinde Klas I ve Klas II antijenlerini bulundurlar. IFN γ gibi proenflamatuvar sitokinlerin ortamda artmış olarak bulunması MHC moleküllerin endotel hücre yüzeyinde ekspresyonunu yoğunlaştırır.

T hücrelerin aktivasyonu ve ortaya çıkan trofik sitokinler aynı zamanda endotel hücrelerinin de aktivasyonunu güçlendirir, daha fazla immün hücrenin bölgeye toplanmasını sağlar.

Teorik olarak "hücresele immünitede" endotel, alıcı kanı ile karşı karşıya da olsa doğrudan zarar görmez. Hücresele immünitede hedef; antijen kaynağı, mikrop ya da transplante alloorgan parankim hücreleridir.

Transplante edilen vasküler organ endoteli reperfüzyondan sonra oluşan hasarlı ortamda, alıcı immün hücreleri tarafından virüsle enfekte hücrelermiş gibi değerlendirilir ve sitotoksik lenfositler ile NK hücrelerin hedefi olurlar.

Endotel ve Humoral immünite:

Transplantasyon yaklaşık 40 senedir klinikte rutin olarak eksik olan organ fonksiyonlarını yerine koymak amacıyla kullanılmasına rağmen, humoral red reaksiyonları hala en ciddi problem olarak durmaktadır.

- 1- Greft vasküler yapısındaki allojenik endotel hücreler alıcının humoral red reaksiyonlarının hedefidir
- 2- Alloantijen molekülleri endotel tarafından immünojenik bir yapıda sunularak alıcı immün sistemi uyarılır.
- 3- Alıcının immün cevabına greft endotel hücreleri enflamatuvar sitokinler salgılayarak intragraft enflamasyonun artmasına yol açar, sonunda trombozla da sonuçlanabilen bir reaksiyon verir
- 4- Organ alınması, taşınması, soğukta saklanması, soğuk iskemi, emplantasyon esnasındaki sıcak iskemi ve reperfüzyon oksidasyon hasarı greft endotelinde non immün hasarlara yol açar. Endotel hücrelerde oluşan hasar enflamasyon ve antijen sunumunda yoğunlaşma, enflamatuvar sitokinlerde artış ile sonuçlanır.

Endotel ve Ksenotransplantasyon:

Tür farkına karşı yapılan organ ve doku transplantasyonlarına “Ksenotransplantasyon” denilir. Endotel bu tür transplantasyonda en önemli fark yaratan dokudur. İnsanlar hariç tüm memelilerin endotel hücre yüzeylerinde galaktoz α -1,3 galaktoz karbohidrat epitopu vardır. İnsan dışındaki memeliler ile kan grubu uyumu mümkün değildir. Alt türlerde A,B kan grubu antijenleri yerine endotel yüzeyinde bu epitop bulunur. İnsanların dolaşımında bu epitop a karşı bol miktarda doğal IgM antikorlar mevcuttur. Ayrıca ksenogreft endotel hücrelerindeki kompleman regülatör proteinler insan komplemanına karşı etkisizdir. Hiperakut redde neden olurlar.

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Hemolitik Üremik Sendrom (HUS):

Küçük arteriyelleri ve kapillerleri tutan, trombosit mikro trombüs tıkaçların yol açtığı organ fonksiyon bozukluğuna yol açan trombositopeni, hemolitik anemi ve böbrek yetmezliği tablosudur.

Endotel disfonksiyonunun patogenezi rolü vardır.

- 1- **Tipik HUS**; küçük çocuklarda görülen, kanlı ishale seyreden, genelde enteropatik E. Koli toksinlerinin yol açtığı antijenik benzeme olayı nedeniyle böbrek glomerüler endotelinde hasara ve tromboza, üremiye yol açan türdür. Sitotoksikite bol miktarda vWF salgılanması fibrinolitik aktiviteyi bozmakta, mikrotıkaçlar kötü prognoza yol açmaktadır. Enfeksiyonun iyileşmesiyle tablo genelde düzelir.
- 2- **Atipik HUS** ; Genetik olarak kompleman aktivasyonunun düzenlenmesinde bozukluk vardır. Tekrarlamalarla seyreden bir özelliğivardır. Aile anamnezinde ikiden fazla kişide rastlanması tanıda önemlidir. Son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanır.

Transplantasyonda endotel ve humoral olayların varlığı ve önemi , posttransplant selüler olayların detaylı incelenmesi ve anlaşılmasından daha sonra olmuştur.

2000 li yılların başlarında , immünohistokimya boyama ve Anti C4d antikorlarının geliştirilmesiyle, kompleman aktive eden humoral reaksiyonların endotel üzerinde varlığı hem güncel hem de geçmiş parafinde saklanan biyopsilerde araştırılmaya başlanmış ve humoral reaksiyonların greftin endoteli hasarındaki önemli rolü ortaya konulmuştur. Kompleman bağlayan ve bağlamayan antikorlar, yani antikorların alt grupları immünolojik testlerle ayrılabilen ve immünohistokimya boyama testleriyle endoteldeki antikor hasarı patoloji preparatlarında gözlenebilmektedir. Posttransplant kompleman tutan ve tutmayan alt grup antikorlar, donör dokularına spesifik olan ve olmayan antikorlar alıcının immün reaksiyonunun aktivite durumunu yansıtır. Hepsinde de hedef endoteldir.

Allogreftte verilen humoral cevaplarda, immün olarak daha az zararlı olduğu düşünülen kompleman aktivasyonu yapmayan antikorlar da, posttransplant panel reaktif antikorların artış gösterdiği durumlarda, endotelin progresif olarak bozulması ile seyreden kronik humoral hasarda rolleri olabileceği araştırma konusudur.

Endotel hedef doku olarak humoral reaksiyonlardan değişik oranlarda zarar görmektedir. Transplantasyonda endotel hasarını en aza indirmek ve aktivasyonuna neden olacak durumları öngörebilmek, korunmak greft ömrünün uzun olduğu başarılı bir nakil için önemlidir

Ek Bigi İçin:

- 1- Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. : The endothelial surface layer. Pflügers Arch-Eur. J Physiol. 440: 653-666 2000.
- 2- Aird W.C.: Phenotypic heterogeneity of the endothelium II. Representative vascular beds. Circ. Res. 100: 174 -190 2007.

SEKONDER LENFOİD ORGANLAR VE DALAK: DR. M. İZZET TİTİZ

Edinsel immünite “sekonder lenfoid organların bir fonksiyonu” olarak kabul edilir.

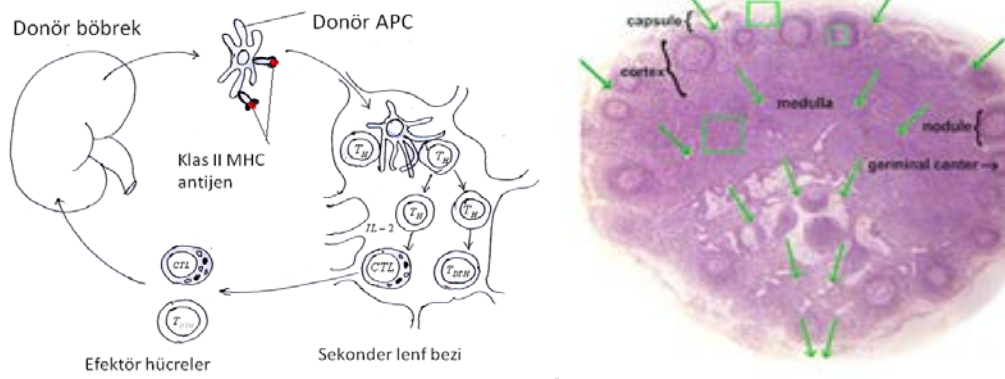
Primer lenfoid organlar ;

- 1- Kemik iliği; Lenfositlerin oluştuğu doku
 - 2- Timus; Lenfositlerin, kendinden olmayana reaksiyon vermesi için eğitildiği organdır.
- Primer lenfoid organlarda lenfoid hücreler, T ve B hücreler, kök hücrelerden çoğalır, farklılaşır ve olgunlaşırlar.
 - Yabancı antijenler primer lenfoid organlara giremez.
 - Primer lenfoid organlar edinsel immünite gelişiminde yer almazlar.
 - Yaşlandıkça hacimleri küçülür.

Sekonder lenfoid organlar; edinsel sistemde immün gelişme ve hafızada rol alırlar.

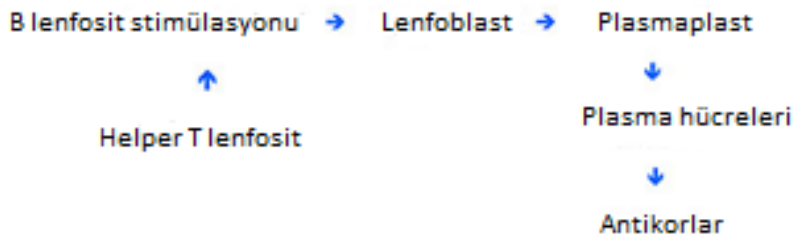
- Dalak ve lenf bezleri , mukozal lenfoid dokular sekonder lenfoid organlardır. Anatomileri ve histolojik yapıları birbirine benzer.
- Antijenler sekonder lenfoid organlara lenf yolu ile girer ve foliküllerde lenfoid hücreleri stimüle eder, T ve B hücreler fonksiyonel hale gelirler.
- Yaşlandıkça hacim olarak miktarları artar.

Sekonder lenfoid organların hepsinde lenfoid foliküller mevcuttur. Mikrovasküler yapılarındaki endotel hücreleri (High endothelial venule), araları daha açıktır ve küboid özel yapısı sayesinde lenfositlerin kan - lenf folikülü arasında iki yönlü geçişine böylece lenfosit trafiğine izin verirler.



Lenfosit trafiği(1)

Sekonder lenfoid organlar, dendritik APC ler, foliküler dendritik hücreler, T ve B lenfositlerin antijenle buluşma-tanışma yerleridir . Mikro ortamdaki sitokinler ve kemokinlerin etkisi altında edinsel immün sistemin hücreleri birbirleriyle etkileşimde bulunur aktive olurlar. Genç lenfositler makrofajlar yardımıyla antijeni tanıyarak olgunlaşır, lenfosit trafiği esnasında allogreft içinden geçtikçe antijenik uyarıyla tekrar tekrar stimüle olurlar, lenf nodüllerinde immün reaksiyon güçlenir. Gelişen germinal merkezlerde ortamdaki T helper lenfositler ve sitokinler B lenfositlerin değişimini, mutasyonunu, plazmositlere dönüşümünü sağlar. Plazmositler B hücrenin mutasyonuna sebep olan antijene yönelik antikolar yaparlar. Antijenin önemine göre kısa ömürlü ya da uzun ömürlü olurlar. Edinsel sistemin en etkin effektör kısmını oluşturan plazmositler mevcut kemokin reseptörlerine , yaptıkları Ig tiplerine ve uzun ömürlü olmalarına bağlı olarak vücutta ilgili yerlere mukoza, kemik iliğine yerleşirler. IgA yapanlar barsak submukozasına gibi.



Anti HLA IgG yapan plazma hücreleri, sekonder lenf bezleri ve kemik iliğine yerleşirler.

Sekonder lenfoid organlarda;

- Dendritik APC ler periferde fark ettikleri antijeni; T lenfositlere sunarlar.
- Foliküler dendritik hücreler ise; kan yoluyla dalağa gelen ve periferde kompleman tarafından opsonize edilmiş antijenleri fagosite edip, işleyip yüzeylerinde lenfositlere sunarlar, B lenfositlerin antijenle aktive olmalarını sağlarlar.

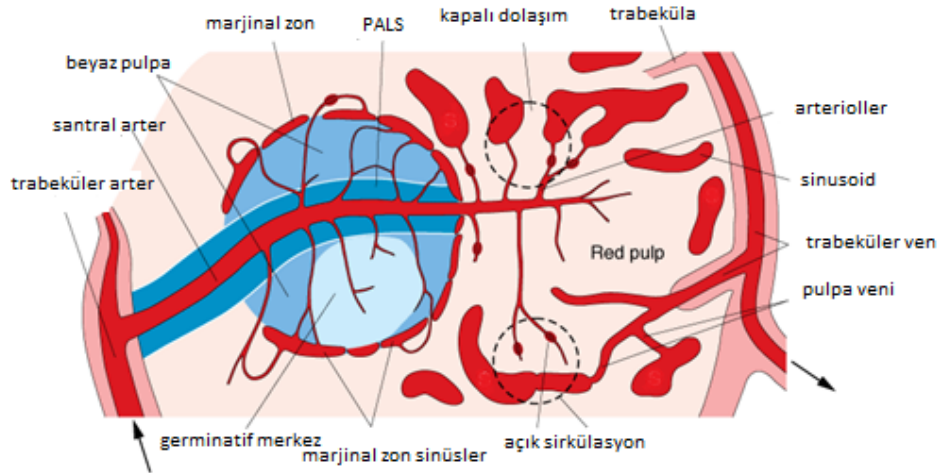
Sekonder lenfoid organlarda, özellikle enfeksiyon nedeniyle B lenfositler aktive olduklarında, aktive hücreler hızla çoğalır, ortamdaki enflamatuvar sitokinler etkisinde çoğalan hücreler ve foliküller büyür, lenf düğümü de büyür, palpe edilebilir hale gelir ve ağrılıdır (lenfadenopati).

Dalak bir sekonder lenfoid organdır. Diğer sekonder lenfoid organlardan farklı olarak arter ve ven arasında kanı filtre etmek üzere konumlanmış büyük bir lenf bezidir. Peyer plakları, lenf düğümlerinde olduğu gibi lenf girişi yoktur.

Kandaki T ve B lenfositler dalak arterinden dalağa giriş yaparlar. Dolaşımda bulunan her şeyin giriş yapabildiği bir organdır. Mikrovasküler alanda dolaşımdan, kandaki trafikteki lenfoid elemanlar, high endotelial venüllerden marginal sinüslere geçici olarak girerler. Aynı şekilde sinüslerden gelen kan da dalak venine geçerek tekrar dolaşıma karışır. Makrofajlar marginal sinüslerin kenarlarında yerleşmişlerdir ve kandaki hücre artıklarını, opsonize olmuş yabancı antijenik yapıları fagosite ederler.

Dalak içine kanla beraber giren genç T ve B lenfositler geçici olarak dalağın değişik yerlerinde bir süre kalır, fonksiyon kazanırlar.

- T hücreler ; santral arteriolü saran periarterioler lenfosit kılıfı denen alanda,
- B lenfositler; periarterioller alan ile marginal sinüs arasındaki bölgede bir süre kalırlar.
- Th lenfositler ; periarterioller bölgede aktive olurlar, foliküller bölgede, yüzey reseptörleri ile antijeni tanıyan B lenfositlerin gelişimine olgunlaşmasına yardım ederler.



Dalakta vasküler histolojik yapı (1)

Ek Bilgi için:

- 1- <http://artnscience.us/peripheral-lt.html>

TOLERANS: DR.M.İZZET TİTİZ

Tolerans; spesifik antijen ya da antijenlere karşı immün cevap vermeme, onları kabul etme halidir.

Tolerans, santral ve periferik alanda gerçekleşen, lenfositlerin öğrenme ve eğitimleriyle beraber giden aktif bir süreçtir. Herhangi bir red reaksiyonundan korunmak için bir immüsupresif müdahaleye gerek yoktur.

İmmün sistem hücreleri, normal çalışan bir immün sistemde, antijenik yapıların kendinden olan ve kendinden olmayana birbirinden ayırırlar.

Aksi takdirde otoimmün hastalıklar oluşur. Evolusyon esnasında yıllar içinde, immün sistemde bir çok kompleks tanıma- fark etme mekanizmaları oluşmuş olması nedeni ile genelde otoimmün hastalıklar az görülmektedir.

Kemik iliğinden oluşarak dolaşıma geçen, timusa gelen genç T hücrelerin yüzeylerinde diferansiyasyonu ifade eden reseptörleri yoktur. Timus korteksindeki hücrelerdeki otoantijenlerle tanışmada TCR (T cell receptor) ile ilgili gen segmentleri tekrar organize olur, kimlik kazanırlar. Timus korteks epitelyum hücreleri ile ilişkiye giren T hücreler epitelyum hücre yüzeyindeki kendine ait MHC leri tanımayı (Pozitif seleksiyon) ve timüs medullasındaki APC ler yardımıyla onları tolere etmeyi (Negatif seleksiyon) öğrenirler.

Bu durum vücutta “**santral tolerans**” olarak tanınır.

Bir kısım antijenler, timusda yetersiz seleksiyon nedeniyle santral toleransın kontrolünden kaçabilir. Bu dokular (Testis) genelde fizik bariyerler ve immün bariyerlerle tolere edilirler. İmmün bariyerler sayesinde; doku hücrelerinde çok az miktarda MHC sunumu, ortamda regülatör T hücreler ve toleran sitokinlerin hakimiyeti nedeniyle APC ve T hücreler bu antijenlere ulaşım tanımıyamazlar, yok kabul ederler.

Timus da, epitelyumunda çok az miktarda bulunan ve o yüzden T hücrelere zayıf tanıtılan antijenlere periferde, sekonder lenfoid organlarda az miktarda rastlanılırsa da, yabancı kabul edilseler bile otoimmüniteyi önleyici olarak T regülatör hücrelerin de etkisiyle yetersiz uyarı nedeniyle sistemi aktive edemezler ve tolere edilebilirler. Çok miktarda perifer organlarda rastlanılırsa bile (Kalp, böbrek gibi) diğer bir mekanizma olan kostimülatör sinyallerin yetersizliğine bağlı olarak “**periferik tolerans**” regülasyon sistemi devreye girer.

Ortamdaki sinyalizasyonların da regülasyonu toleransı kolaylaştırır. Yabancı antijeni gören ancak yeterli kostimulus sinyal alamayan T hücre yetersiz uyarı ile anerjiye gider.

İmmün sistemin bir sonraki olaya hazırlık kazanması için immün sistem aktivitesinin yavaşlaması regülasyonu lazımdır, uyarıldıktan sonra antijeni taşıyan patojenin ortadan kalkması ile uyarısız kalan aktive T hücreler de apoptoza gider.

Enflamasyonun sona ermesi de sinyalizasyonlarla olur.

Aktive olmuş T hücrelerde, her reaktivasyonda yüzeylerinde gittikçe artan apoptotik Fas ligand proteinler oluşur. Hedef hücrelerdeki Fas molekülleri otoimmün reaksiyonların önlenmesi için bu proteinlerle birleşirler. Reaktivasyonların artması ile daha fazla Fas Ligand uyarılması ve apoptoz meydana gelir. Buna aktivasyonla endüklenen apoptoz ve tolerans hali denilir.

Bu koruyucu sistem, immün sistemin gereksiz aşırı reaksiyonlarını düzene sokar.

Böylece her farklı yeni enfeksiyonda ya da uyarılmada sistem tekrar baştan yeni bir T hücre uyarılması, aktivasyon başlatılması ve immün cevabı verebilir.

Self reaktif T hücreler de, otoimmüniteden zarar görülmesin diye bu yolla temizlenir.

Diğer bir periferik ortamdaki tolerans sistemi regülatör özellikli Th CD25+ hücrelerdir.

Periferdeki Th hücrelerin %10-15 i regülatör lenfositlerdir. İmmün reaksiyonlarla beraber başlayan CTLA 4 sistemi aktivasyonu da kostimülasyonu bloke eden regülatör, immün reaksiyonların zamanı gelince sonlanmasından sorumlu sistemdir. Periferde aktif olarak antijene spesifik tolerans ortamı yaratan Th CD25+ regülatör hücrelerin artmasına yol açar.

Bilinen en eski tolerans çalışması;intrauterin fetal dönemde sıçana, donör sıçan allo hücreleritanıtıldığında, alıcı sıçanın doğduktan sonra da aynı donörden alınan cilt greftlerini tolere etmesidir.

Timus u olmayan sıçanlar da allo antijenleri tolere etmektedir.

DeneySEL yetişkin deney hayvanlarında tam tolerans oluşturmada en çok verim, alıcıda kemik iliği ablasyonu ve donör kemik iliği nakli yapılan hayvanlara aynı donörden doku nakli yapıldığı modelde görölmektedir.

Klinik tolerans, transplantasyondan sonra allogreft fonksiyonunun immünsupresif tedavi gerektirmeden devam ediyor olması halidir.

Transplante olmuş hastalar, rejeksiyon ve tolerans hali arasındaki bir spektrumda buldukları için düzenli takiplerinde o anki allogreft - immün sistem ilişkisi durumuna göre değişen şiddette immünsupresyon uygulanarak tedavi edilirler (şekil).

Ek Bilgi İçin:

- 1-Lauren Sompayrac PhD: How the Immune System Works 2nd Ed. Blackwell Publishing 2003.
- 2-Land W.G. : Innate Alloimmunity: History and Current Knowledge Experimental and Clinical Transplantation Vol.5 No.1 2007.
- 3-Laurence A. Turka & Robert I. Lechler: Towards the identification of biomarkers of transplantation tolerance Nature Reviews Immunology 9, 521-526 (July 2009)
- 4-Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Activity acquired tolerance of foreign cells. Nature 1953; 172(4379) 603-606.
- 5-Miller JFAP. Effect of neonatal thymectomy on the immunological responsiveness of the mouse. Proc R Soc Series B 1962; 156(964) 415-428.
- 6-McPherson G. and Austyn J.: Exploring Immunology, Concepts and Evidence Wiley – Blackwell 2012.
- 7-Titiz M.İ. Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım NoOn İstanbul 2010.
- 8-Titiz M.İ. Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım Humoral Sorunlar İstanbul Tıp Kitap evi İstanbul 2013.
- 9-Griesemer A.D., Sorenson E.C.,Hardy M.A.: The role of the thymus in tolerance Transplantation vol.90 No 5 465-474 Sept. 15 2010.
- 10-<http://emedcne.medscape.com/artcle/430449overview> 1/7 Induction of Tolerance Author: Susan D MoffattBruce, MD, PhD; Chief Editor: Ron Shapiro, MD. Updated: Dec 30, 2015

YAŞLILARDA İMMÜNİTE:

DR.M.İZZET TİTİZ

İmmün sistem yaşlılıkla gücünü kaybeder. Lenfoid organların boyutları yaşlandıkça küçölür, fonksiyone hacimleri düşer atrofiktirler.

Histolojik olarak fibroz, yağ dokusunda artma, germinal merkezlerin sayısında azalma vardır.

Vücutta hasarın tamiri immün sistem tarafından düzenlendiğinden, yaşlılarda vücut limitlerine kolay ulaşıldığından yara tamir ve iyileşme olayı yetersizdir.

Sinir sistemi ve endokrin sistemdeki yaşlanma immün sitemi de etkiler.

Doğal ve adaptif immünite artık zayıflamıştır.

Yaşlılarda doğal immünite:

Yaşlılarda enfeksiyon hastalıkları daha uzun sürer ve iyileşme geç olur. Tedaviye cevap beklendiği gibi olmaz, gecikir.

Yetersiz, yaşlı immün sistem ortamında strese karşı cevapta yetersiz olur.

Nötrofil, monosit, makrofaj, dendritik hücrelerin fonksiyonları ve performansları düşer. Toll like reseptörlerin sayısı ve fonksiyonu azalır.

Enflamatuvar sitokinler interlökinler, TNF, IFN yapımı ve salınımı azalır. Kemotaksis, fagositoz, sinyalizasyonlar azalır. Doğal immünite sinyalleri adaptif sistemi harekete geçirecek düzeylere zor ulaşır.

NK hücrelerinin enflamatuvar sitokinlere cevabında azalma ve efektör özelliklerinde bozulma mevcuttur.

Yaşlılarda adaptif immünite:

T ve B lenfositlerde değişiklikler olur.

Adaptif sistem immün olayların başlamasında önemli olan T hücrelerin fenotiplerinde, reseptör komponentlerinde, reseptör sayılarında ve fonksiyonlarında azalma vardır.

T hücre repertuarı azalır.

Genç lenfositlerin yapımı yavaşlar, sayıları düşer, reseptör çeşitlilikleri, heterojenite azalır. Bu azalma karşılaşılan farklı antijenlere verilmesi gereken reaksiyonların sayısının azalmasına neden olur.

Kostimülasyon sinyallerin yapımı, sinyal alımı ve sonrası hücre içi reaksiyonlar bozulmuştur.

Antijenin tanınması red ve tolerans olayları için önemli olan; B7-CD28-CTLA4 ve CD40-CD154 yolları yaşlılarda disfonksiyonudur.

Aktivasyonla endüklenen apoptoza hassasiyet ve meyil artmıştır.

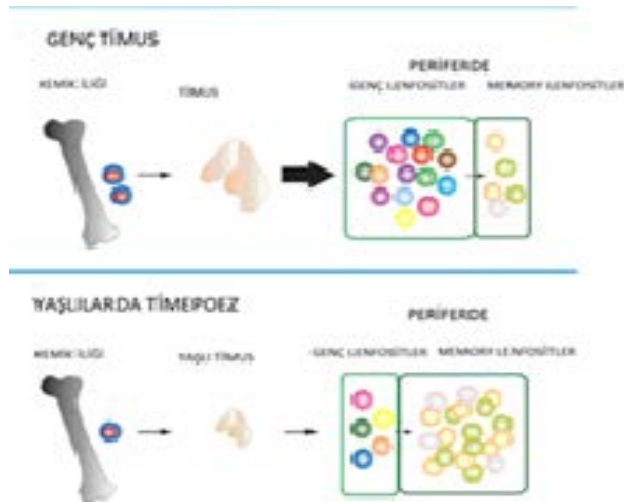
Antijenik stimülasyon ve memory fonksiyonunun düzeni bozulur. Aşılamalarda beklenen cevap oluşmayabilir. Antijene spesifik immünite azalmıştır.

İmmün denetlemede azalma, immün regülasyonda da gerileme oluşur. Tümör oluşumunun denetlenmesi iyi yapılamaz.

Timusun giderek gerilemesi ve fonksiyonunu kaybetmesi, T hücre olgunlaşmasını bozar.

Lenfositlerin nükleuslarında yaşlanmayla telomerleri kısılır, DNA tamiri bozulur. Uyarılma ve proliferasyon özelliği geriler.

Genç B lenfositlerin kemik iliğinde yapımı ve sayısı azalır, B hücrelerince üretilen antikörlerin çeşitliliğinde ve kalitesinde azalma ve antijene olan reaksiyonunda zayıflama yetersizlik vardır (Low affinity). Genç lenfositlerin azalmasına mukabil terminal diferansiyasyonlu yaşlı B lenfositlerin ömrü artar. Bu durumda, IgM lerin sayısı artar buna mukabil IgG lerin sayısı düşer. Yetersiz humoral korunma nedeniyle ciddi mortaliteli enfeksiyonlara meyil vardır.



Genç ve yaşlı timus (2,3)

Yaşlılarda transplantasyon:

Yaşlılarda posttransplant dönem, yetersiz immün sistem fonksiyonları nedenine bağlı komplikasyonlarla geçmesi beklenir.

Teorik olarak immün disfonksiyon ve alınan immünsupresif ilaçların metabolizmasının yavaşlaması, derin immünsupresyona daha kolay girme nedeniyle akut redlerin daha az rastlanması beklenir.

İleri yaşlardaki organ alıcılarda eksik organın fonksiyonlarının yerine konmasına rağmen başka organların da disfonksiyonuna bağlı nonimmünolojik nedenlerle, fonksiyone greft ile hasta kaybı daha sıktır. Hasta kayıplarının sansürlendiği araştırmalarda greft ömrü yaşlılarda gençlere göre daha yüksektir(1).

Enfeksiyon ve tümör oluşumu yaşlılarda sıktır. Yaşlılarda zaten yetersiz immün sistem fonksiyonları nedeniyle malignitelerin seyri de ağırlaşmış, hızlanmıştır.

Yaşlılarda antijene azalmış ve yetersiz cevap nedeniyle sensitizasyonlara da daha az rastlanmaktadır. 60 yaş üstündeki organ bekleyen hastalarda %PRA gençlere göre %25 daha azdır (3,4).

Yaşlılarda immün sistemde immünregülasyonun bozulması nedeniyle kronik bir enflamasyon hali vardır. Buna bağlı sitokin profilinde bozulma, dokuda kronik enflame ortam, vasküler değişikliklere, düz kas hücrelerinin artmasına, damar çapında daralmaya greftte kronik iskemi ve fibroza zemin hazırlar (3,4).

Yaşlı donörlerin organlarının da endotel yüzeyinde, adhezyon moleküllerinde ve HLA antijen ekspresyonlarında artma mevcuttur. Reperfüzyon sonrası beklenenden daha çok proenflamatuvar sitokin salınımı olur. Hücre koruyucu sitokinlerde azalma vardır. Donör organın reperfüzyondan sonra red reaksiyonu olmasa bile organ fonksiyonlarının düzelmesi, iyileşme uzun sürer (4).

Ek Bilgi İçin:

- 1- United States Renal Data Sytem: 1999 Annual Data Report. The National Institute of Health.
- 2- Brandley BA.: Rejection and recipient age. Transpl. Immunolog. 2002; 10:125
- 3- Anis Larbi, Paulina Rymkiewicz, Anusha Vasudev, Ivy Low, Nurhidaya Binte Shadan, Seri Mustafah, Shamini Ayyadhury, Tamas Fulop: The Immune System in the Elderly: A Fair Fight Against Diseases? Aging Health. 2013;9(1):35-47.
- 4- Paulo NA Martins, Johann Pratschke, Andreas Pascher, Lutz Fritsche, Ulrich frei, Peter Neuhaus, Stefan G. Tillius.: Age and immune response in organ transplantation Transplantation Vol.79, No.2 Jan.27, 2005.

HUMORAL TEORİ

DR.M.İZZET TİTİZ

Humoral teori, transplantasyonda immün red olaylarından antikorları sorumlu tutar. İmmün reaksiyonların lokal ve sistemik olarak başlaması, tekrarlayan uyarılarla amplifiye olması, oluşan antikorların allogreft endotelinde oluşturduğu değişimler allogreft reddi için uygun ortamı yaratmaktadır.

Humoral immün sistemle ilgili bilgiler arttıkça teorinin değeri de artmaktadır.

Doku ve hücre alıcılarında transplant antikorlarının varlığının gösterilmesi, postTx immün red reaksiyonlarını tetikleyeceği için rizik kabul edilmektedir. (1)

Günümüzde, Flowcytometer ve SBA Luminex gibi sensitivitesi yüksek testlerle ancak gösteriliyor kadar olsa bile, alıcıda pretrans DSA ların varlığının gösterilmesi yüksek rizike işaret etmektedir.

Posttransplant allogreftte karşı akut red reaksiyonu, bir çok faktörlerin iç içe etkileşimiyle gelişen Tip 4 gecikmiş hipersensitivite olayı olarak tarif edilir.

Tip 4 immün reaksiyonda, grefte karşı oluşan antikor hedefgreft antijene tutunur ve oluşan kompleks ile dolaşımdaki kompleman klasik yoldan aktive olur, milisaniyeler süresinde oluşan kompleman kaskadları sonucu hücre duvarının hasarı ve hücre ölümünden sorumlu membran atak protein meydana gelir.

Sir Frank MacFarlane Burnet ve Sir Peter Medawar, vücudun kendinden olan ve olmayanı ayırd etmesini, fetus timusunda lenfositlerin fark yaratan antijenler hakkında pozitif ve negatif seleksiyon ile eğitilmesini, yani santral toleransı açıklayan çalışmaları nedeniyle 1960 da Nobel Tıp Ödülü kazanmışlardır. (2)

Bu çalışmalarda, red reaksiyonların stratejik merkezinde lenfositler olduğundan yıllarca reaksiyonlarının başlangıcının selüler kaynaklı olacağı düşünülmüştür. Uzun yıllar bu görüş selüler teori olarak literatüre geçmiş ve transplantasyon çalışmalarında dikkatler hep lenfositler üzerinde kalmıştır.

Reddi önleyici İmmünsupresyon teknikler genelde lenfositlerin fonksiyonlarını bozma ve lenfosit proliferasyonunu önlemeye yönelik olmuştur. Halbuki immün sistemin en önemli efektör elemanı humoral sistemdir. İmmünsupresif ajanlar humoral sisteme çok da etkili olmamaktadırlar.

Her ne kadar greft erken yaşam süresi uzatılsa da uzun dönem greft ömrü hala aynıdır. Tecrübelerden dersler alındıkça ve bilgi paylaşımları arttıkça humoral mekanizmaların önemi daha ön plana çıkmaya başlamıştır.

Red reaksiyonun etyopatogenezinde, hücrel ve humoral komponentler beraber iç içe olayın gelişmesinde rol oynarlar.

Genelde biyopsilerde ön planda görünen hangi komponent varsa ona göre red reaksiyonun adı değişir.

Hücrel red de hedef parankim hücreleridir, interstisyumda lenfosit infiltrasyonu ön plandadır.

Humoral de ise hedef endoteldir ve antikora bağlı endotel hasarı, vasküler doku hasarı ön plandadır.

İmmünoloji tarihinde, yabancı dokuya red cevabının farkına varıldıktan sonra yapılan ilk deneyler sıçanlarda tümör dokularına karşı humoral immünizasyon elde etme deneyleridir. Tümör dokularına yönelik bir red reaksiyonu oluşturma ve tümör dokusunda immün hasar beklenirken, deneyler başarısız olmuş ancak deneyde oluşan antikorlar incelendiğinde antikorların tümör dokusuna karşı değil, fare allojenik doku antijenlerine karşı oldukları görülmüştür.

Red reaksiyonu tümör dokusuna karşı değil, allojenik dokularda farkı yaratan deney hayvanı MHC antijenlerine karşı gelişmektedir. Tümör dokusu değil tümör taşıyan allogreftler antikorlarla red edilmektedir. (2, 3) Deneyde zarar gören hücrelerinin, sağlam hücrelerden farklı olmasının invitro gösterilmesi, antikor deneyleri için dikkat çekilen bir konu idi.

Tip 4 geç immün reaksiyondan zarar gören hücrelerin mikroskopta fark edilebilmeleri ve görülebilmeleri için ayırıcı bir boyama yöntemi gerekiyordu.

Pappenheimer 1917 de, "Lenfositler üzerinde eksperimental çalışmalar" adlı yazısında ölü ve canlı hücreyi invitro ayırt etmede "Dye exclusion" tekniğini tarif etti. Ortamına vital boya olarak "tripan mavisi" verildiğinde, canlı hücrelerde hücreye giren boya hücre metabolizması tarafından hücre içinde tutulmamakta, atılmakta buna mukabil antikor ve kompleman hücre hasarı nedeniyle ölen hücrelerde ise iç ortamda kalmakta ve hücreler maviye boyanmaktaydılar.

Günümüzde bu amaçla en ucuz ve kolay bulunan "Eosin" dye exclusion testinde vital boya olarak kullanılmaktadır. (1, 3, 4)

1920 de Karl Landsteiner, kan grubu antijenleri ve kan grubu antijenlerine karşı oluşmuş antikorlarla kan grubu tayini çalışmaları için Nobel Tıp Ödülü aldı.

Kan grupları bilinmeden yapılan transfüzyonlarda daha önceden alıcıda hazır bulunan anti A ve anti B antikorlar, eritrositlerdeki farklı kan grubu antijenleriyle reaksiyona girmekte ve hemolize yol açıyordu, işlem ölümle sonuçlanabiliyordu. Kan grupları antikorlarının kullanımı ile alıcı verici uyumu sağlandı, yanlış transfüzyonların önlenmesi mümkün oldu ve kan transfüzyonları yaygın kullanılmaya başlandı (12,13).

1948 Journal Genetics de Snell sıçan deneylerinde, hücrelerde fark yaratan antijenlerin, histokompatibilite antijenlerinin genetik olarak H-2 bölgesinden kontrol edildiğini anlatan çalışmasını yayınladı (7).

Farelerdeki doku antijenine karşı, tavşandan elde edilen sitotoksik antikorlar içeren serum farelerin cinslerinin ayırd edilmesini sağlayabiliyordu(9,10).

Stetson ve Demopoulos, 1958 Annales N.Y. Acad. Sci. deki yazılarında, "donöre karşı oluşmuş antikorlar", pasif olarak alıcı farelere enjekte edildiklerinde, nakledilen sitotoksik antikorlar nedeniyle "donör cilt greftinin" nekroza gittiğini gösterdiler (11).

Donör fare soyuna karşı elde edilen alloantikorlar, donör farenin renal arterinden verildikten sonra böbreğin enfarkte gittiği, sintigrafi ile hippuran uptake testinde böbreğin dolaşımının olmadığı da gösterildi.

Acta Haematologica daki yazısında 1958 deki kan bankası müdürü olarak çalışan Dr. Jean Dausset, multitransfüzyonlu hastalarda kan grubu uyumuna göre verilmesine rağmen transfüzyon immün reaksiyonların problem olduğunu yayınladı ve anti A,B antikorların değil lökositlerdeki antijenlere karşı antikorların bu reaksiyonlara neden olabileceğini düşündü. Lökositler üzerindeki çalışmalarda bulunduğundan, bu antijenlere "Human Leukocyte Antigen (HLA)" adı verildi. Antikorların varlığı "lökoaglutinasyon testi" ile ortaya çıkarılabiliyordu. Artık kan grupları antijenlerine ilave olarak lökosit antijenleri kavramı da ortaya çıkmıştı.

Dausset bu çalışmaları nedeniyle, immün reaksiyonların MHC histokompatibilite gen bölgesi ile kontrol edildiğini bulan Benacerraf ve Snell ile birlikte 1980 Nobel Tıp Ödülünü kazandı (12,13).

Hollanda dan Van Rood (Nature 1958) ve USA Univ. Stanford dan Payne ve Rolfs (J.Clin.Invest 1958), uyumsuz fetus taşıyan gebe kadınların serumlarında fetusa karşı antikorların olduğunu gösterdiler(14,15,16).

Antikorların varlığı lökoaglutinasyon testleri ile gösterilebiliyordu. Ancak malzeme ve laboratuvarlar arası standardizasyonlarda istenmeyen problemler olmaktadır.

1964 de USA da çok az miktarda lenfosit ile yapılan bir yöntem, mikrolenfositotoksitate testi yayımlandı (Terasaki PI, Mc Clelland JD Nature 1964). Alıcı serumu ile donör lenfositlerinin

enkübasyonu ve kompleman ilavesi ile lenfoliz oluşturulan, standartları olan bir sitotoksisite testi idi (17).

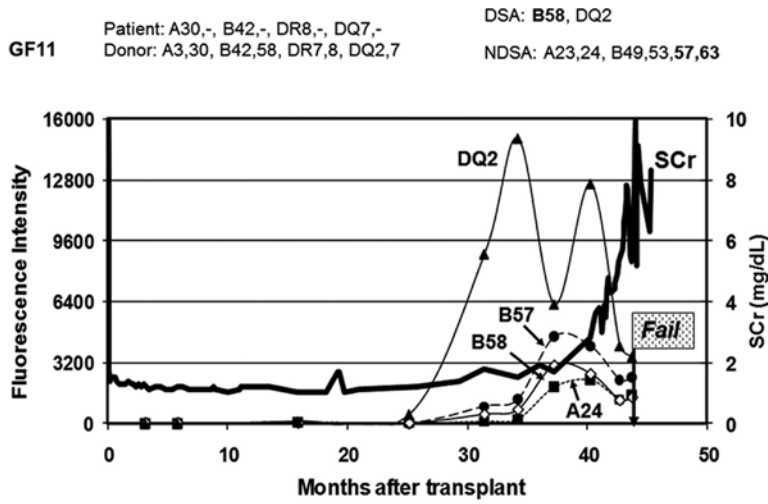
Laboratuvarlar arasında farklı HLA antijenlerinin saptanmasındaki farkların giderilmesi ve standardizasyonu çalışmalarında bu test çok faydalı oldu.

Kopenhag da 1967 de 3. Histokompatibilite Workshop da Dr. Cepellini ve ark. immün reaksiyonların nedeni olan HLA nın tek bir genetik lokusdan kaynaklandığını gösterdiler ve fark yaratan antijenlerin isimlendirmelerin buna göre yapılmasını önerdiler(18).

Kissmeyer-Nielson, transplantasyonlardan önce rutin "lenfosit crossmatch" lerin öneminin bilinmediği dönemlerde, donöre karşı lökoaglutinan antikorlar varlığında reperfüzyonu takiben hemen oluşan reddi "Hiperakut Red" olarak tanımladılar, Lancet 1966 da yayınladılar (20) .

Starzl ve Williams, donöre karşı antikorlarla oluşan hiperakut reddin klinik özellikleri tarif ettiler ve alıcıdaki mevcut yeterli miktardaki antidonör antikorların böbreği hızla tahrip edeceğini delilleriyle gösterdiler(19, 21,22).

Tecrübeler gösterdi ki, hiperakut olaylardan korunulması sayesinde iyi bir erken posttransplant greft fonksiyonu dönemine rağmen, alıcıda uzun dönemde denovo donöre karşı anti HLA antikorların oluşması da, zaman içinde kronik humoral nedenlerle greft fonksiyon yetmezliğine yol açmaktaydı.



DSA oluşumu ile beraber greftin kronik yetmezliğe gidişi (34).

Çalışmalarda antikorların red olayı ile olan ilişkileri ortaya çıktıkça, genel görüş transplant antikorlarının red olaylarından sonra ortaya çıkacağı yönünde idi.

Pretrans ve posttrans DSA larla ilgili çalışmalar dikkati çekti ve konuya olan ilgi arttı.

Erken postTx dönemde red nedeniyle kaybedilen greftlerde yapılan immünohistokimya çalışmalarında, hastaların serumunda DSA ların varlığı saptandı ve nakilden önce "presensitizasyon"un ve "memory" olayının erken greft kaybı ile ilişkisi olduğu gösterildi (22,23,24,25,26,27,28,29,30,31). Greftlerin immünohistokimya ile patolojik incelemelerinde peritubuler kapillerlerde kompleman kaskadı ara ürünü C4d birikimlerinin olduğu gösterildi (Feucht HE: Kidney Int.1993) (27).

Çalışmalarda, peritubuler kapillerlerde C4d (+) boyanan greftlerde greft ömrü kısa çıkmakta, (-) boyananlarda ise uzun olmaktadır. C4d (+) liği, peritubuler kapillerlerde kompleman aktivasyonuna bağlı hasarın olduğunun izini gösteriyordu.

Hastaların serum örneklerinin rutin saklandığı büyük merkezlerden yayınlanan çalışmalarda, transplant antikorları retrospektif olarak değerlendirildiğinde; greft kaybından önce anti HLA antikorlarda bir artma olduğu ortaya çıkarıldı.

Sadece Klas I ler değil, uzun dönemde Klas II antikorların da yapımında önemli artma görülüyordu (29,33,34,36,37,38,39,40) (Parks MS, Terasaki PI ed.: Clinical Transplantation LA, CA. 1987).

Ancak hala; red reaksiyonu antikorların oluşmasında rol oynamaktadır yorumu devam ediyordu.

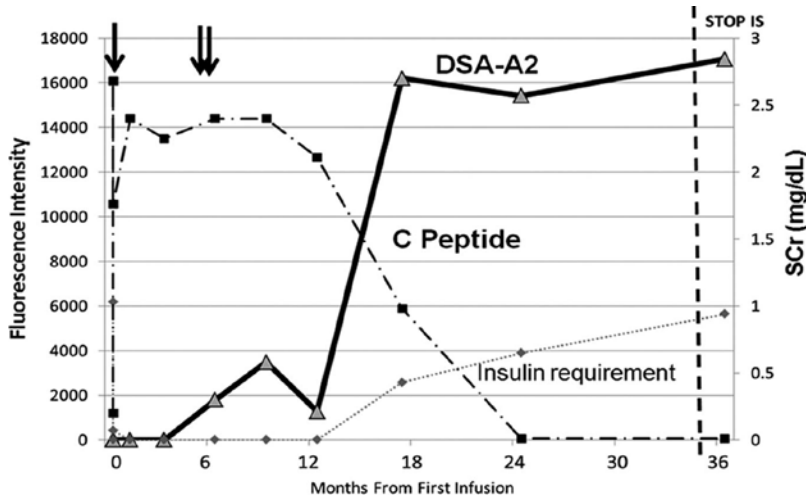
Nature mecmuasında 1987 de Wiley ve arkadaşları HLA Klas I antikorların yapısını tarif eden bir makale yazdılar (24).

Bu çalışma spesifik single HLA rekombinan antijen yapan hücre dizileri elde edilmesine yol açtı.

Spesifik özellikli single antijen kaplı "luminex beads" üretildi ve laboratuvarlarda Luminex yöntemiyle sensitivitesi yüksek, donör spesifik antikor (DSA) identifikasyonları elde etmek kolaylaştı (33).

Retrospektif çok merkezli çalışmalarda greft kaybından önce antikorların arttığının saptanması, red olayının başlangıcında önce DSA yapımının olabileceğini düşündürmeye başladı.

Kronik redde de humoral nedenler ön plandaydı. Sadece böbrek nakli değil karaciğer, kalp , akciğer ve pankreas nakillerinden sonra da benzer anti HLA antikor bulguları ortaya çıkmaktaydı (37,38,39,40,42,43,44,45).



Pankreas naklinden sonra denovo DSA ların yükselmesi ile greft fonksiyonunda bozulma (32)

Bu gözlemlerden yapılan keşif, önce antikorların hasarının oluşması ile immün reaksiyonları başladığı görüşünün kuvvetlenmesine yol açtı.

1970 lerde etkin modern immünsupresör ilaçların ortaya çıkması ve kullanılması nedeniyle; önceleri alıcı-donör arasında farkı yaratan HLA antijenlerinin uyumluluğunun greftin yaşamındaki önemi sorgulanmaktaydı.

UNOS kayıtlarına göre yapılan istatistik çalışmalarda , modern immünsupresif ilaçların kullanımı devrinde, uyumun erken dönemde greft yaşamına istatistik olarak etkisinin az olduğu, ancak uzun dönemde mismatch ler nedeniyle denovo anti HLA antikor oluşturan hastalarla oluşturmayanların greft yaşamlarının farklı olduğu ortaya çıktı.

Bu durum aynı zamanda greft kaybı nedeniyle ikinci nakil gerektiğinde; sensitizasyona bağlı crossmatch pozitiflikleri nedeniyle transplantasyonları çok zorlaştırıyordu.

Yani transplantasyonlarda HLA uyumunun özellikle önemli olduğuna dikkat çekildi (39,40,46).

Posttransplant takip kayıtlarından yapılan istatistik çalışmalarda görüldü ki, her transplantlı hasta beklendiği gibi bütün mismatch uyumsuz antijenlere karşı anti HLA DSA üretmiyordu, Bazı antijenlerin immün sistemi güçlü uyarması istatistik olarak gösterilebiliyordu. Klaas F., Eurotrans kayıtlarındaki retrospektif çalışmalarında antijenlerin güçlerinin sınıflanabileceğini, yani "acceptable mismatch" kavramını ileri sürdü, bu yaklaşımla antijenik benzerlikler olmadan da başarılı renal transplantların yapılabileceğini istatistik olarak gösterdi (47).

İmmün sistemin ve antikor yapımı mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve artan tecrübeyle, sensitizasyonların önlenmesinin mümkün olabileceği, sensitize hastaların ise plazmaferez ile desensitize edilebilmeleri; bu nedenle yapılamayan transplantasyonların aslında mümkün olabileceği düşünülüyor.

İntravenöz immünglobulin (IVIG) yüksek doz da uygulamalarının immün sistemi modere edebileceği, test ortamına eklendiğinde crossmatch testlerini geçici olarak negatifleştireceği gösterildi.

Plazmaferez (PP) , immunadsorbsiyon (IA) yöntemleriyle kandan antikorların alınarak geçici olarak alıcı hastanın crossmatch testinin negatife dönebileceği, yani desensitize edilebileceği, IVIG ile PP kombinasyonları ile desensitizasyonun daha da başarılı olduğu ortaya çıkarıldı (50).

Geçici olarak desensitize edilen hastaların transplantasyonlarının, her ne kadar sensitize olmayan hastalar kadar başarılı olmasa da, humoral sistemlerinin modere edilerek transplantasyonun mümkün olduğu gösterildi (49).

Memory ile antikor üreten plazma hücreleri metabolizma inhibitörü Bortezomib ve Kompleman sistem kaskadı inhibitörü Ecluzumab uygulamaları ile humoral cevabın ve kompleman hasarının kontrolünün mümkün olabileceği, desensitizasyon çalışmalarında ve humoral redlerde faydalı olacağı , greftin ömrünün uzatılabileceğine dikkat çekildi (48).

Günümüzde, lenfosit fonksiyon bozucu ilaçların başarılı uygulamaları ile selüler red konusu neredeyse çözülmüş gibidir.

Hedefte humoral sorunlar nedeniyle erken greft kaybının önlenmesi meselesi vardır. T lenfositlere özgü immünsupresyon miktarını arttırmak stratejisi, humoral sistemi baskılamanın zorluğu yüzünden beraberinde enfeksiyon sorununu da gündeme getirmektedir.

Transplantasyonda artık alıcı adaylarında presensitizasyonun olup olmadığı ile ilgili humoral çalışmalar günümüzde başarılı naklin olmazsa olmazı durumundadır.

Humoral sistem hafıza fonksiyonunun kontrolü, postTx derin immünsupresyonun istenmeyen enfeksiyon ve malignite gibi komplikasyonlarına yol açmadan transplantasyon için stratejik önemdedir.

Ek Bilgi için:

1- Pappenheimer AM. Experimental studies upon lymphocytes. I. The reactions of lymphocytes under various experimental conditions. J Exp Med 1917; 25: 633.

2. Schrek R. A biological method for sterilizing contaminated transplantable tumors. *Am J Pathol* 1936; 12: 531.
3. Woglom WH. Immunity to transplantable tumours. *Cancer Rev* 1929; 4: 130.
4. Lambert RA.: A note on the specificity of cytotoxins. *J Exp Med* 1914; 19:277.
5. Rous PJ, Murphy JB. : On immunity to transplantable chicken tumors. *J Exp Med* 1914; 20: 419.
6. Gorer PA, Schutze H. : Genetical studies on immunity in mice. II. Correlation between antibody formation and resistance. *J Hyg (Lond)* 1938; 38: 647.
7. Snell GD. : Methods for the study of histocompatibility genes. *J Genet Terasaki PI, McClelland J. : Antibody response to homografts. VIII. Relation of mouse hemagglutinins and cytotoxins. J Exp Med* 1963; 117:675.
8. Amos DB, Gorer PA, Mikulska BM, et al. : An antibody response to skin homografts in mice. *Br J Exp Pathol* 1954; 35: 203.
9. Terasaki PI. : Antibody response to homografts. II. Preliminary studies of the time of appearance of lymphoagglutinins upon homografting . *Am. Surg.* 1959 25:896
10. Terasaki PI, McClelland J, Cannon JA, et al. : Antibody response to homografts. VII. The role of complement in cytotoxicity of serum from homografted rabbits. *J Immunol* 1961; 87: 39.
11. Stetson CA Jr, Demopoulos R. : Reactions of skin homografts *Annales N.Y. Acad. Sci.* 1958
12. Dausset J. : Iso-leuco-anticorps. *Acta Haematol* 1958; 20: 156.
13. P.J. Morris, A.P. Monaco : J.Dausset (1916-2009) A scientist and a man for all seasons. *Transplantation* 88(11) 1240-1241 dec. 15 2009.
14. Van Rood JJ, Eernisse JG, van Leeuwen A. : Leucocyte antibodies in sera of pregnant women. *Nature* 1958; 181: 1735.
15. Payne R, Rolfs MR. : Fetomaternal leucocyte incompatibility. *J Clin Invest* 1958; 37: 1756.
16. Brent L, Brown JB, Medawar PB. :Skin transplantation immunity in relation to hypersensitivity reactions of the delayed type. *Bull Soc Int Chir* 1959; 18: 116.
17. Terasaki PI, McClelland JD. : Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 1964; 204: 998.
18. Ceppellini R, Curtoni ES, Mattiuz PL, et al. : Genetics of leukocyte antigens: A family study of segregation and linkage. In:
Curtoni ES, Mattiuz PL, Tosi RM, eds. *Histocompatibility*. Copenhagen, Munksgaard 1967,pp 149.
19. Terasaki PI, Marchioro TL, Starzl TE. : Sero-typing of human lymphocyte antigens: Preliminary trials on long-term kidney homograft survivors. *First Histocompatibility Workshop*, 1964; 83.
20. Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP, et al. : Hyperacute rejection of kidney allografts associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet* 1966; 2: 662.
21. Patel R, Terasaki PI. : Significance of the positive crossmatch
Williams GM, Hume DM, Hudson RP Jr, et al. "Hyperacute" renal homograft rejection in man. *N Engl J Med* 1968; 279: 611.
22. Morris PJ, Mickey MR, Singal DP, et al. : Serotyping for homotransplantations XXII, specificity of cytotoxic antibodies developing after renal transplantation. *Br Med J* 1969; 1: 758.
23. Jeannet M, Pinn VW, Flax MH, et al. : Humoral antibodies in renal allotransplantation in man. *N.Eng. J. Med.* 1970 282:111.
24. B Samraoui, WS Bennett, JL Strominger, DC Wiley. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A 2 . *Nature* 329 8 Oct. 1987.

24. Cook DJ, Terasaki PI, Iwaki Y, et al. :The flow cytometry crossmatch in kidney transplantation. *Clin Transpl* 1987: 409.
25. Ogura K, Koyama H, Takemoto S, et al. : Flow cytometry crossmatching for kidney transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25 (1 Part 1): 245.
26. Mizutani K. : HLA mismatches and PRA in kidney retransplants. In: Cecka M, Terasaki PI, ed. *Clinical transplantation*. Los Angeles, CA, Terasaki Foundation Laboratory 2007.
27. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, et al. : Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int* 1993; 43: 1333.
28. Zou Y, Heinemann FM, Grosse-Wilde H, et al. : Detection of anti-MICA antibodies in patients awaiting kidney transplantation, during the posttransplant course, and in eluates from rejected kidney allografts by Luminex flow cytometry. *Hum Immunol* 2006; 67: 230.
29. Park MS, Terasaki PI, Lau M, et al. : Sensitization after transplantation. In: Terasaki PI, ed. *Clinical transplantation*. Los Angeles, CA, Terasaki Foundation Laboratory 1987, pp 393.
30. El-Awar N, Terasaki P, Lazda V, et al. : Almost all patients who are waiting for a regraft of a kidney transplant have anti-HLA antibodies. *Transplant Proc* 2002; 34: 2531.
31. McKenna RM, Takemoto SK, Terasaki PI. : Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 319.
32. Terasaki PI. : Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 2003;3: 665.
33. Pei R, Lee JH, Shih NJ, et al. : Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antigen antibody specificities. *Transplantation* 2003; 75: 43.
34. Ozawa M, Rebellato LM, Terasaki PI, et al. : Longitudinal testing of 266 renal allograft patients for HLA and MICA antibodies: Greenville experience. In: Terasaki PI, ed. *Clinical transplantation*. Los Angeles, CA, Terasaki Foundation Laboratory 2006, pp 265.
35. Mizutani K, Shibata L, Ozawa M, et al. : Detection of HLA and MICA antibodies before kidney graft failure. In: Terasaki PI, ed. *Clinical transplantation*. Los Angeles, CA, Terasaki Foundation Laboratory 2006, pp 255.
36. Rebellato LM, Ozawa M, Verbanac KM, et al. : Clinical and anti-HLA antibody profile of nine renal transplant recipients with failed grafts: Donor-specific and non-donor-specific antibody development. In: Terasaki PI, ed. *Clinical transplantation*. Los Angeles, CA, Terasaki Foundation Laboratory 2006, pp 241.
37. Kinukawa T, Kato M, Terasaki PI, et al. Retrospective antibody analysis of thirty patients with kidney graft failure. In: Terasaki PI, ed. *Clinical transplantation*. Los Angeles, CA, Terasaki Foundation Laboratory 2006, pp 291.
38. van den Berg-Loonen EM, Terasaki P, Kohanof S, et al. : Longitudinal testing of seventy-six renal allograft patients for HLA antibodies: Maastricht experience. In: Terasaki PI, ed. *Clinical transplantation*. Los Angeles, CA, Terasaki Foundation Laboratory 2006, pp 305.
39. Terasaki PI, Cai J. : Human leukocyte antigen antibodies and chronic rejection: From association to causation. *Transplantation* 2008; 86: 377.
40. Terasaki PI, Ozawa M. : Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: Results of a 2-year prospective trial. *Transplantation* 2005; 80: 1194.
41. Terasaki PI, Ozawa M, Castro R. : Four-year follow-up of a prospective trial of HLA and MICA antibodies on kidney graft survival. *Am J Transplant* 2007; 7: 408.

42. Morales-Buenrostro LE, Castro R, Terasaki PI. : A single human leukocyte antigen-antibody test after heart or lung transplantation is predictive of survival. Transplantation 2008; 85: 478.
43. O'Leary JG, Kaneku H, Susskind BM, et al. : High mean fluorescence intensity donor-specific anti-HLA antibodies associated with chronic rejection postliver transplant. Am J Transplant 2011; 11: 1868.
44. Smith JD, Banner NR, Hamour IM, et al. : De novo donor HLA-specific antibodies after heart transplantation are an independent predictor of poor patient survival. Am J Transplant 2011; 11: 312.
45. Piemonti L, Everly MJ, Maffi P, et al. : Both alloantibodies and autoantibodies are a significant barrier to preservation of islet cell function after transplantation. Transpl Int 2011; 24(suppl 2): 47.
46. Mickey MR, Kreisler M, Albert ED, et al. : Analysis of HL-A incompatibility in human renal transplants. Tissue Antigens 1971; 1: 57.
47. F.H.C.Klaas, A.Rahmel, I.I.N. Doxiadis.: Enhanced kidney allocation to highly sensitized patients by the acceptable mismatch program Transplantation Vol 88 447-452 27 Aug 2009
48. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. : Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. Transplantation 2008; 86: 1754.
49. Everly MJ, Rebellato LM, Ozawa M, et al. : Beyond histology: Lowering human leukocyte antigen antibody to improve renal allograft survival in acute rejection. Transplantation 2010; 89: 962.
50. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. : Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. Am J Transplant 2009; 9: 1099.

TRANSPLANTASYONDA OKSİDATİF STRES VE İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI:

DR. M. İZZET TİTİZ

İskemik hasar, türlü nedenlerle doku ve organa giden kan akımının durması sonucu doku ve organların canlı kalabilmek için ihtiyaç duyduğu devamlı oksijen ve beslenme kaynağının kesilmesi, metabolik artıkların temizlenememesi ve normal fizyolojik fonksiyonların bundan olumsuz olarak etkilenmesi olarak tarif edilebilir.

Reperfüzyon hasarı ise, iskemik kalmış organa oksijenli normal kanın geri dönmesi ile hızla iyileşme beklenirken, iskemik dönemde endotel fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak oluşan, normalde endotel tarafından kolayca temizlenen serbest oksijen radikallerinin, hücre hasarı ve ölümüne yol açması, gerekli oksijenin geri dönmesiyle beraber iyileşme olması beklenirken dokudaki hasarın daha da artması olarak adlandırılmaktadır.

Bu şekilde, iskemik hasar oksijen yokluğu (hipoksi) sonucu meydana gelirken, reperfüzyon hasarı tekrar kan dolaşımı ve oksijenin geri dönmesi ile oluşmaktadır.

İskemi ve reperfüzyon, birlikte olarak oluştukları yerde major organ ve doku disfonksiyonu ve hayatı tehdit eden patolojilere sebebiyet vermektedir.

Renal transplantasyonda, donör nefrektomi veya abdominal multiorgan alımı cerrahisi ile birlikte başlayan ve greftin soğukta saklama solüsyonları ile perfüzyonu ve soğukta saklama işlemi boyunca devam eden iskemik hasar, transplantasyonu takiben reperfüzyonla birlikte

yeniden oksijenizasyon ve ısınma gerçekleştiğinde iskemiden çok farklı bir mekanizma ile yeni bir boyutta devam etmektedir.

Burada etkili olan mekanizmalar, organa taze kan geldiğinde re-oksijenizasyonla birlikte serbest oksijen radikallerinin oluşması, iskemik endotelin regülatör fonksiyonunu kaybetmesine bağlı yetersizlik, kompleman sistemi ürünleri ile enflamatuvar sitokinlerin salınması ve buna bağlı diğer reaksiyonların devreye girmesidir. İskemik ortamda kalan hasarlı endotel dokusunun disfonksiyonu nedeniyle normal intravasküler regülasyon mekanizmaları çalışmamaktadır.

Bunların hepsinin birden zincirleme oluşturduğu doku zedelenmesine reperfüzyon hasarı denilmektedir.

I/R olayı en çok, iskemik kondüsyonların olduğu klinik durumlarda

- By pass cerrahisi,
- Trombektomi, embolektomi sonrası,
- Kadavra donörden organ transplantasyonunda görülmektedir.

Renal I/R hasarı, ATN, reaktif oksijen radikalleri (ROS) ve enflamasyon ilişkisi

Renal I/R hasarı oluşumunun hücre içi ve moleküler fizyopatolojik mekanizmaları oldukça karışıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır.

Renal iskemik hasarda, primer etken böbrek kan akımının belirgin olarak azalmasıdır ve bu durum akut renal yetmezlikte (ARY) olduğu gibi sistemik kan basıncının düşmesi veya renal arter trombozu embolisi gibi böbreğin büyük damar hastalığı sonucu da ortaya çıkabilir. Bir veya her iki böbreğin iskemisi aort cerrahisi, böbrek nakli veya kardiovasküler cerrahide genel anestezi altında iken oldukça sık rastlanılan bir problem olarak görülmektedir. Supra ve jukstarenal abdominal aort anevrizmasında veya böbrek transplantasyonunda uygulanan aortun ve/veya renal arterlerin klemplenmesi gibi cerrahi işlemler ciddi renal iskemi yapma potansiyeline sahiptir ve reperfüzyon sonrası akut renal yetmezlik (ARY) gelişimi gibi komplikasyonlar olarak kendini gösterebilir.

Yüksek riskli hastalarda I/R hasarı sonucu postop böbrek disfonksiyonu ihtimali %50 lere kadar varmaktadır. Bu yüzden oluşmuş renal iskemi, I/R a bağlı hasar ARY nin ana sebebidir. Hücre fonksiyonu olarak, böbreğin proksimal tübüler (PT) hücreleri morfoloji ve fonksiyon olarak oldukça özelleşmiş hücrelerdir; selektif transport mekanizmalarıyla hücre tabakaları arasında iyon, su ve makromolekül geçişini sağlarlar. Bu geçiş mekanizmaları hücre içi aerobik ortamda oluşan enerji ile çalıştırılır. Renal iskemi varlığında bu mekanizma, hücre içi enerji mekanizmalarının hasar görmesi, adenozin trifosfat (ATP) yapımında akut azalma sebebiyle büyük oranda bozulur. PT hücrelerinin bazolateral yüzeyindeki Na^+ K^+ ATPaz pompaları çalışmaz hale gelince Na^+ iyonu hücre içinde birikir ve bunu suyun hücre içine doğal göçü neticesinde hücrenin şişmesi, hücre içi hasar ve sonuçta organda yaygın hücre ölümü gelişir. Tx sonrası I/R sonucu greft endotel hücrelerinde benzer şekilde damarıçinden interstisyuma sıvı kaybı, dolaşan kan viskozitesinin daha artması söz konusu olur. Bu değişiklikler organ mikrosirkülasyonunun düzelmesini daha da geciktirir ve hatta kapiller tıkanıklık, tromboz ve geri kan akımının olmaması durumuna kadar ilerleyebilir.

Kadavra donörden alınan greft, Tx ile vasküler anastomozları takiben reperfüzyonu tekrar sağlanmış olsa bile iskemik hasarına ek olarak bir de reperfüzyon hasarına maruz kalmaktadır. I/R bir oksidatif stress ortamının yarattığı, lökositler ve kompleman sistemi ile tetiklenen bir patolojidir. Transplante edilen böbrekte reperfüzyonla gelen taze kandaki süperoksid anyonlarının (O_2^-) çok miktarda ortaya çıkmasıyla oksidatif stres oluşmaktadır. Normalde sağlıklı endotel oluşan stresi regüle edebilirken iskemik endotel yetersiz kalmaktadır.

İskemi/reperfüzyon hasarı gelişiminde rolü olan diğer hücrel mekanizmalar; kalsiyum homeostazında bozulma, fosfolipaz ve proteaz aktivasyonu, hücre içi pH değişimi ve endotel disfonksiyonu, greft dokusuna enflamatuvar hücre enfiltrasyonu gibi olaylardır. Bu karışık mekanizmalar iç içe geçmiş, zincirleme birbirleriyle ilişkili olarak gerçekleşir.

I/R hücre hasarının; endotel hasarı, ATN ve iyileşme sürecinde greftin antijenik özelliklerin artması ile erken allograft rejeksiyonu gibi allograftın uzun dönem sürvisini olumsuz etkileyecek sonuçları olmaktadır.

I/R sonucu hasara uğrayan greft organdan dolaşıma salınan enflamatuvar mediatörler ve biyokimyasal değişiklikler neticesinde, ciddi bir sistemik bir enflamatuvar etki olarak hastada uzak organ problemlerine de yol açabilirler.

Aslında fizyolojik olarak ROS organlarda, endotel fonksiyonlarında faydalı role sahiptir. Ancak transplantasyonda greftin reperfüzyonu, I/R sırasında “aşırı ROS” oluşmakta, iskemik hasarlı endotel ise görevini yapamamaktadır. I/R hasarı ortamında O_2^- ve hidroksil radikal (OH) gibi reaktif oksijen ürünlerinde artma, oksidatif stress, doğal antioksidasyon savunma mekanizmasındaki yetersizlik deneysel olarak gösterilebilmektedir. 1990 lı yılların başlarında hem in vivo, hem in vitro çalışmalarda, ROS fizyolojisi, ROS temizleyicileri ve antioksidanların renal I/R hasarındaki etkileri deneysel olarak araştırılmıştır. Hasarlı endotele yapışan lökositlerin salgıladığı ROS ve bir dizi sitokinler, kompleman ürünleri enflamasyon yollarını şiddetle tetiklenmekte, enflamasyonla ilgili genlerin aktivasyonuna ve enflamatuvar sitokin ürünlerin ortamda aşırı artmasına yol açmaktadır. İskemik kalmış disfonksiyone endotelial hücrelerin yüzeyleri antiadhesiv özelliklerini kaybederek adesiv ve trombojenik hale gelmekte, travmanın şiddeti artmaktadır.

Şiddetli I/R sırasında ortaya çıkan çeşitli hücrel ve moleküler reaktif enflamatuvar mekanizmalar, akut sistemik enflamatuvar cevaba benzer bir etki de oluşturmaktadır. Akut enflamatuvar yanıt derecesine göre, I/R geçici bir organ disfonksiyonuna ya da ciddi organ hasarına sebebiyet vermektedir.

Olay sonrası dönemde, savunma-iyileşme mekanizmalarının başarılı olması durumunda “iyileşme” ile tamir süreci başlamakta, I/R hasarı düzeltilmekte ve organ fonksiyonu geri kazanılmaya çalışılmaktadır.

Yine de hasar sonrası greft organda posttransplant dönemde tam da geçmeyen proteinüri glomeruloskleroz, arteriyoler obliterasyonlar ve interstisyel fibroz gibi progresif morfolojik değişiklikler görülebilir, uzun dönemde greftte kronik hasar ve allograft yetmezliği ile sonlanabilir.

Deneysel I/R etyopatogenez çalışmaları sayesinde farmakolojik ajanlarla greftte reperfüzyon hasarın önüne geçilmesine çalışılmaktadır. Çalışmalardan elde edilen sonuçlar organ saklama solüsyonlarının gelişmesinde önemli rol oynamıştır.:

- ROS oluşumunu engellemek için deferoksamin,
- ROS gelişiminden sorumlu enzimlerin etkilerini bloke etmek için allopurinol gibi xanthin oksidaz inhibitörleri,
- Süperoksit dismutaz (SOD) gibi ROS u parçalayan antioksidan enzimler
- ROS temizleyici molekül olarak mannitol, ürik asit denenmişlerdir.

Reperfüzyon hasarı anlık bir olay değildir, iskeminin şiddetine göre uzayabilmekte başladıktan birkaç saat sonra bile hala dokuda ileri ROS hasarın devam edebilmektedir.

İskemik preconditioning (koşullandırma, IPC) ve renal I/R hasarı

I/R hasarının, greft dışında sistemik etkilerinin de fark edilmesi, enflamasyonun kontrolü preconditioning ile endotelde koruyucu direnç, tolerans sağlama konusunu akla getirmiştir. Organda kısa süreli, ciddi hasar yapmayacak ancak endotelde sitoprotektif sitokinlerin oluşmasını sağlayacak kadar iskemik periyotlar oluşturmak ve ardından reperfüzyonlar sağlanarak dokunun iskemik koşullara egzersizlerle alıştırılması ile elde edilen reperfüzyon hasarına dirençli duruma “iskemik preconditioning” (IPC) denir.

Endotelde IPC iki evrede koruma sağlar; ilki hızlı oluşur (akut IPC) ve diğeri birkaç saat sonra gerçekleşir (gecikmiş preconditioning).

Erken dönemde serbest oksijen radikal temizleyicilerin, geç dönemde ise daha ziyade hücre koruyucu sitokinlerin (Hemoksijenaz gibi) uyarılması ve yapımının artması ile conditioning oluşur, böylece sonradan olacak ciddi I/R hasarı azaltılmış, doku ya da organ korunmuş olur.

Klinik pratikte mevcut, kontrolü elimizde olan en başarılı I/R korunması, iskemik süreyi kısa tutmak, bir an evvel organ naklini gerçekleştirmek böylece I/R olayını minimize etmektir. Greft organların iskemik kalma sürelerini olabildiğince kısa tutulması önemlidir.

Aslında organ transplantasyonu çalışmalarında “İskemi”, beyin ölümüne yol açan ciddi olaylar ve donör tanısının konulması ile başlayan süreç olup kaçınılmaz bir durumdur. Beyin ölümünü takiben donörde oluşan; kontrol edilemeyen hemodinamik değişiklikler nedeniyle dokulardaki iskemik oluşum, organ alımı sırasında insitu soğutma ve mecburen oluşan cerrahi travma, organ paylaşımı için soğukta saklama ile gittikçe artar.

Transplantasyon sonrası greftte I/R hasarı, aşırı oksidatif stres ve oluşan enflamatuar sitokinlerin yarattığı ortamın şiddeti ile artan organ hasarı, organ disfonksiyonu olarak kendini birkaç saat içinde kendini gösterir. I/R hasarı; organda hücrel apoptoz ve değişen derecede nekrozla birlikte başlar şartlar olumlu yönde gelişirse, tamir ve rejenerasyon reaksiyonu sonucu iyileşme olur.

Transplantasyonun başarısını, greftte hücre ölümüyle gerçekleşen olaylar zincirinin şiddeti ve rejenerasyonun- iyileşmenin başarı düzeyi arasındaki denge belirler.

I/R hasarı, transplante edilen böbreğin sadece erken dönemdeki fonksiyonunu etkilemekle kalmaz, ileri dönemdeki disfonksiyon sorunun da kaynağını oluşturur. Bu yüzden, I-R hasarının en az seviyeye indirilmesi için daha organ alımı safhasından başlayarak transplantasyonu hızlandıran tüm önlemler alınmalıdır.

Ek Bilgi İçin:

- 1- Chatterjee PK. Novel pharmacological approaches to the treatment of renal ischemia-reperfusion injury: a comprehensive review. *Naunyn schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2007;376:1-43.
- 2- Aydin Z, Van Zonneveld AJ, De Fijter JW, Rabelink TJ. New horizons in prevention and treatment of ischaemic injury to kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:342-6.
- 3- Dong X, Swaminathan S, Bachman LA, Croatt AJ, Nath KA, Griffin MD. Resident dendritic cells are the predominant TNF-secreting cell in early renal ischemia-reperfusion injury. *Kidney International* 2007;71:619-28.
- 4- Titiz I, Krand O, Unal E, Yavuz N, Kusaslan R, Dogan M, Uzun H, Kiziler AR, Aydemir B, Genc H, Aydin S, Simsek G. Oxidative stress in PH-induced rats with particular emphasis on NO and trace metals. *World J Gastroenterol* 2005;11:3570-3.
- 5- Titiz M.İ. Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım 2010. NooN matbaacılık.
- 6- Land W. Postischemic reperfusion injury and cytokines. *Transp Proc* 1998;30:4237-8.
- 7- Daemen MARC, De Vries B, Burman WA. Apoptosis and inflammation in renal reperfusion injury. *Transplantation* 2002;73:1693-700.
- 8- Peeters P, vanholder R. Therapeutic interventions favorably influencing delayed and slow graft function in kidney transplantation: Mission impossible? *Transplantation* 2008;85:S31-7.
- 9- Yilmaz S, McLaughlin K, Paavonen T, Taskinen E, Monroy M, Aavik E, Vamvakopoulos J, Hayry P. Clinical predictors of renal allograft histopathology: a comparative study of single-lesion histology versus a composite, quantitative scoring system. *Transplantation* 2007;83:671-6.
- 10- Kosieradzki M, Rowinski W. Ischemia/Reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention. *Transp Proc* 2008;40:3279-88.
- 11- Boros P, Bromberg JS. New cellular and molecular immune pathways in ischemia-reperfusion injury; Minireview. *Am J Transplantation* 2006;6:652-8.
- 12- Maathuis MH, Leuvenink HG, Ploeg RJ: Perspectives in organ preservation. *Transplantation* 2007;83:1289–1298

KSENOTRANSPANTASYON:

DR. M.İZZET TİTİZ

Son 40 yıldır klinik transplantasyondaki gelişmeler allogreftler kullanımının, kronik organ yetmezlikli hastaların rutin tedavi yöntemi olarak yerleşmesini sağlamıştır. Yöntem başarılıdır ancak bağışlanan organ sayısının gerekenin çok altında olması, sayıca yetersizliği problemi vardır. Günümüzdeki organ bağışları sayıları ile, organ bekleyen hastaların talebini karşılamak mümkün değildir.

Bu durum alternatif kaynak arayışlarını gündeme getirmektedir. Beyin ölümüyle ilgili kuralların ve organ bağışı kriterlerinin daha pratikleştirilmesi, genişletilmiş kriterli kılavuzlarla elde edilen kadavralardan ve kalbi atmayan kadavralardan organ alma ile kadavra havuzunun büyütülmesi mümkün gözükse de organ temini beklenenin çok gerisindedir ve bağışı artırma çalışmaları etik tartışmalara da yol açmaktadır.

Mekanik ve biyomühendislikle oluşturulmuş yapay organların kullanımı bir başka yoldur, fakat teknolojisinin çok zor ve karmaşık olması, nakil edilebilir boyutta ve miktarda organ elde edemedeki sorunlar, mali boyutlar bu konuda hala için çok başında olduğumuzu düşündürmektedir.

Ksenogreft organların kullanımı çok uzun zamandır alternatif kaynak olarak düşünülen diğer bir seçenektir. Bu yöntemin başarılı olması halinde sadece organ yetmezliği - transplantasyon değil, diğer birçok hastalığın da tedavisi de mümkün olacaktır.

İmmün sistemin evölüsyonu gereği türler arası antijenik farkların aşılmasına izin vermemesi ksenotransplantasyonda en ciddi problemdir.

Bu durumu değiştirmek için kseno donör organ taşıyan hayvanlarda ileri biyoteknolojik-genetik yöntemler ile farklı antijenik yapının değişikliğe uğratılabilmesi, grefte spesifik immünosupresif tedaviye olanak sağlayabileceğinden, özellikle dikkati çekmektedir. Eğer başarı sağlanırsa türler arası immün bariyeri aşmak için gerekli ağır sistemik immünosupresyon hazırlık tedavisinin potansiyel tehlikeleri de ortadan kalkmış olacaktır.

Ksenotransplantasyonun Avantajları:

- Donör temininde ve çoğaltılmasında kolaylık
- Transplantasyon tedavisinin daha çok yaygınlaşması
- Acil ameliyatlara yerine hazırlıklı daha planlı müdahaleler yapılabilmesi
- HIV ve Hepatit B, Hep C li hastalara bile (tür farkı nedeniyle direnç olacağından) nakil yapabilme

Dezavantajları:

- Etik problemler (hayvan hakları, farklı türden nakil vs.)
- Donörden insana kseno kaynaklı patojenlerin bulaşması (zoonoz)
- Fizyolojik uyumsuzluklar (grefin alıcı ihtiyacından daha farklı ve yetersiz fonksiyonlara sahip olması ve yaşlanmaya eğilimi)
- İmmünojenik diğer uyumsuzluklar (ne kadar discordan ise, yani insana uzak ise o kadar ciddi humoral vasküler ve selüler redler) olarak özetlenebilir.

Organ Kaynağı Olarak Hayvanlar;

İnsanlara organ kaynağı olabilecek hayvanlar içinde concordan, yani insana yakın primatlar organ donörü olarak en uygun gruptur. Organ boyutları, fizyolojik fonksiyonlar yönünden insan organları ile ortak özellikleri vardır. Ancak allogreftlere (insandan insana nakledilen organlar) benzer mekanizmada reaksiyona neden olurlar. Teminlerindeki güçlük ve etik sorunlar nedeniyle şempanze ve babunların yaygın kullanımını sınırlıdır. Hiperakut red ve hastalık bulaştırma riski nedeniyle domuzların da kullanımı halen deneysel düzeydedir ve tartışmalıdır.

Primatlar;

Ksenotransplantasyon ilk olarak insan olmayan primatların donör olarak kullanılmasıyla başlamıştır. İlk deneme 1910 yılında Almanya da Dr. Unger tarafından şempanzeden insana böbrek nakli ile yapılmıştır. Donor böbrekte vasküler tromboz görülmüş ve alıcı greft fonksiyon yetmezliği nedeniyle ölmüştür. 50 yıl sonra 1964 de Reemtsma ve ark. seri halinde şempanzeden insana böbrek nakli yapmışlar ve bir alıcıda 9 aylık greft sürvi başarısı göstermişlerdir. Daha sonra Starzl ve ark. babunlardan insana böbrek nakli denemesinde bulunmuşlardır. Fakat genel sonuçlar hiç de yüz güldürücü olmamıştır.

1980 yılında seçici özellikli lenfosit fonksiyon bozucu immünsupresif siklosporin A'nın geliştirilmesi ve kullanıma girmesiyle, transplantasyonda bir vizyon değişikliği başlamıştır. 1984 de Bailey ve ark. babundan insana siklosporin A kullanarak kalp nakli denemişler ve immün nedenlerle, akut humoral red sonucu greft hızla kaybedilmiştir. Bu denemeden sonra siklosporinin tek başına yeterli olmadığı ve türler arası farkı yaratan antijenlere karşı insanda doğal olarak bulunan antikörlerle, humoral nedenlerle mücadele etmenin gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Hamsterlar;

1980 ve sonraki yıllarda laboratuvarlarda küçük hayvan deneyleri de başlamıştır. Hamsterlerden farelere yapılan karaciğer ve kalp nakillerinde; pretrans anti humoral red tedavi ve T hücre süpresyonunun birlikte kullanılmasının etkili yöntem olduğu ileri sürülmüştür.

Hamsterlerden farelere yapılan karaciğer nakillerinin, FK506(Tac) ve antiproliferatif siklofosfamid kullanımıyla başarılı olan çalışmalar yapılmış, tedavi protokolüne steroid ve endotel fonksiyonları için prostaglandin E de eklenmiştir. Greft sürvisi oldukça uzatılmış, ancak alıcıda aşırı immünsüpresyon nedeniyle enfeksiyonlar ve nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkmıştır. Ayrıca bu hayvanların çoğalma hızı ve sayısı az olduğu için ve donör organların boyutları nedeniyle uygun greftin temininde de bir problem oluşabilmektedir.

Domuzlar;

Domuzların hem çok çabuk üreme özelliklerinin olması hem de anatomik ve fizyolojik olarak insan organlarına büyük benzerlikler göstermeleri deneysel alanda kullanılmasına imkan ve izin vermiştir.

Büyük problem, türlerarası oluşmuş doğal antikörler nedeni ile nakledilen organlarda hiperakut rejeksiyonun gelişmesi ve dakikalar içinde nekrozla kaybedilmeleri olmuştur. Hayvanlarda endotelde bulunan α -gal adlı karbonhidrat protein, türler arası en ciddi immün bariyer olup, kan grubu antijenleri sınıfından bir antijendir ve insanlarda bulunmamaktadır. Bu nedenle bağışıklık sistemi tarafından hızla tanınıp greftin endotelinin bozulmasına ve trombozla kaybedilmesine neden olmaktadır.

Bu bulguların ışığında bağışıklık yanıtından greftin uzun süreli korunması için ksenogreft hücrelerinde türlerarası antijenik yapının genetik biyomühendislik ile kaldırılması (knockout) sağlanmıştır. Böylece transjenik hayvanların üretimi başlamış ve çalışmalarda fareler ve hatta domuzlardan alınan greftlerin nakli uygulamalarında başarı gösterilmiştir.

Domuzlardan insanlara ksenogreft naklinde α -gal bağıklık bariyerinin aşılmasında az da olsa ilerleme kaydedilmesine rağmen daha çok problemler vardır ayrıca ksenotransplantasyonla beraber seyreden derin immüsupresyon ve enfeksiyon riski ilişkisinin dikkate alınması gerekmektedir.

Zoonoz:

Doğal eko denge ortamında, hayvanlarda enfeksiyon yapan ajanların hepsi insanlarda enfeksiyon yapmayabilir. Ancak başka cinslerdeki çeşitli enfeksiyonların transplantasyon sonrası alıcıya geçme riski her zaman vardır. Bunun ötesinde zoolojik bazı hastalıkların sadece alıcıya değil tüm insan popülasyonuna geçme tehlikesi de vardır.

Şu anda bu tür nakiller sonrası alıcıya geçebilecek hemen tüm enfeksiyonlar bilinmekte ve tedavi edilebilmektedir. Fakat latent bir enfeksiyonun ileride nasıl bir problem oluşturabileceği henüz kesinlik kazanmamıştır. Ayrıca bu alıcılarda ağır immunosüpressif tedavi sonunda nasıl bir enfeksiyon tablosu oluşabileceği de düşündürücüdür.

HIV epidemisinin, zoonozla başladığı hipotezi güçlü olarak mevcuttur. Yine de çok başka, farklı bulaşma yolları olduğundan zoonoz ksenotransplantasyona engel kabul edilmemelidir. Optimize edilmiş stratejik bir tedavide hastanın gereksinimleri ile bu riskler arasındaki denge gözetilerek karar verilmelidir.

Klinik olarak ksenotransplantasyonun pratikte uygulanabilmesi uzun vadelidir. Transgenik domuzlardan alınan karaciğerler, fulminan hepatitli hastalara geçici olarak, allogenetik insan grefti bulununcaya kadar, destekleyici amaçla nakil edilmiş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır.

Pek çok memeli hayvanın hücresele DNAsında retrovirüsler bulunmaktadır. Bu virüsler çoğalabilmekte ve diğer cinslerin hücrelerine geçebilmektedir. Bu endojen virüslerin ayrıca kanserle de yakın bir ilişkileri olduğu bilinmektedir. Retrovirüslerle enfeksiyonlar pek çok cinste ağır immüsupresyon tabloları geliştirebilmektedir.

Rejeksiyon:

Gal α 1,3Gal antijeninin hayvandan insana doku naklinde major antijenik hedef olduğunun anlaşılması ile ksenotransplantasyonda önemli ilerlemeler ortaya çıkmıştır.

Ksenotransplantasyonun başarılı olabilmesi için:

- Önce türler arası antijenik farktan kaynaklanan doğal anti α gal antikorların yol açtığı humoral hiperakut reddin korunma,
- Sonra doğal tür farkından kaynaklanan anti HLA antikorların yol açtığı humoral akut vasküler rejeksiyonun önlenmesi ve
- T-hücreye bağlı Tip IV immün cevabın başarıyla kontrol edilmesi gerekmektedir.

Bu sorunlarla baş edebilmek için tür farkını yaratan nedenlerle oluşan antikorların serumdan uzaklaştırılmasına yönelik plazmaferez yöntemleri denenmiştir. Alexandre ve ark.

Ksenotransplantasyon çalışmalarında, plazmaferez e immüsupresyonu da ekleyip

ortalama 20 günlük bir greft sürvisi elde etmişlerdir. Splenektomi desensitizasyonda protokole eklenerek survi süresi biraz daha uzatılabilmektedir.

Farklı ksenoantijen ile ilk karşılaşmada komplemanın aktive olmasını engellemek amacıyla kobra venom faktörü denenmiş, komplikasyonların çokluğu ve klinik kullanımının sakıncalı olması nedeniyle vazgeçilmiştir.

Kompleman aktivasyonunun en önemli düzenleyicilerinden regülatör faktörler, DAF veya CD55, CD59 veya CD46 insanda normalde endotel membran yüzeyinde yer almakta sistemi gereksiz aktivasyonlardan korumakta, regüle etmektedir. Bu durum aynen ksenoendotelde olmadığı için vasküler kseno dokuda regülasyon mümkün olmamaktadır.

Doğal antikorlarla ksenogreftin harabiyetinden bir sonraki aşama ise ksenoendotel yapısından kaynaklanan vasküler rejeksiyonun önlenmesidir. Zira antikorların uzaklaştırılmasıyla hiperakut rejeksiyon gelişmesi bir yere kadar önlenbilse de farklı türler arası nakillerde MHC farkı, akut vasküler rejeksiyon hala ciddi bir engel teşkil etmektedir. Endotel de antikor birikmesi, kompleman aktivasyonu, makrofajların ve natural killer hücrelerinin infiltre olması, endotel hasarı ve lokalize hiperkoagülopati, mikrovasküler tromboz ile karakterize, bilinen immünsupresif yöntemlere dirençli bir tablodur.

Çalışmalar sonucu çıkarılan derslerle oluşturulan tedavilerle greft ömrü uzatılabiliyor bulunmakta ancak uygulanan yoğun immünsupresif tedavi, çeşitli ciddi fırsatçı enfeksiyonların gelişmesine sebep olmaktadır. Alıcının korunması ve yaşaması öncelikli olduğundan, komplikasyonlar sonucu immünsupresif tedavinin kesilmesi gerekmekte ve greft kaybedilmektedir.

Tolerans yönünde çalışmaların daha da yoğunlaşmasının ksenogreftte bakış açısını değiştirme ihtimali vardır.

Hiperakut rejeksiyon belli bir derecede engellenebilmektedir. Bu konuda genetiği değiştirilmiş transgenik hayvanların üretilmesi ile ulaşılan başarı, gelecek için bir umut olmuştur.

Hiperakut Reddin Ksenotransplantasyonda Önlemesi:

Ksenotransplantasyonda hiperakut red bugünkü bilgiler ışığında önlenbilir ve şiddetine bağlı olarak kısmen geri döndürülebilir.

Halen iki ana strateji gelişmiştir.

1. Ksenoreaktif doğal antikorların alıcı ortamından alınması, endotel ile ilişkisinin kesilmesi
2. Kompleman aktivasyonunun önlenmesi

Anti- α gal IgM' in türlerarası en ciddi antijenik farka yönelik humoral cevabın hiperakut reddeki önemini farkına varılması bu moleküle karşı korunma stratejileri de gündeme getirmiştir. İmmünadsorbsiyon yöntemleri ile antikorları alıcı serumundan uzaklaştırmak mümkündür ve deneysel olarak iyi sonuçlar vermektedir.

Diğer bir yöntem domuzlarda antijenik gal $\alpha(1-3)$ gal epitopunun ekspresyonunun genetik yöntemlerle azaltılmasıdır. Bu amaçla hedef geni knockout edilmiş domuzların üretilmesi gerekmekte, bu da birçok zorlukla beraber olmaktadır.

Kompleman Aktivasyonunun önlenmesi:

Komplemana karşı geliştirilmiş sistemik uygulanan ilaçlar değişik hayvan modellerinde denenmiştir. Ksenogreftte kompleman aktivitesini düzenleyen proteinlerin endotelde ekspresyonunun genetik olarak değiştirilip greftin modifiye edilmesi mümkündür. Bu proteinlerin membrana bağlı bulunanları türlerin cinslerine özeldir. Ksenoreaktif doğal antikorlar regülatör proteinleri eksprese etmeyen ksenogreft domuz endotel hücreleri antijenlerine bağlandığında hiperakut red başlamaktadır.

İnsan kompleman aktivitesini düzenleyen proteinlerin genetik olarak modifiye ksenogenik hücrelerde ekspresyonu hipotez olarak hiperakut reddi önleyebilmektedir. İn vitro çalışmalarda bu proteinler CD55 (Decay accelerating factor), CD46, CD59 ksenogreftte eksprese edildiklerinde (transfekte greft) komplemana bağlı yıkımı önleyebilirler. DAF (Decay accelerating factor), CD59 veya her ikisini eksprese eden transgenik domuzların biyomühendislik ile üretimleri mümkündür. Ex vivo insan kanıyla perfüzyondan sonrada bu donörlerden alınan organların hiperakut redde dirençli oldukları saptanmıştır. White ve arkadaşları DAF transgenik domuzlardan alınan kalp ksenogreftlerinin maymunda, T hücre cevabını önleyen immünosupresyon ve antikor oluşumunu engelleyen antiproliferatif siklofosamid kullanılmasıyla 60 gün greft survisini sağlamışlardır. (Ek bilgiler)

Klinik Çalışmalar:

Hiperakut red gelişmeden ksenogreftlerden faydalanmak deneysel şartlarda mümkün olabilmektedir. Klinik çalışmalar için eldeki veriler, daha çok insan kompleman aktivitesini düzenleyen regülatör proteinleri eksprese eden transgenik donörlerin kullanılmasını işaret etmektedir. Allo greft bulamayan mortalite ile karşı karşıya kalan ve ksenogreft için gönüllü olan alıcılarla ex-vivo böbrek, karaciğer, kalp transplantasyonu klinik çalışma olarak hedeflenmektedir. Bu ksenogreftler deneysel olarak uzun süre survi gösterememekle birlikte uygun donör bulunana kadar geçici olarak organ replasmanı sağlayabilir ve hastalara zaman kazandırabilir.

Hiperakut red, eğer önlenbilirse, akut vasküler red oluşumu gündeme gelir. Bu red reaksiyonu da atlatılabilirse, erken dönemde greft yaşamını hücrel rejeksiyon, uzun süreli greft yaşamını da kronik red belirlemektedir.

Hiperakut red, ksenoreaktif antikor yerleşiminin önlenmesi ya da kompleman aktivasyon inhibisyonu ile engellenebilirse, ksenogreft akut vasküler redde uğramaktadır. Eğer akut vasküler red de önlenbilirse greft yerleşik duruma gelebilmektedir. Bu noktada hücrel akut red, greftin yaşamını sürdürmesi ya da erken kronik red gelişimi problemi beklenmektedir.

Fizyopatolojisi henüz iyi anlaşılmamış olmakla birlikte progresif kronik greft hasarı, hiperakut reddin önlenmesini takip eden günlerden sonra ortaya çıkmaktadır.

Zaman içinde alıcı humoral sisteminde doğal gelişen ksenoreaktif antikorlar endotel hücre yüzeyine otururlar bunu takiben sublitik düzeyde kompleman aktivasyonu (kronik membran

atak kompleks oluşumu) ile progresif olarak greftin çalışan üniteleri azaltmakta ve kronik reddi oluşabilmektedir.

T Hücrelerine Bağlı Ksenogreft Rejeksiyonu (Selüler Red):

Hiperakut red ve subakut greft reddi ile greft yaşamı uzun süre sürmediği için T hücrelerinin rolünü tam olarak göstermek zor olmaktadır. Kemirgenlerde; cilt ve pankreas adacık greftlerinde T hücre ilişkili reddin oldukça ciddi olduğu gösterilmiştir. Humoral komponentlerin başlangıçtaki yol açtığı olaylardan ksenogreft korunduğunda alışılmış immüno-supresyon yöntemleri greft yaşamını insan allogreftteki gibi arttırmamaktadır.

Uzun Dönem Greft Yaşamı İçin Stratejiler:

Her ne kadar yeni ilaçlar günümüzde daha etkinse de sistemik immüno-supresyon klinikte akut reddi ve uzun dönemde kronik reddi önlemede genellikle etkin olamamaktadır. Yüksek düzeyde immüno-supresyonun devam ettirilmesi, enfeksiyon ve neoplazi gelişimini gündeme getirmektedir. Zoonozun ksenogreft ile insana geçiş yapıp immüno-supresif ortamda probleme yol açması riski de vardır.

Greftte spesifik immüno-supresyonun allogreftlerde mümkün olmayıp biyoteknoloji ile değiştirilmiş ksenogreftlerde mümkün olması yeni stratejilere de imkan vermektedir. Tolerans halini elde etmek daha kolay olabilir.

İnsulin gibi bazı ksenogenik proteinler, süre hakkında kesin bilgi olmamakla beraber, insanlarda etkin olarak çalışabilmektedir. Fizyolojik ve biyokimyasal benzerlikler nedeniyle kısa süre de olsa domuz kalp, karaciğer ve böbreği insanlarda hayatı destekleyici görev yapabilirler.

Teorik olarak ksenogreft organların farklı kompleks sentez fonksiyonları, sentetik faaliyetlerin farklı regülasyonu ve vital protein sentezlerinin doğru olmasının hayati önemi nedeniyle ksenogreft ile yaşamı tahmin etmek zor olmaktadır.

Ek Bilgiler İçin:

- 1- Overview, molecular barriers to xenotransplantation J. H. Lawson, J. L. Platt
Transplantation Vol.62 No3 August 15,1996.
- 2- Approaching the Clinical Application of Xenotransplantation The American Journal
of The Medical Sciences Vol.313 No5 May 1997
- 3- Bach FH., Soares M., Lin Y., Ferran C.: Barriers to xenotransplantation Transp.Proc
Vol 31 No: 4 June 1999.
- 4- Transplantation Vol.84 No.1 July 15 2008 Editorials and perspectives.
Sandrin MS.: Gal knockout pigs: Any more carbohydrates?,
Cooper DKC., Dorling A, Pierson III RN, Rees M, Seebach J, Yazer M, Ohdan H,
Awwad M, Ayares D.: α 1,3 galactosyltransferase gene-knockout pigs for
xenotransplantation: Where do we go from here,
d'Apice AJF, Cowan PJ.: Building on the gal KO platform,

- Sachs DH, Yamada K, Robson SC, Fishman JA, Shimizu A, Colvin RB, Sykes M.: GalT-KO pigs: Is the cup half empty or half full?
- 5- Wright L., Campbell M., Daar AS.: Emerging issues in transplantation. Xenografts . in Morris PJ, Knechtle SJ. Kidney Transplantation Principles and Practice 6th Ed. Saunders Elsevier 2008.
 - 6- Ferran C., Bach FH.: Xenotransplantation: Hopes and Goals in Hakim NS., Danovitch GM. Transplantation Surgery Springer Specialist Surgery Series 2001.
 - 7- Cooper DKC, Good AH, Koren E *et al.* Identification of alpha-galactosyl and other carbohydrate epitopes that are bound by human anti-pig antibodies: relevance to discordant xenografting in man. *Transpl Immunol* 1993;1(3):198-205.
 - 8- Cooper DKC. Depletion of natural antibodies in non-human primates - a step towards successful discordant xenografting in man. *Clin Transplant* 1992; 6: 178-183.
 - 9- Phelps CJ, Koike C, Vaught TD, et al. Production of 1,3-galactosyltransferase deficient pigs. *Science* 2003; 299: 411- 414
 - 10- Kolber-Simonds D, Lai L, Watt SR, et al. α 1,3-galactosyltransferase null pigs via nuclear transfer with fibroblasts bearing loss of heterozygosity mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 19: 7335-7340
 - 11- Kuwaki K, Tseng YL, Dor FJMF, et al. Heart transplantation in baboons using α 1,3-galactosyltransferase gene-knockout pigs as donors: initial experience. *Nat Med* 2005; 11: 29-31
 - 12- Tseng YL, Kuwaki K, Dor FJMF, et al. α 1,3-Galactosyltransferase gene knockout pig heart transplantation in baboons with survival approaching 6 months. *Transplantation* 2005; 80: 1493-1500
 - 13- Yamada K, Yazawa K, Shimizu A, et al. Marked prolongation of porcine renal xenograft survival in baboon through the use of alpha 1,3-galactosyltransferase gene-knockout donors and the cotransplantation of thymic tissue. *Nat Med* 2005; 11: 32-34
 - 14- Dwyer KM, Robson SC, Nandurkar HH, et al. Thromboregulatory manifestations in human CD39 transgenic mice and the implications for thrombotic disease and transplantation. *J Clin Invest* 2004; 113: 1440-1446
 - 15- Cooper DKC, Dorling A, Pierson RN, et al. A1,3-galactosyltransferase gene knockout pigs for xenotransplantation: where do we go from here? *Transplantation* 2007; 84: 1-7
 - 16- Lambriqts D, Sachs DH, Cooper DK. Discordant organ xenotransplantation in primates: world experience and current status. *Transplantation* 1998; 66: 547-561
 - 17- Cozzi E, Bhatti F, Schmoeckel M, et al. Long-term survival of non-human primates receiving life-supporting transgenic porcine kidney xenografts. *Transplantation* 2000; 70: 15-21
 - 18- Hara H, Gridelli B, Lin YJ, et al. Liver xenografts for the treatment of acute liver failure: clinical and experimental experience and remaining immunological barriers. *Liver Transplant* 2008; 14: 425-434
 - 19- Calne RY, White HJO, Herbertson BM, et al. Pig to baboon liver xenografts. *Lancet* 1968; 1: 1176
 - 20- Platt JL. Xenotransplantation of the liver: is more complement control needed? *Liver Transpl* 2001; 7: 933-934
 - 21- McGregor CGA, Davies WR, Oi K, et al. Cardiac xenotransplantation: recent

preclinical progress with 3-month median survival. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130: 844-851

22- Zhu X, Dor FJMF, Cooper DKC. Pig-to-non-human primate heart transplantation: immunologic progress over 20 years. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 210-218

23- Ezzelarab M, Cortese-Hassett A, Cooper DKC, et al. Extended coagulation profiles of healthy baboons and of baboons rejecting GT-KO pig heart grafts. Xenotransplantation 2006; 13: 522-528

24- Mazzucato M, De Marco L, Pradella P, et al. Porcine von Willebrand factor binding to human platelets GPIb induces transmembrane calcium influx. Thrombosis & Haemostasis 1996; 75: 655-660

25- Lau CL, Cantu E, Gonzalez-Stawinski GV, et al. The role of antibodies and von Willebrand factor in discordant pulmonary xenotransplantation. Am J Transplant 2003; 3: 1065-1075

26- Gonzalez-Stawinski GV, Daggett CW, Lau CL, et al. Non-anti-Gal α 1-3Gal antibody mechanisms are sufficient to cause hyperacute lung dysfunction in pulmonary xenotransplantation. J Am Coll Surg 2002; 194: 765-773

27- Fishman JA, Patience C. Xenotransplantation: infectious risk revisited. Am J Transplant 2004; 4: 1383-1390

28- Cooper DKC, Koren E, Oriol R. Genetically engineered pigs. Lancet 1993; 342: 682-683

29- Cowan PJ, d'Apice AJF. The coagulation barrier in xenotransplantation: incompatibilities and strategies to overcome them. Curr Opin Organ Transplant 2008; 13: 178-183

30- Ghanekar A, Mendicino M, Liu H, et al. Endothelial induction of fgl2 contributes to thrombosis during acute vascular xenograft rejection. J Immunol 2004; 172: 5693-5701

31- Ekser B, Rigotti P, Gridelli B, Cooper DK. Xenotransplantation of solid organs in the pig-to-primate model. Transpl Immunol. 2009 Jun;21(2):87-92.

TRANSPLANTASYON İMMÜNOLOJİSİNİN KLİNİKTE UYGULAMALARI VE İMMÜNSUPRESYON

DR.ENVER AKALIN

DR. M.İZZET TİTİZ

Edinsel immün sistemin aktivasyonunun ve komponentlerinin iyi anlaşılması ve sistemin basamaklarının kontrolü ile transplantasyon günümüzdeki düzeyine ulaşmıştır. İmmün sistemin bazı aktivasyon reaksiyonlarının farmakolojik yöntemlerle yavaşlatılması, azaltılması edinsel immün sistemin allogrefti ilacın etkisinin devam ettiği süre içinde geçici olarak tolere etmesini sağlayabilmektedir. Bu duruma farmakolojik tolerans, bu amaçla kullanılan ilaçlara immünsupresif ilaçlar denilir. Bu ilaçların etkisiyle ortaya çıkan durum immünsupresyondur.

İmmünsupresif ilaçlar:

Alloantijenlerin T hücrelerce tanınması ve aktivasyonu sonucu gelişen kaskadların immünsupresyon teknikleriyle önlenmesi, farmakolojik anlamda bir alıcı-greft toleransı

geliştirilmesi ve greftin fonksiyonunun korunması mümkündür. Amaç immün sistemin elemanlarının sayı ve fonksiyon olarak zayıflatılarak daha düşük düzeyde ve eksik uyarılmasının sağlanması, aktivasyonun kontrollü ve zayıf olmasıdır. (100)

Endüksiyon Tedavisi:

Endüksiyon ajanları, erken dönemde grefti, uzun dönemde yaşamını kötü etkileyen faktörlerden, gecikmiş greft fonksiyonu(DGF) ve akut redi önlemek amacıyla peritransplant dönemde uygulanırlar. Bunlar:

- 1- Lenfosit sayısını azaltan poliklonal antikorlar (Thymoglobulin, ATG),
- 2- Lenfosit sayısını azaltan monoklonal antikorlar(Alemtuzumab)
- 3- Lenfosit sayısını azaltmayan ancak 3. Sinyali bozan monoklonal anti IL-2R ab (Basiliximab) dırlar.

Endüksiyon tedavisi en çok: immünolojik rizki yüksek olan alıcılarda;

- Yüksek % PRA,
- Cross-match +, ya da gri zondaki sonuçlarda
- Retransplantasyonda,
- Pediatrik transplantasyonda,
- DGF rizki olan kadavradan alınan organlarla yapılan nakillerde
- Erken steroid azaltma ya da kesme protokollerinde kullanılır.

Poliklonal lenfosit sayı azaltan antikorlar:

Poliklonal antikor preparasyonları, insan lenfositlerine karşı sensitize edilmiş tavşan veya at serumlarından izole edilen IgG fraksiyonlarıdır.

Antijenik preparasyonu olarak, insan timositleri (Thymoglobulin), veya aktive olmuş insan T hücre serisi (ATG-Fresenius) ve/veya T ve B hücrelerine, NK yüzey antijenlerine, adhezyon ve kostimülatör moleküllere yönelik çeşitli immünglobulinlerdir.

Bu immünglobulinler oluşmuş akut reddin tedavisinde de kullanılırlar.

Etki mekanizmaları:

Periferik lenfositlere bağlanarak, fonksiyonlarını bozarak ya da lizisle yok ederek etki ederler. Uygulanmasını takiben kısa bir süre içinde, ya kompleman yardımıyla lenfosit yıkımına(CDCC) veya antikora bağlı sitotoksiste (ADCC) ye yol açarlar (17).

Diğer immünespresif ajanların tersine poliklonal ajanların etkileri T hücre aktivasyonu ve fonksiyonu ile ilgili değildir.

Doz ve yan etkiler: ATG nin en çok uygulanan dozu 1-2 mg/kg/gün, 4-6 saat içinde IV perfüzyonla dır.

ATG uygulamasına ameliyat esnasında greft reperfüzyonundan önce başlanır, bu uygulamada postop uygulamalara göre daha az DGF oluşmaktadır(18). Uygulama süresi endüksiyon için 3-5 gün akut red tedavisinde ise 5-10 gündür.

Poliklonal antikor preparatları yabancı protein olduklarından çeşitli yan etkilere neden olurlar. En sık rastlanan ateş, titreme ve artraljidir. Alerjik reaksiyonlardan, uygulamadan önce metiprednisolon, diphenhyramine ve acetaminophen kullanılarak korununabilir. Anafilaksi ve serum hastalığı nadir de olsa olabilir. Lökopeni ve trombositopeni sıktır ve doz ayarlamaları gerektirir.

ATG dozu beyaz seri hücreleri (WBC) 2000-3000 veya trombositler 50000-75000 aralığına inmiş olan hastalarda yarıya indirilir ve WBC 2000 altında trombositler de 50000 in altında

ise uygulama durdurulur(17). Daha spesifik bir yöntem olarak, uygulamadan önce ve takip eden günlerde CD3+ T lenfosit sayısı takibi de spesifik monitorlamada kullanılmaktadır.(99)

Monoklonal lenfosit azaltan antikolar:

Alemtuzumab (Campath 1H):

Alemtuzumab (Campath 1H) humanize monoklonal, kanda mononükleer hücreler T ve B lenfositler, monositler, makrofajlar ve eosinofiller yüzeyinde ve erkek üreme sistemi hücre serilerinde eksprese edilen CD52 antijenine karşı oluşturulmuş sıçan IgG2b antikordur. 1988 e kadar kronik B hücre lösemisinde kullanılmıştır. Transplantasyondaki kullanıma başlanması 1998 dir. Güçlü sitolitik aktivitesi nedeniyle Alemtuzumab immüsupresif protokollerin minimize edilmesinde(Hızlı steroid kesme, kalsinörin inhibitör(CNI) kullanılmayan ya da azaltılmış doz protokollerinde kullanılmaktadır(23).

Etki mekanizması: Muhtemel etkisi CDCC, ADCC ve apoptoz endüklenmesi yoluyla(23). Derin ve uzun süreli lenfopeni ye yol açar ve lenfosit depresyonunun düzelmesi aylar hatta yıllar alabilir.

Doz ve yan etkiler: Protokol, transplant günü ve ilk postop gün bir ya da iki doz(40mg) olarak uygulanmaktadır. Alemtuzumab IV 2 saatte perfüzyonla uygulanır(24). Teorik olarak alemtuzumab, derin ve uzun süreli CD4+ T hücreleri eksilterek hastaları ciddi immüsuprese eder. Buna mukabil ciddi enfeksiyonlar şaşırtıcı olarak az bildirilmiştir. İnfüzyonla uygulamada toksisiteler, ateş, sert kasılmalar, konvülsiyon, hipotansiyon, dispne ve bulantı siktir. Reaksiyonlar uygulama esnasındaki sitokin salınımı nedeniyle ve premedikasyonla önlenbilir.

Rituximab (Rituxan):

Rituximab, kimerik anti-CD20 (B hücre) monoklonal antikordur ve PTLD dahil B hücre lenfomalarda etkinliği kanıtlanmıştır. Böbrek transplantasyonunda cross-match + veya ABO uyumsuz böbrek nakillerindeki desensitizasyon protokollerinde kullanılmaktadır. Rituximab humoral redlerde de kullanılmaktadır(25).

Etki mekanizması: Rituximab farklı mekanizmalar yoluyla selektif olarak B hücreleri direkt olarak CDCC ve ADCC ve indirekt olarak da yapısal değişiklikler apoptoz yoluyla ortadan kaldırır. B hücrelerin tedavinin tamamlanmasından sonra tekrar toparlanması 6-12 ayı bulur.

Doz ve yan etkiler: Rituximab tek doz (325 mg/m²) olarak 6 saatte IV infüzyonla böbrek nakli hastalarında desensitizasyon veya akut humoral red tedavisinde kullanılmıştır. PTLD nin tedavisi için aynı doz 4 hafta ara ile uygulanır. Reaksiyon olarak IV sıvı desteği ile düzelebilen geçici hipotansiyon, hafif ateş, hafif taşikardi ve artralji (26) görülür. Otoimmün hemolitik anemili hastalarda ve kemik iliği transplantlı alıcılarda kalıcı hipogammaglobulinemi gösterilmiştir.

Monoklonal lenfosit sayısını azaltmayan antikolar (Anti-CD25 ab):

Kimerik antikör basiliximab (Simulect) 1998 de kullanıma giren, endüksiyon ajanı olarak red profilaksisinde kullanılmaktadır. Red tedavisinde yeri yoktur. Klinik uygulamalarda, renal transplantasyonda standart 3 lü ilaç protokollerine göre daha az akut red görülmekte ve steroid doz azaltılmasına imkan vermektedir.

Etki mekanizması: IL-2 reseptör antikoru IL-2 reseptörünün alfa zincirini (CD25) hedefler. Antijenin endüklemediği T hücre proliferasyonunda önemli rolü olan IL-2 nin otokrin ve parakrin yaşam ve büyüme etkilerini, sinyal 3 ü bloke eder(27).

Doz ve yan etkiler: Yarılanma ömrü 7 günden fazladır ve uzun aralarla uygulamalara imkan verir. Basiliximab IV 20 mg iki doz olarak (0 ve 4. gün) verildiğinde en az 4-6 hafta T hücre fonksiyonel cevaplarında azalma olur.

Ciddi yan etki ya da ilk doz reaksiyonu vermezler. Posttransplant artan enfeksiyon ve malignite rizki gösterilememiştir.

Kalsinörin inhibitörleri (CNI; cyclosporineA ve tacrolimus):

CNI ilaçların önce 1983 de cyclosporine (CsA) sonra 1994 de tacrolimus (Prograf) böbrek transplantasyonunda kullanımları 1 yıllık greft yaşamında önemli iyileşmeler sağlamış ve ana immünsupresif ilaçlar olmuşlardır. Sandimmune orijinal formülasyonu yerine mikroemulsiyon formüllü "Neoral "daha iyi gastrointestinal absorpsiyon ve biyoyararlanımı nedeniyle tercih edilmektedir.

Tacrolimus(Prograf) günümüzde en çok kullanılan CNI (%85 Tac - %15 CsA) dır.

Etki mekanizması: CsA ve tacrolimus T hücre aktivasyon ve proliferasyonunda rol alan IL-2 ve diğer lenfokinler dahil birçok genin ekspresyonunu inhibe eder. CsA ve tacrolimus, cyclophilin ve FK-binding protein (FKBP) adlı sitoplazmik immünofilinlere bağlanarak kalsiyuma duyarlı fosfatazi, kalsinörini inhibe eden kompleksi oluştururlar(28). Kalsinörin normalde, NF-AT dahil nükleusa giderek gen transkripsiyonunu endükleyecek transkripsiyon faktörlerini defosforilize eder(29).

Doz ve yan etkiler: Kan düzeyi ölçümleri kılavuzluğunda, CsA genelde 6-10mg/kg/gün olarak 12 saat arayla, tacrolimus 0.1-0.3 mg/kg/gün olarak 12 saat arayla ikiye bölünerek verilir. Hasta ve hastalar arası metabolik farklılıklar ve çok dar terapötik endekslili olmaları nedeniyle yeterli etki için kan düzeyi monitorlanması çok önemlidir.

3 lü immünsupresif ilaç tedavisi alanlarda ilk 3 ayda 12 saatlik plato (trough level, C0) düzeyi CsA da 200-350 ng/ml, tacrolimus da 8-15 ng/ml ve 3-12 ayda 100-200 ng/ml ve 5-10 ng/ml , daha sonra da 100-150 ng/ml ve 4-8 ng/ml dir.

Günümüzde CsA ve tacrolimus düzeylerinin ölçümünde kullanılan çok çeşitli yöntemler vardır ve hastayı takip eden doktor mutlaka aradaki farkları göz önüne almalıdır. CsA ve tacrolimus a karşı monoklonal antikoru kullanılan immünoassay yöntemleri en çok kullanılan yöntemdir.

Çalışmalarda, 2 saat sonraki peak CsA düzeylerinin akut red ve toksisiteyi tahmin etmede 12 saat sonraki plato düzeyine göre daha güvenli olduğu ileri sürülmektedir.

Tavsiye edilen hedef C2 düzeyleri ilk 3 ayda 1200-2000 ng/ml, 4-6 ayda 800-1000 ng/ml, daha sonra ise 800 ng/ml olarak bildirilmektedir(30). Doz değişikliklerini takiben, ya da etkileşen ilaç kullanımı gerektiğinde CsA ve tacrolimus düzeyler 2-4 gün içinde mutlaka tekrar edilmelidir.

CNI ilaçların çeşitli yan etkileri mevcuttur. Her ne kadar rastlanma ve kişiye bağlı değişiklikler olsa da yan etki spektrumu her iki ajan da benzerdir. CNI lar nefrotoksiktirler ve akut ve kronik renal yetersizliğe yol açarlar. Akut renal yetersizlik renal vazokonstrüksiyona ve tubuler toksisiteye bağlıdır. Vazokonstrüksiyon klinikte fark edilebilir bir yan etkidir, hem afferent hem efferent glomerüler arterleri etkiler ve etkisi devamlıdır. Uzun süre CNI kullanımı kronik tubulointerstisyel hastalık nedeniyle nefron kaybı ve renal yetersizliğe

götürebilir. Histolojik olarak band tarzı interstisyel fibroz veya multinodüler arteriolar hiyalinozis olarak fark edilir. Yine de bu patolojik değişiklikler CNI için spesifik değildir (31). CsA in yol açtığı hipertansiyon tuza duyarlı ve düşük renin düzeyleriyle beraberdir (32). Hiperlipidemi ve glukoz entoleransına neden olabilir. Tacrolimusda da aynı problemler vardır ancak diyabete meyil daha fazla, hipertansiyon ve hiperlipidemi daha hafiftir. Posttransplant diyabetes mellitus CsA da %5-10, tacrolimus da % 10-20 olarak bildirilmiştir.

Yan etkilerin oluşumundaki mekanizma tam net değildir ve insülin rezistansı ve direkt β hücre toksisitesi nedenleri mevcuttur. Her iki ajanda da hiperkalemi problemi vardır ve hiperkloremik asidozla beraber seyrederek (Tip 4 renal tubuler asidoz). Hiperürisemi CsA da daha siktir. Her iki ilaç da magnezyum kaybına hipomagnesemiye yol açar. Her iki ilaçta da dozla ilgili olarak nörotoksosite vardır parestezi, tremor, konvulsiyon, ensefalopati sık görülür.

CNI kullanımına sekonder sistemik etkileri görülen ya da görülmeyen trombositik mikroanjiyopati gelişebilir. En sık CNI endüksiyonundan sonra gelişir ancak ileri dönemlerde de olabilir. Yüksek dozlarda hiperbilirubinemi ve transaminaz seviyelerinde yükselmeye beraber seyreden hepatotoksosite görülebilir. CsA kullanımında hirsutizm, yüz hatlarında kabalaşma, gingival hiperplazi yan etki olarak görülür ve tacrolimus a geçildiğinde düzelme elde edilir. Buna karşılık tacrolimus saç dökülmesi yapar.

Geç salımlı tacrolimus (Prograf XL):

Günde bir kez kullanımlıdır ve böbrek naklinde dünde standart 2 doz alanların XL e döndürüldüğü çalışmalarda güvenli olduğu gösterilmiştir(66). De novo böbrek nakilli 638 hastada, Faz III, çok merkezli, randomize büyük bir çalışmada, Prograf XL ile günde 2 doz tacrolimus ve CsA mikroemülsiyon, MMF ve steroidle beraber ve Basiliximab endüksiyonu kullanımında benzer hasta ve greft yaşamı ve ilaca güvenilirlik saptanmıştır(67).

Antimetabolitler:

Azathioprine (Imuran):

Azathioprine (Imuran) 1950 lerin sonlarına doğru 6-merkaptopurin in prodrug u olarak sentezi yapıldı ve önce steroidlerle sonra CsA ve steroidlerle beraber uzun süre mycophenolate mofetil (MMF) çıkana kadar kullanıldı. Artık günümüzde çok az hastada azathioprine ile immüsupresyona başlanmaktadır. Klinik etkinlik ve maliyet göz önüne alındığında immünolojik rizki düşük hastalarda, gebeliklerde ve yan etkileri yüzünden MMF i tolere edemeyenlerde iyi bir alternatiftir(33).

Etki mekanizması: Azathioprine bir prodrugdur, aktif metaboliti 6-merkaptopurine purin sentezinde önemli bir ara ürün olan fosforibosil pirofosfat oluşumunu kompetitif olarak inhibe eder. Lenfositler çoğalırken özellikle de novo purin sentezine ihtiyaç duyarlar. Diğer hücreler yan yollardan purin oluşumunu sağlayabilirler. Bu nedenle azathioprine ve benzer bileşikler nispeten lenfositler için selektifdirler.

Doz ve yan etkiler: Günlük doz CNI ile kombine kullanımda oral yolla 1-2mg/kg/gün dür. Terapötik ilaç düzey monitorlaması gerekli değildir En ciddi yan etki kemik iliği supresyonudur en sık lökopeni, megaloblastik anemi ve trombositopeniye yol açar. Allopurinol ile etkileşimi önemlidir ve dikkatli olmayı gerektirir. Allopurinol azathioprine in aktif metabolitlerinin degradasyonunu bozar ve derin ve uzun süren nötropeniye yol açar. Allopurinol kullanımı gereken hastalarda Aza yerine MMF e geçmek doğru olur. Kolestatın ön planda olduğu hepatotoksosite diğer ciddi bir yan etkidir.

Mycophenolate mofetil (CellCept) ve enterik kaplı mycophenolate sodium (Myfortic):

MMF (CellCept) 1995 de klinik transplantasyon da azathioprine yerine kullanılmaya başlandı(34). Enterik kaplı mycophenolate sodium (Myfortic) mycophenolic acid in ince barsakta yavaş salınan formülasyonudur ve 2004 de kullanıma sunulmuştur(35).

Etki mekanizması: MPA ya metabolize edilen MMF, guanine nucleotides sentezi için önemli enzim inosinemonophosphate dehydrogenase (IMPDH)ı nonkompetitive inhibe eder(36). Çoğalmakta olan lenfositler için bu yolak çok önemli olduğundan IMPDH inhibisyonundan etkilenirler. Sonuçta mycophenolic acid antijen stimülasyonu ile endüklenen de novo T hücre proliferasyonunu bozar, B hücre aktivitesini ve antikör yapımını azaltır, sitotoksik T hücre yapımını inhibe eder ve adhezyon molekül fonksiyonlarını bozar (37).

Doz ve yan etkiler: CellCept standart dozu, günde iki kere 1 gr., Myfortic 720mg günde iki kez dir. Afrika kökenliler daha yüksek doz gerektirirler, CsA ile beraber kullanıldığında 1-1.5gr günde iki kez verilir. Böbrek transplantasyonu nda MPA kan plato düzeyleri ölçümü rutin olarak gerekli değildir. Farmakokinetik MPA çalışmalarında AUC 0-12 ölçümleri klinik etkinlik ve yan etki profili ile uyumluluk göstermektedir. Rastgele alınan veya 12. saat plato düzey ölçümlerinde aynı uyum yoktur(38). MMF plato düzeyleri CsA ile kullanımında azalmakta fakat tacrolimus la kullanımda bu azalma aynı olmamaktadır(39). Stabil giden renal transplantasyonlu hastalarda 1 yılın ötesi uzun dönemde optimal MMF doz ayarı, CsA ya da tacrolimus kullanımında çok da fark etmemektedir. MMF sıklıkla, epigastrik ağrı, bulantı, kusma, enfeksiyona bağlı olmayan Crohn hastalığındakine benzer uzun süren diyare gibi ciddi gastrointestinal yan etkiler yapar(40). Enfeksiyöz nedenli olmayan diyarelerde yegane etkili tedavi akut red rizkini arttırması rizkine rağmen dozu azaltmak bazen de ilacı kesmektir. Bu yüzden klinik düzeldiğinde ilaca tekrar başlamak hatta dozu yükseltmek önemlidir. Myfortic MPA uygulamasının gastrointestinal yan etkilerinden sakınmanın alternatif bir yolu olarak geliştirilmiş ancak birçok klinik çalışmalarda yine benzer yan etkilere rastlandığı görülmüştür. GI yan etkiler sistemik MPA nın yol açtığı etkilerdir ilaç IV verilse bile de olur. Diyarenin diğer enfeksiyöz sebepleri ilaca müdahale etmeden doz değişikliği yapmadan önce araştırılmalıdır. MMF klinik çalışmalarında görülen lökopeni sıklığı azathioprine e yakındır ve doz ayarlaması gerektirir(41). Diğer lökopeni sebepleri; viral enfeksiyonlar, beraber kullanılan diğer ilaçlardır (Gancyclovir, valgancyclovir). Lökopeni nedeniyle MMF dozunu düşürmeden önce akut red rizki olduğu göze alınmalıdır(42). Bu nedenle düşük doz MMF alan hastalar yakın takibe alınmalıdır. MMF kullanımında nefrotoksisite, nörotoksisite ve hepatotoksisiteye rastlanmamıştır.

TOR inhibitörleri: sirolimus (Rapamune) ve everolimus (Certican)

Rapamycin olarak da bilinen sirolimus 1999 da transplantasyon da kullanıma sunulmuş (43), daha kısa yarı ömürlü bir derivesi olan everolimus ise daha çok Avrupa da kullanılmaktadır (44-46). Sirolimus ve everolimus, CNI veya MMF le beraber kullanılmaktadır.

Etki mekanizması: TOR (target of rapamycin) inhibitörleri tacrolimus gibi aynı immünofiline (FKBP) bağlandıkları halde çok farklı bir etki mekanizmasına sahiptirler. Oluşan TOR inhibitör - FKBP kompleksi kalsinörin fosfataza bağlanmayıp TOR olarak bilinen, hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunu regülasyonunda görevli bir sitozolik protein kinaz a etki eder. Bu hedefe bağlanma sonucunda birçok growth faktör reseptörlerinin (IL-2R) yapımına giden sinyaller inhibe olur hücre siklusunun progresyonu ve immün aktivasyon gelişimi durur (47). T hücrelerine ve düz kas hücrelerine güçlü bir antiproliferatif etki oluşur. Bu etki immün

cevabın daha geç devrelerine olduğundan TOR inhibitörleri immün stimülasyondan sonra bile hücre proliferasyonuna engel olur ve CNI ile sinerjistik etkilidir.

Doz ve yan etkiler: Uzun yarılanma ömrü (62 saat) olduğundan sirolimus günde bir kez verilir. GI sistemden hızlı emilir 1-2 saat içinde peak düzeye erişir. Genellikle günlük idame dozunun (2-5 mg/gün) 3 misli yükleme dozuyla başlanır (6-15 mg/gün).

Terapötik ilaç düzeyi monitorlaması klinik kullanımında önemlidir ve uygun ilaç dozu kullanımı için bilgi verir. Doz ve hedef ilaç düzeyi, beraber kullanılan immünsupresif ilaçlara, CNI veya MMF e bağlıdır. CNI ile sirolimus birbirlerinin kan düzeyini yükseltir kombine kullanıldıklarında nefrotoksisite rizki de artar (43). Sirolimus CNI gündüz dozundan 4 saat sonra verilmelidir. Eğer beraber kullanılıyorsa, günümüzde önerilen, sirolimus kan plato düzey miktarı 5-10 ng/ml, CsA 50-100 ng/ml ya da tacrolimus 3-6 ng/ml dir. Eğer 3 ay sonra CNI kesilecekse sirolimus kan plato düzeyi 5-25 ng/ml olmalı veya MMF ile beraber kullanılacaksa 12-20 ng/ml olmalıdır. Sirolimus yan etki bir çeşit nefrotoksisite olarak CNI ile kullanılsa bile proteinüri (48) yapar. Kaliüresis ve magneziüri nedeniyle hipokalemi ve hipomagnesemi ve trombotik mikroangiopati yan etkisi vardır.

Everolimus daha kısa yarı ömürlüdür (23 saat) bu yüzden günde iki kez verilir. Yan etki profili olarak sirolimus daha iyi incelenmişse de çalışmalar ikisinin de benzer olduğunu göstermektedir. Sirolimus un majör yan etkileri kanda ilaç düzeyinin yüksek olduğunda ortaya çıkar. Erken posttransplant dönemde yara iyileşmesinin gecikmesi, insizyonel herni ve lenfosit oluşumuna meyil en çok rastlanan tespitlerdir (49). Kemik iliği depresyonuna neden olur anemi ve trombositopeni yapar. Hipertrigliseridemi ön planda olarak hiperlipidemi TOR inhibitörlerinin en sık rastlanan komplikasyonudur (50). Diğer bir önemli sirolimus komplikasyonu akciğer toksisitesi (bronşiyolitisi obliterans yapan pnömoni) ve ağırlı oral ülserlerdir (51).

Yeni immünsupresif ilaçlar

Belatacept:

T lenfosit antijeni 4 ile ilgili (CTLA4) ikinci jenerasyon, CD80 ve CD86 ya Fc parçasıyla bağlanarak kostimülasyonu (Sinyal 2) bloke eden sitotoksik bir immünglobulindir. Faz 2, randomize, çok merkezli Belatacept+MMF+Prednisone ile CsA+MMF+Prednisone karşılaştırmalı çalışmada, bütün hastalara Basiliximab endüksiyonu uygulanmış ve Belatacept 30 dakikada IV infüzyonla verilmiş ve hastalar dozun uygulanması sıklığına göre intensiv ve az intensiv olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. İki grupta da benzer akut red oranları görülmüş ancak belatacept grubunda daha iyi GFR ve 12. ay protokol biyopsilerde daha az kronik allogreft nefropati bulunmuştur (11).

Leflunomide (Arava):

Aktif metaboliti A77 1726 ya metabolize olarak lenfositler de de novo primidine sentezinde gerekli bir enzim olan dihidroorotik asid dehidrogenaz ı inhibe eder. Aynı zamanda T ve B hücre aktivasyonunda yer alan bazı tirozin kinaz ları da inhibe eder. Leflunomide herpes ve polyoma virüslere karşı antiviral etkilere de sahiptir, polyoma nefropatisinin tedavisinde kullanılmıştır (63).

Ecilizumab (Anti C5 antikor):

Aslında paroksizmal nokturnalüri ve atipik hemolitik üremik sendrom (AHUS) için geliştirilen kompleman aktivasyonu kaskadını bozan monoklonal bir antikor, biyolojik ajandır. Akut humoral rejeksiyonda, desensitizasyonda tedaviye cevapsız olgularda splenektomi ye alternatif olarak kullanılabilir. Henüz çalışma aşamasındadır, yaygın bir kullanımı yoktur .

Glukokortikoidler:

Glukokortikoidler uzun yıllardan beri kullanılan güçlü antienflamatuvar ve immünosupresiftirler. Pulse steroid uygulaması yıllardır, endüksiyon ve akut red tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda yan etkilerinden uzak kalmak için hızlı steroid azaltma protokolleri popüler olmaktadır.

Etki mekanizması: Glukokortikoidler nükleusa transloke olacak bir sitozole tutunurlar. Bu kompleks glukokortikoide cevap veren elemanlar (GRE) olarak adlandırılan DNA regüle edici bir diziyeye bağlanır (52). Glukokortikoidler, GRE lerin kritik promoter bölgelerinde olduğu birçok sitokin genlerinde ve GRE ihtiva etmeyen transkripsiyon genlerinde, önemli sitokinlerin transkripsiyonunu azaltır. Glukokortikoidler için büyük miktarda hedef genler bulunduğundan, etkileri immün hücreler lenfositler, makrofajlar ve daha bir çok hücrelerde ortaya çıkar. Bu ilaçların moleküler mekanizmaları anlaşılmiş olmasına rağmen hangi mekanizmanın invivo baskın olduğu bilinmemekte ve bunun dozla da alakalı olduğu düşünülmektedir. İdame tedavisinde kullanılan düşük dozlarda nonspesifik antienflamatuvar etki de çok önem taşımaktadır. Yüksek dozlarda glukokortikoidler lenfolitikdir, T ve B hücreleri dolaşım ortamından uzaklaştırırlar bu da "pulse tedavi" dozlarındaki etkisini açıklar.

Doz ve yan etkiler: Transplantasyona başlarken steroidler IV yüksek dozlarda (250-1000mg)verilir, birkaç hafta içinde tedricen azaltılarak posttransplant 2-3. aylarda 5-10 mg lik idame dozuna getirilirler. Hızlı steroid azaltma protokollerinde steroidler posttransplant sadece ilk 3-7. gün hızla azaltılarak verilir.

Glukokortikoidler doza ve kullanma süresine bağlı olarak birçok yan etkileri vardır, çoğu da uzun süre kullanımda ciddi problemler yaratırlar. Bunlar; glukoz toleransında bozulma, hiperlipidemi ve hipertansiyondur. Bu yan etkiler ciddi biçimde ateroskleroz ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye yol açar. Bağ dokusu üzerine zayıflatıcı etkileri vardır, yara iyileşmesinde bozulma, cildde incelme, çocuklarda büyüme geriliği, osteoporozla götüren hızlı kemik dokusu kaybı, avasküler kemik nekrozları, katarakt ve proksimal myopatiye neden olurlar. Kortikosteroidlerin hastalarda yol açtığı osteoporoz, kalsiyum, Vit D desteği, kemik rezorbsiyonunu azaltan bifosfonatlar ve kalsitonin gibi ilaçlarla bir miktar azaltılabilir (54).

İmmünsupresif ajanlarda ilaç etkileşimleri:

Cyclosporine, tacrolimus ve sirolimus, birçok ilaçların metabolize olduğu aynı hepatik sitokrom p450 enzim sistemi (CYP3A4/5) ile katabolize edilirler. CYP3A4/5 barsak duvarında da mevcuttur (55) ve oral absorpsiyonu multi-drog rezistans geni MDR-1 ile azalır. Bu gen, birçok büyük molekülleri (cyclosporine, tacrolimus, sirolimus...) barsaktan aktif transport eden transmembran proteinini, P-glikoprotein(p-gp)i (56) üretir. Genetik ve çevre-ortam etkisiyle bu sistemlerin aktivitesi kişiden kişiye değişir. Tablo:2 de kan düzey değişikliklerine açık ilaçların listesi gösterilmektedir. Renal fonksiyonu bozulan ve ilaç toksik yan etkilerine maruz kalmış immünsuprese bir hastada ilaç dozu ayarlamalarındaki değişiklikler çok önem kazanır.

Intravenöz immünglobulinler (IVIG):

İntravenöz immünglobulin (IVIG)ürünleri immünomodülatör etkiye sahiptir ve enflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavilerinde kullanılmaktadırlar (57). IVIG ürünleri binlerce donörden elde edilen IgG lerden hazırlanır. IVIG, transplantasyonda yüksek sensitizasyonlu hastalarda anti-HLA lenfositotoksiste testinde lenfolizi inhibe etmelerinin ortaya

çıkarılmasından, 1990 dan bu yana kullanılmaktadır. Daha sonraki klinik çalışmalarda kandaki anti-HLA antikörlerin titrasyonunu da azalttığı gösterilmiştir (58). NIH destekli, bekleme listesinde 5 seneden fazla bekleyen 101 PRA düzeyi %50 nin üzerindeki ESRD hastada randomize, çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli çalışmada, 4 ay süre ile her ay 2gr/kg IVIG alan hastalarda, PRA seviyelerinde düşme, cross-matchlerde düzelleme ve transplant alma şansı oranında artma (59) gözlenmiştir. Günümüzde IVIG, cross-match + hastaların ve ABO uyumsuz böbrek nakilli hastaların desensitizasyonunda kullanılmaktadır. Akut humoral rejeksiyon tedavisinde de kullanılmaktadır.

Etki mekanizması: IVIG için, immün cevabın bir çok değişik parçasını, kompleman aktivasyon ve efektör fonksiyonlarının inhibisyonu, sitokin kaskadlarının, T ve B lenfositler fonksiyonlarının inhibisyonunu, dendritik hücre fonksiyonunun değişmesini de içeren bir çok mekanizma ileri sürülmektedir. Anti-idiotipik antikörlerin anti-HLA antikörlerle birleşmesi IVIG in etkisinin hemen görüldüğü bir mekanizmadır. IVIG tedavisinin immünomodülatör etkisi, yarılanma ömrünü de geçen bir süre devam eder. Burada uygulamadan sonra da devam eden aktif bir inhibitör mekanizma olduğu düşünülmektedir. IVIG, Fcγ reseptör II B ile etkileşime girerek B hücreleri reseptörleri üzerinde negatif bir sinyal oluşturur ve aktive B hücrelerinde gelişen CD19 ekspresyonunu inhibe eder (60,61).

Doz ve yan etkiler: IVIG dozu kullanılan protokole göre 100-2000mg/kg arasında değişir. Plazmaferezle birlikte IVIG kullanılan desensitizasyon protokollerinde düşük dozlar kullanılırken tek başına kullanıldığında 2.0 g/kg (Maksimum uygulama 140 g) uygulanmaktadır. Kullanımdaki IVIG ürünlerinin farklı osmolalitesi, pH sı, Na ve şeker komponentleri, her birinin de farklı yan etki profilleri vardır. IVIG uygulamalarında yan etki %5 den azdır. Bunlar baş ağrısı, titreme, bulantı, miyalji, artralji, sırt ağrısı ve kan basıncında yükselmedir. Uygulamadan önce, acetaminophen ve diphenhydramine ile premedikasyon gereklidir. Nadir görülen yan etkiler; aseptik menenjit, uygulamadan 48-72 saat sonra oluşur, kendiliğinden düzeler ya da NSAID ler kullanılarak önlenir. Bazı IVIG preparasyonlarında bulunan sukroz ve sorbitol, proksimal tubuler epitelin osmotik nedenle hasarına bağlı renal yetmezlik nedeni bile olabilir. Bu nedenle renal yetmezlikten kaçınmak için sukroz ve sorbitol içermeyen IVIG preparatları (Gamimmune-N, Gammagard, Polygam...) tercih edilir. Son dönem böbrek hastalarına IVIG uygularken volem yüklenmesi olmasın diye diyaliz esnasında verilmeli, diyalize girmeyen hastalarda ise uzun sürede 6-8 saat infüzyon yapılarak uygulanmalıdır. Çok nadir olarak uygulamanın başında, infüzyonun durdurulmasını ve kortizon kullanmayı gerektiren, anafilaktoid reaksiyonlar görülebilir.

İmmüsupresif protokoller:

Prensip hastaya göredir, ne red olacak ne de enfeksiyon oluşacak düzeyde bir immüsupresyon uygulamaktır.

Alışlagelmiş immüsupresif protokoller genelde; kalsinörin inhibitörü (Tacrolimus ya da cyclosporineA) + bir yardımcı ajan (MMF, azathioprine, sirolimus) ve steroidlerdir. Sensisite hastalarda Endüksiyon ajanı gerekiyorsa genelde lenfosit sayısı azaltıcı ATG kullanılabilir.

Son 10 yılda immüsupresif rejimlerde ciddi değişiklikler, gelişmeler olmuştur. USA daki bir çalışmada 1997 den önce hastaların %76.5 i CsA ve %12.5 tacrolimus kullanmaktayken 2005 de bu oran tersine dönmüş, %78.7 tacrolimus ve %14.9 cyclosporine olmuştur.

2005 de yardımcı ajan olarak renal transplant lı hastaların %81.8 i MMF, %9.1 sirolimus, %5.1 i myfortic, %0.6 azathioprine, %0.3 everolimus kullanmışlardır. Tacrolimus + MMF rejimi %80.4 oranında en sık kullanılan rejim olmuştur. CsA + MMF %9.4, kalan %10 hasta ise; sirolimus + tacrolimus (%4.5), CsA (2.8) ya da MMF (%3.0) kullanmışlardır.

Endüksiyon rejiminde de son 10 senede değişmiş,1997 de %65.7 hastada endüksiyon kullanılmazken bu oran 2005 de %26.4 dür. 2007 de thymoglobulin %38.6 ile en sık kullanılan ajan olup ondan sonra basiliximab (%16.4), daclizumab (%11.5) ve alemtuzumab (%8.8) gelmektedir. ATGAM ve OKT3 kullanımı %1.6 ve %0.4 olarak artık çok nadirdir. Hızlı steroid azaltılması ve kesilmesi daha sık kullanılmakta, 1997 de %97.4 hasta steroid kullanarak taburcu olurken bu oran 2007 de %73.5 e düşmüştür. Yani %26.5 hasta da hızlı steroid kesilmesi ya da steroidsiz protokol kullanılmıştır.

Hangi kalsinörin inhibitörü ? (Tacrolimus ya da cyclosporineA):

Hem CsA hem de tacrolimus CNI ajan olarak benzer etkinliğe ancak farklı yan etkilere sahiptirler. Ancak randomize, kontrollü çalışmalar ya da büyük veritabanı analizlerinde tartışmalı sonuçlar çıkmaktadır (68,69). Önceleri randomize çok merkezli ve kontrollü çalışmalarda tacrolimus kullanan hastalarda CsA suspansiyon kullananlara göre daha az akut red görülmekte iken bu fark mikroemülsiyon CsA (Neoral) kullananlarda görülmemekteydi (68). Posttransplant takip çalışmalarında tacrolimus ile CsA Neoral arasında hasta ve greft yaşamı benzerdi. Bazı alt grup hastalarda; DGF ve Afrika kökenlilerde tacrolimus daha avantajlı görülüyordu. 1996-2000 arası retrospektif veri analizinde Tac ve CsA kullananlarda benzer sonuçlar bulunmuştu (70). 1995-2000 arası, donör farkını ortadan kaldırmak için, kadavra donör böbrek ikizleri analizi çalışmalarında bir böbreğe CsA diğerine tacrolimus kullanılmıştır (71). Multivariate analizde 5 yıllık hasta ve greft yaşam sonuçlarında fark bulunmamıştır. SRTR veritabanının kullanıldığı, 2000-2005 yıllarında transplant alan hastaların analizinde ilk 6 ayda CsA + MMF kullananlarda Tac + MMF kullananlara göre biraz fazla akut red görülmüştür (her iki parametre için RR 1.16, p< 0.01) (72). Önceki çalışmalarda tacrolimus kullananlarda özellikle Afrika kökenlilerde ve hispaniklerde daha fazla diyabetes mellitus (DM) görülmekteydi. Ancak tacrolimus hedef düzeylerinin düşürüldüğü çalışmalarda DM insidansında azalma saptanmıştır. CsA, MMF kan düzeyini düşürürken tacrolimus da bu etki olmamakta böylece hastalar daha etkili immünsüprese olmakta ve bundan da allogreftin yaşamı olumlu etkilenmektedir. İmmünolojik olarak yüksek rizikli hastalarda, pankreas transplantasyonunda ve hızlı steroid azaltılmasını içeren immünsupresyonun minimalizasyonunda günümüzde tacrolimus tercih edilmektedir.

Hangi yardımcı immünsupresif ajan? (MMF ya da sirolimus):

Sirolimus un klinikte en çok kullanımı 2001 de oldu, böbrek transplantlı hastaların %9.7 si tacrolimus ve sirolimus , %4.1 CsA ve %4.2 si MMF le birlikte kullanıldı. CNI ve sirolimus kombinasyonunda akut redlerde azalma olmasına rağmen çalışmalarda GFR de ciddi azalma yani nefrotoksitate olduğu görüldü. Bu sinerjistik nefrotoksitenin nedeni renal greftte CNI toksisite ve iskemi reperfüzyon hasarının sirolimus nedeniyle iyileşme gecikmesi yüzünden olarak düşünüldü. Bir meta analizde düşük doz sirolimus ve standart doz CsA veya standart doz sirolimus düşük doz CNI sonuçları CNI + MMF alanlara yakın çıktı(43). Bu analizde sirolimus + CNI alan hastalarda daha fazla trombositopeni, anemi, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve lenfositopeni olduğu ortaya çıkarıldı. Bu yan etkiler nedeniyle bundan sonraki çalışmalarda sirolimus-CNI çalışmalarında 3 ay sonra CNI ın kullanılmaması ya da hiç CNI kullanılmadan sirolimus-MMF protokolü gündeme geldi.

Tek merkezli bir çalışmada, basiliximab endüksiyon ve sirolimus+MMF kullanımında iyi bir greft ve hasta yaşam oranı ve düşük akut red (%10 dan az) saptanmıştır(75). Sirolimus+MMF ve CNI+MMF çalışma grubunda karşılaştırmada 2. yıl protokol biyopsilerinde anlamlı daha az kronik nefropatik değişiklikler saptanmıştır (76). Diğer bir tek merkezli çalışmada

sirolimus+MMF grubunda tacrolimus+MMF grubuna göre benzer akut red ve greft fonksiyonu görülmüştür(77). Bununla beraber iki çok merkezli kontrollü ve randomize çalışmada, sirolimus+MMF grubunda beklenenden fazla akut red oranları görülmesi üzerine çalışma durdurulmuştur. 2000-2005 yılları SRTR istatistikleri taramalarında 5 yıllık greft yaşamında en düşük değerler sirolimus+MMF de %57.7, tacrolimus+MMF de %73.8, CsA+MMF de %71.8, CsA+sirolimus %68.9 ve tacrolimus+sirolimus grubunda %67.6 bulunmuştur (72). Akut red oranları diğer kombinasyonlara göre daha yüksek bulunmuştur(RR=1.53). Sirolimus muhtemelen etki olarak MMF den daha güçlü fakat daha toksik yan etkili bir immünsupresan dır. Sirolimus da yan etki olarak diğer bir problem proteinüridir ve bazı çalışmalarda CNI dan sirolimusa döndürülen hastalarda proteinüride artma görülmektedir. Bu çalışmalar, de novo renal transplantasyonda, CNI+ sirolimus ve MMF le beraber sirolimus kullanımının güvenliği hakkında sual işaretleri ortaya çıkartmıştır. Günümüzde halen CNI ve MMF le beraber everolimus un ikinci ilaç olarak kullanıldığı stabil hastalarda 3 ay sonra CNI nın everolimusa döndürüldüğü çok merkezli çalışmalar devam etmektedir.

Sirolimus ve everolimus antianjiogenik ve antiproliferatif etkileri olup deneysel hayvan modellerinde tümör büyümesini inhibe etmektedirler. TOR inhibitörleriyle idame etme, büyük veri tabanı analizlerinde, böbrek nakilli hastalarda posttransplant de novo maligniteyi azaltmaktadır(78). Kaposi sarkomu oluşmuş hastalarda CNI dan sirolimus a geçildiğinde tümör gerilemektedir(79). Bu sonuçlar de novo maligniteli transplant hastalarında TOR inhibitörleri kullanımını endike etmektedir(80).

Nasıl bir endüksiyon tedavisi?

Akut red ya da DGF için yüksek rizikli kadavradan renal transplant alan hastalarda ATG,thymoglobulin ve basiliximab (simulect) kullanılarak yapılan prospektif randomize çalışmada simulect kullanılan hastalarda daha yüksek akut red oranı (%25.5 ve %15.6), ancak benzer DGF (%44.5 ve %40.4) görülmüştür(81). Başka bir prospektif ve randomize çalışmada intraoperatif thymoglobulin kullanımında, postop thymo kullanımına göre daha az DGF görülmüştür(18). Poliklonal veya monoklonal lenfosit azaltan ilaçların kullanımında en dikkat çeken sorun artan oportunistik enfeksiyonlar ve malignitedir(82). Plasebo ya karşı anti IL-2R antikorlarının kullanıldığı randomize çalışmaların meta-analizinde, akut redlerde azalma görülmüş ancak 1 yıllık greft yaşamında anlamlı fark bulunamamıştır(83). 1998-2003 seneleri arasında transplante edilen hastaların SRTR veritabanı analizinde anti IL-2R antikorlar kullanımında, ilk 6 ayda akut redlerde endüksiyon yapılmayan gruba göre azalma ve ortalama 1059 günlük takiplerde greft disfonksiyonunda azalma olduğu görülmüştür (84). Anti IL-2R antikorların akut red azaltıcı etkisi donör- alıcı eşleşmelerinde HLA mm sayısı arttıkça daha belirgin olmaktadır. Bununla beraber çok büyük hasta sayısında yapılan analizde, akut red oranında önemli azalmaya (%10.2 ye %8.1) ve azalan greft disfonksiyonuna (%11.8 e %10.4) rağmen klinikte bu farkların önemi o kadar çok değildir. Aynı meta analizde, Anti IL-2R antikorlar CMV enfeksiyonu ve malignite rizikinde artışa neden olmadığı görülmektedir.

Sitokin release sendromu , posttransplant dönemde artan enfeksiyon riziki ve PTLD de artma nedeniyle OKT3 endüksiyonu artık kullanılmamaktadır.

Alemtuzumab, sadece immünsupresif tedavinin minimize edildiği çalışmalarda kullanılan güçlü bir sitolitik ajandır (23). Alemtuzumab endüksiyonu ve CsA monoterapi kullanılan ilk tek merkezli çalışmada; üçlü tedavi kullananlara göre benzer greft yaşamı ve akut red oranı olduğu gösterilmiştir (85). Alemtuzumab endüksiyonu ve sirolimus monoterapi tedavisinde ise antikora bağlı gelişen akut redlerde artış görülmüştür (86). Alemtuzumab endüksiyonu kullanılan ve çok hasta içeren bir dizide retrospektif non-randomize ve tek merkezli çalışmalarda, erken steroid kesme ve düşük doz tacrolimus +MMF ile enfeksiyon ve

malignite de artma olmadan iyi greft ve hasta yaşamı bildirilmektedir. Ancak alemtuzumab ın güvenilirliği ve diğer endüksiyon ajanlarına üstünlüğü için daha fazla sayıda hasta içeren prospektif, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Endüksiyon tedavisi aynı zamanda nefrotoksik etkileri nedeniyle CNI kullanımını geciktirmek için de yapılmaktadır. Ancak renal transplant hastalarında anti IL-2R antikoru alanlarda, CsA nın erken veya geç kullanımında benzer DGF, greft fonksiyonu ve greft kaybı sonuçları bildirilmiştir(87). Geç CsA alan hasta grubunda akut red oranları (%26.5 e %15.5) daha fazla olmaksaydı da istatistik olarak anlamlı değildir.

Steroid kesme:

Steroidlerin bilinen uzun dönemdeki yan etkileri nedeniyle böbrek transplantlı hastalarda düşük doz kullanımları hep akla gelmiştir. Son zamanlarda steroid dozu 3. aydan itibaren günde bir kez 5mg doz a inilmiş olduğu halde gittikçe artan hastada erken steroidden vaz geçme, taburcu olurken steroidi kesme çalışılmaktadır. 1980lerden ve 1990 başlarında steroidsiz CsA + azathioprine kullanımında, akut red rizkinin yüksek olduğu bilinmektedir (86). Son 10 senede steroid kesme geç dönemden erken döneme doğru bir değişme göstermekte, daha güçlü immünsupresif rejimler kullanılarak posttransplant 7 gün içinde steroidler bırakılmaktadır. Erken steroid kesme ile ilgili, endüksiyon kullanılan iki retrospektif çalışmada immünolojik rizki düşük hastalarda 5 yıllık takiplerde düşük akut red oranları ve iyi hasta ve greft yaşamı verilmektedir (89,90). Bununla beraber randomize kontrollü çalışmalarda genelde steroid kesilen gruplarda akut red oranı artmış bulunmaktadır(88). Steroid kesmenin faydalı etkileri; posttransplant diyabet, hiperlipidemi, osteopeni, kilo alma, kan basıncı kontrolü olarak düşünülse de bunların hastalarda birbiriyle karışık olarak görülmeleri nedeniyle net olarak çalışmalarda gösterilememiştir. Bazı araştırmacılar düşük doz steroidlerin hem yan etkilerden korunma sağlaması hem de akut red olaylarının az görülmesini ileri sürmektedirler. Protokol allogreft biyopsi kullanımının ve uzun dönem takibin olmaması steroid kesmenin kronik allogreft nefropatiye yol açacağı rizki kesin değildir. Steroidsiz protokollerin popüler olması ve kısa dönemde iyi sonuçlar alınmasına rağmen bu protokolün güvenilirliği için daha fazla araştırma gerekmektedir. Hangi endüksiyon ajanı kullanılmalı (Thymoglobulin, Campath, anti IL-2R antikolar) hangi grup hastada denemeli (immünolojik düşük ya da yüksek rizikli hastalar, Afrika kökenliler) suallerin cevapları için çok merkezli, randomize, protokol biyopsi ve kemik dansitometrisini de içeren düşük doz steroid kullanan grupla karşılaştıran kontrollü çalışmalara gerek vardır.

Kalsinörin inhibitörü kesme:

CNI ler posttransplant red profilaksisi immünsüresif tedavilerde önemli bir yeri vardır ve son 10 yılda 1 yıllık greft ömrünün %90 ı geçmesinde önemli pay sahibidirler. Aynı zamanda CNI nin yol açtığı nefrotoksosite ve daha iyi uzun dönem greft yaşamı da hala aşılması gereken bir problem olarak durmaktadır.

Diğer CNI kullanımı yan etkileri nedeniyle görülen kardiyovasküler yan etkiler, posttransplant diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon hastanın yaşamını kısaltmaktadır. 1996 dan önce CsA+Aza+steroid alanlarda CNI kesme, artan akut red oranlarına neden oluyordu (91,92). Çok merkezli - prospektif, CsA+MMF+steroid alan 212 stabil renal transplantlı hastada 6 ay sonra CsA kesilen ve 3 lü tedaviye devam eden iki grupla yapılan çalışmada , CNI kesme grubunda %22, %11 i biyopsi ile gösterilmiş akut ve kronik red, kontrol grubunda ise %1.4 akut red ve hiç kronik değişiklik saptanmamıştır (93). Daha önce de belirttiği gibi, CsA kesme ya da sirolimus-everolimus yardımıyla CNI dan vaz geçme çalışmalarında akut red oranı yüksek çıkmaktadır.

Sensitizasyon ve İmmüsupresyon:

Sensitize olmamış hastalar ve aynı HLA yapısına sahip kardeşinden ya da 0 MM kadavra donörden böbrek transplant alanlar düşük akut red rizki ve daha uzun greft ömrüne sahiptirler. Bu rizki düşük hastalara red profilaksisi için daha az immüsupresif ilaç düşük doz CNI ve MMF verilebilir.

Aynı zamanda endüksiyonda anti IL-2R antikolar kullanıldığında hızlı steroid kesme ya da CNI kullanmayan protokoller için uygundur.

Buna mukabil sensitize olup HLA aynı canlı kardeşinden ya da 0 MM kadavradan böbrek alanlar daha fazla immüsupresyon gerektirirler. Son zamanlarda Opelz ve ark. araştırmalarında, HLA aynı kardeşinden böbrek alanların uzun dönem sonuçlarının pretransplant sensitizasyona bağlı olduğunu göstermektedir (94). Sensitize olmayan HLA aynı kardeşlerden nakillerde 10 yıllık yaşam %72 olduğu halde, %PRA 1-50 olanlar ve >%50 olanlarda %63 ve %55 dir.

%PRA'nın alıcının daha reaksiyoner olduğunu mu yoksa non-HLA antijene karşı bir reaksiyon mu olduğu halen tartışma konusudur. Genel olarak tecrübeli transplantasyon ünitelerinde, sensitize olmamış canlıdan renal transplant alıcılarına endüksiyonlu ya da endüksiyonsuz standart 3 lü tedavi CNI+MMF+steroid uygulanmaktadır.

Sensitize olmamış greft bekleyen alıcılar, özellikle DGF rizki olan kadavra donörden greft alanlar endüksiyon tedavisi gerektirirler.

Sensitize hastaların immüsupresif tedavisi, immünolojik anamnezlerine, cross-match testlerinin sonuçlarına, anti HLA antikolarının spesifitesine, donör spesifik olup olmamasına bağlıdır.

CDC T hücre cross-match pozitifliği transplantasyon için mutlak kontrendikasyondur ve pretransplant humoral etkenlerin ortamda azaltılmasını, desensitizasyonu gerektirir.

Crossmatch testi sonucunun hiperakut red yapmayacak seviyeye getirilmesi gerekir.

Desensitizasyon için en çok uygulanan terapötik stratejiler;

- Plazmaferez veya immünsorbsiyon ile anti HLA antikoları uzaklaştırma,
- IVIG ile immün sistemi modere etme,
- Rituximab (Anti CD20) ile antikor üretiminde önemli rolü olan B hücreleri azaltma
- Splenektomi ile memory hücrelerinin neredeyse yarısının akut olarak ortamdaki çıkarılmasıdır.

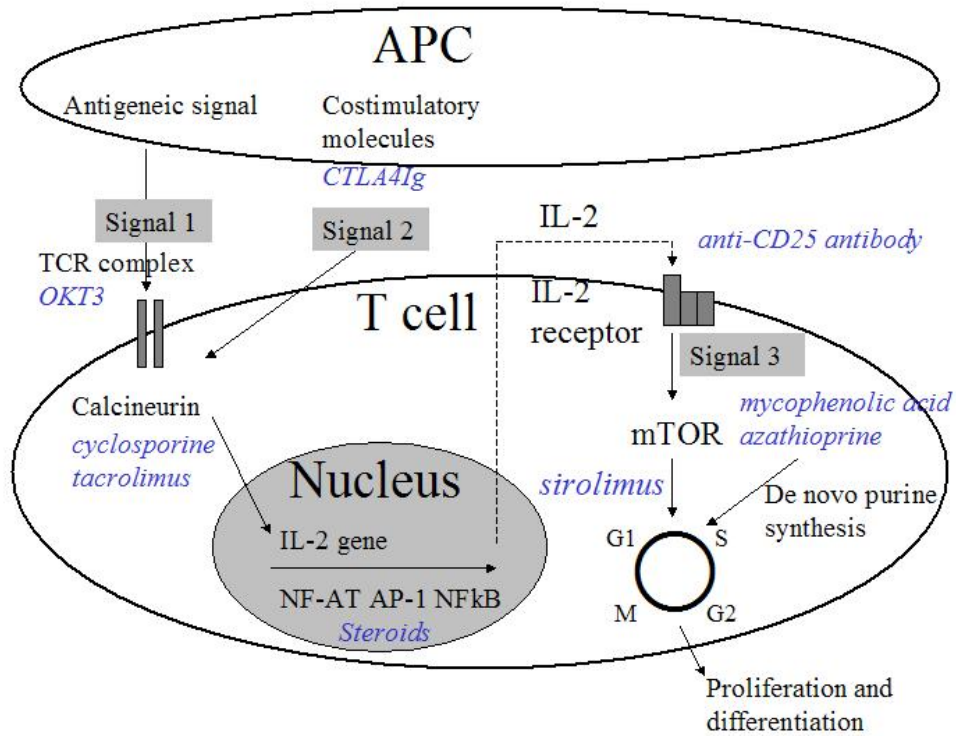
Günümüzde farklı desensitizasyon protokollerini karşılaştıran randomize kontrollü ve prospektif çalışmalar eksiktir. Çalışmaların çoğu, tek başına yüksek doz IVIG veya immünsorbsiyon kullanılan ya da plazmaferez ve düşük doz CMV spesifik IVIG veya yüksek doz IVIG kullanılan tek merkezli çalışmalardır (95,....).

Desensitizasyon protokolünün rasyonel seçimi, immün anamnez ve saptanan donör spesifik antikor(DSA) miktarına bağlıdır. Genelde mutlaka pretransplant plazmaferez gerektirir (96). Düşük DSA titrelili (< 1:8) olan hastalara 2-3 kez plazmaferez ve crossmatch kontrolü, buna mukabil yüksek DSA titrelilere (> 1:128) 6-10 plazmaferez seansı ile antikor titresinin düşmesi için gereklidir. Eğer plazmaferez sonrası cross-match negatifleşirse endüksiyon ajanı (Anti IL-2R antikor, thymoglobulin, alemtuzumab), IVIG ve DSA titresine bağlı olarak posttransplant 2-5 plazmaferez seansı da yapılacak şekilde transplantasyona gidilebilir. Rituximab tek doz olarak (375mg/m²) pretrans ya da trans esnasında uygulanarak bazı desensitizasyon protokollerine eklenmektedir.

Her şeye rağmen erken akut antikora bağlı humoral red %30-40 kadar görülür ve alıcılar için en ciddi problemdir.

Yüksek doz IVIG veya düşük doz IVIG/plazmaferez, rituximab ne olursa olsun desensitizasyon protokolüne bağlı olmadan humoral red görülebilmektedir.

CDC B hücre veya Flow T veya B pozitif cross-match pozitif hastalar, daha fazla antikora bağlı red veya selüler red rizki, uzun dönemde de greft ömrünü azaltan kronik red rizki altındadırlar. Bu hastalar saptanan DSA titrelerine bağlı olarak desensitizasyon protokolü; IVIG, pre ve/veya posttransplant plazmaferez gerektirirler(97). Bütün sensitize hastalara 3 lü tedavinin(CNI+MMF+steroid) yanında endüksiyon ajanı kullanılmalı CNI hedef seviyeleri yüksek tutulmalı ve MMF ve steroid dozları da yüksek tutulmalıdır. Hastalar yakın takip edilmeli, düzenli serum DSA monitorizasyonu yapılmalı protokol allogreft biyopsiler ile gelişmekte olan akut ve kronik antikora bağlı red reaksiyonu erken tanısı konulmalıdır. Daha çok "prospektif randomize ve çok merkezli çalışmalar" yapılarak, yüksek sensitizasyonlu böbrek nakil hastalarına hangi densitizasyon protokolünün uygun olacağını araştırılması gerekmektedir.



Şekil: 1 (100)

T hücre cevabında 3 sinyal ve T hücre aktivasyonunda önemli medyatörler:

T hücre aktivasyonunda görev alan ana basamaklar özetlenmiş ve bazı önemli immüsupressif ilaçların etki ettikleri yerler italik yazı ile gösterilmiştir. Cyclosporine A ve tacrolimus NF-AT oluşumunu, kalsinörin aktivitesini inhibe ederek önler. Sirolimus immünofiline bağlanır, mTOR ile birleşerek hücre proliferasyon siklusunun ilerlemesini durdurur.

Mycophenolic asit ve azathioprine DNA sentezine guanozin desteğini azaltarak proliferasyonu bloke eder.

Anti CD25 ab, IL-2 ile CD25 etkileşimini bloke eder.

OKT3, T hücre reseptör kompleksindeki CD3 e yöneliktir.

AP: Aktivatör protein

NFkB: Nükleer faktör kB

TCR: T hücre reseptörü

TOR: Target of Rapamycin

İmmunosupresif ilaçlar: Doz şemaları, etki mekanizmaları ve yan etkileri

Önerilen hedef düzeyler ardışık olarak verilen ilaç kullanımına, immünolojik riske, transplante edilen organa ve kan düzey tesbiti için kullanılan yöntemle bağlıdır.(100)

İlaç	Etki mekanizması	Yan etkiler	Dozaj
Poliklonal-lenfopenik antikorlar Thymoglobulin 25 mg®	Lenfopeniye neden olur, T hücre cevabını bozar. CDC ile hücre azaltır, retiküloendotelial sistem ve ADCC ile hücre azaltır	Ateşi titreme, artralji, serum hastalığı, anafilaksi, lökopeni, tromboistopeni, tromboflebit	İntravenöz infüzyon ile 4 saatte indüksiyonda kullanıldığında 3-5 gün süre ile verilir. 5-10 gün süreyle akut allograft rejeksiyonu tedavisinde. Thymoglobulin 1.5-2.0 mg/kg/gün, Doz lökosit ve trombosit sayım sonuçları doğrultusunda ayarlanmalıdır
Alemtuzamab Campath 30mg/ml®	Tüm kan mononükleer hücrelerinde bulunan CD52 antijenine yöneliktir. ADCC, CDC ve apoptoz indüksiyonu yapar	Ateş, rigor, hipotansiyon, dispne, ve bulantı sitokin salınımına bağlı	Bir veya iki doz 40 mg transplantasyon gününde ve ilk 5 gün içerisinde verilir. 2 saatte iv infüzyon olarak verilebildiği gibi, subkutan olarak da uygulanabilir. Doz endikasyona bağlıdır. Sıklıkla 375 mg/kg2 desensitizasyon protokolleri ile tek dozda veya antiöza bağlı rejeksiyon tedavisinde. PTLD'de haftada bir kez dört doza kadar
Rituximab Rituxan®: 10mg/ml	B hücrelerinde CD20 antijenine yüksek selektif bağlanma gösterir. CDCC ADCC ve indirek yapısal değişikliklere ve apoptoza neden olur	Esas olarak ilk doz reaksiyonlarıdır: hipotansiyon, ateş, taşikardi ve artralji	Doz endikasyona bağlıdır. Sıklıkla 375 mg/kg2 desensitizasyon protokolleri ile tek dozda veya antiöza bağlı rejeksiyon tedavisinde. PTLD'de haftada bir kez dört doza kadar
Monoklonal non-lenfopenik antikorlar Basiliximab Simulect®: 10 mg, 20 mg eşdeğer Daclizumab Zenapax®: 5 mg/ml	Aktive lenfositlerde IL-2 reseptörü CD25 antijeni hedeftir	Hipersensitivite dışında nadir	Basiliximab iv olarak iki kez 20 mg dozda verilir, ilk doz nakil öncesi/esnasında , ikinci doz posttransplant 4. gün. Daclizumab 1 mg/kg iv infüzyonla nakil öncesi/esnasında daha sonra 14 günde bir 4 doz. Protokoller merkezler arası değişkenlik gösterebilir
Kalsinörin inhibitörleri (CNI) SiklosporinA Sandimmune®: 25, 50, 100 mg tabletler; 100 mg/ml oral solüsyon Neoral®: 25, 100 mg tablet; 100 mg/ml oral solüsyon.	Siklofiline bağlanarak kalsinörin inhibisyonu yaparak T-hücre aktivasyonunu bozar	Nefrotoksisite, hipertansiyon, hiperlipidemi, glukoz intoleransı, hiperkalemi, hiperürisemi, hipomagnezemi, tremor, parestezi, atak, trombotik mikroanjyopati, hirsutizm, diş eti hiperplazisi, hepatotoksisite	Sıklıkla antimetabolit ve steroid ile birlikte veya sadece steroid eşliğinde verilir. Başlangıç dozu 6-10 mg/kg/gün. İlk 3 ay 12 saat kan düzeyleri 200-350 ng/ml ve sonrasında 100-200 ng/ml hedeflenir

Tacrolimus Prograf®: 0.5, 1 ve 5 mg kapsül, XL	FK bağlayıcı proteine bağlanarak calsinörin'i inhibe eder ve T-hücre cevabını bozar	Siklosporine benzer ancak karşılaştırıldığında daha az hirsutizm, hiperlipidemi ve diş eti hiperplazisi gelişir. Alopesi, nörotoksikite ve glukoz intoleransı daha sıktır	Başlangıç dozu 0.15-0.3 mg/kg/gün. İlk 3 ay hedef kan düzeyi 8-15 ng/ml, daha sonrasında 5-10 ng/ml'dir.
Antimetabolitler			
Azatiyoprin İmuran®: 50 mg	Pürin sentezi kompetitif inhibisyonu	Lökopeni, trombositopeni, anemi, alopesi	Oral doz CNI ve kortikosteroidler ile kombine edildiğinde 1-2 mg/kg/gün. Düşük lökosit değerlerinde doz ayarlaması yapılır.
Mycophenolat mofetil (MMF) Cell Cept®: 250, 500 mg tablet, 200 mg/ml oral süspansiyon Enterik-kaplı mycophenolat sodyum (EC-MPS) Myfortic®: 180, 360 mg tablet	Non-kompetitif inozin monofosfat dehidrogenaz inhibitörü; purin sentezi inhibisyonu yapar. T-hücre cevabını bozar, B-hücre aktivite ve antikor üretimini azaltır	Bulantı, kusma, diyare, dispepsi, lökopeni, anemi	Düşük lökosit değerlerinde doz ayarlaması yapılır. 500 mg MMF 360 mg EC-MPS'ye eşdeğerdir
TOR inhibitörleri			
Sirolimus Rapamycin®: 1, 2 mg tablet, 1 mg/ml oral solüsyon. Everolimus Certican®: 250 mcg, 500 mcg, 750 mcg, 1000 mcg tablet	Sirolimus-FKBP kompleksi mTOR inhibisyonu yapar ve sitokine bağlı hücre proliferasyonu G1 fazında bloke eder.	CNI ile birlikte kullanımında artmış nefrotoksisite, proteinüri, hipokalemi, hipomagnezemi, trombotik mikroanjyopati, trombositopeni, anemi, hiperlipidemi, lenfösel, bozulmuş yara iyileşmesi, oral ülserler, interstisyel pnömonitis	CNI veya antimetabolit ile birlikte kullanılır. Sirolimus başlangıç dozu 2-5 mg/gün. Hedef kan düzeyi 5-10 ng/ml CNI ile birlikte kullanıldığında, 12-20 ng/ml MMF ile birlikte, 15-25 CNI kesildiği takdirde. Everolimus günde iki kez verilir.
Kortikosteroidler			
Prednizon Prednisolon Metilprednisolon Solu-Medrol	Proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerin inhibisyonu	Glukoz intoleransı, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, bozulmuş yara iyileşmesi, cilt hassasiyeti, hipotalamo-hipofizer aks supresyonu, katarakt	Prednisolon idame dozu 5 mg/gün. Pulse steroid tedavisi (250-500 mg/gün üç gün süreyle) akut rejeksiyon tedavisinde kullanılır

CDC: Komplemana bağımlı sitotoksikite, ADCC: antikora bağımlı hücre sitotoksikite, WBC: lökosit, CNI: kalsinörin inhibitörleri, PTLD: post-transplant lenfoproliferatif hastalık

Tablo 2 CNI ile ilaç etkileşimleri:(100)

Kan düzeyini arttıranlar	Kan düzeyini düşürenler
Diltiazem, nikardipin, verapamil	Fenobarbital, fenitoin, karbamazepin
Klaritromisin, eritromisin	Rifampin, rifabutin
Flukonazol, itrakonazol, ketokanazol, vorikonazol	Sarı kantaron otu (hypericum perforatum)
Danazol, estradiol	Kolestiramin
Amiodaron, karvediol	
Metoklopramid	
Anti-retroviral tedavi (HAART), özellikle proteaz inhibitörleri (ritonavir)	
Greyfurt suyu	

Ek bilgi için:

1. Delves PJ, Roitt IM: The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 343:108-117, 2000
2. Delves PJ, Roitt IM: The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 343:37-49, 2000
3. Klein J, Sato A: The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med* 343:702-709, 2000
4. Klein J, Sato A: The HLA system. Second of two parts. *N Engl J Med* 343:782-786, 2000
5. West LJ: B-cell tolerance following ABO-incompatible infant heart transplantation. *Transplantation* 81:301-307, 2006
6. Lakkis FG, Arakelov A, Konieczny BT, Inoue Y: Immunologic 'ignorance' of vascularized organ transplants in the absence of secondary lymphoid tissue. *Nat Med* 6:686-688, 2000
7. Gould DS, Auchincloss H, Jr.: Direct and indirect recognition: the role of MHC antigens in graft rejection. *Immunol Today* 20:77-82, 1999
8. Saiki T, Ezaki T, Ogawa M, Maeda K, Yagita H, Matsuno K: In vivo roles of donor and host dendritic cells in allogeneic immune response: cluster formation with host proliferating T cells. *J Leukoc Biol* 69:705-712, 2001
9. Clarkson MR, Sayegh MH: T-cell costimulatory pathways in allograft rejection and tolerance. *Transplantation* 80:555-563, 2005
10. Sayegh MH, Turka LA: The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *N Engl J Med* 338:1813-1821, 1998
11. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blancho G, Lang P, Grinyo J, Halloran PF, Solez K, Hagerty D, Levy E, Zhou W, Natarajan K, Charpentier B: Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 353:770-781, 2005
12. Lakkis FG: Role of cytokines in transplantation tolerance: lessons learned from gene-knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 9:2361-2367, 1998
13. Bray RA, Nickerson PW, Kerman RH, Gebel HM: Evolution of HLA antibody detection: technology emulating biology. *Immunol Res* 29:41-54, 2004
14. Gebel HM, Bray RA, Nickerson P: Pre-transplant assessment of donor-reactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation: contraindication vs. risk. *Am J Transplant* 3:1488-1500, 2003
15. Le Bas-Bernardet S, Hourmant M, Valentin N, Paitier C, Giral-Classe M, Curry S, Follea G, Souillou JP, Bignon JD: Identification of the antibodies involved in B-cell crossmatch positivity in renal transplantation. *Transplantation* 75:477-482, 2003
16. Vaidya S, Cooper TY, Avandsalehi J, Barnes T, Brooks K, Hymel P, Noor M, Sellers R, Thomas A, Stewart D, Daller J, Fish JC, Gugliuzza KK, Bray RA: Improved flow cytometric detection of HLA alloantibodies using pronase: potential implications in renal transplantation. *Transplantation* 71:422-428, 2001
17. Norman DJ: Antilymphocyte antibodies in the treatment of allograft rejection: targets, mechanisms of action, monitoring, and efficacy. *Semin Nephrol* 12:315-324, 1992
18. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolkoff-Rubin N, Farrell ML, Ko DS, Williams WW, Chandraker A, Delmonico FL, Auchincloss H, Cosimi AB: A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 76:798-802, 2003
19. Schroeder TJ, First MR, Mansour ME, Hurtubise PE, Hariharan S, Ryckman FC, Munda R, Melvin DB, Penn I, Ballistreri WF, et al.: Antimurine antibody formation following OKT3 therapy. *Transplantation* 49:48-51, 1990
20. Chatenoud L, Ferran C, Legendre C, Thouard I, Merite S, Reuter A, Gevaert Y, Kreis H, Franchimont P, Bach JF: In vivo cell activation following OKT3 administration. Systemic cytokine release and modulation by corticosteroids. *Transplantation* 49:697-702, 1990
21. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Heroux AL, Dizikes GJ, Pifarre R, Fisher RI: Increased incidence of lymphoproliferative disorder after

- immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 323:1723-1728, 1990
22. Penn I: Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med* 323:1767-1769, 1990
23. Morris PJ, Russell NK: Alemtuzumab (Campath-1H): a systematic review in organ transplantation. *Transplantation* 81:1361-1367, 2006
24. Magliocca JF, Knechtle SJ: The evolving role of alemtuzumab (Campath-1H) for immunosuppressive therapy in organ transplantation. *Transpl Int* 19:705-714, 2006
25. Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW: The emerging role of rituximab in organ transplantation. *Transpl Int* 19:621-628, 2006
26. Vieira CA, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Bearden CM, Gebel HM, Roggero AL, Fineberg NS, Taber T, Kraus MA, Pescovitz MD: Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation* 77:542-548, 2004
27. Waldmann TA: Anti-Tac (daclizumab, Zenapax) in the treatment of leukemia, autoimmune diseases, and in the prevention of allograft rejection: a 25-year personal odyssey. *J Clin Immunol* 27:1-18, 2007
28. O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, Tocci MJ, O'Neill EA: FK-506- and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. *Nature* 357:692-694, 1992
29. Liu J, Farmer JD, Jr., Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL: Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 66:807-815, 1991
30. Schiff J, Cole, E, Cantarovich, M: Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Nephrol* 2:374-384, 2007
31. Remuzzi G, Perico N: Cyclosporine-induced renal dysfunction in experimental animals and humans. *Kidney Int Suppl* 52:S70-74, 1995
32. Curtis JJ: Hypertension following kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 23:471-475, 1994
33. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, Ganeva M, Dimitrov BD, Ene-Iordache B, Gherardi G, Donati D, Salvadori M, Sandrini S, Valente U, Segoloni G, Mourad G, Federico S, Rigotti P, Sparacino V, Bosmans JL, Perico N, Ruggenenti P: Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. *Lancet* 364:503-512, 2004
34. Ciancio G, Miller J, Gonwa TA: Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation* 80:S191-200, 2005
35. Gabardi S, Tran JL, Clarkson MR: Enteric-coated mycophenolate sodium. *Ann Pharmacother* 37:1685-1693, 2003
36. Sollinger HW: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 60:225-232, 1995
37. Allison AC, Eugui EM: Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid and an ester prodrug, mycophenolate mofetil. *Immunol Rev* 136:5-28, 1993
38. van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM, Oellerich M, DeNofrio D, Holt C, Holt DW, Kaplan B, Kuypers D, Meiser B, Toenshoff B, Mamelok RD: Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit* 28:145-154, 2006
39. van Hest RM, Mathot RA, Pescovitz MD, Gordon R, Mamelok RD, van Gelder T: Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing: a population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 17:871-880, 2006
40. Maes BD, Dalle I, Geboes K, Oellerich M, Armstrong VW, Evenepoel P, Geypens B, Kuypers D, Shipkova M, Geboes K, Vanrenterghem YF: Erosive enterocolitis in

mycophenolate mofetil-treated renal-transplant recipients with persistent afebrile diarrhea. *Transplantation* 75:665-672, 2003

41. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Lancet* 345:1321-1325, 1995

42. Knoll GA, MacDonald I, Khan A, Van Walraven C: Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 14:2381-2386, 2003

43. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC: Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 81:1234-1248, 2006

44. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Viljoen HG, Li Y, Jappe A, Cretin N: Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 78:1532-1540, 2004

45. Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, Campbell S, Civati G, Bourbigot B, Alves Filho G, Leone J, Garcia VD, Rigotti P, Esmeraldo R, Cambi V, Haas T, Jappe A, Bernhardt P, Geissler J, Cretin N: Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant* 4:626-635, 2004

46. Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, Mourad G, Jaffe J, Haas T: Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation* 78:1332-1340, 2004

47. Chung J, Kuo CJ, Crabtree GR, Blenis J: Rapamycin-FKBP specifically blocks growth-dependent activation of and signaling by the 70 kd S6 protein kinases. *Cell* 69:1227-1236, 1992

48. Letavernier E, Pe'raldi MN, Pariente A, Morelon E, Legendre C: Proteinuria following a switch from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Transplantation* 80:1198-1203, 2005

49. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, Prieto M, Nyberg SL, Ishitani MB, Kremers WK, Stegall MD: Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 77:1555-1561, 2004

50. Murgia MG, Jordan S, Kahan BD: The side effect profile of sirolimus: a phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant patients. *Kidney Int* 49:209-216, 1996

51. Morelon E, Stern M, Israel-Biet D, Correas JM, Danel C, Mamzer-Bruneel MF, Peraldi MN, Kreis H: Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 72:787-790, 2001

52. Beato M: Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 56:335-344, 1989

53. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmberg A, Karin M: Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science* 270:286-290, 1995

54. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, Eisman J: Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 328:1747-1752, 1993

55. Lin YS, Dowling AL, Quigley SD, Farin FM, Zhang J, Lamba J, Schuetz EG, Thummel KE: Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism. *Mol Pharmacol* 62:162-172, 2002

56. Hochman JH, Chiba M, Yamazaki M, Tang C, Lin JH: P-glycoprotein-mediated efflux of indinavir metabolites in Caco-2 cells expressing cytochrome P450 3A4. *J Pharmacol Exp Ther* 298:323-330, 2001

57. Kazatchkine MD, Kaveri SV: Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 345:747-755, 2001

58. Jordan SC, Vo AA, Peng A, Toyoda M, Tyan D: Intravenous gammaglobulin (IVIg): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. *Am J Transplant* 6:459-466, 2006
59. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, Toyoda M, Davis C, Shapiro R, Adey D, Milliner D, Graff R, Steiner R, Ciancio G, Sahney S, Light J: Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 15:3256-3262, 2004
60. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV: Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 291:484-486, 2001
61. Toyoda M, Pao A, Petrosian A, Jordan SC: Pooled human gammaglobulin modulates surface molecule expression and induces apoptosis in human B cells. *Am J Transplant* 3:156-166, 2003
62. Vincenti F, Mendez R, Pescovitz M, Rajagopalan PR, Wilkinson AH, Butt K, Laskow D, Slakey DP, Lorber MI, Garg JP, Garovoy M: A Phase I/II Randomized Open-Label Multicenter Trial of Efalizumab, a Humanized Anti-CD11a, Anti-LFA-1 in Renal Transplantation. *Am J Transplant* 7:1770-1777, 2007
63. Josephson MA, Gillen D, Javaid B, Kadambi P, Meehan S, Foster P, Harland R, Thistlethwaite RJ, Garfinkel M, Atwood W, Jordan J, Sadhu M, Millis MJ, Williams J: Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation* 81:704-710, 2006
64. Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Klinger M, Wlodarczyk Z, Squifflet JP, Mourad G, Neuhaus P, Jurewicz A, Rostaing L, Charpentier B, Paczek L, Kreis H, Chang R, Paul LC, Grinyo JM, Short C: The effects of FK778 in combination with tacrolimus and steroids: a phase II multicenter study in renal transplant patients. *Transplantation* 78:9-14, 2004
65. Tedesco-Silva H, Mourad G, Kahan BD, Boira JG, Weimar W, Mulgaonkar S, Nashan B, Madsen S, Charpentier B, Pellet P, Vanrenterghem Y: FTY720, a novel immunomodulator: efficacy and safety results from the first phase 2A study in de novo renal transplantation. *Transplantation* 77:1826-1833, 2004
66. Alloway R, Steinberg S, Khalil K, Gourishankar S, Miller J, Norman D, Hariharan S, Pirsch J, Matas A, Zaltzman J, Wisemandle K, Fitzsimmons W, First MR: Two Years Postconversion From a Prograf-Based Regimen to a Once-Daily Tacrolimus Extended-Release Formulation in Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 83:1648-1651, 2007
67. Silva HT, Jr., Yang HC, Abouljoud M, Kuo PC, Wisemandle K, Bhattacharya P, Dhadda S, Holman J, Fitzsimmons W, First MR: One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 7:595-608, 2007
68. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J: A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 73:775-782, 2002
69. Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, Alfrey EJ, Halloran P, Stegall M, Hardy M, Metzger R, Shield C, 3rd, Rocher L, Scandling J, Sorensen J, Mulloy L, Light J, Corwin C, Danovitch G, Wachs M, VanVeldhuisen P, Leonhardt M, Fitzsimmons WE: Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation* 75:2048-2053, 2003
70. Woodward RS, Kutinova A, Schnitzler MA, Brennan DC: Renal graft survival and calcineurin inhibitor. *Transplantation* 80:629-633, 2005
71. Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HU: Long-term graft survival with neoral and tacrolimus: a paired kidney analysis. *J Am Soc Nephrol* 14:2980-2984, 2003

72. Srinivas TR, Schold JD, Guerra G, Eagan A, Bucci CM, Meier-Kriesche HU: Mycophenolate mofetil/sirolimus compared to other common immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Transplant* 7:586-594, 2007
73. Mota A, Arias M, Taskinen EI, Paavonen T, Brault Y, Legendre C, Claesson K, Castagneto M, Campistol JM, Hutchison B, Burke JT, Yilmaz S, Hayry P, Neylan JF: Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant* 4:953-961, 2004
74. Mulay AV, Hussain N, Fergusson D, Knoll GA: Calcineurin inhibitor withdrawal from sirolimus-based therapy in kidney transplantation: a systematic review of randomized trials. *Am J Transplant* 5:1748-1756, 2005
75. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, Savas K, Cook DJ, Novick AC: Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 74:1070-1076, 2002
76. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, Cook DJ, Burke JT, Rollin H, Hammond JA, Whisenant T, Lanigan CM, Head SR, Salomon DR: De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant* 4:1776-1785, 2004
77. Larson TS, Dean PG, Stegall MD, Griffin MD, Textor SC, Schwab TR, Gloor JM, Cosio FG, Lund WJ, Kremers WK, Nyberg SL, Ishitani MB, Prieto M, Velosa JA: Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am J Transplant* 6:514-522, 2006
78. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD: Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 80:883-889, 2005
79. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, Ranieri E, Gesualdo L, Schena FP, Grandaliano G: Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 352:1317-1323, 2005
80. Campistol JM, Albanell J, Arns W, Boletis I, Dantal J, de Fijter JW, Mortensen SA, Neumayer HH, Oyen O, Pascual J, Pohanka E, Schena FP, Seron D, Sparacino V, Chapman JR: Use of proliferation signal inhibitors in the management of post-transplant malignancies--clinical guidance. *Nephrol Dial Transplant* 22 Suppl 1:i36-41, 2007
81. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D: Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 355:1967-1977, 2006
82. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B: Association of antibody induction with short- and long-term cause-specific mortality in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 13:769-772, 2002
83. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC: Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 77:166-176, 2004
84. Patlolla V, Zhong X, Reed GW, Mandelbrot DA: Efficacy of Anti-IL-2 Receptor Antibodies Compared to no Induction and to Antilymphocyte Antibodies in Renal Transplantation. *Am J Transplant* 7:1832-1842, 2007
85. Watson CJ, Bradley JA, Friend PJ, Firth J, Taylor CJ, Bradley JR, Smith KG, Thiru S, Jamieson NV, Hale G, Waldmann H, Calne R: Alemtuzumab (CAMPATH 1H) induction therapy in cadaveric kidney transplantation--efficacy and safety at five years. *Am J Transplant* 5:1347-1353, 2005
86. Knechtle SJ, Pirsch JD, H. Fechner J J, Becker BN, Friedl A, Colvin RB, Lebeck LK, Chin LT, Becker YT, Odorico JS, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Hamawy MM, Hu H, Bloom DD, Sollinger HW: Campath-1H induction plus rapamycin monotherapy for renal transplantation: results of a pilot study. *Am J Transplant* 3:722-730, 2003

87. Kamar N, Garrigue V, Karras A, Mourad G, Lefrancois N, Charpentier B, Legendre C, Rostaing L: Impact of early or delayed cyclosporine on delayed graft function in renal transplant recipients: a randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 6:1042-1048, 2006
88. Augustine J, Hricik, DE: Steroids sparing in kidney transplantation: changing paradigms, improving outcomes, and remaining questions. *Clin J Am Nephrol* 1:1080-1089, 2006
89. Matas AJ, Kandaswamy R, Gillingham KJ, McHugh L, Ibrahim H, Kasiske B, Humar A: Prednisone-free maintenance immunosuppression-a 5-year experience. *Am J Transplant* 5:2473-2478, 2005
90. Kaufman DB, Leventhal JR, Axelrod D, Gallon LG, Parker MA, Stuart FP: Alemtuzumab induction and prednisone-free maintenance immunotherapy in kidney transplantation: comparison with basiliximab induction--long-term results. *Am J Transplant* 5:2539-2548, 2005
91. Wong W, Venetz JP, Tolkoff-Rubin N, Pascual M: 2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? *Transplantation* 80:289-296, 2005
92. Kasiske BL, Chakkerla HA, Louis TA, Ma JZ: A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11:1910-1917, 2000
93. Smak Gregoor PJ, de Sevaux RG, Ligtenberg G, Hoitsma AJ, Hene RJ, Weimar W, Hilbrands LB, van Gelder T: Withdrawal of cyclosporine or prednisone six months after kidney transplantation in patients on triple drug therapy: a randomized, prospective, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 13:1365-1373, 2002
94. Opelz G: Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 365:1570-1576, 2005
95. Akalin E, Bromberg, JS: Kidney transplantation in highly-sensitized recipients. *Acta Nephrologica* 21:1-8, 2007
96. Montgomery RA, Zachary AA: Transplanting patients with a positive donor-specific crossmatch: a single center's perspective. *Pediatr Transplant* 8:535-542, 2004
97. Akalin E, Bromberg JS: Intravenous immunoglobulin induction treatment in flow cytometry cross-match-positive kidney transplant recipients. *Hum Immunol* 66:359-363, 2005
98. Halloran PF: Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 351:2715-2729, 2004
99. Ata P, Kara M, Ozdemir E, Canbakan M, Gökçe AM, Bayraktar FA, Sahin G, Ozel L, Titiz MI. Monitoring of CD3(+) T-Cell Count in Patients Receiving Antithymocyte Globulin Induction After Cadaveric Renal Transplantation. *Transplant Proc.* 2013 Apr; 45(3):929-31. doi: 10.1016/j.Trans Proceed.2013
100. Enver Akalin: İmmüsupresyona stratejik yaklaşım, Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım 3th Ed. NooN Matbaacılık İstanbul 2010.

TRANSPLANTASYONDA KAN BANKACILIĞI VE DESENSİTİZASYON:

DR. NURGÜL CERAN SUBAŞI

DR. M. İZZET TİTİZ

Transplantasyon doğası gereği bir vasküler cerrahi çalışmasıdır, kan dolaşımı ve dinamikleriyle iç içe bir bilim dalıdır. Doğal olarak da Kan Bankacılığı ve prensipleriyle derin ilişkileri vardır. Transplantasyon çalışmalarında ortaya çıkan transfüzyon, plazmaferez, desensitizasyon la ilgili sorunlara Kan Bankacılığı yardım etmektedir.

Günümüzde böbrek nakli için bekleme listesinde önemli bir grup hasta, özellikle ikinci nakil sırası gelmiş olanlar, sensitizasyon ve bulunan donör organlarla eşleşmelerde pozitif crossmatch nedeniyle organı alamamaktadırlar. Bu durum uzun süre listede uygun organ bekleme durumunda kalmalarına ve hemen her donör organ dağılımı listelerinde isimleri geçse bile transplantasyon için uygun kararı alamaktadırlar.

Diğer bir problem de; 0 kan grubu herkeze organ verebilmekte ancak başka gruplardan organ alamayacağından bekleme listelerinde bekleme süreleri, 0 kan grubunun toplumda rastlanma oranına uygun olarak uzun olmaktadır.

A kan grubuna sahip kişilerin aslında %20 kadarı A2 dir. A2 grup eritrositlerin antijenik özellikler aslında 0 kan grubuna benzemektedir. A2 antijenleri anti A antikor ile düşük düzey reaksiyon verirler. Bu durum A2 nin 0 gibi kabul edilmesini düşündürür. 0 alıcılarda anti A titresi düşük düzeyde ise yapılan böbrek nakilleri başarılı olmaktadır.

Benzer bir problem , hastanın akraba donör adayı olmasına rağmen kan grubu farklı olması nedeniyle naklin yapılamaması hastaların mecburen kadavradan organ bekleme listesine alınması ve uygun böbrek bulunana kadar uzun süreler beklemek zorunda kalmasıdır. Desensitizasyon yöntemleri,önemlitecrübelerin birikmesiyle ile A,B kan grubu farkına rağmen, kan grubu uyumlulara yakın greft yaşam süreleri elde edilen başarılı nakiller imkanı verebilmektedir.

Diğer bir sensitizasyon problemi ise, kan transfüzyonları, gebelikler nedeniyle alıcıda anti HLA antikorların gelişmesi, geçici ya da kalıcı olarak düşük düzey de olsa sensitizasyon oluşmasıdır.

Uygun canlı vericileri olmasına rağmen detaylı crossmatch testleri çalışmalarına negatif denememesi, “gri zon” durumunda sonuçlanması ve naklin ertelenmesi ya da vazgeçilmesi durumudur. Desensitizasyon yöntemlerinin uygun kombinasyonları ile alıcıdaki donör spesifik antikorların cut off sınırları altına çekilebilmesi, crossmatch testinin negatifleştirilmesi, nakli mümkün hale getirebilir.

Her ne kadar A2 den 0 a ve daha ciddi durum olan A,B kan grubuna karşı nakiller uyumlular kadar başarılı olmasa da uzun dönemde kabul edilebilir düzeyde greft yaşamı elde edilebilmektedir.

Organ paylaşımında ve canlı donörlerden organ transplantasyonunda nakli engelleyen anti A,B ve anti HLA antikorların alıcı ortamından uzaklaştırılması ve tekrar yapımının baskılanması, azaltılması işlemine transplantasyon çalışmalarında “**Desensitizasyon**” denilmektedir.

Antikorların ortamdaki almak için alıcı hasta plazmasının değiştirilmesi, plazmaferez en bilinen desensitizasyon yöntemidir.

İntravenöz immünglobulinlerin de yüksek dozda verilmesinin humoral immün sistemi modere edici etkisi vardır.

IVIG in immün modere etme etkisinin keşfinden sonra IVIG uygulamaları da desensitizasyon protokollerine girmiş, özellikle plazmaferez ile beraber kombinasyonları başarılı olmuştur.

Transplantasyon çalışmalarında “Desensitizasyon”, antikorlarla ilgili immünolojik detayların sanat düzeyinde yorumu ve antikor miktarını azaltıcı uygulamaları demektir.

Konunun daha iyi anlaşılması kan transfüzyonu, kan grupları ve anti HLA antikorların biyolojisinin iyi anlaşılmasına bağlıdır.

Kan grupları ve Kan transfüzyonu:

Yirminci yüzyılın başlarında eritrosit zarı üzerinde sadece A ve B antijenlerinin varlığı bilinirken bugün, çoğunun klinik önemi olmasa da, 600 den fazla antijenik yapının bulunduğu ortaya konulmuştur.

Eritrosit hücre yüzeyinde sunulan antijenler, insanlarda genetik geçiş ile belirlenmektedir. İlgili kan grubu antijeninden sorumlu genin anne veya babadan çocuğa geçmesi durumunda, o antijen eritrosit membranında sunulmaktadır.

Kan transfüzyondaki önemi nedeniyle insanlar pratikte, ABO antijenleri açısından majör olarak 4 ana kan gruba ayrılabilirler. A, B, AB ve O.

Kişinin eritrositlerinin yüzeyinde A antijeni varsa A grubu, B antijeni varsa B grubu, A ve B antijeni varsa AB grubu olarak tanımlanır.

O grubu kişilerin eritrositlerinin yüzeyinde A veya B antijenleri yoktur.

Benzer şekilde eritrosit yüzeyinde D antijeni taşıyan kişiler Rh Pozitif, D antijenini taşımayanlar Rh negatif olarak ifade edilirler.

Rh sub grupları (E,C,e,c,Cw), Kell , MNSs, Duffy, Lewis, Lutheran, Kidd, Xg, vb. antijenler için de benzer tanımlamalar söz konusudur. Örneğin A ve D antijenini eritrosit yüzeyinde bulduran ancak Kell antijenini eritrosit yüzeyinde buldurmeyen bir kişi "A Rh Pozitif , Kell negatif" olarak tanımlanır.

ABO Antijenleri ve Antikorları			
Kan Grubu	Eritrosit Yüzeyinde Bulunan Antijenik Yapı	Plazmada Bulunan Antikorlar ve Özelliği	
A	A1	Anti-B	Sıklıkla IgM Titre: 1:8- 512
A	A2	Anti A1,Anti-B	%1-8 sıklıkta
B	B	Anti- A	Sıklıkla IgM, Titre:1:32-2048
AB	A ve B	-	Sıklıkla IgG, Ax,A3 ile reaksiyon
O	A veya B antijeni YOK	Anti-A ve Anti – B	

ABO Sistemine Ait Doğal Antikorlar:

Doğal antikorlar, kişinin kendi eritrositlerinin yüzeyinde bulunmayan A veya B antijenlerine karşı, doğumdan ve oral beslenmeden sonra,4.-6. aydan itibaren oluşmaya başlar.

Yabancı antijen girişi olmadığı halde antikor yapımını uyaran immünojen, muhtemelen vücutla temastaki bakterilerdir. Doğal florada bulunan bakterilerle kan grup antijenleri arasında kimyasal benzerlik vardır. Doğal antikorlar, alloantikorlardan farklı olarak IgM yapısındadır ve izohemaglutinin olarak isimlendirilirler.

Kan grubu A olan kişilerin plazmasında anti-B antikorları, B kan grubundan kişilerde anti-A antikorları, O grubundakilerde hem Anti A hem de Anti B antikorları vardır. AB grubu insanlarda ise, kendi eritrositlerinin yüzeyinde A ve B antijenleri bulunduğundan plazmalarında doğal antikor oluşmayacaktır.

Alloantikorlar:

Eritrosit yüzey antijenleri, kişinin kan grubunu belirlememize yaradığı gibi bazen de alloantikorgelişimine neden olur.

A Rh pozitif ve Kell negatif bir bireye, A Rh Pozitif ve Kell Pozitif bir eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldığında, Kell antijenini tanımayan transfüze hastada yabancı kabul edilen Kell antijenine karşı antikor (Anti-Kell) gelişebilir.

Bireyin kendinde olmayan yabancı bir eritrosit antijeni ile karşılaştığında geliştirdiği antikora "alloantikor" adı verilir ve söz konusu antijenin başına anti kelimesi getirilerek isimlendirilir.

Klinik önemi olan kan gruplarında antijen negatif kişiye pozitif bir ünite kan verilmesi durumunda antikor oluşturma olasılığı

Kan Grup Antijeni	Antikor Oluşturma Olasılığı (%)
D	70
K	10
C	4,1
E	3,38
K	3,0
E	1,12
Fya	0,46
C	0,22
S	0,08

Eritrosit yüzey antijenlerine karşı alloantikor yapımı, allojenik kan transfüzyonu, transplantasyon immunojenik bir maddenin enjeksiyonu veya gebelikte uyarılır.

Eritrosit yüzey antijenlerine karşı gelişen alloantikorlar;

1) Hemolitik transfüzyon reaksiyonuna

2) Transfüze edilen eritrositlerin ömrünün kısalmasına,

3) Yeni doğanın hemolitik hastalığına neden olabilirler ve "klinik olarak önemli" kabul edilir.

Rh (D) dışındaki kan grup antijenlerinin alloantikor oluşturma olasılıkları düşük olduğundan rutin transfüzyon veya transplantasyon uygulamaları öncesinde taranmaları, belirlenmeleri gereksizdir. Ancak sık transfüzyon yapılan talasemi veya hematolojik malignitesi olan hastaların özellikle Rh subgrupları saptanmalı ve uygun bağışçılar temin edilerek olabildiğince yabancı eritrosit antijeni vermekten kaçınılmalıdır.

Klinik Önemlerine Göre Eritrosit Alloantikorları				
Genellikle Önemli Olanlar		Nadiren Önemli Olanlar		Önemli Olmayanlar
Anti A	Anti B	Anti A1	Anti M, N	Anti Ch
Anti D	Anti Kell	Anti P1	Anti Le ^a	Anti Rg
Anti Kidd	Anti Duffy	Anti Lu ^a	Anti Lu ^b	Anti Bg
Anti Ss		Anti Sid ^a		Anti Le ^b
				Anti Xg ^a
				HTLA
Oda Isısında Aktif Fakat "In vivo" Hemoliz Yapmayanlar				
Anti A1	Anti I	Anti i	Anti H	Anti Lu ^a
Anti HI	Anti Le ^b	Anti M	Anti N	Anti P1

Farklı Kan grupları Arasındaki Uyum:

İdeal olarak hastalara, hastanın kan grubu ile tamamen aynı grup kan kullanılmalıdır. Ancak kan merkezlerinde yeterli stok her zaman bulunmayabilir.

Bazı durumlarda kurallara uyulmak kaydı ile alternatif seçimler yapılabilir.

Yapılmaması gerekenler:

- Hastanın plazmasında var olan doğal veya alloantikörlara karşılık gelen bir antijeni yüzeyinde barındıran eritrosit süspansiyonları hastaya verilmemelidir. (Örneğin hastanın plazmasında doğal anti-A antikoru varsa, yani B grubu hastalarda olduğu gibi) hastaya A antijenini yüzeyinde bulunduran (A grubu) eritrosit verilmemelidir.
- Taze donmuş plazma verilmesi söz konusu olduğunda ise verilecek plazmalar hastanın eritrosit antijenlerine karşı antikör içermemelidir. (Örneğin Anti A içeren O grubu plazma, A grubu hastaya verilmemelidir)

Rh negatif hastalar, Rh negatif tam kan veya ES almalıdır.

Ancak Rh negatif hastalara Rh pozitif eritrosit içeren kan bileşenlerinin verilmesi kaçınılmaz olduğu özel durumlarda kayıt altında, hekimlerin kontrolünde yapılmalıdır.

Eritrosit Süspansiyonları İçin Uygun Verici Seçimi:

Bağışçı	H a s t a							
	O+	A+	B+	AB+	O 羊	A 羊	B 羊	AB 羊
O+	+	+	+	+				
A+	羊	+	羊	+				
B+	羊	羊	+	+				
AB+	羊	羊	羊	+				
O 羊	+	+	+	+	+	+	+	+
A 羊	羊	+	羊	+	羊	+	羊	+
B 羊	羊	羊	+	+	羊	羊	+	+
AB 羊	羊	羊	羊	+	羊	羊	羊	+

+: Transfüzyon için Uygun

羊 : Transfüzyon için uygun DEĞİL

HLA Sistemi ve Kan Transfüzyonu :

HLA sistemi antijenleri, (Doku antijenleri, doku uygunluk antijenleri, insan lökosit antijenleri) transplantasyon antijenleri olarak da tanımlanmaktadır. Sistemin antijenleri çok polimorfiktir.

Eritrositler taşıdıkları ABO ve Rh antijenlerine göre, lökositler ise (özellikle lenfositler) HLA antijenlerine göre tiplendirilirler.

HLA sistemi, solid organ nakli ve hematopoetik kök hücre nakillerinde, trombosit transfüzyonlarında ve babalık testlerinde önemlidir.

HLA antijenleri solid dokular, organlar, lenfositler, granülositler, trombositler gibi nükleuslu hücrelerin membranlarının dış yüzeyinde bulunur.

Erişkin eritrositlerde nükleus yoktur ve bu nedenle HLA antijenlerini yüzeyinde bulundurmaz. Yabancı bir HLA antijeni ile kan transfüzyonu, gebelik veya organ ya da doku nakli sırasında karşılaşıldığında anti-HLA antikörlarının yapımı uyarılır.

Her ne kadar kanın elemanlara ayrılma işlemi esnasında filtrasyon yöntemleri ile eritrositler ayrılrsa da, tam kan kadar olmasa da, eritrosit veya trombosit süspansiyonları içerisinde bağışçıya ait beyaz seri ve lenfositler de bulunur (1 ünite eritrosit süspansiyonu içinde yaklaşık 400 milyon adet lenfosit).

HLA antijenleri güçlü immunojeniktir ve transfüzyon yapılan hastalarda %15 -70 sıklıkta HLA antikoru üretimine neden olur.

Thalasemi veya lösemi nedeniyle sık transfüzyona maruz kalan hastalar çok sayıda ve değişik allo HLA antijenleri ile karşılaştıkları için anti HLA antikoları üretirler.

Sık trombosit süspansiyonu verilen hastaların %70 gibi büyük bir kesiminde HLA alloimmunizasyonu nedeniyle daha sonraki trombosit süspansiyonlarına karşı direnç gelişmektedir. Trombositlerin hastaya verilmesini takiben çok hızlı bir şekilde HLA antikoları tarafından tahrip edilmesine "trombosit direnci" denilir. Bu durumdaki hastaya kaç ünite trombosit verilirse verilsin trombosit sayısında yeterli artış görülmez.

Bu zor durumda ABO spesifik, taze ve mümkünse hastanın HLA sı ile benzer HLA ya sahip donörlerden aferez metodu ile elde edilen trombositlerin transfüzyonu yapılmalıdır.

Mümkünse HLA uyumlu aferez trombositler ışınlanarak transfüze edilmelidir.

Zengin mikro vasküler yapıya sahip organların (Böbrek) başarılı transplantasyonu için; ABO sistemi uyumu, anti A,B antikolar uyumu, HLA uyumu ve anti- HLA antikoların varlığının araştırılması (%PRA +, Crossmatch +) önemlidir.

Işınlanmış Hücre (Eritrosit, Trombosit, Granülosit) Süspansiyonları:

Lenfositler ve granülositler immün sistem hücreleridir ve MHC Class I ve II antijenleri yüzeylerinde taşırlar. Bağışıklık sistemi sağlam olan bir hastaya (host) verildiğinde, özellikle lenfositlerdeki HLA molekülleri alıcının immün sistemi tarafından fark edilirler.

İmmün sistem hastalıklar ya da kullanılan ilaçlar nedeniyle zayıflatılmış ya da tedavi gereği yok edilmiş hastalarda ise, yabancı hücrelere ret reaksiyonu veremeyebilirler.

Böyle durumlarda, transfüze edilen kanın içindeki immünolojik olarak sağlıklı hücreler nakledildikleri hasta antijenlerine karşı alloreaksiyon verirler, aktive olur, çoğalır ve hastanın antijenik hedef dokularını infiltre ederek organ fonksiyonlarını bozarlar.

Hastayı ölüme bile götürebilen bu olaya "**Graft Versus Host Hastalığı(GVHD)**", transfüzyonla ilişkili olduğu için de "**Transfüzyonla İlişkili Graft Versus Host Hastalığı**" (**TİGVHH**) denir.

TİGVHH oluşabilmesi için hastanın kilogramı başına 1×10^4 adet lenfosit transfüzyonu yeterlidir ve lökosit filtrelerinin performansı şimdilik bu hastalığı önleyememektedir.

En iyi korunma yöntemi, transfüze edilen kanın içindeki immünolojik yönden aktif hücrelerin çoğalmasını ve reaksiyonunu önlemektir.

Bu amaçla uygun dozda gama ışınlama yapılmalıdır. Böylece lenfositler fonksiyonel olarak aktivitesini koruyacak fakat ışıma nedeniyle bozulan DNA ları yüzünden çoğalamayıp, immün aktive olamayacaklar, hastanın dokularını infiltre edemeyecek ve TİGVHH yapamayacaklardır.

İçerisinde lenfosit bulunan kan bileşenleri (eritrosit, granülosit ve trombosit süspansiyonları) Sezyum 137 kaynağı içeren özel cihazlarda 2500-3200 cGy dozda ışınlanır.

Canlı lökosit içermeyen taze donmuş plazma veya kriyopresipitat için ışınlama gereği yoktur.

Amerika Kan Bankaları Birliği (AABB) standartlarına göre eğer hasta;

- TİGVHH riski taşıyorsa,
- Hastaya akrabasının kanı verilecekse,
- Cross-match ve HLA uygun olarak seçilmiş bir donör söz konusu ise

Hücre içeren kan bileşenleri mutlaka ışınlanarak verilmelidir. Kan bileşenlerinin üzerinde ışınlandığına dair etiket bulunmalıdır.

Organ transplantasyonu cerrahisi esnasında, akut red profilaksisi için immunsupresyon tedavisi alırken hastalara perop kan transfüzyonu gerekebilir.

Bugüne kadar çok sayıda transplantasyon esnasında transfüzyonlar yapıldığı ve çok az transfüzyon komplikasyonundan bahsedildiği göz önüne alınırsa, transfüzyon rizki son derece azdır.

Kan bileşenlerinin endikasyon yoksa rutin olarak ışınlanması gereksizdir ancak hastada allogreft organdaki lenfositlere bağlı GVHD rizki gibi başka bir endikasyon varsa ışınlanmalıdır.

Transfüzyonun takibi:

Transfüzyonun ilk 5-10 dakikası (ünitenin ilk 25-50 ml.'si) muhtemel transfüzyon reaksiyonlarını fark etmek için yavaş (2-5 ml/dakika) yapılmalıdır. Daha sonra hastanın tolere edebileceği kadar çabuk bir şekilde veya en fazla 4 saat içerisinde infüzyon tamamlanmalıdır.

Transfüzyon reaksiyonunu erken tespit edebilmek için hastanın vital bulguları (nabız, solunum sayısı, kan basıncı ve ateş) transfüzyon sırasında düzenli aralıklarla kaydedilmelidir.

Bu bulgular:

- Bel ve sırtta ağrı ile birlikte ateş (akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu olabilir)
- Anafilaksi, ürtiker / kaşıntı (alerjik reaksiyon olabilir)
- Konjestif kalp yetmezliği (aşırı volüm yüklenmesi)
- Ateş; yalnız başına (febril non hemolitik transfüzyon reaksiyonu)
- Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonları ise (sarılık ve hematokrit değerinde düşüş) transfüzyondan 1-10 gün sonra ortaya çıkar.

Geç tip transfüzyon reaksiyonları; eritrosit, lökosit veya trombosit antijenlerine karşı alıcıda antikörlerin ortaya çıkmasıdır. (alloimmunizasyon)

Alloimmunizasyonun ortaya çıkması hastaya yapılan transfüzyon sayısı ile orantılıdır. Kardiyak cerrahide çok sayıda transfüzyon alanlarda %2, ömrü boyunca çok sayıda transfüzyona maruz kalan talesemi hastalarında %10; orak hücreli anemilerde %23, hematolojik malignitesi olanlarda %9 oranında alloimmunizasyon görülmektedir. Aynı anda hem eritrosit hem lökosit alloimmunizasyonu sonucu birden fazla sayıda alloantikör gelişimi de görülebilir. Antijen uyumlu ve lökositten arındırılmış kan transfüzyonları ile risk azalacaktır.

Aferez ve Toplam Plazma Değişimi (TPD)

Aferez Latince'de "uzaklaştırma", "ayırma" anlamlarına gelen bir sözcüktür.

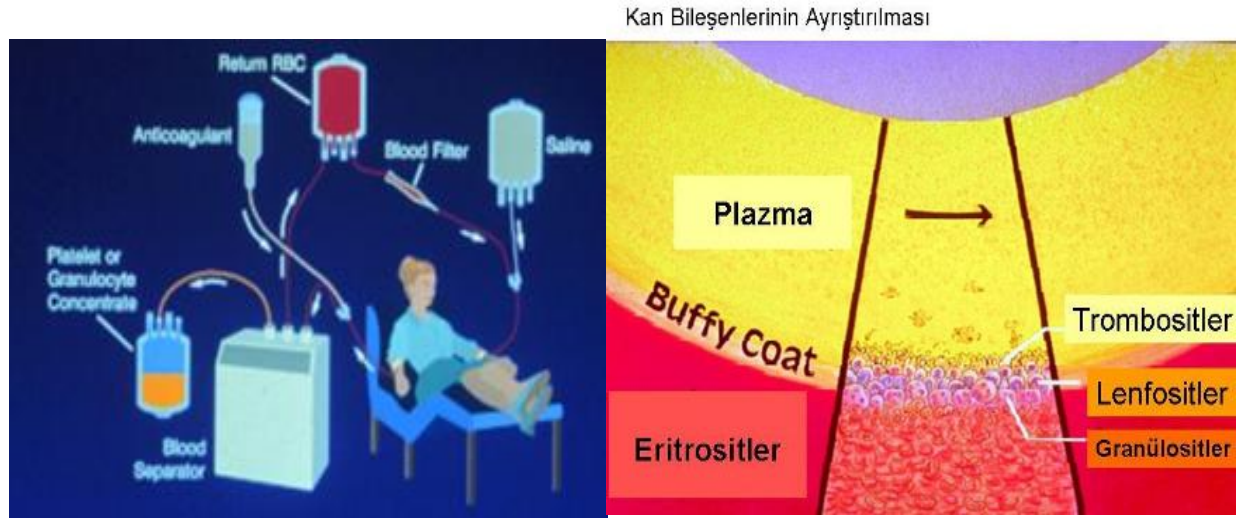
Hemaferez ise tam kanın bağışçı veya hastadan alınarak eritrosit, trombosit ve plazma şeklinde bileşenlerine ayrılması, istenen bileşenin tutularak geri kalan kısımların bağışçıya veya hastaya geri verilmesi olarak tanımlanır (Şekil).

Günümüzde aferez işlemleri gelişen teknolojiye paralel olarak otomatik programlı cihazlar aracılığı ile gerçekleştirilmektedir.

Hemaferezin başlıca iki amacı vardır:

- 1- Sağlıklı bağışçılardan hastalar için gerekli kan bileşenlerinin alınması (Bağışçı aferezi)
- 2- Hastalarda patolojik değerlerde olan istenmeyen kan bileşenlerinin azaltılmasıdır. (Terapötik aferez).

Tedavi amacıyla hastalarda toplam plazma değişimi (TPD) ve periferik kan kök hücre toplanması işlemleri günümüzde sık uygulanmaktadır.



Aferez (11)

Terapotik TPD ya da plazmaferez;

Hastadan kanın çekilmesi, santrifüj yardımıyla içindeki plazmanın hastanın ortamından uzaklaştırılması ve eş zamanlı olarak hücrelerin (akyuvarlar, alyuvarlar ve trombositler) replasman sıvısı (taze donmuş plazma veya %5 human albümin) ile karıştırılarak hastaya geri verilmesi olarak tanımlanabilir.

Böylece hastanın plazmasındaki çeşitli antikorlar, immun kompleksler, sitokinler, toksik maddeler, fibrinojen ve koagülasyon faktörleri ortamdaki maddelerden uzaklaştırılmış olur.

Amaç, normal bir plazma ortamı sağlayarak hastanın iyileşmesine uygun ortam sağlamaktır. Terapotik aferez ile elde edilecek yarar, hastada zararlı faktörlerin yeniden sentez hızına, vcudaki tekrar alınıp alınmadığına ve hedef organın kendini onarma, iyileşme yeteneğine bağlıdır.

Aferez işlemi sırasında, hastanın geniş çaplı bir toplar damarına IV kateter ile, ya da varsa A-V fistlne geniş çaplı iğne ile girilir ve hızı ayarlanabilen bir pompa aracılığı ile 125-250 ml. civarında kan aferez cihazında ekstrakorporal bölüme alınır.

Bu sırada antikoagülan solüsyon (genellikle ACD) ile sabit oranda karıştırılarak işlem sırasında sistemde kanın pıhtılaşması önlenir. Daha sonra alınan bu kan, elemanların ayırımının gerçekleştirileceği santrifüje gönderilir.

Uzaklaştırılacak kan bileşeni örneğin plazma, atık torbasında tutulmakta ve geri kalan bileşenler eş zamanlı olarak hastaya replasman sıvısı ile birlikte geri verilmektedir.

Erişkin plazma volümü, hastanın hematokrit değerine göre değişmekle birlikte ortalama 2,5 - 3 litredir. TPD işlemlerinde genellikle hastanın bir plazma volümü kadar plazmanın replasman sıvısı ile değiştirilmesi hedeflenir. Mevcut cihazlarla ortalama 3 saatte bu miktarı değiştirmek mümkündür.

TPD tedavisine başlamadan önce yapılacak

- İşlem sayısı, aralıkları,
- Damar giriş yolu,
- Replasman sıvısının ne olacağı,
- Tedavide takip edilecek parametreler,
- İşlem sırasında kullanılacak profilaktik ilaçlar

- Hastanın mevcut tedavisine yapılacak ek dozlar her hasta ve hastalık için ayrı ayrı planlanmalıdır.

Hastanın plazma volümü aşağıdaki formüle göre hesaplanabilir:

Total Kan Hacmi (TKH) = kg olarak ağırlık x 70 ml/kg.

TKH x (100 - %Hct) = Plazma Hacmi

Örneğin 70 kg ağırlığında ve hematokrit değeri %41 olan bir erkeğin plazma hacmi: (70x70)x((100-41)/100)= 2891 ml olacaktır.

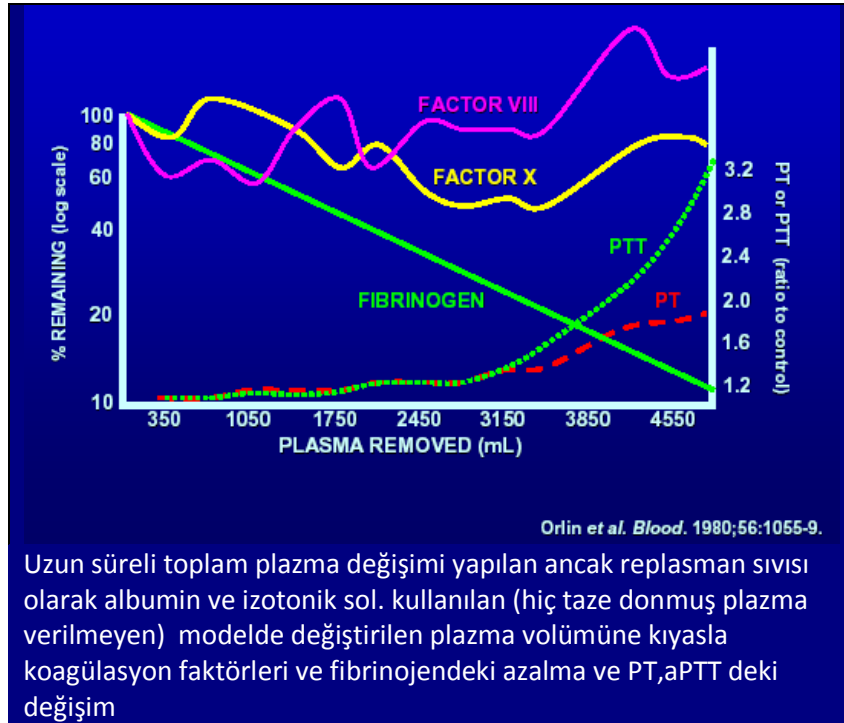
Çocuklar(<30 kg) saatte 2 litreden fazlasını tolere edemeyebilir.

TDP sonunda plazmada, fibrinojen, kompleman C3 ve immunglobulinler azalır.

İmmunglobulinlerin yaklaşık %65'i ortamdaki uzaklaştırılır. Bir işlemdeki eritrosit kaybı yaklaşık 30 ml, trombosit kaybı ise yaklaşık %30 kadardır (Şekil 21).

Fibrinojen ve C3 ün normal seviyelere gelmesi için 3-4 gün gereklidir.

Trombositler 2-3 günde işlem öncesi değerine gelirken, fibrinojen hariç koagülasyon faktörleri için bu süre saatlerle ifade edilebilir.



Replasman sıvısı tercihinin serum proteinlerine etkisi

İmmunglobulinlerin TDP sonrası tekrar iyileşme paterni (Rebound) değişkendir.

IgM molekülerinin %80'i, IgG lerin ise %45'i intravasküler kompartmanda gerisi dokularda bulunmaktadır.

Ağırlıklı olarak ekstravasküler kompartmanda da bulunan IgG, işlem sonrası intravasküler ortam ile ekstravasküler ortamın eşitlenme prensibi ile 48 saatte işlem öncesi seviyesinin yaklaşık %40'ına tekrar ulaşır. Bunun daha yükselmesi için yeniden IgG sentezi gereklidir. Bu etki TPD sıklığının belirlenmesinde önemlidir.

Haftalık TPD, normal plazma içeriğinin yeniden oluşmasına imkan verirken, günlük TPD ile plazmadaki hem normal hem de anormal moleküller büyük ölçüde azalacaktır.

Plazmaferez in başarısını veya yetersizliğini:

- Patolojik maddenin yeniden sentez edilme hızı,
- Maddenin intravasküler ve ekstravasküler kompartımanlardaki dağılımı ve
- Bu iki kompartıman arasındaki geçiş hızı, belirler.

TPD ile sadece intravasküler kompartımana müdahale edilebilmektedir. Alınan moleküllerin yeniden üretimi söz konusu değilse 1 plazma volümünün değiştirilmesi ile, o maddenin %70' i dolaşımdan uzaklaştırılabilir.

İntravasküler kompartımandaki moleküller azaldıkça konsantrasyon farkı nedeniyle ekstravasküler bölümden intravasküler bölüme geçiş olacaktır.

TPD ile plazma içindeki tüm moleküller nonspesifik olarak uzaklaştırılır.

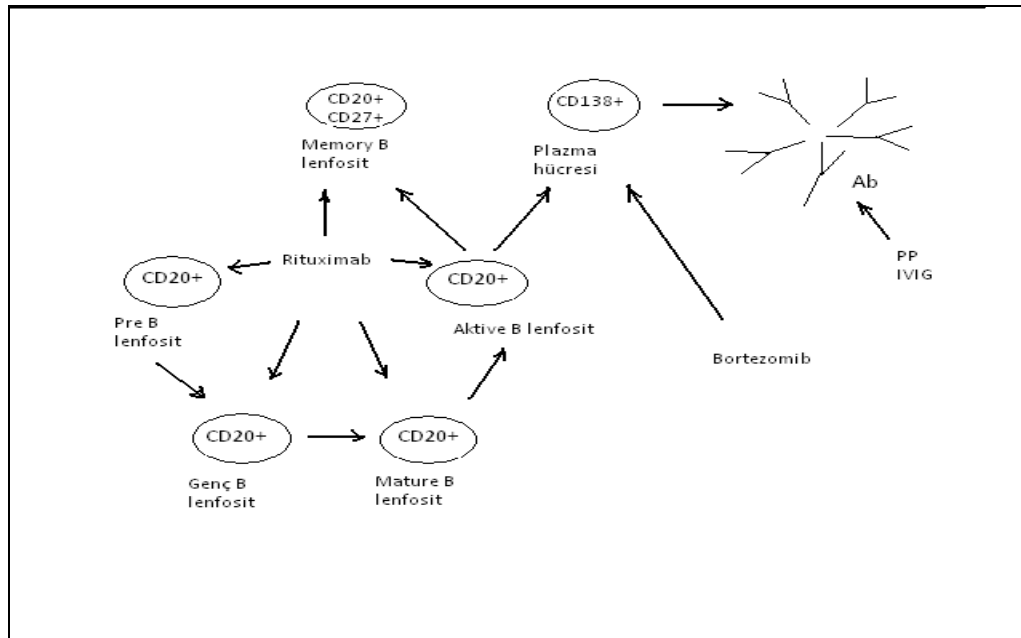
Toplam plazma değişimi ile uzaklaştırılan maddeden daha fazlasının vücut tarafından sentez edilmesi olarak tanımlanan rebound yanıt, tedavinin etkinliğini bozan bir komplikasyondur.

Transplantasyonda terapötik plazmaferez ile desensitizasyon, humoral komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi için yapılmaktadır ve antikor yapımının önüne geçecek düzeyde bir etkinlikte ise bir değeri vardır. Rebound olayı ciddi bir durumdur, hastada istenmeyen antikorlar plazmaferezden önceki düzeyin de üzerinde birikebilir.

Bu nedenle plazmaferez kararı verildiğinde antikor yapımını bozan başka terapötik işlemlere de gerek vardır.

Günümüzde kullanılan yöntemler ;

- Splenektomi,
- B lenfosit azaltıcı Anti CD20 antikor (Rituximab),
- Plazma hücresi metabolizmasını bozucu ilaçlar (Bortezomib),
- Kompleman C5 aktivasyon kaskadı inhibitörü (Ecluzumab) uygulamalarıdır.



Desensitizasyonda kullanılan ajanlar ve etki yerleri.

Hastanın Bilgilendirilmesi:

Terapötik hemaferes (TH) uygulamaları hastalarda morbiditeyi yükseltebilir. Rizki yüksek hastalarda dikkatli olmalıdır.

Nadir de olsa

- Vasküler girişime bağlı travma ve hasarlar,
 - Ekstrakorporal dolaşıma bağlı akut hipovolemik reaksiyonlar,
 - Sıvı açığı, elektrolit dengesinde bozulma,
 - Hemostatik dengenin bozulması,
 - Kompleman kaskadının alternatif yol ile aktivasyonu,
 - Vücudun mikroorganizmalara karşı immün direncinde azalma söz konusu olabilir.
- İşlemlerden önce komplikasyonlara karşı bilgilendirilen hastadan yazılı onam alınmalıdır.

Toplam Plazma Değişimi İşleminin Komplikasyonları:

Yeni kuşak cihazların artmış güvenlik önlemleri ve otomasyonları sayesinde günümüzde aferez işlemleri sırasında nadiren yan etki görülmektedir.

İntravasküler sıvı volümünün değiştirilmesi, elektrolit, globulin ve diğer elementlerin bir fizyolojik kompartımandan diğerine geçişi, hastanın zaten sınırdaki hemostatik mekanizmalarını bozabilir.

Dünyada TPD ile ilgili toplam 50 kadar mortalite bildirilmiştir. Tahmini ölüm olasılığı 3/10.000 işlemdir.

Mortalite nedenleri:

- 1- Kardiyovasküler: İşlem sırasında veya kısa bir süre sonra değişen plazma ortamına bağlı aritmi veya arrest
- 2- Pulmoner: Pulmoner ödem ve transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI)
- 3- Anafilaksi,
- 4- IV katater girişiminde vasküler travma, perforasyon,
- 5- Hepatit
- 6- Sepsis,
- 7- Vasküler derin ven giriş yolunun trombozu veya hemoraji olabilir.

Aferez işlemleri sırasında en çok karşılaşılan problemler, damar giriş yolları ile ilgili olmaktadır.

İşlemin başarıyla yapılabilmesi için, hastadan kanın belli bir debi ile cihaza gelmesi ve hastaya geri dönmesi önemlidir. Yeterli kan akımını sağlayabilmek için kalın çaplı iğneler ile damarlara girilmeli veya santral kateter kullanılmalıdır.

Özellikle damar yapıları ince olan kadınlar ve çocuklarda cihaza yetersiz kan akımı, işlemin uzamasına, işlemin verimliliğinin düşmesine yol açabilir.

Yoğun bakım hastaları gibi sık IV girişim yapılan hastalarda damar problemleri olabileceğinden işlem öncesi çift lümenli santral kateterler, ultrason kılavuz eşliğinde yerleştirilmelidir.

Plazmaferez, değişen plazma ortamı nedeniyle, ilaçların kan seviyelerini de düşürür.

Aferez işlemi uygulanan hastalarda ilaçların doz ayarlamaları yapılmalıdır.

Örneğin antikonvülsan ilaç alan hastaya ek doz olarak verilmez ise epilepsi geçirebilir.

Antibiyotikler ve özellikle albümine bağlanan ilaç düzeyleri azalır.

Transplantasyonda kullanılan immünsuppresif red profilaksisi ilaçlarında kan düzeyleri monitorlanmalıdır.

Normal paratiroid fonksiyonlarına sahip pek çok hasta TDP esnasında kalsiyum dengesini sürdürebilir. Ancak işlem sırasında antikoagülan olarak kullanılan sitrat ile birlikte replasman sıvısı olarak hastaya verildiğinde (sitrat içerdiğinden), iyonize kalsiyum seviyesinde düşüş meydana gelebilir.

Renal transplantasyon adayı kronik renal yetmezlikli hastalarda sekonder hiperparatiroidi - kemik hastalığı da mevcut olduğundan bu durum akılda tutulmalıdır.

Hipokalsemi de ilk bulgu, ağız çevresinde parestezidir. Özellikle yoğun bakımda solunum desteği alan hastalarda varsa bir hiperventilasyon durumu da hipokalsemiye yol açabilir. Sitrat oranı ve cihazdan geri dönüş hızı azaltılarak semptomlar kontrol altına alınabilir. İşlem sırasında oral alınacak bir adet antiasit tablet 500 mg. kalsiyum içerdiğinden şikayetleri çok kez giderecektir.

Tedavi edilmezse semptomlar ilerler, kas ve ekstremitelerde spazmlar, göğüste baskı hissi, bulantı, kusma ve sonuçta tetani ortaya çıkar.

İşlemden önce uyarılar yapılmalı, herhangi bir şikayet, belirti olursa haber vermesi söylenmelidir.

Vücut dışındaki kan volümü, hastanın toplam vücut ağırlığının %15 inden fazla olursa (özellikle aralıklı prensiple çalışan cihazlar kullanıldığında) hipotansiyon gelişebilir.

Bazı merkezler uygulamalarda gereğinde sıvı verebilmek için yedek bir damar yolu açarlar.

Ancak modern cihazlarda sıvı gelişi ve dönüşü bilgisayar kontrolündedir. Tüm işlem boyunca alınan ve verilen sıvı düzenli kontrol edilmektedir.

TPD uygulaması sırasında veya sonrasında solunum sıkıntısı olursa, ayırıcı tanıda, taze donmuş plazma ile replasman yapılıyorsa ;

- TRALI (Transfüzyona bağlı organ problemleri) başta olmak üzere
 - Pulmoner ödem,
 - Pulmoner emboli,
 - Pulmoner mikrovasküler tıkanmalar
 - Anafilaktik reaksiyon
- akla gelmelidir.

Pulmoner emboli, sistemdeki yetersiz antikoagülasyonu akla getirmelidir.

Taze donmuş plazmanın replasmanda kullanıldığı işlemlerde, basit alerjik reaksiyonlar olan ürtiker ve bronkospazm ile sıklıkla karşılaşılabilir. Antihistaminik ve/veya steroidlere semptomlar iyi yanıt verirler.

Replasman sıvıları arasında sadece taze donmuş plazma kullanımı bazı virüsleri bulaştırabilir. Diğer replasman sıvıları güvenilirdir.

Sık uygulanan aferez, komplemanın ve immunglobulinlerin vücuttan kaybına neden olur.

Hastaya uygulanan immunsupresif ilaçlarla birlikte enfeksiyonlara yatkınlık söz konusu olacaktır. Yoğun TPD uygulanan hastalara rutin immunglobulin preparatları verilebilir.

Anti HLA Antikorlarının TDP ile Tedavisi:

Transplantasyonun çalışmalarında, ABO uygunsuzluğu dışında diğer bir engel, donör lökosit antijenlerine karşı alıcı hastada oluşmuş anti HLA antikorlarının varlığıdır.

Anti HLA antikorları, özellikle böbrek nakli yapılan hastalarda, mevcut miktarıyla orantılı olarak, greft organın hiperakut rejeksiyonuna neden olabilir.

Böbrek transplantasyonu adayları, bekleme süresi boyunca anti HLA antikorları varlığı yönünden rutin olarak taramalarla test edilmeli ve pretransplantasyon dönem hasta serumu ile verici lenfositleri arasındaki uygunluğu göstermek amacıyla detaylı lenfosit crossmatch işlemleri yapılmalıdır.

En sık Anti HLA antikor oluşma sebebi, tam kan transfüzyonlarıdır.

Transplantasyon merkezlerinin çoğunda, anti HLA antikor yanıtını uyarmamak amacıyla böbrek veya kalp nakline aday veya nakil yapılmış hastalara verilecek kan transfüzyon ünitelerinin tamamının lökositten arındırılmış olması istenmektedir.

Yüksek titrede anti-HLA antikorlarına sahip sensitize hastalar, bekleme listelerinde uzun süre HLA uygun, crossmatch negatif verici beklemek durumunda kalırlar. Bu durumdaki

hastaların organ bulmaları çok uzun süreler almakta bazen de bulamadan hayatları son bulmaktadır.

Bu kişilerde şanslarını arttırmak amacıyla uygulanan desensitizasyon protokolleri, sensitize bir hasta için normal şartlar altında mümkün olmayan transplantasyona, geçici bir süre olsa bile imkân vermek için uygulanır.

2001 yılında yapılan VI. Banff Tx Patoloji Konferansında, solid organ rejeksiyonu sırasında görülen histolojik bulguların önemli kısmının, verici antijenlerine karşı gelişmiş antikörlerle ilişkili olduğu ortaya konulmuş ve akut vasküler rejeksiyonun, (akut humoral rejeksiyon veya antikora bağlı rejeksiyon (**AMR**) olarak da isimlendirilen) genelde anti HLA antikörlerle meydana geldiği gösterilmiştir.

Mevcut uygulamalar, anti HLA antikör seviyesini azaltmaya yönelik terapötik plazmaferezin yanı sıra antikör üretimini ve Ag-Ab ve klasik yol ile kompleman aktivasyonunu baskılamak için intravenöz immünglobulinlerin de hastalara bir protokol biçiminde (PP+ düşük doz IVIG) uygulanması şeklindedir.

Teoride olduğu gibi amaç humoral immün cevabı azaltmak, allogrefti reperfüzyonu esnasında mümkün olduğu kadar az miktar antikörle karşılaştırmaktır.

Günümüzde desensitizasyon için kullanılan Terapötik Plazmaferez yöntemleri:

- Total plazma değişimi
- Double filtration plazmaferez (Yarı seçici)
- İmmünadsorbsiyon (Tam seçici) dur.

Hedef olarak alınacak, sensitizasyon yapan moleküller;

- Anti HLA Antikorlar
- Otoantikörler
- İmmünkompleksler
- Enflamatuvar sitokinlerdir.

Total plazma değişimi:

Hastanın istenmeyen antikörler ve sitokinler, maddeler içeren plazmasının atılıp yerine uygun replasman sıvısının konulması işlemidir. Replasman sıvısı olarak; Albumin çözeltilisi veya taze donmuş plazma kullanılır. İşlem 2-3 saat kadar sürer.

Her işlemde ortalama bir plazma volümü değiştirilir.

Pıhtılaşma faktörleri de plazmaferez işleminde alındığından, gerekiyorsa replasmanda taze donmuş plazma ile işlemler yapılır.

Double filtration plazmaferez:

Uzaklaştırılacak moleküllere göre “por size” ı olan özel membran kullanılarak plazma filtre edilir. Yüksek molekül ağırlıklı moleküller plazmadan belirli bir yüzde ile uzaklaştırılır.

İşlenen plazma hastaya geri verilir. Bir volüm plazma değiştirilerek; ortamda IgG %85, IgM %97 oranında azaltılır.

İmmünadsorbsiyon:

Sadece biyouyumlu özel filtrelerle ve bu filtrelerin kullanıldığı otomatik programlı cihazlarla dolaşımdan spesifik antikörlerin alınması işlemine İmmünadsorbsiyon denir.

Hasta kendi plazması geriye tam olarak verildiğinden replasman gereği yoktur ve hipo-hipervolemi rizki de yoktur.

Transplantasyonda en çok Anti -HLA lar ve Anti- A,B kan grubu antikorları için spesifik olarak kullanılır.

Sitokinler immünadsorbsiyonla alınmaz, humoral red tedavisi için kullanıldığında, enflame ortam değişmeden geride kalır.

Transplantasyonda terapötik plazmaferez işlemleri, transplantasyon öncesinde hastaya crossmatch testi negatif olana kadar ve tekrar antikor yapımı (Rebound) olmaması için immunsuprese edici yöntemlerle birlikte uygulanır.

Desensitizasyonla negatif crossmatch sonuca ulaşıp ulaşılamayacağı,

- Hastadaki mevcut HLA antikorlarının titresi miktarına ve
- Vücutta antikor yapımının aktif olup olmamasına bağlıdır.

Operasyon öncesinde günlük veya gün aşırı olmak üzere, hastanın sensitizasyon miktarıyla orantılı olacak şekilde, genelde ortalama 5 kez TPD işlemi IVIG uygulaması ile kombine yapılır. Yeni antikor sentezini baskılamak amacıyla hastalara TPD işlemlerinden önce yeterli dozda lenfosit fonksiyon bozucu ve protein sentez bozucu antienflatuvar ilaçlarla immunsupresyon tedavi başlanır.

Son plazmaferez ameliyat günü sabahı yapıp hasta IVIG uygulamasını takiben, vakit kaybetmeden doğru transplantasyon için ameliyathaneye götürülür.

Post operatif dönemde antikor titreleri ve greft fonksiyonları takip edilir ve genelde reperfüzyondan sonra greft fonksiyone olsa dahi, takip eden saatlerde hastanın durumuna göre en az 3 kez daha profilaktik PP+IVIG uygulanır.

Daha fazla işlem yapıp yapılmayacağı hastanın humoral reaksiyon riski yüksekliğine, mevcut antikorların titresine ve greft fonksiyonuna, kontrol biyopside AMR görülüp görülmemesine bağlıdır.

Renal transplantasyonun henüz rutin yapıldığı 80 li yıllarda hatalı crossmatch ler nedeniyle, sensitize hastalarda akut humoral vasküler rejeksiyon ve greft kaybı yüksek oranda iken, günümüzde plazmaferezin de içinde olduğu desensitizasyon uygulamaları ile organ sağ kalım oranı %80 lere çıkmıştır.

Desensitizasyon, günümüzde;

- Kan grubuna karşı nakillerde anti A,B antikorlar titresini düşürmek
- Düşük düzey sensitize hastalarda anti HLA titresini düşürmek, crossmatch testini negatifleştirmek için uygulanmaktadır.

Güçlü sensitizasyon oluşmuş hastaların ikinci nakillerde, özellikle pretrans taramalarda donör HLA antijenlerine karşı donör spesifik antikorların (DSA) varlığında, crossmatch uygun gözükse bile akselere humoral cevap rizki yüksek olduğundan çok dikkatli olmalı ya da başka bir donör adayı aramalıdır.

ABO Uyumsuz Organ Nakillerinde Desensitizasyon:

Renal transplantasyonda ABO uyumsuzluğu bariyerini aşmak için yapılabilecekler 3 grupta toplanabilir.

- Alıcının yenidoğan olması (6. ayda anti A,B oluşmaktadır)
- A2 kan grubu vericilerin 0 verici olarak kabul edilmesi ve alıcı anti-A titresi 1/8 in altındaysa diğer kan grubu hastalar için de kullanılması
- ABO tam uyumsuz organların desensitizasyon uygulamaları ile kullanılması

Alıcının yenidoğan olması:

Yenidoğanlar, yaşamın ilk birkaç ayında kayda değer miktarda anti A,B antikorları yapamazlar. (Antikor titresi ¼ ün altındadır)

Bu transplantasyonların başarı oranı, ABO uyumlu olanlara yakındır ve bekleme listelerindeki yeni doğanların mortalite oranlarını belirgin şekilde düşürmüştür.

Takip eden dönemde kan grubu antijenlerine karşı ABO antikorları gelişmemektedir.

Bu durum çocukların hayatlarının erken döneminde yabancı ABO antijenlerine maruz kalmaları nedeniyle gelişen toleransa bağlanmıştır.

A2 kan grubu organların diğer kan grubu kişilerde kullanılması:

ABO sisteminde, A ve B antijenlerinin zayıf antijenik varyantları da vardır. Bu varyantlar içerisinde en önemlisi A2 alt grubudur.

Moleküler farklılıkları tam aydınlatılmamış olmakla birlikte A1 grubuna göre hem kalitatif hem de kantitatif antijenik farklılığının bulunduğu düşünülmektedir.

A2 kan grubuna sahip kişilerde anti-A1 antikorları görülebilmektedir.

A1 ve A2 arasındaki temel farklılıklar **Tablo** da gösterilmektedir.

A grubu kişilerin %80 'i A1, %20 si A2 grubudur.

Her iki grup da, Anti-A miyarı ile aglütinasyon verdiğinden rutin kan grubu tayininde birbirinden ayırt edilemezler.

A2 kan grubunun tespitinde Anti-A1 miyarının kullanılması gerekir. Anti-A1 miyarı ile A2 grubu kişilerde aglütinasyon görülmez.

Tablo A1 ve A2 Eritrositleri Arasındaki Temel Farklılıklar.		
FARKLILIK	A1	A2
KANTİTATİF		
Anti-A(Zayıf, dilue)	+4	+2
Antijenik bölge adult	1.000.000	250.000
KALİTATİF		
Anti-A1	Pozitif	Negatif
Serumda anti-A1 varlığı	Yok	Bulunabilir
Antijenik determinant	Tip 1 ve 2 zincirleri Aa, Ab, Ac, Ad	Tip 2 zincirleri Sadece Aa, Ab
N-asetil galaktozamil transferaz aktivitesi	Max pH 6 , Daha aktif	Max pH 7,Aktivite düşük

A2 grubu kişiler, eritrositlerinde ve endotel hücrelerinde daha az sayıda A antijenini hücre yüzeyinde sunarlar. Bu nedenle A2 kan grubuna sahip organlar anti-A antikorlara bağlı rejeksiyonlardan daha az etkilenirler.

Bu özellikten dolayı böbrek transplantasyonlarında O grubu alıcılar için, A2 grubu vericiler A1 grubuna göre tercih edilebilirler. Anti A1 titresi düşük kişilere, A2 grubu böbreklerin nakillerinden sonra elde edilen sonuçlar, ABO uygun olanlara benzerdir. (97)

ABO tam uygunsuz Organ Nakilleri:

ABO kan grupları sadece kan transfüzyonlarında değil aynı zamanda organ nakillerinde de önemlidir. Muhtemelen çevremizdeki bakterilerde ABO antijenlerinin crossreacting benzerlerinin bulunması nedeniyle insanlar, doğduktan sonra özellikle oral beslenme başladıktan sonra fark yaratan antijenlere maruz kalırlar ve kendinde olmayan antijene karşı

doğal antikor ve/veya antikorlar üretirler.

Bu antikorlar ağırlıklı olarak Ig M karakterindedir ve ilgili antijen ile karşılaştığında klasik yol devreye girer, kompleman aktivitesi tetiklenir.

Normalde savunma sistemimizde mikroorganizmalara karşı önemli rolü olan ve karaciğer tarafından üretilen doğal immünite nonspesifik bir elemanı olan kompleman, uyarıldığında kısa süre içinde başlayan kaskad sonrası bağlandığı endotel hücre duvarını perfore ederek hücrenin ölümüne yol açar.

ABO antijenleri endotel hücreleri yüzeyinde yaygın olarak bulunur.

Alloantikorlar, peritubuler ve glomeruler kapillerlere, endotele bağlanır, komplemanı aktive eder, Anti A,B antikorların mevcudiyetinde endotel hasarı ve mikrovasküler tromboz ortaya çıkar, uyumsuz allogreftin fonksiyonu irreversibl durur.

Bu nedenle eskiden beri, hasta ve verici arasındaki ABO uyumsuzluğu rutinde transplantasyon için kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir.

Toplumdaki kan grubu dağılımına göre 2 kişi arasındaki ABO uyumsuz olma ihtimali %36 dır.

Ülkemizdeki kan gruplarının dağılım oranları Şekil 23 te görülmektedir. Organ transplantasyonunda alıcı ve verici arasındaki beklenen kan grubu uyumu, eritrosit transfüzyonundaki oran ile aynıdır.

Hastaların ABO gruplarına göre ortalama bekleme süreleri farklı olup, genellikle B ve O grubu hastalar için daha uzundur. Amerika'da 2001 yılında transplantasyon programına kaydolun birisi, O grubundan ise ortalama 1836, AB grubu ise 732 gün beklemek durumdadır.(63)

Şekil. Türk Kızılayı Verileri

O grubu kişilerde doğal anti A ve anti-B; B grubu kişilerde ise anti-A antikoru vardır.

Bu farklılık nedeniyle ABO immünolojik bariyerin desensitizasyon ile ortadan kaldırılması, az rastlanan kan gruplu

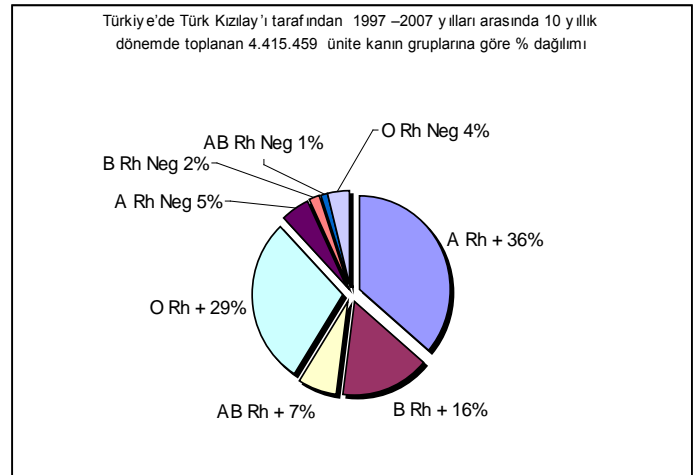
hastaların transplantasyonu için organların daha kolay bulunmasını sağlayacak ve organ bekleme sürelerini azalacağı düşünülmektedir.

Bu amaçla uyumsuzluğa yol açan ABO izoaglutininlerinin titresini terapötik plazmaferez plazma değişimi ile azaltmak ve operasyondan sonraki ilk günlerde de bu düşük titreleri aynı yöntemle sürdürme çalışmaları sonuçları yayınlanmakta ve başarılı olduğu anlatılmaktadır. Çalışmaların çoğu kadavra organlarının kültürel nedenlerle kullanılamadığı, donör organ bulma sıkıntısı olan Japonya kaynaklıdır.

Desensitizasyon; TPD, IVIG, immunsupresyon ve bazen de splenektomi ile birlikte, kombine uygulanmaktadır. Desensitizasyon miktarı ve kombine edilecek yöntemlerin sayısı hastanın rizik derecesine göre ayarlanır.

Eğer kan grubuna karşı transplantasyonu takip eden dönemde akut humoral organ rejeksiyonu engellenebilirse, ya da desensitizasyonla tedavi edilebilirse ortalama 3 ay sonra hastada greft endotelinde anti A,B antikorların hasar verici etkilerine direnç (Accommodation) tolerans veya uyum gelişmektedir.

AMR (antikora bağlı organ reddi) olmaması için genel olarak yayınlarda transplantasyon öncesi hastanın doğal anti A,B antikorlarının titresinin $\frac{1}{4}$ ün altında olması güvenli nakil için istenmektedir ve bu titreye ulaşılan dek gün aşırı TPD işlemine devam edilir. Hastanın başlangıçtaki antikor seviyesine de bağlı olarak genellikle 2-5 gün sonunda bu titrelere ulaşılabilir.



Genelde başlangıçta 1/128 den daha fazla dilusyonda + Anti A,B antikor varlığında desensitizasyon zordur ve uygulamak için çok düşünülmelidir.

Desensitizasyonda hedef anti A,B antikorların titresinin 1/8 in altına indirilmesi, mümkün olduğunca crossmatch in negatifleşmesidir.

Eğer hasta planlanan TPD sayısından önce hedef titrenin altına inerse operasyon öne çekilebilir. Transplantasyon, antikor rebound fenomeninden kurtulmak için son PP+IVIG uygulamasından hemen sonra yapılmalıdır.

Transplantasyondan sonra antikor titreleri artabilir. Bu nedenle operasyondan sonraki 2 hafta boyunca hastanın antikor titreleri ve greft fonksiyonu takip edilmeli yükselme halinde desensitize edilmelidir.

Böbrek transplantasyonlarında takip eden 2 hafta boyunca antikor titrelerinin gün aşırı ölçümü ve yükselmesi durumunda gecikmeksizin yapılan TPD+IVIG işlemleri ile humoral organ reddi zayıflatılıp durdurulabilir.

Transplantasyon sonrası dönemde humoral rejeksiyona ait bulgular olsa da olmasa da antikor titreleri yüksek ise mutlaka plazma değişiminin yapılması gerektiği önerilmektedir.

Postoperatif erken dönemde genellikle profilaktik 3 plazma değişimi işlemi daha yapılır. (Gün aşırı veya 3 günde bir ve her işlemin sonunda IVIG uygulaması ile birlikte).

Eğer izoaglutinin titreleri postoperatif dönemde; ilk haftada 1/8 in altında, ikinci haftada ise 1/16 nın altında tutulabilirse humoral rejeksiyon riski azalacaktır.

TPD işlemlerinde kullanılacak replasman sıvısı, koagülopatinin bulunup bulunmamasına göre seçilir. %5 human albümin ve/veya taze donmuş plazma (Hem alıcı hem bağışçı kan grubu ile uyumlu veya AB grubu) olabilir.

Karaciğer transplantasyonlarında ağırlıklı olarak plazma kullanılırken, kalp ve böbrek nakilleri için genellikle %5 human albümin tercih edilir.

TPD işleminde replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanımı, izoaglutinin titrelerini beklenenin ötesinde düşürebilir. Özellikle operasyondan önceki son işlemde (aynı gün böbrek transplantasyonu yapılacağından) replasman sıvısı olarak tamponlayıcı özelliğinden faydalanmak için verici aynı kan grubundan plazma kullanılır.

Taze donmuş plazma içerisinde donör kan grubuna ait çözünmüş durumda ABO antijenleri de vardır. Bu antijenler hastanın plazmasındaki izoaglutininlere bağlanır ve onları nötralize eder.

Böylece hastadan bir taraftan mekanik olarak izoaglutininler uzaklaştırılırken, diğer taraftan hastaya verilen plazma içindeki çözünmüş ABO antijenlerinin hastada geri kalan izoaglutininleri immunolojik olarak nötralize etmesi ile antikor titresinde önemli oranda düşüş sağlanır ve olası hiperakut rejeksiyon engellenebilir.

Kullanılacak TDP nin kan grubu hem alıcı hem verici ile uyumlu olmalıdır.		
ALICI	VERİCİ	TPD Sırasında Kullanılacak TDP Kan grubu
O	B	B
A	B	AB

TPD işlemlerinde %5 human albümin kullanılması, hastada transplantasyondan sonra humoral reaksiyona katılacak kompleman miktarını da azaltır.

Operasyondan önceki son işlemde kullanılan taze donmuş plazmalarla birlikte kompleman da verilmektedir ancak etkisinin az olduğu kabul edilmektedir.

Biyopsi ile doğrulanan klinik veya subklinik antkora bağlı red (AMR) ortaya çıkması durumunda hemen yüksek doz metilprednizolon(MP) IV bolus olarak yapılır, günlük TPD

işlemlerine başlanıp desensitizasyona devam edilir.

İşlemlerin sonunda ya da her işlem sonunda 100-500 mg/kg IVIG verilir.

Desensitizasyonun durdurulması kararı, biyopsideki histopatolojinin azalması, böbrek fonksiyonlarının düzelmesi ve antikor titresinin düşüşü ile verilir.

Desensitizasyon için bir seçenek olarak, B lenfositlerin büyük kısmının bulunduğu, antikor yapımı ve immün hafıza konusunda önemli bir organ olan dalağın çıkarılması, splenektomi de yapılabilir.

Splenektomi bir zamanlar özellikle ABO uyumsuz böbrek nakillerinde rutin uygulanmış ve etkinliği kabul görmüştür.

Splenektomi yerine artık B hücre sayısını uzun süre ciddi olarak azaltan anti CD20 Rituximab uygulaması yapmakta ve A1, A2 ve B grubu böbreklerde başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmektedirler.

Splenektomi bilindiği gibi hastayı postop bazı bakteriyel enfeksiyonlara, postsplenektomi sepsise hassas hale getirir.

Transplantasyondan 1 ay kadar önce hastaya Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, ve Hemophilus influenzae aşılı yapılmalıdır.

Splenektomiyi takiben uygun oral penisilin ile antibiyotik profilaksisi başlanır.

Desensitizasyonla, kısa dönem içinde izoaglutinin titrelerinin ve antikorlarının düşürülmesi ve hiperakut humoral rejeksiyonun engellendiği söylenebilir. Ancak TPD işlemleri sonlandırılmış olmasına rağmen uzun dönemde görülen organ sağ kalımındaki başarıyı sadece dolaşımdaki antikor miktarları ile açıklamak zordur.

İzoaglutininlerin varlığına rağmen organın fonksiyone kalması "uyum sağlama, akomodasyon" olarak tanımlanmaktadır.

Platt ve ark. Çalışmalarında(77,Ek bilgiler);

- Antikor spesifitesinde veya titresindeki değişiklikler
- Transplante organda antikorun depolanmasının azalması
- Engrafte organdaki hedef antijenin hücre yüzeyindeki sunumunun değişebileceğini
- Greft organ endotelinde kendini antikorlardan ve komplemandan koruyacak aktif bir süreç başlayabileceğini öne sürmüşlerdir.

İnsanlarda da ABO uyumsuz renal transplantasyonlarda uyumun, akomodasyonun sağlandığı bildirilmiştir. Park ve ark organın, genetik değişim, endotelde sitoprotektif değişimler ile kendi kendini antikor hasarından koruduğunu moleküler olarak göstermişlerdir.

J.L. Winters ve ark. toplam 26 hastaya ABO uyumsuz böbrek transplantasyonu yapmıştır. Transplantasyon öncesi yapılan plazma değişimi işlemlerinin ortalama sayısı 4, 400 günlük takip sonunda hastalardaki yaşam oranı %92, organın sağ kalım oranı %85; postoperatif dönemde hastalardaki ortalama serum kreatinin değeri ise $1,7 \pm 0,7$ mg/dl olarak bildirilmektedir.

26 hastanın hiçbirinde hiperakut organ reddi görülmemiştir. Hastaların %46 sında AMR bulguları ilk 15 gün içinde görülmüş ve postoperatif başarılı TPD işlemleri ve arttırılmış immunsupresyon tedavisi ile organ reddi engellenmiştir.

Postoperatif dönemde yapılan TPD / IVIG tedavi protokolünün sayısı ortalama $3,4 \pm 2,2$ olarak bildirilmektedir.(Ek bilgiler)

TPD ile CMV hiperimmunglobulin tedavisinin birlikte uygulandığı protokollerde, 2 immunolojik bariyerin de, ABO ve HLA uyumsuzluğunda da başarı ile geçildiği bildirilen John Hopkins Hosp. deneyimine göre, toplam 53 hastada ortalama 24,9 aylık takip sonunda hiperakut rejeksiyon görülmemiştir.

Ancak 3 hastada AMR gelişmiş ise de ikisi yoğun olarak yapılan TPD işlemleri ile geri çevrilmiş, 1 tanesine splenektomi yapılmak zorunda kalmıştır.

ABO uygunsuz canlı donör transplantasyonu şimdilik sadece hastanın kan grubuna uygun vericinin bulunamaması, uzun süre kadavra böbreği beklemesi gereken durumlarda ve desensitizasyonun başlangıcındaki izoaglutininin titresinin 1/128 den daha düşük olması kaydıyla önerilmektedir.

John Hopkins ve Mayo Foundation; ABO Uygunsuz Böbrek Tx Hasta Seçim Kriterleri (61,62,63..)

- Son dönem böbrek yetmezlikli olmalı,
 - Hastaların sadece ABO uygunsuz canlı vericilerinin olması dışında başka alternatifleri olmamalı,
 - Toplam plazma değişimi işlemine uygun olmalı (kalp ve akciğer fonksiyonları yönünden)
 - Hastaların ve vericilerin kan grupları standart yöntemlerle forward ve revers gruplama ile bakılmış olmalı,
 - İsoaglutininlerin titresini ölçülmeli ve en fazla <1:128 olmalı,
 - Alıcı ve donör HLA tiplendirmesi yapılmalı
 - Donör HLA antijenlere karşı HLA Class I, II antikorları bulunmamalı, crossmatch(-)
 - Rutin biyokimya testleri yapılmalı ve normal değerlendirilmeli,
 - Enfeksiyöz Tarama testleri (HAV, HBV, HCV, VDRL, EBV, CMV, HIV) yapılmalı,
 - Pnömonok, Neisseria meningitidis ve Haemophilus influenza için aşılanmalıdır.
- (Splenektomi yapılıp yapılmamasına bakılmaksızın)

Standart böbrek transplantasyonlarına göre ABO uygunsuz transplantlarda akut rejeksiyon ve organ kaybı riski erken dönemde daha yüksektir. Fakat uzun dönemde hasta ve organ sağ kalımına ait mevcut veriler arasında çok da anlamlı bir fark yoktur. Uzun süre bekleme ve diyaliz ile kıyaslandığında, yarar / risk oranı; uygun hasta seçimi ve erken yapılmak şartıyla ABO uygunsuz transplantasyon lehine gibidir.

ABO uygunsuz transplantasyonların maliyetleri erken dönemde yüksektir. Fakat başarılı bir transplantasyon gerçekleşirse toplam maliyet, sürekli diyaliz ve diyaliz komplikasyonlarının masrafları göz önüne alındığında daha az çıkmaktadır. ABO uygunsuz karaciğer nakillerinde genellikle hiperakut rejeksiyon görülmez, ancak kısa vadede humoral problemler nedeniyle Tx organların yaşam süreleri belirgin olarak azdır.

ABO uygunsuz transplantasyonlarda hastadaki izoaglutininin titrelerinin doğru olarak ölçülmesi başarılı sonuçlar için çok kritiktir (97). Antikor titreleri flowsitometri, tüp aglutinasyonu, mikrojel santrifüjasyonu veya kolon aglutinasyonu yöntemleriyle çalışılabilir.

Flowsitometri dışındaki teknikler arasında yapılan kıyaslama da hastane laboratuvarları arasında aynı örneklerde IgG tespitinde 256 katına kadar farklı sonuçların (teknik uygulamalardan dolayı) olabileceği bildirilmiştir.ⁱ

Donör Paylaşımı

Bugün ülkemizde pek çok hastanede hasta yakınlarının kan bağışçı temininde yardımcı olması istenmektedir. Toplanan bağışlar muhtemelen kan grupları farklı olduğundan veya

TİGVHH riskine karşı o hastaya değil bir başkasına kullanılmaktadır. Hastanın ihtiyacı ise mevcut stoktan karşılanmaktadır.

Benzer uygulama "böbrek kardeşliği, Çapraz Nakil" denilen bir sistemle özellikle A ve B grupları arasında yapılmakta ve hastalar ABO uygunsuz vericilerine rağmen, ABO uygun transplantasyon şansını yakalamaktadırlar.

Bu metodun uygulanması etik ve lojistik olarak kolay olmamakla birlikte, ABO uygunsuz transplantasyonlara göre daha kolay bir yaklaşım olabileceği söylenebilir.ⁱⁱ

Transplantasyonlarda İmmünohematolojik Sorunlar **Rh(D) Negatif Alıcılar ve Kan Transfüzyonu;**

Rh faktörü eritrosit yüzeyindeki D antijeni ile belirlenmektedir.

Ülkemizde %15 oranında bulunan Rh negatif kan grubuna sahip hastalar, klinisyen ve kan merkezi için sorun yaratabilir.

Uygun yaşta kadınlar nakil sonrasında gebelik olasılığı söz konusu olabileceğinden klinisyenler Rh negatif ve doğurabilecek yaşta bayan alıcılarda D'ye karşı antikor gelişimini uyarılmamak için Rh negatif eritrosit vermeye gayret etmelidirler.

Trombositlerin yüzeyinde D antijeni yoktur ancak Rh(D) pozitif bağışçılardan elde edilen random donör trombosit süspansiyonlarının içerisine 0,5 ml kadar eritrosit karışabilir. 30 ünite havuz trombosit içinde toplam 15 ml eritrosit bulunabilir.

Zorunluluk nedeniyle Rh negatif hastaya, Rh pozitif kan bileşeni verilmesi durumunda yeter sayıda anti Rh immunglobulini (Rhogam) yapılmalıdır.

1 şişe anti Rh Immunglobulin (300 ug IgG Anti-D içerir) 15 ml Rh pozitif eritrositi nötralize edebilir.

Ünitelerin içerisindeki eritrosit miktarı, torbaların tartılması ve hematokrit değerine bakılması ile bulunur ve her 15 ml eritrosit için, hastaya 1 ampul Rhogam yapılmalıdır.

Transplantasyon sürecinde; özellikle operasyon sonrasında hastaların transfüzyon ihtiyacının devam edebileceği ve az bir kısmında ise ikinci bir transplantasyon gerekebileceği unutulmamalı ve Rh uyumuna dikkat edilmelidir.

Rh negatif kan bulunmadığı durumlarda zorunluluk varsa Rh pozitif eritrositlerin sadece Anti-D ye sahip olmayan erkek veya doğurma çağını geçmiş kadınlara verilmesi önerilmektedir.

Bununla birlikte nakil sonrası uygulanan immunsupresyona bağlı olarak, Rh uygunsuz kanlarla daha düşük oranda D immunizasyonu görüldüğü de rapor edilmiştir.

Rh(D) pozitif hastaya Rh negatif kan verilmesinin, zor bulunan Rh negatif kan stoklarını tüketmesi dışında sakıncası yoktur.

Alıcının Eritrositlerinde Hemoliz

Donöre ait lenfositler nakledilen organ parankimi içerisinde hastaya da aktarılır.

Hemolizin şiddeti ve sıklığı transplante edilen organın lenfosit içeriğine paralel olarak artar, karaciğer gibi büyük organ nakillerinde, kan grubuna karşı anti A,B antikorları sentezlenebilirler.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonlarında da benzer tablo ile karşılaşılmaktadır.

Vakaların büyük çoğunluğu anti-A veya anti-B ye bağlıdır fakat transplantasyonlardan sonra anti-C, anti-D, anti-K, anti-Fy^a ve anti-Cellano(k) ya bağlı hemoliz de bildirilmiştir.

Böbrek alıcılarında hemoliz görülme sıklığı anti A,B antikorlarına bağlı durumlarda %17, minor crossmatch uygunsuzluğu (örneğin A grubu hastaya O grubu organ nakli gibi) durumunda ise %9 olarak bildirilmiştir.

Karaciğer alıcılarında sırasıyla % 40 ve %29 iken kalp-akciğer hastalarında her iki oran % 70 olarak tespit edilmiştir.

Hemoliz az miktarda olsa da genellikle hastalara kan verilmesi gerekmektedir.

Transfüzyonlarda, hastadaki alloantikorun tanımlanması, karşılık gelen antijeni içermeyen eritrosit süspansiyonlarının temini ve crossmatch uygunluğunun sağlanması önemlidir.

Transplantasyon yapılacak hastaya eritrosit süspansiyonu verilmesi gerekirse, kan grubu seçiminde aşağıdaki alternatiflerden biri uygulanabilir.

- 1- Ameliyat sırasında operasyonun başından itibaren O Rh negatif eritrosit süspansiyonları verilebilir. Ancak bu uygulama zaten sınırlı olan O grubu Rh negatif kan stoklarını tüketecektir.
- 2- Cerrahi işlemin başlangıcında alıcının kan grubundan eritrosit süspansiyonu verilirken, ameliyatın sonunda veya postoperatif dönemde bağışçının kan grubundan da eritrosit süspansiyonu verilebilir.
- 3- Kan ihtiyacı alıcının kan grubundan karşılanır, ancak operasyondan sonraki dönemde cross için alınan kan örneğinde "Direkt Coombs testi" çalışılır, bu testin Anti A veya Anti B ye bağlı olarak pozitif bulunması durumunda hemoliz riski göz önüne alınarak hastanın sonraki eritrosit süspansiyonu gereksinimleri bağışçının kan grubundan karşılanır.
- 4- Crossmatch uygunsuz çıkana kadar verilecek bütün eritrosit süspansiyonları alıcının kan grubundan verilir.

Hangi uygulamanın seçileceği konusunda genellikle standart bir yaklaşım yoktur.

Alıcıda Alloantikor Varlığı:

Çok miktarda kan gereksinimi olabilecek karaciğer alıcılarında önceden eritrosit antijenlerine karşı gelişmiş alloantikor varlığı transfüzyon tıbbi açısından zor bir klinik durum oluşturur. Böyle hastalarda tercih edilen uygulama, operasyon sırasında veya sonrasında hastadaki antikorun laboratuarda tanımlanması ve bu antikora karşılık gelen antijeni içermeyen eritrosit süspansiyonunun hastanın ihtiyacını karşılayabilecek miktarda temin edilmesidir. Örneğin hastada daha önceden yapılan transfüzyonlar veya gebelik gibi nedenlerle Kell antijenine karşı oluşmuş anti-Kell antikoruna varsa, bu kişilere ABO uygun ve Kell antijeni negatif olan eritrosit süspansiyonları verilmelidir.

Düşük antikor titresine sahip (<1/8) hastalarda veya ilgili antijeni içermeyen yeter sayıda eritrosit süspansiyonu bulunamaması durumunda eldeki uygun üniteler operasyonun başlangıç ve sonunda kullanmak üzere ayrılmalıdır.

Cerrahi işlem sırasında kan kaybına bağlı olarak alloantikor testi negatif olarak bulunabilir ve antijen pozitif olan eritrosit süspansiyonları, hızlı crossmatch testinin negatif olması koşuluyla ameliyat anında kullanılabilir.

Cerrahi işlemin bitiminde, yeniden sentez edilen veya ekstrasvasküler bölümden intravasküler bölüme geçen alloantikorların yol açabileceği operasyon sonrası hemolizi önlemek için son 6 ünitenin ilgili antijeni içermeyen eritrosit süspansiyonu olarak verilmesi gerekir.

Bir başka yaklaşım, düşük titredeki alloantikorları plazma değişimi ile uzaklaştırmaktır. Ancak IgG yapısındaki alloantikorlar genellikle ekstrasvasküler alanda bulunduğundan bu işlem teorik olarak başarılı olabilecek gibi gözükse de etkin olmayabilir.

Posttransplantasyon Dönemde Alıcı Kaynaklı Alloantikor Gelişimi

Yoğun immunsuprese tedavilere rağmen, başlangıçta olmadığı halde transplantasyon sonrası (muhtemelen organ ile birlikte aktarılan verici eritrositlerine bağlı olarak) hastalarda eritrosit alloantikorlarının geliştiği bildirilmiştir. (Ek bilgiler) Bir raporda karaciğer transplantasyonu yapılan 64 hastanın %9 unda alıcı tarafından sentezlenen eritrosit alloantikorları ortaya çıkmıştır.

Alloantikor gelişen hastalara eritrosit verilmesi gereken durumlarda yukarıda bahsedildiği gibi önce antikor tanımlanmalı ve bu antikora karşılık gelen antijene sahip olmayan ve ABO uyumlu üniteler, stoktaki kanlar taranarak bulunmalıdır.

Bir başka pratik metod crossmatch testi yapılarak uygun ünitenin seçimidir.

İzoaglutinin Titrelerinin Belirlenmesi

Titration, serum örneğindeki antikor konsantrasyonunu belirlemek amacıyla kullanılan yarı kantitatif bir metottur. Sonuçların kıyaslanabilmesi için kullanılan eritrosit süspansiyonunun hep aynı özellikte olması önemlidir.

Eritrositler, forward grulamada A1 ve B antijenleri açısından +4 pozitif sonuç vermeli ve izotonik solüsyon veya human albumin ile %2 oranında dilüe edilmelidir. Tercihan ticari olarak satılan dilüe A1 ve B eritrositleri kullanılmalıdır. İsoaglutinin titrelerinin tespitinde temel dilüsyon tekniği uygulanır.

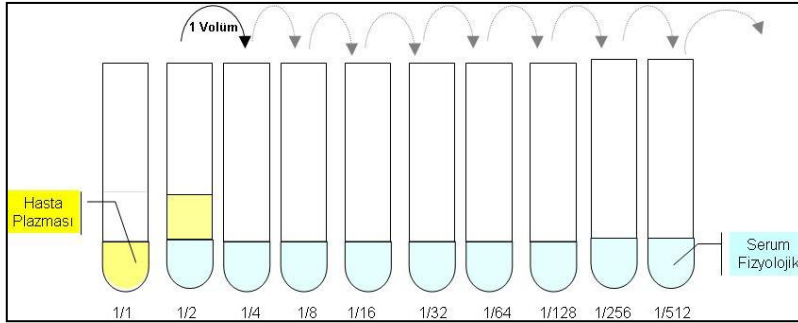
(Aşağıdaki örnek A grubuna sahip ve plazmasında anti-B izoaglutinin titreleri araştırılan bir hasta için verilmiştir)

10 adet boş test tüpü alınarak üzerlerine titration oranları yazılır 1/1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256, 1/512.

Titre, ½ dendiğinde toplam 2 volüm içerisinde 1 volüm hasta plazması olduğu anlaşılmaktadır. Bir başka deyişle yarı yarıya dilüe edilmiş örneği ifade eder.

İlk tüp hariç tüm tüplerin dibine eşit miktarda ve “bir volüm” (“bir volüm” tanımı örnekte 1000 µL’yi ifade etmektedir) serum fizyolojik konur. İlk 2 tüpe “bir volüm” hasta plazması pipetlenir. “ ½ dilüsyonun” yapıldığı ikinci tüp, temiz bir otomatik pipet yardımı ile birkaç kez karıştırılarak içerisinde “bir volüm” alınarak yanındaki 3.tüpe aktarılır.

Karıştırıp yandaki tüpe “bir volüm” aktarılma işlemi 3.tüpten devam ederek en son tüpe kadar yapılır. Son tüpten alınan “bir volüm” karışım dışarı atılır veya dilüsyon uzatılacaksa bir başka boş tüpte saklanır.



Dilüsyon işlemi tamamlandıktan sonra içerisinde dilüe plazma bulunan 10 tüpün her birinden ayrı ayrı olmak üzere sanki reverse gruplama

çalıştırılmışçasına, B grubu standart eritrositlerle karşılaştırılarak plazmadaki Anti-B antikorların titresi tespit edilir.

Bu amaçla tüp metodu kullanılması durumunda her bir dilüsyon tüpünden 2 damla (titrasyon oranı ve araştırılan antikorun adı üzerine yeniden yazılmış yeni bir 10 adet temiz tüp serisine) dilüe plazma temiz tüp karşılığına aktarılır.

Tüm tüplere standart %2 lik B grubu eritrosit süspansiyonundan 2'şer damla eklenir.

Beklemeden oda ısısında 3500 g de 20 saniye santrifüj yapılır.

Aglütinasyonun görüldüğü son tüp "reaktif" olarak belirlenir ve dilüsyon oranına "IS" (immediate spin) titresi denir ve oda ısısında olduğu için IgM karakterindeki izoaglutininlere bağlı olduğu kabul edilir. IgG titresinin tespiti için işlemlere devam edilir. Hücreler yeniden süspense edilir. 37 °C de 30 dakika inkübasyondan sonra yıkanır ve aynı miktarda AHG solüsyonu (Anti human globulin, anti-IgG) eklenir, inkübe edilir. Kısa santrifüjden sonra ve makroskopik olarak reaktivitenin en az 1+ olarak gözlemlendiği son tüpün titresi AHG titresi olarak belirlenir ve IgG molekülüyle ilgili olduğu kabul edilir. ABO uygunsuz organ nakillerinde titre ölçümleri toplam plazma değişimi işlemlerinin her birinden önce ve sonra alınan hasta örneklerinde tekrarlanır.

Tüp metodu yerine, kan merkezlerinde sıklıkla kullanılan mikrojel aglütinasyon veya kolon aglütinasyon yöntemleri kullanılacak ise üreticilerin önerisi doğrultusunda olmak üzere, IgM karakterindeki antikorlarının tespiti enzim/NaCl içeren nötr kartlarda oda ısısında tüm dilüsyon tüpleri için ayrı bir çukurda olmak üzere yapılır. AHG içeren kartlarda ise 37 C de inkübe ederek IgG karakterindeki izoaglutininlerin titresi belirlenir. Her bir titre için bir çukur olmak üzere A grubu hastanın B izoaglutinin titrelerinin belirlenmesinde 10 adet NaCl/enzim kart çukuru ve gene 10 adet AHG çukuru kullanılacaktır. Pek çok merkezde hastaların sadece IgG titreleri baz alınır. Dithiothreitol ile muamele edilen serum örneklerinde IgM ler inaktive olur ve geriye kalan IgG lerin titresine bakılır.

Titrasyon yarı kantitatif bir tekniktir ve kullanılan teknikteki değişiklikler, sonucu önemli oranda değiştirebilir. Bu nedenle; Pipetleme dikkatli yapılmalıdır. Her dilüsyon tüpünde pipet ucu değiştirilmelidir. İnkübasyon ısısı, süresi ve santrifüjün gücünde standartlar sağlanmalıdır. Kullanılan ticari A1 ve B test eritrositlerinin yaşı, miadı, konsantrasyonu, fenotipi ve saklama koşulları sonuçları etkiler. Olabildiğince taze eritrosit süspansiyonları kullanılmalıdır. Dilüsyonların son volümleri tüm testler için yeterli olacak şekilde baştan planlanmalıdır. Büyük volümlerle yapılan ölçümler küçük olanlara göre daha doğru sonuç verir.

Reaksiyon Şiddeti ve Skorları	
Reaksiyon Şiddeti	Skor Karşılığı
+1	5
+2	8
+3	10
+4	12

Titreler aglütinasyon şiddeti değerlendirilmediğinde yanılırlara yol açabilir. Bu amaçla kullanılan diğer bir yarı kantitatif metod "izoaglütinin skoru" dur. Verici eritrositlerine karşı, hastadaki antikorların aktivitesini daha iyi açıklamamıza yarar. Her bir dilüsyonda görülen reaksiyonun şiddeti +4 üzerinden kaydedilir. Bunun için dilüsyon tüplerinde görülen aglütinasyon şiddetine bir skor atanır (yandaki tabloya göre) ve değerler toplanarak

"toplam skor" belirlenir. Örneğin hasta serumu 1/16 dilüsyona kadar reaksiyon vermiş olsun 1/1 deki reaksiyonlardan itibaren 5 tüpteki reaksiyonların şiddeti ise sırayla +4, +4, +3, +3 ve son tüpte +1 olarak tespit edilmiş olsun. Bu hastanın skoru 12,12,10,10 ve 5 in toplamı olan 49 olacaktır. Başka bir hastanın serumu ise aynı şekilde 1/16 titrede ancak reaksiyon şiddetleri +3,+2,+2, +1 ve +1 olarak görülmüş ise kişisel skor 10, 8, 8, 5 ve 5 in toplamı olan 36 olacaktır. İki serum örneği de 1/16 da son reaktiviteyi göstermiş olsa da ikinci hastanın serumundaki izoaglütininlerin toplam reaktivitesi (avidite) ilk hastaya göre daha düşüktür. Bu durumun tespiti, özellikle yüksek titre ancak düşük avidite karakterine sahip antikorlar için önemlidir. Bazı çalışmalarda izoaglütinin skorları da değerlendirilmiştir.ⁱⁱⁱ

Bu yöntemlere ilave olarak Flowsitometrik yöntem kullanılarak dilüsyon yapılan donör eritrositleri ile alıcı serumu karşılaştırılarak eritrosit çağraz uyum analizi gerçekleştirilir. Donör eritrositlerinde bulunan düşük eksprese olan A2 antijenine karşı antikor varlığı araştırılır (104).

Ek Bilgi için:

- 1- AABB Primer of Blood Administration (Revised June 2006) Chapter 1 Introduction to Transfusion edition of AABB Standards for Blood Banks and Transfusion Services.
- 2- Bayık M, Otoimmün hemolitik anemilerde ve Alloantikor Varlığında Transfüzyon; Klinik Gelişim, 14,;2;2001;131-137
- 3- Brand, Transfusion 2001;41(6), p.724
- 4- Güçhan Alanoğlu, Trombosit Alloimmunizasyonunda Yönetim; Kan Merkezleri ve Transfüzyon Kursu 17. Kasım .2007 Antalya
- 5- Henk Schonewille ; Transfusion volume 46; February 2006;Red blood cell alloantibodies after tranfusion: factors influencing incidence and specificity;
- 6- Mike Murphy ;Indications For Platelet Transfusion; AABB December 2004; www.aabb.org
- 7- Petrides M, Aubuchon J; Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice, 2nd Edition, Bethesda;AABB press,2005; 657-690
- 8- Raymond L, Comenzo In Kurtz Sanford R and Brubaker DB ed; Clinical Decisions in Platelet Therapy; Bethesda,MD; American Association of Blood Banks;1992
- 9- Thomas D, Kickler; In Kurtz Sanford R and Brubaker DB ed; The Platelet Transfusion Refractory State: Transfusion Practices and Clinical Management Bethesda,MD; American Association of Blood Banks;1992
- 10- Downes K.,Wilson Erica; Serial measurement of clotting factors in thawed plasma stored 5 days Transfusion 2001;41:570
- 11- Ira A. Shulman , The Composition and Use of Plasma Components; Clinical Transfusion Medicine Committee; AABB May 15, 2006

- 12- Çetinkaya F , Merdanoğulları E , Tırak B, Pehlivan H. ; Taze donmuş plazma (tdp) kullanımındaki artış; 34. Ulusal Hematoloji Kongresi; 2008
- 13- Darrell J.Triulzi. The art of plasma transfusion therapy(Editorial) Transfusion;2006;46;1268-70
- 14- Wallis JP,Dzik S. Is fresh frozen plasma overtransfused in the United States? Transfusion 2004;44;1674-1675
- 15- Omar I.Abdel-Wahab et all. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding patients with mild coagulation abnormalities; Transfusion;2006;46;1279-85
- 16- T. Asai, Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-vs.-host disease in Japan ; Transfusion Medicine, 2000, 10, 315-320
- 17- Triulzi DJ. Microchimerism, GVHD and tolerance in solid organ transplantation. Transfusion 2001;41,419-26
- 18- Henry JB, Clinical Diagnosis & Management by Laboratory Methods 1991, W.B. Saunders Company
- 19- Richmond VA; Policy 3.2 Organ distribution UNOS Patients Waiting List. Revised 3/3/2009 (http://optn.transplant.hrsa.gov/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy_4.pdf)
- 20- Ramsey G. Transfusion Practice in Solid Organ Transplantation; Transfusion Therapy:Clinical Principles and Practice,2nd Edition Bethesda,MD:AABB Pres,2005;206
- 21- Mafeifei M (Editor); Autolog Blood Transfusion:Current Issues;American Association of Blood Banks,Arlington, Virginia;1988
- 22- Innerhofer P.,Klingler Aç, Klimmer C; Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell–filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty
- 23- Transfusion, Volume 45, Number 1, January 2005 , pp. 103-110(8)
- 24- Rosencher N, Kerckamp H, Macheras G. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe ; Transfusion. 43(4):459-469, April 2003.
- 25- Fontaine MJ, Winters JL, Moore SB, et al. Frozen preoperative autologous blood donation for heart transplantation at the Mayo Clinic from 1988 to 1999; Transfusion 2003;43:476-80.
- 26- Lutz JT, Valentin-Gamazo C, Garlinger K, Blood-transfusion requirements and blood salvage in donors undergoing right hepatectomy for living related liver transplantation. Anesth Analg 2003; 96:351-5.
- 27- Çetinkaya F; Masif Transfüzyon; Klinik Gelişim, 14;2;2001;93-100
- 28- Douglas P. Blackall; Approach to Acute Bleeding and Massive Transfusion;;Handbook of Transfusion medicine;2001; 189-194
- 29- http://books.google.com.tr/books?id=LWd_ReCjVcYC&pg=PA191&lpg=PA191&dq=urgent+transfusion&source=bl&ots=ZBNpTbXtFa&sig=bTem3_g6ZLxigLq1wrc eeSIWY7w&hl=tr&ei=Zv9YSq6BDKPYmwPT5PTdCQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=5
- 30- Önder Arslan; Acil Ve Masif Transfüzyon; Yoğun Bakım Dergisi 2004;4(1):46-49
- 31- Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion; Annual Summary for Fiscal Years 2005 and 2006; <http://www.fda.gov/cber/blood/fatal0506.pdf>
- 32- Linden N, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J.; Transfusion errors in New York State: An analysis of 10 years experience. Transfusion 2000;40: 1207-13.

- 33- Marco Bueter ; Transfusion-related acute lung injury (TRALI) an important, severe transfusion-related complication; *Langenbecks Arch Surg* (2006) 391:489–494
- 34- Chapman C.E.; Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma; *Transfusion* 2009, 49, 440-452
- 35- Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion; Annual Summary for Fiscal Years 2005 and 2006; <http://www.fda.gov/cber/blood/fatal0506.pdf>
- 36- Kopko ve ark. *JAMA*,2002;287:1968-71 ; 36
- 37- Palfi M; Berg S; Ernerudh J ; A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous? ; *Transfusion* 2001 Mar;41(3):317-22.
- 38- L. J. Brant , K. L. Davison; Infections detected in English surgical bone and deceased donors (2001–2006) and estimated risk of undetected hepatitis B and hepatitis C virus *Vox Sanguinis* (2008) 95 , 272–279;
- 39- Transplant infectious disease: a moving target; R.H. Rubin, H.H. Hirsch, Editorial *Transplant Infectious Disease* . 2008 ISSN 1398-2273,
- 40- Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A,; Transmission of West Nile virus from an organ donor to
- 41- Four transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;348:2196-203.
- 42- Bowen PA, Lobel SA, Caruana RJ, et al. Transmission of human immunodeficiency virus (HIV) by
- 43- Transplantation: Clinical aspects and time course analysis of viral antigenemia and antibody production. *Ann Intern Med* 1988; 1 08:46-8.
- 44- Dodd RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* 2002;42:975-9
- 45- Szczepiorkowski Z,; Bandarenko N, Haewon C. Kim; Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis
- 46- in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis ;*Journal of Clinical Apheresis* 22:106–175 (2007)
- 47- Weinstein E, Basic Principles of Therapeutic Blood Exchange.; McLeod B, Price TH, Drew MJ, et al, (eds). *Apheresis:Principles and Practice*, 1st ed. Maryland: AABB Press, 1997, p.271.
- 48- Arslan Ö, Arat M, Göktürk S ; Therapeutic Plasma Exchange And The Clinical Applications ; *Turk J Haematol* 2003;20(1): 7-17
- 49- Shulman Ira A, James P Gernsheimer T; The Composition and Use The Composition and Use of Plasma Components of Plasma Components Clinical Transfusion Medicine Committee AABB; May 15, 2006
- 50- Tuncer M, Yakupoğlu G; Böbrek Transplantasyon Hazırlığı (Alıcı, Canlı ve Kadavra Vericiler) ; *T Klin J Nephrol* 2003, 1
- 51- Mast BJ, Transfusion-associated graft vs. host disease after donor specific leukocyte transfusion before kidney transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17: 477-83.
- 52- Schumann R. Intraoperative resource utilization in anesthesia for liver transplantation in the United States. *Anesth Analg* 2003;97:21-8.
- 53- Laine E ; Comparison of RBCs and FFP with whole blood during liver transplant surgery. *Transfusion* 2003;43:322- 7

- 54- Raymond M. ; Safety and Efficacy of a Single Bolus Administration of Recombinant Factor VIIa in Liver Transplantation Due to Chronic Liver Disease Liver Transplantation, Vol 11, No 8 (August), 2005: pp 895-900
- 55- Monaco AP, Medawar P. Chimerism in organ transplantation: Conflicting experiments and clinical observations. Transplantation 2003;75: 13S-6S.
- 56- Ciancio G, Miller J, Garcia-Morales RO, Six-year clinical effect of donor bone marrow infusions in renal transplant patients. Transplantation 2001 ;71 :827-35.
- 57- Light J, Salomon DR, Diethelm AG, et al. Bone marrow transfusions in cadaver renal allografts: Pilot trials with concurrent controls. Clin Transplant 2002;16:317-24.
- 58- Adams KM, Nelson JL. Microchimerism. JAMA 2004;291 :1127-31.
- 59- Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis, Zbigniew M. Szczepiorkowski at all. Journal of Clinical Apheresis 22;106-175(2007) pp:151
- 60- Rocha PN, Butterfly DW, Greenberg A. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection ; Transplantation 2003;75: 1490-5.
- 61- Gloor, James M ;Overcoming a Positive Crossmatch in Living-Donor Kidney Transplantation. American Journal of Transplantation. 3(8):1017-1023, August 2003..
- 62- Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. Transfus Med 2001; 11 :325-42.
- 63- West U, Pollock-Barziv SM, Dipchand AI, ABO-incompatible heart transplantation in infants. ; N Engl J Med 2001;344:793-800.
- 64- Nelson PW. ; Ten-year experience in transplantation of A2 kidneys into B and A recipients. Transplantation 1998; 65:256-60.
- 65- Gloor JM, Lager OJ, Moore SB, et al. ABO -incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. Transplantation 2003;75:971-7.
- 66- Rockville M ; Transplant Data 1996-2005; 2006 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients:
- 67- Susumu Matsuoka, Modified Laparoscopic Splenectomy:A Beneficial Technique for ABO-incompatible Living Donor Renal Transplantation Candidates on Hemodialysis Therapeutic Apheresis and Dialysis 12(5):381–384
- 68- Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. Transfus Med 2001; 11 :325-42.
- 69- Beimler J and Martin Zeier ; ABO-incompatible transplantation—a safe way to perform renal transplantation? Nephrol Dial Transplant (2007) 22: 25–27
- 70- Dorry Segev;Protocol Improves ABO-Incompatible Transplants; ASTS 9th Annual State of the Art Winter Symposium;The Right Organ for the Right Recipient ; January 16 – 18, 2009 Marco Island, FL
- 71- Wilpert J ;ABO-Incompatible Kidney Transplantation—Proposal of an Intensified Apheresis Strategy for Patients With High Initial Isoagglutinine Titers; J. Clin. Apheresis 22:314–322, 2007
- 72- M. Szczepiorkowski ;Guidelines On The Use Of Therapeutic Apheresis In Clinical Practice—Evidence-Based Approach From The Apheresis Applications Committee Of The American Society For Apheresis - Abo Incompatible Solid Organ Transplantation; Journal Of Clinical Apheresis 22;106-175(2007) Pp:111
- 73- Sonnenday CJ, Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. Am J

- Transplant 2004;4:1315-22.
- 74- Tyden G, ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigenspecific immunoabsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005;5:145-8.
 - 75- Dorry L. Segev ; ABO Incompatible High-Titer Renal Transplantation without Splenectomy or Anti-CD20 Treatment; *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 2570–2575
 - 76- Winters, J.M; Plasma Exchange Conditioning for ABO-Incompatible Renal Transplantation ; *J. Clin. Apheresis* 19:79–85, 2004.
 - 77- Platt JL, Transplantation of discordant xenografts: A review of progress. *Immunol Today* 1990; 11: 450-456. Özet
 - 78- Sato K, Carbon monoxide generated by heme oxygenase-1 suppresses the rejection of mouse-to-rat cardiac xenografts. *J Immunol* 2001;166:4185-4194.
 - 79- Park WD, Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts. *Am J Transplant* 2003;3:952–960.
 - 80- Winters J.L. ;Plasma Exchange Conditioning for ABO-Incompatible Renal Transplantation *Journal of Clinical Apheresis* 19:79–85 (2004)
 - 81- Aaron A.R. Tobian, The critical role of plasmapheresis in ABO-incompatible renal transplantation *Transfusion*. 48(11):2453-2460, November 2008.
 - 82- Schwartz, Jason; Complications, Resource Utilization, and Cost of ABO-Incompatible Living Donor Kidney Transplantation ; *Transplantation*: 27 July 2006 - Volume 82 - Issue 2 - pp 155-163
 - 83- Kenan Keven; ABO Uyumsuz Böbrek Nakli; *Türk Nefroloji Derneği* 04/03/2008; www.tsn.org.tr/documents/abo-tx-tnd.doc
 - 84- Kazunari Tanabe Interinstitutional Variation in the Measurement of Anti-A/B Antibodies: The Japanese ABO-Incompatible Transplantation Committee Survey *Transplantation* 2007;84: S13–S16
 - 85- Aaron A.R. Tobian, The critical role of plasmapheresis in ABO-incompatible renal transplantation; *Transfusion*, Volume 48, Number 11, November 2008 , pp. 2453-2460(8)
 - 86- J.L. Winters, Plasma Exchange Conditioning for ABO-Incompatible Renal Transplantation; *J. Clin. Apheresis* 19:79–85, 2004.
 - 87- Waterman, A. D; .Incompatible Kidney Donor Candidates' Willingness to Participate in Donor-Exchange and Non-directed Donation. *American Journal of Transplantation*. 6(7):1631-1638, July 2006.
 - 88- Ramsey G, Hahn LF, Cornell FW, et al. Low rate of rhesus immunization from Rh-incompatible bloodtransfusions during liver and heart transplant surgery. *Transplantation* 1989;47:993-5.
 - 89- Sokol RJ, Stamps R, Booker DJ et al. Posttransplant immunemediated hemolysis. *Transfusion* 2002; 42: 198–204.
 - 90- Seltsam A, Hell A, Heymann G, Salama A. Donor-derived alloantibodies and passenger lymphocyte syndrome in two of four patients who received different organs from the same donor. *Transfusion* 2001;41:365-70.
 - 91- J. Shortta, e., G. P. Westallb, D. Roxbyc ;A 'Dangerous' Group O Donor: Severe Hemolysis in All Recipients of Organs from a Donor with Multiple Red Cell Alloantibodies *American Journal of Transplantation* 2008; 8: 711–714
 - 92- Ramsey G, *Transfusion Practice in Solid Organ Transplantation*; *Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice*, 2nd Edition Bethesda,; AABB Pres, 2005; 206 pp: 272
 - 93- Jacobs LB, Shirey RS, Ness PM. Hemolysis due to the simultaneous occurrence of passenger lymphocyte syndrome and a delayed hemolytic transfusion reaction in a liver transplant patient. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120:684-6.

- 94- Çetinkaya F; Metodoloji: Alloantikör Nasıl Tanımlanır? ; Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği Damla Dergisi; 2002; 43; Sayfa:6 ;
<http://www.kmttd.org.tr/damla/46.pdf> (Erişim:Temmuz 2009)
- 95- AABB Technical Manual, 15th Edited by Mark E. Brecher, Method 4.2. Antibody Titration;762
- 96- J.L. Winters; Plasma Exchange Conditioning for ABO-Incompatible Renal Transplantation Journal of Clinical Apheresis 19:79–85 (2004)
- 97- P. Ata, F. Cetinkaya, T. Ozgezer, L. Ozel, A. Tulunay, E. Eksioğlu, M.I. Titiz. Flow Cytometric Detection of Anti-AB Antibody Titers in Blood Group O Recipients of Blood Group A2 Donor Kidneys. Trans Proceed 2012 July August

BÖLÜM : 2

TRANSPLANTASYONDA ETİK

DR. İBRAHİM BERBER

DR. ÇAĞATAY AYDIN

ETİK

Etik insanların kurduğu bireysel ve toplumsal ilişkilerin temelini oluşturan değerleri, normları, kuralları, doğru-yanlış ya da iyi-kötü gibi ahlaksalaçından araştıran bir felsefe dalıdır. İnsanın toplumsal ölçekte gerçekleştirdiği ve başkalarını etkileyen sonuçları olan davranışları, eylemleri, yapıp etmeleri ve bunları biçimlendiren düşünme süreçleri ile ilgilidir.

Bu çerçevede etiğin somut olarak ortaya çıkışı üç biçimde olmaktadır:

- 1. Davranış olarak:** Felsefenin bir ana alanı olarak etik, davranışlar bağlamında iyinin ne olduğu ve nelerin iyi olduğu konusunu ele almakta; insanın ideal davranışlarını formüle etmeyi amaçlamaktadır.
- 2. Ahlak olarak:** Toplum yaşamında etiğin karşılığı, insanların birbirleriyle ilişkilerinde neleri yapmaları ve nelerden kaçınmaları gerektiğiyle ilgili bir kurallar kümesi; kısaca genel ahlaktır.
- 3. Meslek Etikleri:** Belli bir alanda etkinlik gösteren kişilerin uymaları gereken kuralların belirlendiği ve o alana özgü uygulamalardaki istenen davranışların irdelendiği meslek etikleri; ilk ikiye göre daha yenidir ve bir bakıma onların bir sentezidir.

TIP ETİĞİ

Tıp etiği, tıp etkinliği sırasında hekim-hasta ilişkisinde ortaya çıkan ahlaki değer sorunlarını inceleyen, değerlendiren bir disiplindir. Hekimlerin yapabilecekleri ile yapmasına izin verilen uygulamaları arasındaki farkı belirler, sınırı çizer.

Her alanda olduğu gibi tıpta da etik kurallar mevcuttur. Etik kuralları genel olarak, yazılı olmasına gerek olmayan, işin gereği ve ahlaki yönden topluma yararlılığı amaçlayan kurallar bütünüdür. Ancak yine de bu kuralların yasalarla açıkça belirtilmesi gerekir. Nitekim dünyada birçok uluslararası örgüt ve ulusal ülke yasaları tıbbi etik kurallarını açıkça düzenleme ve yazılı hale getirme ihtiyacı duymuştur.

Türk hukukunda, 19.2.1960 gün ve 4/12578 sayılı kararla kabul edilen “*Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi*” (TDN), hekimlerin uyması gereken tıp etiği kurallarını düzenlemektedir. Bu nizamnameye göre hekimler, hastanın “*cinsiyeti, ırkı, milliyeti, dini ve mezhebi, ahlaki düşünceleri, karakter ve şahsiyeti, içtimai seviyesi, mevkii ne olursa olsun*” gerekli özeni göstermekle yükümlüdür.

Ayrıca 1928 tarihli 1219 sayılı “*Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun*” (TŞSTİK) ve 01.08.1998 gün ve 23420 sayılı *Resmi Gazete*’de yayımlanan “*Hasta Hakları Yönetmeliği*” (HHY) de tıp etiği ile ilgili birçok kural içermektedir.

Organ ve doku nakli ile ilgili olarak etik kuralları gereği, hekimlerin, alıcı ve vericiyi aydınlatma yani bilgilendirme ve rızalarını alma (TŞSTİK m. 70 ve HHY m. 24, 25, 26), her iki taraf içinde naklin uygunluğu araştırmasını iyi yapma (TDN m.10) ve kar amacı gütmeyen sadece yaşam kurtarmayı amaçlaması (TDN m.12) gerekmektedir.

Meslek etikleri grubundan olan tıp etiği, tıbbi eylemi düzenleyen kurallarla ve tıba özgü değerler dünyası ile ilgilenir ve tıbbi ilişkiler çerçevesinde sağlık profesyonellerinin iyi davranmak adına neleri yapmaları ve nelerden kaçınmaları gerektiği hakkındadır. Tıbbi eylemler çerçevesinde neyin iyi ve neyin kötü olduğu, mutlak iyinin ve kötünün olup olmayacağı onun temel sorunlarıdır. Bu çerçevede hem soyut düşünme, akıl yürütme hem de konulmuş kurallara uyma etkinliklerini kapsamaktadır.

Tıbbin gündelik yaşamında tıp etiğinin ortaya çıkışı sadece değer sorunlarıyla karşılaşılan durumlar ile sınırlı değildir. Her tıbbi eylemin kendince bir etik boyutu vardır; etik bilincine ve duyarlılığına sahip olmak bu boyutu gözden kaçırmayıp değerlendirmeye almayı sağlamaktadır.

Etik bilinç, etik duyarlılık, etik sorunların tanınmasında ve onların çözüme kavuşturulmasında ayrıca ortaya çıkışlarının engellenmesinde de rol oynamaktadır.

Tıp çevrelerinde etikten söz edildiğinde kastedilen genellikle kurallar, kurallara uyma ya da aksine onları ihlal etme ile ilgili durumlardır. Akademik çevrelerde tıp etiğinden söz edildiğinde ise tıp etiği ilkelerine, öğretilerine, ikilemlerine yönelik irdemeler, eleştiriler, düzenlemeler, tartışmalar ön plana geçmektedir.

Tıp etiğinin dört temel ilkesi vardır:

1. Yarar sağlama ilkesi
2. Zarar vermeme ilkesi (*primum non nocere*: önce zarar verme)
3. Özerkliğe saygı ilkesi (Aydınlatılmış onam uygulaması)
4. Adalet ilkesi

Ek Bilgi için:

1. Özlem Koçak Süren. Organ ve Doku Naklinin Yasal ve Etik Açısından İncelenmesi. Türkiye Barolar Birliği Dergisi (TBB Dergisi), Sayı 73, 2007.
2. Gülay Yıldırım, Selim Kadioğlu. Etik ve Tıp Etiği Temel Kavramları. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007; 29 (2): 7-12.
3. Kadioğlu F, Kadioğlu S. Klinik uygulamalarda Etik Karar Verme Süreci Klinik Etik. Eds.: Erdemir Demirhan A, Oğuz Y, Elçioğlu Ö, Doğan H. Nobel Kitabevleri, 2001, ss:44–63.
4. Arda B. Etiğe kavramsal giriş ve temel yaklaşımlar. Eds.: Arda B, Kahya E, Başağaç Tamay G. Bilim Etiği ve Bilim Tarihi. Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi, 2004, s:21–36.

TRANSPLANTASYONDA ETİK

Bugün ülkemizde, kalp, böbrek, karaciğer, akciğer, pankreas, barsak, kornea, kemik iliği gibi doku ve organların bağıışı ve nakli mümkündür. Son yıllarda ise yüz, ekstremiteler, uterus nakilleri de yapılmaya başlamıştır. Türkiye’de canlıdan organ bağıışı 1.-4. derece akrabalar arasında gerçekleştirilmektedir. Verici ile alıcının akraba olmadığı nakiller, bir etik komisyon tarafından mevzuata ve etiğe uygunlukları onaylandıktan sonra yapılmaktadır.

Son dönem organ yetmezliklerinde tedavi yöntemi olan transplantasyon, modern tıpta etik tartışma sorunlarının başında gelmektedir. En gelişmiş toplumlarda bile bu konudaki toplumsal uzlaşma ve etik-yasal düzenlemeler, son yıllara kadar tam olarak yapılamamıştır ve yapılanlarla ilgili tartışmalar da halen sürmektedir. Bunun nedeni organ naklinin yasal yönünün yanı sıra, dinsel, kültürel yönlerinin de bulunmasıdır. Ayrıca coğrafi olarak dünyanın farklı bölgelerinde farklı kültür ve sosyal davranış ve yaklaşımların olması transplantasyon etiğini daha da karmaşık hale getirmektedir.

Organ nakilleri, canlı akraba vericiler kullanılmasıyla başlamıştır. İlk başarılı böbrek nakli, tek yumurta ikizi kardeşler arasında yapılmıştır. İmmünolojideki gelişmelere paralel İmmünespresif tedaviler de geliştikçe daha az uyumlu vericilerden de organ nakli mümkün olmuştur.

Tamamen sağlam bir insana majör bir cerrahi girişim uygulayarak onun bir organını almanın tıbbi etik açıdan uygunluğu, toplumun ilgili çevrelerinde tartışılmakta iken, transplantasyonun yepyeni bir boyutu ortaya çıktı. Canlıdan nakli mümkün olmayan ama kadavradan alınabilen kalp ve akciğer gibi hayati organların naklinin de insanlarda teknik olarak mümkün olduğunun anlaşılması, kadavradan organ naklini gündeme getirdi ve böylece beyin ölümü kavramının tarifi tartışmaları başladı. Bu tartışmalar yardımıyla beyin ölümü kriterleri bilimsel anlamda ve uluslararası tartışma platformlarında yerine oturmuştur. Ancak kadavra donörden organ bağıışı sayısı maalesef ihtiyacın gerisinde kaldığından, günümüzde organ nakli ile ilgili en çok tartışılan etik sorun, organ bekleyen hastaların canlı-akraba olmayan vericilerden organ bağıışı konusunda yaşanmaktadır. Bu sosyal ve etik açıdan karmaşık konu mümkün olduğunca açık olarak irdelenmelidir.

Uluslararası Biyotıp ve İnsan Hakları Sözleşmesi’ne göre, organ ve doku nakli, vericilerin, alıcıların hak ve özgürlüklerinin güvence altına alındığı ve hastaların yararının gözetildiği koşullarda ve kurumlarda gerçekleştirilmelidir.

CANLI DONÖRDEN YAPILAN TRANSPLANTASYONDA ETİK

Tıpta çoğu tedavi yalnızca hastalara uygulanmaktadır. Canlıdan organ naklinde ise bir hasta alıcı ve bir sağlıklı verici söz konusudur. Transplantasyon, tamamen hasta alıcının menfaatine yönelik bir tedavidir. Sağlıklı vericiyi bu tıbbi müdahaleye maruz bırakan gönüllülüğüdür. Vericinin bağıışı baskı altında veya maddi–manevi bir beklenti ile yapmadığından emin olunmalıdır. Ayrıca organ transplantasyonu, tıp etiğinin zarar vermeme ve özerklik ilkelerinin karşı karşıya geldiği bir süreçtir. Her cerrahi müdahale yüksek veya düşük bir risk içerir ve bu durum, zarar vermemeye ant içmiş doktorun sağlıklı vericiyi ameliyat etmemesini gerektirir. Ancak verici özerktir, çıkarlarıyla çelişse de bedeninden doku veya organı bağıışlama hakkına sahiptir ve doktorun da vericinin kendi bedeni üzerindeki tasarruf yetkisine saygı duymakla yükümlüdür. Bu sorunlar ancak sağlıklı bir aydınlatılmış onam süreci ile çözüme kavuşabilir. Yeterince zaman ayırarak ve tıbbi terimlerden arındırılmış açık bir dil kullanarak verici ve alıcıya ameliyatın riskleri, komplikasyonları, başarısızlık ihtimali, ameliyat sonrası fiziksel

sıkıntılar ve performans düşüklüğü gibi konularda ayrıntılı bilgi verilmelidir. Böylece bağışın yeterli bilgiyle, bir baskı–beklenti olmaksızın, salt bir gönüllülükle yapılması temin edilir. Canlı donörden organ bağışı ile yapılacak transplantasyonun kurallarının belirlenmesi ile ilgili uluslararası bir çok karar alınmıştır. Nisan 2004 yılında 40 dan fazla ülkeden böbrek nakli ile uğraşan nefrolog ve cerrahların katılımı ile Amsterdam’da bir toplantı yapılarak canlı böbrek donörünün transplantasyona hazırlanması ve donörün ameliyat sonrası takibi ile ilgili bir konsensüs kararı alınmıştır. Bu konsensüs kararına göre; uluslararası transplant komitesi canlı vericiden böbrek naklini, verici olmanın donöre olabilecek fiziksel, psikolojik ve sosyal risklerini en aza indirgeyecek bir tarzda gerçekleştirilmesini onaylamaktadır. Ayrıca toplumun sağlık konusunda kamu güveninin tehlikeye atılmamasının ve organ bağışı kararının uygun bir ortamda yapılmasının önemi vurgulanmaktadır.

Canlı vericilerden yapılan transplantasyonda etik gerekçelerle klinik gerekçeler iç içe girmiş durumdadır. Alıcıya sağlanan yararlar, donörün aldığı riskin değerlendirilmesi bu konunun hem toplumsal etik, hem de tıbbi etik açısından incelenmesini gerektirmektedir.

Canlı Donörden Transplantasyon ve Toplumsal Etik

Bu bağlamda sorulması gereken ilk soru şudur: “Bir alıcı, uygun bir donör bulduğunda, doktorun bu insanı iyileştirmek pahasına, normal ve sağlıklı diğer bir insana majör bir cerrahi yöntemi uygulamaya hakkı var mıdır?”

Bu ameliyat alıcının yararına olabilir, ancak diğer yandan da cerrahi tedavi gerektiren hiçbir hastalığı olmayan vericinin hayatını riske edebilir. Ayrıca transplantasyon tıbbin “primum non nocere” (önce zarar verme) ilkesine ters düşmektedir. Ancak burada özel bir durum mevcuttur. Donörün neden ameliyat edildiğini biliyor olması, kendine fiziksel olarak bir yararı olmasa da, yüce duygularla başka bir insana, hayat kadar değerli bir armağan vermesi ve sonuçta elde ettiği manevi kazanç bu operasyonu etik açıdan mümkün kılabilir. Burada dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, organ bağışının yüce duyguların etkisi altında olması gereğidir. Özellikle akraba olmayan canlı vericiden yapılan transplantasyonda, ticarete konu olacak maddi kazanç kesinlikle olmamalıdır. Ayrıca ülkemizin kırsal kesimlerinde daha sık rastlanmakta olan, aile içinde fazla söz hakkı olmayan bireylerden birinin verici olmaya zorlanması, tayin edilmesi gibi bir durum ortaya çıkabilir. Bunu önlemek için verici ile transplant ekibi yüzyüze görüşmeli ve eğer böyle bir durumdan şüphe ediliyor ise donör adayını koruyan tıbbi bir neden bahane gösterilerek organ alımı reddedilip, verici aday zor durumda bırakılmamalıdır.

Dünyada ve ülkemizde, canlı donörden transplantasyon, akrabalar arası yapılabildiği gibi duygusal yakınlığı olanlar (eşler, yakın arkadaşlar gibi) arasında da yapılmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, tatminkar doku uyumu olmamasına rağmen sonuçların en az HLA uyumlu akrabalar arasında yapılan nakiller kadar iyi olduğu bildirilmekte ve yeni bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Akrabalık ya da duygusal yakınlığı olmayan canlı donörlerden yapılan organ nakli bugün için bu konudaki en çok tartışılan etik sorunlardan birisidir. Özellikle 3. Dünya ülkelerinde bu işlem oldukça yaygın olup para karşılığında diğer ülkelere gelerek böbrek nakli olan bir hasta grubu oluşmuştur. Bazı yazarlar, bunun yeni bir sömürgecilik anlayışı ve hatta eski kolonileşmenin değişik bir şekli olduğunu iddia etmektedirler. Sever ve ark’larının yaptığı bir çalışmada ise konunun etik bir problem olmasının yanında, bu hastalarda ortaya çıkan yüksek komplikasyon oranları nedeniyle medikal açıdan da sakıncalı olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak da; bir an evvel transplantasyona odaklı kalınması nedeniyle alıcı ve vericinin preoperatif hazırlık döneminde fizik ve psişik olarak yetersiz değerlendirilmesi ve hastanede kalma süresinin maddi nedenlerle kısa tutulması gösterilmiştir.

Canlı Donörden Transplantasyon ve Medikal Etik

Canlı donörden organ transplantasyonuna merkezin yetenekleri, ekibin performansı ve hastanın takibi yönünden profesyonelce yaklaşım, programın klinik sonuçlarını ve dolayısı ile etik uygunluğunu direkt olarak etkiler. Konuya bu açıdan yaklaşan merkezlerde, risk-yarar bağlamında canlı donör transplantasyonu etik yönden kabul edilebilir sınırlar içindedir. Donör nefrektomi için perop mortalite riski çok düşüktür. Bir seride 8000 donör nefrektomide 5 mortalite görülmüştür (%0.06). Yine aynı seride postop komplikasyon oranı da oldukça düşük olmuş, uzun dönem takipte üriner sistem şikayetler %22, hipertansiyon %19 oranında rastlanmıştır. Tek böbrekli yaşam için sürvi beklentisi normal popülasyonda beklenenden farklı değildir.

Yukarıdaki bilgilerin de ışığında canlı donör transplantasyonun medikal etik açıdan kendini kabul ettirebilmesi için özellikle şu faktörlerin önemli olduğu söylenebilir:

- 1- Transplantasyon ekibinin medikal ve cerrahi deneyimi
- 2- Alıcının medikal ve psişik hazırlanmasında azami özen
- 3- Alıcı ve verici arasındaki immünolojik ve fiziksel uyum

Çocuklardan Organ Alınması ve Etik

Çocuklardan organ alınması etik yönüyle tartışılan önemli bir konudur. 1979 tarihli 2238 sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanunun 5. maddesinde "On sekiz yaşını doldurmamış ve mümeyyiz olmayan kişilerden organ ve doku alınması yasaktır." ifadesi yer alır.

Türkiye'nin de imzaladığı Avrupa İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin (Oviedo, 4 Nisan 1997) 20. maddesi ise şöyledir: "Muvafakatını açıklama yeteneği bulunmayan bir kimseden organ veya doku alınmaz. İstisnai olarak ve kanun tarafından öngörülmüş koruyucu şartlar altında, muvafakat verme yeteneği olmayan bir kimseden kendisini yenileyen dokuların alınmasına ancak muvafakat verme yeteneği bulunan uygun bir vericinin bulunmaması ve alıcı şahsın, vericinin erkek veya kız kardeşi olması durumunda izin verilebilir." Görüldüğü üzere Oviedo Sözleşmesi bazı hallerde erişkin olmayanlardan da doku alınmasına onay vermektedir.

Türkiye 9 Aralık 2003 tarihli Resmi Gazete'de yayınlanan 5013 sayılı kanunla Oviedo Sözleşmesini mevzuata kazandırırken şu çekinceyi koymuştur: "Türkiye Cumhuriyeti Hükümeti, 'Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi'nin 36. maddesi uyarınca, Sözleşmenin 20. maddesinin, muvafakat verme yeteneği olmayan kimselerden kendisini yenileyen dokuların alınmasını mümkün kılan 2 numaralı bendinin, 2238 sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanunun 5 inci maddesiyle uyum halinde olmaması nedeniyle, işbu madde fıkrasını uygulamamak hakkını saklı tutar." Dolayısıyla ülkemizde çocuklardan organ ve doku alınması yasaktır.

Çocuklara bir verici (genellikle doku donörü) olarak, çoğunlukla kardeşinin sağlığı söz konusu olduğunda başvurulmaktadır. 18 yaş altı vericilere, erişkin vericilerden ve kadavradan doku ve organ sağlanmadığında ve başka bir tedavi seçeneği kalmadığında etik ikilemler en aza indirilerek başvurulması makul bulunabilir.

Çocuklar herhangi bir tıbbi müdahale için karar ve onam veremez.

Hekim, ebeveynin muhakemesine ve kendileri için vazgeçilemez olan iki çocukları adına alacakları karara güvenir. Bununla birlikte küçük verici, hekim ve aile tarafından muhatap alınmalı ve tıpkı reşit vakalardaki gibi, yaşayacağı deneyime dair bilgilendirilmelidir.

Organ bağışını, riskini ve alıcı için değerini anlamaları vericinin yaşına göre farklılık gösterir. Bu nedenle vericinin bilgilendirilmesi yaşı gözetilerek yeterince açık bir dille yapılmalı, ardından ameliyata dair görüşü yine yaşı gözetilerek değerlendirilmelidir. 18 yaş altı bireyin bağışta bulunmak istemediğinden kuşkulaniyorsa, diğere aile üyelerince buna yönlendirilmediğinden emin olunmalıdır.

Hasta bebekler için de organ transplantasyonu yaşam kurtarıcıdır. Ancak pediatrik transplantasyonlar için uygun boyutta organ az olduğundan, organ temini erişkin vakalara göre daha da zorlaşmaktadır. Buna bir çözüm olarak, beyin ve kafatası noksan doğan ve hayatta kalması mümkün olmayan (anensefalik) bebeklerin organ kaynağı olarak kullanımı gündeme gelmiş ve ilk kez 1980'lerde uygulanmıştır. Ancak beyindeki noksanlığa karşın, mevcut beyin sapı kalp atışını ve solunumu sürdürdüğünden, anensefalik bebekler doğumdan sonra kısa süre yaşamaktadır.

Doğuştan beyin ölümü kriterlerine uymayan bu bebeklerin kalp-solunum ölümü beklendiğinde ise organlar transplantasyon için elverişsiz hale gelmektedir. Verici olarak anensefalik bir yenidoğana başvurulduğunda, henüz sağ bir bireyden organ almış olma tehlikesi ve suçu söz konusudur. Anensefali görülme sıklığı (ABD, Avrupa ve Türkiye için) %0,5'ten düşük olduğundan, anensefalik bebekler doku-organ temini için küçük bir kaynaktır.

Bu bireylere organ kaynağı olarak öncelik verilmemesi ve kalp-solunum ölümü gerçekleşene dek palyatif tedavinin sürdürülmesi etik açıdan en uygun seçenek gibi görünmektedir.

Ek Bilgi için:

1. Smits JMA, Persjin CG, De Meester JMJ. Living unrelated transplantation: The new alternative ? *Transplant Int* 1996; 9: 252.
2. Ethics Committee of the Transplantation Society. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation* 2004; 78(4): 491-2.
3. Vathsala A. Commercial renal transplantation-- body parts for sale. *Ann Acad Med Singapore*. 2006 Apr;35(4):227-8.
4. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of from spousal and living related donors. *N Engl J Med* 1995; 333: 333-336.
5. Bruzzone P. Religious aspects of organ transplantation. *Transplant Proc*. 2008 May;40(4):1064-7.
6. Chatterjee SN. Religious and ethical aspects of transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28(4): 2322-2324.
7. Sever M, Ecder T, Aydın AE, Turkmen A, Kılıçaslan I, Uysal V, Eraklısoy H, Çalungu S, Çarin M, Eldegez U. Living unrelated (paid) kidney transplantation in third world countries: High risk of complications besides the ethical problem. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 350-354.
8. Sever MS, Kazancıoğlu R, Yıldız A, Türkmen A, Ecder T, Kayacan SM, Celik V, Sahin S, Aydın AE, Eldegez U, Ark E. Outcome of living unrelated (commercial) renal transplantation. *Kidney Int*. 2001 Oct;60(4):1477-83.
9. Hakan Ertin. Organ Bağış ve Transplantasyon Tıbbı: Etik Çerçeve ve Çözüm Tartışmaları. *İş Ahlakı Dergisi*, Güz 2014; 7(2): 91-120.
10. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, Oviedo, 4.IV.1997.

11. Yeşim Işıl Ülman. Türkiye Biyoetik Derneği Organ Nakilleri ve Etik İlkeler Raporu. Ülkemizde Son Dönemde Gerçekleşen Organ ve Kompozit Doku Nakilleri Bağlamında.2012.
12. The living donor: Transplantation [June 2016 - Volume 100 - Issue 6](#) pp: 1161-1370

ÇAPRAZ NAKİLLER

Günümüzde son dönem böbrek yetmezliği hastalığının en iyi tedavisi böbrek naklidir. Canlıdan yapılan böbrek nakilleri, greft sürvisinin daha iyi olması, greft fonksiyonunun hemen başlaması, pre-emptif transplantasyona imkan vermesi, hastanın diyalizde geçirdiği zamanın kısılmasını sağlamak gibi avantajları nedeniyle tercih edilmektedir. Yetersiz organ sayısı nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de diyalizle hayatını sürdüren organ bekleme listesindeki hastaların sayıları gün geçtikçe artmaktadır.

Böbrek transplantasyonu için uygun verici sayısının yetersiz olması yıllardır aşılammış bir problemdir. Bu nedenle verici sayısını arttırmak için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalardan biri de çapraz vericili böbrek naklidir. Bazı böbrek hastaları canlı akraba vericileri olmasına rağmen ABO kan uyumsuzluğu veya pozitif cross-match nedeniyle kendi vericilerinden böbrek alamamaktadırlar.

Aynı durumdaki iki veya daha fazla çift arasında birbirlerinin alıcılarına karşılıklı böbrek vermesi şeklinde gerçekleşen nakiller çapraz böbrek nakilleri (kidney paired donation) olarak tanımlanmaktadır.

Çapraz böbrek nakli kavramını ilk kez 1986 yılında Rapaport (kidney paired donation) canlı verici sayısını arttırıcı bir yöntem olarak sunduktan sonra, bu teknik ABD, Meksika, Güney Kore, Japonya gibi çeşitli ülkelerde ve nadiren de olsa bazı Avrupa ülkelerinde (örn. İsviçre, Romanya, Avusturya) kullanılmıştır. Günümüzde tüm dünyada, kendine has hukuk problemler ortaya çıkarsa da gittikçe artan sayılarda kullanılmaktadır. ABD’de bölgesel, Hollanda ve Güney Kore’de ulusal verici değişim programları uygulanmaktadır. İngiltere’de ise ulusal değişim programı tartışma halindedir. Çapraz transplantasyon üç şekilde uygulanmaktadır.

1. **Konvansiyonel (klasik) çapraz transplantasyon:** Alıcı-verici arasında A ve B kan grubu uyumsuzluğu durumunda çapraz böbrek nakli sayesinde alıcı-verici arasında A ve B kan grubu uyumlu transplantasyon gerçekleştirilebilir (Şekil 1).
2. **Konvansiyonel olmayan çapraz transplantasyon:** Pozitif cross-match nedeniyle yapılamayan transplantasyon çapraz böbrek nakli sayesinde gerçekleştirilebilir. Ayrıca bu şekilde böbrek değişimi O ve A, B kan grubu alıcı ve verici arasında da yapılabilmektedir (Şekil 2).
3. **Domino çapraz transplantasyon:** Johns Hopkins Medical School tarafından geliştirilen ve daha yeni olan bir yöntemdir. Bu yöntemin amacı gönüllü donasyondan yararlanmayı arttırmaktır. Organ bekleyen fakat ABO kan grubu uyumlu ve negatif cross-match’li bir donoru olmayan alıcıya gönüllü bir vericiden nakil gerçekleştirilmekte ve bu alıcının vericisinden ise böbrek nakli kadavra listesindeki veya diğer uyumsuz bir çiftin alıcısına yapılmaktadır. Bu şekilde zincirleme çapraz transplantasyonlar gerçekleştirilebilmektedir (Şekil 3).

Çapraz transplantasyonda birtakım problemler ile karşılaşmaktadır. Bunlardan en önemlisi ulusal veya bölgesel çapraz transplantasyon programının tercih edilmesi. Ulusal

programlarda donörün seyahat etmesi veya böbreğin transportu gerekmektedir. Buna karşılık bölgesel veya tek merkezli programlarda alıcı-verici sayısının azlığı yeterli sayıda eşleştirilmesini engellemektedir. Donörün seyahat etmek istememesi, bilmediği bir bölgede nefrektomi olmak istememesi veya donör yerine böbreğin bir bölgeden diğerine transportu soğuk iskemi süresini uzatması nedeniyle ulusal programlarda jeografik farklılık çapraz transplantasyonda bir engel teşkil etmektedir.

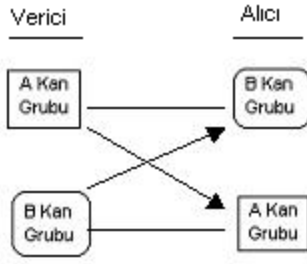
Bir diğer problem O kan grubu alıcıların transplantasyon için genellikle daha uzun bekleme süresinin olmasıdır. O kan grubunun universal verici olması nedeniyle alıcı kan grubu ne olursa olsun böbrek verebilmesi mümkün olabilmekte ancak sadece O grup dan organ alabilmektedir. Bu nedenle O kan grubu donöre böbrek değişim programına katılmasını istemek etik bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bölgesel veya ulusal programların etkin uygulanması ile artan kadarvara donör sayısı ile bekleme listelerindeki A ve B kan grubu alıcı sayılarının azalması, O kan grubu alıcı adaylarının bekleme süresini dolaylı olarak kısaltmaktadır.

Çapraz transplantasyon adeletli gibi gözükmeyle birlikte bir takım eşitsizlikleri de vardır. Örneğin bir donörün daha genç olması veya daha iyi doku uyumu nedeniyle diğerine göre daha iyi böbrek verebilmektedir. Her iki ameliyatın (Rapaport: kidney paired donation) aynı anda başlamaları prensibi, bir donörde problem çıktığında geri dönülebilir noktanın aşılması için önemle uygulanması gerekmektedir.

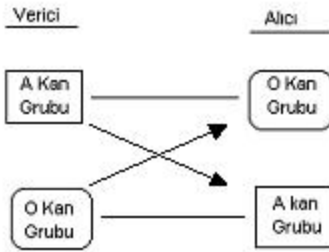
Bu prensip mantıklı olmakla birlikte donör böbrek damarları kesildikten sonra alıcıda veya vericide bir komplikasyon çıkması nedeniyle çapraz böbrek naklinin bir çiftinde nakil gerçekleştirilemezse sorunun nasıl çözüleceği belli değildir. Bazı merkezler bu mağdur alıcı adayına kadavra listesinde öncelik tanımaktadırlar. Bununla birlikte donör komplikasyonu nedeniyle eş zamanlı ameliyatın durdurulmasının şart olup olmadığı tartışmalıdır. Alıcı komplikasyonu nedeniyle gerçekleştirilemeyen transplantasyon böbreğinin ne yapılacağı konusunda fikir birliği yoktur.

Çapraz transplantasyon ile böbrek nakli gerçekleştirilerek kadavra bekleme listesindeki hasta sayısı azaltılabilir, alıcıların diyalizde geçen süreleri kısaltılabilir, organ ticaretinin engellenmesine katkısı olabilir. Çapraz böbrek nakli yapılan hastaların böbrek sağkalım oranları canlı akraba böbrek nakillerine benzer bulunmuştur. Çapraz transplantasyonun en önemli avantajı kendi alıcıları ile uyumsuzluk nedeniyle donör olamayacak istekli donör adaylarından yararlanmayı sağlamasıdır.

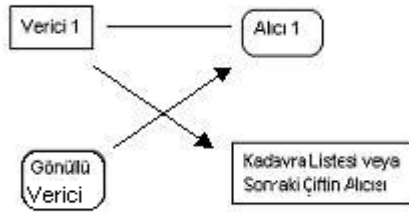
Ülkemizde çapraz transplantasyon, merkezlerin çabaları ile kendi bekleme listesindeki hastalar arasında yapılmaktadır. Ülkemizde çapraz böbrek nakli için etik kurula başvurulması zorunluluğu kaldırılmıştır. Alıcı ve vericinin karşılıklı rızaları, alıcı ile vericinin eş veya 4. derece (4. derece dahil) kan ve kayın hısımlı ilişkisi olması zorunlu kılınmıştır. Sağlık Bakanlığı'nda 'Böbrek Kardeşliği veya çapraz aileler' adı verilen çapraz transplantasyonun arttırılması için sisteme işlerlik kazandıracak düzenlemelerin yapılması sayesinde böbrek nakillerinde %10-15 oranında artış olması beklenmektedir.



Şekil 1. Konvansiyonel (klasik) çapraz transplantasyon



Şekil 2. Konvansiyonel olmayan çapraz transplantasyon



Şekil 3. Domino çapraz transplantasyon

Ek Bilgi için:

1. Rapaport FT. The case for a living emotionally related international kidney donor exchange registry. Transplant Proc 1986; 18 (suppl 2): 5-9.
2. Mahendran AO, Veitch PS. Paired exchange programmes can expand the live kidney donor pool. British Journal of Surgery 2007; 94: 657-664.
3. <http://www.aksam.com.tr/haber.asp?a=85725,2&tarih=29.07.2007>
4. <http://webarsiv.hurriyet.com.tr/2004/03/29/435304.asp>
5. <http://www.sabah.com.tr/2008/05/26/haber,AFB8B083444149F186ACEAD18D7245C5.html>
6. Gurkan A, Kacar SH, Varilsuha C, et al: Exchange kidney transplantation: A good solution in living kidney transplantation. Transplant Proc 2004, 36: 2952-2953.
7. Gürkan A, Kaçar S: Çapraz vericili renal transplantasyon. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006, 2(21):31-34.

KADAVRADAN ORGAN NAKLİNDE ETİK

Transplantasyon ameliyatlarının ilk yıllarından beri ölü vericiden alınan organla yapılan transplantasyonlar canlı vericiden yapılan transplantasyona tercih edilmiştir. Kadavra donör adayı, bir hastanenin yoğun bakım ünitesinde ventilatör desteğindeyken beyin ölümü gerçekleşen kişidir. Harvard Medical School Beyin Ölümü Komitesine göre; “Beynin tüm bölümlerinde, geri dönüşsüz fonksiyon kaybı yerleşmesi durumunda, hukuki ölümün gerçekleştiği kabul edilmelidir. Çünkü, bu durumda, uygulanan tüm tıbbi girişimlere (solunum ve dolaşım desteği) rağmen, koma durumu kalıcıdır.”

Ancak beyin ölümünün gerçekleştiği bilgisi verilen hasta yakınları, mekanik destek sayesinde sürmekte olan kalp atışı nedeniyle veya ölüm acısından kaçmak için hastanın hâlâ yaşadığı inancını ve yaşayacağı ümidini koruma eğilimindedir. Bazıları ise beyin ölümü ile komayı (bitkisel hayatı) karıştırabilmektedir. Hasta yakınlarına, beyin ölümünün bir ölüm olduğu hassasiyetle anlatılmalı ve sebepleri açıklanarak organ bağıışı için onayları istenmelidir.

Dünya üzerinde kadavradan organ alınmasında üç değişik donör onay yöntemi benimsenmiştir:

- 1) **Bilgilendirilmiş gönüllü vericilik Yöntemi (Informed Consent):** Ölen kişinin sağlığında organ bağıışı konusunda onay vermesi veya beyin ölümü olduktan sonra ailesinin onay vermesi ile organ bağıışı olur.

Bilgilendirilmiş Onam Uygulanan Ülkeler: Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İngiltere, İrlanda, Danimarka, Hollanda, Almanya, Latin Amerika, Türkiye, İspanya

- 2) **Varsayılan Onam (İtiraz Yöntemi-Presumed Consent):** Ölen kişi sağlığında organ bağıışına karşı olduğunu bildirmemiş ise organlarını bağıışlamış olarak kabul edilir.

Varsayılan Onam uygulayan ülkeler: Finlandiya, Portekiz, Avusturya, İsveç, Çek Cumhuriyeti, Slovak Cumhuriyeti, Macaristan, Polonya, Belçika, Fransa.

- 3) **Kadavra organ bağıışı konusunda ölen kişinin iradesi bilinmiyor ve ölenin yakınları da karşı çıkmıyorsa kadavradan organ alımı olur.**

Dünya Tabipler Birliği'nin (DTB) Organ Bağıışı ve Nakli Üzerine Raporuna göre bilgilendirilmiş gönüllü donör seçimini desteklemektedir. Varsayılan Onam politikasına DTB'nin bakışı temkinli olup, “aksine bir kanıt veya zorunlu seçim olmadıkça izin verilmiştir” varsayımının; bilgilendirilmiş gönüllü vericiliği etkileyebileceği söylenmiştir.

DTB Organ Bağıışı ve Nakli Üzerine Bildirgesinde organların bağıışı konusunda kadavra yakınları ile görüşen herkesin bu görüşmelerde yer almak için yeterli bilgi, beceri ve duyarlılığın birleşimine sahip olması gerektiği bildirilmiştir. Tıp öğrencileri ve hekimlerin bu görev için gerekli eğitimi almaları ve yetkililerin bu eğitimi güvence altına almak için gerekli kaynakları sağlamalıdır. Bir çıkar çatışmasını önlemek için, potansiyel donörün ölümüne karar veren ve /veya doğrulayan hekim, organın alınmasında veya sonradan gelen organ nakli süreçlerinde yer almamalı veya bu organların potansiyel alıcıları bakımından sorumlu olmamalıdır.

Organ bağıışında özgür ve aydınlatılmış karar verme sürecinde; donör adayının isteklerinin oldukça önemli olduğu göz ardı edilmemelidir. Donör adayının, organ bağıışı hakkındaki isteklerinin bilinmediği ve organ bağıışı hakkında açık bir şekilde isteğini belirtmeden öldüğü

durumlarda, aile ve belirli diğere bir kişi hastayı temsilen karar verebilir ve daha önceden aksini belirten istekler olmadığı sürece organ bağışı için izin verme veya bağışı reddetme yetkisine sahip olabilir.

Organ alımının başlayabilmesi için önce, donör adayının veya yasal olarak ilgili olduğunda uygun temsili karar verici kişinin özgür ve bilgilendirilmiş kararının doğruluğunun kesinleştirilmesi gerekir. Nakil için organ teminindeki başarı, özgür ve bilgilendirilmiş karar alma sürecinin başarısını ölçmekte bir ölçüt olarak yorumlanmamalıdır.

Bu sürecin başarısı, sonucun organ bağışını kabul etme kararı olup olmamasına değil, seçimin yeterince AYDINLATILMIş ve özgür olup olmamasına bağlıdır. Özgür ve bilgilendirilmiş karar alma, bilginin paylaşımı ve kavranışını içeren ancak tehditin ve zorlamanın yer almadığı bir süreçtir.

Organ bağışında bulunma kararının gerektiği gibi bilgilendirilmiş olması için, muhtemel donörler ve onların vekillerine yapılacak bilgilendirme şu konuları içerecektir.

- Ölen donörler için, ölüm kararında yer alan prosedürler ve açıklamalar,
- Ölüme karar verilene ve organ nakli yapıłana kadar organların iřlevlerini korumak için gerekli olabilecek önlemler,
- Ölüm açıklandığında bedene ne olacağı,
- Hangi organları bağışlamayı kabul ettikleri,
- Aile organ bağışına itiraz ettiği takdirde aileyi ilgilendiren takip edilecek protokol

Kültür, gelenek, eğitim, dinsel inanışlar gibi her toplumda özgün olan değer yargılarının kanunlarla yönlendirilmesi mümkün değildir. Ancak ülkemiz de dahil, pek çok ülkede kadavradan organ alınmasına ilişkin yasalar mevcuttur. Türkiye’de transplantasyonla ilgili yasa 29/5/1979 tarihinde çıkarılmış, kadavradan organ alınmasına ilişkin 14.Madde 21/1/1982 tarihinde değiştirilerek yürürlüğe girmiştir. Bu kanun pek çok Avrupa ülkesinden daha önce Türkiye’de yaşama geçirilmiş olan son derece çağdaş bir uygulamadır. Ülkemizde sağken organ bağışıcısı olmuş kişilerde beyin ölümü halinde, yasalar gerektirmese de yakınlarından görüş alınması tercih edilmektedir. Bağış beyanında bulunmamış kimseler için ise, organların alımında yakınları yasal karar vericidirler.

Sevdiklerini kaybetmenin acısı içindeki insanlara, organ nakli için organ bağışı yapmalarını önermek, bu konuda onların güvenini kazanmak, gerçekten deneyimli, eğitimli profesyonelle bir yaklaşımı gerektirmektedir. Avusturya, Belçika, Fransa gibi bazı ülkelerde organ havuzunu arttırmak ve bağış konusundaki bazı karışıklıkları ortadan kaldırmak amacıyla “peşin onay-varsayılan onay” sistemi uygulanmaktadır. Buna göre adli vakalar dışında, hayatta iken aksine belgelenmiş beyanı olmayan herkes donör aday olarak organlarını kamuya bağışlamış kabul edilmektedir. Ancak böyle bir sistemin kadavradan elde edilen organ sayısında artış sağlamasının yanında, toplumda organ nakline karşı reaktif bir tutumun ortaya çıkmasına neden olabileceği de göz ardı edilmemelidir.

Kadavradan organ alınmasındaki en önemli konu aslında beyin ölümünün iyi tanımlanmasıdır. Transplantasyonla ilgili yasalarda bu durumun tespiti hekimlere bırakılmıştır. Bunun yöntemi konusunda uluslararası bir uzlaşma olmamakla birlikte, beyin ölümü tanısının konulması için radyolojik yöntemlerin ayrıntılı olarak kullanılması gerektiğini belirten ekoller olduğu gibi, sadece klinik muayenenin yeterli olduğunu savunan merkezler de vardır.

Aile ile Görüşme

Aileye beyin ölümünü ve özellikle bitkisel hayatla olan farkı tekrar anlatılmalıdır. Beyin ölümü raporunun nasıl ve kimler tarafından hazırlandığı konusunda aile aydınlatılmalıdır. Ailenin konuyu tam olarak anladığından emin olunmalı, bu konuda öğrenmek istedikleri herhangi bir şey olup olmadığı tekrar sorulmalıdır. Aile yapmaları gereken her şeyi yaptıkları konusunda ikna edilmelidir. Diyalog kurulduktan sonra organ bağıışı ve nakli konusunda bilgi verip organ bağıışı sorusu sorulmalıdır.

Mevcut yasal düzenlemelere göre, adli ölüm olgularından organ veya doku alınabilir mi ?

Adli olgularda, savcı izni ve yakınlarının onamı olması durumunda, organ alınmasında yasal bir engel kalmamaktadır. Ancak; Organ çıkarılması işlemi esnasında bir adli tıp uzmanının da hazır bulunması ve adli tıp açısından önem taşıyan bulguları bir rapor haline dönüştürmesi, sonradan yapılacak otopsi işlemlerinde hatalı bir değerlendirmeyi engelleyecektir.

Kadavra Organ Alımında Zorlu Senaryolar

Kimsesi olmayan hastada beyin ölümü gerçekleşmesi:

Bir yakınına ulaşamayan kimsesizler ve naaşı tanınmayacak haldeki kişilerle ilgili olmaktadır. Doğal olarak bu kişilere ait olumlu veya olumsuz bir bağıış kararı mevcut olmayacaktır. Bireyin kararı bilinmiyor ve tahmin de edilemiyorsa, organların alımının bireysel özerkliğe aykırı olacağı öne sürülebilir. Bu, güvenli ancak o denli kolaycı bir yaklaşımdır. Geride kalanlar, pekâlâ, hayatını kaybeden insan adına, aslında insanlık adına, ölü ve faydalı olmayı ölü ve özerk olmaya yeğ tutabilir ve organların alımı lehine karar verebilir.

Fetüs ve Anensefali:

Tıbben 3 ay sonunda anne karnındaki bebeğin bütün organları oluşmuş olduğundan birey sayılır. Dolayısıyla anne karnındaki bebekten doku ve organ nakli yapılabilmesi için bebeğin ölü olması şarttır. Ömrü kürtajla biten fetüse ait hücre, doku ve organların transplantasyon, tedavi ve araştırma amaçlı kullanımı tartışmalıdır. Fetal dokuların kullanımının tercihe bağılı kürtajların sayısını arttırabileceği, bazı gebelerin doku sağlamak amacıyla gebeliklerini sonlandırabileceği düşünölmüştür. Sırf ihtiyaç halindeki çocuklarına doku veya organ sağlamak için yeni bir gebelik planlayan anne-babalar bulunabilir. Ancak kürtaj, talep üzerine gerçekleştirilebildiği yasal sürenin bitiminden sonra, ancak fetüsün veya annenin iyiliği için yapılırsa yasal ve etik olur. Diğer deyişle, ağır fetal özörlölük vakaları dışında kürtaj, bir alıcının değil annenin fiziksel-zihinsel sağılığına yönelik risklerle gerekçelendirilmeli, aksi halde onaylanmamalıdır.

Diğer önemli bir konu fetüsünde anensefali teşhis edilen bir anne, gebeliği o anda sonlandırmak seçeneğine karşın, bebeği doğurmak ve böylece diğer hasta bebeklere organ sağlamak gibi bir karar alırsa, bu karara itiraz etmemek bir hekim için etik midir? Tedavi edilemez bir hastalıkla ve kısa süre içinde ölmek üzere doğmak, fetüsün iyiliğine aykırı düşecektir. Öte yandan, anne özerk olduğu için gebeliği sonlandırıcı bir girişime zorlanamaz. Anensefalik fetüsün iyiliği mi, yoksa onun ölümü ve organları sayesinde diğer bebeklerin tedavisi ve onları yaşatarak talihsiz gebeliğini anlamlandırmak isteyen annenin bu surette tesellisi mi daha önemli ve önceliklidir? Birinin zararı pahasına diğer bebeklerin tedavisinin kabul edilemezliği anneyle tartışılmalıdır.

Sonuç

Beyin ölümünün bilimsel olarak tarif edilmesi transplantasyona yepyeni bir boyut getirmiştir. Bunun sonunda böbreğin yanısıra, karaciğer, kalp-akciğer, pankreas gibi solid organların da nakli gündeme gelmiş, bu da ahlaki olarak yeni tartışmalara yol açmıştır.

Hors ve ark.ları kadavradan organ naklinde etik olarak dikkat edilmesi gereken konuları şu şekilde sıralamaktadırlar:

- 1- Donör adayı olan kadavranın hayatta iken organ bağışına karşı olmadığı kesin olarak bilinmesi gerekir.
- 2- Organ alımı sırasında donörün bedenine saygı gösterilmeli ve fiziksel görünümü mümkün olduğunca korunmalıdır.
- 3- Beyin ölümünün varlığı transplant ekibinde direkt olarak yer almayan bir hekim kurulu tarafından imza altına alınmalıdır.
- 4- Bu konuda eğitimi olan, deneyimli bir görevli, kadavradan donör adayının hukuken en yakın akrabası ile görüşmeli ve yazılı rızalarını almalıdır. (Transplant Koordinatörü)
- 5- Alınan organ ve dokuların kanuna uygun ayrıntılı bir kaydı tutulmalıdır.

Sonuç olarak, ülkemizde gerek yasal, gerekse gelenekler, dinsel inanışlar ve kültürel yaklaşımlar açısından kadavradan organ naklinin önünde görünür bir engel yoktur. Bununla beraber kadavradan organ nakli, bugün için sayısal açıdan tatmin edici değildir. Bu sayıyı arttırmak için öncelikle yoğun bakımda çalışan tıp mensuplarının beyin ölümlü donör adaylarının ilan edilmesinde aktif olmaları, transplantasyonun organ yetmezlikli hastalar için bir tedavi yöntemi olduğunu akıldan çıkarmayarak bir hastasının her şeye rağmen ölümü her ne kadar istenmeyen bir şey olsa da olası organ bağışı ile en az 5 hastanın hayatının kurtulacağını unutmamaları çok önemlidir.

Daha sonra da halkın eğitimle bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Bekleme listeleri her gün biraz daha kabarıken, hastalar organ beklerken kötü şartlarda hayatlarını yitirirken, yoğun bakım servislerinde beyin ölümü gerçekleştikten sonra kadavraların organ vericisi olarak değerlendirilemeden kaybedilmelerinin nedeni, aslında, etik açıdan daha öncelikli olarak tartışılması gereken bir konudur. Organ bekleyen hastaların medikal masraflarının çok yüksek olduğu da bir gerçektir. Kısıtlı kaynakların ekonomik kullanılması açısından da organ bağışının önemi açıktır.

Ek Bilgi için:

1. Truog, R. D. & Miller, M. G. The dead donor rule and organ transplantation. The New England Journal of Medicine, 2008; 359(7): 674–675.
2. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. [JAMA](#). 1968; 205(6):337-40.
3. Hakan Ertin. Organ Bağışı ve Transplantasyon Tıbbı: Etik Çerçeve ve Çözüm Tartışmaları. İş Ahlakı Dergisi, Güz 2014; 7(2): 91-120.
4. Yüçetin L. Türkiye’de Ve Dünyada Organ Nakli Ve Bağışı Aktiviteleri. Organ Nakli Koordinatörleri Derneği Yayını. 2013, 2: 12-17.
5. Füsün Sayek Türk Tabipleri Birliği Raporları. Dünya Tabipler Birliği’nin Organ Bağışı ve Nakli Üzerine Raporu. Edinburgh, İskoçya, Ekim 2000, 52. Genel Kurul tarafından benimsenmiş ve Pilanesberg, Güney Afrika, Ekim 2006 DTB Genel Kurulu tarafından gözden geçirilmiştir. Sağlıkla İlgili Uluslararası Belgeler, sayfa 168-172, 2. Baskı, Ankara, 2009.
6. Sanders, L. M., Giudice, L., & Raffin, T. A. Ethics of fetal tissue transplantation. The Western Journal of Medicine, 1993; 159(3): 400–407.

KADAVRA ORGAN PAYLAŞIM ve DAĞITIMI

Etiğin adalet, eşitlik ve hakkaniyet ilkelerine uygun olarak, organ ve doku nakli asla ticari kâr amacı ile yapılamaz. Transplantasyon öncesinde kadavra verici yakınları ile alıcı birbirini tanıdığı takdirde, ikisi arasında vaat, beklenti ve pazarlıklar olabilir. Alıcının resmi bir kurum tarafından belirlendiği sistemlerde, bağışın yalnızca gönüllülükten ileri geldiğini temin etmek kolaylaşır. Bekleyenlerin listelerinin yönetimini idare eden politikalarda adalet sağlanmalıdır. Dünya Tabipler Birliği (DTB), adil ve uygun erişimi garanti altına almak için organ bekleyenlerin listelerinin idaresini kapsayan, organ bağışının ve naklinin bütün yönlerini yöneten, halkın incelemesine açık politikaların olması gerektiğini düşünmektedir.

Organ bağışından yararlanmak için alıcı seçim kriterleri olmalı mıdır? Nakledilecek organ kıtlığı göz önüne alındığında, çok sayıdaki alıcı adayı arasından, transplantasyonun başarılı ve en yüksek yararlar sonuçlanması daha muhtemel görünen aday seçilmelidir. Buna göre, organların dağıtılmasında gözönünde bulundurulması gereken faktörler; tıbbi ihtiyacın aciliyeti, alıcı adayı ile verici arasındaki kan ve doku uyumu, bekleme listesinde geçen zamanın uzunluğu, alıcının yaşı, tıbbi başarı olasılığı, halihazırdaki sağlık durumu ve motivasyonu başlıca faktörlerdir. Sosyal statüye, hayat tarzına ya da davranışa dayalı hiçbir ayırım olmamalıdır.

Alıcının seçiminde bu yol gösterici kriterlere rağmen birtakım zorluklar ile karşılaşmaktadır. Örneğin, İngiltere ve ABD'deki uygulamalar, böbrek transplantasyonu adayları arasından gençlere, ileri yaştaki hastalara göre öncelik vermektedir. Adalet ilkesi ise organ için beklenen süreyi göz ardı etmemeyi gerektirir. Bütün diğer parametreler denkse, örneğin, bir anne bir hayat kadınından öncelikli olmalı mıdır? Alkolizmden ötürü karaciğer nakline ihtiyaç duyan bir hastayı kendi hatasıydı diye öteleyen bir yaklaşıma, hata yapmak insana özgüdür gibi basit bir cevapla karşı çıkmak mümkün olmaz mı? En önemlisi, bu gibi sorulara önyargılardan uzak cevaplar vermek mümkün müdür? Alıcıyı belirleyecek formülü, mümkün olduğunca, biyolojik uyum oranı, tıbbi başarı şansı ve bekleme süresi gibi sayısal parametrelerden ibaret tutmak etiğe en uygun olanıdır.

Kadavra organ dağıtımında hasta bazlı kadavra organ dağıtım sistemi ve merkez bazlı kadavra organ dağıtım sistemi kullanılmaktadır. Hasta bazlı dağıtım sisteminde hastalar bekleme süresi, PRA düzeyi, HLA uyumu, yaşına göre puanlandırılır. Merkezi sistem organı puanı en yüksek hastaya sunar. Merkez Bazlı kadavra organ dağıtım sisteminde ise merkezler ülke genelinde belirli bir sıraya tabidir. Merkezi sistem organı sırası gelen merkeze sunar. Merkezler kendi listelerindeki hastalarını, özelliklerine göre kendi içerisinde sıralandırır. Ülkemizde bağışlanan organların dağıtımı en adil çözüm olan merkezi organ koordinasyon sistemi ile yapılmaktadır. Yasal açıdan, Ulusal Koordinasyon Sistemi ile temin edilen, Türkiye Organ Denetim Sistemi ile denetimi yapılan organlar, hasta bazlı dağıtım sistemi ve merkez bazlı dağıtım sistemi ile tıbben en acil ve en çok gereksinimi olan uygun hastaya, listedeki öncelikli sırasına göre verilmektedir.

Ek Bilgi için:

1. Yeşim Işıl Ülman. Türkiye Biyoetik Derneği Organ Nakli ve Etik İlkeler Raporu. 24.03.2012.
2. Hakan Ertin. Organ Bağışı ve Transplantasyon Tıbbi: Etik Çerçeve ve Çözüm Tartışmaları. İş Ahlakı Dergisi 2014; 7(2): 91-120.

TRANSPLANT TURİZMİ

Transplant turizmi bir ülke vatandaşının yabancı bir ülkeye organ transplantasyonu amacıyla seyahat etmesidir. Organ kaynağı, böbrek naklinin yapıldığı ülkenin vatandaşıdır ve canlı veya kadavra olabilir. Alternatif olarak verici, alıcının birlikte getirdiği yabancı ülke vatandaşı olabilir. Dünyada birçok ülkede organ ticareti yasaklanmıştır. Canlı vericilerden alınan organların ticaretini önlemek amacıyla yapılan yasal düzenlemelere göre, bedel karşılığı organ veya doku verilmesi yasaklanmıştır.

1991'de Dünya Sağlık Örgütü "insan organ transplantasyonunun temel yolu" adlı bildiri ile; insan vücudu ve onun parçaları ticari faaliyet malzemesi yapılamayacağını bildirdi. Fakat SDBY'li hasta sayısında sürekli artış olması buna karşılık transplante edilecek böbrek sayısında artış olmaması (canlı akraba ve kadavra) böbrek bekleme listesindeki hastaların her geçen gün artmasına neden olmaktadır. Bu da akraba olmayan canlıdan böbrek nakli sayısının artmasına neden olmaktadır. Çoğu hasta kendi ülkesinde çeşitli nedenlerle (sosyal, kanuni, finansal, etik, v.b.) uygun akraba olmayan böbrek vericisi bulamamaktadır. Bunlar gelişmekte olan ülkelere seyahat ederek canlı böbrek donöründen satın alırlar. Bazı ülkeler yoksulluk nedeniyle çoğu insanın böbreklerini sattıkları pazarlar haline gelmişlerdir. Donör böbrek bağış sayının yetersizliği ve böbrek pazarı olan ülkelerin mevcut olması diğer ülkelerden zengin insanların bu pazarlara seyahat edip böbrek satın almasına cazetmektedir. Transplant turizmini sağlayan bu böbrek pazarları sürekli değişmektedir. İlk başta Hindistan iken daha sonra Çin, Irak, Pakistan, Filipinler, Güney Amerika, ve Moldova'da transplant turizmi gelişmiştir. Transplant turizmi bu ülkelerde yasaktır fakat devletin ya haberi olmuyor veya yabancılara böbrek satılmasına karşı yeterince güçlü tepki verilmemektedir.

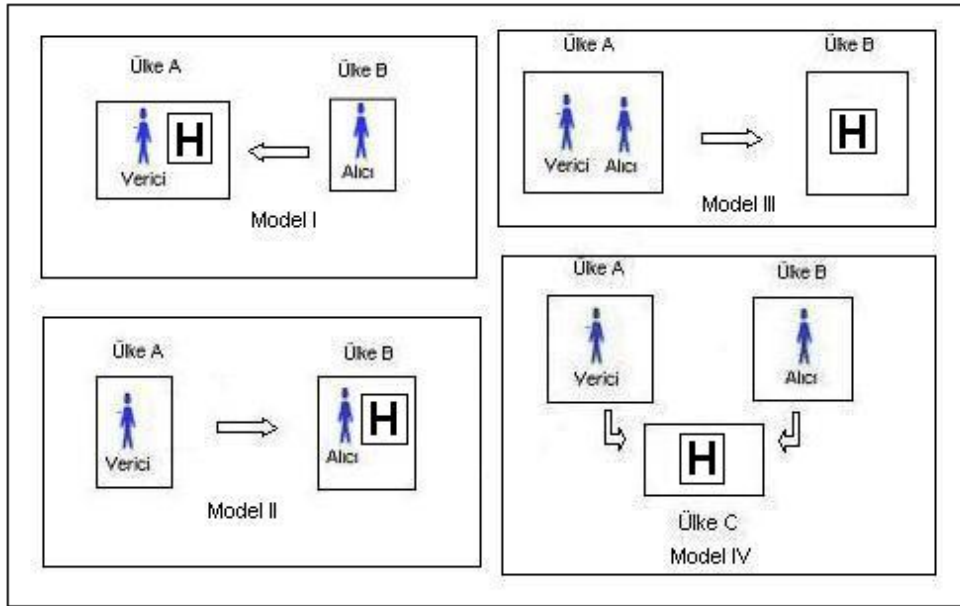
Böbrek transplantasyon turizmi oldukça kompleks ve iyi organize olmuştur. Bazen tek iş üç kıtada organize edilebilmektedir. Aracı böbrek almak isteyen parayı alır, böbreği verecek kişiyi, transplantasyon yapılacak yeri, alıcının ve ailesinin tüm seyahatini organize eder. Son ana kadar gidilecek yer gizli tutulur.

ABD'den ve Avrupa ülkelerinden çoğu hasta böbrek satılan yerlere seyahat edip oralarda böbrek nakli olmak istemez, ülkelerinde ameliyat olmak isterler ve vericiye kendi ülkelerine gelmesi için para öderler. Verici adayı ülkeye öğrenci veya turist vizesi ile gelir hızlı bir şekilde ilgili bir hastanede böbreği alınır ve satılır. Aracı bu hastanelerde tanınır, alıcı ve vericiden herhangi bir para alışverişinin olmadığına dair hukuki anlamda imza alınır.

Organ kaçakçılığının tanımlanması ve Transplant turizmi

Böbrek satıcısı sadece donör kaynağı değildir motivasyonu parasal kazanç olan satıcıdır. Transplant turizmi artık organ kaçakçılığı anlamına gelmeye başlamaktadır. The United Network for Organ Sharing (UNOS), transplant turizmini ; yurt dışından, o ülkede geçerli olan tüm kanunları, kuralları, resmi işlemleri atlayarak transplante edilecek organ satın alınması olarak tarif etmektedir. Transplant turizmi yasal ve etik kurallara uygun olabilir. Örneğin alıcı ve verici (akraba) transplantasyon yapılmayan bir ülkeden transplantasyon yapılabilen başka bir ülkeye seyahat etmesi şeklinde olabileceği gibi alıcı veya vericinin ülke sınırları dışına bir yakınından nakil yapılması için veya organ vermek üzere seyahat etmesi şeklinde de olabilir. Herhangi bir resmi kurum tarafından düzenlenen iki taraflı organ paylaşım programı transplant turizmi olarak değerlendirilemez.

2007 yılında Geneva'da Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) düzenlediği "II. Transplantasyonda Küresel Konsültasyon" toplantısında konuşmacı Yosuke Shimazono, yasadışı transplant turizmin tiplerini belirtmiştir (Şekil 1). Bu modellerde organ trafiği ülke sınırları dışında olabildiği gibi alıcı ve vericinin yaşadığı aynı ülkedeki transplant merkezlerinde de olabilir.



Transplant turizminin modelleri. (H: transplantasyonun yapıldığı hastane)

Organ Kaçaklığının Boyutları

Organ kaçaklığını kolaylaştıran Pakistan ve Filipinler gibi ülkeler, bu ülkelere transplantasyon için seyahat eden yabancı hastalarla ilgili kesin bilgileri vermemektedirler. Sindh Üroloji ve Transplantasyon Enstitüsü verilerine göre Pakistan'da 2000 transplant turistine böbrek nakli yapılmıştır.

Mısır transplant yetkililerine göre bu şekilde her yıl 500 böbrek transplantasyonu yapılmaktadır. Bu transplantasyon sayısının büyük çoğunluğu ticari amaçlı canlı vericilerden yapılmaktadır. Scott Carney, Hindistan Chennai'de muhtaç tsunami mağdurlarından transplant turistlerine böbrek nakli yapıldığını rapor etmiştir.

WHO'nun düzenlediği "II. Transplantasyonda Küresel Konsultasyon" toplantısında Yosuke Shimazono'ya göre tüm dünyada bir yılda yapılan tüm böbrek nakillerinin %5-10'ununu organ ticareti ile yapılan nakiller oluşturmaktadır.

Avusturalya, Japonya, Umman, Fas, Hindistan, Kanada ve USA gibi en az 20 ülkeden insanlar transplant turisti olarak organ ticareti için seyahat etmişlerdir.

Çin'de 2006 yılında idam mahkumlarından 11000 transplantasyon yapılmıştır. Mayıs 2007 yılında Çin, organ ticaretini yasaklayan "İnsan Transplantasyon Aksiyonu"nu kabul etti. Bu şekilde 2007 yılında Çin'de yabancılara transplantasyon %50 azalmıştır. Bununla birlikte Çin'deki azalma Filipinlerdeki ticari organ nakli artışı ile kompanse edilmektedir.

Sağlık sigorta şirketleri transplant turizmine etki edebilmektedirler. ABD'de sağlık sisteminin pahalı olması ve organ yetersizliği sigorta şirketlerinin organ turizmini oluşturmalarına neden olmuştur.

Yakın zamanda ABD'de kullanılmakta olan ve planlanan sağlık sigortası programları transplant turizmi tanıtımını yaparak organ bulunması ile ilgili problemlere, uzun bekleme süresi, yüksek tıbbi ve cerrahi maliyete dikkat çekmiştir.

Bu tip programlar poliçe sahiplerini yabancı ülkelere transplantasyon yaptırmak için seyahat etmelerini cesaretlendirecek şekilde oluşturulmuştur. Gerçekten bazı sağlık sigortası programları ekzotik bir tatil ve sağlık tedavisini (transplantasyon hariç bırakılmamıştır) birlikte sunacak kadar ileri gitmişlerdir. İş verenler çalışanlarını denizaşırı sağlık hizmeti almaları için finansal özendirme yapmaktadır. Hatta ABD ile denizaşırı ülke arasındaki tedavi

bedeli farkının %20'si sağlık harcamalarını azaltmak için çalışana ikramiye olarak ödenerek özendirilmektedir.

Etik ve Güvenlik

Canlı donörden yapılan renal transplantasyonun başarısının kadavradan daha iyi olması canlı donör konusunun istismar edilmesine neden olmaktadır. Canlı akraba olmayan vericiden yapılan böbrek nakli kadavra böbrek nakline göre daha iyi sonuçlar vermektedir, hatta sonuçları canlı akraba vericili nakillere benzerdir. Fakat burada dikkate alınması gereken, bu sonuçların düzenli legal nakil yapılan merkezlere ait olmasıdır. Kötü şartlarda yapılan transplantasyon sonuçları hiçbir zaman beklendiği gibi olmamaktadır. Bu hastalarda ciddi tıbbi ve cerrahi komplikasyonlar görülmekte ancak tıbbi yayınlarda rastlanmamaktadır. Donör organ kaynağı, donör olarak para ödenen kişi olabildiği gibi baskı altında kalan eş ya da mahkumlar da olabilmektedir. Ayrıca organ nakli turizmi programlarında, donörün güvenliğini sağlamak için hazırlık yapıp yapılmadığı da belli değildir. İlave olarak sorumlular tarafından donör motivasyonu yeterliliğini saptama kararı verirken donörün psikolojik ve fonksiyonel kapasitesinin uygun olup olmadığının saptanması da yeterli yapılmamaktadır. Canlıdan organ naklinin donör açısından medikal ve cerrahi riskleri olduğu gibi seyahat etmek, deniz aşırı ülkelerde kötü çevre ve medikal risklerle karşı karşıya kalma, endemik bulaşıcı hastalıklara yakalanma riski de vardır. Diğer bir problem, geç dönem veya uzun süreli tedavi gerektiren cerrahi ya da medikal komplikasyon gelişen donörde tedavinin yeterli yapılmaması ihtimalidir. Sağlık güvencesi yeterli olmayan canlı donör ve alıcının komplikasyonlar karşısında finansal sıkıntıya düşme riski mevcuttur. Postop. medikal komplikasyon yaşayan Hindistanlı canlı vericilerin %79'u donör olmayı başkalarına tavsiye etmemektedirler.

Alıcı tarafından da bakıldığında zaten alınan organın tıbbi kalitesi ve posttransplant immüsupresyon tedavisi genelde risklerle doludur. Bazı hastalar ameliyatla ilgili yeterli bilgi almadan ameliyat edilmekte ve donör kaynaklı enfeksiyon riski (hepatit, tuberküloz) veya donör kaynaklı malignite riski hakkında bilgilendirme yapılmadan bir an evvel ülkelere geri gönderilmektedir. Hepatit B, C, Aspergillus, az rastlanan fungal enfeksiyonlar Çin ve Hindistan'da nakil yapılmış alıcılarda ülkelere döndüklerinde ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Kısa dönemde alıcı taburcu oluncaya kadar greft reddi olmaması için aşırı immüsupresif tedaviler, derin immüsupresyonlar rapor edilmekte ve az rastlanan tedavisi zor enfeksiyonların nedeni olmaktadır. Yabancı bir ülkede prosedür esnasında enfekte olan alıcı ülkesine geri döndüğünde dirençli yabancı bir mikroorganizmayı da ülkesine getirebilir. Eve dönerken hastaya verilen tıbbi kayıtlar genelde yetersiz, yabancı bölgesel dilde olmakta ya da hiç olmamaktadır. Bu sağlık ekibi üzerinde etik rahatsızlıklar yaratabilmekte ve bazı tıbbi merkezlerin personeli, transplant turizmi ile nakil yaptıran kişiye post-transplant tedavi yapmakta tereddüt edebilmektedir.

Organ satıcısının organ sattıktan sonraki sonuçları

Ticari organ vericilerinin çoğunluğu (%93) borcunu ödemek için böbrek satmakta ve %85'i yaşamlarında her hangi bir ekonomik iyileşme olmadığı söylemektedirler. Çoğunluğu parayı kısa sürede harcamakta ve genellikle kendisinin yaşam kalitesini yükseltmekten ziyade borçlarını ödemektedirler. Mısır, Pakistan, Hindistan, İran, Filipinler'de yapılan çalışmalarda donörler böbrek verdikten sonra sağlık durumlarında bozulma olduğunu ifade etmişlerdir. Para karşılığı verici olan donörler problemlerini çözmek için yardım aradıklarında içinde yaşadıkları toplum tarafından da hoş görülmemekte, ilgi görmemektedirler.

Sonuç olarak gelişmekte olan ülkelerde batı ülkelerindeki soyut etik tartışmalar, kötü ekonomik şartlar yüzünden ailesini yada kendini ayakta tutma, yaşamını devam ettirme boyutuna indirgenmektedir.

Özellikle Asya, Ortadoğu, ve Güney Amerika gibi ülkelerde KRY hastaları, sosyal güvenlik şartları yetersiz olduğu için az sayıdaki diyaliz imkanlarına ulaşamamakta, yaşamlarını devam ettirme imkanları bulamamakta, bir organ satın almak veya ölüm arasında tercih yapmak durumunda kalabilmektedirler. Ayrıca bu ülkelerde, kendi veya ailesinden birisinin yaşamını kurtarmak için böbreğini satmak ya da yakınının ölmesini beklemek durumunda kalabilmek canlı donör olmayı çare haline getirebiliyor. Bu durumlarda aile ve yaşamının devam ettirilmesi mecburiyeti karşısında etik kurallar kimsenin umurunda olmayabilmektedir. Ticari transplantasyona etik yaklaşım görüldüğünden daha komplikedir.

Sadece donör olmak ve transplantlı olmak "istemekten ibaret" değildir. Bu etiğe aykırı işler organize medikal müdahalelerden anlayan birileri tarafından yapılmaktadır. Aracılar ve organizatörler de işin içindedirler.

Tek amacı insanların zor durumlarından faydalanarak, transplantasyondan kazanç elde etmek olan bu kişilerin kamu düzeni sağlayıcıları tarafından takibi gerekmektedir.

Transplant turizmi sanki ülke ekonomisine faydalıymış gibi gözüküyor olsa da zaman içinde "karanlık iş" sınıfına girdiğinden ülkenin prestijine zarar veren bir çalışma haline dönmektedir.

Tüm ülkelerin kendi sosyal ve kültürel yapısına uygun organ bağıışı ve transplantasyonu sistemini kurması gerekir. Kendi tıbbi, kültürel, ekonomik ve sosyal durumuna göre de etik kurallarını koyup, standartlarını belirlemelidir.

Ek bilgi için:

1. Budiani-Saberi DA, Delmonico FL: Organ trafficking and transplant tourism: A commentary on the global realities. *American J of Transplantation* 8: 925-929, 2008.
2. Shimazono Y. Mapping "Transplant Tourism." Presentation at the World Health Organization's Second Global Consultation on Human Transplantation, March 28–30, 2007, Geneva.
3. Indians buy organs with impunity. February 8, 2007. Available at: <http://www.wired.com/medtech/health/news/2007/02/72675>. Accessed February 19, 2007.
4. Ethics Committee of the Transplantation Society. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation* 2004; 78(4): 491-2.
5. The Declaration of Istanbul on Organ Trafficking and Transplant Tourism. Participants in the International Summit on Transplant Tourism and Organ Trafficking Convened by The Transplantation Society and International Society of Nephrology in Istanbul, Turkey, April 30 through May 2, 2008. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1227–1231.
6. Bramstedt KA, Xu J. Checklist: Passport, plane ticket, organ transplant. *Am J Transplant* 7: 1698–1701, 2007.
7. Sever MS: Living unrelated-commercial-kidney transplantation: When there is no chance to survive. *Pediatr Nephrol* 21: 1352-1356, 2006.
8. Ghods AJ, Nasrollahzadeh D: Transplant tourism and the Iranian model of renal transplantation program: Ethical considerations. *Exp Clin Transplant* 2: 351-354, 2005.

DÜNYADA ORGAN BAĞIŞI MODELLERİ

Son dönem organ yetmezliklerinin günümüzde en iyi tedavisi organ naklidir. Hayat kurtarıcı organ nakli öncelikle organ bağışıyla mümkün olur. Bu nedenle dünyada ölüden ve canlıdan organ bağışını arttırmak için farklı uygulamalara gidilmiştir.

İspanya Modeli

İspanya'da düşük olan bağış oranını arttırmak için 1989'da Ulusal Transplantasyon Kurumu (*Organización Nacional de Trasplantes (ONT)*) kurulmuştur. ONT, ulusal bazda en etkin çalışan organizasyonlardan biridir. Sistemin başlangıç noktası potansiyel beyin ölümü vakalarının koordinasyon sitemine erken bildirimidir. Aile görüşmesi ve organizasyon konusunda eğitilmiş, özellikle yoğun bakım doktorlarından oluşan hemşirelerle desteklenen ONT'ye bağlı koordinatörler organ bağış sisteminin temelidir. İspanyol modelinde, her hastanede eğitilmiş organ çıkarılmasından sorumlu koordinatör ekip bulunur. Organ nakli merkezlerinde ve donör hastanelerinde bulunan organ nakli koordinatörleri, organ nakli ekibinden bağımsız olarak hastane yönetimlerine bağlı çalışıyor. Organ nakli koordinatörleri, sistemde major görevler üstleniyor. Organ temini, paylaşımı, dağıtımı, organın ve tıbbi ekibin taşınması gibi her konu ile ilgilidirler. Bekleme listeleri ve çapraz listelerin kontrolü ve organ nakli konularındaki eğitim görevi organ nakli koordinatörlerindedir. Organ nakli koordinatörleri; genellikle yoğun bakım uzmanı hekimlerden oluşuyor ancak hemşire, nefrolog, acil servis ve genel cerrahi uzmanı koordinatörler de vardır.

Ulusal Koordinasyon merkezleri; ulusal, bölgesel (17 bölge) ve hastane bazında olmak üzere üç aşamadan oluşur. İlk iki aşama organ naklinin teknik ve politik aşamalarıyla ilgilidir. Ulusal bir karar alınacağı zaman ONT başkanlığında 17 bölge temsilcisi ile birlikte alınır. Hastane ayağı direk organ bağışı ile ilgili aşamadır. Ulusal Sağlık Sistemi kontrolünde, bölgesel sağlık organizasyonları merkeze bağlı çalışırlar. Tecrübeli cerrahi ekipler ise bağışlanan organın hastaya ulaşmasındaki son noktadır. Organ bağış ağına dahil hastane sayısı 1989'da 20 iken 1992'de 118'e ulaşmıştır. Sistem gelişmeye devam etmiş ve 2009 yılında 170 hastanede uygulanmaya başlamıştır.

İspanya'da 1980'lerin sonunda milyon nüfusa organ bağış oranı 14 idi. ONT kurulurken Sağlık Bakanlığı'nın organ bağışı ve nakilleriyle ilgilenen teknik bir ajans olarak kurulmuştur. İspanya'da organ nakli ile ilgili kanun 1979 yılında yürürlüğe girdi. Kendi içinde 17 bölgeye ayrılan ülkede kanunen varsayılan onam (presumed consent) olsada pratikte bilgilendirilmiş gönüllü onam (informed consent) uygulanmaktadır. Yani organ çıkarımından önce aile izni alınmaktadır. İspanya modelinin temelini kadavra organ bağışı prosesine sistematik ve organizasyonel yaklaşım oluşturmaktadır. ONT 1989 yılında kurulduktan sonra İspanya milyon nüfus başına 33-35 organ bağış oranı ile en yüksek bağış oranına sahip ülkedir. İspanya Modeli'nde organ bağış sürecinin yürütülmesi özel eğitilmiş organ nakli koordinatörlerinden oluşan ekiplere bırakılmıştır. Ekiplerin bu süreci iyi idare edebilen ve güven telkin eden doğru kişilerden oluşmasına, bağış talebinden önce aileyle iyi ilişkiler kurmasına ve organ talep etmek için en uygun zamanı belirlemesine önem verilmiştir. Ailenin, ölümün gerçekleştiğini anlaması sağlandıktan sonra organ bağışı için talepte bulunmaktadır. Sistem öncelikle yoğun bakımdaki potansiyel vericileri tespit etmekte ve beyin ölümlerinin kaçırılmadan rapor edilmesini sağlamaktadır. Böylece her beyin ölümü vakasında aileye bağışta bulunma seçeneği sunulabilmektedir.

Koordinatörlere göre organ bağışındaki asıl sorun uygun bağışçı yokluğu değil, potansiyel vericilerin bulunmasında ve onam alınmasında yaşanan zorluklardır. Çalışmalar sayesinde son yıllarda ailelerin organ bağışını ret oranı %21,5'e inmiş, İspanya bağış oranı yüksek ülkeler kategorisine girmiştir. Bu başarı, insanların gönüllülük ve azimle organize olmaları

halinde organ bağışının artabileceğini göstermiştir Sağlık çalışanlarının verici yakınlarını organ bağışına ikna etme kabiliyetine dayanan İspanya Modeli'nin, ticari amaçlı çağdaş pazarlama ve ikna yöntemlerine benzediği, ancak tüketimi körükleyen yaygın pazarlama taktiklerinin ahlaki bir dönüşüme uğramış hali olduğu söylenebilir.

İspanya Ulusal Organ Nakli Organizasyonu (ONT) Organ Dağıtımı ve Paylaşımı: Bölgesel ve ulusal greft dağıtım öncelikleri:

- 1- Acil bildirimler (Kalp, akciğer, karaciğer)
- 2- Çocuklar
- 3- Yüksek immun duyarlı böbrek alıcıları

İspanya Ulusal Organ Nakli Organizasyonu (ONT) Acil hasta yoksa, greft kullanımı:

lokal merkez → şehir → bölge → ülke → Eurotrans

Alıcı hasta hakkındaki nihai karar; Lokal organ nakli ekibi tarafından verilir.

Merkezlerin uygulama ve sonuçları, merkezi otorite tarafından yıllık denetlenir. Uygulanan ulusal stratejiler WHO prensipleri ile İstanbul deklarasyonuna göre yapılmaktadır.

Belçika Modeli

Belçika'da yürürlükte olan 'varsayılan onam' yasasına göre, organ bağışında öncelik isteklilere aittir. Kişiler ilgili merkezlerde bağış formu doldurmakta ve bilgiler ulusal kayıt merkezine gönderilmektedir. Bu bilgilere yalnızca transplantasyon takımı elemanları ulaşabilmektedir. Bağış formu dolduran kişinin organları ölümünden sonra ailesi istemese de alınabilmekte, doldurmayan kişinin ise bağışa gönüllü olduğu varsayılmakta ve organ alımı için ailenin izni aranmamaktadır. Organların alınacağını aileye bildirme yükümlülüğü yoktur, ancak aile reddedirse organlar alınmaz.

Aydınlatılmış onamı ortadan kaldıran ve aksi belirtilmemişse onamı varsayan bu uygulama "nasıl askerlik vatani bir görevse, doku-organ bağışı da öyle olmalıdır" teziyle savunulmaktadır. Bu sayede Belçika nüfusunun %98'i organ bağışçısı durumundadır. Ancak sağken fikir belirtmemiş kişilerin böyle bir isteği olmayabileceği düşünüldüğünde, bu uygulamanın, insanın kendi bedeni üzerinde tasarruf özgürlüğüne ve tıbbi etiğin özerklik ilkesine aykırı olduğu söylenebilir.

İran modeli

1988 yılına kadar İran'da canlıdan yapılan böbrek nakil sayılarının yetersizliği, ayrıca kadavra organ transplantasyon programının etkin olarak çalışmaması hastaların nakil beklerken ölümüne neden oluyordu. Hastalar yurtdışında kamu imkanları ile nakil yaptırmak için Sağlık Bakanlığı'nda uzun bekleme listesi oluşturmuştu. Yurt dışında böbrek nakli pahalı bir yöntem olduğu için devlet kamu imkanlarıyla karşılayamıyordu. Bu nedenle 1988 yılında İran'da devlet tarafından kurulan, finanse edilen ve düzenlenen canlı akraba olmayan vericili böbrek transplantasyon programı başlatılmıştır. İran böbrek transplantasyon modeli olarak isimlendirilen bu model uygulanmaya başlandıktan sonra verimli olmuş, yapılan böbrek transplantasyonu sayısı hızlı bir şekilde artmıştır. 1999 yılı itibari ile böbrek bekleme listesinde nakil bekleyen hasta kalmamıştır. 2005 sonu itibari ile İran'da yapılan böbrek transplantasyonlarının %78'den fazlasını canlı akraba olmayan vericiden yapılan nakiller oluşturmaktadır.

İran Modeli ile ilişkili olarak bazı düşünürler, organların para karşılığı satılmasının uygun olmadığını fakat vericinin bağış için ödüllendirilebileceğini, organ için alınan maddi bedelin ödüllendirici bir hediye olduğunu dile getirmişlerdir. Ayrıca vericiye organı karşılığında ödeme

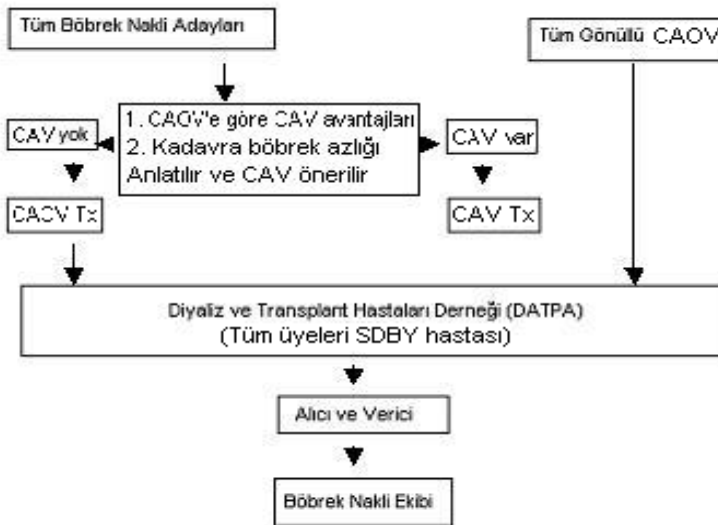
yapmanın, üzerinde fiyatı yazılı olan bir malı satın almakla aynı olmadığını, vericiyi fedakarlığı ve hayatından ödün vererek başkasının hayatını kurtarma çabası için takdir etmek anlamına geldiğini belirtmişlerdir. Bu düşünceye karşı olan bazı düşünürler ise ödüllendirici hediye ifadesini dilin çarpıtılması olarak yorumlamış, maddi bedelin bir ödül değil açıkça bir ödeme olduğunu söyleyerek uygulamaya karşı çıkmışlardır. Bununla birlikte vericinin masraflarını karşılamak makul bulunmuştur.

İran Modelinin Özellikleri

İran modelinin çarpıcı özelliği, vericinin bağış için maddi bir bedel almasıdır. İran renal transplant programında böbrek nakli adayı değerlendirilirken, hastanın canlı akraba donörü yoksa veya donör adayı böbrek vermek istemiyorsa hasta Diyaliz ve Transplant Hastaları Derneğine (DATPA) uygun bir canlı akraba olmayan donör ile eşleştirilmek için yönlendirilmektedir. Gönüllü ama akraba olmayan canlı verici adayları da aynı derneğe başvurumaktadırlar. Bu derneğin tüm üyelerini böbrek hastaları oluşturmaktadır (Şekil 1). Dernek canlı akraba olmayan vericiyi bulmak veya alıcıyı ve vericiyi herhangi bir transplant ekibine yönlendirmek için bir ücret almamaktadır. İran'da böbrek naklinin tüm hastane masraflarını devlet karşılamaktadır. Böbrek nakli sonrası akraba olmayan canlı verici devletten sağlık güvencesi ve çoğu alıcıdan veya alıcı fakir ise bir yardım kuruluşundan miktarı nakil öncesi DATPA tarafından belirlenen bir para ödülü almaktadırlar. Devlet immünsüpresif temel ilaçları desteklemekte, hastalar bu ilaçları çok ucuza alabilmektedir. DATPA üyeleri fakir hastaların ilaçlarının karşılanması veya böbrek nakli masraflarının karşılanmasında çok aktif olarak çalışmaktadırlar. Böbrek nakli ekibi hastadan veya devletten bir özendirici ödül almamaktadırlar. Bu program transplant ekibin ve İran Organ Transplantasyon Derneğinin sıkı kontrolü altındadır.

İran Modelinde istismarı, transplant turizmini engellenmek için üç temel öge vardır:

1. Yabancılara İranlı akraba olmayan canlı vericiden böbrek nakli yapılmamaktadır
2. Yabancılar İranlı hastalar için gönüllü böbrek vericisi olamamaktadırlar
3. Alıcı ve verici aynı ülkeden olmak şartıyla yabancılara gönüllü akraba olmayan canlı vericiden böbrek nakli yapılabilir.



Şekil 1. DATPA: Dialysis and Transplant Patients Association, CAO'V: canlı-akraba olmayan verici, CAO: canlı-akraba verici, Tx: transplantasyon, SDBY: son dönem böbrek yetmezliği.

İran Modelinin Olumlu Etik Yönleri

Bu sistemde alıcı ve verici arasında aracılık yapan Diyaliz ve Transplant Hastaları Derneğinin (DATPA) para kazanma amacı yoktur. Bu dernek tamamen yardım kuruluşudur ve alıcıdan veya vericiden herhangi bir para almamaktadır. Devlet renal transplantasyonun tüm hastane masraflarını ödemektedir.

Tüm SDBY'li hastalar zengin veya fakir olsun renal transplantasyon için eşit şansa sahiptirler. Tüm transplant adayı fakir hastalara da renal transplantasyon yapılmaktadır. Fakir hastaların karşılayamayacağı renal transplantasyon masraflarını yardım kuruluşları karşılamakta fakir hastalar zengin hastalar gibi aynı derecede transplantasyon şansına sahip olabilmektedirler.

Para karşılığı yapılan böbrek bağışına karşı tezlerden biri böbrek vericilerinin hemen her zaman fakir ve okuma yazması olmayan, alıcıların ise eğitilmiş ve zengin insanlar olduğu şeklindedir. Ghods AJ ve ark. yaptıkları bir çalışmada akraba olmayan canlı vericili böbrek naklinde alıcıların ve vericilerin eğitim durumları açısından anlamlı bir fark olmadığını saptamışlardır. Vericilerin %84'ü fakir, %16'sı orta sınıf, alıcıların ise %50.4'ü fakir, %36.2'si orta sınıf, %13.4'ü zengin insanlardan oluşmaktadır. Görüldüğü gibi para karşılığı canlı vericili böbrek naklinin %50'den fazlası fakir sosyoekonomik düzeyli alıcılara yapılmaktadır. Bu İran böbrek transplant modelinde organ ticareti olmadığı lehine bir bulgudur.

Ödüllendirilmiş bağış sistemine dayalı böbrek vericili model kadavra organ transplantasyon programını engellemektedir. Nisan 2000'den sonra İran da beyin ölümü ve kadavra organ bağış ile ilgili yasa çıktıktan sonra her yıl kadavra böbrek, karaciğer, ve kalp nakli düzenli olarak artmaktadır. 2000 yılında kadavra böbrek nakli oranı %1.8, 2004 ve 2005'de %12 olmuştur. Bu yavaş artışın nedeni para karşılığı böbrek bağış programının olmasından ziyade kadavra organ bağışına karşı kültürel bariyer olması, alt yapı eksikliği ve sağlıkta yönetimsel eksikliğin olması olarak yorumlanmaktadır.

Ödüllendirilmiş bağış sistemine dayalı böbrek vericili renal transplantasyon programı bir çok zorlamayla olan canlı akraba vericili böbrek naklini de engellemektedir. 1988'den önce hemen hemen tüm böbrek nakli canlı akraba vericilidir. Bu program uygulanmaya başladıktan sonra canlı akraba vericili böbrek nakli düşmüştür ve 2005 yılında sadece %12 olmuştur. Bu düşüşün nedeni kısmen zorlamalı akraba canlı vericili böbrek nakillerinin ortadan kalkması kısmen de bir para karşılığı böbrek bağış programının olmasıdır. İran'da aile baskısı veya duygusal zorlama ile yapılan böbrek nakline göre; gönüllü canlı akraba olmayan vericiden para karşılığı yapılan nakil daha yumuşak etik bir yaklaşım olarak görülmektedir.

İran modeli ile bir çok illegal ve ticari böbrek transplantasyonu engellenmiştir. 1988'den önce önemli sayıda hasta Hindistan'a canlı akraba vericisi olmadan gidip para karşılığı böbrek nakli olmaktadır. Bazı hastalar ise canlı akraba olmayan vericileri ile beraber Avrupa ülkelerine giderek böbrek nakli yaptırmaktaydılar. 1988 yılında legal akraba olmayan canlı vericili böbrek nakli programı başladıktan sonra İran vatandaşlarının ticari veya illegal para karşılığı böbrek nakli için yurtdışına gitme ihtiyaçları kalmadı. İran modelinin uygulanmaya başlanmasından kısa süre sonra Arap ülkelerinden zengin hastalar İran a gelerek para karşılığı İranlı vericiden böbrek nakli olmuştur. Bu artarak devam edince İran Transplantasyon Derneği bir düzenleme yaparak Sağlık Bakanlığına ve transplantasyon merkezlerine göndermiş ve yabancılara İranlı vericilerden böbrek naklini yasaklamıştır. 1881 ardışık böbrek nakilli hasta üzerinde yapılan çalışmada bunların 19'u (%1) mülteci, 11'i (%0.6) yabancı ülke vatandaşı (canlı akraba olan veya olmayan fakat alıcı verici aynı ülke vatandaşı), 18'i (%0.9) uzun yıllar yurtdışında yaşayan İran vatandaşları İran a gelip İranlı para karşılığı canlı vericiden böbrek nakli yapılmıştır. Sayısı az olmasına rağmen etik yönden transplant turizmi olarak değerlendirilmektedir. İran da 2.5 milyon Afgan mülteci olmasına ve bunlar

çok fakir olmasına rağmen İranlı hastalara yapılan akraba olmayan canlı vericili böbrek nakli içinde hiçbir Afgan mülteci alıcı yoktur. Afgan mülteciler arasında böbrek yetmezliği olan hastalara İran da yapılan böbrek nakli, Afgan akraba olan veya olmayan canlı vericilerden ve kadavradan yapılmıştır.

İran Modelinde Devam Eden Etik Problemler

İran vatandaşı olup yurtdışında yaşayan hastalar İran modelinden yararlanma hakkına sahip oldukları için İran'a seyahat edip orada böbrek naklini yaptıırıp sonra İran'dan ayrılmaktadırlar. Bu tüm transplantasyonların %1'den azını oluşturmaktadır. Yurtdışında yaşayan İran vatandaşları için bu şekildeki transplantasyonu engellemek veya insanların İran Modelini böbrek alabilecekleri bir pazar olarak kullanmalarına izin vermeye devam etmek çözülmesi gereken etik bir problem olarak durmaktadır.

Devlet tarafından vericiye verilen ödül miktarı (1200 USD) vericilerin çoğunu tatmin etmediği için alıcıların da vericiye para vermeyi kabul etmelerine neden olmaktadır. Eğer alıcı fakir ise alıcının yerine bu sözü yardım örgütleri vermektedirler. Bu direkt para karşılığı böbrek bağışına neden olmaktadır. Nakil öncesi alıcı ve gönüllü verici adayı DATPA'da buluşmakta nakil sonrası alıcının vericiye vereceği para miktarını kararlaştırmaktadırlar. Devlet tarafından tüm canlı akraba olmayan vericilere tatmin edici bağış ve bazı sosyal faydalar sağlansa, alıcı tarafından verilen bağış ortadan kaldırır ve İran Modelini dolaylı para ödenen sistem olmasını sağlar ve alıcı ile vericinin en azından ameliyattan önce birbirlerini görmelerini engeller görüşü tartışılmaktadır.

İran Modelinde donöre verilen para ödülü donörün hayatını değiştirmeye ve de uzun zaman hayatını sürdürmeye yetmemesi nedeniyle bazı donörlerde uzun dönemde tatminsizliğe neden olmaktadır. Yeterli para ödülü ve bazı sosyal faydalar elde edilmesi donörlerin uzun dönem tatmin olmalarını sağlayabilir. Bazıları İran modelinde vericilerin çoğunun fakir olduğunu ve nakil sonrası da fakir olarak kaldıklarını ifade etmektedirler. Daha önce ifade edildiği gibi vericilerin %84'ü alıcıların %50.4'ü fakir insanlardan oluşmaktadır. Ayrıca bu model böbrek vericilerinin sosyoekonomik sınıfını yükseltmek için uyarlanmamıştır. İranlı böbrek vericisini tek sosyal kazanımı devlet tarafından verilen sağlık güvencesidir. Para ödülüne ilave olarak bu durum böbrek bağışını daha legal ve sosyal açıdan faydalı hale getirerek donörlerin uzun dönem güvenceli olmalarını sağlamaktadır. Canlı akraba olmayan vericinin bir SDBY'li hastaya organ bağışını yapması toplumun diğer bir kesimin hayat kalitesini yükselterek toplumun bu sisteme destek olma duygusunu hissetmesini sağlamaktadır. Böbrek donörü olmanın riskinin az ve canlı akraba vericili böbrek naklinin sonuçlarının daha iyi olduğunun gösterilmesi için toplumun eğitim düzeyi de önemlidir.

İran'da birçok kişi İran Modeli sayesinde böbrek nakli imkanı bularak ölmekten kurtulmuş olsa da, başarı, riskleri ortadan kaldırmamaktadır. Böbrek için ödenen miktarın uygunluğu ve yeterliliği toplumdan topluma, aynı toplumda kişiden kişiye değişebilir. Kişilerin geri çeviremeyecekleri miktar ile uygun ve yeterli miktar arasındaki sınır oldukça incedir ve kişiden kişiye değişebilmektedir. Paranın bir kötü niyet ve kötüye kullanım aracına dönüştüğü örnekler sayısızdır; çaresiz insanlara geri çeviremeyecekleri miktarlar teklif etmek etik olmayacaktır.

Son olarak, tüm canlı böbrek vericilerinin uzun dönem medikal ve sosyoekonomik sonuçlarının incelemek için ulusal canlı donör kayıt sisteminin oluşturulmasına ihtiyaç vardır.

İran ve Belçika Modelinde sözü edilen sakıncalar nedeni ile organ teminine yönelik bu üç farklı model arasından İspanya modeli, tıp etiğince en kabul edilebilir uygulama olarak öne çıkarılabilir. Bu modelde toplumu duyarlı kılmak ve ikna etmek amaçlanmaktadır. Böylelikle bireylerden ölüm sonrasında organlarının kullanımı için onay alınabilmektedir. Özerk birey herhangi bir uygulamaya zorlanamaz, önerileni kabul eder veya geri çevirir. İkna süreci,

organ bağışının bireyin kendisine ve topluma katacağı değer ve yararların hepsini vurgulayacak kadar kapsayıcı, ancak bireyin insani ve dini değerlerini istismar etmeyecek kadar ölçülü olmalıdır

Ek Bilgi için:

- 1- Nuffield Council on Bioethics. (1995). *Human tissue: Ethical and legal issues*. England: Author.
- 2- Yüctin L. Türkiye’de Ve Dünyada Organ Nakli Ve Bağışı Aktiviteleri. Organ Nakli Koordinatörleri Derneği Yayını. 2013, 2: 12-17.
- 3- Ertin, H., Harmancı, A.K. Mahmutoğlu F.S., Başağaoğlu, İ.: Nurse-focused ethical solutions to problems in organ transplantation. *Nursing Ethics*, 2010; 17(6), 705–714.
- 4- Hakan Ertin. Organ Bağışı ve Transplantasyon Tıbbı: Etik Çerçeve ve Çözüm Tartışmaları. *İş Ahlakı Dergisi*, Güz 2014; 7(2): 91-120.
- 5- The Declaration of Istanbul on Organ Trafficking and Transplant Tourism. Participants in the International Summit on Transplant Tourism and Organ Trafficking convened by The Transplantation Society and International Society of Nephrology in Istanbul, Turkey, April 30–May 2, 2008).
- 6- Ghods AJ, Ossareh S, Khosravani P: Comparison of some socioeconomic characteristics of donors and recipients in a controlled living unrelated donor renal transplantation program. *Transplant proc* 33: 2626-2627, 2001.
- 7- Ghods AJ, Nasrollahzadeh D: Transplant tourism and the Iranian model of renal transplantation program: Ethical considerations. *Exp Clin Transplant* 2: 351-354, 2005.
- 8- Ghods AJ, Savaj S: Iranian model of paid and regulated living-unrelated kidney donation. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 1136-1145, 2006.
- 9- Ghods AJ: Renal transplantation in Iran. *Nephrol Dial Transplant* 17: 222-228, 2002.
- 10- Ghods AJ: Governed financial incentives as an alternative to altruistic organ donation. *Exp Clin Transplant* 2: 221-228, 2004.
- 11- Ghods AJ: Changing ethics in renal transplantation: Presentation of Iran model. *Transplant Proc* 36: 11-13, 2004.

DİNLERİN TRANSPLANTASYONA YAKLAŞIMI

Kişilerin dini inançları, tüm sosyal yaşantılarını etkilemektedir. Bu nedenle dinlerin organ nakline bakışı ve etik olarak organ naklini caiz görmesi, organ bağışlarının artması açısından oldukça önemlidir. Genel olarak bütün dinler organ ve doku nakline karşı değildir.

Önceleri **Katolik kilisesi** organ nakline kesinlikle karşı çıkmış, bu karşı çıkış Papa II. John Paul’un 1980’de Roma daki transplantasyon kongresinde, kan ve organ bağışlayanları kabulünde yaptığı bir konuşmada organ bağışını “yüksek merhamet ifade eden bir davranış” olarak değerlendirmesine dek sürmüştür.

İslamiyette organ naklini yasaklayan bir emir yoktur. Aksine Kuran-ı Kerim’de bazı ayetlerin organ naklini teşvik edici anlamları vardır. Maide suresinin, 32. ayetinde “kim bir insanı öldürürse tüm insanlığı öldürmüş sayılır, kim bir insana hayat verirse onun tüm insanlara

hayat vermişçesine sevap kazanacağı” bildirilmiştir. Ülkemizde Diyanet İşleri Başkanlığı Din İşleri Yüksek Kurulunun 6/3/1980 tarih ve 396 sayılı kararına göre organ naklinin caiz olduğu bildirilmiştir.

İslamiyette hayat yüce yaratanın bağışladığı bir hediye olduğu için kutsaldır ve özenle korunmalıdır. Bu nedenle hastalıkların tedavisi yalnızca bir hak değil, aynı zamanda bir zorunluluktur.

Ancak günümüzde hala birçok insan dinen organ naklinin caiz olmadığını düşünerek organ bağışlamaktan kaçınmaktadır. Bazı kişiler, organlarının nakledildiği kişinin işlediği günahları işlemiş sayılacağını düşünmektedir. Bu düşünceler oldukça anlamsızdır. İslamiyet’in organ ve doku nakline cevaz verdiği açıktır.

Musevi dininde organ nakline karşı bir emir ya da mesaj yoktur. Yaşam kurtarmak ile ölüden fayda sağlamak arasındaki çatışma kararları zorlamaktadır. Bir tarafta kuvvetli olarak organ bağışı ve transplantasyonu destekleyenler varken diğer tarafta Musevi toplumda karşı çıkanlar da olabilmektedir.

Budizm ve Hinduizmde reenkarnasyona inanıldığından, beden yalnızca ruhun giydiği bir elbiseden ibaret olarak görülür. Dolayısıyla organ verilmesiyle ilgili bir yasaklama yoktur. Hatta Hindu inancına göre Tanrı Ganeş’in oğlu olduğunu bilmeden başını kestiği Siva’ya annesi Durga bir filin başını nakleder.

Bütün bu dinlerde dikkat edilmesi istenen tek şey; insan bedenine saygı gösterilmesi ve yapılan organ naklinden herhangi bir maddi çıkar elde edilmiyor olmasıdır. Bugün de en çok tartışılan konu budur. Organ ticareti, gelişmekte olan ülkelerde hala bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kimi yazarlar, özellikle diyalizin pahalı bir tedavi yöntemi olması ve organ naklinin nispeten daha ekonomik olması nedeniyle “ ödüllü bağış” denilen bir yöntemi ortaya koymuşlardır. Bunun fakir, paraya ihtiyacı olan insanlar üzerinde bir sömürü aracı haline gelmemesi için de devlet kontrolünde uygulanması gerektiğini de belirtmişlerdir.

Aksi halde fakirler hep organ vericisi, zenginler de organ alıcısı konumuna gelebilir.

KSENOTRANSPLANTASYONDA ETİK

Yaklaşık yüz yıldır aralıklarla denenmekte olan hayvandan insana doku–organ nakli (ksenotransplantasyon) 1990’larda, bu kez genetik mühendisliğinden yararlanma fikriyle yeniden ilgi görmüştür. Ancak, domuzdan kalp kapakçığı sağlamak gibi doku düzeyinde uygulamalar mevcutsa da, bugüne dek hayvandan insana tam organ nakli başırlanamamıştır.

Transplante edilecek organ bulmanın zorluğu, araştırmaların hızla ilerlemesi, biyoteknoloji alanında faaliyet gösteren şirketlerin artması ve etik açıdan daha makbul seçeneklerin olmayışı günümüzde ksenotransplantasyona olan ilginin yeniden canlanmasının nedenleridir. Ksenotransplantasyon organ nakillerinde donör olarak hayvanların kullanılmasıdır.

Teknolojideki gelişmeler sayesinde genetik olarak değişime uğratılmış hayvanlar tarafından üretilen organların insanlara nakli mümkün olabilmektedir. Nakledilen organı alıcının bağışıklık sisteminden koruyacak kalkan proteinlerin geliştirilmesi ile bu yöntem hayal olmaktan çıkmış, özellikle domuzlar kullanılarak organ üretimleri ve başarılı transplantasyon denemeleri yapılmıştır.

Bu denemeler yasal engeller ve etik faktörler nedeni ile şimdilik hücresel boyuttadır.

İsviçre’de 22.3.1996 tarihli Federal Kararı, ABD’de 23.9.1996 tarihli bir yönerge, İspanya’da 8.5.1997 tarihinde Ulusal Nakil Komisyonu kararı, Hollanda’da 21.1.1998 tarihli bir komisyon

kararı, İngiltere’de 30.7.1998’de bir yönerge ve Kanada hukukçuları, gerekli denetimler altında hayvandan insana organ naklini etik açıdan doğru bulmakta, insan hayatının kurtarılması amaçlandığı için bu naklin insan onurunu zedelemeyeceğini beyan etmektedir.

Almanya, Fransa, ABD ve birçok ülkede halen daha hayvandan insana organ nakillerini yasal zemine oturtma çabaları sürmektedir. Ülkemizde hayvandan organ ve doku nakli yasal olarak yasaktır.

Birkaç yıl öncesine kadar tartışılan konular; ksenotransplantasyonun bilimsel temeli ve donör olarak hayvan kullanımının etik olup olmadığı iken, şimdi esas olarak zoonozlar ve bu riskin kontrol edilmesinin etik yönü tartışılmaktadır. Öngörülemeyen enfeksiyonlar alıcıdan yakın temas ettiği çevresine, oradan topluma yayılabilir.

Hayvan hakları ksenotransplantasyonda etiğin önemli bir başlığıdır. Ağrı tüm omurgalılarda aynı şekilde algılanır ve deneylerde kullanılan hayvanların ağrı duyduğu tartışılmaz. Son yıllarda bazı bilim adamları, hayvanların sadece ağrı duymadığı aynı zamanda ağrı duyduğunun bilincinde olduğu konusunda fikir birliğine varmışlardır. Hayvan haklarının görmezden gelmek “spesizm-türcülük” demektir ve ırkçılıktan farklı değildir. Fakat sonuçta hayvanlar toplum moralinin bir parçası değildir. Onların birer canlı nesne olduğunu kabullensek bile insanlar gibi ahlaki birey olarak değerlendirilemezler.

Primatlar biyolojik açıdan insana yakın olması nedeniyle immünolojik yönden ksenotransplantasyon kaynağı olarak en uygun hayvanlardır. Ancak bu yakınlık bir çelişkiyi de beraberinde getirmektedir: bize yakın olduğuna göre bazı haklarımıza da sahip olması, en azından öldürülmemesi gerekir. Diğer bir önemli konu, primatların genetik olarak bize yakın olması nedeniyle, taşıdıkları mikroorganizmaların insanlarda da patojenik olmasıdır. Ancak diğer bir ksenotransplantasyon kaynağı olan domuzlarda durum böyle değildir. Domuzlar uzun zaman önce evcilleştirilmiş olup, tarihsel süreç içinde insanlarda ciddi enfeksiyon nedeni olmamışlardır. Ayrıca şempanzeler ve goriller gibi bazı primat türlerinin soyunun tükenmesi tehlikesi vardır. Babunlar sayıca çok fazla ve bazı bölgelerde zararlı olarak değerlendirilmekle birlikte, bunlar yavaş büyümekte ve yılda 100 tane enfeksiyon riski taşımayan babun elde etmek 7-10 milyon dolara mal olmaktadır.

Hayvan kullanımına dini yönden bakacak olursak, üç büyük tek tanrılı din olarak Yahudilik, Hristiyanlık ve İslamiyette, insan Tanrının bir yansıması olarak kabul edilir ve diğer yaratıklar ona hizmet ederler. Dolayısı ile ksenotransplantasyona karşı bir durum yoktur. Domuzlar İslamda ve Yahudilikte pek makbul olarak kabul edilmemekle birlikte, insan hayatı için gereksinim olması ve yasağın sadece domuz eti yemekle sınırlı olması nedeniyle bu konu sorun olmamıştır.

Diğer tartışılması gereken bir konu da ksenozoonozlardır. Bu konuda hastanın onayının alınmış olması tek başına bir şey ifade etmez. çünkü hastanın diğer seçeneği özellikle karaciğer ve kalp bekleyenler için ölüm olmaktadır. Ayrıca rejeksiyon ve potansiyel yarar açısından risk hesaplanmış olsa da ksenozoonoz riskini hesaplamak olası değildir. Çünkü hangi virüsün insanda daha patojenik olduğunu veya konakçıda rekombine olacağını, mutasyona uğrayacağını bilememekteyiz. Ek olarak, bu virüslerin inkubasyon dönemi yıllarca sürebilmektedir (HIV gibi). Buna göre en önemli sorun postoperatif takiptir. Alıcının çok sıkı takip edileceğini, yakınlarını, sağlık çalışanlarını veya toplumu tehdit edecek bir enfeksiyon gelişmesi halinde karantinaya alınabileceğini, cinsel ilişkinin yasaklanması gibi fiziksel kısıtlamaları maruz kalabileceğini bilmesi gerekmektedir. Bu durumdan yakınlarına da bilgi verilmesi ve onların da onayının alınması uygun olacaktır. Ancak hastadan önceden bazı kararlar vermesini istemek klasik onay alma işlemini daha bağlayıcı hale getirmektedir. Kaldı ki normalde bir bilimsel çalışmada hasta istediği zaman çekilme hakkına sahiptir. Burada durum daha farklı olmakta, yakınlarını ve toplumu tehdit edecek bir enfeksiyon gelişmesi halinde doğal olarak hastanın çekilmesine izin verilmeyeceği bildirilmektedir. Bu durum

klasik onay alma işlemini bir “ karşılıklı kontrat” haline dönüştürecek ve geleneksel doktor-hasta ilişkilerini etkileyecektir.

Ksenotransplantasyonun ekonomik yaklaşımlarına gelecek olursak, başlangıçta rekabet eksikliğine bağlı olarak, biyoteknoloji firmalarının piyasada alabildiği kadar fiyatlandırma yapmasından dolayı yüksek maliyet söz konusu olabilir. Ancak zamanla bu durum değişecek ve ksenotransplantasyonun gündeme geliş nedenlerinden biri olan ucuz maliyete ulaşılacaktır. Organların kısıtlı olması nedeniyle ksenotransplantasyon bir alternatif olarak gündemdeki yerini almıştır. Bilimsel temellerinin oturması halinde şu an için domuzlar solid organ transplantasyonu için uygun görülmektedir. Ancak henüz ksenotransplantasyonun etik açıdan evrensel kurallarının tam olarak oturduğunu söyleyemeyiz. Bu konuda bazı ülkeler kendi kurallarını belirlemiştir. Sivil toplum örgütleri ve meslek odaları da çalışmalarını sürdürmektedir.

TRANSPLANTASYON VE BAZI ÖZEL DURUMLAR

Askerlik ve Transplantasyon

Ülkemizde son yıllarda transplantasyon sayısındaki artış her kesimden ve yaştan insanımızı hem verici hem de alıcı olarak etkilemektedir. Bu nedenle özellikle transplant ekibindeki hekimler, askerliğini henüz yapmamış olan verici adaylarını ve askerlik yapmayı isteyen diyaliz hastalarının sorularıyla karşılaşmaktadır. Bu konuya açıklık getiren Türk Silahlı Kuvvetleri Sağlık Yeteneği Yönetmeliğinin ilgili maddesi aşağıdaki gibidir:

Madde 53-D), 5. (Değişik: 4/5/1993–93/4398 K.) Bir böbreğin çıkarılması ya da fonksiyon bakımından yok olması (Bu fıkra, Hv.K.K.lığı uçucuları için, Yönetmeliğin 70. maddesinin periyodik kontrol ile ilgili bölümünün (a) bendinin (d) alt bendine göre uygulanır). Buna göre renal transplant alıcı ve vericileri askerlik yapamamaktadırlar. Ayrıca yine aynı kanunun değiştirilmiş yeni 45. maddesine göre Karaciğer, Pankreas ve İnce Barsak transplantasyonu geçirmiş olanlarla, Karaciğer rezeksiyonları (birden fazla düzenli segmentektomi veya lobektomi) ameliyatı geçirmiş kişiler askerlik yapamamaktadırlar. Bu nedenle transplant hazırlanan özellikle askerliğini henüz yapmamış vericilere bu konunun açıklanması ve onaylarının alınması gerekmektedir.

Mahkumlar ve Transplantasyon

Çeşitli suçlar nedeniyle hüküm giymiş ve cezaevine konuş kişilerin organ alıcısı olup olamayacağı sıkça tartışılan konulardan biridir. Bu konuda UNOS (Birleşik Devletler Organ Paylaşım Sistemi) Etik Komitesinin yayınladığı bir bildiri mevcuttur. Buna göre, mahkumlar zaten belli bir cezaya çarptırılmış olup onları organ alıcısı olarak değerlendirmemek yeniden mahkum etmek anlamına gelmektedir. Ayrıca nihai amaç bu insanları yeniden topluma kazandırmaktır. Dolayısı ile bu hakkın ellerinden alınması etik açıdan uygun görülmemektedir.

Cezaevlerinin olumsuz koşulları (enfeksiyon gibi) ve mahkumlar arasında madde bağımlılığı gibi hasta uyumunu kötü etkileyecek durumların yaygın olmasına karşın, bu kişilerin transplant alıcısı olabilmesi konusunda son kararı transplant merkezlerinin kendi içinde vermesi en uygun yol olarak görülmektedir.

İdam Mahkumlarının Durumu

Organ bekleyen hastaların sayısının giderek çoğalması donör havuzunun arttırılmasına yönelik arayışların da çeşitli alanlara yönelmesine neden olmuştur. Bu konuda üzerinde en

çok durulan konulardan biri de idam mahkumlarından organ alınmasıdır. Ülkemizde fiilen uygulanmamakla birlikte, idam cezası halen dünyada çoğu ülkede geçerliliğini sürdürmektedir. İdam edildikten sonra yokolup gidecek olan organların alınarak kullanılması etik yönden tartışılmaktadır. Çin Halk Cumhuriyetinde idam mahkumlarından organ alındığı bildirilmiştir. Bu konudaki önerilerden birisi mahkumlara ölüm sırasında organ bağıışı imkanı tanınması, diğeri de kemik iliği veya bir böbreğin bağıışı karşılığında mahkumiyetin ömür boyu hapis cezasına çevrilmesidir. Bu konunun uygulanması ilk bakışta toplumsal etik bakımından mantıklı görünse de, idama mahkum olup da cezanın indirilmesi için organ bağıışı yapamayan kişiler için adeta birer haksız rekabet söz konusudur. Örnek olarak HIV gibi bir enfeksiyonu olan kişilerle halihazırda tek böbreği olan veya diyalize girmekte olanlar örnek verilebilir. Ayrıca böyle bir indirim imkanının olduğunu bilen mahkemeler, daha kolay idam cezasına hükmedebilirler.

İdam mahkumlarından organ alınması konusundaki öneriler de bir dizi problemi beraberinde getirmiştir. Organ donasyonun kendisi bir idam etme yöntemi olarak uygulanabilir. İdam mahkumunun anestezi ile uyutulduktan sonra organların alınması, infazın uygulanması ile birlikte transplant için optimum düzeyde organlar elde edilmesini sağlar. Toplumsal etik noktasından yola çıkıldığında bu durum mantıklı gibi görülmektedir. Ancak aortanın klempe edilmesini takiben kardiyektominin uygulanması ve kişinin ventilatörden ayrılması, ameliyat ekibinde kabul edilemez bir durum yaratacaktır: transplant ekibi adeta cellatlık görevini üstlenmiş olacaktır. Pek çok ülkede meslek odaları hekimlerin idam cezasının infazı sürecine katılmasını etik nedenlerden ötürü yasaklamıştır. Bunun yanısıra alıcıların da kullanılacak organın bir idam mahkumundan alındığı konusunda bilgilendirilmesi de şarttır. İdam cezasına karşı olan hastalar bu durumu kabul etmek istemeyebilirler.

Sonuç olarak, idam mahkumlarından ve diğerk hükümlülerden organ almak ilk bakışta mantıklı gibi görünse de etik açıdan tartışılması gereken durumlardır ve halen bu konularda evrensel görüş birliği sağlanmış değildir.

Ek bilgi için:

1. www.saglik.gov.tr
2. Titiz M.İ. Ethics in transplantation. 2nd International Congress of Molecular Medicine, 24 - 28 Mar 2007, İstanbul, Türkiye.
3. Pope John Paul II. Speech to blood and organ donors. Rome 15/11/1980.
4. Sellami MM. Islamic position on organ donation and transplantation. Transplant Proc 1993; 25 (3): 2307-2309. Bononimi V. Ethical aspects of living donation. Transplant Proc 1991; 23 (5): 2497-2499
5. Miller CM. Ethical dimensions of living donation: experience with living liver donation. Transplant Rev (Orlando). 2008 Jul;22(3):206-9. Epub 2008 Apr 23.
6. Pena JR, Pena R, Gomes Da Costa A. Presumed consent and cadaver organ donation: is there place for family involvement? Organ replacement therapy: Ethics, Justice, Commerce. Eds: Land W, Dossetor JB. Berlin, Springer-Verlag 1991; 276-279.
7. Sells RA. Consent for organ donation: What are the ethical principles? Transplant Proc 1993; 25(1): 39-41.
8. Hors J, Broyer M, Noury D, Cabrol C, Thayer C. Toward a European charter for transplantation ethics. Transplant Proc 1993; 25(1): 1697-1698.
9. Daar AS. Ethics of xenotransplantation: Animal issues, consent, and likely transformation of transplant ethics. World J Surg 1997; 21: 975-982.
10. Cortesini R. Ethical aspects in xenotransplantation. Transplant Proc 1998; 30: 2463-2464.

11. Ekser, B, Ezzelarab, M., Hara, H. van der Windt, D. J., Wijkstrom, M., Bottino, R., Trucco M, Cooper, D. K. (2012). Clinical xenotransplantation: the next medical revolution? Lancet, 2012; ;379(9816):672-83.
12. Schreiber, Hans-Ludwig, "Hayvandan İnsana Organ, Doku ve Hücre Naklinin Hukuksal Düzenleme Çerçevesi", Mustafa R. Erdem (Çev.), Tıp ve Ceza Hukuku, Kayıhan, İçel (Ed.), Ankara 2004, 101-126
13. Türk Silahlı Kuvvetleri Sağlık Yeteneği Yönetmeliği. Resmi Gazete 19 Şubat 2002, Sayı: 24676.
14. UNOS Ethics Committee Report. Ethical consideration regarding organ donation from condemned prisoners.
15. UNOS Ethics Committee Position Statement Regarding Convicted Criminals and Transplant Evaluation.

SONUÇ

Organ ve doku nakli, insan hayatını kurtaran önemli bir tedavi yöntemidir. Hatta son dönem organ yetmezliklerinin en iyi tedavi şekli organ naklidir.

Bu hastaların iş, sosyal ve cinsel hayatı transplantasyon öncesine göre sonrasında çok büyük olumlu farklılıklar göstermektedir. Bununla birlikte organ yetmezliği sorunu, tüm dünyada artmakta, kendisine organ nakledilmesini bekleyen birçok hasta uygun organ beklerken yaşamını yitirmektedirler.

Organ naklinin toplumsal boyutta, genel olarak, etik açıdan uygun olduğu artık bilimsel bir gerçektir. Bu durum din adamları, hukukçular ve hekimler tarafından oybirliği ile kabul görmekte, ancak bazı ayrıntılarda fikir ayrılığı yaşanmaktadır.

Ölüm anının tespiti, vericinin rızası, organ naklinin para karşılığı yapılması ve hayvandan organ alınması konuları tüm dünyada en önemli etik açıdan tartışmalı konulardır. Yasalarla tüm bu konuların düzenlenmiş olması, yapılan işlemlerin etik açıdan uygun olduğu anlamına gelmez, ancak hukuka uygunluk sağlandığı için cezai veya hukuki sorumluluk teşkil etmez. Medikal ve etik açıdan kesin kurallar çerçevesinde uygulandığı sürece, canlı donör transplantasyonu aileler ve hastalar açısından inkar edilemeyecek bir tıbbi gerçektir.

Canlıdan organ nakli, ancak kadaverik transplantasyon ihtiyaca cevap verdiğinde, vazgeçilebilir hale gelecektir. Bu da, şu an için, tüm transplantasyon camiası tarafından istense de, uzak bir hedeftir.

Bu nedenle üzerinde durulması gereken en önemli konu canlı verici yerine kadavra vericili organ nakli sayısını arttırmak olmalıdır. Buradaki amaç bir kimseyi iyileştirirken başka birisinin zarar görmesini engellemek ve kadavra organ nakli sayesinde organ ticareti gibi etik olmayan bir uygulamanın önüne geçmektir.

Kadavradan yapılan nakillerinin arttırılması için toplumun bilinçlendirilmesi, insanların sağlığında organ bağışına teşvik edilmesi, organ ve doku nakli için ulusal koordinasyon ağının çok iyi kurulması gerekmektedir. İhtiyaç duyulan organların temini için çalışan ulusal ve uluslararası organ nakli koordinasyon merkezleri etkin olarak çalıştırılmalı ve birbirleriyle iletişimleri güçlendirilerek, organ ve doku nakillerinin daha hızlı ve kolay yapılması sağlanmalı, devlet tarafından gerekli her türlü yasal ve maddi teşvik gerçekleştirilmelidir. Etik olarak uygun bir canlı verici varsa, yakın gelecekte kadavra verici olanağı görünmüyorsa, transplantasyonu gerçekleştirecek ekip profesyonel anlamda kendini kanıtlamışsa, vericinin organ bağışındaki spontan isteğine saygı gösterilmelidir.

ORGAN NAKLİNDE KANUN, YÖNETMELİK VE YÖNERGE

Dr. İBRAHİM BERBER

DERYA CANDAN

Ülkemizde organ nakli kanun, yönetmelik ve yönergeler ile düzenlenmiştir.

- Organ ve doku alınması, saklanması ve nakli hakkında kanun 1979 yılında çıkarılan 2238 sayılı kanundur. Bu kanun dünyada ilk çıkarılan organ nakli ile ilgili kanunlar arasındadır. 2014 yılında çıkarılan 6514 sayılı kanun ile bu kanunun bazı maddelerinde değişiklik yapılmıştır.
- Organ ve doku nakli hizmetlerinin nasıl yürütüleceğine dair yönetmelik 2012 düzenlenmiştir.
- Kadavradan organ nakli Sağlık Bakanlığının koordinasyonunda yapılmaktadır. Bunun için Ulusal Koordinasyon Sistemi adı altında bir organizasyon kurulmuştur. Bu organizasyon ile ilgili Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi yönergesi çıkarılmıştır. Sağlık Bakanlığı bu konudaki en son düzenlemeyi 28 Mayıs 2008 tarihinde yapmıştır.
- Organ nakillerini gerçekleştiren merkezlerinin düzenlenmesi 2012 yılında çıkan ve 2013 yılında değişiklik yapılan Organ Nakli Merkezleri yönergesi ile yapılmıştır.
- Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği çerçevesinde görevlendirilen organ ve doku nakli koordinatörlerinin eğitim ve sertifikalandırılmasına ilişkin usul ve esasları 28.05.2008 tarih ve 19735 sayılı Organ ve Doku Nakli Koordinatörlüğü Eğitim Yönergesi ile belirtilmiştir.
- T.C. Hakimler ve Savcılar Yüksek Kurulunun 18.10.2011 tarihli “Ölü muayene ve otopsi işlemleri” genelgesinin “C” başlığında organ ve doku naklinin önemi vurgulanmış ve 13.maddesinde beyin ölümü gerçekleşmiş adli vakalarda organ alımının nasıl yapılacağı ayrıntılı bir şekilde anlatılmıştır.

1. ORGAN VE DOKU ALINMASI, SAKLANMASI, AŞILANMASI VE NAKLİ HAKKINDA KANUN

Kanun Numarası: 2238 Kabul Tarihi: 29/05/1979 Yayımlandığı Resmi Gazete Tarihi: 03/06/1979

2238 SAYILI KANUNA EK VE DEĞİŞİKLİK GETİREN KANUN MADDELERİ

2/1/2014 tarihli ve 6514 sayılı kanunun 40, 41, 42 nci maddeleri ile 2238 sayılı kanunun 10, 11, 14 nci maddelerinde değişiklik yapılmıştır.

2. ORGAN VE DOKU NAKLİ HİZMETLERİ YÖNETMELİĞİ

Resmi Gazete Tarihi: 01.02.2012 Resmi Gazete Sayısı: 28191

3. ULUSAL ORGAN VE DOKU NAKLİ KOORDİNASYON SİSTEMİ YÖNERGESİ

Makamın 28.05.2008 tarih ve 19735 sayılı Onayları ile yürürlüğe girmiştir.

4. ORGAN NAKLİ MERKEZLERİ YÖNERGESİ

13/02/2012 tarihli ve 6157 sayılı Bakan Onayı ile yürürlüğe giren Yönerge’ de 19/7/2012 tarihli ve 15399 sayılı Bakan Onayı ve 11/10/2013 tarihli ve 34492 sayılı Bakan Onayı ile değişikliğe gidilmiştir.

5. ORGAN ve DOKU NAKLİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ EĞİTİM YÖNERGESİ

Makamın 28.05.2008 tarih ve 19735 sayılı Onayları ile yürürlüğe girmiştir.

6. T.C. HÂKİMLER VE SAVCILAR YÜKSEK KURULU

Sayı : B.03.1.HSK.0.70.12.04-010.06.02-165-2011 18/10/2011

Konu : Ölü muayene ve otopsi işlemleri

GENELGE No: 9

Aşağıda bu kanun, yönetmelik ve yönergelerin ayrıntıları yer almaktadır.

1. ORGAN VE DOKU ALINMASI, SAKLANMASI, AŞILANMASI VE NAKLİ HAKKINDA KANUN

Kanun Numarası : 2238
Kabul Tarihi : 29/5/1979
Yayımlandığı R. Gazete : Tarih : 3/6/1979 Sayı : 16655
Yayımlandığı Düstur : Tertip : 5 Cilt : 18 Sayfa : 150

I. BÖLÜM: GENEL HÜKÜMLER

AMAÇ:

Madde 1 - Tedavi, teşhis ve bilimsel amaçlarla organ ve doku alınması, saklanması, aşılması ve nakli bu kanun hükümlerine tabidir.

KAPSAM:

Madde 2 - Bu Kanunda sözü edilen organ ve doku deyiminden, insan organizmasını oluşturan her türlü organ ve doku ile bunların parçaları anlaşılır.

Oto - grefler, saç ve deri alınması, aşılması ve nakli ile kan transfüzyonu bu kanun hükümlerine tabi olmayıp, yürürlükte bulunan sağlık yasaları, tüzükleri, yönetmelikleri ve tıbbi deontoloji kuralları çerçevesinde gerçekleştirilir.

Madde 3 - Bir bedel veya başkaca çıkar karşılığı, organ ve doku alınması ve satılması yasaktır.

Madde 4 - Bilimsel, istatistik ve haber niteliğindeki bilgi dağıtım halleri ayrık olmak üzere, organ ve doku alınması ve verilmesine ilişkin her türlü reklam yasaktır.

II. BÖLÜM: YAŞAYAN KİŞİLERDEN ORGAN VE DOKU ALINMASI

YAŞ VE NİTELİK:

Madde 5 - Onsekiz yaşını doldurmamış ve mümeyyiz olmayan kişilerden organ ve doku alınması yasaktır.

MUVAFAKAT:

Madde 6 - Onsekiz yaşını doldurmuş ve mümeyyiz olan bir kişiden organ ve doku alınabilmesi için vericinin en az iki tanık huzurunda açık, bilinçli ve tesirden uzak olarak önceden verilmiş yazılı ve imzalı veya en az iki tanık önünde sözlü olarak beyan edip imzaladığı tutanağın bir hekim tarafından onaylanması zorunludur.

BİLGİ VERME VE ARAŞTIRMA YÜKÜMLÜLÜĞÜ:

Madde 7 - Organ ve doku alacak hekimler:

- Vericiye, uygun bir biçimde ve ayrıntıda organ ve doku alınmasının yaratabileceği tehlikeler ile, bunun tıbbi, psikolojik, ailevi ve sosyal sonuçları hakkında bilgi vermek;
- Organ ve doku verenin, alıcıya sağlayacağı yararlar hakkında vericiyi aydınlatmak;
- Akli ve ruhi durumu itibarıyla kendiliğinden karar verebilecek durumda olmayan kişilerin vermek istedikleri organ ve dokuları almayı reddetmek;

d) Vericinin evli olması halinde birlikte yaşadığı eşinin, vericinin organ ve doku verme kararından haberi olup olmadığını araştırıp öğrenmek ve öğrendiğini bir tutanakla tespit etmek;

e) Bedel veya başkaca çıkar karşılığı veya insancıl amaca uymayan bir düşünce ile verilmek istenen organ ve dokuların alınmasını reddetmek;

f) Kan veya sıhri hısımlık veya yakın kişisel ilişkilerin mevcut olduğu durumlar ayırık olmak üzere, alıcının ve vericinin isimlerini açıklamamak;
Zorundadırlar.

ALINAMAYACAK ORGAN VE DOKULAR:

Madde 8 - Vericinin yaşamını mutlak surette sona erdirecek veya tehlikeye sokacak olan organ ve dokuların alınması, yasaktır.

TAHLİL VE İNCELEME YAPMA ZORUNLULUĞU:

Madde 9 - Organ ve doku alınması, aşılması ve naklinden önce verici ve alıcının yaşamı ve sağlığı için söz konusu olabilecek tehlikeleri azaltmak amacıyla gerekli tıbbi inceleme ve tahlillerin yapılması ve sonucunun bir olurluluk raporu ile saptanması zorunludur.

ORGAN VE DOKU ALMAYA, SAKLAMAYA, AŞILAMAYA VE NAKLİNE YETKİLİ SAĞLIK KURUMLARI:

Madde 10 - Organ ve doku alınması, saklanması, aşılması ve naklinin, bu işler için gerekli uzman personele, araç ve gerece sahip sağlık kurumlarınca yapılması zorunludur.

Madde 10 – (Değişik: 2/1/2014-6514/40 md.)

“Organ ve doku alınması, taşınması, saklanması, aşılması ve nakli ile yurt dışından temin edilmesi, Sağlık Bakanlığınca yetkilendirilmiş gerekli uzman personel ve donanıma sahip kurumlarca yapılır.”

III. BÖLÜM: ÖLÜDEN ORGAN VE DOKU ALINMASI

ÖLÜM HALİNİN SAPTANMASI:

Madde 11 - Bu Kanunun uygulanması ile ilgili olarak tıbbi ölüm hali, bilimin ülkede ulaştığı düzeydeki kuralları ve yöntemleri uygulanmak suretiyle, biri kardiolog, biri nörolog, biri nöroşirürjiyen ve biri de anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanından oluşan 4 kişilik hekimler kurulunca oy birliği ile saptanır.

Madde 11 – (Değişik: 2/1/2014-6514/41 md.)

“Bu Kanunun uygulanması ile ilgili olarak tıbbi ölümün gerçekleştiğine, biri nörolog veya nöroşirürjiyen, biri de anesteziyoloji ve reanimasyon veya yoğun bakım uzmanından oluşan iki hekim tarafından kanıta dayalı tıp kurallarına uygun olarak oy birliği ile karar verilir.”

Hekimlere ilişkin yasak işlemler:

Madde 12 - Alıcının müdavi hekimi ile organ ve doku alınması, saklanması, aşılması ve naklini gerçekleştirecek olan hekimlerin, ölüm halini saptayacak olan hekimler kurulunda yer almaları yasaktır.

TUTANAK DÜZENLEME:

Madde 13 - 11 inci maddeye göre ölüm halini saptayan hekimlerin ölüm tarihini, saatini ve ölüm halinin nasıl saptandığını gösteren ve imzalarını taşıyan bir tutanak düzenleyip organ ve dokunun alındığı sağlık kurumuna vermek zorundadırlar. Bu tutanak ve ekleri ilgili sağlık kurumunda on yıl süre ile saklanır.

ÖLÜDEN ORGAN VE DOKU ALMA KOŞULU VE CESETLERİN BİLİMSEL ARAŞTIRMA İÇİN MUHAFAZASI:

Madde 14 - Bir kimse sağlığında vücudunun tamamını veya organ ve dokularını, tedavi, teşhis ve bilimsel amaçlar için bıraktığını resmi veya yazılı bir vasiyetle belirtmemiş veya bu konudaki isteğini iki tanık huzurunda açıklamamış ise sırasıyla ölüm anında yanında bulunan eşi, reşit çocukları, ana veya babası veya kardeşlerinden birisinin; bunlar yoksa yanında bulunan herhangi bir yakınının muvafakatiyle ölüden organ veya doku alınabilir.

Aksine bir vasiyet (veya beyan) [ibraz edilmedikçe](#) yoksa, kornea gibi ceset üzerinde bir değişiklik yapmayan dokular alınabilir.

Ölü, sağlığında kendisinden ölümünden sonra organ veya doku alınmasına karşı olduğunu belirtmişse organ ve doku alınmaz.

(Değişik fıkra: 21/01/1982 - 2594/1 md.) Kaza veya doğal afetler sonucu vücudunun uğradığı ağır harabiyet nedeniyle yaşamı sona ermiş olan bir kişinin yanında yukarıda sayılan kimseleri yoksa, sağlam doku ve organları, tıbbi ölüm halinin alınacak organlara bağlı olmadığı 11 inci maddede belirlenen hekimler kurulunun raporuyla belgelenmek kaydıyla, yaşamı organ ve doku nakline bağlı olan kişilere ve naklinde ivedilik ve tıbbi zorunluluk bulunan durumlarda vasiyet ve rıza aranmaksızın organ ve doku nakli yapılabilir. Bu hallerde, adli otopsi, bu işlemler tamamlandıktan sonra yapılır ve hekimler kurulunun raporu adli muayene ve otopsi tutanağına geçirilir ve evrakına eklenir.

(Ek fıkra: 21/01/1982 - 2594/1 md.) Ayrıca vücudunu ölümden sonra inceleme ve araştırma faaliyetlerinde faydalanılmak üzere vasiyet edenlerle yataklı tedavi kurumlarında ölen veya bunların morglarına getirilen ve kimsenin sahip çıkmadığı (ve adli kovuşturma ile ilgisi olmayan) ölü muayenesi veya otopsi işlemi tamamlanmış cesetler aksine bir vasiyet olmadığı takdirde 6 aya kadar muhafaza edilmek ve bilimsel araştırma için kullanılmak üzere ilgili yüksek öğretim kurumlarına verilebilirler. Bu cesetlerin defin hususu dahil tabi olacakları işlemler Adalet, İçişleri, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlıklarınca bu Kanunun yayımı tarihinden itibaren 3 ay içinde çıkarılacak yönetmelikle belirlenir.

IV. BÖLÜM: CEZA HÜKÜMLERİ

YASAK EYLEMLER:

Madde 15 - Bu Kanuna aykırı şekilde organ ve doku alan, saklayan, aşıl原因 ve nakledenlerle bunların alım ve satımını yapanlar, alım ve satımına aracılık edenler veya bunun komisyonculuğunu yapanlar hakkında, fiil daha ağır bir cezayı gerek tirmediği takdirde iki yıldan dört yıla kadar hapis ve 50.000 liradan 100.000 liraya kadar adli para cezasına hükmolunur.

YÜRÜRLÜK

Madde 16 - Bu Kanun yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

YÜRÜTME

Madde 17 - Bu Kanunu Bakanlar Kurulu yürütür.

NOT: Kanun maddelerinde değişiklik ve ilave yapılan maddeler kırmızı ile işaretlenmiştir.

2238 SAYILI KANUNA EK VE DEĞİŞİKLİK GETİREN KANUN MADDELERİ

2/1/2014 tarihli ve 6514 sayılı kanunun 40, 41, 42 nci maddeleri ile 2238 sayılı kanunun 10, 11, 14 nci maddelerinde değişiklik yapılmıştır.

- 1) **Madde 10 – (Değişik: 2/1/2014-6514/40 md.)** Organ ve doku alınması, taşınması, saklanması, aşılması ve nakli ile yurt dışından temin edilmesi, Sağlık Bakanlığınca yetkilendirilmiş gerekli uzman personel ve donanıma sahip kurumlarca yapılır.
- 2) **Madde 11 – (Değişik: 2/1/2014-6514/41 md.)** Bu Kanunun uygulanması ile ilgili olarak tıbbi ölümün gerçekleştiğine, biri nörolog veya nöroşirürjiyen, biri de anesteziyoloji ve reanimasyon veya yoğun bakım uzmanından oluşan iki hekim tarafından kanıta dayalı tıp kurallarına uygun olarak oy birliği ile karar verilir.
- 3) 2 /1 /2014 tarihli ve 6514 sayılı Kanunun 42 nci maddesiyle, 14 ncü maddenin bu fıkrasında yer alan “veya beyan” ibaresi “ibraz edilmedikçe” şeklinde değiştirilmiştir.
- 4) 2 /1 /2014 tarihli ve 6514 sayılı Kanunun 42 nci maddesiyle, 14 ncü maddenin bu fıkrasında yer alan “ve adli kovuşturma ile ilgisi olmayan” ibaresi “ölü muayenesi veya otopsi işlemi tamamlanmış” şeklinde değiştirilmiştir.

2. ORGAN VE DOKU NAKLİ HİZMETLERİ YÖNETMELİĞİ

Resmi Gazete Tarihi: 01.02.2012 Resmi Gazete Sayısı: 28191

BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

Amaç

MADDE 1 – (1) Bu Yönetmeliğin amacı; tedavisi doku veya organ nakli ile mümkün olan hastaların hayatını sürdürmesine yönelik nakilleri gerçekleştirecek organ ve doku nakli merkezlerinin, organ ve doku kaynağı merkezlerinin ve doku tiplene laboratuvarlarının açılması, çalışması ve denetimi ile organ ve doku nakli hizmetlerinin yürütülmesinde uyulması gereken usul ve esasları belirlemektir.

Kapsam

MADDE 2 – (1) Bu Yönetmelik; kamu kurum ve kuruluşları ile gerçek veya tüzel kişiler tarafından açılan organ ve doku nakli merkezleri, organ ve doku kaynağı merkezleri ve doku tiplene laboratuvarlarının organ ve doku nakilleri ile ilgili faaliyetlerini kapsar.

Dayanak

MADDE 3 – (1) Bu Yönetmelik; 29/5/1979 tarihli ve 2238 sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanuna dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar ve kısaltmalar

MADDE 4 – (1) Bu Yönetmelikte geçen;

a) Aile puanı sistemi: Beyin ölümü tanısı almış ve Ulusal Koordinasyon Sistemine organ bağışında bulunmuş kişinin bekleme listesindeki eşi ile ikinci dereceye kadar olan (ikinci derece dahil) kan hısımlarına verilen ek puanı,

b) Bakanlık: Sağlık Bakanlığını,

c) Bölge Koordinasyon Merkezleri: Organ ve doku nakli bölge koordinasyon merkezlerini,

ç) Çapraz nakil: Canlı uygunsuz vericisi olan ve bekleme listesinde bulunan hastalar arasında verici değiştirmek suretiyle yapılan nakil türünü,

d) Doku tiplene laboratuvarı: Organ ve doku verici adayı ile alıcıların doku

tiplerini yapabilecek donanım ve personele sahip laboratuvarları,

e) Genel Müdürlük: Bakanlık Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünü,

f) Genel Müdür: Bakanlık Sağlık Hizmetleri Genel Müdürünü,

g) Kanun: 2238 sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanunu,

ğ) Organ ve doku nakli: Terminal dönemdeki hastalıklarda tedavi amacıyla uygulanan organ ve doku nakli uygulamasını,

h) Organ ve doku nakli merkezi: Organ ve doku nakillerinin uygulandığı tıbbi tedavi merkezlerini,

ı) Organ ve doku kaynağı merkezi: Beyin ölümü kriterlerini tespit edebilecek donanım ve personeli temin edebilecek merkezleri,

i) Tercihli bağış: Beyin ölümü tanısı konulmuş vericinin, Ulusal Koordinasyon Sistemine en az bir organının bağışlanması halinde, ölenin bekleme listesinde kayıtlı olan eşi ile dördüncü dereceye kadar olan (dördüncü derece dahil) kan ve kayın hısmına bir başka organı için yaptığı bağış türünü,

j) Türkiye Organ ve Doku Bilgi Sistemi (TODS): Bakanlıkça oluşturulan, ülke genelinde tüm organ ve doku bağışları ile nakil bekleyen hasta bilgilerini, verici kayıtlarını ve gerçekleşen nakillere ait alıcı ve verici izlem bilgilerini içeren veri tabanı sistemini,

k) Ulusal Koordinasyon Kurulu: Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Kurulunu,

l) Ulusal Koordinasyon Sistemi: Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemini, ifade eder.

İKİNCİ BÖLÜM

Ulusal Koordinasyon Kurulu ve Bilimsel Danışma Komisyonları

Ulusal Koordinasyon Kurulunun yapısı

MADDE 5 – (1) Ulusal Koordinasyon Kurulu; Genel Müdür veya Genel Müdürlük içerisinde görevlendireceği en az daire başkanı düzeyinde bir amir başkanlığında;

a) Kalp, kalp ve akciğer nakli,

b) Akciğer nakli,

c) Karaciğer nakli,

ç) Böbrek nakli,

d) Kornea nakli,

e) Kemik iliği nakli,

f) Kompozit doku nakli,

g) Doku tiplene,

ğ) Diyaliz,

bilimsel danışma komisyonlarından, koordinatörler komisyonundan ve ihtiyaca göre kurulacak olan diğer komisyonlardan Bakanlıkça belirlenecek bir üyenin katılımıyla oluşur.

(2) Ulusal Koordinasyon Kurulu üyeleri bir yıl süre ile görev yapar. Üyelerin görevleri

yeni üyeler seçilinceye kadar devam eder.

Ulusal Koordinasyon Kurulunun görevleri

MADDE 6 – (1) Ulusal Koordinasyon Kurulu aşağıdaki görevleri yürütmekle yükümlüdür:

- a) Organ ve doku nakilleri konusunda ulusal stratejileri belirlemek, alınması gereken önlemleri, organ ve doku nakli hizmetlerinin geliştirilmesine yönelik plan ve programları Bakanlığa önermek,
- b) Ulusal Koordinasyon Sistemini geliştirmek,
- c) Bilimsel danışma komisyonları arasında koordinasyonu sağlamak,
- ç) Diğer ülkelerdeki gelişmeleri izlemek ve ülkeye kazandırmak,
- d) Ülke genelinde, nakil merkezlerinin planlama kriterlerinin belirlenmesinde öneride bulunmak,
- e) Nakil merkezlerinin açılma iznine ait nitelikleri kaybetmeleri ve/veya faaliyetlerinin mevzuata aykırı bulunması halinde Bakanlığa kapatılma önerisinde bulunmak.

Ulusal Koordinasyon Kurulunun çalışma usulü

MADDE 7 – (1) Kurul, Bakanlıkça olağanüstü toplantıya çağırılmadıkça yılda en az iki defa Bakanlığın daveti ile Genel Müdür veya görevlendireceği en az daire başkanı düzeyinde bir yetkilinin başkanlığında toplanır.

(2) Toplantıların sekreterliği, Genel Müdürlük tarafından yürütülür. Kurul üyelerinin yol ve toplantı giderleri Bakanlıkça karşılanır. Toplantılara memuriyet mahalli dışından katılan üyelerin harcırahları 10/2/1954 tarihli ve 6245 sayılı Harcırah Kanununa göre Bakanlıkça karşılanır.

Bilimsel danışma komisyonlarının yapısı

MADDE 8 – (1) İhtiyaç duyulması halinde, 5 inci maddenin birinci fıkrasında yer alan komisyonlar haricinde, yeni bilimsel danışma komisyonları oluşturulabilir.

(2) Bilimsel danışma komisyonlarının üyeleri, sayıları her komisyon için altıdan çok olmamak üzere Bakanlıkça seçilir.

(3) Bakanlıkça üyelerin belirlenmesini müteakip 1 Ocak tarihi itibarıyla üyelik başlar ve üyelik süresi bir yıldır. Herhangi bir nedenle boşalan üyelik için aynı usulle bir üye seçilir. Seçilen üye boşalan üyenin süresini tamamlar. Süresi dolan her üye tekrar seçilebilir. Genel Müdür ya da Genel Müdürlük içerisinde yetkili kılacağı en az daire başkanı düzeyinde bir amir, bilimsel danışma komisyonlarının başkanı ve daimi üyesidir.

Bilimsel danışma komisyonlarının görevleri

MADDE 9 – (1) Komisyonlar, Bakanlığın alt düzenleyici işlemleri ile belirtilen görevleri yerine getirir.

(2) Bakanlıkça ihtiyaç duyulması halinde alt komisyonlar oluşturulabilir. Komisyonlar;

a) Bakanlığın gerekli gördüğü hallerde görev aldıkları organ ve doku nakli türüne ait organ ve doku nakli merkezlerinin açılma başvurularını değerlendirir ve Bakanlığa öneride bulunur.

b) Organ ve doku nakli merkezlerinin çalışmalarını izler ve Bakanlığın gerekli gördüğü durumlarda bunların denetimine katılır.

c) Görev alanları ile ilgili organların merkezi dağıtım sisteminin prensiplerini oluşturur

ve Bakanlığa sunar.

ç) Ülkedeki organ ve doku nakilleri konusunda stratejileri belirler, alınması gereken önlemleri, hizmetin gelişimine yönelik plan ve programları önerir.

d) Bakanlıkça verilen diğer görevleri yapar.

Bilimsel danışma komisyonlarının çalışma usulü

MADDE 10 – (1) Toplantılara kabul edilebilir bir mazereti olmaksızın iki kez katılmayan temsilcinin üyeliği sona erer. Yerine Bakanlıkça yeni bir üye seçilir.

(2) Komisyonun sekreterliği, Genel Müdürlük tarafından yürütülür. Komisyon üyelerinin ulaşım ve toplantı giderleri Bakanlıkça karşılanır. Toplantılara memuriyet mahalli dışından katılan üyelerin harcırahları 6245 sayılı Harcırah Kanununa göre Bakanlıkça karşılanır.

(3) Yeni komisyon üyeleri belirleninceye kadar eski üyelerin görevi devam eder.

Koordinatörler Komisyonu

MADDE 11 – (1) Organ ve doku nakli merkezleri ile organ ve doku kaynağı merkezlerinde çalışan koordinatörler arasından Bakanlıkça seçilecek beş üye ile Koordinatörler Komisyonu oluşturulur. Genel Müdür ya da Genel Müdürlük içerisinde yetkili kılacağı bir kişi, Komisyonun başkanı ve daimi üyesidir.

(2) Koordinatörler komisyonunun görevi; organ ve doku nakli hizmetlerinde karşılaşılan problemlerin tespiti, çözüm bulunması ve organ ve doku bağışının artırılması amacıyla çalışmalar yürütmek ve koordinatörler arasında iletişimi sağlamaktır.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetimi

Ulusal Koordinasyon Merkezi

MADDE 12 – (1) Ulusal Koordinasyon Merkezi, Genel Müdürlüğe bağlı olarak yirmi dört saat kesintisiz hizmet verir.

(2) Ulusal Koordinasyon Merkezinde, ülke genelinde organ ve doku nakli bekleyen hastaların ve nakil merkezlerinin kayıtları tutulur. Bakanlıkça belirlenen kurallara uygun olarak, organ ve doku çıkarımının koordinasyonu ile TODS üzerinden dağıtımı yapılır.

Bölge Koordinasyon Merkezleri

MADDE 13 – (1) Bölge Koordinasyon Merkezleri, Ulusal Koordinasyon Merkezine bağlı olarak çalışır ve kendilerine bağlı illerde hizmetin yürütülmesinde koordinasyonu sağlar. Bu merkezler, bilimsel danışma komisyonlarının önerileri de alınarak ülke çapında Bakanlıkça belirlenecek hizmet bölgelerinde kurulur.

(2) Bölge Koordinasyon Merkezleri;

a) Organ ve doku kaynağı merkezleri, doku tipleme laboratuvarları ile organ ve doku nakli merkezleri arasında koordinasyonu,

b) Organ ve doku alım ekiplerinin, çıkarılan organ ve dokuların ve nakil yapılacak hastaların merkezlere nakilleri ile koordinasyonunu,

c) Organ ve doku naklinin gerçekleştirilmesine ilişkin verici aday ve alıcı ile ilgili yapılması gereken tıbbi, idari ve hukuki işlemlerin tamamlanmasını, sağlar.

Ulusal Koordinasyon Sistemi

MADDE 14 – (1) Ülke genelinde organ ve doku nakli hizmetleri alanında çalışan kurum ve kuruluşlar arasında gerekli koordinasyonu sağlamak ve çalışmaların verimliliğini artırmak, kadavra organ sayısını artırmak, bilimsel kurallara göre ve tıbbi etik anlayışına uygun, adaletli organ ve doku dağıtımını sağlamak üzere Ulusal Koordinasyon Sistemi oluşturulur.

(2) Ulusal Koordinasyon Sistemi içindeki birimler arasında koordinasyonu, organ ve doku kaynağı merkezlerinde görev yapacak olan organ ve doku nakli koordinatörleri sağlar. Organ ve doku nakli koordinatörleri beyin ölümü tutanağının EK-1’de yer alan beyin ölümü kriterlerine göre ve kurallara uygun biçimde düzenlenip düzenlenmediğinin kontrolünden, Kanuna göre gerekiyorsa verici adayının ailesinden organ ve doku bağıışı için izin alınmasından ve alınan organ ve dokunun ilgili merkeze naklinden sorumludur.

(3) Nakil merkezleri Bakanlıkça istenilen tüm bilgileri TODS’a kaydetmekle yükümlüdür. Sistemde tutulacak her türlü kişisel bilginin gizliliği esastır. Bu kapsamda, sisteme giriş yapacak olan kişiler, kaydı bulunan hastaların bilgilerinin amaç dışı kullanımını engelleyecek önlemleri almak, hasta haklarına ve kişisel haklara uymak ile yükümlüdür.

(4) Kadavra vericiye ait tüm organlar bu sistem üzerinden dağıtılır. TODS’da kaydı olmayan hastalara, kadavradan organ dağıtımı ve nakli ile canlıdan organ nakli yapılamaz.

(5) Bakanlığın gerekli gördüğü hallerde, kadavra ve canlıdan elde edilen dokuların dağıtımı da TODS üzerinden yapılır.

Organ ve doku dağıtımı esasları

MADDE 15 – (1) Organ dağıtımı elektronik ortamda yapılır. Nakil merkezleri kendilerinde sıra bekleyen hastalara ait listeleri güncelleştirmek zorundadır. Organ ve doku dağıtımı, Bakanlıkça belirlenen esaslara göre yapılır.

(2) Sosyal Güvenlik Kurumu ile sözleşmesi bulunmayan organ ve doku nakli merkezlerine Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi dâhilinde kadavradan organ ve doku dağıtımı yapılmaz. Sosyal Güvenlik Kurumu ile sözleşmesi olan organ ve doku nakli merkezleri ise Sosyal Güvenlik Kurumunca ilgili mevzuatına göre belirlenen geri ödeme ücretleri haricinde ücret talep edemez ve hastalardan ilave ücret alamaz. Aksine davranan organ ve doku nakli merkezleri, ilgili Bilimsel Danışma Komisyonunun önerisi de dikkate alınarak, altı aydan az, iki yıldan fazla olmamak üzere, Ulusal Koordinasyon Sistemi dâhilindeki kadavradan organ ve doku dağıtımının dışında tutulur. Aynı fiilin tekrarlanması halinde ise merkezin faaliyeti süresiz olarak durdurulur.

(3) Sosyal Güvenlik Kurumu ile sözleşmesi bulunmayan organ ve doku nakli merkezleri ile bu maddeye göre müeyyide uygulanan merkezler, kendi yoğun bakım servislerinde beyin ölümü gerçekleşip de organ ve doku bağıışı yapılan kadavra vericilerin organ ve dokularını Ulusal Koordinasyon Sistemi içinde kullandırmak zorundadır.

(4) Bakanlık, tercihli bağıışı ve aile puanı sistemi ile ilgili dağıtıma yönelik düzenlemeler yapar.

Canlıdan organ bağıışı ve nakli

MADDE 16 – (1) Canlıdan organ nakli; alıcının en az iki yıldan beri fiilen birlikte yaşadığı eşi ile dördüncü dereceye kadar (dördüncü derece dâhil) kan ve kayın hısımlarından yapılabilir. Alıcı, verici ve nakil sonuçlarının TODS’a kaydı yapılır.

(2) Akraba dışı canlıdan organ nakli, naklin yapılacağı ilde oluşturulacak Etik

Komisyondun verici ile alıcı arasında, bu Yönetmeliğe ve diğler ilgili mevzuata aykırı herhangi bir hususun bulunmadığını ve etik açıdan organ bağışının uygunluğunu onaylaması ile gerçekleştirilecek akraba dışı kişilerden yapılır. Akraba dışı canlıdan organ nakli için;

a) Alıcının TODS'a kaydı yapılır.

b) Nakil için alıcı ve verici, il sağıık müdürlüğü aracılığıyla aşağıda yer alan belgelerle birlikte Etik Komisyona başvurur.

1) Alıcı ve vericinin T.C. Kimlik Numarası,

2) Vericinin mümeyyiz olduğıuna dair rapor,

3) Vericiden alınmış, en az iki tanıklı hekim onaylı muvafakat belgesi,

4) Verici ve alıcının hekim onaylı bilgilendirme formu,

5) Verici ve alıcının nâkile uygunluğunu bildiren sağıık raporu,

6) Alıcı ile vericinin yakınlığının nereden kaynaklandığını gösteren dilekçe ve mevcut ise ilgili belgeleri,

7) Alıcının ve vericinin gelir düzeyini gösteren beyanı,

8) Vericinin borcunun olup olmadığına dair beyanı,

9) Alıcının ve vericinin adres beyanı,

10) Komisyonun gerekli görmesi halinde ilgili diğler belgeler.

(3) Etik Komisyon, il sağıık müdür yardımcısı başkanlığında aşağıdaki üyelerden oluşur;

a) Valilikçe görevlendirilecek il emniyet müdür yardımcısı ya da kaçakçılık ve organize suçlarla mücadele şube müdürü,

b) Naklin yapılacağı hastane haricindeki kamu hastanesinden bir tabip,

c) Naklin yapılacağı hastane personelinden olmayan bir psikiyatri uzmanı,

ç) Baro tarafından görevlendirilecek bir avukat,

d) Valilikçe görevlendirilecek bir sosyal hizmet uzmanı.

(4) Komisyonun sekretaryası il sağıık müdürlüğünce yürütülür. Başvurular naklin yapılacağı hastane başhekimliğince il sağıık müdürlüğüne yapılır. Komisyon 15 günde bir üye tamsayısının en az 2/3 çoğunluğuyla toplanır, gerekli gördüğü takdirde verici ve/veya alıcıyı ve akrabalarını dinler. Komisyona sunulan bilgi ve belgelerin doğruluğunu araştırır, alıcı ve verici arasında etik ve yasal olmayan bir durumun bulunmadığı kanaati oluştuğunda naklin etik açıdan uygunluğuna karar verir. Kararlar üye tamsayısının 2/3 oy çoğunluğu ile alınır. Acil nakil gereken hasta için başvuru olması halinde Komisyon ivedilikle toplanır ve karar alır. Etik Komisyon kayıtları TODS'a kayıt edilir. Komisyon kararları kesindir ve Komisyonca uygun görülmeyen nakiller yapılamaz. Bir komisyonun uygun görmediğı başvuru için başka bir komisyon karar alamaz.

(5) Komisyon, müracaat eden hasta ve vericinin T.C. kimlik numaraları ile birlikte kararın bir örneğini nakli yapacak merkeze, TODS üzerinden alınan bir örneğini de imzalı olarak Bakanlığa gönderir. Komisyona sunulacak dosyalar nakil merkezleri tarafından kişilerin daha önce başvurusunun olup olmadığı yönünde TODS üzerinden incelenir.

(6) Bakanlık gerektiğinde çapraz nakillere yönelik düzenleme yapabilir.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Organ ve Doku Nakli Merkezleri ve Diğer Hizmet Birimleri

Organ ve doku nakli merkezleri ve diğer hizmet birimlerinin kuruluşu

MADDE 17 – (1) Organ ve doku nakli merkezleri, kamu kurum ve kuruluşları ile gerçek veya tüzel kişiler tarafından, bunlara ait genel ve özel hastaneler bünyesinde bir ünite biçiminde kurulabilir. Göz bankaları, yalnızca Bakanlık hastaneleri ve Devlet üniversitesi hastaneleri bünyesinde kurulabilir.

(2) Bu Yönetmelikte belirtilen, organ ve doku nakli merkezleri ve bu hizmetlere yönelik faaliyet gösterecek diğer hizmet birimleri, Bakanlıkça belirlenen usule uygun olarak başvuru yapıp Bakanlıkça düzenlenecek ruhsat ve/veya faaliyet izin belgesini alarak açılır.

(3) Bakanlık; illerin demografik yapısını, hastaların bölgesel dağılımını ve diğer epidemiyolojik özellikleri, kaynakların etkin kullanımını ve atıl kapasiteye yol açılmamasını dikkate alarak, bu Yönetmeliğin kapsamında yer alan hizmet birimleri için her yıl Kasım ve Aralık ayında bir sonraki yılın planlamasını yapabilir.

(4) Hizmetlerin değerlendirilmesi açısından Bakanlıkça iller, bir veya birden fazla bölge olarak belirlenebilir.

(5) Ülke genelinde yeni hizmet birimleri açılmasına ihtiyaç duyulan bölgeler ile ihtiyaç kapasitesi Bakanlıkça internet sitesinde ilan edilir.

(6) Bakanlığın ilan ettiği yerlerde nakil merkezleri açılabilmesi için ön izin başvuruları alınır.

Organ ve doku nakli merkezlerinin izlenmesi ve denetimi

MADDE 18 – (1) Organ ve doku nakil merkezleri, TODS üzerinden alınacak, yapılan nakilleri ve hasta izlemlerini içeren bir önceki yıla ait verileri en geç 31 Ocak tarihinde Bakanlığa ulaşacak şekilde bildirir. Bu veriler Bakanlık tarafından yıllık rapor olarak yayımlanır.

(2) Nakil merkezlerinin izlenmesi, denetim ve değerlendirilmesi ilgili bilim komisyonlarının önerisi alınarak Bakanlığın belirleyeceği kriterler çerçevesinde yapılır. Nakil merkezlerinin açılma iznine ait nitelikleri kaybetmeleri veya faaliyetlerinin mevzuata aykırı bulunması hallerinde gerektiğinde Ulusal Koordinasyon Kurulunun da önerisi alınarak Bakanlıkça çalışmaları kısmen veya tamamen durdurulur veya diğer idari tedbirler alınır. İlgili merkezler kendilerine ilişkin uyarılar doğrultusunda gereken düzenlemeleri yapmakla yükümlüdür.

Organ ve doku kaynağı merkezi

MADDE 19 – (1) Organ ve doku kaynağı merkezi, organ ve doku alınabilecek potansiyel vericilerin saptanıp izleneceği hastanelerdir. Bu hastaneler, organ ve doku alım operasyonunu gerçekleştirebilecek altyapı koşullarını, potansiyel vericinin izlenmesine imkân veren araç-gereci ve tıbbi ölüm durumunu saptayacak Kanunda belirtilen branşlara sahip hekimleri temin eder.

(2) Organ ve doku kaynağı merkezleri beyin ölümü tanısı konulan her hastayı Bölge Koordinasyon Merkezine bildirir.

(3) Her organ ve doku kaynağı merkezinde en az bir koordinatör görevlendirilir. Organ ve doku nakil koordinatörü başhekimliğe bağlı olarak çalışır. İhtiyaç halinde verici aday ailesinden bağışın alınmasında tabip dışı sağlık personeli, psikolog, imam ve gönüllü kişiler görevlendirilebilir.

(4) Organ ve doku nakli koordinatörünün eğitimi, görev, yetki ve sorumlulukları Bakanlıkça belirlenir.

Doku tipleme laboratuvarları

MADDE 20 – (1) Doku tiplemesini gerçekleştirecek laboratuvarların yapısal ve fonksiyonel koşulları Bakanlıkça belirlenir.

Gönüllü kuruluşlar

MADDE 21 – (1) Gönüllü kuruluşlar, organ bağışının ülke düzeyinde gelişmesini sağlayıcı faaliyetleri destekleyerek, organ nakli ile ilgili çalışmalarda halkın hizmete katılımını sağlayan faaliyetleri Bakanlıktan izin alarak yürütebilir.

BEŞİNCİ BÖLÜM

Çeşitli ve Son Hükümler

İdari yaptırımlar

MADDE 22 – (1) Bu Yönetmelik ile belirlenen nitelik ve koşullara sahip olmadan ve Bakanlıktan izin almadan, hekimler ve diğer şahıslar tarafından organ ve doku nakli yapmak için özel merkezler açılması, organ ve doku nakli yapılması yasaktır. Bu yasağa uymadığı saptanan merkezlerin faaliyetleri Bakanlıkça durdurulur ve haklarında ilgili mevzuat hükümleri uygulanır.

(2) Hastalara veya üçüncü kişilere maddi çıkar temin ederek, etik dışı yöntemlerle kendisine hasta yönlendirdiği Bakanlıkça tespit edilen nakil merkezlerinin birinci tespitinde üç ay, ikinci tespitinde altı ay süreyle nakil yapması durdurulur. Üçüncü tespitinde faaliyet izni iptal edilir ve ilgililer hakkında ilgili mevzuat hükümlerine göre işlem yapılır.

(3) TODS üzerinden alıcı ve verici kaydı olmadan organ nakli yaptığı tespit edilen nakil merkezinin ilk tespitinde nakil yapması üç ay süre ile durdurulur. Aynı fiilin tekrarı halinde faaliyet izni iptal edilir.

(4) İkinci ve üçüncü fıkraların dışında kalan hususlarda Yönetmelik hükümlerine aykırı olarak veya endikasyon dışı organ veya doku nakli yaptığı tespit edilen nakil merkezinin ilk tespitinde yeni nakil yapması üç ay süre ile durdurulur. Aynı fiilin tekrarı halinde faaliyet izni iptal edilir.

(5) Organ ve doku nakli merkezleri ve bu hizmetlere yönelik faaliyet gösterecek diğer hizmet birimleri ile sorumlu personelin, bu Yönetmelik ile ilgili faaliyetlerinden dolayı adli takibata uğradığının anlaşılması durumunda, takibatın devam ettiği süre boyunca merkezin faaliyetinin devamında mevzuata aykırılık görülmesi halinde Bakanlıkça faaliyet durdurulabilir ve ilgili personel bu faaliyet alanlarında görev alamaz. Takibat neticesinde adli cezaya hükmedilmesi halinde ise ilgili merkezin faaliyeti temelli olarak durdurularak ceza alan personel bir daha bu faaliyet alanlarında görev alamaz.

Düzenleme yetkisi

MADDE 23 – (1) Organ ve doku nakli merkezlerinin ilgili doku ve organ grubuna göre açılabilmesi için gereken izinler, organ ve doku dağıtım sistemi ile organ ve doku nakli hizmetlerine dair diğer hususlar Bakanlıkça belirlenir.

Yürürlükten kaldırılan yönetmelik

MADDE 24 – (1) 1/6/2000 tarihli ve 24066 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Organ ve

Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği yürürlükten kaldırılmıştır.

Yürürlük

MADDE 25 – (1) Bu Yönetmelik yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 26 – (1) Bu Yönetmelik hükümlerini Sağlık Bakanı yürütür.

K-1

BEYİN ÖLÜMÜ TANISI

(1) Beyin ölümü klinik bir tanıdır ve tüm beyin fonksiyonlarının tam ve geri dönüşümü olmayan kayıdır. Beyin ölümü tanısında gereken ön koşullar aşağıda belirtilmiştir.

- a) Komanın nedeninin belirlenmiş olması,
- b) Beyin hasarının yaygın ve geri dönüşümsüz olduğunun belirlenmiş olması,
- c) Santral vücut ısısı ≥ 32 oC olması,
- ç) Hipotansif şok tablosu olmaması,
- d) Komadan geriye dönüşüm sağlanabilecek ilaç etkileri ve intoksikasyonların dışlanmış olması,
- e) Beyin hasarından bağımsız şekilde klinik tabloyu açıklayabilecek metabolik, elektrolit ve asit-baz bozukluklarının olmaması.

(2) Birinci fıkrada yer alan tüm koşulların tespiti halinde beyin ölümü tanısı için aşağıdaki hususlar aranır.

- a) Derin komanın olması (Tam yanıtsızlık hali; Santral ağırlı uyaranlara motor cevap alınmaması),
- b) Beyin sapı reflekslerinin alınmaması;
 - 1) Pupiller parlak ışığa yanıtsız, orta hatta ve dilatedir (4-9 mm),
 - 2) Okülosefalik ve Vestibulo-oküler refleks yokluğu,
 - 3) Kornea refleksi yokluğu,
 - 4) Faringeal ve trakeal reflekslerin yokluğu.
- c) Spontan solunum çabasının bulunmaması ve apne testinin pozitif olması.

(3) Apne testi yapılabilmesi için normotermi, normotansiyon ve normovolemi ön koşulları sağlanır. Bu koşullarda hastaya uygun mekanik ventilasyon yaklaşımı ile PaCO₂'nin 35-45 mmHg ve PaO₂'nin 200 mmHg üzerinde olması sağlanmalıdır. Bu koşullar sağlandıktan sonra hasta mekanik solunum desteğinden ayrılarak intratrakeal oksijen uygulanmalıdır. Test sonunda PaCO₂ ≥ 60 mmHg ve/veya PaCO₂ bazal değerine göre 20 mmHg veya daha fazla yükselmesine rağmen spontan solunumu yoksa apne testi pozitifdir.

(4) Pnomotoraks, pnomomediastinum gibi apne testinin yapılmasının mümkün olmadığı tıbbi durumlarda, hekimler kurulunun belirleyeceği beyin dolaşımının durduğunu değerlendiren bir destekleyici test yapılır ve test sonucu beyin ölümü tanısı ile uyumlu ise beyin ölümü tespiti tamamlanır.

(5) Aşağıdaki bulgular beyin ölümü tanısına engel oluşturmaz.

- a) Derin tendon reflekslerinin alınması,

- b) Yüzeysel reflekslerin alınması,
- c) Babinski işaretinin bulunması,
- ç) Spinal refleks ve otomatizmaların olması,
- d) Terleme, kızarma, ateş ve taşikardi bulunması,
- e) Diabetes insipidus olmaması.

(6) Beyin ölümü tanısı konan vakalarda;

a) Beyin ölümü tanısının konulduğu birinci nörolojik muayenedeki klinik tablonun; yeni doğanda (2 aydan küçük) 48 saat, 2 ay-1 yaş arası 24 saat, 1 yaş ve üzerindeki çocuklarda ve yetişkinlerde 12 saat ve anoksik beyin ölümlerinde 24 saat sonra yapılan ikinci nörolojik muayenede de değişmeden devam ettiği gözlenmelidir.

b) Klinik beyin ölümü tanısı almış vakalarda, yeni doğan (2 aydan küçük) grubunda iki adet destekleyici test, 2 ay ve üzerindeki diğer vakalarda ise hekimler kurulunun uygun göreceği bir laboratuvar yöntemi ile beyin ölümü tanısı teyit edilir.

c) Klinik olarak beyin ölümü tanısı konulan vakalar için beyin dolaşımını değerlendiren bir destekleyici test yapılmış ve yapılan bu test beyin ölümü ile uyumlu ise ikinci nörolojik muayene için beklemeye gerek kalmaz.

3. ULUSAL ORGAN VE DOKU NAKLİ KOORDİNASYON SİSTEMİ YÖNERGESİ (Makamın 28.05.2008 tarih ve 19735 sayılı Onayları ile yürürlüğe girmiştir.)

BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

Amaç

Madde 1- (1) Bu Yönergenin amacı; 01.06.2000 tarihli ve 24066 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliğinin 29 uncu maddesi ile öngörülen “Organ ve Doku Dağıtımına” ilişkin usûl ve esasları belirlemek; organ ve doku nakli hizmetleri ile ilgili merkezlerin ve bu merkezlerde görevli personelin görev ve sorumluluklarına ilişkin usul ve esasları düzenlemektir.

Kapsam

Madde 2- (1) Bu Yönerge, kamu ve özel tüm sağlık kurum ve kuruluşlarını kapsar.

Dayanak

Madde 3- (1) Bu Yönerge, 181 sayılı Sağlık Bakanlığı'nın Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname'nin 43 üncü maddesine ve 01 Haziran 2000 tarih ve 24066 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliğinin 29 uncu maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

Madde 4- (1) Bu Yönergede geçen;

- a) **Bakanlık:** Sağlık Bakanlığını,
- b) **Kanun:** 29/05/1979 tarihli ve 2238 sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması ve Nakli Hakkında Kanunu,
- c) **Yönetmelik:** 01/06/2000 tarih ve 24066 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliğini,
- ç) **UKS:** Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemini,
- d) **UKM:** Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Merkezini,

- e) **BKM:** Organ ve Doku Nakli Bölge Koordinasyon Merkezini,
- f) **Organ ve Doku Nakli Merkezi:** Organ ve doku nakillerinin uygulandığı tıbbi tedavi merkezlerini,
- g) **Organ ve Doku Kaynağı Merkezi:** Beyin ölümü kriterlerini tespit edebilecek donanım ve personele sahip resmi ve özel hastaneleri,
- ğ) **Doku Tipleme Laboratuvarı:** Verici aday ile alıcıların doku tiplerini yapabilecek donanım ve personele sahip Bakanlıkça ruhsatlandırılmış laboratuvarları,
- h) **Ulusal Organ Nakli Bekleme Listesi:** Organ nakli olmak üzere bekleyen ve nakil merkezleri tarafından Ulusal Organ Nakli Bekleme Listesi Programına kaydedilmiş hastaları içeren listeyi,
- ı) **Ulusal Organ Nakli Bekleme Listesi Programı:** Ulusal Organ Nakli Bekleme Listesine kayıtlı hastaların kimlik ve tıbbi bilgilerini içeren, nakil merkezlerince hasta kaydı, UKM tarafından eşleştirme, puanlama ve organ dağıtım amacıyla kullanılan bilgisayar programını,
- i) **Eşleştirme ve Puanlama:** Kadavra vericiden alınan organın gönderileceği nakil merkezinin saptanması ve bu merkezde bekleyen hastalar arasındaki en uygun alıcıların tespit edilmesi amacıyla, (Ek 7)'de yer alan tabloda belirtilen puanlara göre, UKM tarafından Ulusal Organ Nakli Bekleme Listesi Programı vasıtasıyla Ulusal Organ Nakli Bekleme Listesinde yer alan hastalar için yapılan eşleştirme ve puanlama işlemini,
- j) **Asgari Doku Uyumu Şartı:** Verici ve alıcı dokuları arasında en az 1 DR uyumunu, ifade eder.

İKİNCİ BÖLÜM

Kadavra Vericiden Organ ve Doku Dağıtım İlkeleri

Genel ilkeler

- Madde 5-** (1) Organ ve doku dağıtım Kanunu ve Yönetmelik çerçevesinde, bilimsel kurallara, tıbbî-etik anlayışa uygun ve adaletli bir şekilde gerçekleştirilir.
- (2) Organ ve doku dağıtımında acil organ talepleri öncelikle değerlendirilir ve acil talepler için Acil Bekleme Listesi oluşturulur.
- (3) Organ ve dokular 6 nci, 7 nci ve 8 inci maddelerde belirtilen usul ve esaslara göre kullanılır. Yeni açılan veya ruhsatı iptal edilen nakil merkezi olması halinde Bakanlıkça Ulusal Sistemden Organ Ve Doku Alım ve Çıkarım Sırasındaki (Ek 3) listede ekleme ya da çıkarma yapılır.
- (4) Bakanlık tarafından her organ için Ulusal Organ Nakli Bekleme Listesi oluşturulduğunda, nakil merkezleri kendi organ nakli bekleme listelerindeki hasta bilgilerini Ulusal Organ Nakli Bekleme Listesine kaydetmekle yükümlüdür.
- (5) Organ bekleyen hastalarını Ulusal Bekleme Listesine kaydetmeyen merkezlere kadavra organ dağıtım yapılmaz. Ancak, bu merkezler kendilerinde çıkacak kadavra vericileri UKS'ne sunmak zorundadır.
- (6) Organın şehir içi taşınmasında veya havaalanına ulaştırılmasında refakat etmekle görevli personeli BKM veya UKM belirler.
- (7) Kornea dağıtım, Göz Bankası ve Kornea Nakli Merkezleri Yönergesine göre yapılır.

Böbrek dağıtım ilkeleri

Madde 8- (1) Böbrek dağıtım ilkeleri şunlardır:

- a) Böbrek dağıtım UKM tarafından Ulusal Organ Nakli Bekleme Listesinde yapılan eşleştirme ve puanlamaya göre yapılır. (Nakil merkezi tespitine yönelik yapılan puanlamada, merkezler, en yüksek puanlı 3 hastanın toplam puanına göre en yüksekten en düşüğe doğru sıralanırlar).
- b) Her alıcı, kendisiyle aynı kan grubundan olan vericiden böbrek alır.

c) Acil böbrek bildirim için:

1) 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 (Ek 8-C) ile UKM'ne bildirir.

2) Söz konusu talebin kabul edilmesi için UKM tarafından Diyaliz Bilim Kurulundan üç üyenin olurunun alınması gereklidir (görüşler faks ile teyit edilecektir). UKM, gerektiğinde hastanın ve dosyanın Bakanlığın belirleyeceği bir nefrolog ve/veya kalp-damar cerrahisi uzmanı tarafından yerinde görülmesini sağlar.

3) Olumlu görüş alındıktan sonra böbrek, acil bildirim yapılan hastaya (birden fazla acil hasta varsa puan sırasına göre) yönlendirilir.

ç) Acil bildirim için olmadığı hallerde sıfır mismatch alıcılarda uygulanacak kurallar şunlardır:

1) Aynı kan grubundan sıfır mismatch olan alıcı var ise böbrek şartsız olarak o alıcıya gider.

2) 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.

d) Böbrek dağıtımında uygulanacak genel kurallar ve yükümlülükler şunlardır:

1) Nakil merkezleri, kadavradan böbrek nakli olmayı bekleyen hastalarını Ulusal Böbrek Bekleme Listesine kayıt yapmakla yükümlüdür. Ulusal Böbrek Bekleme Listesinde kaydı olmayan hastaya kadavradan böbrek nakli yapılamaz.

2) Nakil merkezleri, böbrek veya böbrek ile birlikte pankreas naklini gerçekleştirecekleri hastalarını seçerken UKM tarafından kendilerine sunulmuş olan eşleştirme ve puanlama sonuçlarını dikkate alırlar.

3) Böbrekle birlikte pankreas nakli bekleyen hastalara böbrekle birlikte pankreas nakli yapmak üzere puanlama sırasına uymak kaydıyla öncelik verilebilir.

4) Nakil merkezleri, nakil yapma kararı verdikleri hastalarının isim ve T.C. kimlik numaralarını nakil işlemi gerçekleştirilmeden hemen önce UKM'ne bildirir.

5) Böbrek naklinin puan sırasına uyulmadan gerçekleştirilmesi halinde, nakil merkezleri, bu durumun gerekçelerini bildiren, kendi merkezlerinde bekleyen ve nakil yapılan hastadan daha yüksek puanlı olduğu halde nakil yapılamayan her hasta için ayrı açıklama yapmak üzere hazırlanacak ayrıntılı bir raporu en geç nakil işleminin gerçekleştirilmesini takip eden iki iş günü içerisinde UKM'ne iletir. Nakil merkezi, (Ek 6-C)'deki Alıcı İzleme Formunu nakil işleminin gerçekleştirilmesinden sonra derhal UKM'ne iletir. UKM, Alıcı İzleme Formundaki bilgiler doğrultusunda nakil olan hastayı bekleme listesinden çıkarır.

6) Nakil merkezleri canlı vericiden nakil olmuş hastasının kaydını Ulusal Böbrek Bekleme Listesinden çıkarır.

7) 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.

8) Bir nakil merkezine teklif edilen böbreğin, o nakil merkezi tarafından herhangi bir nedenle reddedilmesi veya asgari doku uyumu şartının gerçekleşmemesi halinde, puanlamaya göre sıradaki nakil merkezine böbrek teklif edilir.

9) Vericiden alınacak kan, doku, vb. numunenin doku tiplene laboratuvarına taşınması ile böbreklerin uygun alıcıların bulunduğu nakil merkezine ulaştırılması amacıyla il içi veya iller arası yapılması gerekli taşıma işlemleri UKM veya BKM'nin organizasyonunda, vericinin bulunduğu ildeki sağlık müdürlüğü veya böbrek nakli merkezlerince temin edilecek araçlar vasıtasıyla gerçekleştirilir.

10) Böbrek bekleyen hastalar sadece bir nakil merkezinde kayıtlı olduğundan, birden fazla nakil merkezine kayıt yaptırmış olan hastalar ile kaydını başka bir nakil merkezine

aldırmak isteyen hastalar, böbrek nakli olmayı tercih ettikleri nakil merkezini Bakanlığa dilekçe ile bildirirler.

11) Diyalize girme sürelerinin puanlanması için hastaların diyalize ilk başlama tarihlerini belirten belgeyi kayıtlı oldukları nakil merkezine sunması ve nakil Merkezinin bu belgeyi hastanın dosyasında saklaması gereklidir.

12) 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 6 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.

13) UKM tarafından yapılan kontrollerde bekleyen hasta verilerinde yanlışlık olduğu tespit edilen merkezler Bakanlıkça uyarılır. Verilerindeki yanlışlık nedeniyle haksız olarak böbrek aldığı saptanan merkezler, her benzer vaka için iki defa olmak üzere, böbrek dağıtımından faydalanamazlar.

14) Nakil merkezleri vericinin doku tipinin belirlenmesini sağlamak, belirlenen doku tipini UKM'ne bildirmek ve nakil işlemini, acil durumlar hariç olmak kaydıyla, UKM tarafından yapılacak puanlama işlemi tamamlandıktan sonra gerçekleştirmekle yükümlüdür.

15) Nakil merkezleri, bekleyen hastalarının verilerini, T.C. kimlik numarası dahil, Ulusal Organ Nakli Bekleme Listesine eksiksiz, doğru ve zamanında girilmesinden, hasta bilgilerinin doğruluğunun en az 6 ayda bir kontrol edilerek güncellenmesinden sorumludur.

16) Doku tiplene laboratuvarları, BKM veya UKM'nin koordinasyonu ile böbrek nakli merkezleri veya organ ve doku kaynağı merkezlerinden kendilerine ulaştırılan, beyin ölümü saptanmış bağış sağlanan vericilerin doku tiplerini belirlemek üzere gerekli testleri, en hızlı şekilde, resmi tatil günleri de dahil olmak üzere, 24 saat yapmakla yükümlüdür.

17) Acil bildirim veya sıfır mismatch nedeniyle bir bölgeden başka bir bölgeye kadavra böbrek gönderilmesi halinde, böbreği alan nakil merkezi, çıkarım sırası nedeniyle veya vericinin kendi hastanesinde çıkması nedeniyle elde edeceği ilk böbreği kendisine daha önce böbrek gönderen nakil merkezine vermek zorundadır. Bu organ borçlanması ve geri ödeme durumu UKM tarafından takip edilir.

18) Ulusal Organ Nakli Bekleme Listesi Programının oluşabilecek herhangi bir teknik nedenle çalışmaması halinde, teknik sorun giderilene kadar Makamın 30/01/2001 tarih ve 950 sayılı Onayları ile yürürlüğe giren ve bu Yönerge ile yürürlükten kaldırılan Ulusal Organ Ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesinin ilgili hükümlerinde belirtilen böbrek dağıtım ilkelerine göre işlem yapılır.

e) Kadavra vericinin böbrek nakli merkezlerinde çıkması durumunda aşağıdaki kurallar uygulanır:

1) Böbrek nakli merkezi vericinin doku tipinin belirlenmesini sağlar, belirlenen doku tipini UKM'ne bildirir.

2) UKM, kendisine bildirilen vericiye en uygun böbrek alıcılarını bulmak amacıyla eşleştirme ve puanlama işlemini gerçekleştirir.

3) UKM, asgari doku uyumu şartına uygun olmak kaydıyla bir böbreği vericinin çıktığı nakil merkezine verir. Nakil merkezi bu maddenin 1inci fıkrasının (d) bendinin (2) ve (3) numaralı alt bentlerinde belirtilen hususları dikkate alarak nakil işlemini gerçekleştirir.

4) Diğer böbrek, eşleştirme ve puanlama işlemi neticesine göre saptanan nakil merkezine teklif edilir.

f) Kadavra vericinin böbrek nakli merkezi dışındaki bir organ ve doku kaynağı merkezinde çıkması durumunda aşağıdaki kurallar uygulanır:

- 1) Organ ve doku kaynağı merkezlerinde çıkan kadavra vericilerden böbrek çıkarımı, BKM'ne bağlı illerdeki (Ek 2) nakil merkezleri tarafından ve (Ek 3-C)'ye göre sıra ile gerçekleştirilir.
- 2) Böbrek çıkarımını yapacak nakil merkezi ile karaciğeri kullanacak nakil merkezi aynı hastane bünyesinde ise, böbrek çıkarımı karaciğeri kullanacak karaciğer transplant cerrahinin sorumluluğunda gerçekleştirilebilir.
- 3) Kadavradan böbrek çıkarımını gerçekleştiren nakil merkezi ekibi her iki böbreği kendi merkezine götürür ve vericinin doku tipinin belirlenmesine yönelik testlerin yapılmasını sağlar. Nakil merkezi, vericinin doku tipi sonuçlarını UKM'ne bildirir. Ancak, vericinin çıktığı merkeze yakın bir doku tiplene laboratuvarının mevcut olduğu hallerde, UKM, vericinin doku tipinin belirlenmesine yönelik testlerin söz konusu laboratuvarında yapılmasını sağlayabilir.
- 4) UKM, kendisine bildirilen vericiye en uygun böbrek alıcılarını bulmak amacıyla eşleştirme ve puanlama işlemini gerçekleştirir.
- 5) UKM, asgari doku uyumu şartına uygun olmak kaydıyla, bir böbreği çıkarımı gerçekleştiren nakil merkezine verir. Nakil merkezi bu maddenin 1inci fıkrasının (d) bendinin (2) ve (3) numaralı alt bentlerinde belirtilen hususları dikkate alarak nakil işlemini gerçekleştirir.
- 6) Diğer böbrek, eşleştirme ve puanlama işlemi neticesine göre saptanan nakil merkezine teklif edilir.
- 7) Sıradaki nakil merkezinin organ çıkarımını yapamaması durumunda, bölgesel çıkarım sırasında bir sonraki böbrek nakli merkezi, çıkarımı gerçekleştirir. UKM, asgari doku uyumu şartına sahip hastası olmak şartıyla, bir böbreği bu merkeze verir.
- g) Gerekli görülen hallerde yapılacak olan histopatolojik incelemede nefroskleroz saptanan marjinal kadavra vericilerden elde edilecek böbrekler blok olarak nakledilebilir.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Organ ve Doku Nakli Hizmetlerini Yürüten Merkezlerin ve Personelin Görev ve Sorumlulukları

Organ Ve Doku Nakli Merkezlerinin Görev Ve Sorumlulukları

Madde 9- (1) Organ ve doku nakli merkezlerinin görev ve sorumlulukları şunlardır:

- a) Organ ve doku nakli merkezleri nakil amacıyla başvuran hastalar için nakil türlerine göre ilgili Bilimsel Danışma Kurulu tarafından hazırlanan formata uygun olarak hasta bekleme listelerini oluştururlar. Organ ve doku nakli merkezleri hasta bekleme listelerini UKM'ne gönderir.
- b) Hasta bekleme listelerinde kayıtlı olan hastalara ilişkin acil organ taleplerini BKM'ne ve UKM'ne bildirirler.
- c) Hasta bekleme listelerini güncelleştirerek, yeni başvuruları ve listeden çıkan hastaları en geç bir iş günü içinde UKM'ne bildirirler.
- ç) Kanun'a uygun olarak beyin ölümü teşhisi konulan ve bağıışı sağlanan vericiye ait bilgiler organ nakli koordinatörü vasıtasıyla (Ek 4)'deki Verici Bilgi Formu doldurularak BKM'ne ve UKM'ne bildirilir.
- d) Organ alımı gerçekleştirildiğinde (EK 5)'deki Organ Bilgi Formu organı çıkaran organ ve doku nakli merkezi tarafından doldurularak organ ile birlikte organın nakledileceği merkeze gönderilir. Aynı form BKM'ne ve UKM'ne hemen bildirilir.
- e) Organ ve doku nakli yapan merkez, nakil sonrası 1inci gün, 1inci , 3 üncü, 6 ncı, 12 nci aylarda, daha sonra her 12 ayda bir olmak üzere ve ölüm günlerinde (Ek 6)'daki Alıcı İzleme Formunu doldurarak BKM ve UKM'ne bildirilir.

f) Canlıdan organ ve doku nakli, alıcının dördüncü dereceye kadar (dördüncü derece dahil) kan ve kayın hısımlarından yapılabilir. Bu kapsam dışında kalan organ ve doku verici adaylarının durumları, ilgili organ ve doku nakli merkezindeki Yerel Etik Kurullar tarafından değerlendirilir, uygun bulunması halinde nakil gerçekleştirilir.

(2) Kemik iliği, kök hücre ve kordon kanı nakillerinde hısımlık bağı şartı aranmaz.

(3) Ülke genelinde canlıdan yapılan organ ve doku nakillerinde, alıcı ve vericinin Başhekimlikçe onaylı nüfus cüzdanı fotokopisi, akrabalık durumunu gösteren nüfus kayıtları, Verici Bilgi Formu ve Alıcı İzleme Formu (İlk 24 saatlik form) ile Yerel Etik Kurul çalışmalarının aylık olarak Bakanlık Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğüne (UKM) gönderilmesi zorunludur.

Organ ve Doku Kaynağı Merkezlerinin Görev ve Sorumlulukları

Madde 10- (1) Organ ve doku kaynağı merkezlerinin görev ve sorumlulukları şunlardır:

a) Yönetmeliğin 22 nci maddesi uyarınca organ ve doku kaynağı merkezi niteliği taşıyan hastaneler, Kanun'da belirtilen Beyin Ölümü Kurulunu oluşturarak BKM'ne bildirirler.

b) Organ ve doku kaynağı merkezlerinde görev alacak organ ve doku nakli koordinatörü ve yardımcılarının isimlerini, meslek ünvanlarını ve telefon numaralarını BKM'ne bildirirler.

c) Bütün resmî ve özel hastaneler, beyin ölümü vakalarını bağlı olduğu BKM'ne ve UKM'ne bildirmek zorundadır. Hastane servislerindeki potansiyel beyin ölümü vakalarını servis sorumlu tabibi çalıştığı kurumun organ ve doku nakli koordinatörüne bildirir. Organ ve doku nakli koordinatörü veya yardımcıları beyin ölümünün teşhis edilmesi için beyin ölümü kurulunu göreve davet eder. Kanun'un 11 inci ve 13 üncü maddeleri uyarınca beyin ölümü kararı alındıktan sonra organ ve doku nakli koordinatörü veya yardımcıları tarafından Kanun'a uygun olarak hasta yakınlarından, organ ve doku bağışısı talep edilir. Organ ve doku nakli koordinatörü vakayı ve bağış durumu (Ek 1)'de düzenlenen Beyin Ölümü Bildirim Formunu ve Aile İzin Formunu (Ek 9) doldurarak bağlı bulunduğu BKM'ne ve UKM'ne bildirmek zorundadır. Kurumda organ ve doku nakli koordinatörü bulunmuyor ise, beyin ölümü vakası Baştabip tarafından ilgili BKM'ne ve UKM'ne bildirilir.

(2) Beyin Ölümü Bildirim Formlarının Başhekimlikçe aylık olarak Bakanlık Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğüne gönderilmesi zorunludur.

Organ ve Doku Nakli Merkezleri Koordinatörlüğü

Madde 11-(1)Beyin ölümü tespiti yapabilecek yoğun bakım servisine sahip her hastanede bir organ ve doku nakli koordinatörü ile bir koordinatör yardımcısı bulunması zorunludur.

(2) Sertifikalı organ ve doku nakli koordinatörü ve koordinatör yardımcıları aktif olarak donör çıkarımını sağladıkları sürece buldukları hastanede başka bir görevde çalıştırılmaz. Hastane yönetimi, organ ve doku nakli koordinasyonu için uygun bir mekan, şehirlerarası görüşmeye açık bir telefon ve internet bağlantılı bilgisayar sistemi sağlamakla yükümlüdür.

(3) Organ ve Doku Nakli Koordinatörü;

a) Ulusal Koordinasyon Sistemi içinde yer alan birimler arasındaki koordinasyonu sağlamak,

b) Potansiyel vericiler için 24 saat icapçı olarak hazır bulunmak ve verici adaylarını tespit etmek,

c) Kendi merkezinde tespit edilen verici adayının yoğun bakım ünitesinde destek tedavisinin sürdürülmesini sağlamak,

ç) Beyin ölümü şüphesi halinde, Beyin Ölümü Kurulunu oluşturan hekimlerin vaka başına intikallerini ve beyin ölümü tanısının kesin olarak konmasını, beyin ölümü tutanağının beyin ölümü kriterlerine göre ve kurallara uygun biçimde düzenlenmesini sağlamak,

d) Verici adayının ailesiyle görüşerek, Kanun'a göre gerekiyorsa, verici ailesinden izin almak, organ ve doku bağış belgesinin onaylanmasını sağlamak,

- e) Organ ve dokunun çıkarılmasını ilgili cerrahlarla işbirliği yaparak organize etmek,
 - f) Alınan organ ve dokunun ilgili alıcı merkeze naklini sağlamak, oradaki ilgili personele ulaşarak organ ve doku ile alıcının kolayca buluşturulmasını sağlamak,
 - g) Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Merkezinden kendi merkezine teklif edilen organ ve dokuları değerlendirmek amacıyla ilgili transplantasyon hekimleriyle iletişim kurarak doku veya organı kabul veya reddetmek,
 - ğ) Organ nakli merkezinde bekleme listelerini oluşturmak, güncellemek ve Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Merkezine bildirmek,
 - h) Organ ve doku kaynağı merkezlerinde beyin ölümü oluşan her hastayı Bölge ve Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Merkezlerine bildirmek,
 - ı) Potansiyel verici tespitini arttırıcı faaliyetlerde bulunmak,
 - i) Organ bağış kampanyaları düzenlemek,
 - j) Hastane personeline ve halka eğitim vermek,
 - k) Organ ve doku nakli koordinatör yardımcısına organ ve doku nakli ile ilgili yaptığı planlarda görev vermek ve kontrol etmek,
 - l) Bakanlık tarafından organ ve doku nakli konusunda düzenlenecek her türlü eğitim ve kampanyalara bölgesinde iştirak etmek ve destek vermek, ile görevli ve sorumludur.
- (4) Organ ve doku nakli koordinatör yardımcısı, organ ve doku nakli koordinatörünün verdiği görevleri yapar ve organ ve doku nakli koordinatörünün yukarıda belirtilen görevleri yerine getirmesinde yardımcı olur.

Bölge Koordinasyon Merkezlerinin Görev ve Sorumlulukları

Madde 12- (1) BKM'ler buldukları ilin Sağlık Müdürlüğüne ve UKM'ne bağlı olarak Bakanlığın belirleyeceği görevleri yaparlar. BKM'den İl Sağlık Müdürünün görevlendireceği bir İl Sağlık Müdür Yardımcısı sorumludur. İl Sağlık Müdürlüğü, BKM'ne uygun bir çalışma mekanı, şehirlerarası görüşmeye açık bir telefon, internet bağlantılı bilgisayar sistemi ve il içi ve il dışı görevlerde kullanılmak üzere araç sağlamak dahil olmak üzere, organ ve doku nakli ile ilgili hizmetin yürütülmesini kolaylaştıracak her türlü desteği vermekle yükümlüdür.

(2) BKM'nin görev ve sorumlulukları şunlardır:

- a) Bölgesine bağlı bütün illerin organ ve doku nakli hizmetleriyle ilgili koordinasyonunu sağlar. Her bir BKM'ne bağlanan illerin listesi (Ek 2)' de gösterilmiştir.
- b) Beyin ölümü ve organ bağışı vakaları bildirildiğinde, UKM tarafından gerekli görülen hallerde vericiye ait doku tiplemesinin yaptırılmasını sağlar ve sonucu UKM'ne bildirir.
- c) Organ ve doku naklinin gerçekleşmesiyle ilgili verici aday ve alıcı ile ilgili yapılması gereken tıbbi, idari ve hukuki işlemlerin yürütülmesini sağlar.
- ç) Organ ve doku alımı ekiplerinin, çıkarılan organların ve nakil yapılacak hastaların nakil merkezlerine ulaşmalarını organize eder.

Bölge Koordinasyon Merkezleri Koordinatörlüğü

Madde 13-(1)Bölge koordinasyon merkezlerinde en çok beş koordinatör hekim veya koordinatör yardımcısı personel görev alır. Aralarından bir hekim BKM'nin sorumluluğunu yürütür. BKM'de görev yapan personel nöbet sistemi ile çalışır ve yılın her günü bir koordinatör olmak suretiyle kesintisiz nöbet tutarlar. Görevleri esnasında nöbet yerinden herhangi bir sebeple ayrılamaz, iletişimi kesintiye uğratmayacak şekilde nöbet tutarlar. Nöbet tutan personel o günkü nöbette iş akışı yönünden karar vermekle sorumludur. Sorumlu hekimin gündüz mesai yapması halinde diğer personelin nöbetleri mesai bitiminde başlamak ve hafta sonu 24 saat olmak üzere tutulabilir. Ancak, BKM personel sayısının yeterli olmadığı durumlarda gündüz mesaisi haricinde tutulacak nöbet, icap nöbeti şeklinde olabilir.

(2)Nöbet sonunda nöbet defterine, yapılan işler açık bir şekilde ifade edilir ve imzalanır. Nöbet sırasında usule uygun koordinasyonun sağlanamadığı durumlarda nöbetçi personel bir tutanak tutar ve BKM sorumlu hekimine teslim eder.

(3)Bölge koordinasyon merkezleri personeli;

- a) Kendisine gelen verici bildirimlerini toplamak, takip etmek, sorunların çözümünde rol almak,
- b) Kendilerine bağlı illerde, hizmetin yürütülmesinde gereken koordinasyonu sağlayarak, ilgili koordinatörler ile sürekli iletişim halinde bulunmak,
- c) Organ ve doku naklinin gerçekleştirilmesi ile ilgili verici aday ve alıcı ile ilgili yapılması gereken tıbbi, idari ve hukuki işlemlerin tamamlanmasını sağlamak, UKM'nden aldığı bilgiler doğrultusunda, ilgili hastaya organ takıldığını denetlemek ve UKM'ne rapor ile bildirmek,
- ç) Nakilleri yapacak organ nakli merkezi hekimlerini göreve çağırmak,
- d) Bölgesine organ gelmesi veya gönderilmesi durumunda organ alım ekiplerinin, çıkarılan organların ve nakil yapılacak hastaların merkezlere ulaşımını sağlamak,
- e) Organ bağış kampanyaları düzenlemek,
- f) Sağlık personeline ve halka eğitim vermek,
- g) Bakanlık tarafından organ ve doku nakli konusunda düzenlenecek her tür eğitim ve kampanyalara bölgesinde iştirak etmek ve destek vermek,
- ğ) Organ ve doku kaynağı merkezleri, doku tiplene laboratuvarları ve organ ve doku nakli merkezleri arasında koordinasyonu sağlamak,
- h) Bakanlık tarafından verilen diğer görevleri yapmak, ile görevli ve sorumludur.

Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Merkezinin Görev ve Sorumlulukları

Madde 14- (1) UKM'nin görevleri şunlardır:

- a) Bölge Koordinasyon Merkezlerinin koordinasyonunu sağlar.
- b) Ulusal bekleme listesini oluşturur.
- c) Acil bekleme listelerini oluşturur ve takip eder.
- ç) Organ ve doku alım ekiplerinin iller arasında ulaşımını temin eder.

Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Merkezi Koordinatörlüğü

Madde 15- (1) Organ ve Doku Nakli Bilgi İşlem Merkezini de bünyesinde bulunduran Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Merkezinde ve Bölge Koordinasyon Merkezlerinde, sertifikalı Organ ve Doku Nakli Koordinatörü ve Koordinatör Yardımcısı bulundurulması zorunludur.

(2) Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Merkezinde, tercihen aile hekimliği uzmanı ya da yokluğunda pratisyen hekim olmak üzere bir kişi sorumlu hekim olarak görev yapar. Bunun haricinde en fazla altı koordinatör ve en fazla altı koordinatör yardımcısı görev yapar.

(3) Sorumlu hekim, UKM'nin tüm çalışmalarından sorumlu olup, tatil günleri dahil herhangi bir saatte merkeze gelip çalışanları denetlemek, nöbet defterlerini günlük olarak kontrol edip imzalamak, personelin nöbet listelerini hazırlatıp ilgili şube müdürüne onaylatmak ve haftalık mesaisini mevzuata uygun olarak tamamlayacak şekilde, bölümlere ayırıp yerine getirmekle görevlidir.

(4) Koordinatör ve yardımcısı nöbet sistemi ile çalışır ve yılın her günü bir koordinatör ve bir yardımcısı olmak suretiyle kesintisiz nöbet tutarlar. Nöbet tutan hekim o günkü nöbette iş akışı yönünden karar vermekle sorumludur.

(5) Nöbet sonunda hekim nöbet defterine yaptıkları işleri açık bir şekilde ifade eder ve yardımcısı ile birlikte imzalar. Nöbet sırasında usule uygun koordinasyonun sağlanamadığı

durumlarda nöbetteki hekim bir tutanak tutar ve UKM sorumlu hekimine teslim eder. Görevleri esnasında nöbet yerinden herhangi bir sebeple birlikte ayrılamazlar.

(6) UKM koordinatörleri ve yardımcıları;

- a) 24 saatlik çalışma formunda kendisine gelen verici bildirimlerini toplamak, takip etmek, sorunların çözümünde rol almak,
- b) Organ ve doku kaynağı merkezleri, organ ve doku nakli merkezleri, transplantasyon ekipleri ve organ nakli koordinatörleri arasında koordinasyonu sağlamak,
- c) Bu Yönerge'ye uygun şekilde organ ve dokuların dağıtımını sağlamak,
- ç) Kadavra vericiden organ ve doku nakillerine ait verileri toplamak,
- d) Organ nakli merkezleri ve bölge koordinasyon merkezleri ile iletişimi sağlamak,
- e) Bölgesel olarak koordinatör toplantıları organize etmek,
- f) Ulusal ve uluslararası organ ve doku dağıtım organizasyonları ile iletişim sağlamak,
- g) Organ bağış kampanyaları düzenlemek,
- ğ) Sağlık personeline ve halka eğitim vermek,
- h) Bakanlık tarafından organ ve doku nakli konusunda düzenlenecek her tür eğitim ve kampanyalara iştirak etmek ve destek vermek,
- ı) Bakanlık tarafından verilen diğer görevleri yapmak, ile görevli ve sorumludur.

(7) Koordinatör yardımcısı, koordinatörün verdiği görevleri yapar ve koordinatörün yukarıda belirtilen görevleri yerine getirmesinde yardımcı olur, tek başına verici sunumu yapamaz.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Son Hükümler; Yasaklar

Madde 16- (1) Yönetmelik ve bu Yönergede belirtilen kurallara aykırı olarak organ ve doku dağıtımı yasaktır. Bu yasağa uymadığı saptanan merkezlerin faaliyetleri Bakanlıkça durdurulur ve haklarında Kanunun ilgili hükümleri uygulanır.

(2) Bu Yönerge hükümleri dışında veya hilafına olarak organ ve doku nakli hizmetleri ile ilgili hiçbir şekilde koordinatörlük faaliyetinde bulunulamaz.

(3) Koordinatörler ve yardımcıları, organ ve doku naklini yapan transplantasyon ekibinden olamaz.

(4) UKM ve BKM'lerde bu Yönerge hükümlerinin aksine herhangi bir personel görevlendirilemez.

(5) Bu madde hükümlerine aykırı davranışlar hakkında genel hükümlere göre idari ve hukuki yaptırımlar uygulanır.

Yürürlükten kaldırılan hükümler

Madde 17- 30/01/2001 tarihli ve 950 sayılı Bakan Onayı ile yürürlüğe giren Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi yürürlükten kaldırılmıştır.

Yürürlük

Madde 18- (1) Bu Yönerge Bakan onayı ile yürürlüğe girer.

Yürütme

Madde 19- (1) Bu Yönerge hükümlerini Sağlık Bakanı yürütür.

4. ORGAN NAKLİ MERKEZLERİ YÖNERGESİ

BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

(13/02/2012 tarihli ve 6157 sayılı Bakan Onayı ile yürürlüğe giren Yönerge' de 19/7/2012 tarihli ve 15399 sayılı Bakan Onayı ve 11/10/2013 tarihli ve 34492 sayılı Bakan Onayı ile değişikliğe gidilmiştir.)

Amaç

MADDE 1- (1) Bu Yönergenin amacı; kalp, karaciğer, akciğer, kalp-akciğer, böbrek ve pankreas nakli yapan merkezlerin taşınması gereken şartlar ile çalışmalarına dair usul ve esasları belirlemektir.

Kapsam

MADDE 2- (1) Bu Yönerge; üniversite, kamu ve özel sağlık kurum ve kuruluşlarının organ nakli ile ilgili tüm faaliyetlerini kapsar.

Dayanak

MADDE 3- (1) Bu Yönerge; 29/5/1979 tarihli ve 2238 sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanun ile 01/02/2012 tarihli ve 28191 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliğinin 23 üncü maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4 - (1) Bu Yönergede geçen;

- a) Bakanlık: Sağlık Bakanlığını,
- b) Kanun: 2238 sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanunu,
- c) Komisyon: Yönetmeliğe uygun olarak her nakil türü için Bakanlık tarafından oluşturulan bilimsel danışma komisyonlarını,
- ç) Müdürlük: il sağlık müdürlüğünü,
- d) Merkez: Organ nakillerinin uygulandığı tıbbi tedavi merkezlerini,
- e) Nakil türü: Nakil merkezlerinin Bakanlıktan alacakları faaliyet izni ile uygulayabildikleri, nakil yapılacak organlara göre bu Yönergede sayılan; kalp, karaciğer, akciğer, kalp-akciğer, böbrek ve pankreas nakli uygulamalarını,
- f) Organ nakli: Bazı hastalıkların son safhasında tedavi amacıyla uygulanan organ nakli ameliyesini,
- g) Türkiye Organ ve Doku Bilgi Sistemi (TODS): Bakanlıkça oluşturulan, ülke genelinde tüm organ ve doku bağışları ile nakil bekleyen hasta bilgilerini, verici kayıtlarını ve gerçekleşen nakillere ait alıcı ve verici izlem bilgilerini içeren veri tabanı sistemini,
- ğ) Ulusal Koordinasyon Sistemi: Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemini,
- h) Ulusal Koordinasyon Kurulu: Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Kurulunu,
- ı) Yönetmelik: 01.02.2012 tarihli ve 28191 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliğini, ifade eder.

İKİNCİ BÖLÜM

Organ Nakli Merkezi Konseyi, Merkezlerin Planlanması ve Kuruluşu

Organ Nakli Merkezi Konseyi

MADDE 5 -(1) Her merkezin bulunduğu hastanede, nakil türüne göre belirtilen branşlardan teşekkül etmek üzere bir nakil konseyi kurulur.

(2) Konsey; organ nakli yapılacak hastaların operasyonundan önce operasyona uygun olup olmadığını, alıcının ve vericinin onamının usulüne uygun olarak alınıp alınmadığını ve yapılacak operasyonun tıbbi, sosyal ve etik açıdan uygun olup olmadığını değerlendirir.

(3) Konsey tarafından alınan tüm kararlar, baştabiplik tarafından tasdik edilmiş bir deftere kaydedilerek katılanlarca imzalanır. Konsey kararına katılmayan üye gerekçesi ile beraber kararını deftere yazarak imzalar. Konsey kararları en az dörtte üç çoğunlukla alınır. Yalnızca Konseyin uygun bulduğu vakalara nakil yapılır.

Merkezlerin kuruluşu ve planlanması

MADDE 6 - (1) Merkez; kamu kurum ve kuruluşları ile gerçek veya tüzel kişiler tarafından, bunlara ait genel ve özel hastaneler bünyesinde, bir veya birden fazla organ nakli türü için bir ünite biçiminde kurulur.

(2) Bakanlık; illerin demografik yapısını, organ bekleme listelerinde kayıtlı hasta sayıları, hastaların bölgesel dağılımı ve diğer epidemiyolojik özellikler, merkezlerin kapasite kullanım durumu, bölgelere göre nüfus ve merkez sayıları, nakil yapabilecek hekim sayıları ve bunların ülke genelinde dağılımı gibi kriterler dikkate alınarak ülke genelinde planlama yapılabilir. Bu planlamada kaynakların etkin kullanımı ve atıl kapasiteye yol açılmaması ile ülke düzeyinde hizmetin dengeli, erişilebilir, kaliteli ve verimli bir şekilde sunumu hedeflenir.

(3) Her yıl Kasım ve Aralık ayında bir sonraki yılın planlaması yapılır. İhtiyaç olan yeni hizmet bölgeleri, faaliyet izni için başvuru yapılabilecek organ nakli türleri ve sayıları belirlenerek Bakanlık internet sitesinde ilan edilir.

(4) Planlamanın ilanından sonra, o yıl içerisinde yeni bir nakil türü veya hizmet bölgesi açılması ihtiyacı ortaya çıkarsa, bu husus planlamaya eklenir ve Bakanlık internet sitesinden yayınlanır.

(5) **(11/ 10/ 2013 tarihli ve 34492 sayılı Bakan Onayı ile değişik)** Hizmetin sürekliliği ve sürdürülebilirliği ile uzman hekim eğitimi bakımından, o ildeki eğitim verme yetkisi olan eğitim ve araştırma hastaneleri, üniversite hastaneleri ve askeri hastaneler planlamadan muaftır. Planlamadan muaf tutulan bu hastanelere, her nakil türü için en fazla bir faaliyet izni verilir. Hali hazırda bünyesinde nakil merkezi bulunanlar, o nakil türü için bu muafiyetten yararlanamaz.

(6) **(11/ 10/ 2013 tarihli ve 34492 sayılı Bakan Onayı ile eklenmiştir.)** Bu maddenin yürürlüğe girdiği tarihten sonra bu maddedeki muafiyet kapsamında ruhsatlandırılmış nakil merkezleri, transplantasyon konusunda eğitim merkezi olarak kabul edilir ve Bakanlıkça düzenlenecek Organ Nakli Merkezi Ruhsatnamesinde ilgili merkezin aynı zamanda eğitim merkezi olduğu belirtilir.

(7) **11/10 / 2013 tarihli ve 34492 sayılı Bakan Onayı ile eklenmiştir.)** Planlamadan muaf olarak nakil merkezi ruhsatı verilecek olan hastaneler, ruhsat başvurusu aşamasında açılacak nakil merkezi ile ilgili bu Yönerge’ deki bütün şartları sağlar ve transplantasyon eğitimi konusunda aşağıdaki yükümlülüklerle riayet eder ;

a) Söz konusu merkezlerde eğitim alacak hekimler, en az 6 (altı) ay fiilen bu merkezde nakil operasyonlarına katılır ve bunlara hasta takibinde bizzat görev verilir. En geç 1 yıl içerisinde bu Yönerge’nin Ek-1’ indeki nakil merkezi sorumlu uzmanı olabilmek için gerekli olan puanı alacak şekilde eğitim ve tecrübesini tamamlaması sağlanır. Puantaj ile ilgili kriterin sağlanmadığı durumlarda, Bakanlığın da uygun görmesi halinde eğitim süresi bir defaya mahsus 6 (altı) ay süreyle uzatılabilir.

b) Böbrek nakil merkezinde eğitim alan hekimin; 6 ay içerisinde en az 30 (otuz) nakil operasyonunda görev alması, 20 (yirmi) nakil operasyonunda birinci asistan olması, 10 (on) nakil operasyonunu bizzat kendisinin gerçekleştirmesi ve en az 30 (otuz) donör operasyonu ameliyatını bizzat yapması sağlanır.

c) Karaciğer nakil merkezinde eğitim alan hekimin; bir yıl içerisinde en az 10 (on) nakil operasyonunda görev alması, 5 (beş) nakil operasyonunda birinci asistan olması, 5 (beş) nakil operasyonunu bizzat kendisinin gerçekleştirmesi ve en az 10 (on) donör operasyonu ameliyatını bizzat yapması sağlanır.

ç) Kalp nakil merkezinde eğitim alan hekimin; bir yıl içerisinde en az 10 (on) nakil operasyonunda görev alması, 5 (beş) nakil operasyonunda birinci asistan olması, 5 (beş) nakil operasyonunu bizzat kendisinin gerçekleştirmesi ve en az 10 (on) donör operasyonu ameliyatını bizzat yapması sağlanır.

d) Akciğer nakil merkezinde eğitim alan hekimin; bir yıl içerisinde en az 10 (on) nakil operasyonunda görev alması, 6 (altı) nakil operasyonunda birinci asistan olması, 4 (dört) nakil operasyonunu bizzat kendisinin gerçekleştirmesi ve en az 10 (on) donör operasyonu ameliyatını bizzat yapması sağlanır.

e) Nakil merkezi, bu fıkrafta her bir nakil türü bakımından belirlenmiş koşullara uygun olarak yılda en az 1 (bir) hekime eğitim vermek zorundadır. Nakil merkezi ruhsatnamesinin verildiği yıl hariç olmak üzere 2 (iki) yılda en az 2 (iki) hekime eğitim vermeyen merkezin o nakil türü bakımından faaliyet izni iptal edilir. Yönerge'nin 9 uncu maddesi'nin ikinci fıkrasındaki hüküm bu hekimler için de geçerlidir.

f) Bu merkezler yalnızca Bakanlığın yapacağı eğitim planlaması doğrultusunda belirlenen uzman hekimlere, eğitim verir. Bakanlık izni olmadan bu merkezlerde eğitim amaçlı personel görevlendirilemez.

g) Eğitim merkezi olan hastane bünyesinde organ nakli ile ilgili eğitim alan kişiden veya kurumundan herhangi bir ücret talep edilemez.

Ön izin

MADDE 7 - (1) Bu Yönergenin 6 ncı maddesine uygun olmak kaydıyla planlama kapsamında yeni merkez açmak isteyen veya açılmış merkeze yeni bir nakil türü için faaliyet izni almak isteyenler, Bakanlıkça ilan edilen yerler için müdürlük aracılığı ile Bakanlığa müracaat eder. Bakanlıktan bu madde kapsamında ön izin alınır.

(2) Başvuruda aşağıdaki belgelerin aslı veya müdürlük tasdikli sureti istenir:

- Ön iznin alındığı tarihten itibaren, üç ay içinde merkez ruhsatnamesi olarak en az bir nakil türü için faaliyet izni alarak faaliyete başlanacağına dair taahhütname,
- Yapılacak ilanda belirtilen diğer belgeler.

(3) (19.07.2012 tarihli ve 15399 sayılı Bakan Onayı ile değişik)

Planlama kapsamında izin verilecek iller için yapılacak nakil merkezi başvurularında öncelik sırası şu şekilde belirlenir:

- İlgili mevzuatına göre eğitim yetkisi almış olan vakıf üniversitesi tıp fakültesi hastanesi.
- Özel hastane.

Her bir bentdeki hastanelerden birden fazla müracaat olması halinde bent içerisinde öncelik sırası aşağıdaki şekilde belirlenir. Bu şartlarda da eşitlik olması halinde noter huzurunda kura çekilerek asil ve yedek hak sahipleri belirlenir.”

- Bünyesinde nakil merkezi olmayan.
- Ventilatörlü yoğun bakım yatak sayıları fazla olan.
- Beyin ölümü bildirim sayısı fazla olan.

(4) Hak sahibinin verilen sürelerde ön izin alınan nakil türü için faaliyete geçmeyeceği veya geçemeyeceğinin tespit edilmesi halinde, sıradaki hak sahibine ön izin verilir.

(5) Özel hastaneler bünyesinde açılacak merkezler veya verilecek faaliyet izni bakımından hastanenin, öncelikle kendi ruhsatlandırma mevzuatına uygunluğu aranır.

Nakil Türleri

MADDE 8 – (1) Merkez, Bakanlıktan her birisi için ayrı ayrı faaliyet izni almak koşulu ile aşağıdaki nakil türlerinde faaliyette bulunabilir:

- a) Kalp nakli.
- b) Karaciğer nakli.
- c) Akciğer nakli.
- ç) Kalp–akciğer nakli: Hastaya tek başına kalp nakli veya kalp ve akciğer birlikte nakledilebilir, ancak tek başına akciğer nakledilemez.
- d) Böbrek nakli.
- e) Pankreas nakli.

Faaliyet İznine Esas Personel

MADDE 9- (1)(19.07.2012 tarihli ve 15399 sayılı Bakan Onayı ile değişik) Mesul müdür: Merkezin idarî ve teknik hizmetleri tam zamanlı çalışacak bir mesul müdür sorumluluğunda yürütülür. Özel hastanelerde hastane mesul müdürü veya görevlendireceği bir hekim, kamu hastaneleri ve üniversitelerde ise başhekim, başhekim yardımcısı ya da başhekimin görevlendireceği bir hekim merkezin mesul müdürü olarak görevlendirilebileceği gibi merkezde görev alan sorumlu uzmanlardan biri de aynı zamanda mesul müdür olarak görevlendirilebilir.

(2)(19.07.2012 tarihli ve 15399 sayılı Bakan Onayı ile değişik) Sorumlu uzman: Merkezin yapacağı her bir nakil türü için bu Yönergenin eki Ek-1' de yer alan değerlendirme kriterlerine göre yeterli puana sahip, faaliyetin tıbbi açıdan sorumluluğunu taşıyan bir uzman hekimdir. Ancak, yetersiz nakil sayısı veya yüksek ölüm oranları nedeni ile faaliyet izni iptal edilen merkezin sorumlu uzmanı aynı nakil merkezi veya herhangi bir nakil merkezinde bir yıl süreyle ilgili nakil türü için tekrar sorumlu uzman olarak müracaat edemez. Bu süre sonunda müracaat yapılması halinde Bakanlık ilgili komisyonu tarafından değerlendirme yapılır. Komisyon görüşü alınarak Bakanlıkça işlem yapılır.

(3) Sorumlu uzman yardımcısı: Merkezin yapacağı her bir nakil türü için bu Yönergedeki nitelikleri haiz bir uzman tabip, sorumlu uzmana yardımcı olarak görevlendirilir.

(4) Sorumlu uzman ve sorumlu uzman yardımcısı olacak kişiler, nakil türü bakımından Yönergedeki niteliklere sahip olmak kaydı ile birden fazla nakil türü için bu görevi alabilirler.

(5) Diğer personel: Her nakil türü için belirlenen niteliklere sahip yeterli sayıda personel bulundurulur.

Personelin Görev, Yetki ve Sorumlulukları

MADDE 10 – (1) Mesul müdür; merkezin, idarî ve teknik hizmetlerini mevzuata uygun olarak idare etmek ve denetlemekten sorumludur. Bu kapsamda;

- a) Ruhsatlandırma ile ilgili her türlü işlemleri yürütür.
- b) Merkezinin ruhsatlandırılmasından sonra her türlü personel, bina, tesis, cihaz ve diğer fizik şartlardaki herhangi bir değişikliği ilgili müdürlüğe bildirir.
- c) İlgili mevzuat uyarınca bildirim zorunlu olan hastalıkları yetkili mercilere bildirir.
- d) Bakanlıkça gerek duyulduğunda, beyan edilen bilgilerin detaylı belgelerini karşılar.

(2) Sorumlu uzman: Bu görevi üstlenecek kişi merkezde tam zamanlı olarak çalışır ve merkezin özel hastane bünyesinde olması halinde o hastanenin hekim kadrosunda olması aranır.

Sorumlu uzman;

- a) Nakil işleminin alıcısının yaşam boyu bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlara bağlı yan etkilere ve nakil işlemlerine bağlı diğer tüm komplikasyonlara maruz kalacağı konularında hastanın bilgilendirilmesinden ve hastadan bilgilendirilmiş onamın alınmasından,
- b) Hastanın nakil işlemine hazırlanması, naklin gerçekleştirilmesi ve nakil sonrasında hastanın tedavilerinin düzenlenmesi, izlenmesi ve nakil işlemine faydalı olacak diğer tedbirlerin alınmasından,
- c) Faaliyet alanı ile ilgili Bakanlıkça belirlenen verilerin iletilmesinden, sorumludur.

(3)(19.07.2012 tarihli ve 15399 sayılı Bakan Onayı ile değişik)

Sorumlu uzman yardımcısı: Sorumlu uzman tarafından yürütülen işlemlerde ona yardımcı olur ve sorumlu uzman tarafından verilen görevleri yerine getirir. Bu görevi üstlenecek hekim merkezde tam zamanlı olarak çalışır ve merkezin özel hastane bünyesinde olması halinde o hastanenin hekim kadrosunda olması şartı aranır. Sorumlu uzmanın merkezden geçici olarak ayrıldığı durumlarda onun görevlerini vekâleten yürütür. Ayrıca Yönergede belirtilen Ek-1’de yer alan nakil türüne göre asgari puan şartını taşıdığını belgelendirerek Bakanlığa bildirim yapmış olması kaydıyla vekâlet ettiği dönemde sorumlu uzman yetkisi ile organ nakli de yapabilir. Sorumlu uzman yardımcısının görevden ayrılmasında ise yerine aynı niteliklere haiz hekim görevlendirilerek müdürlüğe bildirilir.

Ruhsat Başvurusu ve Ruhsata Esas Belgeler

MADDE 11- (1) Devlete ait üniversite hastaneleri ve eğitim ve araştırma hastaneleri ile bir veya birden fazla nakil türü için ön izin alan diğer hak sahipleri açılacak merkeze ruhsat almak üzere aşağıdaki belgelerle müdürlüğe başvurur:

- a) Ön izin alarak başvurabilecekler bakımından ön izin belgesi,
- b) Özel hastane bünyesinde açılacak merkezlerde mesul müdüre ait belgeler;
 - 1) Merkezde mesul müdür olarak çalışacaklarına dair hastane sahipliği ile yapılmış sözleşme,
 - 2) T.C. kimlik numarası beyanı,
 - 3) Diploması ve var ise uzmanlık belgesinin müdürlük tasdikli birer örneği,
 - 4) Başvuru sırasında son altı ay içinde ve tanınmasına engel olmayacak şekilde çekilmiş iki adet vesikalık fotoğrafı,
 - 5) Tabip odası kayıt belgesi,
- c) Kamu hastanesinde açılacak merkez için, mesul müdüre ait belgeler; T.C. kimlik numarası beyanı, diploması ve var ise uzmanlık belgesinin ilgili müdürlük tasdikli birer örneği, iki adet vesikalık fotoğrafı,
- ç) Merkezin planı: Nakil hizmetleri için ayrılan bölümlere ait 1/100 ölçekli, her kat için ayrı olmak üzere mimar tarafından düzenlenmiş, yerleşim ve kullanım alanlarını gösterir, ozalite çekilmiş plan,
- d) Merkezde bulunan araç ve gereçleri gösterir başhekim tarafından onaylanan liste,
- e) Özel hastane bünyesinde kurulacak merkez için, hastane sahibi gerçek kişi ise T.C kimlik numarası beyanı, vakıf ise vakıf senedinin ve ticaret sicil gazetesini kaydının, şirket ise sermaye durumunun ve şirket ortaklarını gösteren ticaret sicili gazetesinin örneği bulunur.
- f) Merkez tarafından kullanılacak ruhsata esas diğer birimlerin başhekim tarafından onaylanmış listesi ve hizmet alımı yoluyla temin edilecek birimler ve donanım için yapılmış sözleşmelerin onaylı sureti.

(2) Ruhsat alacak merkezin bulunduğu birimin girişinde “Organ Nakli Merkezi” ibaresi bulundurulur.

Başvurunun Değerlendirilmesi ve Ruhsatlandırma

MADDE 12 – (1) Başvuru, müdürlük tarafından dosya üzerinde incelenir ve belgeleri noksan veya inceleme sonucunda durumu mevzuata uygun olmayan başvuru dosyası, gerekçeleriyle birlikte başvuru sahibine resmî bir yazı ile iade edilir.

(2) Noksansız olduğu tespit edilen başvuru dosyası, müdürlük tarafından Bakanlığa gönderilir. Bakanlık tarafından yapılan değerlendirmede uygun görülen başvuru için ilgili komisyonun bir üyesi ve Bakanlık temsilcisi olmak üzere en az iki kişilik bir heyet tarafından yerinde denetim yapılarak inceleme raporu hazırlanır. Başvuru uygun görüldüğü takdirde Bakanlıkça, sahiplik adına “Organ Nakli Merkezi Ruhsatnamesi” ve mesul müdür adına “Mesul Müdürlük Belgesi” düzenlenir.

(3) Ruhsatnamenin düzenlendiği tarihten itibaren üç ay içerisinde faaliyet izni alarak faaliyete geçmeyen merkezin ruhsatnamesi Bakanlıkça iptal edilir.

(4) Merkez sahipliği, Bakanlıkça belirlenen planlama bölgesi veya il içerisinde adres değişikliği gibi hususlar planlamaya tabi olmayıp bu gibi ruhsata esas nitelik değişikliğinde sadece değişen hususlar ile ilgili belgeler Bakanlığa sunularak yeni ruhsatname düzenlenir. Adres değişikliği durumunda gerektiğinde bu maddenin ikinci fıkrasında sayılan heyet ile yerinde inceleme yaptırılır ve uygun bulunduğu takdirde yeni ruhsatname düzenlenir.

Faaliyet İzni

MADDE 13–(1) Ruhsatnameyi almış olup faaliyet izni alacak merkezler ile henüz ruhsatname almamış olup ruhsat başvurusu ile faaliyet izni başvurusunu birlikte yapmak isteyenler aşağıdaki belgelerle birlikte faaliyet izni almak için müdürlük aracılığıyla Bakanlığa başvurur:

a) Merkezde görev yapacak nakil personelinin bu Yönerge uyarınca istenilen meslekî sertifikaları ile diplomalarının ve uzmanlık belgelerinin müdürlük tasdikli örnekleri; kamu kurum ve kuruluşlarından yapılan başvurularda ise, bu belgelerin kurum amirinden tasdikli örnekleri.

b) Dışarıdan hizmet alımı ile gördürülecek işler için hizmet alım sözleşmesi örneği veya kamu kurumları ile yapılacak sözleşme örneği.

c) Özel hastane bünyesinde açılacak merkez için; merkezde görev yapacak personelin tamamı ile yapılan sözleşmeler, çalışma belgeleri ve müdürlük onaylı güncel hekim listesi.

(2) Faaliyet izni almak üzere hazırlanan başvuru dosyası, ilgili komisyon ya da Bakanlıkça komisyon üyeleri arasından seçilecek alt komisyon tarafından değerlendirilir. Değerlendirme sonucunda hazırlanan rapor, Bakanlığa sunulur. Bakanlıkça da uygun görüldüğü takdirde, faaliyet izin belgesi düzenlenir. Bu belgenin verilmesi ile merkez hasta kabulü ve tedavisine başlar.

(3) Faaliyet izin belgesinde; nakil türlerinden hangilerinin yapılacağı ile her nakil türü için sorumlu uzman görevi üstlenen kişinin adı ve mesul müdürün adı açıkça belirtilir.

(4) Merkezin faaliyet izin belgesinde belirtilen nakil türleri dışındaki nakil türlerinde de faaliyet yapmak istenmesi halinde; devlet üniversite hastaneleri ile eğitim araştırma hastanelerinde kurulan merkezler için doğrudan doğruya, planlamaya uygun olarak ön izin almak zorunda olanlar için ise ön izin aldıktan sonra; mesul müdür aracılığıyla nakil türüne göre bu Yönergeye uygun olarak hazırlanacak dosya ile faaliyet izni almak üzere müdürlük aracılığıyla Bakanlığa müracaat edilir. Dosya, Komisyon tarafından incelenir. Komisyonun uygun görüşü sonrası Bakanlıkça uygun bulunması halinde merkeze ilgili alanda da faaliyet izni verilerek, faaliyet izin belgesi yeniden düzenlenir.

(5) Bakanlık, ruhsatname ve faaliyet izin belgesi tanzimi ve bunlarla ilgili diğer işlemleri gerekli görmesi halinde valiliklere yaptırabilir.

Mesul Müdür ve Sorumlu Uzman Değişikliği

MADDE 14 – (1) Merkezdeki mesul müdürün ya da sorumlu uzmanın herhangi bir nedenle görevinden ayrılması halinde, hastane başhekimliği durumu bir hafta içerisinde Bakanlığa bildirir. Yeni mesul müdür veya sorumlu uzmana ait belgeler de bir ay içerisinde Bakanlığa ulaştırılır. Mesul müdürün ve sorumlu uzmanın yeterliliği Bakanlıkça değerlendirilir. Uygun görüldüğü takdirde onaylanır.

(2) Sorumlu uzmanın görevinden ayrılması durumunda, Bakanlıkça faaliyet izin belgesi yenilenene kadar merkez ilgili alanda yeni nakil yapamaz.

(3) Üç ay içerisinde yeni mesul müdür veya sorumlu uzman atanamaz ise faaliyet izni iptal edilir.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Kalp Nakli, Kalp-Akciğer Nakli

Konsej

Madde 15 - (1) Nakil türü olarak “kalp nakli” veya “kalp-akciğer nakli” faaliyetlerinin yapılacağı merkezin bulunduğu hastanede, aşağıda belirtilen branşlardan teşekkül etmek üzere bir kalp, kalp-akciğer nakli konseyi kurulur: Konseyde;

- a) Nakil ekibinde bulunan iki cerrah,
 - b) Nakil ekibinde bulunan pediatrik hastalarda, biri pediatrik kardiyolog olmak üzere iki kardiyolog,
 - c) Klinik psikolog veya psikiyatri uzmanı,
 - ç) Anestezi ve reanimasyon uzmanı,
- bulunur.

Personel

MADDE 16- (1) Bu nakil türleri bakımından merkezin bulunduğu hastanede aşağıda sayılan personel bulunur :

- a) Merkezde üç kardiyovasküler cerrahi uzmanı görev yapar. Bunlardan en fazla ikisi sorumlu uzman kriterlerine göre değerlendirilir ve bunların toplamda en az 120 puanı olmalıdır. Ek-1’de yer alan D-E-F-G işlemlerinden en az 80 puanı tamamlayan cerrahlardan birisi sorumlu uzman olarak Bakanlığa önerilir.
- b) En az iki yıl invaziv ve noninvaziv kardiyoloji alanında deneyimli ve birisi nakil konusunda aktif bir merkezde en az üç ay çalışmış iki kardiyoloji uzmanı.
- c) Kardiyovasküler cerrahi konusunda deneyimi olan bir anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı.
- ç) Segmentektomi, lobektomi ve pnömonektomi olarak yılda en az otuz akciğer rezeksiyonu yapmış göğüs cerrahisi uzmanı.
- d) Mikrobiyoloji uzmanı.
- e) Biyokimya uzmanı.
- f) Radyoloji uzmanı.
- g) Göğüs hastalıkları uzmanı.
- ğ) Sosyal hizmet uzmanı.
- h) Pediatrik transplantasyon yapacak merkezlerde çocuk kardiyoloji uzmanı.
- ı) Yeterli sayıda hemşire.
- i) Organ nakli koordinatörü.
- j) Perfüzyonist.
- k) Tıbbi sekreter.

(2) Hastane bünyesinde olmadığı takdirde dışardan alınacak hizmetler:

- a) Solid organ nakli konusunda deneyimli patoloji uzmanlığı.

- b) Psikoloji.
- c) Fizyoterapist.
- (2) "Kalp nakli" faaliyet izni alan merkezlerin bu maddenin (ç) bendindeki personeli bulundurması zorunlu değildir.

Birimler ve donanım

MADDE 17 - (1) Merkezin bulunduğu hastanede:

- a) İnvaziv ve noninvaziv kardiyoloji laboratuvarı bulunan kardiyoloji birimi,
- b) Açık kalp cerrahisini rutin olarak yapabilecek kapasiteye sahip kalp ve damar cerrahi birimi,
- c) Açık kalp ameliyatı geçirmiş hastaları takip etmeye uygun tam donanımlı en az altı yatağı olan yoğun bakım ünitesi,
- ç) Her türlü mikrobiyolojik ve serolojik tetkiki yapma olanağına sahip mikrobiyoloji laboratuvarı,
- d) İlaç düzeylerini ölçebilecek kapasitede biyokimya laboratuvarı,
- e) Radyoloji birimi,
- f) Göğüs hastalıkları birimi,
- g) Organ nakli koordinatörlüğü ve dokümantasyon birimi,
- ğ) Sosyal hizmetler birimi,
- h) Pediatrik transplantasyon yapacak merkezlerde pediatri birimi, bulunur.

(2) Donanım olarak merkezin bulunduğu hastanede :

- a) Açık kalp ameliyatı yapmaya uygun, tam teknolojik donanımlı, hastanelerde havalandırma ve kontrolüne uygun minimum standartlarda en az iki adet ameliyathane, bu ameliyathanelerde en az iki adet kalp-akciğer pompası ve en az bir adet intraaortik balon pompası,
- b) En az iki adet kalp akciğer pompası,
- c) Bir adet intraaortik balon pompası,
- ç) Donanımlı ve izole edilebilen en az iki adet özel hasta odası,
- d) Merkezle irtibatlı 24 saat hizmet verecek bilgisayar, faks, şehirlerarası konuşmaya açık telefon ve bunları içeren bir bilgi işlem merkezi,
- e) Arşiv,
- f) Sekreterlik bölümü, bulunur.

(3) Merkezde güvenli kan teminini sağlamaya yönelik tedbirler alınır.

(4) Merkezi steril depo ve eczane nakil için yeterli düzeyde planlanır, hastanenin bekleme listesindeki hastalar dahil nakil öncesi ve sonrası uzun sürebilecek tedavilerine cevap verecek kapasitede tutulur.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Akciğer Nakli

MADDE 18 - (1) Akciğer nakli faaliyetinin yapılacağı merkezin bulunduğu hastanede, aşağıda belirtilen branşlardan teşekkül etmek üzere bir Akciğer Nakli Konseyi kurulur. Konseyde;

- a) Nakil ekibinde bulunan iki cerrah,
- b) Nakil ekibinde bulunan pediatrik hastalarda biri pediatrik kardiyolog olmak üzere iki kardiyolog,
- c) Klinik psikoloğu veya psikiyatri uzmanı,
- ç) Anestezi ve reanimasyon uzmanı,

19.07.2012 tarihli ve 15399 sayılı Bakan Onayı ile ek bent

d) Nakil ekibinde bulunan göğüs hastalıkları uzmanı, bulunur.

Personel

MADDE 19- (1) Merkezin bulunduğu hastanede aşağıda sayılan personel bulunur:

- a) Toplamda en az 120 puanı olan iki göğüs cerrahi uzmanı görev yapar. Ek-1'de yer alan D-E-F işlemlerinden en az 80 puanı tamamlayan cerrahlardan biri sorumlu uzman olarak Bakanlığa önerilir.
 - b) Kardiyovasküler cerrahı.
 - c) En az iki yıl invaziv ve noninvaziv göğüs hastalıkları alanında deneyimli ve nakil konusunda aktif bir merkezde en az üç ay çalışmış bir göğüs hastalıkları uzmanı.
 - ç) Göğüs cerrahisi konusunda deneyimli anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı.
 - d) Mikrobiyoloji uzmanı.
 - e) Biyokimya uzmanı.
 - f) Radyoloji uzmanı.
 - g) Kardiyoloji uzmanı.
 - ğ) Sosyal hizmet uzmanı.
 - h) Perfüzyonist: Aktif kalp cerrahisi yapılmayan merkezlerde dışarıdan hizmet alınabilir.
 - ı) Pediatrik nakil yapacak merkezlerde çocuk göğüs hastalıkları uzmanı.
 - i) Yeterli sayıda hemşire.
 - k) Organ nakli koordinatörü.
 - l) Tıbbi sekreter.
- (2) Hastane bünyesinde olmadığı takdirde dışarıdan alınacak hizmetler:
- a) Solid organ nakli konusunda deneyimli patoloji uzmanlığı.
 - b) Psikoloji.
 - c) Fizyoterapi.

Birimler ve donanım

MADDE 20- (1) Merkezin bulunduğu hastanede:

- a) Göğüs cerrahisi uygulamalarında segmentektomi, lobektomi ve pnömonektomi olarak yılda en az otuz akciğer rezeksiyonu yapılan göğüs cerrahisi uzmanının bulunduğu birim,
- b) İnvaziv ve noninvaziv göğüs hastalıkları laboratuvarları ve en az altı yataklı ileri solunumsal yoğun bakım ünitesi olan göğüs hastalıkları birimi,
- c) Anesteziyoloji ve reanimasyon birimi,
- ç) Göğüs cerrahisi ameliyatı geçirmiş hastaları takip etmeye uygun tam donanımlı en az altı yatağı ve bir adet ekstrakorporeal destek sistemi olan yoğun bakım,
- d) Her türlü mikrobiyolojik ve serolojik tetkiki yapma olanağına sahip mikrobiyoloji laboratuvarı,
- e) İlaç düzeylerini ölçebilecek kapasitede laboratuvarı haiz testlerin yapılabildiği biyokimya laboratuvarı
- f) Radyoloji birimi,
- g) Kardiyoloji birimi,
- ğ) Organ nakli koordinatörlüğü ve dokümantasyon birimi,
- h) Sosyal hizmetler birimi,
- ı) Pediatrik nakil yapacak merkezlerde pediatri birimi,
- i) Göğüs cerrahisi ameliyatları yapmaya uygun, tam teknoloji donanımlı, hastanelerde havalandırma ve kontrolüne uygun minimum standartlarda en az iki adet ameliyathane ve bu ameliyathanelerde en az bir adet kalp-akciğer pompası, en az bir adet intraaortik balon pompası ve bir adet ekstrakorporeal destek sistemi,
- j) Merkezle irtibatlı 24 saat hizmet verecek bilgisayar, faks, şehirlerarası konuşmaya açık telefon ve bunları içeren bir bilgi işlem merkezi,

k) Arşiv,
l) Sekreterlik bölümü,
bulunur.

(2) Merkezde güvenli kan teminini sağlayacak tedbirler alınır.

(3) Merkezi steril depo ve eczane nakil için yeterli düzeyde planlanır, hastanenin bekleme listesindeki hastalar dahil nakil öncesi ve sonrası uzun sürebilecek tedavilerine cevap verecek kapasitede tutulur.

(4) Hastane bünyesinde olmadığı takdirde dışarıdan alınacak hizmet birimleri:

- a) Patoloji laboratuvarı.
- b) Psikoloji.
- c) Fizyoterapi.

BEŞİNCİ BÖLÜM

Karaciğer Nakli

Konsej

MADDE 21- (1) Karaciğer nakli faaliyetinin yapılacağı merkezin bulunduğu hastanede, aşağıda belirtilen branşlardan teşekkül etmek üzere bir Karaciğer Nakli Konseyi kurulur. Konseyde:

- a) Nakil ekibinde bulunan bir cerrah,
- b) Nakil ekibinde bulunan gastroenterolog; pediatrik hastalarda ayrıca pediatrik gastroenterolog,
- c) Anestezi ve reanimasyon uzmanı,
bulunur.

(2) Gerekli durumlarda, Konsey değerlendirmesinden önce alıcı ve vericinin psikiyatrist tarafından değerlendirilmesi yapılır ve dosyaya eklenir.

(3) İhtiyaç halinde organ nakil koordinatörü ve diğer branşlar Konseye davet edilebilir.

Personel

MADDE 22- (1) Merkezin bulunduğu hastanede aşağıda sayılan personelin bulunur:

- a) Merkezde, sorumlu uzman hariç bir verici ve bir alıcı ekip için, iki genel veya pediatrik cerrahi uzmanı görev yapar. En az dört yıllık aktif genel cerrahi veya pediatrik cerrahi deneyimine sahip iki uzman sorumlu uzman kriterlerine göre değerlendirilir. Bu iki cerrahın puanı toplamda en az 120 olması gerekir. Ek-1'de yer alan B-C-D-E işlemlerinden toplam en az 80 puanı tamamlayan cerrahlardan biri sorumlu uzman olarak Bakanlığa önerilir.
- b) Bir gastroenteroloji uzmanı.
- c) Nakil konusunda tecrübeli iki anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı.
- ç) Kardiyoloji uzmanı. d) Radyoloji uzmanı.
- e) Mikrobiyoloji uzmanı. f) Biyokimya uzmanı. g) Yeterli sayıda hemşire.
- ğ) Organ nakli koordinatörü.
- h) Nefroloji uzmanı.
- ı) Tıbbi sekreter.

(2) Hastane bünyesinde olmadığı takdirde dışarıdan alınabilecek hizmetler:

- a) Solid organ nakli konusunda deneyimli patoloji uzmanlığı.
- b) Psikoloji.
- c) Pediatrik hastalar için pediatrik gastroenteroloji uzmanı.

Birimler ve donanım

MADDE 23 – (1) Merkezin bulunduğu hastanede;

- a) Genel cerrahi birimi,

- b) Gastroenteroloji birimi,
 - c) Yoğun bakım birimi,
 - ç) Nefroloji birimi,
 - d) Kardiyoloji birimi,
 - e) Radyoloji birimi,
 - f) Her türlü mikrobiyolojik ve serolojik tetkiki yapma olanağına sahip mikrobiyoloji laboratuvarı,
 - g) İlaç düzeylerini ölçebilecek kapasitede laboratuvara haiz biyokimya laboratuvarı,
 - ğ) Anestezi ve reanimasyon birimi,
 - h) Isıtıcı sistemleri olan anestezi cihazı, invaziv hemodinamik monitörizasyon, perfüzörler, hızlı tranfüzyon sistemi, hastanın ısıtılması için gerekli sistem başta olmak üzere tam teşekküllü en az iki ameliyathane için gerekli tüm cihazlar,
 - ı) Anjiyografi, USG dopler, C kollu floroskopi cihazı, BT, MR,
 - i) Hemofiltrasyon cihazı,
 - j) Hastanede diyaliz merkezi bulunmuyor ise 18/06/2010 tarihli ve 27615 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Diyaliz Merkezleri Hakkında Yönetmeliğe uygun olarak kurulmuş en az iki adet hemodiyaliz cihazı,
 - k) Endoskoplar (ERCP endoskopu, kolonoskop, gastroskop),
 - l) Tam teşekküllü yoğun bakım ünitesi için gerekli tüm donanım,
 - m) İlaç kan düzeylerinin ve biyokimyasal parametrelerin hızlı ölçümünü sağlayacak analizörler,
 - n) Merkezle irtibatlı 24 saat hizmet verecek bilgisayar, faks, şehirlerarası konuşmaya açık telefon ve bunları içeren bir bilgi işlem merkezi,
 - o) Arşiv,
 - ö) Sekreterlik bölümü, bulunur.
- (2) Merkezde güvenli kan temini sağlanmasına yönelik tedbirler alınır.
- (3) Merkezi steril depo ve eczane, nakil için yeterli düzeyde planlanır. Hastanenin bekleme listesindeki hastalar dâhil nakil öncesi ve sonrası uzun sürebilecek tedavilerine cevap verecek kapasitede tutulur.
- (4) Gerekli durumlarda kullanılmak üzere plazmaferez cihazı bulundurulur veya hizmet satın alınır.

ALTINCI BÖLÜM

Böbrek Nakli

Konsey

MADDE 24 - (1) Böbrek nakli faaliyetinin yapılacağı merkezin bulunduğu hastanede, aşağıda belirtilen branşlardan teşekkül etmek üzere bir Böbrek Nakli Konseyi kurulur. Konseyde;

- a) Nakil ekibinde bulunan cerrah,
 - b) Nakil ekibinde bulunan nefroloji uzmanı,
 - c) Pediatrik hastalarda, ayrıca nakil ekibinde bulunan pediatrik nefroloji uzmanı,
 - ç) Anestezi ve reanimasyon uzmanı,
- bulunur.

(2) Transplantasyon immünolojisi konusunda deneyimli immünolog veya doku tipleme laboratuvarı sorumlusunun nakil öncesi onayı alınır.

(3) İhtiyaç halinde organ nakli koordinatörü ve diğer branşlar da Konseye davet edilebilir.

Personel

MADDE 25- (1) Merkezin bulunduğu hastanede aşağıda sayılan personel bulunur:

- a) Merkezde; genel cerrahi uzmanı, çocuk cerrahi uzmanı, üroloji uzmanı veya nefroloji uzmanı arasından en fazla ikisi sorumlu uzman kriterlerine göre değerlendirilir ve en az 120 toplam puanlarının olması gerekir. Ek-1'de yer alan B-C-D-E işlemlerinden en az 80 puanı tamamlayan cerrahlardan biri veya nefroloji uzmanı sorumlu uzman olarak Bakanlığa önerilir. Nefroloji uzmanının sorumlu uzman olması halinde merkezde; genel cerrahi, çocuk cerrahisi veya üroloji dallarından herhangi birinden en az üç cerrahi uzmanı bulunur.
 - b) Sorumlu uzman nefroloji uzmanı değil ise bir nefroloji uzmanı.
 - c) Radyoloji uzmanı.
 - ç) Kardiyoloji uzmanı.
 - d) Mikrobiyoloji uzmanı.
 - e) Anestezi ve reanimasyon uzmanı.
 - f) Yeterli sayıda hemşire.
 - g) Tıbbi sekreter.
 - h) Organ nakli koordinatörü.
- (2) Hastane bünyesinde olmadığı takdirde dışarıdan alınabilecek hizmetler:
- a) 24 saat destek verecek immünolog.
 - b) Solid organ nakli konusunda deneyimli patoloji uzmanlığı.
 - c) Psikiyatri uzmanı veya psikolog.
 - ç) Çocuk böbrek nakli yapılan merkezlerde pediatrik nefroloji uzmanı.
 - d) Enfeksiyon hastalıkları uzmanı.
 - e) Göğüs hastalıkları uzmanı.

Birimler ve Donanım

MADDE 26 – (1) Merkezin bulunduğu hastanede;

- a) Genel cerrahi birimi veya üroloji birimi,
- b) Anesteziyoloji ve reanimasyon birimi,
- c) İç hastalıkları birimi,
- ç) Çocuk böbrek nakli merkezlerinde çocuk sağlığı ve hastalıkları birimi,
- d) Yoğun bakım birimi,
- e) Radyodiyagnostik ve girişimsel radyoloji birimi,
- f) İlaç düzeylerini ölçebilecek kapasitede laboratuvara haiz biyokimya laboratuvarı,
- g) Her türlü mikrobiyolojik, moleküler ve serolojik tetkiki yapma olanağına sahip mikrobiyoloji laboratuvarı,
- ğ) Kardiyoloji birimi,
- h) Hastanede diyaliz merkezi bulunmuyor ise 18/ 06 /2010 tarihli ve 27615 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Diyaliz Merkezleri Hakkında Yönetmeliğe uygun olarak kurulmuş en az iki adet hemodiyaliz cihazı,
- ı) Böbrek nakli cerrahisi yapılabilecek yeterliliğe sahip donanım ile ekipman, renkli doppler ve anjiyografi,
- i) Merkezle irtibatlı 24 saat hizmet verecek bilgisayar, faks, şehirlerarası konuşmaya açık telefon ve bunları içeren bir bilgi işlem merkezi, bulunur.

(2) Merkezde güvenli kan temini sağlanması için gerekli tedbirler alınır.

(3) Merkezi steril depo ve eczane, nakil için yeterli düzeyde planlanır. Hastanenin bekleme listesindeki hastalar dâhil nakil öncesi ve sonrası uzun sürebilecek tedavilerine cevap verecek kapasitede tutulur.

(4) Gerekli durumlarda kullanılmak üzere plazmaferez cihazı bulundurulur veya hizmet satın alınır.

(5) **(11.10.2013 tarihli ve 34492 sayılı Bakan Onayı ile değişik)**

Hastane bünyesinde olmadığı takdirde dışarıdan alınabilecek hizmetler:

- a) Yeni açılacak olan böbrek nakli merkezi, karayolu veya deniz yoluyla azami 3 (üç)saat uzaklıkta olmak kaydıyla 24 saat hizmet verebilecek doku tiplene laboratuvarı ve immünoterapi ilaç doz tayinlerinde immünolojik testler için laboratuvar desteği temin eder. Her nakilde transplantasyon immünolojisi ve doku tiplene ünitesinin sorumlusunun imzaladığı laboratuvar raporları bulunur.
- b) Sintigrafi.

Pankreas Nakli Faaliyet İzni

MADDE 27- (1) Karaciğer ve böbrek nakli faaliyet izin belgesi olan merkezler pankreas nakli yapmak için faaliyet izin belgesi alabilirler. Bunun için; müdürlük aracılığıyla sorumlu cerrahın pankreas nakli konusunda deneyimi, sorumlu yardımcısına ait belgeler, merkezin personel ve teknik donanımı hakkında ayrıntılı bir dosya ile Bakanlığa müracaat edilir. Dosya böbrek ve karaciğer nakilleri bilimsel danışma komisyonları tarafından değerlendirilir. Değerlendirme sonucunda hazırlanan rapor Bakanlığa sunulur.

(2) Başvuru dosyasında bildirilecek olan pankreas nakli faaliyet sorumlusu ve sorumlu yardımcısı, merkezdeki sorumlu ve sorumlu yardımcılarından seçilir.

(3) Başvuru uygun bulunduğu takdirde merkeze Bakanlıkça pankreas nakli konusunda faaliyet izni verilir.

YEDİNCİ BÖLÜM

Çeşitli ve Son Hükümler

Organ Nakli Merkezlerinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi

MADDE 28- (1) Hasta tarafından aksi bir durum belirtilmemiş ise, merkez greft fonksiyonu devam ettiği sürece hastasını takip eder veya takip için gerekli tedbirleri alır. Merkezler, her yılın sonunda değerlendirilmek üzere yaptıkları nakil sayılarını ve hasta izlenimlerini TODS üzerinden alacakları Organ Nakli Merkezleri Bildirim formlarını onaylayarak bir dosya halinde, en geç 31 Ocak tarihine kadar Bakanlığa bildirir.

(2) Dosyalar ilgili Komisyon tarafından incelenir. Komisyon, değerlendirilen merkezlere ilişkin görüş ve önerilerini Ulusal Koordinasyon Kuruluna bir rapor halinde sunar.

(3) Ulusal Koordinasyon Kurulunca bu raporların incelenmesi sonucunda merkezlerin ruhsat/faaliyet iznine ilişkin nitelikleri kaybettikleri veya faaliyetlerinin mevzuata aykırı olduğu kanaatine varıldığı durumlarda, Bakanlıkça da uygun görülmesi halinde ilgili merkezin faaliyetleri geçici olarak ya da tamamen durdurulur.

(4) Birinci fıkraya göre Bakanlığa intikal ettirilen dosyalar ve gerektiğinde yerinde yapılan incelemeler neticesinde;

a) Kalp nakli faaliyetinde;

1) Son bir yıl içerisinde toplam üç' den az nakil yapan merkezin ilgili Komisyon görüşü alınarak faaliyet izni iptal edilir.

b) Akciğer nakli faaliyetinde;

1) Son bir yıl içerisinde hiç nakil yapmamış ise merkez Bakanlıkça ikaz edilir. İkinci yıl aynı durumun tekrarında Komisyon görüşü alınarak faaliyet izni iptal edilir.

c) Böbrek nakli faaliyetinde;

1) Yılda 10'dan az sayıda böbrek nakli yapması halinde merkez birinci yıl Bakanlıkça ikaz edilir. İkinci yıl aynı durumun tekrarında Komisyon görüşü alınarak faaliyet izni iptal edilir.

2) **(11/10/2013 tarihli ve 34492 sayılı Bakan Onayı ile değişik)** Yıllık hasta yaşam süresinin %90'in, greft yaşam süresinin %80'in altına düşmesi halinde merkez Bakanlıkça ikaz edilir. İki yıllık hasta yaşam süresinin %85'in, greft yaşam süresinin %75'in altında olması durumunda ilgili Komisyon görüşü alınarak merkezin faaliyet izni iptal edilir.

3) Operasyonda ve operasyondan sonra on beş gün süre zarfında, operasyona bağlı nedenlerle ölümün gelişmesi durumunda, merkezin faaliyeti izlemeye alınır. Gerekli durumlarda merkezin bu nakil türü bakımından faaliyet izni iptal edilir.

ç) Karaciğer nakli faaliyetinde;

1) Son bir yıl içerisinde *toplam beş'* den az nakil yapan merkezin faaliyet izni iptal edilir. Yılda en az beş kadavra verici bildiriminde bulunan merkezler bu hükümden muaftır.

2) **(11.10.2013 tarihli ve 34492 sayılı Bakan Onayı ile değişik)** Yıllık hasta yaşam süresinin % 75'in altında olması durumunda merkez ikaz edilir, takip eden yıl içerisinde hasta yaşam süresinin yeniden %75'in altında olması halinde ilgili Komisyon görüşü alınarak merkezin bu nakil türü bakımından faaliyet izni iptal edilir.

3) Yıllık yaşam süresi %50'nin altında olması halinde merkezin faaliyet izni iptal edilir.

d) Pankreas ve kalp-akciğer nakli faaliyetinde;

1) Bu nakil türleri bakımından; nakil sayısı, hasta yaşam süresi ve greft yaşam süresi açısından ilgili Komisyonlarca yıllık değerlendirmeler yapılır. Yetersiz bulunan merkezlerin faaliyet izni Bakanlıkça iptal edilebilir.

(5) Faaliyet izninin iptal edildiği veya faaliyetin geçici süre durdurulduğu durumlarda hastaların mağdur olmaması için müdürlükçe gerekli tedbirler alınır.

(6) Yeni açılan merkezler açıldıkları ilk bir yıl bu maddenin dördüncü fıkrası hükümlerinden muaftır.

(7) Merkezin faaliyetlerine yönelik nedenlerle personeli hakkında adli işlem başlatılması durumunda, Bakanlıkça merkez ve ilgili personel hakkında Kanun ve Yönetmeliğin ilgili hükümlerine göre işlem yapılır.

(8) Merkez, hastane bünyesinde olmadığı takdirde dışarıdan alınabilecek hizmetlerde ve hekim listesinde oluşacak değişikliklerde durumu Bakanlığa bildirmekle yükümlüdür.

Yasaklar

MADDE 29 – (1) Yönetmelik ve bu Yönerge ile gösterilen vasıf ve şartları haiz olmadan organ nakli yapılması yasaktır. Bu yasağa uymayanların faaliyetleri Bakanlıkça durdurulur ve haklarında Kanun ve Yönetmeliğin ilgili hükümleri ile genel hükümlere göre işlem yapılır. (2) **(11/10/2013 tarihli ve 34492 sayılı Bakan Onayı ile değişik)** Bu Yönerge hükümlerine göre ruhsatname düzenlenen merkezler ve kişiler Bakanlıktan izin almaksızın açıldıkları il dışında ve bağlı bulunduğu Organ ve Doku Nakli Bölge Koordinasyon Merkezi dışında eğitim düzenleyemez ve düzenlettiremez. Reklam ve tanıtım faaliyetlerinde bulunamaz. Belirtilen faaliyetlerde bulunanların ilk tespitinde kadavra organ dağıtımı 3 (üç) ay süre ile durdurulur. İkinci tespitte ise nakil türüne göre 3 (üç) ay süre ile faaliyet izni iptal edilir.

Muafiyet ve Uyum

Geçici Madde 1- (1) Yürürlükten kaldırılan Yönergeye göre Bakanlıkça açılma izni verilen ve faaliyette olan merkezler, bu Yönergenin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren en geç altı ay içerisinde Bakanlığa ruhsat ve faaliyet izni almak üzere başvuru yapar. Bu merkezler yalnızca faaliyet yapmakta oldukları nakil türü bakımından planlamadan muaftır. Süresi içerisinde bu Yönerge hükümlerine uygun ruhsat ve faaliyet izni başvurusunu yapmayan merkezlerin açılma izinleri geçersiz sayılır ve faaliyetleri durdurulur.

(2) Bu Yönergenin yürürlüğe girdiği tarihten önce faaliyette bulunan merkezlerde sorumlu olarak görev yapan kişiler, sadece çalıştıkları merkezde ve sorumlusu oldukları nakil türü bakımından bu Yönergede aranan sorumlu uzman kriterlerinden muaf olup başka bir merkez veya nakil türü için sorumlu uzmanlık başvurularında bu Yönergedeki sorumlu uzman kriterleri aranır.

Yürürlükten Kaldırılan Hükümler

MADDE 30 – (1) 28/05/2008 tarih ve 19734 sayılı Bakanlık Onayı ile yürürlüğe giren Organ Nakli Merkezleri Yönergesi yürürlükten kaldırılmıştır.

Yürürlük

MADDE 31 – (1) Bu Yönerge Bakan Onayı ile yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 32 – (1) Bu Yönerge hükümlerini Sağlık Bakanı yürütür.

5. ORGAN ve DOKU NAKLİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ EĞİTİM YÖNERGESİ (Makamın 28.05.2008 tarih ve 19735 sayılı Onayları ile yürürlüğe girmiştir)

BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

Amaç

Madde 1- (1) Bu Yönergenin amacı; 01/06/2000 tarihli ve 24066 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği çerçevesinde görevlendirilen organ ve doku nakli koordinatörlerinin eğitim ve sertifikalandırılmasına ilişkin usul ve esasları belirlemektedir.

Kapsam

Madde 2- (1) Bu Yönerge, organ ve doku nakli koordinatörlüğü eğitimi verecek eğitim merkezlerinin faaliyetlerini, eğitim verecek ve eğitim verilecek kişileri kapsar.

Dayanak

Madde 3- (1) Bu Yönerge, 181 sayılı Sağlık Bakanlığı'nın Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamenin 43 üncü maddesine ve 01/06/2000 tarihli ve 24066 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliğinin değişik 22 nci maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

Madde 4- (1) Bu Yönergede geçen;

- a) Bakanlık: Sağlık Bakanlığını,
 - b) Eğitim merkezi: Organ ve doku nakli koordinatörlüğü eğitimi vermek üzere yetkilendirilen organ ve doku nakli merkezlerini,
 - c) Yönetmelik: 01/06/2000 tarih ve 24066 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliğini,
 - ç) Organ ve Doku Nakli Merkezi: Organ ve/veya doku nakillerinin uygulandığı tıbbi tedavi merkezlerini,
 - d) UKM: Ulusal organ ve Doku Nakli Koordinasyon Merkezini,
 - e) BKM: Bölge Koordinasyon Merkezlerini,
- ifade eder.

(2) Bu maddede belirtilmeyen tanımlar bakımından Yönetmelikte yer alan tanımlar geçerlidir.

İKİNCİ BÖLÜM

Eğitim Merkezleri, Eğitim Programı ve Sertifikalandırma

Eğitim Merkezlerinin Özellikleri

Madde 5 – (1) Organ ve doku nakli koordinatörlüğü eğitimi, Bakanlık tarafından yetkilendirilmiş merkezlerce verilir.

(2) Böbrek, karaciğer ve kalp nakli yapma ruhsatı verilmiş hastaneler yazılı olarak Bakanlığa müracaat ederek merkez olma talebinde bulunabilirler. Bakanlıkça talebin uygun görülmesi halinde bu merkezlere eğitim yetkisi verilir.

Eğitim Başvuruları

Madde 6- (1) Organ ve doku nakli koordinatörlüğü eğitimine;

a) Koordinatörlük için tıp fakültesi mezunları,
b) Koordinatör yardımcılığı için, sağlık meslek lisesi veya yüksek okul ya da fakülte seviyesinde sağlıkla ilgili bir okul bitirmiş olanlardan organ nakli ekibinde görevli olmayanlar, müracaat edebilirler.

(2) Bir kurumda çalışanların müracaatları görev yaptıkları kurumların uygun görüşü olmak kaydıyla, ilgili valilik aracılığıyla Bakanlığa iletilir. Herhangi bir kurumda görev yapmayanlar ise bunu belgelendirmek kaydı ile şahsi olarak ilgili valilik aracılığıyla eğitim müracaatında bulunabilirler.

(3) Koordinatör eğitimi için başvuruda gereken belgeler şunlardır:

- a) Başvuru dilekçesi,
- b) Çalıştığı kurumca onaylı diploma fotokopisi,
- c) Çalıştığı kurumca onaylı nüfus cüzdanı fotokopisi,
- d) Üç adet vesikalık fotoğraf,

(4) Başvuru dilekçeleri ve ilgili kurumun uygunluk yazıları, Bakanlıkça ihtiyaca göre değerlendirilir ve eğitime alınması uygun görülenler Bakanlık Onayı ile teorik eğitime başlatılırlar.

Eğitim Programına İlişkin Genel Esaslar

Madde 7 – (1) Eğitim, teorik ve pratik olmak üzere iki kısma ayrılır.

(2) Organ ve doku nakli koordinatörlüğü teorik eğitimi Bakanlıkça belirlenen tarihlerde beş günlük (en az 40 saat) olmak üzere, eğitim merkezince ve/veya Bakanlıkça görevlendirilen kişilerce verilir. Eğitim programına kesintisiz devam edilmesi esastır. Eğitim merkezleri eğitime alınan kursiyerin başlayış ve ayrılış tarihlerini eğitim sonunda ivedilikle toplu olarak Bakanlığa bildirir.

(3) Pratik eğitimleri, kursiyerin görev yaptığı hastanede ve/veya Bakanlığın uygun göreceği organ ve doku nakli merkezlerinde alırlar.

(4) İhtiyaç halinde Bakanlık eğitici eğitimleri düzenleyebilir.

Eğitim Programı

Madde 8 – (1) Eğitim merkezlerinde uygulanacak teorik eğitim programı Ek-1'de gösterilmiştir.

(2) Teorik eğitim sonunda başarılı olan kursiyerler görev yaptıkları hastanelerde ve/veya Bakanlığın uygun göreceği organ ve doku nakli merkezlerinde;

a) En az üç aile görüşmesi,

b) İki beyin ölümü tespit tutanağının tanzimi,

c) Bir donör bilgilerinin alıcı merkez, BKM ve/veya UKM'ye aktarımı işlemlerini gerçekleştirmeleri,

halinde pratik eğitimlerini tamamlamış sayılırlar. 2 nci fıkrada belirtilen işlemlerin yapıldığını gösteren ve yoğun bakım sorumlusu, hastane baştabipliği ve/veya organ nakli merkezi sorumlusunca tasdiklenen dosya Bakanlığa gönderilir.

Eğitimin Değerlendirilmesi

Madde 9- (1) Eğitim programına katılan kursiyerlerin teorik eğitim sonrası yapılacak olan sınavda (100) üzerinden en az (70) puan almaları ve pratik eğitim şartlarını yerine getirmeleri zorunludur. Eğitim sonunda başarılı bulunan kursiyerler sertifika almaya hak kazanırlar.

Sertifikalandırma

Madde 10- (1) Teorik ve pratik eğitimlerini başarı ile tamamlayan kursiyerlere Bakanlıkça sertifika düzenlenir. Sertifika yenileme eğitimleri ihtiyaca göre Bakanlıkça planlanır.

İzleme ve Denetim

Madde 11 – (1) Eğitim merkezlerinde yapılacak sınavda Bakanlığın temsilen bir kişi gözetmen olarak görev alır.

(2) Eğitim merkezleri; Organ ve Doku Nakli Ulusal Koordinasyon Kurulu Başkanı, Koordinatörler Kurulundan UKM veya BKM'de görevli bir üye ve Bakanlıktan ilgili şube müdürü olmak üzere üç kişilik izleme ve değerlendirme komisyon tarafından, eğitim şartlarının yeterliliği yönlerinden, yılda en az bir defa rutin olarak denetlenir.

(3) Yapılan denetimlerin sonuçları, bir rapor halinde Bakanlığa sunulur. Tespit edilen eksikliklerin giderilmesi hususu, Bakanlık tarafından denetlenen eğitim merkezinin bağlı olduğu kuruma yazılı olarak bildirilir. Eksikliklerin giderilmemesi halinde, ilgili eğitim merkezinin bu yetkisi Bakanlıkça kaldırılır.

(4) Sertifika alan koordinatörler sertifika aldığı tarihten itibaren her beş yılda bir aşağıdaki kriterler ile Bakanlık ve Koordinatörler Kurulunca denetlenir ve değerlendirilir.

a) Donör sayısı; toplam (12) donör veya (36) organ paylaşımı,

b) Halka ve sağlık personeline yönelik olarak, yılda en az (12) eğitim düzenlenmesi,

(5) Değerlendirme sonucu yetersiz olduğuna karar verilen koordinatörün sertifikası, Bakanlıkça iptal edilebilir ya da tekrar eğitim programına yönlendirilebilir.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Son Hükümler

Geçici Madde 1- Bu Yönerge'nin yayımından önce Bakanlığın eğitici eğitimi vermiş olduğu personel, organ nakli koordinatörü eğitim merkezlerinde eğitici olarak görev yapabilir.

Yürürlük

Madde 12- Bu Yönerge, Bakan onayı ile yürürlüğe girer

Yürütme

Madde 13- Bu Yönerge hükümlerini Sağlık Bakanı yürütür.

EK-1**EĞİTİM PROGRAMI****1 .GÜN**

- 1.AÇILIŞ PROGRAMI ve PROTOKOL
- 2.ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI
(Kursiyerler 3 çalışma grubuna ayrılır ve kurs sonunda sunulmak üzere proje taslağı ile görevlendirilir)
- 3.ORGAN NAKLİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ GÖREV TANIMI
- 4.BEYİN ÖLÜMÜ TANISI
- 5.DONÖR BAKIMI
- 6.MARJİNAL DONÖRLER
- 7.DOKU DONÖRÜ

2.GÜN

- 8.DONÖR SEÇİM KRİTERLERİ
- 9.HARVESTİNG ORGAN KORUMA TRANSPORT
- 10.KALP-AKCIĞER HASTA SEÇİMİ
- 11.KARACIĞER HASTA SEÇİMİ
- 12.BÖBREK PANKREAS HASTA SEÇİMİ
- 13.KORNEA HASTA SEÇİMİ
- GRUP ÇALIŞMASI (PROJE ÇALIŞMASI İÇİN SERBEST ZAMAN)**

3.GÜN

- 14.ORGAN BAĞIŞININ DİNİ YÖNÜ
15. ORGAN BAĞIŞININ ETİK YÖNÜ
- 16.ORGAN BAĞIŞININ HUKUKİ YÖNÜ
- 17.ULUSAL KOORDİNASYON SİSTEMİ
- 18.DİĞER ÜLKE SİSTEMLERİ

- GRUP ÇALIŞMASI- DONÖR SEÇİMİ**
 ORGAN PAYLAŞIMI
 REANİMASYON YOĞUN BAKIMI ZİYARETİ

4.GÜN

- 19.KOORDİNASYON OFİSİ ALT YAPISI
- 20.KAYIPTAN SONRA YAŞAM
- 21.İLERİ İLETİŞİM BECERİLERİ VE SUNUM TEKNİKLERİ
- 22.NAKİL SERVİLERİNİN GEZİLMESİ VE HASTALARLA DİYALOG

5.GÜN

23. 21.AİLE GÖRÜŞMESİ

GRUP ÇALIŞMASI AİLE GÖRÜŞMESİ (CANLANDIRMA)
HER KATILIMCININ 2 DK LIK SUNUMU

24. PROJE SUNUMLARI
25.SAAT 17'DE TEORİK SINAV

6. T.C. HÂKİMLER VE SAVCILAR YÜKSEK KURULU

Sayı : B.03.1.HSK.0.70.12.04-010.06.02-165-2011 18/10/2011

Konu : Ölü muayene ve otopsi işlemleri

GENELGE

No: 9

Soruşturmanın vazgeçilmez delillerinden biri olan otopside en önemli husus; bulguların saptanması suretiyle tutulacak kayıtların, yürütülen soruşturmanın aydınlatılmasında olumlu sonuçlar verecek şekilde eksiksiz olmasının sağlanmasıdır. Öte yandan, ceset üzerinde maddi olarak ancak bir defa sağlıklı otopsi yapılabileceği, bu suretle en küçük bir dikkatsizlik ya da kayıtsızlığın bulguların cesetle birlikte mezara gömülmesi sonucunu doğuracağı tartışma götürmeyen bir gerçektir.

Dolayısıyla, bir lezyonun nasıl, ne şekilde veya ne sebeple ortaya çıktığının tespiti; olayın kaynağının ve meydana geliş tarzının doğru olarak anlaşılmasını sağlarken, bu aşamada yapılacak en ufak bir hata olayın yanlış değerlendirilmesine sebebiyet vererek soruşturmanın sıhhatine gölge düşürecektir.

Bu doğrultuda; olay yerine geç intikal edilmesi nedeniyle cesedin uzun süre bekletilmesi, ölümlü trafik kazalarında kara yolunun uzun süre trafiğe kapanmasına sebebiyet

verilmesi, klasik ve sistematik otopsi yapılmadan ölü muayenesi ile yetinilmesi; otopsinin yapıldığı yer, tarih, otopsinin başlama ve bitirilme saatlerinin kaydedilmemesi; bulguların ayrıntılı bir şekilde yazılmaması; cesedin fotoğraflarının çekilmemesi ya da fotoğrafların görüntü kayıtlarının muhafaza edilmemesi; elbiselerin incelenmemesi veya usulüne uygun bir

şekilde muhafaza altına alınmaması; ölü sertliği ve ölü morluğunun derecesi ile cesedin ısısının tespit edilmemesi; vücuttaki tüm yara ve berelerin seyri, şekli, yönü, rengi ve anatomik yapılarının belirlenmemesi; mermi yapılarının tanımı ile silah kalıntılarının analizlerinin yapılmaması ve bunların uygun ortamda saklanmaması, silah yaralarının giriş ve çıkış deliklerinin belirtilmemesi; cesette bulunan mermilerin çıkarılmaması veya muhafaza altına alınmaması; yapılan tüm işlemlerin sırasıyla belgelendirilmemesi; deri, dişler, baş, yüz, gözler, burun ve kulaklar, boyun, kol ve bacaklar ile genital organların ayrıntılı bir şekilde muayene edilmemesi; kan örneklerinin alınmaması, baş, göğüs ve karnın usulünce açılmaması; tüm organların sistematik bir şekilde incelenmemesi, gerekli analizlerin yapılmaması; ölüm zamanı ve ölüm sebebinin saptanmaması ile asi ve boğulmalarda baş ve boyun bölgelerinin usulüne göre incelenmemesi gibi eksikliklerden dolayı sağlıklı sonuçlara ulaşılamayacaktır.

Bu bakımdan, ölü muayene ve otopsi işlemlerinin yerine getirilmesinde konuya ilişkin ilgili mevzuat hükümleri, Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi (AİHS) ve Avrupa İnsan Hakları Mahkemesinin (AİHM) bakış açısı ile uygulamada kimi tereddütlere sebebiyet veren bazı hususlar aşağıdaki başlıklar altında belirtilmiştir.

Sayı : B.03.1.HSK.0.70.12.04-010.06.02-165-2011

2/9

A- Mevzuat Hükümleri

Bilindiği üzere; 2709 sayılı Türkiye Cumhuriyeti Anayasasının; “Cumhuriyetin nitelikleri” kenar başlıklı 2 nci maddesinde; “Türkiye Cumhuriyeti, toplumun huzuru, millî dayanışma ve adalet anlayışı içinde, insan haklarına saygılı, Atatürk milliyetçiliğine bağlı, başlangıçta belirtilen temel ilkelere dayanan, demokratik, lâik ve sosyal bir hukuk Devletidir.”

“Kişinin dokunulmazlığı, maddi ve manevî varlığı” kenar başlıklı 17 nci maddesinde;

“Herkes, yaşama, maddi ve manevî varlığını koruma ve geliştirme hakkına sahiptir.

Tıbbî zorunluluklar ve kanunda yazılı hâller dışında, kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz; rızası olmadan bilimsel ve tıbbî deneylere tabi tutulamaz.

Kimseye işkence ve eziyet yapılamaz; kimse insan haysiyetiyle bağdaşmayan bir cezaya veya muameleye tabi tutulamaz.

Meşrû müdafaa hâli, yakalama ve tutuklama kararlarının yerine getirilmesi, bir tutuklu veya hükümlünün kaçmasının önlenmesi, bir ayaklanma veya isyanın bastırılması, sıkıyönetim veya olağanüstü hâllerde yetkili merciin verdiği emirlerin uygulanması sırasında silah kullanılmasına kanunun cevaz verdiği zorunlu durumlarda meydana gelen öldürme fiilleri, birinci fıkra hükmü dışındadır.”

4/12/2004 tarihli ve 5271 sayılı Ceza Muhakemesi Kanununun "Bilirkişinin atanması" kenar başlıklı 63 üncü maddesinde; "(1) Çözümü uzmanlığı, özel veya teknik bilgiyi gerektiren hâllerde bilirkişinin oy ve görüşünün alınmasına re'sen, Cumhuriyet savcısının, katılanın, vekilinin, şüphelinin veya sanığın, müdafininin veya kanunî temsilcinin istemi üzerine karar verilebilir. Ancak hâkimlik mesleğinin gerektirdiği genel ve hukuki bilgi ile çözülmesi olanaklı konularda bilirkişi dinlenemez.

(2) Bilirkişi atanması ve gerekçe gösterilerek sayısının birden çok olarak saptanması, hâkim veya mahkemeye aittir. Birden çok bilirkişi atanmasına ilişkin istemler reddedildiğinde de aynı biçimde karar verilir.

(3) Soruşturma evresinde Cumhuriyet savcısı da bu maddede gösterilen yetkileri kullanabilir."

“Ölünün kimliğini belirleme ve adli muayene” kenar başlıklı 86 ncı maddesinde; “(1) Engelleyici sebepler olmadıkça ölü muayenesinden veya otopsiden önce ölünün kimliği her suretle ve özellikle kendisini tanıyanlara gösterilerek belirlenir ve elde edilmiş bir şüpheli veya sanık varsa, teşhis edilmek üzere ölü ona da gösterilebilir.

(2) Ölünün adli muayenesinde tıbbî belirtiler, ölüm zamanı ve ölüm nedenini belirlemek için tüm bulgular saptanır.

(3) Bu muayene, Cumhuriyet savcısının huzurunda ve bir hekim görevlendirilerek yapılır.”

“Otopsi” kenar başlıklı 87 nci maddesinde; “(1) Otopsi, Cumhuriyet savcısının huzurunda biri adli tıp, diğeri patoloji uzmanı veya diğer dallardan birisinin mensubu veya biri pratisyen iki hekim tarafından yapılır. Müdafî veya vekil tarafından getirilen hekim de otopside hazır bulunabilir. Zorunluluk bulunduğu anda otopsi işlemi bir hekim tarafından da yapılabilir; bu durum otopsi raporunda açıkça belirtilir.

(2) Otopsi, cesedin durumu olarak verdiği takdirde, mutlaka baş, göğüs ve karnın açılmasını gerektirir.

Sayı : B.03.1.HSK.0.70.12.04-010.06.02-165-2011

3/9

(3) Ölümünden hemen önceki hastalığında öleni tedavi etmiş olan tabibe, otopsi yapma görevi verilemez. Ancak, bu tabibin otopsi sırasında hazır bulunması ve hastalığın seyri hakkında bilgi vermesi istenebilir.

(4) Gömülmüş bulunan bir ceset, incelenmesi veya otopsi yapılması için mezardan çıkarılabilir. Bu husustaki karar, soruşturma evresinde Cumhuriyet savcısı, kovuşturma

evresinde mahkeme tarafından verilir. Mezardan çıkarma kararı, araştırmanın amacını tehlikeye düşürmeyecekse ve ulaşılması da zor değilse ölünün bir yakınına derhâl bildirilir.

(5) Yukarıdaki fıkralarda sözü edilen işlemler yapılırken, cesedin görüntüleri kayda alınır.”

“Yeni doğanın cesedinin adli muayenesi veya otopsi” kenar başlıklı 88 inci maddesinde; “(1) Yeni doğanın cesedi üzerinde adli muayene veya otopside, doğum sırasında veya doğumdan sonra yaşam bulgularının varlığı ve olağan süresinde doğup doğmadığı ve biyolojik olarak yaşamını rahim dışında sürdürebilecek kadar olgunlaşmış olup olmadığı veya yaşama yeteneği bulunup bulunmadığı saptanır.”

“Zehirlenme şüphesi üzerine yapılacak işlem” kenar başlıklı 89 uncu maddesinde; “(1) Zehirlenme şüphesi olan hâllerde organlardan parça alınırken, görünen şekli ile organın tahribatı tanımlanır. Ölüde veya başka yerlerde bulunmuş şüpheli maddeler, görevlendirilen uzman tarafından incelenerek tahlil edilir.

(2) Cumhuriyet savcısı veya mahkeme, bu incelemenin, hekimin katılımıyla veya onun yönetiminde yapılmasına karar verebilir.”

Tedavi, teşhis ve bilimsel amaçlarla organ ve doku alınması, saklanması, aşılması ve nakli ile ilgili hükümleri belirleyen 29/5/1979 tarihli ve 2238 sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanununun “Ölüm halinin saptanması” kenar başlıklı 11 inci maddesinde; “Bu Kanunun uygulanması ile ilgili olarak tıbbi ölüm hali, bilimin ülkede ulaştığı düzeydeki kuralları ve yöntemleri uygulanmak suretiyle, biri kardiolog, biri nörolog, biri nöroşirürjiyen ve biri de anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanından oluşan 4 kişilik hekimler kurulunca oy birliği ile saptanır.”

“Ölüden organ ve doku alma koşulu ve cesetlerin bilimsel araştırma için muhafazası” kenar başlıklı 14 üncü maddesinde; “Bir kimse sağlığında vücudunun tamamını veya organ ve dokularını, tedavi, teşhis ve bilimsel amaçlar için bıraktığını resmi veya yazılı bir vasiyetle belirtmemiş veya bu konudaki isteğini iki tanık huzurunda açıklamamış ise sırasıyla ölüm anında yanında bulunan eşi, reşit çocukları, ana veya babası veya kardeşlerinden birisinin; bunlar yoksa yanında bulunan herhangi bir yakınının muvafakatiyle ölüden organ veya doku alınabilir.

Aksine bir vasiyet veya beyan yoksa, kornea gibi ceset üzerinde bir değişiklik yapmayan dokular alınabilir.

Ölü, sağlığında kendisinden ölümünden sonra organ veya doku alınmasına karşı olduğunu belirtmişse organ ve doku alınamaz.

Kaza veya doğal afetler sonucu vücudunun uğradığı ağır harabiyet nedeniyle yaşamı sona ermiş olan bir kişinin yanında yukarıda sayılan kimseleri yoksa, sağlam doku ve organları, tıbbi ölüm halinin alınacak organlara bağlı olmadığı 11 inci maddede belirlenen hekimler kurulunun raporuyla belgelenmek kaydıyla, yaşamı organ ve doku nakline bağlı olan kişilere ve naklinde ivedilik ve tıbbi zorunluluk bulunan durumlarda vasiyet ve rıza aranmaksızın organ ve doku nakli yapılabilir. Bu hallerde, adli otopsi, bu işlemler

Sayı : B.03.1.HSK.0.70.12.04-010.06.02-165-2011

4/9

tamamlandıktan sonra yapılır ve hekimler kurulunun raporu adli muayene ve otopsi tutanağına geçirilir ve evrakına eklenir.

Ayrıca vücudunu ölümden sonra inceleme ve araştırma faaliyetlerinde faydalanılmak üzere vasiyet edenlerle yataklı tedavi kurumlarında ölen veya bunların morglarına getirilen ve kimsenin sahip çıkmadığı ve adli kovuşturma ile ilgisi olmayan cesetler aksine bir vasiyet olmadığı takdirde 6 aya kadar muhafaza edilmek ve bilimsel araştırma için kullanılmak üzere ilgili yüksek öğretim kurumlarına verilebilirler. Bu cesetlerin defin hususu dahil tabi olacakları işlemler Adalet, İçişleri, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlıklarınca bu Kanunun yayımı tarihinden itibaren 3 ay içinde çıkarılacak yönetmelikle belirlenir.”

31/7/2004 tarihli ve 25539 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Adli

Tıp Kurumu Kanunu Uygulama Yönetmeliğinin; “Morg İhtisas Dairesi” kenar başlıklı 10 uncu maddesinin üçüncü fıkrasının (c) bendinde; “Morg ihtisas dairesinin görevleri ve çalışma usulleri şunlardır: c) Otopsinin sonuçlanması veya hüviyetin tespitinden sonra morg ihtisas dairesiyle ilgisi kalmayan ceset veya beraberindeki materyal, tahkikatı idare eden hâkim veya Cumhuriyet savcısı veya hüviyet tespiti için gönderilen makam tarafından gömülmesinde sakınca olmadığını bildiren yazılı belge üzerine ailesine veya yakınlarına veya kimsesiz ise onbeş gün içinde belediyeye teslim edilir. Morg İhtisas Dairesi, kimlik belirlenmesi için gerekli görülen örnekleri alır ve beş yıl süreyle saklar. Morg ihtisas dairesine getirilen ve otopsinin sonuçlanması ile hüviyetinin tespitinden sonra morg ihtisas dairesi ile ilgisi kalmayan ve yakınlarınca alınmayan veya araştırmalar sonucu kimsesiz olduğu anlaşılan ceset veya kısımları adli tahkikatla ilgisi kalmamış olması ve aksine vasiyeti bulunmaması şartıyla, en az altı ay süreyle muhafaza edilmek ve bilimsel araştırma için kullanılmak üzere yüksek öğretim kurumlarına verilebilir. Ceset üzerinde tekrar bir inceleme yapılması ihtimali düşünülerek cesedin gömüldüğü yer veya mezara, morg defterindeki numarayı taşıyan bir işaretin konulacağı, cesedi alanlar tarafından yazılı olarak taahhüt edilir ve cesedi teslim alanların da adresleri ile imzaları alınır. ...”

“Adli tıp şube müdürlüklerinin görev ve çalışma usulü” kenar başlıklı 18 inci maddesinin (c) bendinde; “Adli tıp şube müdürlüklerinin buldukları görev bölgeleri sınırları içinde otopsi gereken cesetlerin ölü muayeneleri adli tıp uzmanınca yapıldıktan sonra, otopsileri o mahalde Adli Tıp Kurumu veya grup başkanlığındaki morg ihtisas dairelerinde yapılır. Morg ihtisas dairesi bulunmayan yerlerde mevcut resmî sağlık kurumlarının olanaklarından yararlanılır.” hükümleri yer almaktadır.

B- Avrupa İnsan Hakları Mahkemesinin Bakış Açısı

AİHM, birçok kararında otopsilerin yetersizliğine vurgu yapmış, AİHS'nin 2 nci maddesi kapsamında devletin pozitif yükümlülüğünün ihlal edildiği sonucuna varmıştır.

Avrupa İnsan Hakları Mahkemesinin;

Tanlı/Türkiye kararında; “Mahkeme, Mahmut Tanlı'nın ölümünün arkasındaki gerçeklerin belirlenmesinde otopsi araştırmasının son derece önemli olduğunu gözlemlemektedir. Bu araştırmanın savcı tarafından başlatılmış olsa da birçok önemli konuda yetersiz olduğu görülmektedir. Özellikle organlar yerinden çıkartılmamış ve ağırlıkları ölçülmemiş; kalp inceden inceye tetkik edilmemiş; elektrik şoku ya da diğer işkence ve kötü muamele şekillerinin varlığını tespit etmek üzere histopatolojik örnekler alınmamış; toksik

Sayı : B.03.1.HSK.0.70.12.04-010.06.02-165-2011

5/9

madde analizleri yapılmamış; fotoğraf çekilmemiş ve tıkanıklığa neden olan kan pıhtısı bulgusu yeterince tasvir ve analiz edilmemiştir...”

Kaya/Türkiye kararında; “Otopsi raporu sadece kurşun yaralarının biçimini, ciddiyetini ve konumlarını içermekteydi. Mahkeme, Komisyon'un, raporun bazı önemli konularda, özellikle de kurşun sayısı ve kurşunun atıldığı yaklaşık mesafenin ölçülmesi konularında son derece eksik kaldığına ilişkin görüşünü paylaşmaktadır. Yapılan otopsinin baştan savma niteliği ve raporda belirtilen bulgular, hukuka uygun öldürme konusunda kesin olarak emin olmayı gerektirecek bir incelemenin ve hatta sadece asgarî bir incelemenin bile yapılmış olduğu sonucuna varılmasını mümkün kılmamaktadır, geride yanıtlanması gereken birçok kritik soru kalmaktadır.

Mahkeme, olay yerinde yapılan ölüm sonrası ve adli tıp araştırmasının terörist şiddete açık bir yerde olduğunu, dolayısıyla standart uygulamanın gerçekleştirilmesinin mümkün olmadığını teslim etmektedir. Bunu Dr. D. da raporunda belirtmiştir... Bu nedenle, doktorun ve Cumhuriyet savcısının cesedi, vücut, giysiler ve kurşun yaraları üzerinde araştırma

yapılmak üzere daha güvenli bir yere götürmek konusunda herhangi bir talepte bulunmamış olmaları şaşırtıcıdır.”

Tanrıkulu/Türkiye kararında; *“Olay yerinde polis tarafından bulunan deforme olmuş mermi dışında, Dr. Tanrıkulu’nun vücuduna isabet eden diğer on bir merminin bulunmasına dair girişimde bulunulduğu hakkında kayıt yoktur.”*

Oğur/Türkiye kararında; *“Mahkeme,...Cumhuriyet savcısının, olay yerini incelerken, sadece maktulün cesedi ile ilgili bulguları not almak, olay yerini incelemek suretiyle krokisini çizmek, olayları yeniden canlandırmak ve her biri maktulün iş arkadaşı olan üç gece bekçisini sorgulamakla sınırlı kaldığını gözlemlemiştir...*

Savcı, raporunda, silah yarasının ölümün kesin nedeni olduğu ve bulgulardan hiçbirinin başka bir sebebe işaret etmemesinden dolayı otopsi yapılmasına gerek olmadığını özellikle belirtmiştir...Burada belirtilmelidir ki, bu tür bir olayda şayet bir otopsi yapılmış olsaydı, ateş eden kişinin yaklaşık olarak bulunduğu yer ve vurulma anında aralarındaki mesafe gibi değerli bilgiler sağlanabilecekti.

Aynı rapor sadece sekiz boş kovan, av tüfekleri ve bir miktar barut bulunduğunu belirtmekle beraber, bu delillerden hiçbiri ayrıntılı bir incelemeye tabi tutulmamıştır. Raporda, boş kovanlarla ilgili olarak, kovanların iki-üç günlük oldukları, barutla ilgili olarak ise yeni olup olmadığını anlamanın imkânsız olduğundan başka bir ayrıntıya değinilmemiştir... Yine burada da uygun bir incelemenin yapılmış olması özellikle de balistik bir inceleme, bunların tam olarak ne zaman kullanıldıklarını ortaya çıkarabilirdi.” şeklinde ifadelere yer verildiği görülmektedir.

Salman/Türkiye kararında ise Mahkeme; *“aynı gün Adli Tıp Kurumuna gönderilen cesedin burada yapılan incelemesi sırasında maktulün kalp sorunları olduğunun belirtilmesine, mahallinde yapılan otopside bulguları tespit edilen göğüsteki yaraların maktulün kalp krizi geçirdiğini düşünen polisler tarafından hayata döndürülmesi için masaj yaparken oluşmuş olabileceğine ilişkin rapora atıf yaparak polis memuru olan sanıkların beraatine karar verilen olayla ilgili olarak klasik otopsi yapılmasına rağmen yapılan otopsinin ölüm sebebini tam olarak belirlemeye yetmediğini, başvurunun ölümünün gözaltı sonucunda devletin sorumluluğu altında gerçekleştiğini, maktulün sağlıklı olarak gözaltına alındığını belirterek iki uluslararası adli tıp uzmanından görüş alarak maktulün göğüs*

Sayı : B.03.1.HSK.0.70.12.04-010.06.02-165-2011

6/9 kafesindeki yara ve berelerinin kardiyak masajı ile oluşamayacağını saptamış, kalbinden rahatsızlığı olan maktulün görmüş olduğu işkence sonucunda durumunun kötüleştiği yönündeki görüşleri” kabul ederek davalı devletin savunmasını reddetmiştir. Mahkeme, cesedin fotoğrafinin çekilmemesi, üzerindeki yaraların ve izlerin histopatolojik incelemesinin yapılmaması, izlerin meydana geliş zamanının ve dolayısıyla maktulün ölmeden önceki 24 saat içinde kötü muameleye maruz kalıp kalmadığının saptanmamasını, sonuç olarak tüm klinik bulguları içeren objektif bir otopsi yapılmamasını eleştirmiştir.

Öte yandan; AİHM, Finucane/İngiltere kararında, Birleşmiş Milletler tarafından 1991 yılında hazırlanan Uluslararası Otopsi Protokolüne bir başka adıyla Minnesota Protokolüne atıf yapmıştır. İnsan hakları ihlalleri ve işkence sonucu meydana geldiği düşünülen ölümlerde otopsi sırasında uyulması gereken kuralların ayrıntılı bir şekilde açıklandığı Minnesota Otopsi Protokolünde; her şüpheli ölüm için soruşturma açılması ve bu soruşturmanın yeterli bir otopsiyi içermesi, otopsinin ehil kişilerce yapılması ve soruşturma sonuçlarının otopsi raporu da dâhil olmak üzere kamuoyuna sunumunun amaçlanması gibi ölüm nedeninin araştırılmasındaki minimum yasal standartlar belirlenmiştir. Protokol, yeterli otopsi incelemeleri ile iskelet kalıntıları analizleri için model protokol önerileri ile ek inceleme formu ve vücut diyagramları içeren dört bölüm ve eklerden oluşmuştur.

C- Organ ve Doku Nakli

Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğünden alınan bazı yazılarda; 2238 sayılı Kanunun 14 üncü maddesinin dördüncü fıkrasındaki düzenlemeye atf yapılarak kaza neticesinde beyin ölümü gerçekleşen hastaların, başka bir insanın hayatını kurtarmaya yönelik

organ bağıışı yapılabilmesi için durumun aciliyeti ve hayatiyeti karşısında ilgili Cumhuriyet başsavcılıkları ile organ alımı işleminin gerçekleştirilmesinin temininin son derece önemli olduğu belirtilmiştir.

Ülkemizde organ bağıışı, ihtiyacı karşılayacak düzeyden çok uzak olup, her yıl organ nakli bekleyen hasta sayısı giderek artış göstermektedir. Bu bakımdan, anılan Kanunun ilgili maddesinde öngörüldüğü şekilde gerçekleşen beyin ölümlerinde, ilgili Cumhuriyet başsavcılığı ile ivedi bir şekilde iletişime geçilerek organ ve doku nakli uygulamasının yapılması, belirtilen ihtiyacı nispeten de olsa karşılayabilecektir.

D- Kimsesiz Cesetlerin Bilimsel Araştırmada Kullanılması

Bazı üniversitelerimizin tıp fakültesi dekanlıklarından alınan yazılarda; *“adli tahkikata konu edilmiş olup, kimliği belirsiz ya da kimsenin sahip çıkmadığı veya yakınlarının almaması nedeniyle mezarlığa gömülecek olan otopsi yapılmış veya yapılmamış cesetlerin gömülme aşamasında üniversitelerin anatomi ana bilim dalında tahniti yapılarak bir süre bekletildikten sonra, öğrenci eğitiminde ve bilimsel araştırmalarda kullanılması için protokol düzenlenmesi talebinde bulunduğu, Cumhuriyet başsavcılıklarımızda ise uygulamada bu taleplerin nasıl karşılanacağı”* yolunda tereddütler olduğu bildirilmiştir.

Tıp eğitiminin en önemli kısımlarından birini oluşturan anatomi-kadavra eğitimi alternatifsiz bir model olup, aynı zamanda hekim adaylarının insan vücudunu bilimsel olarak öğrenmelerini de sağlayan bir olgudur.

2238 sayılı Kanunda, kaza veya doğal afetler sonucu ölen kişilerden vasiyet ve rıza aranmaksızın organ ve doku nakli yapılabileceği, ayrıca yataklı tedavi kurumlarında ölen veya bunların morglarına getirilen ve kimsenin sahip çıkmadığı ve adli kovuşturma ile ilgisi olmayan cesetlerin, aksine bir vasiyet olmadığı takdirde 6 aya kadar muhafaza edilmek ve **Sayı : B.03.1.HSK.0.70.12.04-010.06.02-165-2011**

7/9

bilimsel araştırma için kullanılmak üzere ilgili yüksek öğretim kurumlarına verilebileceği hüküm altına alınmış ve benzeri bir düzenlemeye de Adli Tıp Kurumu Kanunu Uygulama Yönetmeliğinin 10 uncu maddesinin üçüncü fıkrasının (c) bendinde de yer verilmiştir.

Bu yasal düzenlemeler doğrultusunda, kıyas yolu ile ölü muayene ve otopsi işlemlerinin bitirilmesini müteakiben adli tahkikata konu edilmiş olup kimliği belirsiz ya da kimsenin sahip çıkmadığı veya yakınlarının almaması nedeniyle mezarlığa gömülecek olan cesetlerin öğrenci eğitiminde ve bilimsel araştırmalarda kullanılmasına imkân tanınması, kimlik belirleme ve gerektiğinde tekrar adli inceleme yönünden yararlı olabileceği gibi, bu süre zarfında yakınlarının bulunması hâlinde cesedin tesliminde de kolaylık sağlanabilecektir.

Bu itibarla;

Yukarıda yapılan açıklamalar ve ilgili hükümler ile kararlar doğrultusunda;

1- Ölünün adli muayenesi ve otopsi işlemlerinin mevzuatın öngördüğü şekilde yerine getirilmesi, öncelikle olay yerinin muhafaza altına aldırılması ile olay yerine en kısa zamanda intikal edilip delillerin kaybolmasının önlenmesi, adli kolluk görevlilerinin, ölü muayenesi ve otopsi için nöbetçi Cumhuriyet savcısını bulamaması gibi yakınmalarına meydan verilmemesi,

2- Olay yerinin, çevresinin, çevreye dağılmış delillerin ve adli muayenesine başlamadan önce cesedin, pozisyonu değiştirilmeden ve herhangi bir işlem yapılmaksızın

çeşitli yönlerden değişik görüntülerinin aldırılması; görgü tanıklarının bulunması durumunda ifadelerine vakit geçirilmeksizin başvurulması; cesedin yanındaki ilaç, içecek ve yiyecek türü maddelerin de muhafazası ile gerektiğinde el konularak incelenebilmesine imkân sağlanması; olay yerindeki tüm delillerin eksiksiz toplanması ve usulünce muhafaza altına alınması,

3- Otopsiyi gereken cesetlerin; ölü muayenelerinin, adli tıp uzmanı veya görevlendirilen hekim tarafından yapılarak gerekli olan fotoğrafların çektilmesi, görüntülerin aldırılması ve engelleyici sebepler bulunmadığı sürece ölünün kimliğinin de tespit edilmesinden sonra biri adli tıp, diğeri patoloji uzmanı veya diğeri dallardan birinin mensubu veya biri pratisyen iki hekim ya da zorunluluk bulunduğunda raporda açıkça belirtilerek bir hekim marifetiyle, ancak, suçun işleniş şekli, ölünün durumu ve benzeri sebeplerle olayın aydınlatılmasında adli tıp uzmanı ve patoloji uzmanının ayrıca diğeri dal mensuplarından bir ya da birkaçının otopsiye katılmasında zorunluluk bulunduğunu ifade etmeleri durumunda bu istisnai vaziyet ve zorunluluk hâli tutanağa geçirilmek suretiyle ikiden

fazla hekimin katılmasıyla otopsiyi yapılmak üzere;

a) Adli tıp şube müdürlüklerinin bulunduğu yerlerde; o mahaldeki Adli Tıp Kurumu veya grup başkanlığındaki morg ihtisas dairesine, morg ihtisas dairesi bulunmaması hâlinde ise imkânlarından yararlanılmak üzere o yerdeki resmî sağlık kurumlarına kaldırılması,

b) Adli tıp şube müdürlüklerinin bulunmadığı yerlerde ise; bu yer ve yakınındaki merkezlerde Adli Tıp Kurumu grup başkanlığı ya da şube müdürlükleri kuruluncaya kadar mevcut resmî sağlık kurumlarına, olayın niteliğinin zorunlu kıldığı hâllerde ise en yakın Adli Tıp Kurumu grup başkanlığı ya da şube müdürlüğüne veya adli tıp ana bilim dalı ve uzmanına sahip üniversite hastanelerine kaldırılması,

4- Müdafî ya da vekil tarafından getirilmesi hâlinde gelen hekimin de otopside hazır bulundurulması, bu konuda gerekli işlemlerin ilgili Cumhuriyet savcısı tarafından takdir edilmesi,

Sayı : B.03.1.HSK.0.70.12.04-010.06.02-165-2011

8/9

5- Otopsinin yapıldığı yer, tarih, başlama ve bitirilme saatlerinin rapora kaydedilmesi; otopsiye katılan adli tıp uzmanı ya da diğeri hekimlerin isim ve sıfatlarının raporda belirtilmesi,

6- Fotoğraf veya görüntü çekiminde tüm işlemlerin Cumhuriyet savcısı tarafından yaptırılmak suretiyle;

a) Görevlendirilecek kişinin hüviyetinin otopsi tutanağına geçirilmesi,

b) Otopsi bulgularının ayrıntılı bir şekilde belgelendirilmesi,

c) Fotoğraf çekimlerinin, üzerinde değişiklik yapılmasına imkân vermeyen RAW formatıyla gerçekleştirilmesinin sağlanması,

ç) Dijital cihazlarla çekim yapıldığı takdirde, fotoğraf veya görüntülerin veri taşıyıcısına aktarılması,

d) Kayıtların üzerine soruşturma numarası, ölünün ad ve soyadı ile çekim tarihinin yazılmasından sonra ilgili Cumhuriyet savcısı tarafından tasdik edilerek soruşturma dosyasında muhafaza edilmesi,

e) Ceset üzerinde varsa darp, cebir, mücadele, boğuşma, yara, mermi, barut izlerinin ve cesetten çıkarılan mermilerin, elbiselerin ve kişisel eşyaların, olayı aydınlayabilecek delil niteliğinde olabilecek her şeyin, muayene sırasında otopsiyi yapan hekimin istediği yerlerin, tüm iz ve delilleri belirtecek şekilde, muhtelif açılardan en az iki renkli fotoğrafının çektilmesi ile suç eşyalarının kaybolmasının önlenmesi ve emanete alınması, ayrıca bu usule uygun olarak fotoğraf çekildiğinin otopsi tutanağına ayrıntılı bir şekilde yazılması,

7- Gerektiğinde cesedin röntgen grafilerinin çekilmesi, üzerlerine ölenin adı, soyadı ile Cumhuriyet başsavcılığı soruşturma numarasının yazılması, elbiselerinin incelenmesi, ölü sertliği ve morluğunun derecesi ile cesedin ısısının kaydedilmesi,

8- Vücuttaki tüm yara ve berelerin, seyri, şekli, yönü, rengi, anatomik yapılarının belirlenmesi, mermi yaralarının tanımının yapılması, ateşli silah kalıntısı var ise analiz için saklanması, swap örneklerinin alınması, ateşli silah yaralarının giriş ve çıkış deliklerinin belirtilmesi, cesetteki tüm mermilerin tespiti ile vücuttan çıkarılarak muhafaza edilmesi, deri, dişler, baş, yüz, gözler, burun ve kulaklar, boyun, kol ve bacaklar ile genital organların ayrıntılı bir şekilde muayene edilmesi, gerektiğinde kan örnekleri ve parmak izlerinin alınması,

9- Baş, göğüs ve karnın usulünce açılarak, tüm organların sistematik bir şekilde incelenmesi, özellikle elle, ipe boğmalarda veya asılarda boyun cildi ve boyun iç organları (gırtlak kıkırdakları, hiyoid kemiği) incelenerek, bütün iç organlar ile kemiklerdeki travmatik ve hastalıkla ilgili değişikliklerin kaydedilerek açıklanması, iç organların dış yüzeylerindeki veya gerektiğinde organın içerisindeki travmaya bağlı lezyonların fotoğraflanması, gerektiği takdirde görüntü kayıtlarının alınması, ölüm sebebini, ölüm mekanizmasını ve ölüm şeklini gösteren bütün aşamaların belirtilerek otopsi raporuna kaydedilmesi, analiz için gerekli olan örneklerin alınması,

10- Ölüm zamanı ve sebebini belirlenmesi, yargılamada delil teşkil edebilecek tüm bulguların tespit edilerek incelenmesi gerekli olanların incelemeyi yapacak olan makamlara gönderilmesi, muhafaza altına alınanların ve incelemeden dönenlerin (ceset parçaları hariç) saklanması, diğer suç eşyası ve deliller hakkında ise kesinleşmiş mahkeme kararı veya Suç Eşyası Yönetmeliği dikkate alınarak gereğinin yapılması,

Sayı : B.03.1.HSK.0.70.12.04-010.06.02-165-2011

9/9

11- Fethikabir işlemlerinde de niteliğine uygun düştüğü ölçüde yukarıda sayılan hususlara riayet edilmesi,

12- Ölünün adli muayenesi, otopsi ve fethikabir işlemleri ile biyolojik, kimyasal ve uyuşturucu maddelere dair incelemelerin nerelerde yapılacağını gösterir listelerle ilgili olarak Adli Tıp Kurumu Başkanlığının yazıları, yayınları ve İnternet sayfasının takip edilerek belirtilen hususların yerine getirilmesi,

13- 2238 sayılı Kanununun 14 üncü maddesinin dördüncü fıkrası kapsamında meydana gelen adli vakalar sonucu gerçekleşen beyin ölümlerinde, ilgili Cumhuriyet başsavcılığına durumun haberdar edilmesini müteakiben organ ve doku nakli uygulamasının anılan Kanununun

11 inci maddesinde belirlenen hekimler kurulunun raporuyla belgelenmek kaydıyla yapılması,

bu işlemin gerçekleştirilmesinde fotoğraf veya görüntü kaydının da alınmasının sağlanması, adli otopsinin bu işlemler tamamlandıktan sonraya bırakılması, hekimler kurulunun raporunun

adli muayene ve otopsi tutanağına geçirilerek fotoğraf veya görüntü kayıtlarını içeren veri taşıyıcısıyla birlikte soruşturma evrakına eklenmesi, özellikle kişi üzerindeki lezyonların ayrıntılı bir şekilde hekimler kurulu raporunda yer verilmesinin sağlanması,

14- Adli tahkikata konu edilmiş olup kimliği belirsiz ya da kimsenin sahip çıkmadığı veya yakınlarının almaması nedeniyle mezarlığa gömülecek olan cesetlerin tıp biliminin gelişmesine katkı sağlaması amacıyla ölü muayene ve otopsi işlemi yapıldıktan sonra Adli Tıp Kurumu Kanunu Uygulama Yönetmeliğinin 10 uncu maddesinin (c) bendinde belirtilen kurallara uyularak bilimsel araştırma için kullanılmak üzere mahallindeki şartlar dikkate alınarak ve süresi belirtilmek suretiyle protokol yapılarak, Adli Tıp Kurumu Başkanlığının yönetiminde ihtiyacı olan yükseköğretim kurumlarına verilebileceğinin unutulmaması,

15- Genelge ekinde Türkçe ve İngilizcesi bulunan Uluslararası Otopsi Protokolü adıyla bilinen Minnesota Protokolünde belirtilen hususların da göz önünde bulundurulması, özellikle

hukuk dışı, keyfi ve yargısız infazlar sonucu gerçekleştiği iddia edilen ya da ihtimali bulunan

ölümlerde otopsi işleminin mutlaka adli tıp uzmanı ve/veya patoloji uzmanı marifetiyle yapılması,

16- Otopsi sonucunda düzenlenecek raporun uluslararası metinlerde de belirtildiği gibi açık ve anlaşılır olması, ölüm sebebi olarak birden fazla ihtimal varsa bunlara kademeli bir şekilde yer verilmesi, ayrıca otopsi tarihi ile raporun düzenlenmesi arasındaki sürenin mümkün olduğunca kısa olmasının temini

konularında gerekli dikkat ve özenin gösterilmesi hususunun Genel Kurulun 30/9/2011 tarihli ve 253 sayılı kararı ile tüm teşkilata duyurulmasına karar verilmiştir.

BEYİN ÖLÜMÜ

DR. HÜLYA TİRELI

Ölüm, bilincin geri dönüşümsüz kaybı ile birlikte solunum ve kalp fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybı olarak tanımlanabilir. Bu şekilde ifade edilen ölüm primer intraserebral olaylar sonucunda olabileceği gibi, dolaşım durması gibi ekstrakraniyal olaylar sonucunda da olabilir. Dolaşım durması beyin sapı ölümüne yetecek kadar uzun sürdüğü takdirde lethal olacaktır. Bir insanın yaşamını sürdürebilmesi için gerekli fonksiyonlar olan bilinç ve solunum, beyin sapı hakimiyetinde olduğu için, ölüm beyin sapı ölümü olarak da değerlendirilebilir. Beyin sapı ölür ise, beyin fonksiyon görmeyecek ve kısa sürede, kaçınılmaz şekilde, kalp fonksiyonları da duracaktır. Beyin ölü olduğu zaman akciğer ve kalp fonksiyonları ancak kısa bir süre, makineler ve farmakolojik ajanlar tarafından sürdürülebilir. Bu nedenle kişi beyni öldüğü zaman ölü kabul edilebilir.

Bu bölümde beyin ölümü kavramı tartışılacaktır. Beyin ölümü kavramının tarihsel gelişmesi, ölü bir beyin sapının komplike araştırmalara gidilmeden, yatak başında nasıl tanınabileceği anlatılacaktır.

Beyin ölümü kavramı, organ nakli için olduğu kadar, yaşama şansı hiç olmayan bir kişide yaşam desteğinin ne kadar sürdürülmesi gerektiği konusunda da önemlidir. Ayrıca konu aynı zamanda ahlaki, felsefi ve yasal yönleri ile de tartışılmaktadır. Bu tartışmalar, insanlar, kalbi hala atmakta olan ölü bir beynin anlamını, kültürlerine katmaya çalıştıkça artacaktır.

Tarihte yazılı ilk beyin ölümü olgusu 1564 yılında İspanya’da Vesalius tarafından bir grup izleyici önünde bir hastasına otopsi yaparken Toraksı açtığı anda kalbin çarpıyor olduğunu görmesi ile bildirilmiştir. Bu olgu beyin ölümü olarak değerlendirilmemiş, ilk beyin ölümü ile ilgili bildirimler bu tarihten birkaç yüz yıl sonra görülmeye başlanmıştır.

Konu ile ilgili ilk bildirimler 20. yüzyılın ikinci yarısında başlamıştır. İlk olarak Wertheimer ve ark tarafından 1959’da Fransa’da “sinir sisteminin ölümü” bildirilmiştir. Yapısal beyin lezyonu olan hastalarda solunum durması, beyin sapı ve tendon reflekslerinin kaybı, elektriksel olarak sessiz beyin olarak tanımlanan bu tabloda hastalar kadavra gibi görünüyor, suni solunum sürdürüldükçe kalp fonksiyonları da düzenli sürüyordu. Sağlı deri EEG’sinin düz trase çizmesinin yanısıra mediantalamik yapılardan geçen derin elektrodlar ve korteksten orta hatta güçlü elektrik uyarıları verilerek de hiç bir kaydedilebilir yanıt oluşmuyordu. Bu bulgular ile araştırmacılar, hastalarında hem diensefalon, hem de korteksin ölü olduğu sonucuna vardılar.

Bir kaç ay sonra, yine Fransa'dan Mollaret ve Goulan "comadépassé" olarak adlandırılan durumu yayınladılar. Bu değerlendirme klinik gözlemlere dayanıyordu. Burada hastaların bilinç düzeyinden başka, temel iç homeostatik mekanizmalarının da bozulduğu vurgulandı. Hastalar poikilotermikti, diabetesinsipidus gelişmişti ve kan basınçları ancak farmakolojik ajanlarla sabit tutulabiliyordu. EEG düz trase gösteriyordu. Ancak talamustan alınan kayıtlar bile kesin olarak tüm beyin hücrelerinin öldüğünü gösteremiyordu. Herhangi bir yerde yaşayan bazı nöronlar olabilir miydi? Bu araştırmacılar "comadépassé" yi ölümle eş tutabilecek durumda değildiler ve daha önceki araştırmacılar gibi ventilatör desteğinin kesilmesini öneremiyorlardı.(1)

Her iki çalışmanın da üzerinden yarım asırdan fazla zaman geçmesine rağmen yaklaşımlarının modern olduğu görülmektedir. Her ikisinde de yatak başında gözlenen bulguların tüm sinir sisteminin ölümü kararını verdirebileceği vurgulanmaktadır. Her iki grupta ölümün anlamını tartışmamıştır. Pratikte ne yapılabileceği konusunda farklı sonuçlara ulaşmalarında şartıcı değildir.

1968'de Harvard Tıp Fakültesinden Beyin Ölümü tanı kriterleri yayınlanmıştır. Daha çok klinik değerlendirmelere dayanan bu kriterler, beyin ölümünün nedenlerine dikkati çekmiş Santral Sinir Sistemi depresanları ile Hipotermimin yanıtıcı etkilerini vurgulamıştır.

Bunu izleyen yıllarda 1971 Minnesota kriterleri ve 1976'da Birleşik Krallık Kriterleri yayınlanmış olup, tüm bu kriterler yazının devamında tekrar tartışılacaktır. (1, 2)

Beyin ölümü kavramı organ nakli açısından önemli olmasına rağmen, bu araştırmacılar bildirimlerinde organ naklini tartışmamışlardır. Organ nakli olaylarının artışı, ilk beyin ölümü bildirimlerinden en az on yıl sonra gerçekleşmeye başlamıştır.

Ölüm Kavramından Ne Anlıyoruz ?

İnsanlarda kaybının ölüm olarak isimlendirildiği esas özelliğin ne olduğu sorusunun cevabını aradığımızda görülürki; sorunun birden fazla cevabı vardır. Cevaplar kültürel yapıya bağlı olarak değişkenlik gösterir, soru aslında bilimsel olmaktan çok filozofiktir.

Akciğer ve kalbin fonksiyonları makineler ile sürdürülebilse bile beyninkiler sürdürülemez. Kişi sadece beyni öldüğü zaman gerçekten ölü kabul edilebilir. Beyin üzerine bu vurgulama düşünüldüğü gibi yeni değil, çok eskidir. İnsanların fizyoloji hakkında çok az veya hiç bilgisinin olmadığı yıllardan beri şuursuzca bu kavram tartışılmıştır.

Şuurluluk kapasitesi üst beyin sapı fonksiyonudur. Asandan retiküleraktivatör sistem (ARAS) fonksiyonu olan uyanıklığa bağımlıdır. ARAS midbraintegmentum ve rostralponsa yerleşiktir ve bu bölgedeki küçük bir lezyon sürekli komaya yol açabilir. Beyin sapı fonksiyonu olan şuurluluk kapasitesi, hemisfer fonksiyonu olan şuurluluk miktarı ile aynı anlamda değildir, fakat bunun varlığı için şuurluluk kapasitesinin sağlam olması gereklidir. Beyin sapı fonksiyonu olmadığı zaman serebralhemisferlerin anlamlı veya integre aktivitesi olamaz, düşünceler, duygular veya çevre ile etkileşimler gerçekleşemez.

İnsanlığın karakteristik özelliği şuurluluk ile diğer insanlar ve çevre ile ilişki kurabilmek olarak tanımlandığına göre beynin bu fonksiyonları irreversibl olarak sürdürülemez hale gelmesi kişinin ölümü olarak değerlendirilebilir. Bununla beraber beyin ölümü çeşitli toplumlar ve dinler açısından farklı algılanmaktadır. Çeşitli kültürel ve dini gruplar tüm vital fonksiyonlar sonlanmadan ölümün gerçekleştiğini kabul etmemektedirler. Daha ilerisi bazı aileler, klinik beyin ölümü halinde bile, yakınlarının ölmüş olduğuna inanmamaktadırlar. Beyin ölümü

gelişmiş, ancak yaşam desteği ile canlı gibi görünen kişilerde her zaman bu rahatsızlık söz konusu olmaktadır.

Organ nakli söz konusu olduğu zaman, yaşam desteği sürdürülen beyin ölümü olgularında, toplumda her zaman bir çelişki yaşanmaktadır. Bu çelişki sadece ölüm kararının doğru şekilde verilmesi ile ilişkili olmayıp, organ ve doku alımı düşüncesi ile ölüm kararının erken alınabileceği korkusunu taşımaktadır. Bu düşünce bu tip hastaların takibini yapan klinisyenler ile doku ve organ alımını yapanlar tarafından da dikkate alınmalıdır.

Spontan solunum kapasitesi de beyin sapı fonksiyonudur. Apne beyin sapının fonksiyone etmediğini gösterir. Şüphesiz ki apne tek başına, ölüm anlamına gelmez (bulberpoliomyelitik hastalar gerçekte ölü değildir) . Ancak bir çok hastada irreversibl apne beyin sapı ve korteksin ölü olduğunu gösterir. Araştırmacılar böyle olgularda resusitasyon girişimlerinin başarısız olduğunu göstermişlerdir. 2-3 saat ara ile tekrarlanan elektriksel testler de negatiftir ve bu durumda respiratör bağlantısının kesilebileceğini düşünen araştırmacılar vardır.

Görüldüğü gibi konunun değişik yönleri vardır . Araştırmacılar her şeyden önce doğru kararı zamanında verebilmek için klinik , anjiyografik , elektrofizyolojik yaklaşımlar geliştirmeye çalışmışlardır . Şu anda tüm dünyada geçerli olan klinik yaklaşımlar , zaman zaman anjiyografik ve elektrofizyolojik yaklaşımlar ile desteklenmektedir .

Beyin Ölümü Tanısına Klinik Yaklaşım - Tarihçe-

İlk olarak 1968'de Harvard Tıp Fakültesi'nden beyin ölümünün tanımı için kriterler bildirilmiştir. Bunlar tabloda özetlenmiştir.

Tablo 1: Beyin Ölümü İçin Harvard Kriterleri:

- 1- Dış uyarıları alamama ve dış uyarılara cevapsızlık
- 2- Hareketsizlik
- 3- Apne (respiratör 3 dakika devre dışı kalacak)
- 4- Reflekslerin yokluğu
- 5- 1968: Yüksek doğrulayıcı değerde izoelektrik EEG (5 μ V/d'da) 1969: EEG gerekli değil

Bu testlerin, klinik tabloda herhangi bir değişim olmadıysa, 24 saat sonra tekrarı önerilmektedir.

Bu kriterler açıklanırken hipotermi ve ilaç intoksikasyonlarının yanıltıcı bulgularına dikkat çekilmiştir.

Bu kriterlerde komanın sebebi hakkında belirtilen bilgi olmadığı gibi, ventilasyonun sürmesi halinde ne olacağı da belirtilmemektedir.

Komite hipotermi ve ilaç intoksikasyonunun yanıltıcı etkilerine dikkat çekmesine rağmen, geri dönüşümlü olabilecek metabolik ensefalopatiler irreversibl komanın olası nedenleri olarak kabul etmiştir. İrreversibl komayı beyin ölümü ile eş anlamlı kabul etmiş, hatta bu durumun ölümün yeni kriteri olarak kabul edilmesini önermiştir.

Bu tanılamayı haklı kılmak için araştırmaya gitmeye ve ölümün anlamını tanımlamaya gerek görmemiştir.

Apneyi dökümanente etmek için solunumun hiperkarbik değil hipoksik uyarısını ortaya koyan yöntemi önermiştir. Son olarak beyin ölümü tanısını organ transplantasyonuna bağlamıştır. Bir çok eksiklikleri olmasına rağmen Harvard kriterleri daha önceki karmaşanın azalmasını sağlamış, belirli bir bilgi birikimini gerçekleştirmiş ve yavaş yavaş kabul görmeye başlamıştır.

(2)

Bunu takiben 1971’de Minnesotakriterleri yayınlanmıştır. Bu kriterler bilinen ve onarılamaz intrakraniyal lezyonu olan hastalarda beyin sapı fonksiyonlarının geri dönüşümsüz hasarını göstermektedir.

Tablo 2:Minnesota Kriterleri:

- 1- Bilinen fakat düzeltilemeyecek intrakraniyal lezyon
- 2- Spontan hareket yokluğu.
- 3- Apne (4 dakika)
- 4- Beyin sapı reflekslerinin alınamaması
- 5- Bu bulguların en az 12 saat değişmemesi.

Minnesota kriterleri ile etyolojik ön koşullar belirlenmiş, beyin sapının önemi vurgulanmış ve lezyon seviyesinin altındaki korunmuş reflekslerin konuyla ilişkisi olmadığı (sadece beyin sapı reflekslerinin kaybolması önemlidir) ortaya konulmuştur. Eğer beyin sapı ölümünün klinik bulguları mevcutsa EEG’nin öneminin tartışılabilir olduğu belirlenmiştir.

Bu tartışmaları izleyerek 1976’da Birleşik Krallık (UK-İngiltere) yasası yayınlanmıştır. Bu yasanın esas önemi ön şartlar ve hariç tutulanlara kesin şekilde uyulmadığı durumda beyin ölümü tanısının hiçbir şekilde düşünülmemeyeceğini vurgulamasıdır.

Buna göre;

Tablo 3:Beyin Ölümü Tanısı “UK yasası”:

- 1- Ön şartlar
 - Ventilatörde komatöz hasta;
 - Düzeltilemeyecek yapısal beyin hasarı
- 2- Hariç tutulanlar;
 - Primer hipotermi (< 35° C)
 - İlaç intoksikasyonu
 - Ciddi metabolik ve endokrin bozukluklar
- 3- Testler
 - Beyin sapı reflekslerinin yokluğu,
 - Apne

1979’ da, “ölümün tanısı" başlıklı, orijinal rapora ilave yeni bir rapor yayınlanmıştır. Bu rapor, beyin ölümünün tanımlanmasının, bazı organlar çalışsın veya çalışmasın, hastanın ölmüş olduğu anlamına geldiğini vurgulamaktadır.

1981’ de Amerika Birleşik Devletlerinde Tıpta Etik problemleri ele alan komisyon “Ölümün Tanımlanması” başlıklı raporunda Birleşik Krallık yasasını tam olarak tarif ettikten sonra “Eğer beyin sapı tam olarak fonksiyonlarını kaybettiyse, beyin bir bütün olarak fonksiyon göremez” ifadesiyle raporunu tanımlamıştır.(1)

1981’de Kopenhag’dan Jorgensen’in beyin ölümünün klinik, elektrofizyolojik ve angiografik bulguları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışması ile beyin ölümü tanısı için kalıcı apne ve beyin sapı refleksleri kaybının yeterli olduğu, bunun sonunda mutlaka kalp durmasının geliştiği

sonucuna varılmıştır. Angiografinin bu olgularda tanısai veya prognoza yönelik hiç bir katkısının olmadığı görülmüştür.

Nörolojik zeminde beyin ölümü tanısının saf klinik kriterlere dayandırılmasını eleştirenler, bazı olgularla EEG aktivitesinin az da olsa devam etmesi ve bazen klinik bulguların geri dönüşümlü olmasına dayanmaktadırlar.

Ancak devam eden minimal EEG aktivitesinin ne ifade ettiği açıklanamamaktadır. Ölüm, soluma yeteneğinin geri dönüşümsüz kaybı ile birlikte bilincin geri dönüşümsüz kaybı olarak tanımlandığında, EEG' deki geçici aktivitelerin bir süre devam etmesinin prognozu etkilemeyeceği açıktır.

Klinik bulguların geri dönüşümlü oluşu vaka seçimine bağlıdır. Beyin sapı disfonksiyonunun geri dönüşümlü nedenleri (ilaç intoksikasyonu veya serebral hipoksi) titiz bir şekilde ekarte edilmelidir. Daha sonraki bölümlerde de söz edileceği gibi hastalar çok katı bir elemenden geçirilerek seçildiği zaman nörolojik bulguların hiçbir zaman reversibl olmadığı gösterilmiştir.

Beyin Sapı Ölümünün Klinik Tanısı

Beyin ölümü tanısı genellikle klinik olarak ve yatak başında konulur.beyin ölümü beyin sapı fonksiyonlarının irreversibl kaybı olarak tanımlandığına göre aynı zamanda “beyin sapı ölümü” olarak ta isimlendirilebilir.

Beyin sapı ölümünün klinik tanısı üç basamaktan oluşur.

- 1- Karşılaşılan belli ön koşulların araştırılması.
- 2- Primer hipotermi, ilaç intoksikasyonu, ciddi metabolik bozukluklar gibi geri dönüşümlü nedenlerin ekarte edilmesi.
- 3- Komadaki hastanın gerçekten apneik olduğunun ve beyin sapı reflekslerinin olmadığına saptanması.

Beyin sapı ölümü ile ilgili testlerin sadece doğru hastalar üzerinde uygulanacağı garanti edilmelidir. Sadece ön koşullar ve dışlanacak haller bulgular ile uyumlu olursa, beyin sapı reflekslerinin kaybı ile birlikte olan apneik koma, beyin sapı fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybını ifade etmektedir.(3)

Ön Koşullar:

1- Hasta ventilatöre bağlı, cevapsız ve derin komada olmalıdır

2- Komanın sebebi bilinen yapısal beyin hasarı olmalıdır. Beyin ölümü tanısı konulan hastaların % 50'sinde kafa travması veya spontan intrakraniya lhemoraji gibi durumun irreversibl olduğunu düşündüren aşikar bir neden vardır. Ancak bunların öncesinde beyin fonksiyonlarını etkileyen, kısa süre önce alkol alımı gibi, bir faktör olmamalıdır. Hasta kardiyak arrest veya ağır dolaşım yetmezliği nedeniyle komada ise veya serebral hava ya da yağ embolisi söz konusu ise beyin ölümü tanısı koymak daha uzun zaman alacaktır. Hasta öncesinde hipotermide ise (örneğin kardiyak cerrahi) ilaç metabolizmalarının yavaşlayacağı akılda tutulmalıdır. Tanıda belirsizlikler var ise beyin sapı tanı testleri yapılmamalıdır.

3- Hastalar beyin hasarının düzeltilemez olduğu ortaya konuluncaya kadar ventilatörde tutulmalıdır.

4- Her türlü tedavi girişimlerinden sonra durum düzeltilemez olarak nitelendirilmelidir.

5- Serebral perfüzyon, normal arteriyel oksijen basıncının sağlanması ve metabolik bozuklukların düzeltilmesi özel bir dikkat gerektirmektedir.

Beyin sapı ölümü tanısı sadece reanimasyon ünitelerinde konulabilir. Acil ünitelerinde bu tanı konulmamalıdır. Beyin sapı ölümü tanısının erken konulmasına karşı en iyi güvence aceleye getirilmeyen yaklaşımlardır. Genel felsefe, organ alıcıları için acele etmek, ancak donörler için asla acele etmemek olmalıdır.

Hariç Tutulanlar:

İlaç intoksikasyonu, primerhipotermi, bazı metabolik ve endokrin bozukluklar beyin sapı fonksiyonlarının derin, ancak geri dönüşümlü bir depresyonuna yol açabilirler. Bu durumdaki hastalar, beyin ölümü tanısı için değerlendirmeye alınmamalıdır.

Hipoksi, hepatik ve renal yetmezlik durumlarında narkotikler, sedatifler ve tranklizanların etki süresi uzayabilir.

Bazı sedatifler ve analjezikler birikici etki gösterirler, etkileri uzun sürer ve bunlar sıklıkla antikonvulsan olarak veya mekanik ventilasyona yardımcı olarak kullanılan ilaçlardır. Böyle bir ilaç kullanımı ile ilgili bilgi varsa fonksiyonel bozukluk ile koma nedeni oldukları için beyin sapı ölümü ile ilgili testler yapılmamalıdır. Mutlaka değerlendirilmesi gerekiyorsa ilacın vücuttan eliminasyonu için yeterli sürenin geçtiğinden emin olunmalıdır.

Tiyopental ve midazolam kullanan hastalarda, bu ilaçlar beyin sapı fonksiyonlarını deprese ettikleri için, beyin ölümü değerlendirmesi yapılmaz. Opiyatintoksikasyonu düşünülen hastalar nalokson kullanıldıktan sonra değerlendirilmelidir. (4)

Problem, travma ile ilacın kombine etkisi söz konusu olunca ortaya çıkmaktadır.

Alkol dışında, travma ile intoksikasyonun birlikteliği ender görülür. Böyle durumlarda sağlıklı bir klinik yaklaşım gereklidir. Akut alkol intoksikasyonununundepresan etkisi 6-8 saat kadar sürer. Koma süresi bunu aşarsa ileri araştırmalara gidilebilir.

Kafa travması geçirmiş kişide intoksikasyon da varsa, intoksikasyonun tüm etkileri ortadan kalkıncaya kadar beyin ölümü için tanı testlerini yapmaya hak doğmaz. Bu durumda komaya yol açabilecek ilaçların yarı ömürleri bilinmelidir. Ayrıca kan konsantrasyonunun beyin konsantrasyonunu çok iyi yansıtmayacağı akılda tutulmalıdır. İlaç monitorizasyonu yapılamadığında, en az üç gün beklemek gereklidir. Bu süre içinde bazı hastalar kaybedilebilir. Ancak, hatadan korunmak için, bu göze alınmalıdır.

Hipotermi 32°C altında ise hiporefleksi olurken, beyin sapı refleksleri vücut ısısı 28°C altına düştüğü zaman kaybolur. Bu andaki defisitler geri dönüşümlüdür. Bundan dolayı primerhipotermi varlığında beyin sapı refleksleri değerlendirilmez. Bir çok guidelinetest esnasında vücut ısısının 32.2-36°C arasında olmasını önerir. Bunun için böyle olduğu sorusu sorulduğunda bu limitlerin temelinde aşık bir delil olmadığı görülür. (5)

Dolaşım bozuklukları, metabolik ve endokrin bozukluklar gibi geri dönüşümlü nedenler şuaarsızlığın devamına yol açabileceklerinden hastaların değerlendirilmelerini yanıtabilirler. Bu nedenler düzeltilmeden hastalar beyin ölümü için değerlendirmeye alınmaz.

Hipotansiyon derecesi ile ilgili pek çok guideline'da kabul edilebilir değerlerin belirlenmemiş olduğu görülebilir. Sistolik kan basıncını 80-90 arası veya 100 mmHg kabul edenler olduğu gibi, ortalama arteriyel basınç üzerinde de fikir birliği bulunmamaktadır. (6)

Solunum yetersizliğine yol açan, ancak irreversibl beyin sapı hasarı olmayan durumlar da akılda tutulmalıdır. Bunların başında nöromusküler bloke edici ilaçlar ve ağır nöromusküler güçsüzlüğe neden olan hastalıklar gelmektedir.(4)

Kafa travması durumunda servikalspinal yaralanmada akla gelmelidir. Eğer yüksek servikalspinal yaralanmaya bağlı solunum yetmezliği düşünülüyorsa, ki apne sebebidir, apne testi değersiz hale gelir. Bu durumda diğer beyin sapı testlerinin değerlendirilmesi ile tanıya gidilmeye çalışılır.

Klinik Testler:

Temel yaklaşım komadaki hastada beyin sapı reflekslerinin yokluğunun ortaya konulmasıdır. Bu durumda ön koşullar ve hariç tutulanlar da titiz bir şekilde gözden geçirilince yasal olarak bu tanıya varılabilir. Ön koşulların sağlanabilmesi için zaman ve tecrübe gerekebilir, klinik testler açık ve kesindir ve uygulaması fazla zaman almaz. (1,3, 4,7,8)

Beyin sapı reflekslerinin test edilmesi, beyin sapı bütünlüğünün araştırılmasını sağlar. Beynin hiçbir bölgesi bu kadar ayrıntılı araştırılamaz. Testler cevabın olup olmadığını araştırır.

Beş beyin sapı refleksinin araştırılması gereklidir ve bunların hiç birisi alınmıyor olmalıdır.

Beyin Ölümü Belirlemede Basamaklar: (4, 8)

- 1- Klinik değerlendirme
- 2- Nörolojik değerlendirme
- 3- Yardımcı testler
- 4- Dokümantasyon
- 5- Kardiyorespiratuvar desteğin kesilmesi

1- Klinik Değerlendirme:

a- Komanın İrreversibl Ve Önde Gelen Nedenini Belirleme

- Santral Sinir Sistemi depresanı ilaç varlığının ekarte edilmesi
- Nöromusküler bloke edici ajanların verilmemiş olması
- Ciddi elektrolit, asit-baz denge bozukluğu veya endokrin bozukluğun olmaması

b- Normal Santral Isıya Ulaşma

Vücut ısısını 36 °C'de tutmak, gerekirse periferik ısıtma tedbirleri almak.

c- Normal Sistolik Basıncın Sağlanması

En uygun değerlendirmeyi sağlamak için sistolik tansiyon 100 mmHg iken muayene yapılması

d- Bir Nörolojik Muayene Yapılması

Beyin hasarının başlamasından sonra düzelleme olasılığını ekarte edecek kadar uzun bir süre geçmişse sadece bir kez nörolojik muayene yapılması yeterlidir.

2- Nörolojik Değerlendirme

a- Koma

Hasta tam anlamı ile cevapsız olmalıdır.
Ağrılı uyarıya göz açma veya göz hareketi olmamalıdır.
Hiçbir ağrılı uyarıya motor cevap vermemelidir.
Spinalkorddan dönen refleksler bunun dışında tutulur.

b- Beyin Sapı Reflekslerinin Kaybı

i- Parlak Işığa Pupilla Cevabının Olmaması:

Genelde bilinen, beyin sapı öldüğünde pupillerinmidriyatik ve ışık cevabının kaybolmuş olması gerektiği şeklindedir. Ancak bazen pupillerde tam midriyazis olmayabilir. Bunun nedeni ventile edilen, beyin sapı ölü hastalarda spinal sempatik merkezlerin canlılığının devam ediyor olması ile izah edilebilir. Önemli olan pupillanınbüyüklüğünden çok, parlak ışığa hiç bir yanıt vermiyor olmasıdır. Bu sadece beyin sapı aracılığı ile gerçekleşen bir reaksiyondur. Hastayı değerlendirirken sistemik veya topikal atropin kullanımı, önceden var olan veya travma esnasında oluşan glob veya gözün lokal sinir hasarı olup olmadığı dikkatle gözden geçirilmelidir.Miyotikpupillerilaçintoksikasyonunu akla getirmelidir.

ii- Kornea Refleksinin Yokluğu:

Kornea'ya verilen uyarı, şuuru açık hastadakinden daha kuvvetli olmalıdır.

iii- Okülofefalik ve OkülovestibulerReflekslerin Yokluğu:

Okülovestibuler refleks; Dış kulak yolunun herhangi bir nedenle tıkalı olmadığı saptandıktan sonra her bir kulağa en az 20 ml. buzlu su ile irrigasyon yapılmalıdır. Bu uyarı ile irrigasyonuntamamlanmasından sonraki 1 dakika içinde iki gözde de irrigasyon yapılan tarafa doğru deviasyon beyin sapı reflekslerinin kısmen korunduğu anlamına gelir.

Ünilateral kalorik test esnasında gözlerin aşağı deviasyonu ilaç intoksikasyonunu akla getirir.

Okülovestibuler reflekslerden sorumlu santral mekanizmaların sedatif, antikolinergik, antikönvülsan ve trisiklik antidepressanlardan etkilendiği, uç organ hastalıkları ile gentamisin gibi uç organ toksikasyonu yapan ilaçların afferent yolu etkileyerek refleks cevabı etkilediği akılda tutulmalıdır.

Okülofefalik refleks incelenirken Servikal spinal patolojinin olmadığı saptandıktan sonra baş horizontal ve vertikal planda kısa ve ani olarak çevrilir. Gözlerde hiçbir hareket olmamalıdır.

iv- Herhangi Bir Somatik Bölgenin Yeteri Kadar Uyarılmasına Karşılık Kranial Sinirlerin Dağıldığı Alanlarda Motor Cevabın Oluşmaması:

Bunun anlamı trigeminal alan veya vücudun herhangi bir yerine verilen ağrılı uyarılara hiç bir motor cevap alınmıyor olmasıdır.

v- Öğürme Reflekslerinin Olmaması veya Bronşial Uyarıya Refleks Cevabın Olmaması:

Eğer hasta endotrakealtüpü tolere ediyorsa, öğürme refleksi için ekstübe edilmesine gerek yoktur.

c- Apne:

Hasta ventilatörden ayrıldığında, PaCO₂ solunum merkezini uyaracak seviyeye ulaştığı halde solunum olmadığının gösterilmesi ile apne saptanır. Burada önemli problemler hipoksinin nasıl engelleneceği ve PaCO₂'nin uygun seviyeye yükseldiğinden nasıl emin olunacağıdır.

Test Öncesinde Hasta;

- normotensif,
- normotermik,
- normovolemik
- normokapnik olmalıdır.

Hipoksi ve CO₂ retansiyonu bulgusu olmamalıdır.

Apne testi esnasında santral ısının düşük olması testi yanlış sonuçlandırabilir. Bu nedenle ısı kontrolü önemlidir.

Greer yaptığı çalışmada USA'da farklı merkezlerde apne testi için en düşük kabul edilebilen ısının 36.6 ile 32 °C arasında değiştiğini göstermiştir. Beyin ölümü tanısı koyan merkezlerdeki farklı uygulamalara dikkat çekmiştir. (6) Bununla birlikte, USA yasaları santral ısının 36.5°C den yüksek olmasını önermektedir. Diğer ülkelerin yasalarında en düşük santral ısının 32.2°C olması kabul edilebilmektedir. (3, 9)

Apne testine başlarken sistolik kan basıncını 100 mmHg da tutacak vazopressörler ayarlanmalıdır.

Hipoksi preoksijenasyon (ventilatörden ayırma öncesinde) ve difüzyon oksijenasyonu (ventilatörden ayırma sırasında) ile önlenir.

Test öncesinde hastalar %100 oksijen ile 10 dakika solutulursa” yüksek arteriyel oksijen seviyesi (PaO₂>200 mmHg) elde edilir”.

Ventilatörden ayrıldığı zaman da endotrakealkateter ile O₂ (6 lt/dak.) verilirse, bu durumu daha da güçlendirir.

Ventilasyon sıklığı 10 solunum/dakika olacak şekilde ayarlanır. Böylece hasta normo kapnide tutulur. PEEP “positive end expiratory pressure” 5 cm H₂O'ya azaltılır. Pulse oksimetri ile oksijen satürasyonu %95 te kalırsa bazal kan gazı değerlendirilir ve hasta ventilatörden ayrılır. Bu esnada endotrakeal tüp ile karınaya %100 O₂ verilerek oksijenasyon korunur.

Respiratörden ayırım esnasında PaCO₂ yükselecektir. Başlangıç PaCO₂ 30 mmHg veya daha fazla olanlarda kritik seviye olan 60 mmHg değeri 5-8 dakikalık uyarım sonunda elde edilir. Uygun başlangıç PaCO₂ değeri elde etmek için en kolay yol testten önce 5 dakika % 5 CO₂ ve % 95 O₂ ile hastanın solunumunu sağlamaktır. Bu yolla başlangıç PaCO₂ en az 40 mmHg'ya yükseltilir. 10 dakikalık respiratörden ayrılma süresinde PaCO₂ hiperkarbikstimulusa cevap verebilecek solunum nöronlarını uyarabilecek seviyeye ulaşacaktır.

Solunum hareketleri izlenerek teste devam edilir.

Test esnasında tansiyon 90 mmHg altına düşerse veya oksijen satürasyonu 30 sn'den fazla süre %85 altında kalırsa ve uzun sürerse teste son verilir. Test T tüplü CPAP ile tekrarlanabilir. Solunum hareketi PaCO₂ 60 mmHg üzerine çıktığı halde gözlenmiyorsa apne testi pozitif kabul edilir ve bu sonuç beyin ölümünü destekler.

Test sonuçları şüpheli kalıyor ise ve hasta stabilhemodinamiye sahipse uygun bir aralıktan sonra test daha uzun süreli olarak tekrarlanabilir. (8, 10, 11)

İki aylıktan büyük çocuklarda değerlendirme erişkinlerdeki gibidir. Gebeliğin 37. haftası ile iki ay arasındaki çocuklarda beyin ölümü tanısı nadiren mümkün olabilir. 37 gestasyonel haftadan küçüklerde kriterler uygulanamaz.

Bu test için tuzaklar akılda tutulmalıdır. Nöromüskülerblokaj ve test öncesi aşırı solutma bunlar arasındadır. Kronik obstrüktif akciğer patolojisi olan hastalar bu test için uygun değildir.

Beyin ölümü tartışılmaya başlanıldığından bu yana, çeşitli inceleme protokolleri geliştirilmiştir. Ancak ulaşılan son nokta bahsedilen şekilde ön koşullara uyan, hariç tutulacakların titiz bir şekilde elendiği hastalarda klinik testlerin yapılması ile beyin ölümü tanısı koyulabileceğidir. Bu yaklaşım tarzı şu anda tıp otoritelerinin ve kanunlarının kabul ettiği şekildedir.

Beyin ölümü tanısı koyarken beyin sapı altında kalan spinal reflekslerin alınabiliyor olması kafa karıştırmamalıdır. Ayrıca bazı spontan ve refleks hareketlerin, beyin ölümü tanı kriterlerine uyan hastaların bir bölümünde görülebildiği ve bunların beyin ölümü tanısını engellemeyeceği bildirilmektedir. Plantar cevaplar, derin tendon refleksleri, abdominal refleksler bildirilenler arasındadır. En dramatik olan hareket " Lazarus " bulgusudur. Tonik boyun refleksi olarakta isimlendirilenLazarus bulgusu kolların dirsekten fleksiyonu, omuzların adduksiyonu, kolların yükselmesi ile ellerde distonikpostür ve ellerin çaprazlaşması şeklinde çıkan kompleks bir harekettir. (12,13)

Deriye verilen uyaran ile ortaya çıkan üst ekstremitede pronasyon – ekstansiyon refleksi, parmakların miyoklonusa benzer spontanjerklere, fasiyal miyokimi, parmak fleksör hareketleri, üçlü fleksiyon cevabı, asimetrik opistotonik postür, fleksör plantar cevaplar diğer bildirilenler arasındadır.

Baş parmağın plantar fleksiyonu tüm anormal hareketlerin en sık görülenidir ve L5, S1 segmentlerinde integre bir spinal reflekstir. Bu refleks ve istemsiz hareketlerin tamamının beyin ölümü tanısı kesinleşmiş olan hastalarda olduğu ve ilk 24 saat içinde görülen bu hareketlerin sonra kaybolduğu gözlenmiştir. Bunların iyi tanınması ile beyin ölümü tanısından uzaklaştırmayacakları bilinmelidir. (7,8,10, 11,12,13)

Çocuklarda Beyin Ölümü

Amerikan Pediatri Akademisininin 1987 ve 2011 yıllarında çocuklarda beyin ölümünün değerlendirilmesi ile ilgili revize edilmiş önerileri aşağıda yer aldığı gibidir:

- 1- Miadında yeni doğanlar, infantlar ve çocuklarda beyin ölümüne irreversible koma varlığında klinik tanı ile karar verilir. 37 haftadan daha küçük doğan prematüre infantlarda yeterli bilgi olmadığı için değerlendirme önerilmez.
- 2- Beyin ölümü tanısına gidilmeden önce hipotansiyon, hipotermi ve metabolik bozukluklar düzeltilmeli, nörolojik muayeneyi ve apne testini etkileyebilecek ilaçlar kesilmelidir.
- 3- Uygun bir gözlem süresinden sonra farklı iki hekim tarafından testlerin tekrarı ve apne testinin de aynı şekilde tekrarı önerilmektedir. Gözlem süresi miadında yeni doğanlarda ilk 30 güne kadar 24 saat, 30 gün-18 yaş arasında 12 saat olmalıdır. İlk muayenede çocuğun beyin ölümü için nörolojik muayene kriterlerini karşıladığı

belirlenir. İkinci muayenede beyin ölümünün irreversibl nedenden dolayı olduğu kesinleştirilir. Muayenede uygunsuzluk varsa 24 saat veya daha uzun bir süre sonra tekrar değerlendirme önerilir.

- 4- Apne testi uygulanırken PaCO₂'nin baseline'in 20mmHg üzerinde olduğu ve test sırasında 60 mmHg'nin üzerine çıktığı halde solunum eforunun olmadığına dökümanite edilmesi gereklidir.
- 5- Beyin ölümü tanısında yardımcı incelemeler gerekli değildir ve muayenenin yerini tutamaz. Ancak aşağıdaki durumlarda klinisyene yardımcı olabilirler:
 - i. Hastanın altta yatan tıbbi durumundan dolayı muayene ve apne testi tam olarak sonuçlandırılmıyorsa,
 - ii. Eğer nörolojik muayene sonuçları hakkında belirsizlik varsa,
 - iii. İlaç etkisi varsa
 - iv. Muayeneler arasındaki gözlem süresinin kısaltılması amaçlanıyorsa yardımcı incelemeler kullanılır.

Bu durumda yardımcı inceleme yapıldığında ikinci klinik muayene ve apne testi yapılmalı, beyin ölümü ile uygun bulunmalıdır. Bu durumda gözlem süresi kısaltılabilir.

- 6- Bu kriterlerin tam olarak karşılandığı durumda "ölüm" açıklanmalıdır. (10, 14, 15)

Bu değerlendirmeler çeşitli yönleri ile eleştirilmektedir. Çocuklardaki sorun yeni doğan döneminde gelişmenin tam olmamasından dolayı Nörolojik muayenenin de güvenilirmez oluşudur (16).

Testlerin tekrarı, özellikle de ikinci muayenenin beyin ölümünün irreversibl olduğunu belirlemesi de eleştiri almaktadır. Koma nedeninin irreversibl olduğu bilinmeden zaten beyin ölümü tanısı girişimine girilmemelidir. Bunun yanısıra beyin ölümü olgularının çoğu organ nakli ile ilgilidir. Bu durumda testlerin tekrarı zaman kaybettirerek zarar vermektedir. İkinci muayene için gereken zaman çoğu olguda 10 misline kadar fazla aşmaktadır. (16)

Bazı Araştırmacılar ise dahil edilenler ve hariç tutulanlara özenli yaklaşımdan sonra yapılan Nörolojik değerlendirmenin tekrarlanması ve mutlaka yardımcı testler ile desteklenmesini en azından sosyal anlamda gerekli bulmakta ve önermektedirler. (16)

Yardımcı Testler

Tanı kriterlerinin tam olarak uygulanabildiği olgularda beyin ölümü tanısında klinik muayene yeterlidir ve tanısal testlerden daha kıymetlidir. Bazı durumlarda klinik kriterler tam olarak uygulanamayabilir, bunlar;

- Hastada ağır sedasyon varlığı,
- Kraniyalsinir muayenesinin yapılamaması
- Nöromüsküler paralizi
- Apne testinin yapılamaması
- Klinik muayenenin güvenilir olması
- Gözlem süresinin kısaltılmasının amaçlanması

şeklinde özetlenebilir. Bu durumlarda yardımcı testlerin uygulanması önerilir. Bu testlerin "yanlış pozitif" sonuçları olmamasına dikkat edilmelidir. Testler beyin ölümünü gösteriyor ise

hastanın düzelme olasılığı olmamalıdır. Testler ve sonuçları standart olmalı, yoğun bakım ünitesinde kolaylıkla ve güvenli olarak uygulanabilmeli, ilaç etkisi ve metabolik durumlarda şüpheli kalmamalıdır. (3, 4,7,8)

Tüm kriterlere sahip olan test maalesef ki yoktur.

Yardımcı testler bir yaş altındaki bebeklerde mutlaka uygulanmalıdır. Bir aydan daha küçük bebeklerde ise 12-24 saat ara ile 2 kez test yapılması önerilmektedir.

Beyin ölümü tanısını desteklemek amacıyla çeşitli yardımcı araştırma yöntemleri geliştirilmiştir. Bu testler aşağıda özetlenmiştir:

Beyin Kan Akımının İncelenmesi

Temel fikir çok basittir. Eğer izleme süresinde beyin kan akımının olmadığı gösterilebilirse, beyin ölümü kararı vermenin, esas olay ne olursa olsun mümkün olabileceği fikrine dayanır. Pek çok nedenle yapısal beyin lezyonu, ileri derecede artmış kafa içi basınç artışı nedeniyle, serebral dolaşımın durmasına yol açabilir. Bu durumda görülen klinik tablo "comadépassé" olgularında görülen gibidir.

Anjiyografi:

1950'lerden beri pekçok nöroradyolog ve nöroşirürjiyen anjiyografik olarak serebral dolaşım durması fenomenini göstermiştir. Bu anjiyografik bulgu, kafa travması, intrakranial hemoraji veya yapısal beyin lezyonu nedeniyle ölen apneik ve komadaki hastalarda sıktır. Sebep serebral perfüzyonu engelleyecek boyutta olan kafa içi basınç artışıdır. Hem serebral ödem hem de tentorial herniasyon birlikte serebral dolaşım durmasında etkili olmaktadır. Fatal kafa travmalı hastaların % 50'si kalp durmadan önce böyle bir döneme girmektedir. Birkaç dekad önce serebral sirkülasyonun durduğunun gösterilmesi beyin ölümünün objektif bulgusu olarak yaygın şekilde kullanılmakta idi. Ancak bu invaziv girişimin, respiratördeki ve hemodinamik olarak stabil olmayan bir hastanın, anjiyografi için, radyoloji ünitesine taşınmasındaki zorluktan başlayarak, en az iki kez tekrarlanması, hipertonic kontrast maddelerin zararlı etkisine varıncaya kadar pek çok teknik zorluk taşıdığı görülmüştür. Bazen karotis anjiyografisinde serebral dolaşımın olmadığı, ancak vertebral anjiyografide bir miktar akımın devam ettiği de dikkati çekmiştir.

İlaveten anjiyografi ile serebral dolaşımın olmadığı, ancak az da olsa EEG aktivitesinin görüldüğü hastalar dikkati çekmeye başlamıştır. Klinik olarak beyin ölümü olmayan bazı hastalarda serebral dolaşımın ve EEG aktivitesinin olmadığı, sebebe yönelik girişimler sonrasında bu akımsız durumların geri dönebildiği gösterilmiştir.

Anjiyografi objektif olarak ön ve arka sisteme yüksek basınçlı kontrast madde verilip, karotislerde petrozal segmentte, vertebral sistemde foramen magnumda kan akımının durduğunun gösterilmesi ile uygulanır. Eksternal karotis sisteminin patent olması gereklidir. (7)

SPECT:

Daha az invaziv bir yöntem ve daha gelişmiş teknoloji kullanarak serebral dolaşım hakkında fikir edinilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla radyoizotop ⁹⁹Tc-HMPAO verilerek gamma kamera ile serebral dolaşım incelenmiştir. Serebral radyoizotop tutulumunun olmaması beyin ölümü

anlamına gelmektedir. (17) Ancak bu yöntem ile beyin sapı dolaşımı hakkında yeterli bilgi alınamıyor olması, EEG'nin de beyin sapı hakkında bilgi vermiyor olması ile birleştirildiğinde beyin sapı ölümü hakkında karar verilebilmesigüç olmaktadır.(3)

Magnetik Rezonans Anjiyografi (MRA):

Daha az invaziv bir yöntem olarak Magnetik Rezonans Anjiyografi (MRA) ile arteriyel kan akımı yokluğunun gösterilmesi ve aynı zamanda MR ile serebral ödem veya kitle etkisi gibi fenomenlerin gösterilebilecek olması araştırmacıları bu yöne götürmüştür. Beyin ölümü tanısı için sensitif olmakla birlikte spesifitesi belirsizdir. Dezavantajı hastanın düz zeminde hareketsiz yatma zorunluluğu, MR'a uyumlu ventilatör gereği yanısıra tetkik esnasında stabil olmayan hastaların monitorizasyonlarının imkansız olmasıdır.

Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi (BTA):

Son yıllarda intravenöz kontrast verilmesi ile çekilen bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA) ve bilgisayarlı tomografik perfüzyon ile beyin ölümü olgularında, serebral kan dolaşımının olmadığını gösterebileceği düşünülmektedir. Noninvaziv olan bu teknik ile vertebro baziller sistem de uygun kesitler ile görüntülenebilir. Kontrast verilmesi gerektiği için Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)'dan daha invaziv bir tekniktir.

Bu tekniğin sensitivitesi değişken ve düşük olduğundan araştırmacılar beyin ölümü tanısı için önermemektedirler. (10)

Transkraniyal Doppler Ultrasonografi (TCD):

Transkraniyal doppler ultrasonografi (TCD) ile daha güvenli, noninvasif ve ucuz bir inceleme yapılabilir. İlaveten yatak başında yapılabilmesi önemli bir avantajdır. Ön ve arka sistem kanlanmasının incelenebilmesi için deneyimli uygulayıcılar gereklidir. Diastolik akımın olmadığı küçük amplitüdü sistolik piklerin görülmesi yüksek vasküler direnci düşündürür ve beyin ölümü tanısını destekler. (17) Temporal kemiğin kalınlığı önemli bir kısıtlayıcıdır. Hem yanlış pozitif hem de yanlış negatif testler bildirildiğinden tanısal kabul edilmemektedir. Serebral anjiyografi de olduğu gibi TCD'de de eksternal ventriküler drenaj veya kraniyotomisi olan hastalarda yanlış negatif sonuçlar alınmaktadır. Küçük çocuklarda yeterli inceleme yoktur. (7,18)

Bir çalışmada (Döşemeci) 61 beyin ölümü ve 39 beyin ölümü olmayan komalı kontrol olgusu karşılaştırılmış, sensitivite %70, spesifite %94 bulunmuştur(19).

Sensitivite ve spesifite muayene beyin ölümü klinik tanısından 24 saat ve daha fazla süre sonra tekrarlandığı durumda %100'e kadar yükselmektedir. (20)

Chang ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz sonuçlarına göre, TCD'in beyin ölümü tanısında yüksek doğrulayıcı özellikte bir yardımcı test olduğu vurgulanmıştır. Ancak TCD beyin sapı ölümünden ziyade serebral dolaşım durmasını değerlendirmektedir ve bu kısıtlılığı dikkate alınmalıdır.(17)

Bu bilgiler ışığında beyin kan akımının durduğunun gösterilmesine yönelik çalışmaların, beyin ölümü kararı verilmesinde çok sağlıklı sonuçlar vermediği ve temkinli yaklaşılması gerektiği düşünölmeye başlanmıştır.

Elektrofizyoloji

Beyin ölümü tanısında EEG ve Uyarılmış Potansiyeller kullanılır.

Elektroensefalografi;

Buradaki temel yaklaşım hipotermi veya intoksikasyon dışındaki nedenlerle beyin elektriksel olarak sessiz olmasının, ölüm anlamına geldiği şeklindedir. Elektriksel sessizlik uzadıkça, bu durumun kalıcı olma olasılığı artmaktadır. Ancak kafa derisinden kaydedilen EEG, beyin sapı fonksiyonları hakkında fikir vermemektedir. Beraberinde talamikproblar ile kayıt yapıldığı zaman izoelektrik EEG ile birlikte sürekli nöronal boşalımların olduğu bir çok olgu izlenmiştir. Bu sırada, 1970'lerde, EEG'nin hiç bir zaman izoelektrik hatta olmayacağı gösterilmiştir. Tüm parazitler ortadan kaldırıldıktan sonra bile ölçüm devrelerinde ortaya çıkan parazitlerin kortikal sinyalleri maskeleyebileceği düşünülmeye başlanmıştır. Ayrıca izoelektrik EEG ile birlikte talamikprobların sürekli nöronal boşalımlar göstermeye devam etmesi karışıklığı daha da arttırmıştır.

En az 8 skalpelektrodu ile ve elektrodlar arası mesafe en az 10 cm olacak şekilde yerleştirilmiş elektrodlar ile EEG çekimi yapılır. Sensitivite $2\mu\text{V}$, yüksek ve alçak frekans filtreleri $30'$ un altı 1 Hz üstü olmalı ve EEG'de hiçbir aktivite kaydedilemiyor olmalıdır. (7)

Reversibl İzoelektrik EEG:

1980'lerde dolaşım durması sonrasında geri dönüşümlü izoelektrik EEG bulguları yayınlanmaya başlamıştır. Dolaşım durduğu anda EEG'nin aniden izoelektrik hatta indiği, dolaşım tekrar sağlandığında hastaların %30'unda bir süre için de olsa hala izoelektrik EEG'nin devam ettiği, Jorgensen ve Malchow-Moller tarafından bildirilmiştir. Araştırmacılar herhangi bir EEG aktivitesinin geri dönmesinin 8 saate kadar gecikebileceğini, bu süre içinde izoelektrik EEG devam ederken kraniyal sinir reflekslerinin alınmaya başladığını bildirmişlerdir. Ayrıca çaresiz yapısal beyin lezyonu ve izoelektrik EEG'si olan ve yaşamını sürdürebilen, bitkisel durumda olan hastaların varlığı da bilinmektedir.

Çaresiz yapısal beyin lezyonu ve beyin sapı ölümünün klinik bulguları (apneik koma ve beyin sapı refleksleri kaybı) olan hastalarda da bir miktar kalıntı EEG aktivitesi görülmektedir. Kısa bir süre devam eden bu aktivite kaybolmaya mahkumdur. Böyle bir aktivite, hasta yakınlarını ve hatta bazen klinisyenleri boşuna ümitlendirmektedir.

Hastada irreversibl beyin hasarı olmadan EEG aktivitesi sedatif ilaçlar, hipotermi veya metabolik bozukluklar ile de düşük amplitüdü veya izoelektrik olabilir. İlaveten yoğun bakım ünitesinde kaynağının neresi olduğu bilinmeden bazı elektriksel sinyallerin kaydedilebileceği bilinmektedir. Bunlar büyük olasılıkla beyinden kaynaklanmamaktadırlar ancak residüel kortikal aktivite olarak düşünülüp yanlış negatif değerlendirmeye neden olabilirler.

Uyarılmış Potansiyeller:

Beyin ölümü tanısı için beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BAEP) ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SEP) gibi diğer elektrofizyolojik incelemeler denenmiş, sınırlı yararları olduğu görülmüştür.

SEP incelemesinde Median sinir stimülasyonuna bilateral parietal kortikal yanıtların (N19 – P22) kaydedilemiyor olması beyin ölümü tanısını destekler.

BAEP'in beyin ölümü tanısını desteklemesi için koklear cevap (I. dalga) alınmakta iken III-V dalgaların alınmaması gereklidir. Ancak bu da travma olgularında kokleanın da sık olarak hasar görmesi nedeniyle yaygın olarak kullanılamamaktadır.

Her iki uyarılmış potansiyelinde erken dalgaları sedatifler ve anesteziden etkilenmez fakat geç dalgalar hipotermi, ilaçlar ve metabolik değişikliklerden etkilenir. Bununla beraber bir çok araştırıcı SEP, BAEP ve EEG'nin bir arada daha doğru kararı verdiğine inanır. (10) SEP'te P14 cevabı beyin ölümü olgularının hepsinde kayıp, beyin ölümü olmayan komalı hastaların hepsinde de mevcut bulunmuştur. (21)

Tüm bu tartışmaların sonucunda elektrofizyolojik yöntemlerin beyin ölümü tanısında kısmi yararlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Diğer Testler

3 mg Atropin İV injeksiyonuna kalp hızında %3'ten az artış olması beyin ölümü tanısını destekler. Bu olasılıkla beyin ölümünde en son kaybolan fonksiyon olmasına rağmen, çok sınırlı bir değere sahiptir ve yaygın olarak kullanılmaz. (10)

Sağ atrium ve juguler bulbo venöz oksijen konsantrasyonları oranı beyin ölümü tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Ancak bir çok merkezde kullanılmamaktadır, risklidir ve özel eğitim gerektirir. (22)

Dokümantasyon

Ölüm zamanı PaCO₂'nin hedef değere (60 mmHg) ulaştığı andır.

Apne testi yapılmıyorsa ölüm zamanı yardımcı testlerin yapıldığı zamandır.(8)

Değerlendirme formu doldurulur, imzalanır ve hastanın öldüğü açıklanır.

Beyin Ölümünü Taklit Eden Durumlar

- Locked-in sendromu
- Nöromusküler paralizi; ağır akut polinöropatiler (Otonom tutulumla birlikte veya değil) veya nöromusküler blokaj yapıcı ajanlar
- Hipotermi
- İlaç intoksikasyonu
- Guillain-Barré sendromu

Hata Kaynakları

Beyin ölümü tanısında çeşitli nedenlerle hata yapılabilir. Tanı kriterleri ihmal edilir veya reddedilebilir veya hem gözlem hem de yorumlama hataları yapılabilir. Bunlardan birisi serebral olarak oluşturulan bazı hareketlerin yanlışlıkla spinal refleksler olarak değerlendirilmesidir. Bir diğeri apne testinin yapılmamasıdır. Beyin sapının fonksiyonel durumunu değerlendirmede apne testinin en önemli basamak olduğunun farkında olunmaması veya sürekli şüursuzluğun ölüm kararı vermede yeterli olacağı inancı yada sürekli şüursuz kişinin ölümden de kötü halde olduğu inancı apne testinin yapılmamasına neden olabilir. İlk bakışta o veya bu nedenle apne testinin yapılmaması, organ transplantasyonu için beyin ölümü kararı verilen merkezlerde, giderek imkansız hale geliyor gibi görülebilir. Bununla beraber pekçok yayın tersini iddia etmektedir.

Youngner ve arkadaşlarının 195 klinisyen ve hemşire ile yaptığı araştırmada katılanların sadece %33'nün beyin ölüm kararı için tıbbi ve hukuki kriterleri doğru olarak bildiği görülmüştür. Dahada ötesi katılımcılar beyin ölümü ve bitkisel yaşamın ayırımı hakkında ciddi kararsızlığa düşmüşlerdir. Yaklaşık % 20'si beyin ölümü kavramını şüursuz ancak beyin sapı reflekslerinin korunmuş olduğu hastalar için kullanmaktadırlar.

Bu araştırmada transplantklinikisyenlerinin % 38'inin sürekli şuursuzluğun beyin ölümü tanısı için yeterli olacağını düşündüğü grlmştır. Araştırmaya katılanların % 36'sının ise süreksiz şuursuz fakat nefes alabilen hastaların gerçekte l olmadığına, ancak yaşam kalitelerinin katlanılamaz derecede kötü olmasının ölüm kararı verilmesine yeterli olduğuna inandıkları ortaya konulmuştur.

Daha yeni ve geniş katılım ile yapılan bir diğer çalışmada katılanların % 66'sının bitkisel yaşamdaki kişilerin organ transplantasyonu için kullanılmasının etik olduğunu düşündükleri, % 20' sinin böyle kişilere lethalinjeksiyon verilmesini etik buldukları grlmştır.

Apne testinin uygulanış şekli ile ilgili benzer çelişkili sonuçlar çeşitli araştırmalarda vurgulanmaktadır. Apnetestnin % 25 oranında ihmal edildiği bu çalışmalarda gösterilmiştir. Bazı katılımcıların şuurunu tekrar kazanma şansı olmayan kişiler için apne testini gereksiz bulduğunu bildirdiği grlmştır. Fakat böyle bir görüş enaz iki açıdan problem yaratabilir. Birincisi kanunlara aykırıdır. İkinisi lm tanısında nörolojik kriterlerin uygunsuz kullanımını ki buda organ transplantasyonunu arttırmak veya terminal dönemin maliyetini azaltmak için klinikisyenlerin erken beyin ölümü kararına varabileceği korkusunu taşımaktadır.

Teknik olarak hataya yol açabilecek fazla bir neden yoktur. Çoğu klinikisyen beyin ölümü için hangi muayenelerin yapılması gerektiğini veya hangi doğrulatoryıcı testlerin gerekli olduğunu bilir. Eğer klinikisyen yeterli tecrübeye sahip değil ise problem ile karşılaşabilir. Bu durumda daha tecrübeli bir klinikisyenin davetiyle problem çözülebilir.

İntoksikasyon en çok problem yaratan konudur. Acil hekimleri bazen derin komaya yol açan sedatif ilaç intoksikasyonu olasılığını gözden kaçırabilirler. Toksikolojik testlerin yapılabildiği merkezlerde bu risk giderek azalmaktadır. Ancak bu tür incelemelerin ayrıntılı olarak yapılamadığı merkezlerde bu olasılığın akılda tutulması çok önemlidir. Koma nedeniyle ilgili anamnez bilgisi veya muayene bulgusu yeterli değil ise mutlaka toksikolojik ve metabolik incelemeler yapılmalı, eğer yapılamıyorsa hasta beyin ölümü için değerlendirilmemelidir. Bazende hastada aşıkar bir kafa travması ve bunun sonucunda beyin ölümü gelişmiş olmasına rağmen, metabolik ve toksikoloji sonucunu beklemeden beyin ölümü kararını açıklamak hatalı olabilir. Çünkü böyle bir hastada kaza öncesinde barbitürat veya alkol intoksikasyonu olabilir ve hasta bu nedenle kaza geçirmiş olabilir. Böyle bir durumda verilen beyin ölümü kararında hukuki hata olabilir.

Testlerin Tekrarı

Tüm yasalar testlerin iki kez yapılmasını öngörür. Genelde bulguların geri dönüşümsüz olduğunu gösteren süreden daha fazla bir sre olan 2-3 saat ara ile testlerin tekrarlanması yeterlidir.

Hipoksik iskemik beyin hasarında 24 saat beklenmesi gerekir.

Bunun için daha uzun bir süre harcadığı da bilinmektedir. Bazı araştırmacılara göre testler arasındaki süre çok da önemli değildir.

İki muayene arasındaki gözlem süresi en eski tanı kriterleri olan Harvard Tıp Fakültesi nin kriterlerinden bu yana giderek azalmaktadır.

Greer'in araştırmasında kriterlerin %71 oranında multipl muayene önerdiği, %3'ünün ikiden fazla muayene, %44'ünün ise iki ayrı hekim tarafından muayeneyi gerekli gördüğü bildirilmektedir. (6)

Avrupa ülkelerinde testlerin tekrar zamanı bir çok ülkede belirtilmemekte, bazılarında ise 2-24 saat arasında değişkenlik göstermektedir. (23)

Kanada iki muayene arasındaki sürenin 2 saat olmasına izin verirken koma nedeni anoksiiskemi ise 24 saat ara ile testlerin tekrarını şart koşturmaktadır. (9)

Deneyimli ellerde beyin ölümü için yapılan ikinci muayene ilki ile aynıdır ve 2. değerlendirme esnasında apne testi yapılmasına gerek yoktur. Wijdicks EF. (6)

Lustbader ve arkadaşları 1229 erişkin ve 82 pediatrik beyin ölümü olgusunu değerlendirdiği çalışmasında tek muayenenin 1 yaş üzerinde yeterli olduğu, ikinci nörolojik muayene için uygulamadaki gözlem süresinin önerilenden 3 kez daha uzun olduğu, bekleme sırasında hastaların bir bölümünün kardiyak arrest ile kaybedildiğini, bekleme süresi uzadıkça organ bağışi reddinin arttığı veya organ kaybının geliştiği sonuçlarına varmışlardır. (24)

Testlerin bu alanda deneyim sahibi iki tıp adamı tarafından yapılması yasalarda önerilmektedir. Hasta başında 1-4 kişi olabilir, bazen sorgu hakimi veya yargıç da bulunabilir. Çeşitli ülkelerin yasalarında farklılıklar mevcuttur. Eğer transplantasyon söz konusu ise bu kişilerin hiç birinin alıcı adayları ve transplantasyon ekibi ile ilişkisinin olmaması gerekir. Pratikte hastalarda beyin ölümü kararını verecek hekim nörolog, anesteziist veya reanimasyon ünitesi doktorları olabilir. Bizim yasalarımıza göre bu karar bir nörolog veya bir nöroşirürjiyen, ve bir reanimasyon uzmanından oluşan komite tarafından verilebilir.

İlk muayene sonrasında bulgular kaydedilir. Bu bulgular arasında respiratörden ayırma testlerinin de bulunması gereklidir. Testlerin tekrarı sonrasında da aynı sonuçlara varılırsa, hasta yakınları aydınlatılır, ölüm beyanı yapılır ve belgeler düzenlenir.

Eğer organ transplantasyonu olasılığı varsa beyin ölümü kararında hızlı davranmak gerekebilir. Bu tanı kriterlerinin uygulanmaması anlamında anlaşılmalıdır. Wijdicks hasta ailesi ile organ nakli konusunun sadece klinik beyin ölümü tanısı konulduktan sonra tartışılmasının uygun olduğunu önermektedir. Hasta ailesine hastanın öldüğü kesin bir ifade ile söylenmelidir. Eğer aile organ transplantasyonunu kabul ederse, organlar alınmaya kadar solunum ve dolaşım desteği sürdürülür. Bunun hastayı yaşatmak anlamına gelmediği, sadece organları korumak amacıyla olduğu aileye kesin bir ifade ile anlatılmalıdır. Eğer aile transplantasyonu reddederse, aileye düşünme ve hastayı ziyaret için uygun zaman verildikten sonra destek tedavisi sonlandırılır. Tüm bağlantıların doktorlar tarafından sonlandırılması tavsiye edilmektedir.

Tedavi olanaklarının nasıl kullanılacağına seçimi kanunlar ile sınırlandırılmıştır. Klinisyenler şuursuz hastanın yaşam kalitesinin çok kötü olduğu ve böyle kalacağına inanarak ölüm kararı veremezler. Klinisyenler sadece yaşamı sürdürmede yetersiz olduğundan değil, fakat aynı zamanda sürdürülen yaşamın yaşama benzemediğini düşünerek tedaviyi boşuna yapıyor olarak görebilirler. Şu andaki kanunlarda herhangi bir değişiklik olmadıkça, klinisyenler kendilerine mahkeme veya diğer otoriteler tarafından yetki verilmeksizin tedaviyi kesmek veya sürdürmemek hakkına kanunen ve etik olarak sahip değildirlir.

Şu andaki kanunlara göre klinisyenler, beyin fonksiyonlarının kaybına karar vermek için herkes tarafından kabul edilen nörolojik kriterleri uygulayarak beyin ölümü tanısı koyabilirler.

Ek Bilgi için:

- 1- AnantDattatrayDhanwate. Brainstem Death: A Comprehensive review in Indian perspective. Indian J Crit Care Med.2014 Sep;18(9);596-605
- 2- Ad Hoc Committee Harvard A definition of irreversible coma JAMA 1968
- 3- Wijdicks EFM.: Determining brain death in adults. Neurol 1995;45:1003-1011
- 4- Halperin J, Reitsma W: Guidelines for determining death based on neurological criteria. New Jersey Ad Hoc Committee on declaration of death by neurologic criteria 2014
- 5- Danzi DR, Pozas RD: Accidental hypotermia. NEJM 1994;331:1756-60
- 6- Greer DM, Varelas PN, Wijdicks EFM: Variability of brain death determination guidelines in leading US neurologic institutions. Neurol Jan22, 2008, 70;(4)284-289
- 7- Wijdicks EFM. The diagnosis of Brain Death. NEJM 2001;344(16);1215-1221
- 8- Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurol 2010;74:1911-1918
- 9- Canadian Neurocritical Care Group. Guidelines for the diagnosis of Brain Death. Can.J.neurol.Sci. 1999;26:64-66
- 10- Young J, Aminoff MJ, Wilterdink JL.Diagnosis of brain death. Wikipedia. May 27, 2015
- 11- Miami Miller School. American Academy of Neurology Guidelines for Brain Death Determination based on; Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurol 2010;74:1911-1918
- 12- Saposnik G.,Bueri J.A., Maurino J., Saizar R., Garretto N.S. Spontaneous and Reflex Movements in Brain Death . Neurology 2000; 54: 221-223 .
- 13- Saposnik G, Maurino J, Saizar R, Bueri JA: Undulating toe movements in brain death. Eur J Neurol 2004 Nov;11(11):723-7
- 14- Nakagava TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M. Clinical Report: Guidelines for the Determination of Brain Death in Infants and Children: An Update of the 1987 Task Force Recommendations. Pediatrics Sep 2011; 128 (3):e720-740
- 15- American Academy of Pediatrics. Task force on Brain Death in Children: Guidelines for the determination of brain death in children. Pediatrics 1987;80:298-300
- 16- Wijdicks EFM, Smith WS. Brain Death in Children: Why Does It Have to Be So Complicated? Ann Neurol 2012;442-443
- 17- Chang JJ, Tsivgoulis G, Katsanos AH, Malkoff MD, Alexandrov AV.Diagnostic Accuracy of Transcranial Doppler for Brain Death Confirmation: Systematic Review and Meta-Analysis. AJNR 2016: 1-7
- 18- Contrast enhanced transcranial doppler ultrasonography in the diagnosis of brain death. JNNP 2013;84;939-940
- 19- Dosemeci L, Dora B, Yilmaz M, Cengiz M, Balkan S, ramazanoğlu A. Utility of transcranial doppler ultrasonography for confirmatory diagnosis of brain death: two sides of the coin. Transplantation 2004 Jan 15;77(1):71-75
- 20- Kuo JR, Chen CF, Chio CC, Chang CH, Wang CC, Yang CM, Lin KC. Time Dependent validity in the diagnosis of brain death using transcranial doppler sonography. JNNP 2006 May 77(5);646-649

- 21- Wagner W. Scalp, earlobe and nasopharyngeal recordings of the median nerve somatosensory evoked P14 potential in coma and brain death. Detailed latency and amplitude analysis in 181 patients. Brain 1996 Oct;119 (pt 5) 1507-21
- 22- Diaz-Reganon G, Minambres E, Holanda M, Gonzalez-Herrera S, Lopez-Espadas F, Garrido-Diaz C. Usefulness of venous oxygen saturation in the jugular bulb for the diagnosis of brain death: report of 118 patients. Intensive Care Med. 2002 Dec;28(12): 1724-8
- 23- Haupt WF, Rudolf J. European brain death codes: a comparison of national guidelines. J Neurol 1999 246: 432-437
- 24- Lustbader D, O'Hara D, Wijndicks EFM, MacLean L, Tajik W, Ying A, Berg E, Goldstein M. Second brain death examination may negatively affect organ donation. Neurol Jan 11, 76(2):119-124

TRANSPLANTASYON ve KADAVRA DONÖR YOĞUN BAKIMI

DR. ASU ÖZGÜLTEKİN

Organ transplantasyonları başarılı cerrahi teknikler, ilerleyen immünoşüpresif tedavi yöntemleri, yoğun bakım şartlarındaki gelişmelerle günümüzde önemli bir yol katetmiştir. Ancak organ bağışıyla uygulanabilen bir tedavi yöntemi olarak transplantasyon, halen özellikle ülkemizde uygun donör organ bulunmasındaki sıkıntılar nedeniyle yeterli sayıya ulaşamamakta, allogreft yaşam süresinde sağlanan önemli artışlara rağmen, hastalar sıklıkla uygun organ bekleme aşamasında kaybedilmektedir.

Yoğun bakım ünitelerinde tanısı konmuş, kalbi çarpan, beyin ölümlü donörler transplantasyon için major bir organ kaynağıdır.

Transplantasyon çalışmalarında yoğun bakım hekimi, potansiyel donörü belirleyen, hastalık veya travmadan hemen sonra tedavide yer alan ve beyin ölümü gerçekleşmesi esnası ve sonrasında organ desteğini sağlayıp, organ bağış yapılmışsa bağışlanan organların kalitesini koruyan çok önemli bir role sahiptir.

Beyin ölümlü organ donör adaylarının yaklaşık %77'sinde ölüm nedeni kafa travmasıdır. Diğer önemli nedenler intrakraniyal kanama, beyin tümörü ve anoksik beyin hasarları olarak sıralanabilir.

Ağır kafa travmalı bir hasta yoğun bakıma geldiğinde, bütün çabalar primer travmaya uğramış beyini sekonder hasarlardan korumak amacıyla oksijenasyonu, hemodinamik ve metabolik dengeleri bir an önce optimuma getirmeye yöneliktir. Gerekli ise uygulanan cerrahi müdahalenin yanı sıra beyin ödemi artışına ve herniasyon ile beyin ölümüne engel olmak için hasta tam sedatize ve monitorize edilir, kontrollü mekanik ventilasyon başlanır, ödemi azaltmak amacıyla sıvı kısıtlaması, diüretik ve mannitol tedavisini de içeren bir anti-ödem tedavi protokolü uygulanır.

Her türlü önleme ve çabaya rağmen beyin ölümü gerçekleşebilir.

Klinikte, organ transplantasyonunda önemli bir aşama, böyle hastaların önceden belirlenmesi ve potansiyel organ bağışı için erken takibe alınması olmuştur. Ciddi nörolojik hasarı olan bir hasta olayın başından itibaren bir nöroloji ve / veya nöroşirürji uzmanı tarafından da izlenmelidir. Bu, beyin ölümü teşhisinin ilgili hekimlerce birlikte ve gecikilmeden konulmasında önemlidir.

Beyin ölümü kriterleri klinik olarak derin koma durumu, spontan hareketlerin yokluğu, pozitif apne testi, ağırlı uyaranlara cevapsızlık, okülosefalik veya okülovestibüler reflekslerin olmayışıdır. Beyin ölümlü hastanın pupilleri fiks ve dilatedir, koruyucu kornea refleksleri yoktur. Ayağın stimülasyonu ile bacağın çekilmesi gibi hareketler spinal reflekslerdir ve görülebilirler. Bu reflekslerin beyin ve beyin sapı gibi üst merkezlerle ilgisi yoktur. Klinik kriterler genellikle elektroensefalografi (EEG), Doppler US ile serebral kan akımı ölçümü ve bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans teknikleri ile serebral kan dolaşımının değerlendirilmesi ile desteklenir. Hasta kardiyovasküler açıdan stabil ise, klinik muayene 6-12 saatlik aralıklarla iki kez tekrarlandıktan sonra beyin ölümü tanısı konulur ve bu hastanın dosyasına yoğun bakım hekimi ve nörolog veya nöroşirürji uzmanının ayrı ayrı, bağımsız olarak değerlendirmesi ve imzası ile işlenir, aileye açıklama yapılır.

Bağış ve organ alınması ile ilgili hiçbir konularda bu hekimler yer almaz. Transplant cerrahisi ile ilgili ekip de beyin ölümü kararına karışmaz. İki olayın tam olarak anlaşılması ve birbirinden ayrı olarak değerlendirilmesi sağlanmalıdır.

Beyin ölümünün nörolojik olarak belirlenmesinden sonra hedef transplante edilecek organları korumak ve fonksiyonlarını monitorize etmektir. Son yaklaşımlarda kullanılabilir tüm organların fonksiyonlarının optimize edilmesi için donör fizyolojisinin normalleştirilmesinin önemi ve bunun için gerekirse bir süre tedavi ve takibin sürdürülmesi gereği vurgulanmaktadır. Beyin ölümü tanısı ile soğuk iskemi süresinin başlangıcı arasında geçen zamanın renal allograft yaşam süresini etkilediği, bu sürenin 470 dakikanın üzerinde olduğu durumlardaki primer graft fonksiyonunun 470 dakikadan daha kısa süre içinde alınanlara göre anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Donör süresinin uzamasının ortotopik karaciğer transplantlarında primer allograft disfonksiyonuna neden olmadığı söylenirken akciğer donörleri için bu sürenin bronşial tedavi amaçlı uzatılmasının sonuçları tartışmalıdır.

Transplantasyon sonuçlarını iyileştirmek için çoklu organ fonksiyonlarını optimize etmek üzere yoğun bakımda bir süre geçirmek önemlidir. Bu esnada örneğin renal transplantasyon için aşırı hidrasyon ve iyi bir diüez hedeflenirken bu durum kalp, akciğer, karaciğer ve pankreasın greft olarak transplante edilebilirliğini engelleyebilir.

Beyin Ölümüne Kardiyovasküler Yanıt

Beyin ölümü artmış kafa içi basıncıyla (KİB) oluşan serebral herniasyonun bir sonucudur. KİB arttıkça rostral-kaudal yönde bir beyin sapı iskemisi ortaya çıkar ve serebral perfüzyon basınçlarının sürdürülebilmesi için ortalama arter basıncı artar. Orta beyin iskemisi parasempatik aktivasyon ve sinus bradikardisine yol açar. Bunu izleyen pons iskemisi ise sempatik stimülasyon ile hipertansiyonun eklenmesine neden olur (Cushing refleksi). Medulla oblongatada yer alan vagal kardiyomotor nükleus iskemisi karşılıksız bir

sempatik stimulasyon ve baroreseptör reflekslerin kaybıyla sonlanır ki bu durum 'otonomik fırtına' olarak isimlendirilmiştir.

Otonomik fırtınanın vasokonstriktif etkileri organ perfüzyonlarını bozucu etkiye sahiptir ve bu durumun ciddiyeti kafa içi basınç artışının derecesi ile ilişkilidir.

Otonomik fırtınayı normotansif ve hipotansif faz izler, bu dönemde sempatik akışın düşmesi vasküler tonus kaybı ve kardiak output düşüşü ile birlikte.

Sempatik aktivitenin kaybına eşlik eden diabetes insipidus nedeni ile kadaverik donörlerin çok azı hemodinamik stabiliteyi koruyabilirler.

Hemodinamik Destek

Sistemik hipotansiyon beyin ölümü hastalarında sıktır (%80).

Sempatik tonüs yokluğu, diabetes insipidus, adrenal yetmezliğe ek olarak beyin ölümü öncesi anti-ödem tedaviler gibi nedenlere de bağlı olabilir. Travma hastalarında akut kan kayıpları da söz konusu olabilir.

Düşük kan basıncı tedavisinde volüm kayıplarını yerine koyarak işe başlanmalıdır. Ancak vasküler tonus yetersizliği nedeniyle bu yeterli olmayıp inotropik ya da vasopressin destek gerekebilir.

Dopamin, dobutamin, norepinefrin, fenilefrin ve vazopressin bu amaçla mümkün olan en düşük dozda kullanılmalıdır.

Ancak bu her zaman yeterli olamayabilir. Hedef normotansif ve normovolemik bir durumdur, tedavi izleminde santral venöz kateterizasyon faydalıdır.

Endokrin Problemler

Beyin ölümlü hastada en önemli endokrin problem posterior pitüituar glanddan yetersiz üretim sonucu yetersiz anti diüretik hormon (ADH) salgılamasına bağlı diabetes insipidus tablosudur.

Hipotonik idrar çıkışı saatte 1000 mililitreleri bulabilir ve yeterli tedavi edilmezse durumu ciddi şekilde bozar.

İdrar çıkışını kontrol altına alabilmek için desmopressin ya da vasopressin kullanılmalıdır.

Beyin ölümü sonrası adrenal yetersizlik de sıktır. ACTH yanıtı ve bazal kortizon seviyelerindeki düşüklük çalışmalarda gösterilmiştir.

'Hasta ötiroid sendromu' benzer şekilde sık rastlanılan bir durumdur. Tiroid hormon replasmanı tartışmalı olmakla birlikte hormon desteği alan donörlerden daha sağlıklı organların alındığı da bazı yazarlar tarafından belirtilmiştir.

Belirtilen bu hormonal dengesizlikler için vasopressin/desmopressin – metilprednisolon - tek doz tiroksin veya triiodotironin, 'üçlü tedavi protokolü' adı altında hemodinamik stabiliteye destek amaçlı olarak kullanılabilir .

Yoğun Bakımda Organ Donörünün Bakım ve Takibi

Standart Monitorizasyon:

- İdrar kateterizasyonu ile düz direnaj , sıkı sıvı giriş-çıkışı takibi
- Nasogastrik tüp ve drenaj
- Saatlik vital bulgular
- Santral venöz basınç
- İnvaziv arteriyel basınç
- Opsiyonel pulmoner arter kateterizasyonu

Laboratuvar incelemeleri:

- Arteriyel kan gazları
- 8 saatte bir tam kan sayımı
- 6 saatte bir kan üre nitrojeni ve kreatinin
- İdrar analizi
- 6 saatte bir AST, ALT, bilirübin(total ve direkt), INR(veya PT) ve PTT

Hemodinamik Monitorizasyon ve Tedavi:

Intrakranial hipertansiyonun yol açtığı miyokardial disfonksiyon ve yoğun vasokonstriksiyon ve bunu izleyen vasodilatasyon şeklindeki bulguların görülmesi intrakranial basıncın yükselme hızı, herniasyon sonrası geçen süre ve beyin hasarının etyolojisi ile ilgilidir.

Kardiyovasküler tedavi, intravasküler volümün hipervolemi olmaksızın restorasyonunu, miyokard ve vasküler sistemin organ perfüzyonunu sürdürmeye yönelik optimal "kardiyak output"u garantileyecek şekilde desteklenmesini, klinik, biyokimyasal ve hemodinamik hedeflere göre sağlamak üzere titre ederek ayarlanır.

Önerilen hedef değerler klinisyenin genel değerlendirmesi ile birleştirilerek uygulanmalıdır.

-Genel hedefler: Kalp hızı 60-120/dk, sistolik kan basıncı ≥ 100 mmHg, ortalama arter basıncı ≥ 70 mmHg

-Normovolemiyi sürdürme amaçlı sıvı resüsitasyonu, santral venöz basınç: 6-10 mmHg

-Arteriel kan basıncı $\geq 160/90$ mmHg ise vasopressor ve inotropoların kesilmesi ve Nitroprussid : 0,5-5 mcg/kg/dk veya Esmolol : 100-500 mcg/kg bolus ardından 100-300 mcg/kg/dk infüzyon

İnfüzyonlar klinik etki elde edilene kadar titre edilmelidir.

Beyin ölümünü takiben kardiyovasküler fonksiyonlardaki hızlı bozulma riski ve değişimlerin değerlendirilebilmesi amacı ile kısa etkili ajanların kullanımını tercih edilir.

Alternatif ajan olarak:

*Nitrogliserin : Nitroprusside oranla koroner arter çalma fenomeni riski daha azdır
Labetolol : Uzun biyolojik yarı ömrü (4-6 saat) dikkate alınmalıdır.*

Vasopressör veya inotropik ajan kullanılırken oluşan hipertansiyon durumunda antihipertansif başlamak yerine destek azaltılmalıdır.

2-4 saatte bir serum laktat düzeyi:

Seri laktat ölçümlerinin takibi ve yüksek ya da yükselen düzeylerde etyolojiye yönelik araştırma yapılması önerilmektedir.

Laktat düzeylerinin düşüşü doku oksijen sunumundaki düzelmeleri gösterir.

Hemodinamik Destek Ajanları:

Kardiyovasküler destek hastada normovoleminin sağlanmış olduğu düşünülerek başlanır.

Takip için birden fazla değişkenin değerlendirilmesi gerekir.
Desteğin artırılması söz konusu olduğunda hemodinamik monitorizasyonun parametrelerinin de artırılması uygun olacaktır.

-Dopamin: ≤ 10 mcg/kg/dk

-Vasopressin: $\leq 2,4$ U/saat (0,04 U/dk)

-Norepinefrin, epinefrin, fenilefrin (0,2 mcg/kg/dk üzeri dozlara dikkat)

Kardiyovasküler desteğin başlanması geçerli fizyolojik gerekçelerle olmalıdır.
Saf vazopressör ajanlar(vazopressin, fenilefrin) beta agonist-inotropik etkileri olanlardan(norepinefrin, epinefrin) ayırt edilmelidir.

Beta agonist tedavi potansiyel kardiyak donörlerde dikkatle kullanılmalıdır, miyokarda adenosin trifosfat tüketimi ve beta reseptörlerin sayı ve hassasiyetinin azalmasının söz konusu olabileceği akılda tutulmalıdır.

Eğer kalbin greft olarak kullanımı söz konusu ise dopamin veya eşdeğer ajanlar 10 mcg/kg dozunun üzerinde kullanılmamalıdır.

Genel olarak kadaverik donörde seçilen inotropik ajan dopamin olmuştur.

Ancak son çalışmalar dopaminin renal veya hepato-splenik dolaşım üzerinde herhangi bir faydalı etkisinin olmadığını göstermektedir, ayrıca dopamin ön hipofiz hormonlarını baskılayabilir.

Bu nedenle kadaverik donörlerde vasodilatasyona bağlı şokta vazopressin türü ilaçlara doğru bir eğilim ortaya çıkmış, katekolamin desteğine gereksinimi olan organ donörlerinin vazopressin yetersizliği olduğunun gösterilmesi, bu grup hastada beyin ölümünü takip eden 14 güne varan sürelerle vazopressin kullanımının sağladığı yeterli hemodinamik destek ve katekolaminden koruyucu etkilerin tanımlanması, ve benzer etkilerin çok sayıda septik şok hastasında da görülmesi ile günümüzde vazopressör ajan kullanımı, endikasyonu konusunda ilk sırada önerilen ajan vazopressin haline gelmiştir (maksimum doz: 2,4 U/saat, 0,04 U/dk).

Vazopressin fizyolojik etkilerini; V1, V2, V3 olmak üzere üç ayrı reseptör ile gösterir.

- V1 reseptörleri kan damarlarında lokalize olup vazopressör etkilerden sorumlu iken
- Anti-diüretik etki V2 reseptörleri üzerinden meydana gelir.

Adrenokortikotropik hormon sekresyonunun stimülasyonu ise ön hipofizdeki V3 reseptörleri aracılığı ile gerçekleşir.

Bu özellikleri ile donör takibi sırasında hemodinamik vazopressör destek için olduğu kadar diabetes insipidus tablosunda ve hormonal replasman amaçlı da kullanılmaktadır.

Vazopressin almakta olan bir hastada arteriyel hipertansiyon gelişme durumunda vazopressinden önce katekolamin desteği azaltılır.Ülkemizde vazopressör amaçla kullanılan doğal vazopressin preparatı bulunmamaktadır. Terlipressin asetat vazokonstriktör etkili sentetik formudur, ülkemizde de bulunabilir.

Norepinefrin, epinefrin ve/veya fenilefrin de hemodinamik destek amaçlı kullanılabilirler.Dozlar önceden belirlenen bir üst limite göre değil, klinik etkiyi elde etme amacıyla titre edilmelidir.

Norepinefrin, özellikle 0,05mcg/kg/dk üzerindeki dozlarda alfa reseptör etki ile potent bir vasokonstrüktördür. Sıvı resüsitasyonu ve dopamine cevapsız vakalarda tedaviye eklenebilir. Ancak renal kan akımını azalması ve akut renal yetmezliğe (ATN) neden olabilmesi nedeniyle

kullanımında isteksizlik vardır. Epinefrinin 0,03mcg/kg/dk dozlarda beta, 0,03-0,15mcg/kg/dk arası beta ve alfa reseptörlere karışık etkileri vardır. Kalp hızı, kan basıncı, kardiyak atım volümleri, doku oksijen sunumu ve kullanımı artar; bu dozlarda periferik vasokonstrüktör etkisi yoktur. 0,5mcg/kg/dk üzeri dozlarda ise alfa reseptörleri uyararak vasokonstrüksiyona ve renal kan akımında bir miktar düşmeye yol açar. Fenilefrinin alfa1 etkisi baskındır. Primer olarak periferik vasokonstrüksiyon yapar ve sistemik vasküler direnci arttırarak arteriyel kan basıncını yükseltir. Renal kan akımını anlamlı ölçüde düşürdüğü unutulmamalıdır. Bu ajanların 0,2 mcg/dk üzerindeki dozları dikkatli kullanılmalıdır.

Pulmoner Arter Kateteri Uygulanması Endikasyonları:

- İki boyutlu ekokardiografide ejeksiyon fraksiyonu \leq %40 ve/veya
- Dopamin > 10 mcg/kg/dk veya eşdeğeri ve/veya
- Vasopressor destek (Hormon tedavisi için kullanılan vasopressin hariç) ve/veya
- Desteklerin arttırılması

Pulmoner arter kateterizasyonunun rutin yoğun bakım pratiğindeki kullanımı giderek azalmakla birlikte organ donöründe hemodinamik desteğin hassas titrasyonunun yanı sıra akciğer ve kalbin transplantasyona uygunluğunun değerlendirilmesi de gerekli olabilen bir endikasyondur.

Kan Şekeri Takibi ve Beslenme

- Rutin IV dekstroz infüzyonu
- Tolerasyona göre rutin olarak enteral beslenme başlanması ve donör operasyonuna kadar sürdürülmesi
- Parenteral beslenme genelde başlanmaması, ancak eğer başlanmışsa sürdürülmesi
- Serum glukoz seviyesini 80-130 mg/dl düzeyinde tutacak insulin infüzyonunun başlanarak sürdürülmesi

Sıvı ve Elektrolit Hedefleri:

- İdrar çıkışı saatte 0,5-3 ml/kg/saat
- Serum Na :130-150 mmol
- Normal potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfat düzeyleri

Serum sodyumunun 150 mmol/lt üzerinde olduğu durumlar tedavi edilmelidir. Hipernatremi (≥ 155 mmol/lt) hepatik disfonksiyon ve graft kaybı ile yakından ilgilidir.

Diabetes İnsipidus:

Tanımı:

- İdrar çıkışı > 4 ml/kg/saat ve
- Serum sodyum ≥ 145 mmol/L ve/veya
- Serum osmolaritesi ≥ 300 mosM ve/veya
- İdrar osmolaritesi ≤ 200 mosM

Tedavi :

- IV vasopressin(AVP) infüzyonu $\leq 2,4$ U/saat ve/veya
- Aralıklı desamino-D-arginin vasopressin (DDAVP), 1-4 mcg IV; daha sonra 1-2mcg IV 6 saatte bir

Ciddi beyin hasarlı hastalarda sıvı dengesini hızla bozan bir patoloji Diabetes Insipidus'tur; hipotalamik hasara bağlı antidiüretik hormon (ADH) salgılanmasında yetersizlik vardır. Beyin ölümlü hastalarda %80'e varan oranlarda görülür.Önemli miktarda hipotonik poliüri'ye (>200-300ml/saat) neden olur ve tedavi edilmezse hiperosmolalite, elektrolit imbalansı, hipovolemi ve hemodinamik instabilite meydana gelir.

Beyin ölümünde ekstraselüler dengede genel bir defektin ortaya çıktığı, bunun foramen magnum üzerinde lokalize olan hassas feed-back mekanizmalarının kaybına bağlı olabileceği öne sürülmüştür.Hastanın su açığı hipotonik solüsyonlarla (%0,45 NaCl) düzeltilmelidir. Dekstroz içeren sıvılardan, hiperglisemi ve yol açacağı osmotik diürez nedeni ile kaçınılmalıdır.

Enteral yolla aralıklı içme suyu verilebilir. Birlikte görülebilecek hipokalemi gibi elektrolit imbalansları düzeltilmelidir.

DDAVP(Minirin), AVP'in rölatif olarak saf antidiüretik etkili, vazopressör etkisi ihmal edilebilir olan analogudur.

Dozu, idrar çıkışı $\leq 3\text{ml/kg/saat}$ olmak üzere titre edilmelidir, istenilen idrar çıkış miktarına ulaşabilmek için kesin bir üst doz limiti yoktur. İV-SC ve intranasal olarak uygulanabilir formları ülkemizde de bulunabilmektedir(2-4mg/gün SC, 10-40mg/gün nasal sprej bölünmüş dozlarda).

Vasopressin ile hemodinamik destek gerekiyorsa, kombinasyon hormonal tedavi uygulanıyorsa IV vasopressin infüzyonu ilk seçenek olmalıdır. Gerekiyorsa DDAVP vazopressine destek olarak tedaviye eklenebilir.

Kombine Hormonal Tedavi:

Tanım:

-Tetraiodotironin(T4): 20mcg IV bolus dozu takiben 10mcg/saat infüzyonveya 100mcg IV 12 saatte bir

-Vasopressin:1 U IV bolus dozu takiben 2,4 U/saat IV infüzyon

-Metilprednizolon: 15mg/kg(< 1gr) IV 24 saatte bir

Endikasyonlar:

-İki boyutlu ekokardiografide ejeksiyon fraksiyonu<%40 veya

-Hemodinamik instabilite : Normovolemiyi sağlama girişimlerine yanıtız, vazoaktif destek gereği (>10 mcg/dk dopamin veya herhangi bir vasopressör)

Üçlü hormon tedavisinin minimal risk ile faydalı etkileri gösterildiğinden kullanımı konusunda güçlü öneriler vardır.Tüm donör adaylarında kullanımı değerlendirilmelidir.

Bu tedaviyi alan donörlerde böbrek, karaciğer ve kalbin kullanım oranlarında anlamlı artışlar gösterilmiştir.

Ayrıca 1 yıllık böbrek graft yaşam süresi ve kalp transplantasyonu yapılan hastaların yaşam sürelerinde de benzer anlamlı artışlar görülmüştür.

Periferik dokularda T4'ün T3'e konversiyonu organ donörlerinde bozulmuş olabilir.

Bu nedenle IV T3 önerilmekle beraber ülkemizde her iki IV form da bulunmadığından oral T3 kullanımı denenebilir. Organ donörlerinde enteral T3'ün absorpsiyon ve farmakokinetiği bilinmediğinden bu konuda net bir öneri yoktur.

Vasopressin'in sabit bir infüzyon hızı ile verilmesi önerilmektedir. Eğer arteriyel hipertansiyon ortaya çıkarsa vazopressin infüzyon hızını düşürmeden önce katekolaminler kesilmelidir.

Kortikosteroid tedavinin potansiyel akciğer donörlerinde immun modülasyon amaçlı kullanım endikasyonu vardır ancak bu konudaki protokoller değişkendir.

Hematoloji:

-Hemodinamisi stabil olmayan donörlerde kardiopulmoner fonksiyonun stabilizasyonu için optimum hemoglobin düzeyi 9-10 g/ dl , stabil olanlar için kabul edilebilir en düşük düzey 7 gr/dl dir

-Trombosit sayısı, INR, PTT için tanımlanmış hedefler yoktur, trombosit veya plazma faktör replasmanı yalnızca klinik kanamalar için endike olabilir

-Bunun dışında spesifik transfüzyon gereksinimi yoktur

Eritrosit transfüzyonları bankada saklı kanın yaşı ile ilgili olarak inflammatuar reaksiyonlara neden olabilir. Potansiyel akciğer donörlerinde alveoler-kapiller kaçak varlığında kristalloid infüzyonlarından kaçınmak için kullanılabilirler.

Kanama riski taşıyan invaziv girişimler trombositopeni ve koagülasyon durumunun düzeltilmesini gerektirebilir.

Intraoperatif transfüzyon hastanın durumuna göre ekibin kararına bağlıdır.

Mikrobiyoloji :

- Günlük kan kültürü

- Günlük idrar kültürü

- Günlük endotrakeal tüp kültürü

- Tahmin edilen veya kanıtlanmış enfeksiyona yönelik antibiyoterapi

Tüm donörlerde başlangıç olarak bir kan kültürü yollanmalı, 24 saat sonra ve gerekli görüldüğünde tekrarlanmalıdır.

Pozitif kan kültürü veya kanıtlanmış enfeksiyon varlığı organ bağıışı için kontrendikasyon değildir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik kullanım endikasyonu bulunmamaktadır. Kanıtlanmış ya da şüpheli enfeksiyon varlığında antibiyoterapi başlanmalı ve tedavi patojenin virulansına göre transplantasyon ve enfeksiyon hastalıkları ekiplerinin kararları doğrultusunda sürdürülmelidir.

Nefrotoksik ilaçtan kaçınılmalıdır.

Organların alınmasından önce minimum tedavi uygulama tanımlaması yoktur.

Böbreğe Özel Takip ve Bakım

-Normal kreatinin klirensi (>80 ml/dk/1,73 m2) transplantasyon için optimum fonksiyonu tanımlar. Ancak serum kreatinin seviyesi ya da hesaplanan kreatinin klirensinin normal oluşu tek başına donör böbreklerinin kullanılamayacağı anlamına gelmez

-Böbrek anormalliklerini dışlamak için idrar analizi yapılmalıdır

-Serum kreatinin ve kan üre nitrojen düzeyleri her 6 saatte bir ölçülmelidir

Beyin ölümü ile böbreklerde histolojik olarak kanıtlanmış immunolojik ve non-immunolojik hasar oluşur ve bu durum geciken allograft fonksiyonuna neden olur.

Geçikmiş allograft fonksiyonu ise alıcı yaşam sürelerinde azalma, rejeksiyon oranlarında artış ve artmış renal allograft nefropatisi ile birliktedir.

Akut tübüler nekroz ve allograft disfonksiyonu insidansları, donörü desteklemek için yüksek doz dopamin(>10mcg/kg/dk) kullanıldığında veya donör sistolik basınçları sürekli olarak 80-90 mmHg'nin altında ise artmaktadır.

Bu nedenle organ donörünün hemodinamisine zamanında müdahale etmek önemlidir.

Alıcıda renal allograft disfonksiyonu riski artsa da 60 yaş üstü, ölüm nedeni serebro-vasküler atak olan, hipertansif olan ve diabetes mellitusu olan hastalar ya da serum kreatinin seviyesi 133 mcgmol/lit üzerinde olan marjinal donörler de organ bağıışı için değerlendirilmelidirler.

Kardiyak Arrest

Beyin ölümünü hastalarda birkaç saat öncesine kadar muayenelerde yeterli olan kardiyak fonksiyonlar birden giderek bozulabilir ve her an kardiyak arrest gelişebilir.

Arrestin oluşu organ bağıışına engel değildir, ancak sıcak iskemi süresi uzadıkça organlarda ciddi hipoksi ve derin metabolik asidoz oluşur, ki bu iskemik hasara yol açarak donör organı kullanılamaz hale getirir.

Bu hastaların bradikardilerinde kronotropik ajan olarak adrenalin, isoprotorenol veya transvenöz pace kullanılmalıdır. Atropin, beyin ölümünde vagal nükleusun fonksiyonlarını kaybetmiş olması nedeni ile etkisizdir. Hızlı ve efektif resüsitasyon, açık kardiyak masaj, kardi-yopulmoner by-pass veya organın acil olarak alınması düşünülmelidir.

30 dak. sıcak iskemiye takiben 24 saati geçmeyen soğuk iskemi süresitransplantasyon sonrası erken fonksiyone edebilen bir böbrek demek iken, 60dak. sıcak iskemi ardından 48 saati bulabilen bir soğuk iskemi artık tolerans sınırlarını zorlamaktadır.

Isı Kontrolü

Beyin ölümü tanısı konulması için vücut ısısının yaklaşık 35°C olması gerekir. Beyin ölümü gerçekleşen hastaların %86'sı hipotalamik fonksiyon kaybından sonra ısı regülasyonunu yapamayarak hipotermik olurlar.

Hipotermi, transplantasyon için kullanılacak organları potansiyel olarak koruma amaçlı ve kontrollü tüm beden soğutması şeklinde yapıp merkezi (core) temperatür belli seviyelere düşürülmedikçe zarar verici bir olaydır.

Hipotermi, oksijen dissosiyasyon eğrisini sola kaydırır, hepatik ve kardiyak fonksiyonları bozar, trombosit disfonksiyonu, renal tübüleri direkt etkileyerek poliüri, rejyonel vazokontrüksiyon ve 28°C'nin altında ventriküler fibrilasyona neden olur.

Plazminojen, aktivasyon faktörleri ve fibrinolitik ajanların neden olduğu koagülopati hali dissemine intravasküler koagülasyona (DIC) gidebilir.

Pasif eksojen ısıtma- alüminyum folyo battaniyeler, inspire edilen gazın ısıtılması, veya ısıtılmış IV sıvıların kullanımı gerekebilir. Aşırı ısıtma oksijen kullanımını da arttıracığından, kaçınılmalıdır.

Isı dengesini korumada en iyi yol ısı kaybına engel olarak hipotermiyi önlemektir.

Bu dönemde donörün viral testler, HbsAg, HbcAb, HCV, VDRL, HIV, HTLV-1, CMV testleri yapılmalı, kan grubu, doku grubu araştırmaları için heparinize kan ya da lenf bezleri alınarak doku laboratuvarına gönderilmelidir.

Alıcının veya alıcıların organ paylaşımı ile ilgili gereken planlamalardan sonra geriye beyin ölümlü donörün ameliyathaneye götürülüp organlarının alınması kalır.

Donörün taşınmasından organlarının alınmasının tamamlanmasına kadar olan yakın bakımında genel olarak, yoğun bakımda stabilize olmasını sağlayan koşulların sürdürülmesi esastır.

Bunların en önemlileri oksijenasyon ve hemodinamik dengedir. Hasta mekanik ventilatörden ayrılıp anestezi cihazındaki ventilatöre bağlanana kadar oksijen desteğindeki ambu veya portatif vantilatör ile solutulur.

Transport esnasında entübasyon tüpünün ve diğer kanülasyonların yerinden çıkmaması için özen gösterilir,

IV ajanlardan hemodinamik denge için gereken perfüzyonlara ara verilmeden taşınır.

Hastanın EKG ve periferik oksijen saturasyonu nakli sırasında da monitorize ve takip edilir.

Ameliyat esnasında oksijen dışında bir anestezi gaz gereksinimi yoktur. Eğer spinal refleksler mevcut ise kas gevşetici bir ajan verilebilir.

Kalbi Çarpmayan (Non- heartbeating) Donörler

Organ ihtiyacı, beyin ölümlü hastalarla yeterli olarak karşılanamadığında birçok ülkede kalbi çarpmayan donörler de organ kaynağı olarak kabul edilmektedir.

Uzayan sıcak iskemi zamanının donör organlarına vereceği zarar dikkate alındığından, yoğun bakımdaki rizikli hastada amaç kardiyak arrest gelişmeden önce acilen hafif ya da orta derece bir hipotermi uygulayabilmek ve arrestin hemen sonrasında organ koruyucu sıvılarla hızlı soğutmaya geçebilmektir.

Hipotermi ile doku metabolizması ve enerji kullanımı düşeceğinden organ hipoperfüzyona daha dayanıklı hale gelir.

Noninvaziv metodlarla soğutma, intravasküler soğutulmuş sıvıların verilmesinden daha az etkilidir. İn situ soğutmanın başlatılması için vasküler kateterlerin periferden büyük damarlara hızla yerleştirilmesi, aileden acilen organ bağış izni alınmasını gerektirir. İdeal olan bağış yapabileceği tahmin edilen donör adayına IV organ perfüzyon kateterini önceden yerleştirmek ve kateter ucunu perfüze edilecek organın arter girişi hizasında tutmaktır.

Kardiyopulmoner bypass sırasında pompa cihazına bağlı iken kardiyak resüsitasyonu başarısız olup beyin ölümü gelişen hastalar, yakınları organ bağışında bulunurlarsa, kalbi çarpmayan donör grubunda değerlendirilebilirler.

Terminal hastalık durumunda olup kardiyopulmoner desteğin çekilmesi ile arrestin gerçekleşeceği koşullarda, beyin ölümü olmayıp geri dönüşümsüz beyin hasarı ve hemodinamik olarak instabil olan, kardiyopulmoner resüsitasyon istemeyen hastalarda organ bağışı yapılmış ise, değişik ülkelerde değişik protokollerle bu durumlar kalbi çarpmayan donör kategorisi ile değerlendirilebilirler.

Bu koşullar bizim ülkemiz için geçerli değildir.

Ek bilgi için:

- 1- Jergen G.E., Maged S.M., Murray M.J., Larsen C.P.: Clinical Anesthesiology 3rd Ed. Lange Med. Books 2002.
- 2- Shoemaker W.C., Ayres S.M., Grenvik A.:Textbook of Critical Care 3th Ed HBJ Saunders Comp. Phil. 1999.
- 3- The Surgical Clinics of North America: Renal Transplantation Feb.1998.
- 4- Kidney Transplantation P.J.Morris 5th Wed. 2001 W.B. Saunders Comp.
- 5- Miller C.M., Rappaport F.T., Starzl T.E.: Surgical Techniques ; Organ Procurement, in Scientific American Am. Coll.of Surgeons 1996.
- 6- Wilmore D.W., Cheung L.Y., Harken A.H., Holcroft J.W., Maekins J.L.: Perioperative Management and Surgical Technique 1996-1998 Vol 2.
- 7- Shemie Sam D. et all, Brain arrest: the neurological determination of death and organ management in Canada, Organ donor management in Canada: Recommendations of the forum on Medical Management to Optimize Donor Organ Potential: Canadian Critical Care Society, 23-25 Feb. 2004
- 8- Kutsogiannis Demetrios J. et all, Medical management to optimize donor organ potential: review of the literature: Canadian Journal of Anesthesia 53:820-830(2006)

SOLİD ORGAN NAKLİNDE ORGAN PREZERVASYONU

DR.MELİH KARA

DR.GÜRKAN TELLİOĞLU

Solid organ naklinin deneysel çalışmalar seviyesinden standart tedavi haline gelme sürecine en önemli katkılardan birisini kuşkusuz kadavradan organların çıkarılması ve saklama tekniklerinde elde edilen gelişmeler sağlamıştır. Bu süreçte en önemli basamağı organ saklama solüsyonlarının iskemi hasarını azaltmakta sağladığı başarı oluşturur. Kadaverik donör demografik verileri, beyin ölümü etyolojisi, yandaş hastalıkları, yoğun bakım ünitesinde beyin ölümü tanısına kadar geçen süre, hemodinamik stabilizasyon için inotropik kullanımı ihtiyacı gibi pek çok faktör kadaverik solid organ naklinin sonuçlarını etkilemektedir. Kadaverik donör resüsitasyonunda geliştirilen algoritmaları takip etmek dışında, donör karakteristikleri çoğunlukla değiştirme şansına sahip olmadığımız özelliklerdir. Bu anlamda sonuca etki edebilecek en önemli değişken organ çıkarılması ile implantasyonu arasında geçen zamanı, graft aleyhine etkileyen faktörler açısından optimize etmek, diğer bir deyişle ideal organ saklama koşullarını üretmektir. Organ bekleme listelerindeki artan hasta sayısı ve mortalite oranları kısıtlı kadaverik organ kaynaklarının arttırılması yönünde çabaların zorlamasıyla, marjinal kadaverik greftler kavramı daha çok gündeme gelmektedir. Marjinal greftlerle gerçekleştirilecek organ nakli sonuçlarında organ saklama teknikleri daha da büyük önem taşımaktadır.

Tarihçe

1938 yılında Carrel ve Lindbergh erişkin kedi, köpek ve tavukların organlarının normotermik koşullarda üç gün saklanabileceği ilk izole organ perfüzyonunu tanımlayan bir çalışma gerçekleştirmiştir. Heparinin keşfiyle perfüzyon sıvısı olarak organların canlılıklarını sürdürebileceği maddeleri içeren kan kullanılmaya başlanmıştır. Fakat normotermik

koşullarda yapılan birçok çalışmada organların ancak bir saat kadar canlı kalabildikleri gösterilmiştir. Bu olumsuz sonuç araştırmacıları normotermik çalışmalardan hipotermik çalışmalara yönlendirmiş ve dokuların sıcaklığının 0-4°C'ye düşürüldüğünde canlılıklarının normotermik şartlara göre 10 kat daha fazla korunabildiği görülmüştür. Hipotermik saklama yöntemlerinin keşfi organ prezervasyon çalışmalarında bir devrim yaratmıştır. Özellikle 1960'tan sonra transplantasyon immunolojisinde sağlanan ilerlemeler, beyin ölümü kavramı ve kriterlerinin şekillenmeye başlaması ve organ prezervasyonu alanında elde edilen gelişmeler sonucu kadavradan böbrek naklinin dışında kalp, karaciğer, pankreas gibi diğer organların da transplantasyonu mümkün hale gelmiştir.

Belzer ve arkadaşları 1967'de bir pulsatil perfüzyon makinesi kullanarak böbreğin 72 saat vücut dışında saklanabildiğini bildirmişlerdir. Belzer ve arkadaşları perfüzyon sıvısı olarak kriyopresipite edilmiş plazmayı 6- 10°C'de yaklaşık 40-60 mmHg basıncında sürekli mekanik pulsatil olarak böbreğin perfüzyonu için kullandılar. İskemide hücrelerin yapısal bütünlüğünün ve işlevlerinin nasıl hasar gördüğünün ve hipotermimin de hücre zarı fizyolojisini bozarak hücresel şişmeyi, iskemik hasarı arttırdığının anlaşılması üzerine hücrelerin iskemiye karşı direncini arttıracak yeni yıkama ve saklama solusyonları geliştirildi. Bu amaçla ilk olarak plazma, perfudex veya laktatlı ringer solusyonları kullanıldı. Fakat böbreği bu ekstraselüler kompartman kıyasal özellikli solusyonlarla yıkamanın ve saklamanın sadece buza gömmeye göre üstün sonuçlar vermemesi üzerine araştırmacılar intrasellüler tipte bir solusyon üretmeye çalıştılar. Collins ve arkadaşları 1969'da intrasellüler özellikte yüksek potasyum ve düşük konsantrasyonda sodyum içeren solusyonu kullanarak 4°C'de 30 saat böbreğin saklanabildiğini bildirdiler. İskemi-reperfüzyon hasarının fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması ve farklı organların iskemiye karşı direncinin farklı olması nedeniyle saklama solusyonlarının içeriği de önem kazandı ve sıvılara ilave edilen farmakolojik ajanlarla organların saklama süreleri arttırılabildi.

Belzer ve ark. tarafından 1988'de geliştirilen University of Wisconsin (UW) solusyonu sayesinde hipotermi kaynaklı hücresel ödem azaltıldı ve organların daha uzun süre saklanabilmesi sağlandı.

Sonuç olarak greft posttransplant sağ kalımı ve fonksiyonu iskemi-reperfüzyon hasarının azaltılabilmesine bağlıdır. Değişik çalışmalara göre kadavradan transplante edilen organların ancak ortalama %80-90'ı fonksiyonlarını beklendiği gibi sürdürebilmektedir.

Transplantasyonda doku hasarı iki şekilde oluşur.

- 1- İskemik hasar:**Dokunun oksijen ve diğer metabolitlere olan ihtiyacının dolaşım tarafından sağlanamaması ve oluşan artık ürünlerin yine dolaşım tarafından ortamdaki uzaklaştırılmaması iskemi olarak tanımlanır. İskemi süresine bağlı olarak mitokondride, hücre çekirdeğinde, endoplazmik retikulumda, lizozomlarda ve hücre zarında reversibl veya irreversibl yapısal değişiklikler meydana gelmektedir.
- 2- Reperfüzyon hasarı**

Transplantasyon sürecinde iki türlü iskemi birbirini takip eder.

1. Soğuk İskemi:Kadaverik donör dolaşımının durdurulması ile başlatılan hipotermik perfüzyon sonrası çıkarılan organın soğukta saklandığı süreyi kapsar. Organın soğuk saklama kabından çıkarılması ile sonlanır.

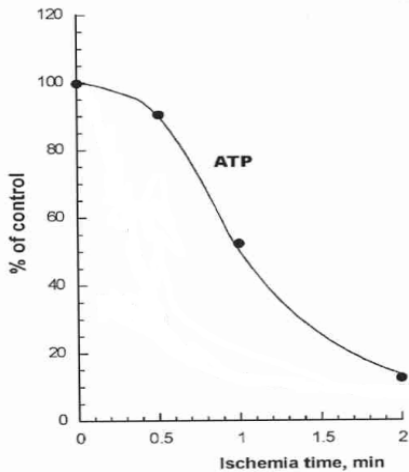
2. Sıcak iskemi: Organın soğuk saklama kabından çıkarılması ile reperfüzyon arasında geçen süreyi kapsar. Ancak soğuk saklamanın sonlandırılmasını takiben başlayan ısı artışı, söz konusu sürecin yarattığı hasarı artan ısıya paralel olarak artırır. Dolayısıyla transplantasyonda sıcak iskemi süresinin kısaltılması ve ısı artışını yavaşlatmaya yönelik organla direkt elle temasın azaltılması ve soğuk serumla aralıklı yıkama yapılarak ısı artışının yavaşlatılması gibi önlemlerle hasar azaltılmaya çalışılır.

Hipotermi ile Oluşan Hücresel Değişiklikler:

İskemik kalan dokunun canlılığını sürdürebilmesi için öncelikle metabolizmasının yavaşlatılması gereklidir. Hipotermi hücrelerin enerji ihtiyacını, ATP kullanımını, oksijen tüketimini, hücre membranındaki pompa aktivitesini azaltarak metabolizmayı yavaşlatır ve iskemik dokuların uzun süre canlı kalmalarını sağlar. Fakat iskemi süresi uzadıkça soğuk ortamın etkileri mitokondriyal enzimlerin fonksiyonlarını yavaşlatmada yetersiz kalır ve zaman içinde hücredeki ATP üretiminde ve ATP bağımlı pompa aktivitesinde azalma meydana gelir.

Normalde ekstrasellüler ortamda sodyum, intrasellüler ortamda ise potasyum yüksek konsantrasyonlarda denge içinde bulunmaktadır. Hücre membranında bulunan Na-K ATPaz pompası oksidatif fosforilasyon yoluyla elde edilen ATP nin çoğunu kullanarak bu dengeyi sağlamaktadır.

Soğuk iskemi sonucu Na-K ATPaz pompasının membran potansiyeli azalır, anaerobik metabolizma sonucu ATP üretimi yavaşlar ve pompa fonksiyonu bozulur. Hipotermi ayrıca membran lipid yapısında bozulmaya neden olur. Oluşan şartlarda hücre içinde geçişle artan sodyum konsantrasyonu, yanı sıra hücre dışına çıkamayan protein ve anyonların oluşturduğu onkotik basınç hücre içine suyu çeker ve hücrel şişme, ödem meydana gelir.



<http://www.benbest.com/cryonics/ischemia.html>

Günümüzde prezervasyon solüsyonları hipotermiyle oluşan hücrel şişmeyi önleyebilmek için moleköl büyüklükleri nedeniyle hücre için geçişi olmayan maddeler içermektedir. Collins

solusyonunda kullanılan glukoz, UW solusyonunda kullanılan laktobiyonat, rafinoz ve hidroksietil nişasta bunlardan bazılarıdır. Ayrıca elektrolit içerikleri yapısı hücre içi elektrolit dağılımıyla benzerdir. İçeriklerinde yüksek potasyum ve düşük sodyum bulundurarak osmatik gradient azaltılır. Böylece hücre içi iyon konsantrasyonu nisbeten sabit kalır.

Hücrel Asidoz:

Hücrelerin tükettiği enerji çeşidi ATP dir ve iki yolla üretilir.

1. Oksidatif fosforilasyon yolu (Krebs siklusu): Aerobik glikoliz de denilir. Bu yolda sitoplazmada anaerobik glikoliz yoluyla sentez edilen pirüvat ve laktat mitokondri içine alınır ve aerobik glikoliz yoluyla yıkılarak organizmanın kullanılabileceği enerji olan ATP'ye dönüştürülür.

2. Glikolitik yol (glikoliz): Anaerobik ortamda glikozun laktik aside yıkılması sonucunda elde edilen ATP dir.

İskemide mitokondrilerde oksidatif fosforilasyon yolu ile üretilen ATP sentezi durur. Hücreler enerji ihtiyaçlarını anaerobik glikoliz yoluyla sağlarlar. Bu yolda glikoz, laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi tarafından laktik asite, laktik asitte hemen hemen tümüyle laktat ve H⁺ iyonuna ayrılır. Hücre içi hidrojen iyon konsantrasyonu artmasıyla hücre içi pH düşer ve asidoz gözlenir. Hücrel asidoz gelişimiyle lizozomal hidrolazlar aktive olur ve mitokondriyal yapı bozularak hücre ölümü meydana gelir.

Hücre içi asidozu engelleyebilmek için saklama solusyonları daima bir pH tamponu içerirler. Bu amaçla fosfat, bikarbonat, histidin ve HEPES en çok kullanılan hidrojen iyon tamponlarıdır.

İskemide mitokondri ve endoplazmik retikulumdan açığa çıkan ve hücre membranının geçirgenliğindeki artış nedeniyle hücre içine geçen kalsiyum, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda artışa neden olur. Hücre içi artmış kalsiyum çok sayıda enzimin aktivasyonunu sağlar. Bunlar, fosfolipaz (membran hasarını başlatır), proteaz (membran ve sitoiskeletal proteinleri parçalar), ATPaz (ATP nin azalmasını hızlandırır) ve endonükleaz (kromatin parçalanması ile birlikte) dir.

Ayrıca hücre içi artmış kalsiyum konsantrasyonu miyofibrillerde kontraksiyona yol açarak vasospazma ve iskemik hasarın daha da artmasına neden olur. Bu nedenle ekstrasellüler ortamın kalsiyum konsantrasyonunu azaltmak için saklama solusyonları düşük dozlarda iyonize kalsiyum içerirler.

İskemik hasarın oluşumunda major rolü olan diğer bir faktör de sitokin endotelindir. Endotelin iskemik endotelden reaktif olarak lokal salgılanır, güçlü bir vazokonstriktör etkiye sahip bir peptittir. Doğal neden iskemik, patolojik bir bölgeye kan akışını kesmektir. İskemide refleks olarak ortaya çıkar ve vazospazmı tetikleyerek hasarın artmasına neden olur. (<https://scholar.google.com.tr/>)

Reperfüzyon hasarı:

Transplante edilen organ greftlerde oluşan diğer bir hasar reperfüzyon hasarıdır. Alıcıda anastomozlar tamamlanıp organın alıcı kanıyla reperfüzyonu sağlandığı aşamada açığa çıkan serbest oksijen radikalleri (SOR) ve sitotoksik sitokinlerin sorumlu olduğu hasardır. SOR ayrıca yarattığı hasarlı ortam ile greftin immunojenik özelliğinin artmasından da sorumludurlar.

İskemi süresi uzadıkça ATP yıkımı sonucu oluşan, ancak uzaklaştırılmayan ksantin, hipoksantin gibi purin metabolitleri hücre içinde birikir. Hücre içi artmış kalsiyum, ksantin dehidrojenazın (XD) ksantin oksidaza (XO) dönüşümüne yol açar. Reperfüzyon ile oksijenin hızla ve ani olarak dokuya sunumu, purinlerin ksantin oksidaz ile oksidasyonuna ve böylece SOR oluşumuna neden olur. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonunu, proteinlerin oksidatif modifikasyonu ve DNA'da zincir kırılmalarına neden olarak greft doku hasarı meydana getirir.

İskemi ve reperfüzyon hasarı sonucu hasarlı endotel ortamında adhezyon moleküllerinin artışı olur. Reperfüzyonu takiben pıhtılaşma ortamı oluşup, mikrovasküler lökosit akümülyasyonu ve trombosit tıkaçları oluşumuna neden olarak greft dolaşım ve fonksiyonunu bozabilir.

Reperfüzyon hasarının fizyopatolojisinin anlaşılmasına başlanmasıyla prezervasyon solüsyonlarına hasarı önleyebilecek bazı farmakolojik ajanlar eklenmiştir. Allopurinol bir ksantin oksidaz inhibitörüdür ve iskemiden önce kullanıldığında reperfüzyon hasarını azalttığı gösterilmiştir. Adenozin reperfüzyon sırasında ATP yapımında kullanılmaktadır. Glutatyon, E vitamini, triptofan, histidin serbest oksijen radikali temizleyicileri olarak kullanılmaktadır.

Organ Saklama Solüsyonları ve Farmakolojik Özellikleri

Organ saklama solüsyonları, vericiden çıkarılan organların alıcıya nakledilene kadar geçen sürede, organın canlılığını ve metabolizmasını korumalıdır.

Bu nedenle uygun ve etkili bir saklama solüsyonu:

1. Hipotermi ile oluşan hücresel şişmeyi azaltmalı,
2. Hücre içi asidozu engelleyebilmeli
3. Yıkama sırasında interstisyel alana yayılmamalı
4. Reperfüzyon sırasında oluşan SOR'ların oluşturduğu hücresel hasardan korumalı,
5. Reperfüzyon sırasında ATP'nin yeniden üretilebilmesi için gerekli maddeleri sağlayabilmelidir.

Günümüzde organ saklanmada içerikleri farklı, ancak amaçları benzer olan çeşitli solüsyonlar kullanılmaktadır.

Saklama solüsyonlarında oranları değişmekle birlikte temel olarak; elektrolitler (Na, K, Cl, Gukonat, Mg), asidite düzenleyiciler (sülfat, bikarbonat, fosfat, laktobiyonat), şekerler (glukoz, trehaloz, rafinoz), kolloid (HES, Dextran), serbest oksijen radikal temizleyicileri (N-asetil sistein, allopürinol, glutatyon) ve diğer bazı maddeler bulunmaktadır. Solüsyonlarda kullanılan maddeler ve kullanım amaçlarının özeti tablo 1'de verilmiştir.

Saklama solusyonlarında kullanılan maddeler ve fonksiyonları:

Kullanılan maddeler	Fonksiyonları
Laktobionat, rafinoz, sitrat, glukonat (geçirgenlik önleyiciler)	Hücrel ozmotik şişmeyi engellemek
Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺ , Mg ⁺	Hücre içi osmotik etki oluşturmak
Mg	Membran stabilatörü ve enzim kofaktörü
Fosfat, bikarbonat, histidin, HEPES (H ⁺ iyon tamponlayanlar)	Hücre dışı H ⁺ iyon dengesini sağlamak , tamponlayıcı
Kolloid (Albumin, HES)	Onkotik etki oluşturmak, hücrel şişmeyi engellemek
Allopürinol, antiproteazlar, klorpromazin	Metabolik inhibitör etkiyle serbest oksijen radikalleri oluşumunu azaltmak, hücre yapısının bozulmasını baskılamak
Adenozin, glutatyon	Reperfüzyon sonrasında metabolizmanın restorasyonunu kolaylaştırmak.
Amino steroidler, glutatyon, vitamin E, deferoksamin (Desferal)	Serbest oksijen radikal hasarını engellemek

Organ Prezervasyonu İçin Üretilen Solusyonlar:

Solid organ transplantasyonu tarihi boyunca, birçok tür soğukta saklama solüsyonu kullanılmış ve zamanla organların ihtiyaçlarına göre özel olarak modifiye edilmişlerdir. Günümüzde halen iskemi süresince oluşan organ hasarını en aza indirebilecek ve reperfüzyon sonrasında ise maksimal organ fonksiyonunu sağlayabilecek yeni modifikasyonlar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Bu solusyonlardan en çok tanınanları şunlardır;

Euro-Collins Solüsyonu:

Bu solüsyon hazırlanırken amaç iskemi süresince ekstrasellüler ve intrasellüler alanlar arasında madde alışverişini azaltmaktır. Bu amaçla intrasellüler özellikte hazırlanmış solüsyonda yüksek konsantrasyonlarda potasyum, magnezyum, fosfat ve glukoz, daha düşük konsantrasyonlarda ise sodyum ve bikarbonat içeriyordu. Böbrek prezervasyonu için kullanıldığında gecikmiş greft fonksiyonlarını anlamlı derecede azalttığı görülmüş ve organ saklanması ciddi ilerleme sağlanmıştır. Bu solüsyonla kadavradan alınan böbrekler 48 saate kadar saklanabilmektedir.

Ross-Marshall Sitrat Solüsyonu:

Ross-Marshall sitrat solüsyonu Collins solüsyonuna alternatif olarak geliştirilmiştir. Yapısındaki elektrolitler Collins solüsyonu ile benzer olmakla birlikte, bu solüsyonda fosfatın yerine sitrat, glukozun yerine ise mannitol yer almıştır. Sitrat magnezyumla bir şelat oluşturarak ekstrasellüler ortamın stabilizasyonuna yardımcı olur.

Histidin-Triptofan-Ketoglutarat Solüsyonu:

Başlangıçta açık kalp ameliyatlarında kullanılması için kardioplejik bir solüsyon olarak geliştirilmiş ve sonraları karaciğer ve böbrek nakillerinde etkili bir saklama solüsyonu olarak kullanılmaya başlanmıştır. İçeriğinde histidin (200 mM), mannitol (30 mM), triptofan ve alfa-ketoglutarik asit bulunmaktadır. Ayrıca düşük konsantrasyonda Na, K, Mg, içerir.

Histidine bir tamponlayıcı olarak görev görür. Ayrıca triptofan, histidin ve mannitol serbest oksijen radikal temizleyicileri olarak rol alırlar. UW solüsyonuyla kıyaslandığında en önemli farklarından biri akışkandır, düşük viskozitesidir. Kadavradan organ çıkarımı esnasında düşük viskozitesi nedeniyle daha kolay dokuda hipotermik perfüzyona imkan tanır ve daha hızlı hipotermi elde edilmesine imkan verir.

Yapılan deneysel çalışmalarda, HTK ile perfüzyon sırasında mikrovasküler yataktaki kan hücrelerinin temizlenmesinde Euro-Collins ve UW solüsyonlarına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.

HTK kullanılan böbrek transplantasyonlarında greft fonksiyonlarının Euro-Collins'e göre daha iyi olduğu ayrıca lökosit adhezyonunun daha az olduğu gösterilmiştir. Tek merkezli ve çoğu retrospektif çalışmada HTK ile UW arasında greft ve hasta sağkalımında anlamlı fark saptanmamış olmakla birlikte donör ve alıcı karakteristikleri açısından subgruplarda belirli bir organ saklama solüsyonun tercih edilmesinde fayda olduğu yönünde kanaatler halen tartışma konusudur.

Fosfatla Tamponlanmış Sukroz Solüsyonu:

Bu solüsyon 140 mmol/L sukroz, sodyum hidrojen, tampon olarak dihidrojen fosfat içerir. Deneysel çalışmalarda köpeklerde, perfüzyondave saklamada kullanıldığında böbreğin 3 gün korunabildiği gösterilmiştir. Günümüzde sık kullanılmamaktadır.

University of Wisconsin (UW) Solüsyonu:

1988 yılında Wisconsin Üniversitesi tarafından üretilen solüsyon iskemi k saklama süresini "etkili" bir şekilde uzatarak uzak mesafedeki alıcılara organların transportunu kolaylaştırmış bu sayede transplantasyon için organ paylaşımına elverişli greft sayısını arttırmıştır.

Günümüzde UW solüsyonu karaciğer, böbrek, pankreas incebarsak ve kalbin prezervasyonu için başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. UW solüsyonu özellikle hipotermimin neden olduğu hücrel şişmeyi azaltmak için formüle edilmiştir. Bu nedenle yapısı intrasellüler karakterdedir ve düşük sodyum, yüksek potasyum içerir. Potasyumun hücre dışına sodyumunda hücre içine geçişini engelleyerek ödem gelişimini azaltmaya yardımcı olur. Laktobionate solüsyonun en etkili komponentidir. Çözünmeyen doğal yapısı ile rafinozla beraber solüsyonun kolloid onkotik basıncını sağlayarak hücrel şişmenin gelişmesini geciktirir. Ayrıca kolloid olarak kullanılan ve solüsyonun viskozitesini arttıran hidroksietil nişasta (HES) ile de onkotik koruma sağlar.

Membran stabilizatörü olarak ve kalsiyumun hücre içine girişini engellemek için magnezyum sülfat bulunmaktadır. Glutasyon, Adenosin, ve Allopurinol serbest radikal temizleyicisi olarak kullanılırlar. Adenozin'inreperfüzyon sırasında membrandan geçerek ATP yapımında kullanıldığı saptanmıştır.

UW solüsyonunun dezavantajı olarak; içeriğindeki yüksek potasyum konsantrasyonunun reperfüzyon sırasında, endotele vazodilatatör cevabı ve nitrit oksid oluşumunu bozduğu, vazokonstriksiyonu uzatarak ilave endotel hasarına neden olabileceği düşünülür.

Celsior Solüsyonu:

Ekstrasellüler karakterde üretilen bir solüsyondur. Celsior, içerik bakımından UW solüsyonuna benzer. Yapısında HES bulunmadığından daha düşük viskozitelidir. Ayrıca UW

solüsyonundan farklı olarak antioksidan ve enerji sağlayan substrat olarak glutamat içerir. Bunların yanında, redükte glutatyon, histidin ve mannitol gibi diğer antioksidanlar solüsyona eklenmişlerdir. Yüksek magnezyum, düşük iyonize kalsiyum oranı ve histidinin tampon etkisi ile oluşan hafif asidoz (pH 7.3) sayesinde kalsiyum doz aşımını önlenmiştir.

Kyoto ET Solusyonu:

Kyoto Üniversitesi tarafından geliştirilen bu solüsyon özellikle yüksek konsantrasyonda Na, düşük potasyum, bir disakkarid olan trehaloz ve glukonat içerir. Ratlarda cilt ve akciğer dolularının saklanması için kullanılmıştır. Böbrek transplantasyon çalışmalarında UW solüsyonu kadar etkili koruma sağladığı saptanmıştır. Kyoto solüsyonu oda sıcaklığında özelliğini üç yıl koruyabilmektedir.

Organ Saklama Solüsyonlarının İçeriği

	Euro Collins	UW	HTK	Celsior
	İntrasellüler	İntrasellüler	Extrasellüler	Extrasellüler
pH	7,3	7,4	7,2	7,3
mOsm/l	340	320	310	320
HES (g/L)	0	0,25	0	0
Na+ (mmol/L)	10	27	15	100
K+ (mmol/L)	108	125	10	15
Cl- (mmol/L)	15	0	50	0
Mg2+ (mmol/L)	0	5	4	13
Ca2+ (mmol/L)	0	0	0,015	0,25
HCO3- (mmol/L)	10	5	0	0
SO4- (mmol/L)	0	4	0	0
PO4- (mmol/L)	60	25	0	0
Histidin (mmol/L)	0	0	198	30
Glukoz (mmol/L)	180	0	0	0
Mannitol (mmol/L)	0	0	30	60
Laktobionat(mmol/L)	0	105	0	80
Rafinoz (mmol/L)	0	30	0	0
Glutatyon (mmol/L)	0	3	0	3
Adenozin (mmol/L)	0	5	0	0
Glutamat (mmol/L)	0	0	0	20
İnsülin (IU/L)	0	100	0	0
Allopurinol (mmol/L)	0	1	0	0
Viskozite	Düşük	Yüksek	Düşük	Düşük

Organ Saklamada Önemli Hususlar

1. Organ prezervasyonu donör ameliyatına karar verilmesi ile başlar.

Organların çıkarılacağı zamana kadar kadavra donörün hemodinamisinin iyi idaresi daha sağlıklı organların kullanılmasına ve greftlerin daha uzun ömürlü olmalarına olanak sağlar. Bunun için yapılması gerekenler;

- Donörün kan basıncı 90-120 mm Hg arasında tutulmalı
- Donörün saatte 100 ml idrar çıkarması sağlanmalı
- Hemotokrit %35'de tutulmalı
- Arter kan gazı %95'in üzerinde tutulmalı
- Vücut sıcaklığı 35° C üzerinde tutulmalıdır.

2. Transplantasyonu gerçekleştirecek ekibe donör organ hakkında gerekli olan tüm bilgiler tam ve eksiksiz olarak iletilmelidir.

Özellikle organın anatomik yapısı ve damar anomalileri hakkında detaylı bilgi verilmeli, çıkarım saati, in-situ perfüzyonun nasıl yapıldığı, kullanılan perfüzyon ve saklama solusyonu ve miktarı belirtilmelidir. Unutulmamalıdır ki kadavra donörden alınan organ greftlerle transplantasyon zamana karşı yapılan bir yarıştıdır.

Organ Saklama Teknikleri

Transplantasyonda greft organın alıcının bulunduğu hastaneye transportu ve immunolojik açıdan uygun alıcının seçilebilmesi için geçen sürede fazla zarar görmeden saklanması gerekir.

Günümüzde uygun saklama solusyonları ve yöntemleri kullanılarak kalp 6 saat, böbrekler 40-50 saat karaciğer 24 saat, pankreas 24-48 saat saklanabilmeleri sağlanmıştır.

Fakat pratik kullanımda, kalbin 4-6 saat, böbreklerin 24 saat, karaciğer ve pankreasın 5-15 saat içinde transplantasyonun gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

Organ prezervasyonunda en önemli ve basit yöntem hücresel metabolizmayı azaltan hipotermidir. Hipotermi (2-4°C) hücrenin metabolizmasını, oksijen tüketimini, hücre membranındaki pompa aktivitesini (özellikle Na/K ATPaz) azaltarak hücre içi enerji ihtiyacını dolayısıyla ATP kullanımını azaltır.

Van't Hoff yasasına göre organ ısısındaki her 10°C'lik düşüşün metabolizmanın, yani enzimatik aktivitenin yaklaşık iki kat düşürülmesini sağladığı gösterilmiştir. Isısı 37°C'den +4 °C'ye düşen bir organın metabolizması yaklaşık 13 kat azalır.

Normotermik iskemiye maruz kalan organ genellikle 1 saatten az canlı kalabilirken +4 °C'ye soğutulan bir organ 6-12 saat canlılığını koruyabilmektedir.

Derin hipotermisinin metabolik aktiviteyi anlamlı derecede azaltmakta, fakat tamamen yok edememektedir. Genel olarak hipotermi koruma yöntemi olarak geniş bir kullanım alanına sahip olsa da, potansiyel olarak 0°C'de donmaya ve kristalizasyona yol açma gibi potansiyel tehlikeleri de mevcuttur. Bu yüzden biyolojide +3°C'nin altında hipotermi önerilmemektedir.

Kadaverik organların en uygun kullanımı için gereken sürenin kısıtlı olması ve hipotermisinin de iskemik hasarı arttırmamasından dolayı hipotermi tek başına koruma için yeterli değildir.

Bu nedenle organın hipotermik uygun bir preservasyon sıvısıyla yıkanması ve saklanması gerekmektedir.

Hipotermik korumada iki yöntem kullanılır. Bunlar basit soğukta saklama ve sürekli hipotermik perfüzyondur.

Basit Soğukta Saklama:

Kolay uygulanabilir olması, ucuz olması, transport kolaylığı, teknik ekipman gereksiniminin olmaması nedeniyle birçok merkezde ve kliniğimizde halen en çok tercih edilen yöntemdir.

Bu yöntemde kadavradan organ çıkarımı sırasında verici aortuna yerleştirilen bir kateterle organlar in situ olarak 2000 ml soğuk (4 °C) prezervasyon sıvısıyla (UW), yaklaşık 60-100 cm H₂O basınç uygulanmasıyla hızlı bir şekilde yıkanır.

Çıkarılan organlar ayrı steril hazırlanmış bir masada aynı solüsyon ile tekrar yıkanır. Burada kullanılan solüsyon miktarı çıkarılan organa göre değişiklik arz eder. Böbrekler 200-400 ml, karaciğer 1000-1500 ml (hepatik arter 150, portal ven 1000, koledok 100 ml) ve pankreas 200- 500 ml ile yıkanır ve içinde aynı solüsyon bulunan steril torbalara yerleştirilir.

Transport sırasında organın ezilmesini ve enfekte olmasını engellemek için genellikle içinde soğuk serum bulunan iki steril torbaya daha konulur. Isısını 4-6°C'de muhafaza etmek için, içi kırılmış buz dolu kutuya yerleştirilir ve organın hızla transportu sağlanır.

Organın soğuk saklamaya alınması ile alıcıya nakli arasında geçen sürede aralıklı olarak soğuk saklama kabındaki buzlar kontrol edilerek etkin soğukta saklama sağlanır, gereğinde buzlar yenilenmelidir.

Sürekli Hipotermik Perfüzyon:

1960-70 yılları arasındabeyin ölümü kavramı ve kriterlerinin netleşmemesi nedeniyle organ vericisi olarak kalp atımı olmayan kadvralar kullanılmaktaydı. Kalp atımı olmayan kadvralardan alınan böbrekler çıkarım sırasında yaklaşık 30-45 dakika sıcak iskemiye ve sonrasında soğuk iskemiye maruz kalıyordu ve sonuçta kadvradan böbrek nakillerinin başarısı azalıyordu.

Belzer ve arkadaşları 1967'de bu sorunları giderebilmek için organa sürekli mekanik perfüzyon sağlayan bir pompa geliştirdiler. Geliştirilen bu sistemde aerobik metabolizmanın sağlanabilmesi için pulsatil bir pompa aracılığı ile organa sürekli oksijenli solüsyon verildi. Ayrıca saklama için gerekli maddeleri sağlayabilmesi içinde 4-8°C'ye soğutulmuş plazma kullanıldı. Soğuk perfüzyon sıvısının mikrovasküler hasarlanmaya yol açmasını engellemek için 50-60 mmHg basıncıyla verilmesine karar verildi. Her iki yöntemi karşılaştıran çalışmalarda basit soğukta saklama yöntemi kullanılarak transplante edilen böbreklerde yaklaşık olarak %25-30 graft fonksiyonlarında gecikme olduğu buna karşılık makine ile sürekli perfüzyonda bu oranın %10'dan daha az olduğu saptanmıştır. Ayrıca akut tübüler nekrozun daha az oranda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Graft böbrek hasarının daha az olması nedeniyle rejeksiyon görülme sıklığının azaldığı ve uzun vadede greft sağ kalımının arttığı ileri sürülmüştür.

Uygulamalarda en çok kullanılan perfüzyon makineleri; Belzer makinesi, Gambro makinesi ve Waters makinesidir. Bu makineler birçok açıdan birbirlerine benzer tek kullanımlık makinalardır.

Sürekli hipotermik perfüzyonun yararları;

1. Organa oksijen sağlamak
2. Adenin nükleotidlerinin sentezini stimüle etmek
3. Hücre içi pH'yı kontrol etmek
4. Metabolizmanın devamı için organa sürekli metabolit sağlamak
5. Toksik metabolitleri uzaklaştırmak

6. Hücrenin canlılığını korumaya yardımcı farmakolojik ajanların ilave edilmesine izin vermektir.

Henüz sürekli hipotermik perfüzyonla organ saklama tekniğinin rutin kullanımı, komplike olması ve masraflı olması nedeniyle önerilir hale gelememiştir. Saklama tekniklerindeki ilerlemeler ve kullanılan solusyonlardaki gelişmeler sayesinde yakın gelecekte organlar çok daha uzun süre korunacak, paylaşılan organ sayısının artması sağlanacak ve belki de organ bankaları kurulabilecektir.

Ek Bilgi için:

- 1- Belzer FO. Evaluation of preservation of the intra-abdominal organs. *Transplant Proc.* 1993;25:2527–2531.
- 2- McLaren AJ, Friend PJ. Trends in organpreservation. *Transpl Int.* 2003;16:701–708.
- 3- Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organpreservation by cold storage. *Transplantation* 1988;45:673–676.
- 4-Simonson MS, Dunn MJ. Endothelins: A family of regulator peptides. State-of-the-art lecture. *Hypertension* 1991;17:856–863.
- 5- Wilhelm SM, Simonson MS, Robinson AV, et al. Cold ischemia induces endothelin gene upregulation in the preserved kidney. *J Surg Res* 1999; 85:101–108.
- 6- Southard JH, Senzig KA, Belzer FO. Effects of hypothermia on canine kidney mitochondria. *Cryobiology* 1980;17:148–153.
- 7- McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med.* 1985;312:159–163.
- 8- Clavien PA, Harvey RP, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. *Transplantation* 1992;53:957–978.
- 9- Koyama I, Bulkley GB, Williams GM, et al. The role of oxygen free radicals in mediating the reperfusion injury of cold preserved ischemic kidneys. *Transplantation* 1985;40:590–595.
- 10- Colletti LM, Burtch GD, Remick DG, et al. The production of tumor necrosis factor alpha and the development of a pulmonary capillary injury following hepatic ischemia/reperfusion. *Transplantation* 1990;49:268–272.
- 11- Sturber M, Harringer W, Ernst M, et al. Inhaled nitric oxide as a prophylactic treatment against reperfusion injury. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;47:179–182.
- 12- Devlin J, Palmer RMJ, Gonde CE, et al. Nitric oxide generation. *Transplantation* 1994: 58:592–595
- 13- 2003 U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry for Transplant Recipients Annual Report: Transplant Data 1993–2002: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Office of Special Programs, Division of Transplantation, Rockville, MD; United Network for Organ Sharing, Richmond, VA; University Renal Research and Education Association. Ann Arbor, MI; 2003.
- 14- The 11th report of the human renal transplant registry. *JAMA* 1973;226:1197–1204.
- 15- Zhou YC, Cecka JM. Effect of age on kidney transplants. In: Terasaki PI, ed. *Clinical transplants* 1989. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1989:369–378.
- 16- Bergmeijer JH, Cransberg K, Nijman JM, et al. Functional adaptation of en-bloc-transplanted pediatric kidneys into pediatric recipients. *Transplantation* 1994;58:623–624.

- 17- Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Perez-Contin MJ, et al. Increasing the donor pool using en bloc pediatric kidneys for transplant. Transplantation 2003;76:1180–1184.
- 18- Freeman RB, Giatras I, Falagas ME, et al. Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. Transplantation 1999;68:1107–1111.
- 19- Renal Transplantasyona Pratik yaklaşım. 3. baskı Ed.Dr. M.I.Titiz Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi NooN matbaacılık İstanbul 2010.
- 20- Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, van Kasterop-Kutz M, van der Heide JJ, Squifflet JP, van Heurn E, Kirste GR, Rahmel A, Leuvenink HG, Paul A, Pirenne J, Ploeg RJ. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. N Engl J Med. 2009 Jan 1;360(1):7-19

MARJİNAL DONÖRLER

DR. BAŞAK BOYNUEĞRİ
DR. V. MELİH KARA

Dünyada ve ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği tanısı alan ve nakil bekleme listesine giren hastaların sayısı giderek hızla artmaktadır. Ancak optimal donör organlarının sağlanmasındaki yetersizlik organ bekleme listelerinde ciddi artışa ve artan bekleme listesinde ölümlere yol açmaktadır. Ülkemizde bekleme listesindeki hastalar kadavradan organ bağışının yetersizliği nedeniyle canlı vericili organ nakilleriyle azaltılmaya çalışılsa da, donör havuzunun giderek azalması marjinal özellikli organların kullanılmasını gündeme getirmiştir. Dünya genelinde tam bir fikir birliği oluşmamakla birlikte canlı veya kadavra donörlerinde marjinal tanımı yapılarak suboptimal donörlerin program dışına alınmadan önce daha dikkatli araştırılmaları ve değerlendirilmeleri yetersiz donör havuzunun genişletilmesine katkı sağlamaktadır.

Marjinal Donör Tipleri

1. **Kompleks Canlı Donörler**
 2. **Kalp Atımı Olmayan Donörler**
 3. **Genişletilmiş Kriterlere Sahip Kadaverik Donörler**
- Kompleks Canlı Donörler**

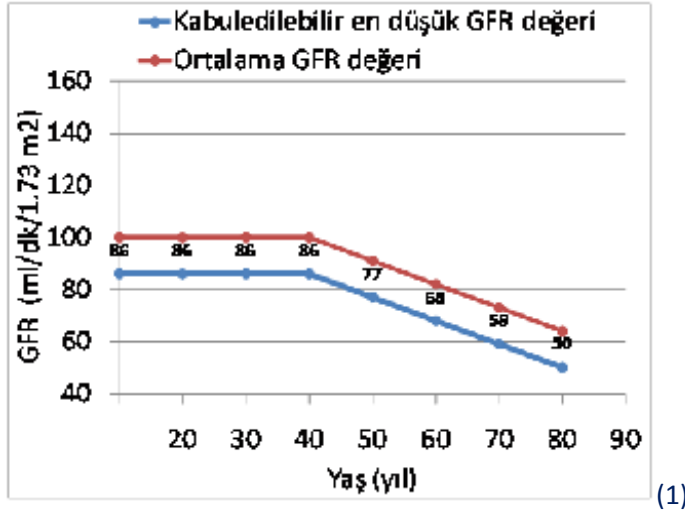
1. Yaşlı Canlı Donör:

Yaş arttıkça doğal olarak, böbrekte birtakım yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. Yıllar geçtikçe böbrekler de glomerüloskleroza doğru sabit bir ilerleme olur. 60 lı yaşlara gelindiğinde nefronların sayı ve boyutu %50 azalmıştır. Tubuluslar da boy ve hacimlerinin azalması gibi ciddi değişiklikler gösterirler. Ayrıca interstisyel dokuda da fibröz artışı meydana gelir. Vasküler değişiklikler böbrek kan akımında azalmaya yol açar. Esas olarak kortikal bölge olmak üzere, fonksiyonel böbrek kütesinde bir azalma da meydana gelir. Bütün bu değişiklikler yaşlı toplumlarda sık olarak karşılaşılan ateroskleroz, diyabet ve hipertansiyon ile daha da ciddi boyutlar kazanabilir. Yaşlı böbrekler fonksiyonel olarak da anatomik değişiklikleri yansıtan bir düşüş içindedir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 3.dekadin sonunda lineer bir düşüş ile, yaklaşık yılda 1 ml/dk/1.73 m2 azalmaya başlar. Altıncı dekada gelindiğinde GFR %50 azalmış olur.

Böbrek fonksiyonundaki bu azalma nispeten normal bulunan serum kreatinin değerleri ile gizli kalır. Yaşla beraber kas kitlesindeki azalma nedeniyle serum kreatinin değerleri normal ölçülebilir.

Standart olarak canlı verici adaylarında istenen GFR değeri >80 ml/dk olarak kabul edilmesine rağmen ek bir hastalığı bulunmayan yaşlı donör adaylarında GFR değeri >60 ml/dk olarak kabul eden merkezler bulunmaktadır.

British Transplantation Society'nin yayınladığı canlı donörlerde yaş ile kabul edilebilir GFR arasındaki ilişki grafikte gösterildiği gibi 40 yaşından sonra GFR de her 10 yıl için 9 ml/dk/1.73 m² düşüş donör olmak için yeterli görülmüştür.



Yapılan çalışmalarda sağlıklı yaşlı donörlerden yapılan canlı nakillerin greft sürvileri kabul edilebilir oranlarda saptanmıştır. Kumar ve arkadaşları 112 yaşlı (>55 yaş), 87 genç (<45 yaş) canlı vericili böbrek nakillerinin uzun dönem (5 yıl) sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında greft ve hasta sürvi açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bunu yanında yaşlı vericilerin 1. yıl sonunda renal fonksiyonlarında, preoperatif kan basınçlarında bozulma saptanmamıştır.

Benzer şekilde Mayo kliniğinin 50 yaş üstü ve altı canlı donörlerden yapılan nakillerin sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmalarında uzun dönem greft ve hasta sürvi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat 60 yaş üstü ve altı 343 canlı donörden yapılan daha geniş serili Japonya çalışmasında beşinci yıl sonunda greft sürvinin yaşlı böbreklerde daha kötü olduğu saptanmıştır.

Matas ve arkadaşlarının 2540 canlı donörlü nakiller üzerine yaptıkları çalışmada 55 yaş üstü donörlerde uzun dönem (>5 yıl) greft sürvinin anlamlı olarak daha kötü olduğunu saptamışlardır. Bu sonuçları greftte yaşa bağlı yapısal ve fonksiyonel bozuklukların gelişmesine bağlamışlardır.

Ayrıca bu yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri içeren yaşlı donör böbreğinin transplantasyonunda greft survisini etkileyebilecek diğer faktörler de soğuk iskemi zamanı (SİZ), primer nonfonksiyon (PNF), akut tubuler nekroz (ATN) ve doku gruplarındaki uyumsuzluklardır.

Yaşlı donörlerde hipertansiyon, diyabet ve ateroskleroz yaygın olarak saptanan hastalıklardır ve bu hastalıklarla beraber böbrekte infarkt, mezangiyal skleroz ve vasküler intimal fibrozis gibi hasarlar da olmuş olabilir. Bu tip donör böbrekler başarılı transplantasyon açısından gerçek bir risk faktörüdür, hasarlı olduğu düşünülen greft böbreklere alınmadan önce biopsi yapılmalı ve %25'in üzerinde glomerül sklerozu varsa transplantasyon için kontrendikasyon kabul etmelidir.

Yaşlı donörlerden yapılan transplantasyonda, SİZ uzaması da greftte postreperfüzyon ciddi hasarlara (I/R) yol açabilir ve gecikmiş greft fonksiyonu, rejeksiyon atakları ve daha kötü posttransplant kreatinin seviyelerine yol açabilir. SİZ gecikmiş greft fonksiyonu için bir risk faktörüdür ve en çok gecikmiş greft fonksiyonu, sonra daha fazla enflamasyon ve ciddi redler, yetersiz immüsupresyon durumlarında hatta vasküler rejeksiyon görülme insidansı çok daha sıktır. İskemik hasarın allogreftte antijenik özellikleri daha da ön plana çıkardığı, güçlü red reaksiyonu, vasküler dokuya rejeksiyon mekanizmasını başlattığı düşünülmektedir. Bu yüzden iskemik hasara daha aday olan yaşlı böbreğinde soğuk iskemi süresi meselesi çok daha önemlidir.

Soğuk iskemi 24 saati aşacağı tahmini varsa, soğukta saklamak için pulsatil perfüzyon makinesi kullanılmalı ya da allogreft en yakın bir merkeze gönderilmelidir.

Kalsinörin blokeri ilaçların marginal özellikli yaşlı greftlerin üstündeki erken dönemde olası nefrotoksik kötü etkilerini azaltan, geciktirilmiş, lenfosit azaltıcı endüksiyonlu sekansiyel immünosupresif protokoller de önerilmektedir. Yaşlı donör organlarının böbrek transplantasyonunda kullanılması ile ilgili bildirimler ve makaleler, bu greftlerin daha az sürvi göstermesi ile ilgili bir riski ortaya koyar ve alınan organın, ilave geçirilmiş bir hasar anamnezinin olup olmadığının da araştırılmasının önemini vurgular. Primer nonfonksiyon olayı da, istatistik olarak yaşlı böbreklerin transplantasyonu greft survisini önemli ölçüde azaltabilir. Primer nonfonksiyon, uzun süren soğuk iskemi zamanına, güçlü I/R e bağlı endotel hasarına, greft arterinde önceden var olan ateroskleroza bağlı olarak greft arterinde erken vasküler oklüzyona, tromboza, diğer cerrahi teknik başarısızlıklara ya da yetersiz hazırlanmayla ilgili immünolojik olaylara (Humoral rejeksiyon) bağlı olabilir.

Yaşlı böbrekler, yapıları gereği iskemiyeye daha hassas olduğundan ATN, beklenen bir bulgudur ve özellikle gecikmiş greft fonksiyonu ve posttransplant geciken iyileşme, uzun dönemde daha yüksek seyreden kreatinin seviyelerinden ve düşük GFR den sorumludur.

Yaşlı donörler, herşeye rağmen organ bağışının azlığı gündemde iken sistematik olarak program dışına itilmemelidirler.

Yapılan çalışmalar, iyi korumayla postTx renal fonksiyonun uzun dönem stabil kalabilmesi sebebi ile bu tip böbreklerin transplantasyonunu, diyalizle yaşama göre daha kabul edilebilir bir yöntem olarak sunmaktadırlar.

Yaşlı donör böbrekleri alıcılara eşleştirirken, düşük vücut ağırlığı olan, yaş uyumlu, daha az fonksiyon gereksinimi olacak alıcıları seçmek, daha iyi greft sürviye imkan verebilir.

2. Hipertansif (HT) Canlı Donör:

Standart donör kriterlerine göre kan basıncı 140/90 mmHg üzeri olan kişiler uygun donör olarak kabul edilmezler. Bunun nedeni yüksek kan basıncı preglomerüler arteriyol ve arterlerde daralmaya, glomerül kan akımında düşüğe ve glomerüler iskemiyeye neden olarak uzun dönemde böbrek yetmezliğine yol açar. Kontrolsüz veya uç organ hasarı olan HT mutlak kontrendikedir.

Fakat kan basıncı kolay kontrol edilebilen (tek antihipertansif ajan ile), 50 yaş üzeri GFR >80 ml/dk ve idrar albumin atılımı <30 mg/gün olan hipertansif kişiler donör olarak kabul edilebilirler. Textor ve arkadaşlarının hipertansif donörler üzerine yaptığı çalışmada birinci yıl sonunda normotansif donörlere göre hipertansif donörlerde GFR de çok hafif düşüş, proteinüride çok hafif bir artış saptanmıştır.

HT bireyin donör olarak değerlendirilmesinde üç kriter önemlidir. Sol ventrikül hipertrofinin varlığı (EKO ile değerlendirilir.), HT retinopati varlığı (oftalmolojik değerlendirme), HT renal hasar varlığı (mikroalbuminüri)

3. Diyabetik (DM) Canlı Donörler:

Aşık DM varlığı hızlı nefropati gelişme riski içerdiğinden donör olma açısından mutlak kontrendikasyondur. Açlık kan şekeri >126 mg/dl, OGTT 2. Saati >200 üzeri, HbA1c 6,5 üzeri hastalar DM olarak kabul edilir ve donör olamazlar.

Ailede DM hikayesi, gestasyonel diabeti, VKİ (vücut kitle indeksi) >30 kg/m², açlık kan şekeri yüksek, aşırı alkol tüketimi olan canlı donör adaylarında prediabet varlığının saptanması için OGTT ve HbA1c kontrol edilmelidir. Açlık kan şekeri >100-125 mg/dl, OGTT 2. saat >140-199 mg/dl, HbA1c 5,7-6,4 olan bireyler prediabet olarak kabul edilir ve standart olarak donör adayı olarak kabul edilmemelidir.

Prediabetik donör konusunda fikir birliği yoktur. Prediabetik donörler ile ilgili yapılan çalışmalarda donörlerin medikal olarak yakın takip edilmesi predispozan faktörlerin azaltılmaya çalışılması önerilmektedir. Prediabetik donörler ile ilgili yapılan çalışmaların uzun dönem sonuçları diyabetik nefropati gelişme olasılığı açısından riskli bulunmuştur. Günümüzde bir çok merkez prediabetik bireylerin donör olarak seçilmesini önermemektedir. Ancak bu tip donör adaylarına hayat tarzı değişiklikleri önerilmekte, kilo gibi predispozan faktörlerin azaltılmasını takiben tekrar değerlendirilmesi uygun bir yaklaşımdır.

4. Obezite

Yüksek VKİ (>30kg/m²) sahip kişilerde proteinüri ve FSGS (fokal segmental glomeruloskleroz) gelişme riski yüksektir. Ayrıca Obez donörlerde HT, DM, ve metabolik sendrom görülme oranı yüksek olduğundan uygun aday değildir.

Obez donörler ile yapılan çalışmalarda erken dönemde (bir yıl) obez olmayanlarla karşılaştırıldığında GFR ve idrarda mikroalbumin seviyelerinde farklılık saptanmamıştır. Komorbid hastalığı olmayan, VKİ <35kg/m² olan kişiler donör adayı olabilirler ancak bu kişiler nakil öncesi kilo vermeye özendirilmelidir.

5. Böbrek Taşı Bulunan Canlı Donörler:

Asemptomatik, enfeksiyon ve metabolik nedenlere bağlı olmayan, tek taraflı, 1,5 cm den küçük taşlı böbreklere sahip canlı vericiler donör adayı olabilirler.

6. Dislipidemik Canlı Donörler:

Dislipidemi genel popülasyonda böbrek fonksiyonlarını azaltmakta, KRY li hastalarda ise hastalığın progresif seyretmesine neden olmaktadır. Ancak izole, uç organ hasarı yapmayan dislipidemi varlığı donör olmak için bir kontrendikasyon değildir.

7. Kanser Öyküsü Olan Canlı Donörler:

Düşük gradeli non-melanom cilt kanserleri dışında testiküler kanser, renal hücreli karsinom, akciğer ve meme kanseri, koryokarsinom, hematolojik maligniteler, multiple myelom varlığı kesin kontrendikasyondur.

Kanser öyküsü olup, cerrahi ve/veya kemoterapi sonrası yapısal ve fonksiyonel böbrek hasarı gelişmemiş donörler verici adayı olabilirler.

Erken evre ve düşük gradeli prostat, mesane ve serviks gibi yayılma ihtimali düşünülmeyen kanserlerde ve tedavi edilebilir spesifik kanserlerde donör adayı olabilirler.

8. Bulaşıcı Hastalığı Olan Canlı Donörler:

Standart olarak HIV pozitif bireyler donör adayı olmaları uygun değildir. Fakat son yayınlarda HIV (+) alıcılara HIV (+) donörlerden nakil yapıldığı ve sonuçlarının başarılı olduğu bildirilmektedir. Benzer şekilde HCV (+) alıcılara HCV (+) donörden nakil (PCR (-), tip 4 genotip varlığı, karaciğer hasarı bulunmayan) yapılabilmektedir.

Kalp Atımı Olmayan Donör (KAOD):

Günümüzdeki donör organ kıstıtlılığı, KAOD kavramını tekrar gündeme getirmiştir.

Bu tip donör tariflerinde çeşitli sınıflamalar yapılmaktadır.

Maastricht sınıflandırmasına göre dört KAOD kategorisi vardır:

1. Hastaneye ölü ulaşmış olanlar
2. Başarısız resüsitasyon yapılanlar
3. Beyin ölümü tespit edilmiş ancak ailenin şartlı bağışı gereği, kardiyak arrest olması beklenenler
4. Beyin ölümü olan organ bağışı onayı alınmış, legal bir donörde ani kardiyak arrest

Maastricht kategori 3, kontrollü KAOD en uygun ve ideal durum iken diğer kategoriler KAOD'ün kontrolsüz durumlarıdır.

Özellikle kontrollü KAOD'den yapılan böbrek, karaciğer, ve pankreas transplantasyonunun sonuçlarının, mümkünse sıcak iskemi süresinin 30 ila 45 dakika arasında tutulduğu ve 3 ya da 4 lümenli kateter vasıtasıyla yapılan in situ IV ve peritoneal soğuk serum perfüzyonu ile organların soğutulduğu durumlarda, yüksek başarıyla olma şansı vardır. Organ kaynağını arttırmak için bugün dünyada birçok merkez, hem kontrollü, hem de kontrolsüz KAOD'leri kalp hariç, böbrek, karaciğer ve diğer organların transplantasyonunda kullanmaktadır. Ancak bir KAOD programı kullanılırken, üstünde durulması gereken bir takım önemli noktalar vardır. Bunlar,

- Bu tip transplantasyonun etik yönü,
 - Aileden usulüne uygun bağış onayı alma
 - Hastane imkanlarının esnek ve gelişmiş olması,
 - Peritoneal soğutma ya da aortofemoral kanül ile intraarteryel soğutma ya da
 - Hipotermik kardiopulmoner bypass makineleri gibi yöntemlerin uygulanması ile
- sıcak iskemi süresini azaltacak imkanların olması.

Ayrıca organ prezervasyon yönteminin de, basit soğutma yerine hipotermik perfüzyon, olması önemlidir.

Çalışmalarda, kategori 3 KAOD'den alınan böbrekler ile beyin ölümü olan donörlerden alınan böbreklerin greft sürvi açısından mukayese edilebilir olduğunu ancak özellikle yaşlı donör ve uzun soğukta saklama gerektiğinde daha fazla primer nonfonksiyon ve gecikmiş greft fonksiyonu olduğu vurgulanmaktadır.

KAOD'ün kullanılmasının transplantasyon yapılabilecek böbrek greft sayısını arttıracığı tahmin edilmektedir.

Böbrek naklinde geciken greft disfonksiyonunun diyalizle desteklenmesi ve iyileşmenin beklenmesi mümkündür. Ancak karaciğer ve pankreas transplantasyonunda, sadece kontrollü KAOD kullanılması gerektiği üzerinde durulmaktadır.

KAOD ve KAD (kalp atımı olan) kadaverik donörleri karşılaştıran çalışmalarda primer nonfonksiyone böbrek ve gecikmiş greft fonksiyonlarının KAOD grubunda daha fazla olduğu ve bunun nedeninin uzun sıcak iskemi süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Genişletilmiş Kriterlere Sahip Kadaverik Donörler (ECD)

Donör yaşı, serum kreatinin düzeyi, komorbid hastalıklardan hipertansiyon ve serebrovasküler olay gibi risk faktörleri kadaverik donörlerde genişletilmiş kriterleri belirlemektedir.

Bu kriterler;

- 1.) 60 yaş ve üzeri donörler
- 2.) 50 yaş ve üzeri donörlerde 2 ek risk faktörünün varlığı
 - Hipertansiyon varlığı,
 - Ölüm sebebi SVO,
 - Serum kreatinin seviyesi >1,5mg/dl

Yapılan çalışmalarda gecikmiş greft fonksiyonlarının genişletilmiş kriterlere sahip donörlerde daha fazla görüldüğü saptanmakla beraber bir yıl içinde serum kreatinin düzeylerinin ve greft survilerinin normal kadaverik donörlerle benzer olduğu görülmüştür.

Özellikle kısa SİZ ve renal biyopside glomeruloskleroz oranının <%15 olması marjinal greft surviyi etkileyen diğer önemli faktörler olarak bildirilmektedir.

Marjinal donörlerde organın kullanılıp kullanılmayacağını belirleyen en önemli faktör patolojik değerlendirmedir.

Pretransplant biyopsi protokolu

Glomeruloskleroz yüzdesi

- 0 skleroz yok
- 1 +>%20
- 2 +%20-50
- 3 +>%50

Tubuler Atrofi

- 0 atrofi yok
- 1 +>%20
- 2 +%20-50
- 3 +>%50

İnterstisyel fibröz

- 0 fibröz yok
- 1 +>%20
- 2 +%20-50
- 3 +>%50

Vasküler lezyonlar

- 0 yok
- 1 damar duvarında damar lümen çapından daha az kalınlaşma
- 2. Lümen çapı kadar kalınlaşma
- 3. Lümen çapından fazla kalınlaşma, oklüzyon varlığı

12 puan üzerinden yapılan skorumla sonucunda 0-3 arasında tek böbrek nakli, 4-6 arasında dual nakil önerilmekte 7 ve üzerinde ise nakil önerilmemektedir.

Pediyatrik Donör:

PostTx greft kaybının nedenlerine yönelik yapılan çalışmalarda, özellikle <5 yaş pediyatrik donörlerde henüz tamamlanmamış anatomik vasküler gelişme, belirgin anatomik risk oluşturacağı ve greft trombozuna neden olabileceği gösterilmiştir.

Beş yaşın altındaki böbrek vericilerindeki henüz tamamlanmamış anatomik vasküler gelişme, belirgin anatomik risk faktörleri yüzünden birçok merkez bu donörlerin organlarının erişkinlere transplantasyonuna olumsuz yaklaşmaktadır.

Bu Risk Faktörleri Şunlardır:

- 1- Zayıf ilk fonksiyona neden olan küçük nefron kitlesi
- 2- Teknik zorluklara yol açan küçük ureter ve damarlar
- 3- Reperfüzyon sonrası erişkin alıcıda yüksek hiperperfüzyon hasarının gelişme ihtimali
- 4- Uzun sıcak/soğuk iskemi süresine hassasiyet

Bu problemlerden dolayı birçok merkez pediyatrik küçük böbreklerin transplante edilmesine karşı çıkarken, bir kısım merkezler iki böbreği an blok olarak bir alıcıya transplante etme yoluna gitmişlerdir. Yine de donör azlığı yüzünden iki böbreği tek hastaya kullanma yerine, eşleştirmelerde uygun yapıda bir alıcıya tek bir organın transplante edilmesi gündemde tutulmaktadır.

Pediyatrik tek böbrek transplantasyonu ile çift an blok pediatrik böbrek transplantasyonunu karşılaştırdığı çalışmalarda, greft sürvi ve en yüksek kreatinin klirensi 1 ve 5. senelerde benzer bulunmuştur. Pediyatrik greft çalışmalarında, greft doğal hipertrofisi ve fonksiyonundaki düzelmesini posttx ilk 6 ay içinde tamamlamaktadır, serum kreatinin klirensinin 1.ayda ortalama 15 ± 8 'den 6. ayda 50 ± 11 'e yükseldiği gösterilmiştir.

Bu pediyatrik böbreklerin yaş uyumlu çocuklara, ya da mümkün merteye uyabilecek en küçük yapıdaki, hipertansif olmayan erişkinlere, tek organ halinde transplante edilmeleri önerilmektedir.

İlk 72 saatte, zor cerrahi vasküler teknikler yüzünden antikoagülan heparin kullanımı ve daha sonra takiplerde bir süre antiagregan aspirin kullanılması gelişebilecek vasküler tromboz riskini minimuma indireceği düşünülmektedir. Ayrıca ameliyatta, greftte büyüme faktörü olarak vasküler sütürlerin tek tek atılması, geçici ureter stentinin kullanılması ve lenfosit azaltıcı endüksiyonlu immünoşüpresyon ile geciktirilmiş kalsinörin blokeri kullanımı da önerilmektedir.

Uzun Soğuk İskemi Zamanlı Greft (SİZ) :

Yakın zamana kadar, birçok merkez, ister soğukta saklama ister hipotermik perfüzyon yapılmış olsun, 30 saati aşmış soğuk iskemi süresi olan greftlerle böbrek transplantasyonuna isteksiz yaklaşmaktaydı. Uzun süren iskemi, ciddi I/R hasarına, primer nonfonksiyona, uzun süre hemodiyaliz gerektiren gecikmiş greft fonksiyonu oranında artışa ve özellikle marjinal donörler kullanıldığında, azalmış greft sürvi gibi birtakım risklere neden olmaktadır.

Çalışmalar göstermiştir ki SİZ nin 18 saatin üzerine çıkması nakil sonrası 6. ayda düşük GFR (50 ml/dk) riskini 2.2 kat arttırmaktadır.

Soğukta pulsatil perfüzyon makinesi kullanımı, erken greft fonksiyon oranını anlamlı olarak arttırmakta ve posttransplant gecikmiş greft fonksiyonu tedavisi rizikini düşürmektedir.

Ayrıca pulsatil perfüzyon kullanımı, perfüzyonu monitorlayıcı cihazlarla yüksek riskli marjinal donörlerin daha iyi tanınması ve eliminasyonuna yardımcı bir takım ölçülebilir parametrelere de ulaşmaya olanak sağlar.

Bu bilgilerin ışığında uzun süreli soğuk iskemiye maruz kalacak böbrek greftler için şu öneriler yapılabilir:

- 1- Pulsatil soğukta greft perfüzyonu ile hem iyi greft prezervasyonu sağlanabilir hem de greftin viabilitesi bu yöntem ile ölçülerek tahmin edilebilir.
- 2- Eğer donör marjinal ise (yaşlı, pediatrik veya hipertansif) saklama metodu ne olursa olsun, soğuk iskemi süresi mümkün olduğu kadar kısa tutulmalıdır.
ve doğru endüksiyonlu immünoşüpresyon yöntemi dikkatle seçilerek, kalsinörin blokerleri kullanımı greft yeterli diürez yapana kadar geciktirilmelidir.

ABO Uyumsuz Greft:

ABO kan grubu antijenleri greftin vasküler endotelinde bulunduğundan, ABO uyumsuz greftlerde, alıcıda doğal olarak bulunan anti-A ve anti-B antikörlara bağlı genelde hiperakut, antikör titrasyonu düşükse biraz geç de olsa akselere, immün memory ile hızlandırılmış humoral rejeksiyon oluşabilir.

Ancak anti-A,B antikörları tekrarlayan plazmaferez ya da immünoadsorbsiyon yöntemleriyle alıcı ortamında düşük miktarlara indirilebilirse ve özellikle daha fazla antikör yapımı splenektomi ile ya da anti-CD20 monoklonal antikör (Rituximab) ile yavaşlatılırsa ABO antijen bariyerine karşı başarılı transplantasyon yapılması mümkün olabilir.

Günümüzde ABO bariyerine karşı hazırlık yapılmadan acil durumlarda karaciğer transplantasyonu gerçekleştirilmektedir. Karaciğer büyük kitlesi nedeniyle ve rejenera olma yeteneği sayesinde humoral hasara dayanabilir.

Son zamanlarda daha sık uygulamaya giren plazmaferez ve immünoadsorbsiyon teknikleri ile bugün birçok merkez, başarılı ABO uyumsuz böbrek ve karaciğer transplantasyonu gerçekleştirmektedir.

1984'te Bryger ve daha sonra Nelson ve ekibi, özellikle 0 grubu alıcıda anti-A IgG titresi düşük ise (1/4-1/8), A2 donörler kullanıldığında, plazmaferez ya da immünoadsorbsiyon yapılmaksızın da, başarılı transplantasyonun mümkün olduğunu bildirdiler. Bu sonuçlar, A2 antijeninin A1 ya da B antijenine göre çok daha zayıf olduğunu, sanki 0 kan grubu gibi davrandığını göstermektedir.

Bu bilgilerin ışığında, ABO uyumsuz greft transplantasyonunda, antikör titresi plazmaferez ya da immünoadsorbsiyon ile 1:4-1/8'den aza çekildiğinde, transplantasyon esnasında ya da erken postop dönemde splenektomi yapıldığında ya da Rituximab kullanıldığında, ATG, tacrolimus-MMF- steroid ile endüksiyonlu güçlü dördü immünoşüpresyon protokolü kullanıldığında, başarılı sonuçlar alınabilir öngörülmektedir.

A2 kan gruplu donör alt grubunda, eğer alıcıda anti-A IgG titresi 1:4'den az ise alıcının hazırlanması bile gerekmez.

Multipl Renal Arter ve Vasküler Anomaliler:

Teorik olarak, greft multipl renal arterlerin nakilden önce soğuk ortamda masa üstü cerrahisi ile rekonstrüksiyonunun; arteriyel stenoz ve tromboz insidensinin artması, ameliyat süresini, sıcak iskemi süresini uzatması ve üreterde vasküler nedenlerle iskemik hasar meydana gelmesi ve greft sürvinin azalması gibi sonuçlar doğurabileceği muhtemeldir.

Ancak böbreklerin yaklaşık %30'unda birden fazla renal arter olması ve bunların da %10'un bilateral olması bu tip böbreklerin elenmesinin çok ciddi sayıda organ kaybına neden olacağını da açıkça gösterir.

Aslında teknik komplikasyonların çoğu, iyi ve titiz bir cerrahi ile önlenabilir.

Transplantasyona başlamadan önce, masa üstü cerrahisinde soğuk ortamda :

- 1- İki arterden küçük olanı büyük olana uç-yan anastomoz edilir.
- 2- Tek bir gövde yapacak şekilde her iki arter birbirine yan-yan anastomoz edilir.
- 3- Geniş bir ortak gövdesi olan, bifurkasyon yapan bir greft arter, iki renal artere uc-uca anastomozla bağlanır, tek renal arter elde edilir.
- 4- İskemi alanı 1cm² den az ise üst pol arteri bağlanabilir.

Transplantasyon sırasında multiple renal arter varlığında ise şu teknikler uygulanabilir:

- 1- Her iki arter de eksternal iliyak artere, arteriyel patch olsun ya da olmasın uç-yan anastomoz edilir.
- 2- Her iki arter internal iliyak arterin uç iki dalına uç-uça anastomoz edilir.
- 3- Bir arter uç-yan eksternal iliyak artere, diğeri ise uc-uca internal iliyak artere anastomoz edilir.
- 4- Bir arter uç-yan eksternal iliyak artere anastomoz edilirken, genellikle daha alttan çıkan diğeri alt kutup arter alıcının inferior hipogastrik arterine anastomoz edilir.

Bu teknikleri dikkatli kullanılarak yapılan multipl renal arterli greft transplantasyonu sonucu meydana gelen vasküler komplikasyonlar ile tek renal arterli böbrek transplantasyonu sonucu meydana gelen komplikasyonlar birbirine benzerdir.

Özellikle problem çıkarabilecek rizikli anastomozlarda, US-Doppler ile perfüzyon takibi, ilk 72 saat antikoagülan kullanma, heparin ve takiben uzun süreli aspirin kullanımı önerilmektedir. Bu şekilde kullanılacak olan suboptimal donörler, mevcut donör organ kaynağını arttırarak, bekleme listelerinde aşırı biriken hasta sayısını azaltmada önemli ölçüde yardımcı olacaktır.

Ek bilgi için:

1. Yaltı T, Titiz Mİ, Türkmen F.ve ark.: Outcome of renal transplants from elderly living donors. Klinik ve Deneysel Cerrahi 5(3): 130 1997.
2. Tourraine JL, Traeger J, Betuel H et al.: Organ shortage : the solutions. Transplantation and clinical immunology 26. Kluwer Publ. Boston 1995
3. Abouna GM: Marginal donors : a viable solution for organ shortage Transplant Proc. 29: 2759 1997
4. Beasley CL.: Maximizing donation Transplant Rev. 13:31-36 1999.
5. Brook NR, Waller JR, Nicholson ML.: Nonheart-beating kidney donation : Current practice and future developments. Kidney Int. 74: 1657-1661 2003.
6. Metzger RA, Delmonico FL., feng S et al.: Expanded criteria donors for kidney transplantation. Am.J. Transpl. 3(Suppl.4) : 114-125 2003.
7. Randhawa PS, Minervini MI, Lombardeno M et al.: Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction Transplantation 69: 1352 2000.
8. Orlando G, Gravante G, D'Angelo M, De Liguori Carino N, Di Cocco P, Scelzo C, Famulari A, Pisani F.: A renal graft with six arteries and double pelvis. Transplant Int. Vol.21 Issue 6 June 2008.
9. Volk ML, Ubel PA: A gift of life: ethical and practical problems with conditional and directed donation. Transplantation 85:1542 2008.

10. Mohanka R, Basu R, Shapiro R, Kayler LK: Single versus en block kidney transplantation from pediatric donors less than or equal to 15 kg. Transplantation Vol: 86 No: 2 264-269 July 27 2008.
11. Patel SJ, Duhart BT, Krauss AG, Moore LW, Egidi MF, Amiri HS, Gaber LW, Gaber AO: Risk factors and consequences of delayed Graft function in deceased donor renal transplant patient receiving ATG induction Transplantation Vol: 86 No:2 313-321 July 27 2008.
12. Audard V., Matignon M., Dahan K., Lang P., Grimbert P.: Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview. Transplant International Vol. 21 Issue 1 Jan., 2008.
13. An Exciting New Era in Donor Organ Preservation and Transplantation: Assess, Condition, and Repair! James P. Hunter, MBChB, MD1 and Rutger J. Ploeg, MD, PhD, FRCS. Transplantation September 2016 Volume 100 Number 9
14. Ayar Y, Ersoy A.: Current Approaches for Marginal Donor Usage in Kidney Transplantation. Turk Neph Dial Transplant 2016 (Suppl 1): 41-52
15. Gopalakrishnan G, Gourabathini S.P.: Marginal kidney donor. Indian J Urol. 2007 Jul-Sep; 23(3):286-293.
16. Mulley W.R, Kanellis J.: Evaluation and Preoperative Management of Kidney Transplant Recipient and Donor. Comprehensive Clinical Nephrology 2015:1152-1163.

KADAVRA DONÖRDEN MULTİORGAN VE KARACİĞER ÇIKARTILMASI

DR. HASAN YERSİZ

DR. MEHMET ÇAĞLIKÜLEKÇİ

Donörden organın uygun şekilde çıkartılması başarılı bir organ transplantasyonunun çok önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Organın cerrahi bir hasar oluşturmadan çıkartılması donör cerrahinin ana hedefi olmalıdır. Günümüzde organ teminindeki güçlükler ve donör sayısının azlığı bu nadir organların en iyi şekilde değerlendirilmelerini gerektirmektedir. Mevcut donör havuzunu mümkün olduğu kadar genişletebilmek için bütün potansiyel donör vericileri değerlendirilmeye tabi tutulmalıdır.

Alıcı Adayının Değerlendirilmesi

Donör ameliyatı süreci, alıcı adayın tam ve detaylı bir şekilde değerlendirilmesi ile başlamaktadır.

Olası aday, tıbbi ve cerrahi özellikleri, fizyolojik durumu ve karın bölgesinin anatomik durumu açısından değerlendirilmelidir.

- Tıbbi ve cerrahi özellikler; kan grubu, kan serolojik testleri (hepatit B, hepatit C, HIV ve sitomegalovirus) ve karaciğerin vasküler inflow ve outflow akımını etkileyecek olan daha önce geçirilmiş karın içi ameliyatları içermektedir.
- Fizyolojik durum; alıcı adayın ensefalopati durumu, pıhtılaşma parametreleri, hemodinamik parametreleri, vazopressör gereksinimini ve ek organ nakli gerekip gerekmediğini içermektedir.
- Karın bölgesinin anatomik durumu ise daha önce geçirilmiş cerrahi girişimin olup olmadığını (batın içi yapışıklık ve organ mobilizasyonu açısından), karın duvarında insizyon skarı yerini içermektedir.

Donör Adayının Değerlendirilmesi

Beyin ölümü gelişmiş ve ailesinden organ ve/veya organların alımı için izin alınmış donör için de gerekli değerlendirmeler usulüne göre yapılmalıdır.

Aile veya diğer yakınları organ bağışi yaptıkları donörü bizlere teslim etmişlerdir.

Organ çıkarma grubu hiçbir şekilde donör ailesi ile görüşmemeli ve hastane içinde karşılaşmamaya özen göstermelidir. Hasta güvenliği azami ölçüde korunmalıdır. Bu tür olgular; hastalıkları gereği acil servis, yoğun bakım, radyoloji ve cerrahi servislerde bulunmaktadır. Bu nedenle donör cerrahları hastaneye girişten çıkana kadar donör yakınları ile hiç görüşmeden ve karşılaşmamaya özen göstererek bu süreci tamamlamalıdır.

Donör değerlendirilmesi;

- Donörün hemodinamik durumunu değerlendirme,
- Destek hizmeti ve doğru damar yolu yaklaşımını kapsamaktadır.

Donörün vazopresör gereksinimi, hemodinamik parametreleri, oksijenizasyon durumu, idrar çıkışı, biyokimya laboratuvar sonuçları(özellikle serum elektrolitleri), serolojik sonuçları değerlendirilmelidir. Donör ekibi, donörün olası kardiyak arrestine karşı dikkatli olmalıdır.

Donör, cerrahi için hazırlanırken donör ekibi; olgunun tıbbi özgeçmişini, kan grubunu, serolojik testlerini beyin ölümü kayıtlarını incelemelidir. Donörde karaciğer hastalığı, diyabet, hipertansiyon, malignite, geçirilmiş karın cerrahisi, alkol öyküsü, uyuşturucu kullanımı, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olup olmadığı incelenmelidir. Donöre ait tüm kayıtlar ve tetkikler arşivlenmelidir.

Ameliyat Öncesi Hazırlık

Organ alımı, transplant ekibinin kendi hastanesinde olduğu gibi başka bir hastanede de olabilmektedir. Genellikle gidilen hastanedeki ameliyat personeli böyle bir cerrahiye hiç görmemiş veya az karşılaşmış olabilir. Donör ekibi cerrahiye başlamadan önce sorumlu cerrah, ekibi ameliyathane ekibi ile tanıştırmalıdır. Eğer başka donör ekipleri var ise (böbrek, kalp-akciğer, pankreas gibi) bu ekiplerin ameliyata giriş zamanları sırası organize edilmelidir. Başarılı bir organ çıkartımı için organize doğru karar ve çabukluk çok önemlidir. Kısa ameliyat süresi, ekibin stresini azaltmakta, etkinliği ise artırmaktadır.

Soğuk Perfüzyon İçin Hazırlık

Donör düz sırtüstü pozisyonda yatırılır. Krikoid kırıkdan hizasından bacaklara kadar tüm vücut silinerek hazırlanır. Ksifoid kırıkdan hizasından pubise kadar orta hat insizyon yapılır. Bazı ekipler göbeğin hemen üstünden iki tarafa doğru lateral transvers kesiler ile kesiye büyütebilmekte ancak Balfour ekartörler ile bu kesilere gerek kalmamaktadır. Tüm insizyon elektrokoter ile yapılır.

Karaciğer; renk, parankim kalitesi ve kıvamı, büyüklük, iskemi durumu açısından değerlendirilir. Karaciğerde; erken iskemi veya sıvı yüklenmesine bağlı oluşan gözle görünen değişiklikler varsa bunlar gereken tıbbi tedavi yapılarak çözümlenmelidir. Sıklıkla alınan önlemlerle kross klemleme öncesi karaciğerin görünümünde belirgin düzelme olmaktadır.

“Bu aşamada donör ekibi şu kritik soruya yanıt vermelidir. Bu organ alıcı adayın acil metabolik gereksinimlerini karşılayabilecek midir? “

Eğer cevap evet ise alıcının hazırlanması için işlemler başlamalıdır. Eğer çıkartılacak olan organ alıcı için uygun değil ise başka bir merkeze teklif edilmelidir.

Eğer organ alıcı için uygun ise bu durumda cilt insizyonu suprasternal mesafeye uzatılmalı ve median sternotomi ile göğüs açılmalıdır. Sternum retraktörü ile perikard açılarak kalp

boşluğuna girilir. Perikard insizyonu diafragmadan sağ atriyumun üstüne kadar uzatılmaktadır. Sağ tarafta perikard duvarı ile parietal pleura boyunca göğüs boşluğu açılır. Karaciğer round ligament kesilip kalın ipek iplik ile bağlanır.

Sonrasında falsiform bağ hepatic ven, vena kava inferior bileşkesine kadar serbestleştirilir. Sol koroner ve triangular bağ kesilerek sol lateral segment mobilize edilir ve donörün sağ tarafına doğru çekilerek gastrohepatik omentum kontrol edilir.

Sol lobun mobilizasyonu sırasında sol gastrik arterden köken alabilen aksesuar veya yer değiştirmiş sol hepatic arter olup olmadığına bakılmalı ve yaralanmamasına özen gösterilmelidir. Bu anatomik varyasyon %15–23 arasında görülmektedir. Bu durumda arter sol gastrik arterden çıktıktan sonra gastrohepatik omentum içinde umbilikal fissüre doğru ilerlemektedir. Eğer bu arter tespit edilirse gastrohepatik omentum arterin üstünden ve altından arter korunarak kesilir.

Retroperitoneal disseksiyon Cattell-Braash yöntemi ile başlamaktadır. Bu şekilde inen kolon, çekum, ince barsaklar ve duodenumun mediale ve sol tarafa doğru mobilize edilir.

Retroperitoneal disseksiyona sol renal ven görülünceye kadar devam edilmektedir. Sol renal venin ortaya çıkması yaralanmaların önlenmesi açısından önem kazanmaktadır. Sol renal venin ötesine geçecek bir disseksiyon süperior mezenterik arterde, sol renal arterde, sol böbrekte, pankreasta iatrojenik bir yaralanmaya yol açabilir. Ayrıca ince barsakların rotasyonu ile birlikte süperior mezenterik arterde torsiyon oluşabilir.

Retroperitoneal bölgenin serbestleşmesi için yapılan son manevra ile; sol işaret parmağının safra kesesinin ve hilusun altından Winslowa doğru sokularak süperior mezenterik arterin çıkış yerinin dış tarafındaki nöral ve interstisiyal dokular disseke edilerek boşluk ortaya koyulur. Bu bölgedeki bağ ve destek dokularının temizlenmesi ile retroperitoneal boşluk tamamen ortaya çıkmaktadır. Bu şekilde infrahepatik vena kava inferior, her iki renal ven, superior mezenterik arter, abdominal aorta ve inferior mezenterik ven ortaya konulmaktadır.

Inferior mezenterik ven, Treitz ligamanının hemen yanında ve transvers mezokolon kökünde izole edildikten sonra öncü soğutma perfüzyonunun başlaması için kanüle edilir. Splenik ven trombüsü ve yaralanmasını önlemek amacı ile kanül sadece inferior mezenterik ven içine yerleştirilmelidir. Told fasiası açılarak inen kolon retroperitoneal bağlantılarından kurtarılmakta ve sol böbreğin ortaya çıkması sağlanmaktadır.

Donör hipernatremisi karaciğer transplantasyonu sonrası greft disfonksiyonuna yol açabilen bağımsız bir faktördür. Bu nedenle donör Na seviyesinin <160mEq/dl olduğu durumlarda İzotonik NaCl %5 dekstroz solusyonu ile, donör Na seviyesinin >160mEq/dl olduğu durumlarda ise %5 Dekstroz sudaki solusyonu ile öncü soğutma perfüzyonu yapılmalıdır.

Ameliyat süresince hipernatreminin düzeltilmesi için azami dikkat gösterilmelidir.

Abdominal aorta; inferior mezenterik arterin çıkış yerinin hemen altından ortaya çıkarılır. Aort üzerindeki lenfatik ve peritoneal dokular bifurkasyon ile inferior mezenterik arterin çıkış yerinin üstüne kadar olan bölümde temizlenir. Inferior mezenterik arterin yaralanmasını önlemek için buradaki disseksiyon planı aortun sağ lateralinde ve inferior vena kava boyunca yapılmaktadır.

Aort ortaya çıkarıldıktan sonra iki adet güçlü koton iplik ile dönülerek askıya alınmaktadır. Alt kısımdaki iplik ile aorta bifurkasyonuna yakın yerde dammar askıya alınır, üst kısımdaki bant ise inferior mezenterik arterin çıkış yerinin hemen altında bir Rommel turnike bant ile askıya alınır. Aksesuar inferior polar renal arterlere zarar vermemek amacı ile üsteki bant inferior mezenterik arterin çıkış yerini geçmemelidir. Eğer gerekiyorsa bazen inferior mezenterik arter bağlanıp kesilebilir.

Çıkan kolon ve ince barsaklar tekrar batin içine konulduktan sonra hilus disseksiyonuna geçilir.

Hilus duodenumun hemen üzerinden açılarak ana safra yolu ortaya çıkarılır. Hilus disseksiyonu dışarıdan içeriye doğru ve duodenuma yakın kalınarak yapılmalıdır. Hilusun arka kısımlarının dikkatli palpasyonu ile erken dönemde normal seyreden sağ hepatik arteri veya %10 oranında görülen yer değiştirmiş ya da aksesuar sağ hepatik arteri tespit etmek mümkün olmaktadır.

Hilusta koledok bulunduktan sonra daha fazla hilus disseksiyonu yapmaya gerek yoktur. Safra yolunda eğer olacaksa duodenuma yakın kısmında hasar oluşması, daha yukarıda oluşmasından iyidir. Çünkü hilusun duodenumdan uzak kısımlarında koledok ile birlikte portal ven veya hepatik arteri yaralama şansı daha fazladır.

Koledok bulunduktan sonra distal kısmı 2–0 ipek sütür ile duodenuma en yakın yerden bağlanır ve hemen üstünden kesilir.

Sonrasında safra kesesi açılır ve normal serum fizyolojik ile koledoktan temiz sıvı gelene kadar yıkanır. Safranın ortamdaki uzaklaştırılması; soğuk iskemi sırasında safra yolları epitelinin otolizinden ve safra stazından korunmasını sağlamaktadır.

Kanülasyon öncesi son manevra supra çöliak aortanın ortaya çıkartılmasıdır.

Karaciğer sol lateral segmenti yukarı ve sağa doğru çekilerek diyafragma krusları görülür. Sağ krus ortasından koter ile çizilerek krus açılır. Bu sırada asistan cerrah özefagusu sola doğru çekerek aortanın ortaya çıkmasını sağlar. Aort üzeri fasia açılarak aorta mobilize edilir. Daha sonra geniş ağızlı bir right-angle klemp ile aorta dönülür. Aortik kros klempin doğru bir şekilde konulabilmesi ve aortanın iyi görülebilmesi için bir bant ile aort gevşekce askıya alınır.

Bu esnada tercihen santral bir yoldan 30.000 IU (300IU/kg) heparin verilir ve üç dakika dolaşımında kalması sağlanır. Bunu takiben distal aorta alt kısmından bağlanır ve aorta kanülasyonu gerçekleştirilir.

Aort kanülasyonu sırasında nazik hareketler yapılmalı ve aorta aterosklerotik plak kopması açısından incelenmelidir. Böyle bir durumda aort kanülasyonu sırasında plaklar kolayca yaralanabilmekte, aort disseksiyonu veya perforasyon gelişebilmekte ve sonuçta tamiri güç yaralanmalar olabilmektedir. Aort yaralanmaları genellikle çok ciddi sonuçlar doğurabildikleri için; özellikle ateroskleroz varlığında nazik hareketler ile disseksiyon yapılmalıdır.

Daha sonra asistan distal aortanın üst kısmını Rommel turnike bantının hemen üstünden bir pens ile sıkıca tutar. Cerrah alttaki bantın hemen üstünden aortu açıp 22 F bir kanülü aortun içine yerleştirir. Kanül aort içine girdikten sonra asistan Rommel vasküler turnikeyi aşağı doğru sıkıca bastırır.

Bu esnada cerrah kanamayı önlemek için aortu eli ile sıkıca kavrar. Asistan başka bir bant ile kateter ve Rommel turnikeyi beraber güvenli bir şekilde bağlayınca kadar donör cerrahı kanülü kontrol etmeye devam eder. Kanül aortotomi yapılan yerin 4 cm üzerine kadar itilmelidir. Cerrah, kanülün aort içinde superior mezenterik arter ve renal arteri geçmediğini parmakları ile kontrol etmelidir.

Organların Soğuk Perfüzyonu

Başarılı bir insitu soğuk solüsyonla organ perfüzyonu ile sıcak iskemi engellenmekte ve karaciğer fonksiyonları korunmaktadır.

Vena kava yolu ile kan boşaltılırken; soğuk perfüzyon ile preservasyon sıvısının karaciğere hızlı ve dengeli bir şekilde gitmesi amaçlanmaktadır.

Organ koruyucu soğuk solüsyon arteriyel yol ile verilmektedir. Bu nedenle tüm organların kendi doğal pozisyonlarına getirilmesi ve dönme, spazm veya tıkanıklığın önlenmesine dikkat kritik önem taşımaktadır. Yer değiştirmiş/aksesuar arteriyel yapılar; organların bu hareketi sırasında kolayca dönüp sıkışabilirler.

Soğuk perfüzyon aortun kros klempenmesi sonrasında başlamaktadır. Ortamda yeterli buz, kuvvetli emici özelliğe sahip geniş kateterler ve bol preservasyon solusyonu bulundurulmalıdır.

Daha sonrasında asistan cerrah supraçöliak aorta üzerindeki bantı yukarı doğru kaldırır. Cerrah sol eli ile karaciğer sol lateral segmentini sağa doğru ekarte ederken sağ eli ile aortaya uzun, damar klempini koyar.

Kross klemp saati ameliyathaneye duyurulduktan sonra donör cerrahı hızlı bir şekilde sağ torakal kaviteye girerek kava atriyum bileşkesinde vena kavayı keserek kanı boşaltır. Kuvvetli emici kateterleri toraks boşluğuna sokarak buradaki kanı hızla uzaklaştırır.

Aortik ve inferior mezenterik venöz kanüller açılmak sureti ile soğuk perfüzyon başlatılır. Aynı zamanda küçük parçalara ayrılmış buz parçaları organların dış yüzünden de hızlı soğuması için organların üzerine ve etraflarına yerleştirilir. Karaciğer için buzun sağ subdiyafragmatik bölgeye, hilusa ve sol lateral segmentin altına konulması önemlidir. Vena kavadan boşalan sıcak kanın göğsün sağ yarısında toplanması ve diyafragma yolu ile karaciğer sağ lobunu ısıtması önlenmelidir.

+4°C Wisconsin solusyonu aortik ve inferior mezenterik kanüllerden herhangi bir basınç olmadan fakat yüksek seviyeden verilmelidir. Akış hızı devamlı kontrol edilmeli ve karaciğer; yumuşaklık, sıcaklığı değerlendirme açısından palpe edilmelidir. Yer değiştirmiş/aksesuar sol hepatik arter yaralanmasının sol lateral segmentin zayıf ve yetersiz perfüzyonuna yol açacağı unutulmamalıdır.

En sık UW solusyonu ile yıkama yapılmakla birlikte yeni organ saklama solüsyonları da kullanılabilir. Yıkama miktarı yetişkinlerde 30-60mL/kg veya aortik kanülden yaklaşık 2000-3000 ml, inferior mezenterik venöz kanülden ise 1000mL olmalıdır.

Soğuk perfüzyon sırasında karaciğer devamlı kontrol edilmeli, vena kavadan gelen sıvı izlenmelidir. Sağ lobun üstündeki subdiyafragmatik bölge ve diyafragmanın sağ yarısının buz içinde olmasına dikkat edilmelidir. Karaciğerin bimanuel olarak bir el sağ torasik kaviteden bir el karın içinden olmak üzere palpe edilmek sureti ile gerekiyorsa yeri değiştirilmelidir.

Soğuk Perfüzyon Sonrası Disseksiyon

Soğuk perfüzyonun tamamlanmasından sonra diyafragma kesilir.

Asistan özefagusu sola doğru çekerken cerrah ön ve arkadan orta hatta supraçöliak aortaya kadar dokuları keserek gelir.

Bunu takiben Vena kava inferiorun arkasında perikard kesilir. Cerrah diyafragmayı işaret ve orta parmağı ile tutarken asistan karaciğer sağ lobu boyunca diyafragmayı arkadan kostodiyafragmatik açıya kadar kesmektedir.

Bunun sonucunda karaciğer iyice serbestleşip sağ göğüs boşluğuna doğru düşmektedir.

Karaciğer buzla örtüldükten sonra kuru bir alan sağlamak için güçlü aspirasyon özelliğe sahip bir kateter hilusun arkasında sağdan sola doğru itilerek aortanın önüne yerleştirilir.

Duodenum karaciğerden uzağa doğru gerilerek gastroduodenal arter duodenumun üstünde ortaya çıkartılıp a. hepatika komminis düzeyine kadar disseke edilir.

Gastroduodenal arteri bağlamadan önce hepatik arterin çöliak bölgeden çıktığının ve karaciğer parankimine doğru gittiğinin görülmesi önemlidir. Safra yollarının kan akımının bozulma riski ve gereksiz propriyal hepatik arter yaralanması olabileceğinden gastroduodenal arterin çıkış yerinin üzerinde A. Hepatika propria'nın disseke edilmemesi gerekir.

Disseksiyon daha sonra a.hepatika komminis boyunca splenik arter görülene kadar devam eder. Splenik arter çıkışı görüldükten sonra splenik arter bağlanıp kesilerek nazıkce mediale doğru çekilir. Gerek gastroduodenal arter gerekse splenik arter masaüstü cerrahisi sırasında yeterli bir damar uzunluğu ve devamlılığı sağlamak amacı ile çıkış yerlerinden daha distalde

bağlanmalıdır. Arter disseksiyonu çöliak trunkusun üzerinde aortaya ulaşıncaya kadar devam edilir.

Aortayı çeviren fibröz bağ dokusu, çöliak pleksus ve diyafragmatik kruslar aortun sol tarafında kesildikten sonra disseksiyon aortaya klemp konulan yere kadar devam ettirilir ve supraçöliak aorta tamamen kesilir.

A. hepatica komminis daha sonra alt ve dış sınırı boyunca (yaklaşık saat 4 hizasında) disseke edilerek splenik ve sol gastrik arterlerin çıkış yerlerinin gereksiz yaralanması önlenmiş olur. Disseksiyon sırasında sol gastrik arter çıkışı görülmemektedir.

Eğer yer değiştirmiş/aksesuar sol hepatic arter görülmüş ise splenik arterin bağlanması takiben küçük omentum sol gastrik arter çıkışı da görülecek şekilde pilordan özefagus girişine kadar ortaya konulmaktadır.

Yer değiştirmiş/ aksesuar sol hepatic arter; sol gastrik arterden, çöliak trunk'tan, aortadan çıkabilmekte ve çıktığı yer disseksiyon sırasında sıklıkla belli olmamaktadır. Bu nedenle çöliak arterin aortaya kadar olan kısmında yapılan disseksiyonda alt ve dış yönde ilerlenmesi daha sonra ise aortun sol dış kenarı boyunca ilerlenmesi bu anatomik varyasyonun korunmasını sağlayacaktır.

Gastroduodenal arterin çıkış yerinin hemen altında portal ven bulunmaktadır.

Eğer pankreas organ alımı yapılmayacak ise disseksiyon pankreas başında superior mezenterik ven, splenik ven bileşkesi görülene kadar yapılır.

Sonrasında süperior mezenterik ven uzun bırakılıp bağlanarak retraksiyon için kullanılır.

Splenik ven ise masaüstü cerrahisi sırasında kanülasyon yapılması için açık bırakılır. Eğer inferior mezenterik ven trifurkasyon şeklinde portal ven bileşkesine katılıyor ise bağlanıp kesilir.

Eğer pankreas organ alımı yapılacak ise portal ven disseksiyonu sınırlı tutulur.

Bu durumda sol gastrik ven ile portal ven bileşkesi sınır seviye olup portal ven bu seviyede kesilerek her iki organ için de yeterli ven uzunluğu sağlanır. Portal venin kesilmesini takiben portal ven safra yolunun bağlandığı seviyeye kadar mobilize edilir.

Portal venin dış kısmında safra yolunun da içinde olduğu bağ ve sinir dokusu bulunmaktadır. Süperior mezenterik arterden çıkabilen yer değiştirmiş/aksesuar sağ hepatic arter veya aşağı seviyede çöliak trunktan çıkmış ve portal venin dışında ilerleyen sağ hepatic arter bu doku içinde olabileceğinden disseksiyon sırasında dikkatli olunmalıdır. Bu seviyede yapılacak bir yaralanma belirgin bir komplikasyona yol açabilmektedir.

Daha sonra aortun ön yüzünü ortaya çıkarmak amacı ile; çöliak trunk ile süperior mezenterik arter arasındaki çöliak pleksusun bulunduğu yoğun sinir dokusu ve hilusun fibröz dokusu boyunca disseksiyona devam edilir.

Yer değiştirmiş/ aksesuar sağ hepatic arterin olmadığı anlaşıldıktan sonra çöliak trunk ile süperior mezenterik arter arasında küçük bir anterior aortotomi yapılmakta, aort lümeninden renal arter çıkışları görülür.

Direk görüş altında aortotomi sol tarafa doğru genişletilerek aort tamamen açılır.

Çöliak trunk içinde olacak şekilde aortik yama ile birlikte aort ikiye ayrılarak kesilir.

Eğer yer değiştirmiş/aksesuar sağ hepatic arter var ise bu arter süperior mezenterik artere kadar takip edilir. Süperior mezenterik arter ise aorta kadar mobilize edilir.

Çöliak trunktan aşağı seviyede çıkan sağ hepatic arter varlığında ise anterior aortotomi süperior mezenterik arter çıkışının hemen altından yapılır. Bu durumda hemen üst seviyeden çıkan renal arter orifislerine çok dikkat edilerek çöliak trunk ve superior mezenterik arter çıkışını içerecek şekilde aortik patch ile birlikte aort kesilir.

İntrahepatik inferior vena kava renal venlerin üzerinden kesilir.

Sağ ve sol renal venlerin çıkış yerlerinin görülmesi yaralanma açısından önemlidir.

Sık yapılan bir yanlış; karaciğer altında yeterli vena kava kalması endişesi ile sağ renal vende yapılan yaralanmadır. Sağ renal vende yapılacak bir yaralanmanın daha sonraki sağ renal

greftin transplantasyonunda damar rekonstrüksiyonunu belirgin şekilde etkileyeceği bilinmelidir.

Daha sonra karaciğerin kalan hiler, retroperitoneal ve diyafragmatik bağlantıları da kesilerek karaciğer tamamen serbestleştirilir.

Sonrasında asistan sağ böbreği koruyarak sağ adrenal bez üzerinden disseksiyon yapar. Karaciğer çıkartıldıktan sonra +4°C soğuklukta 1 lt UW solusyonunun bulunduğu steril bir plastik torba içine alınır. Paketlenme öncesi safra yolu 20 cc soğuk UW solusyonu ile irrigé edilir.

Böbreklerin çıkartılmasını takiben iliak arterler ve iliak venler çıkartılarak soğuk UW solusyonu içine konulur. Bu damarlar alıcı ameliyatı sırasında damar greftinin gerektiği durumlarda kullanılmaktadır. Eğer arteriosklerozis nedeni ile iliak damarlar kullanılamaz ise karotis veya süperior mezenterik arter gibi diğer orta çaplı arterler kullanılabilir. Pediatrik donörlerde en uygun arter grefti sağ aksiller arterdir.

Özel Durumlar

Yukarıda tarif edilen teknik rutin bir yetişkin donörden multiorgan ve karaciğer çıkartılması ile ilgilidir. Ancak yine de sık görülebilen değişik uygulamalarda olabilmektedir.

Donör kriterleri genişledikçe donör ekiplerinin değerlendirme ve uygulama kriterleride değişebilmektedir.

Eksplorasyon sırasında peritonit görülmesi veya tanı konulmamış bir malignite ile karşılaşılması söz konusu olabilir.

Peritonit görülmesi organ hasadını engellemez. Ameliyat sırasında kültür alınması, hızla gram boyama yapılması, karın içinin serum fizyolojik ile yıkanması ve 1. kuşak sefalosporin IV başlanması yeterli tedaviyi oluşturmaktadır. Kesin kültür sonuçları çıkana kadar alıcı adayına geniş spektrumlu antibiyotik başlanır.

Eksplorasyon sırasında bir tümör bulunması organ hasadının yapılmasına engel değildir. Gastrointestinal adenokanser, sarkom ve stromal tümör varlığında organ hasadı durdurulmaktadır.

Ancak küçük böbrek tümörlerinde, erken prostat kanserinde ve safra yolu tümörlerinde ileri değerlendirme yapılmaktadır.

Evre A veya B prostat kanseri, 2 cm.den küçük iyi differansiye böbrek tümörleri çok az metastatik potansiyele sahip olması nedeni ile organ hasarı yapılabilir.

Özellikle alıcının hepatosellüler kanser veya kolanjiokarsinom olduğu olgularda; 4–5 cm boyutunda ve iyi differansiye böbrek tümörü olgularından bile organ hasadı yapılabilir.

İyi huylu safra yolu tümörleri genellikle malign zannedilip organ hasadı yapılmamaktadır. Oysa safra yolu hamartomu, kistadenomu ve safra yolu adenomları çok iyi prognoz göstermekte ve metastaz şansı bulunmamaktadır.

Bu nedenle böyle durumda eğer donör hastanesine gidilmiş ise burada frozen ile doku tanısının konulması, organ hasadının gerçekleştirilmesi ve son patolojik tanının alıcı hastanesinde bu konuda deneyimli patologlar tarafından yapılması önerilmektedir.

Hemodinamik açıdan stabil olmayan donör ve non-heart-beating donor(NHBD) olgularında özellikli hızlı hasat yöntemleri gerekmektedir.

Her iki olgu tipinde de amaç; hızlı aorta kanülasyonu, kros-klemp uygulanması ve hızlı bir soğuk organ perfüzyonu yapılarak sıcak iskeminin en aza indirilmesidir.

Donörün ameliyathane ye taşınması sırasında arrest olması sık rastlanan bir durum değildir.

Böyle bir durumda kardiyopulmoner resüsitasyon yapılması ve non-heart-beating donör cerrahi tekniğinin uygulanması gerekir.

NHBD olgularında, organ hasadı keskin disseksiyon ile başlar. Cilt ksifoid bileşkedeki pubise kadar açılıp hızla peritona girilir.

Doğrudan infrarenal aorta tesbit edilir ve hızla kanüle edilip soğuk UW solusyonu başlanır. Perikard açılıp göğüsün sol yarısında torasik aorta klemlenir.

Daha sonra suprahepatik inferior vena kava sağ atriyumun altından kesilir.

İnen kolon boyunca Toldt fasiası açılarak sol böbrek serbestleştirilir. Buz karın organların etraflarına doldurulur. Daha sonra mezokolon kokunde tesbit edilen orta boy bir ven kanüle edilerek portal perfüzyon başlanır.

Tüm ileri disseksiyon, soğuk perfüzyonun tamamlanmasından sonra aynı şekilde yapılmaktadır.

Eğer donör daha önce median sternotomi geçirmiş ise veya gidilen donör hastanesi kardiyotorasik cerrahi açısından yeterli donanıma sahip değil ise torasik kavitenin açılması önerilmemektedir.

Daha önce median sternotomi geçirmiş olgularda yapılacak dikkatsiz bir sternotomi iyatrojenik bir kalp yaralanmasına donörün kaybına yol açabilmektedir.

Böyle durumlarda organ hasadı karın içinde yapılmalıdır.

Inferior vena kava iliak bifurkasyonun hemen üzerinden dönülerek 28 F toraks tüpü (veya benzer kollabe olmayacak bir dren) ile kan boşaltılmalıdır.

Vena kava inferiorun disseksiyonu sırasında sağ üreter ve buradaki damarların yaralanmamasına dikkat edilmelidir.

Yapılan diğer işlerin geri kalanı hepsi aynıdır. Kros klemp yapıldıktan sonra soğuk perfüzyon sırasında diyafragma kesilerek perikarda girilir. Kanın renginin açıldığını ve perfüze edilen sıvıyı görmek için kava atrium bileşkesi kesilir.

Marginal donörlerde tanı konulmamış abdominal aort anevrizması ve ciddi aterosklerotik hastalık ile karşılaşılabilir. Bu durumda iliak komminis arter (tercihen sağ iliak) üzerinden kanülasyonu tercih etmekteyiz.

Üreterlerin yaralanmamasına dikkat edilmeli ve mümkünse kateter anevrizmanın üzerine çıkacak şekilde nazikçe itilmelidir.

Bazen hastalık ya da anatomik nedenler ile supraçöliak aortaya klemp koymak zor olabilir. Uygun bir yaralanma ve perforasyon olmaması için onun yerine sol diyafram açılarak veya sol torakotomi ile torasik aortaya ulaşım kross klemp konulabilir.

Karaciğerin Hazırlanması için Masaüstü Cerrahisi

Masaüstü cerrahisi (Back-table) genel olarak alıcı hastanesinde ve alıcı hepatektomisi sırasında yapılır.

Masaüstü cerrahisi; karaciğerin varsa cerrahi yaralanma açısından detaylı incelenmesini, greftin alıcıya göre hazırlanmasını, damar anatomisinin ortaya konulmasını ve olası arteriyal rekonstrüksiyonu kapsamaktadır.

Bu işlem sırasında karaciğer sıcaklığının artmaması için plastik taşıma torbası içinde ve soğuk UW solusyonu ile korunmalıdır.

Karaciğer ön yüzünde 'bare area' denilen çıplak alan diyafragma ve kas kalıntılarından tamamen temizlenir.

Suprahepatik vena kava inferior etraf yapışıklıklardan ayrılır. Vena kavanın hemen önünden kavayı çevreleyen tüm bant ve fibröz dokular kesilerek temizlenir. Frenik ven çıkış delikleri tesbit edilir ve bu venler 4/0 ipek ile bağlanır.

Greftin pozisyonu değiştirilerek, kalan vena kava ortaya konulur ve tüm vena kava kendisini saran retroperitoneal bağ dokusundan temizlenir.

Kaudat lob ile posterior vena kava arasındaki disseksiyona çok dikkat edilerek posterior vena kava inferiorda disseksiyon yapılır. Bu aşamada karşılaşılan frenik ven delikleri bulunup bağlanmaktadır. Sağ adrenal bez kalıntısı karaciğerden ayrılır ve sağ adrenal ven bağlanır kesilir.

Vena kava inferior un tüm yüzeyleri etraf dokulardan ayrılıp temizlendikten sonra alıcıda yapılacak cerrahiye göre işlem uygulanır. Eğer piggyback tekniği ile graft implante edilecekse masaüstü cerrahisi sırasında veya alıcı ameliyatı sırasında infrahepatik vena kava inferior 4/0 prolen ile kapatılır.

Portal venin hazırlanması venin saat 3 ve 9 hizalarında yukarı kaldırılması ile başlar. Bu sırada cerrah bifurkasyonu ortaya çıkarmak ve temizlik nedeni ile damarın arka duvarı boyunca uzanan peritoneal dokuyu bifurkasyona kadar disseke eder. Portal ven arkasındaki doku genellikle yumuşak gözeli doku ile lenfatik dokuyu kapsamakla birlikte bazen arka hepatic arter dallarını da barındırabilir.

Eğer böyle bir oluşum varsa portal ven nazikce yukarı doğru kaldırılarak alttaki oluşumlardan temizlenir. Disseksiyon dışarı (hilusun aksi yönünde) ve yukarı doğru devam edilerek portal ven boyunca görülen tüm dallar bağlanır. Portal ven; daha sonraki aşamada greftin soğuk albuminli izotonik solusyon ile infüze edilmesi için kanüle edilir.

Arter disseksiyonu çöliak trunkus hizasından başlayıp karaciğere doğru devam eder. Asistan bir eli ile aortik yamayı kaldırırken bir eli ile de ipek ile bağlanmış splenik arteri kaldırmaktadır.

Cerrah sol gastrik ve muhtemel frenik dalları görmek için çöliak trunk etrafındaki gevşek dokuyu temizler. Ortaya çıkan her dal korunmalı ve çıkış yerine kadar takip edilerek normal lokalizasyon dışı erken bir dallanma ortaya konulmalıdır. Karaciğer dışında sonlanan dallar bağlanmalıdır.

Daha sonra asistan splenik ve gastroduodenal arterleri germek sureti ile A. Hepatika komminis'in hazırlanmasına başlanır. A.Hepatika propriya'nın gastroduodenal arter çıkış yerinin üzerinde disseksiyonundan kaçınılmalıdır. Böyle bir disseksiyon karaciğer dışı safra yollarının dolaşımını bozabilir.

Hilus seviyesinde bağlanması gereken küçük dalların ortaya çıkartılması için çöliak trunk nazik bir şekilde soğuk UW solusyonu ile irriga edilir.

Greft hazırlığının tamamlanması için Carrell aortik yamadan irrigasyon yapılır.

Masaüstü cerrahisi sırasında kolesistektomi yapılması isteğe bağlıdır.

Bazıları yer değiştirmiş sağ hepatic arter veya başka bir arter anomalisine bağlı gelişebilecek yaralanmadan sakınmak için kolesistektomiye arteriyel reperfüzyon sonrası tercih etmektedir.

Arter reperfüzyonu sonrası yapılacak olan kolesistektomi sistik kanal koledok bileşkesinin görülmesini kolaylaştıracak ve sistik kanalın güvenli bir şekilde tamamen çıkartılmasını sağlayacaktır.

Arteriyel Varyasyonlar ve Rekonstrüksiyon Yöntemleri

Arteriyel varyasyonların varlığı dikkatli bir disseksiyonu ve rekonstrüksiyonu gerektirmektedir.

Uygun cerrahi aletler ve monofilaman sütürler mutlaka hazır bulundurulmalıdır.

Çok dikkatli disseksiyon yapılması gereken arteriyel anomaliler, sol gastrik arterden çıkan yer değiştirmiş/aksesuar sol hepatic arter ile superior mezenterik arterden köken alan tamamı ile yer değiştirmiş arteriyel sistem anomalileridir.

Eğer bir hastada yer değiştirmiş/aksesuar sol hepatic arter tespit edilirse arteriyal disseksiyon daha önce bahsedildiği gibi çöliak bölgeden başlayıp dalak bölgesine doğru devam etmektedir.

Splenik arter çıkışının saptanıp bağlanmasından sonra sol gastrik arter ortaya konulur. Bu aşamada, mide sola doğru gerilerek gastrohepatik omentum içinde yer değiştirmiş/aksesuar sol hepatic arter disseke edilir. Sol gastrik arterden gelen küçük dallar ile birlikte disseke edildikten sonra karaciğer parankimine 3 mm kalana kadar disseksiyona devam edilmektedir.

Bu aşamada sol gastrik arter; sol yer değiştirmiş/aksesuar hepatic arter çıkışını verdiği yerin hemen üzerinden kesilmektedir.

Arteriyal rekonstrüksiyonun amacı greftin tek bir kaynaktan akımının sağlanmasıdır.

Arteriyal akım için en çok tercih edilen bölüm çöliak trunkustur. Bunu superior mezenterik arter ve daha nadir olarak splenik arter takip eder.

En sık rekonstrüksiyon gerektiren arteriyal anomali süperior mezenterik arterden çıkan yer değiştirmiş/aksesuar sağ hepatic arterin olmasıdır.

Bu durumda, ya proksimal süperior mezenterik arter, proksimal çöliak artere 6–0 prolen ile anastomoz edilir.

Bu durumda distal süperior mezenterik arter greftin arteriyel akımı için kullanılır.

Ya da yer değiştirmiş/aksesuar sağ hepatic arter splenik veya gastroduodenal artere 8–0 prolen ile anastomoz edilebilir. Bu durumda çöliak trunk greftin arteriyel akımı için kullanılır. Yer değiştirmiş/aksesuar sol hepatic arter aortadan çıkabilir ve rekonstrüksiyon gerektirebilir.

Bu durumda arter aortadan Carrel patch ile alınmakta ve damar çapına göre splenik veya gastroduodenal artere anastomoz edilmektedir.

Organ hasadı veya masaüstü cerrahisi sırasında, hilusta sağ veya sol yerdeğiştirmiş hepatic arter kesilebilir.

Bu tür yaralanmalar genellikle primer olarak tamir edilirler veya kalan arter damar çapına göre splenik veya gastroduodenal artere 8–0 prolen ile anastomoz edilebilir.

Tüm anastomozların 4.5 büyütme cerrahi gözlükler ile yapılması önerilmektedir.

Pediyatrik Organ Donör Ameliyatı

Pediyatrik donör cerrahisi daha önce bahsedilen cerrahiye benzemekle birlikte bazı küçük teknik değişiklikler söz konusu olabilir. Küçük bir çocukta veya neonatal bir donörde tek cerrahi teknik değişiklik; yer değiştirmiş /aksesuar sol hepatic arter varlığında olmaktadır. Bu durumda gerilmeye bağlı yaralanmayı önlemek için aortaya diafragma veya sol göğüs yolu ile ulaşılmaktadır. Heparin dozu (500IU/kg) ve aortanın UW solüsyonu ile yıkanması (50 mL/kg UW solüsyonu) elbette çocuğun ağırlığına göre uygulanmaktadır.

Ek bilgi için:

1. UNOS(United Network for Organ Sharing) online:Available at www.UNOS.org.
2. Sheehy E, Conrad S, Brigham L, et al. Estimating the number of potential organ donors in the United States. N Engl J Med 2003;349:667–673.
3. Langone A, Heiderman J: Disparity between solid-organ supply and demand. N Engl J Med.2003;349:704–06.
4. Feng S, Buell J, Cheriak W, et al. Organ donors with positive viral serology or malignancy: Risk of disease transmission by transplantation. Transplantation 2002; 74:1657–63.

5. Angelis M, Cooper J, Freeman R, et al. Impact of door infections on outcomes of orthotopic liver transplantation. *Liver transpl* 2003;9:451–462.
6. Busuttil R, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver transpl* 2003; 9:651–663.
7. Emre S, Schwartz M, Miller C, et al. The donor operation. In Busuttil R, Klintmalm G (eds): *Transplantation of the liver*. Philadelphia, WB Saunders 1996; pp 392–404.
8. Kao T, Levi D, Nery J, et al. Operative procedures. In Maddrey W, Schiff E, Sorrell M(eds): *Transplantation of the liver*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 47–64.
9. Starzl TE, Hakala T, Shaw B, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158:223–230.
10. Starzl TE, Miller CM, Bronznick B, et al. An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165:343–348.
11. Miller C, Mazzaferro V, Makowka L, et al. Rapid flush technique for donor hepatectomy: Safety and efficacy of an improved method of liver recovery for transplantation. *Transplantation Proc* 1988; 20:948–50.
12. Nakazato P, Concepcion W, Bry W, et al: Total abdominal evisceration: an en bloc technique for abdominal organ harvesting. *Surgery* 1992; 111:37–47.
13. Todo S, Makowka L, Tzakis A, et al. Hepatic artery in liver transplantation. *Transplantation Proc* 1987;19:2406–2411.
14. Healey J, Hodge J: *Surgical anatomy*, Philadelphia, BC Decker, 1990.
15. Hiatt J, Gabbay J, Busuttil RW: *Surgical anatomy of the hepatic artery in 1000 cases*. *Ann Surg* 1994; 220:50–52.
16. Cattell R, Braasch J: A technique for the exposure of the third and fourth portions of the duodenum. *Surg Gynecol Obstet* 1960; 111:379.
17. Broelsch C: removal of cadaver donor liver for adult recipient. In Christoph E, Broelsch MD, Buck T(eds): *Atlas of Liver Surgery*. New York, Churchill Livingstone, 1993, pp 144–155.
18. Gonzales F, Rimola A, Grande L, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:565–573.
19. Figueras J, Busquets J, Grande L, et al. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 1996; 61:410–413.
20. Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive liver transplants. *Transplantation* 2001; 72:1113–1122.
21. Ismail T, Ferraz Neto BH, Mc Master P: *Liver transplantation*. In Carter D, Russell R, Pitt H, Bismuth H(eds): *Hepatobiliary and Pancreatic Surgery*. New York, Chapman & Hall Medical, 1996, pp 62–75.
22. Ascher N, Bolman R, Der S: Multiple organ donation from a cadaver. In Simmons R, Finch M, Ascher N, Najarian J(eds): *Manual of Vascular Access, Organ Donation and Transplantation*. New York, Springer-Verlag, 1984, pp 105–143.

KADAVRA DONÖRDEN RENAL GREFT ALINMASINDA PRATİK YAKLAŞIM:

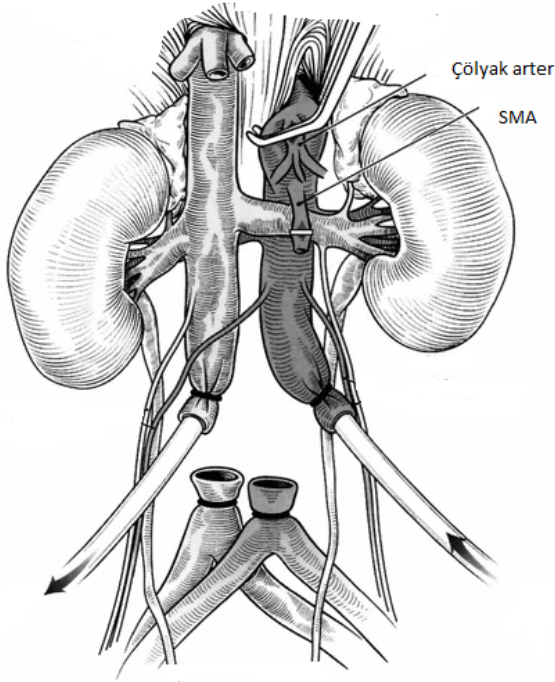
DR. M. İZZET TİTİZ

Kadavra donörden organ alınması teknikleri günümüzde, insitu soğutulmuş organların disseksiyon esnasında çok yıpranmadan, bir nevi no-touch teknikle blok olarak çıkarılmasını tarif eder. Organ çıkarma sırası; kalp, karaciğer ve en son böbrekler şeklindedir. Stabil donörlerde karaciğeri çıkarmaya hazırlanırken, yine minimal manuplasyon ve minimal travma prensibi ile hiler disseksiyonu insitu soğutmadan önce de yapılabilir.

- 1- Önce kalp, akciğer , karaciğer ve böbrek alacak ekiplerin çalışmalarının başlaması için gerekli hazırlıklar yapılmalıdır. Jugulum dan pubise kadar yapılan insizyon ile toraks ve batin geniş bir şekilde görülecek şekilde açılır. Yuvarlak ligament kesilir, falsiform ve trianguler ligamanlar kesilerek karaciğer serbestleştirilmeye başlanır. Karaciğer sol lobu çekilerek arkasından diafragma dan geçen aort disseke edilip askıya alınır. Transvers mezokolon altından inferior mezenterik ven portal perfüzyon için bulunup kanüle edilir. İnferior mezenterik arter renal arterlerin altında bulunup bağlanır kesilir. Aort bu hizadan perfüzyon kkanülünü yerleştirmek üzere disseke edilip askıya alınır. Safra kesesi açılıp safra yolları serum fizyolojik ile yıkanır. Bu işlem safra yollarının soğukta saklama esnasında otoliz den zarar görmesini azaltır.
- 2- Kalp alacak ekip işleme başlamadan; IV 20000-30000 IU heparin uygulanır distal aorta askı hizası distalinden bağlanır. Perfüzyon kateteri aorta yerleştirilir. Kalp ekibi superior vena kava yı klampe ederek kalbe kan girişini, innominate arter çıkışı öncesinde klampe ederek kan çıkışını durdurur. Abdominal ekip mesenterik ven ve distal aortadan soğuk saklama solusyonu ile perfüzyona başlar. Vena kava atrium hizasından kesilerek ayrılır ve içi boşaltılır. Kalp ekibi kalbi çıkarır. Bu esnada karaciğerin durumu gözlenir. Perfüzyonun sonucu renginin açılması soğuması ve kansız kalması gereklidir.
- 3- Karaciğeri çıkarmak için: Diafragma insizyonu vena kava hizasında yapılır. Karaciğer superior vena kava ile beraber çıkarılırken bir miktar diyafragma parçası da ven de mecburen kalacaktır. Sağ gastrik arter bulunup mideye yakın bağlanıp kesilir. Splenik arter, sol gastrik arter, gastroduodenal arterler, pankreasın üst hizasında bulunup bağlanıp kesilir. Portal ven pankreasın üst hizasında bulunur, keskin ve splenik ven ve mesenterik ven birleşme hizasına kadar künt disseksiyonla disseke edilir. Portal venden perfüzyona son verilerek mesenterik ve splenik venler kesilir. Gredftte kalan portal vene giden koroner ven ve diğer küçük dallar portal vene yeterli uzaklıkta olacak şekilde bağlanıp kesilir. Portal venin mobilizasyonu esnasında eğer varsa mesenterik arterden gelen ve korunması gereken anormal sağ hepatic venin farkına varılabilir. Hepatic arter bütünüyle çölyak arter pleksusdan itibaren küçük bir aort patch i le beraber kalacak şekilde serbestleştirilir. İnfrahepatik vena kava renal venlerin üzerinden kesilir. Kalan diafragmatik parçalar greftten disseke edilerek ayrılır ve ayrı bir masaüstü kabında buzlu su içerisine alınır.
- 4- Karaciğer arter anomalilerinin varlığının greftte değerlendirilmesi önemlidir. Gastrohepatik ligaman içinde küçük kurvatür hizalarında; sol gastrik arterden çıkan **anormal sol hepatic arter**, %10-15 donörde rastlanabilmektedir. Supraçölyak aorta disseksiyonu esnasında farkına varılan anormal sol gastrik arterin mideye yakın

bağlanması yapının korunması için önemlidir. Proksimal mesenterik arterden çıkan **anormal sağ hepatik arter** donörlerde %15-20 oranında rastlanan diğer bir anomalidir. Portal venin mobilizasyonu esnasında fark edilir ve SMA ya kadar korunmalı ve çıkarılmalıdır. Emplantasyona kolaylık olsun diye; SMA ve çölyak arter bir patch üzerinde aorta ile beraber donör renal arterlere zarar vermeyecek şekilde çıkarılabilir.

- 5- Donör Hepatektomiden sonra böbrekler kolayca blok greft olarak çıkartılır.
- 6- Yan masadasoğuk ortamda greft , SMV ve portal venden ve hepatik arterden en az 1 lt UW saklama solusyonu ile tekrar perfüze edilir. Safra yollarının da saklama solusyonu ile tekrar yıkanması önemlidir. Karaciğer grefti; usulüne göre soğuk şartları sağlayan ancak donmaya neden olmayacak tekniklerle torbalar içine yerleştirilerek kullanılacağı hastaneye gönderilir. Transplantasyonu esnasında olası rekonstrüksiyon gerekebileceği düşünülerek donörden alınan vasküler doku greftleri de paketin yanına eklenir.
- 7- Böbrekler; Kalp, akciğer, karaciğer ve eğer gerekiyorsa pankreas alınmasından sonra sıra insitu soğuk perfüze edilmiş böbrekleri çıkarmaya gelir. Barsak mezolarının yukarı ve içe doğru serbestleştirilmesi ve Kocher manevrası ile duodenumun karşı tarafa çevrilmesi sayesinde Aort ve IVC ortaya konulmuş olur. İnfrarenal aort ve IVC etrafı dönülüp askıya alınır. Sağ böbrek Gerota fasyası açılarak disseksiyona başlanır. Gerota fasyasının açılması insidental böbrek Tm varlığını fark etmeye yarar. Hiler bölge disseksiyonu transplantasyon ekibinin değerlendirmesine bırakmak üzere dokunulmadan bırakılır. Sol lateral peritoneal Told fasyası açılıp mezokolon serbestleştirilip sol böbrek ortaya konulur aynı diseksiyon yapılır. Her iki üreter de periüretal doku korunarak mesaneye yakın hizadan kesilir. Üreterler yukarı doğru böbrek alt kutbuna kadar serbestleştirilir. IVC bifurkasyon üzerinden kesilir. Sol renal ven IVC hizasından, IVC den kısa sağ renal vene rekonstrüksiyon yapılabilsin diye sağ greftte bırakılarak kesilir. Aort ve IVC renal arter orifislerine dikkat edilerek vertikal yönde kesilerek iki böbrek grefti elde edilir. Multipl renal arter olabileceği göz önüne alınarak (%20-40) aort renal arterlerin çıktığı bölgesi, gerekiyorsa Carrel patch oluşturmak üzere aort parçası ile beraber bırakılır. Böbrek greftler, içinde soğukta saklama solusyonu olan torbalarına usulüne göre soğukta saklamak için yerleştirilir.
- 8- Kadavrayı kapatmadan önce sonraki paylaşımlarda crossmatch lerin yeterli sayıda yapılabilmesi için; lenf bezleri, dalaktan bir parça alınır ve ayrı bir torbada greft ile beraber paylaşılacak hastaneye gönderilir.



<http://www.drkdagarwal.in/index.php?itemID=2264>

Kadavradan Alınan Renal Greftte Transplantasyon Öncesi Arter Rekonstrüksiyonları:

Renal arter anomalileri nedeniyle transplantasyon işlemi esnasında sıcak iske mi süresi uzadığından postop.transplant böbrek fonksiyonu olumsuz etkilenebilir.

ATN, vasküler tromboz, iskemik nekroz, segmental enfarktüs oluşup transplante organın ömrünü kısaltabilir.

Multipl renal arterli ya da organ alımı esnasında vasküler yaralanma olmuş greft böbrek, genelde, pretransplant masaüstü cerrahi , 7/0 prolene ve 2-3X büyütme li loop yardımı ile tamir ve rekonstrükte edilir.

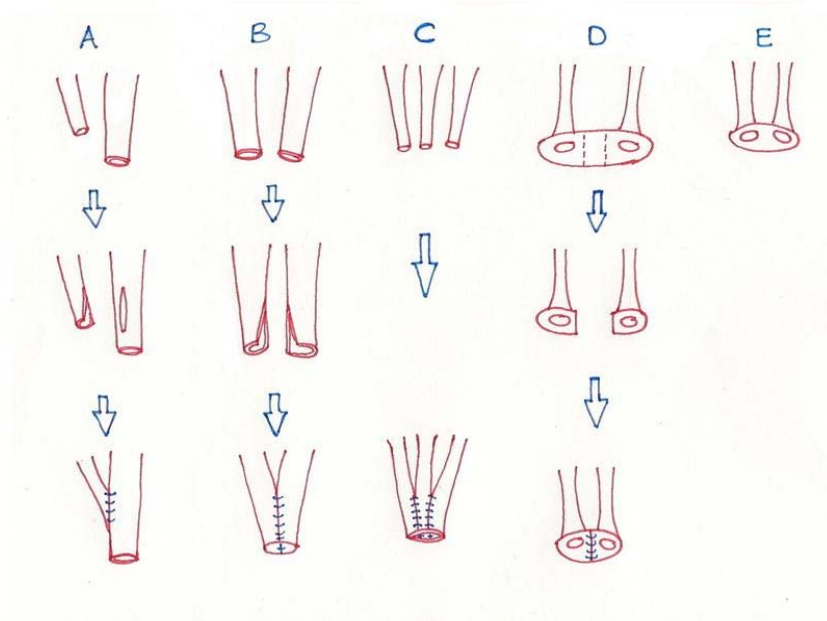
Bu işlem greftin durumuna, damarların çapı ve boylarına ve vericinin kadavra veya canlı olmasına göre değişir. Kadavralarda Carrel Patch ile organ alımı çok pratiktir. Arterlerden birinin ateroskleroz, plak nedeniyle uygun olmaması patch ile alımı engelleyebilir. Carrel patch de arterler arasındaki mesafe fazla ise, aradan bir miktar aort patch i eksize edilip, ya ayrı ayrı anastomoz ya da tekrar yanyana getirilip, tek anastomozluk daha küçük bir patch oluşturulabilir.

Greft renal arterin aort çıkışındaki kısmi darlıklar, direct olarak, künt bir aletle, intimaya zarar vermeden dilate edilip, yeterli bir lumen elde edildikten sonar anastomoz edilebilir. Canlı donörlerde eğer mümkünse (arterçapı 3mm den büyük) iki arter pantolon tarzında yöntemlerle tek arter haline getirilip, alıcıda tek anastomoz olacak şekilde kullanılmalıdır. Küçük olan greft arteri, büyük olana ayrı bir anastomozla rekonstrükte edilebilir. Alternatif olarak internal iliayk ve eksternal iliayk arterlere uygun sırayla iki ayrı anastomoz da yapılabilir.

1 mm den küçük böbrek pöler arterleri ligature edilebilir. Reperfüzyondan sonar yüzeyde pembe görünüm olsa da renal arter anatomic sistemi nedeniyle derinde parankimde bir miktar iskemik alan oluşabilir. Yine de ana renal arterya da başka bir uygun damarla

anastomoz etmemek çok fazla bir kayıp da getirmez. Alt pol arteri ureteri de besliyor olabileceğinden gözden çıkarılması daha zordur. Beslediği alan nedeniyle; ureterovezikal anastomozda kaçak, ureter nekrozu, idrar fistula oluşması rizki vardır. Alt pol arteri, ana renal artere end to side, ya da özellikle iliak arterin ileri derecede aterosklerotik olduğu vakalarda inferior epigastrik artere end to end tarzında anastomozla rekonstrükte edilebilir.

Kadavradan organ alımı esnasında renal arter rekonstrüksiyonu öngörülüyorsa, donör iliak arter kompleksi de çıkarılmalıdır. Multiorgan alımında bu kompleks rutin çıkarılır. Sol böbrek veni uzundur. Ancak sağ renal ven kısadır. Vena kava ile beraber sağ renal allograft çıkartılırsa veni uzatmak için venoplastiler yapılabilir.



Ek Bilgi için:

- 1- Practical Manual of Abdominal Organ Transplantation. Ed. Cosma Manzarbeitia, MD Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York 2002
- 2- de Vries DK, Wijermars LG, Reinders ME, Lindeman JH, Schaapherder AF. Donor pre-treatment in clinical kidney transplantation: a critical appraisal. Clin Transplant 2013; 27: 799.
- 3- Sally MB, Ewing T, Crutchfield M, et al. Determining optimal threshold for glucose control in organ donors after neurologic determination of death: a United Network for Organ Sharing Region 5 Donor Management Goals Workgroup prospective analysis. J Trauma Acute Care Surg 2014; 76: 62.
- 4- Niemann CU, Feiner J, Swain S, et al. Therapeutic hypothermia in deceased organ donors and kidney-graft function. N Engl J Med 2015; 373: 405.
- 5- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986; 74: 1124.
- 6- Jia RP, Zhu JG, Wu JP, Xie JJ, Xu LW. Experimental study on early protective effect of ischemic preconditioning on rat kidney graft. Transpl Proc 2009; 41: 69.
- 7- Hoeger S, Fontana J, Jarczyk J, et al. Vagal stimulation in brain dead donor rats decreases chronic allograft nephropathy in recipients. Nephrol Dial Transplant 2014; 29: 544.

- 8- Hoeger S, Benck U, Petrov K, et al. Atorvastatin donor pre-treatment in a model of brain death and allogeneic kidney transplantation in rat. *Ann Transplant* 2012; 17: 79.
- 9- Caumartin Y, Stephen J, Deng JP, et al. Carbon monoxide-releasing molecules protect against ischemiareperfusion injury during kidney transplantation. *Kidney Int* 2011; 79: 1080.
- 10- Kotsch K, Martins PN, Klemz R, et al. Heme oxygenase-1 ameliorates ischemia/reperfusion injury by targeting dendritic cell maturation and migration. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 2049.
- 11- Maio R, Sepodes B, Patel NS, Thiernemann C, Mota-Filipe H, Costa P. Erythropoietin preserves the integrity and quality of organs for transplantation after cardiac death. *Shock* 2011; 35: 126.
- 12- Barry JM, Lemmers MJ. : Patch and flap techniques to repair right renal vein defects caused by cadaver liver retrieval for transplantation. *J.Urol.* 153:1803 1995.
- 13- Barry JM, Fuchs EF: Right renal vein extension in deceased kidney transplantation *Arch. Surg.* 113: 300 1978
- 14- Schrier RW ed. Atlas of Diseases of the kidney. Philadelphia Current Medicine 1998. Barry JM: Technical aspects of renal transplantation pp.14.4.

BÖBREK CANLI DONÖR NEFREKTOMİ TEKNİKLERİ

DR. İBRAHİM BERBER

DR.ALİHAN GÜRKAN

Son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisinde en ideal tedavi yöntemi olan böbrek naklinde, nakledilecek olan böbreğin, beyin ölümü olan kişilerden alınması ilk tercih olmalıdır. Ancak tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de organ bağışında ki yetersizlik hekimleri canlı vericili nakillere yöneltmektedir.

Donör nefrektomi, konvansiyonel şekli ile 1954 yılından beri uygulanmaktadır. Canlı donörler kısa iskemi süresi, düşük enfeksiyon riski, uzun greft yaşam süreleri gibi avantajlara sahip olsalarda tamamen sağlıklı bir bireyi operasyona almanın getirdiği riskleri unutmamak gerekir. Son 60 yıldır yapılan açık donör nefrektomi, morbidite ve mortalite açısından oldukça güvenlidir. Cerrahi tekniklerdeki ve teknolojideki gelişmeler sayesinde ameliyatlarda klasik açık ameliyatlardan minimal invaziv şekilde yapılan ameliyatlara doğru ilerlemiştir. Minimal invaziv teknikler sayesinde ameliyat kesisinin çok küçük olması daha az giriş travmasına neden olmakta, ameliyat yara izi çok küçük olmakta ve hasta çabuk iyileşip hastaneden taburcu olabilmektedir. Donör nefrektomi ameliyatı da bu gelişmelere paralel olarak konvansiyonel açık donör nefrektomiden mini insizyon açık nefrektomi, standar laparoskopik donör nefrektomi, tek port donör nefrektomi ve robotik donör nefrektomi şeklinde gelişim göstermiştir. Uygun donör adaylarında böbrek doğum yolundan çıkarılarak çok daha iyi kozmetik sonuçlar elde edilmiştir. Bu minimal invaziv cerrahi teknikler canlı donör sayısının artmasını sağlamıştır.

Donör Nefrektomi Teknikleri

Açık Donör Nefrektomi

- Standart açık nefrektomi
- Mini-insizyon açık nefrektomi

Minimal İnvaziv Donör Nefrektomi

- Standart Laparoskopik Nefrektomi (+/- Vajinal çıkarım)
- El Yardımlı Laparoskopik Nefrektomi
- Retroperitoneoskopik Nefrektomi
- El Yardımlı retroperitoneoskopik nefrektomi
- Tek Port Nefrektomi (LESS-SILS) (+/- Vajinal çıkarım)
- Doğal Açıklık Nefrektomisi (NOTES)
- Robotik Donör nefrektomi (Standart, SILS, NOTES)

Standart Açık Donör Nefrektomi

Açık donör nefrektomi tekniği merkezlere göre değişiklikler göstermektedir. Bazıları anterior transperitoneal yaklaşımı bazılarıda ekstraperitoneal lomber yaklaşımı tercih etmektedirler. Transperitoneal yaklaşımda midline veya subcostal insizyon kullanılarak yapılır. Çoğunluğun tercihi ekstraperitoneal yaklaşımdır.

Bu teknikte maksimal fleksiyona getirilmiş masada donör dekubitus lateral pozisyonda çıkarılacak böbrek tarafı üstte olacak şekilde yatırılır.

Cilt insizyonu 11. veya 12. kaburganın ucundan başlar oblik olarak umbilikusa doğru uzanır rektus abdominis adelesinin lateral kenarında biter. Oblik flank insizyon olarak adlandırılan bu insizyon yaklaşık 20-25 cm uzunluğundadır.

Bazen kaburganın ucunun rezeksiyonu gerekebilir. Latissimus dorsi kası posteriora, eksternal oblik kası anteriora doğru kesilir. Bu aşamada eğer gerekli olursa 12. kaburganın ucu subperiostal çıkarılır. Retroperitoneal alana girmek için internal oblik, transversus abdominalis kasları ve onların altında fasya transversalis kesilir. Periton mediale rekrakte edilerek retroperitoneal alana girilir. Bu esnada intraplevral veya intraperitoneal boşluğa girmemeye dikkat edilmelidir.

Retroperitoneal alana girdikten sonra Gerota fasyası açılır ve böbrek perinefrik yağ dokusundan disseke edilerek ayrılır. Hilus düzeyinde damarlara zarar vermemek için çok dikkatli disseksiyon yapılır. Renal ven v. cava inferiore doküldüğü noktaya kadar disseke edilir, sürrenal ve gonadal dalları bağlanarak kesilir.

Renal arter aortadan çıkışına kadar prepare edilir. Üreterin kanlanması korumak amacıyla damarları ve etrafındaki yağ dokusu ile beraber pelvis girişine kadar disseke edilir. Böbrek artık vasküler ve ureter bağlantısı dışında serbest hale gelmiştir. Üreter iliak arterleri çaprazladığı yerden bağlanarak kesilir ve üreterden idrar gelişi görülür.

Üreterden idrar çıkışını sağlamak için kristalloid sıvılar yanında mannitol ve furosemide infüzyonu yapılabilir. Donörün heparinizasyonu (bazı cerrahlar heparinizasyon yapmaz ve böbreği soğuk heparinize serum ile perfüze eder) sonrası önce renal artere sonra renal vene vasküler klemp konularak (sıcak iskeminin başlangıcı) kesilir.

Bütün bağlantıları kesilen böbrek ameliyat masasından alınarak back-table'da buz kabına konur ve soğuk elektrolit solusyonu (Ringer laktat, izotonik) ile perfüze edilir (soğuk iskeminin başlangıcı). Renal arter ve renal ven stumfu prolen ile suture edilerek kapatılır. Kanama kontrolü sonrası loja dren konularak katlar anatomik olarak kapatılır.

Açık donör nefrektomi ameliyatında, nefrektomi yapılacak bölgeye yapılan kesinin büyük olması, kasların kesilmesi ve bazı merkezlerde yapılan 12. kot ucunun rezeksiyonu postoperatif dönemde donörlerde ağrı, enfeksiyon, insizyonda diastaz, herni oluşması, pnömotoraks gibi ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır.

Bununla birlikte minimal invaziv tekniklerle donör nefrektomi ameliyatı yapılırken oluşabilecek bir komplikasyon açık donör nefrektomiye geçmeyi gerektirebilir.

Bu nedenle her transplant cerrahisi mutlaka açık donör nefrektomi tekniğini biliyor ve yapabiliyor olmalıdır.

Mini-insizyon Açık Donör Nefrektomi

Standart açık donör nefrektomi yönteminde insizyonun çok uzun olması sonucu yara yeri komplikasyonlarının sık görülmesi donörde morbiditeye neden olmaktadır. Standart açık donör nefrektomiye göre daha az invaziv olan mini-insizyon veya muscle splitting açık donör nefrektomi teknikleri geliştirilmiştir. Donöre uygun pozisyon verildikten sonra 10. kotun ucundan rektus abdominis kası kenarına kadar uzanan yaklaşık 10 cm uzunluğunda bir insizyon yapılır. Kot rezeksiyonu yapılmaz. Fasya ve adale tabakası, lifleri doğrultusunda açılarak postoperatif ağrı azaltılır. Periton mediale retrakte edilerek retroperitoneal alana girilir. Üreter kanlanması için etrafındaki damarları korunarak disseke edilir. Gerota fasyası açılır böbrek disseke edilerek serbestleştirilir. Adrenal ve gonadal ven bağlanarak veya klip konularak kesilir. Renal ven inferior vena cava ile birleşim yerine kadar, renal arter aortadan çıkış yerine kadar disseke edilir. Böbrek tamamen serbestleştirildikten sonra üreter iliak arteri çaprazladığı yerden kliplenerek veya bağlanarak kesilir. Böbrek çıkarılmadan önce donöre 5000 U intravenöz heparin, serbest radikalleri azaltarak iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmak için mannitol ve idrar çıkışını arttırmak için furosemide verilebilir. Renal arter ve renal vene sırası ile vasküler stapler ile kapatılarak kesilir. Böbrek hızlı bir şekilde back-table da buz içinde soğuk (4° C) elektrolit solüsyonu ile perfüze edilir. Hemostaz sağlandıktan sonra yara anatomik katlarına uygun olarak kapatılır. Bu yöntem sayesinde donörün hastanede kalış süresi kısalmış ve morbiditesi azalmıştır.

Açık nefrektomide en önemli nokta böbreğin fazla maniple edilmemesidir. Özellikle bu aşamada greftin fazlaca traksiyonu, renal arterde spazma hatta intimal diseksiyona sebep olabilmektedir.

Tartışma

Yapılan çalışmalarda konvansiyonel açık donör nefrektomiye göre daha az morbid teknik olan mini-insizyon nefrektomide hastanede yatış süresi daha kısa ve morbidite daha az bulunmuştur. Mini-insizyon açık nefrektomi ile laparoskopik nefrektomi karşılaştıran çalışmalarda ise sıcak iskemi süresi ve ameliyat süresi mini-insizyon nefrektomi yapılanlarda daha kısa olmasına rağmen hastanede yatış süresi daha uzun, ağrı kesici ihtiyacı daha fazla olarak bulunmuş.

Her iki yöntemde de böbrek fonksiyonları açısından kısa ve uzun dönem sonuçları arasında fark saptanmamış ve donör havuzunu arttırmak için kullanılabilmesi ifade edilmektedir.

Mini-insizyon açık nefrektomi ve laparoskopik nefrektomi konvansiyonel açık nefrektomiye iyi birer alternatif olmuşlardır. Bununla birlikte, özellikle donör nefrektomiye yeni başlayan kliniklerde açık donör nefrektomi ilk tercih olmalıdır. Laparoskopik donör nefrektomi için, mutlaka yeterli bir açık donör nefrektomi deneyimi şarttır. Buna ilave olarak laparoskopik cerrahi konusunda da deneyim gereklidir.

Ek Bilgi için:

1. Antcliffe D, et al. [Transpl Int.](#) 2009 Apr; 22(4):463-74. Epub 2009 Jan 20.
2. Barry JM, Jordan ML, and Conlin MJ, Renal Transplantation. In: A.J. Wein, L.R. Kavoussi, A.C. Novick, A.W. Partin and C.A. Peters, Editors, Campbell-Walsh Urology (9th ed.), Saunders Elsevier, Philadelphia, PA (2007), pp. 1295-1324.
3. Ron Shapiro, Daniel C Brennan. Benefits and complications of laparoscopic donor nephrectomy. This topic last updated: Eyl 2, 2015. www.uptodate.com
4. Ozel L., Marur T., Unal E., Kara M., Erdoğan E., Demir T., Berber I., Gurkan G., Kilicoglu G. Bakal N., Titiz M.: Avoiding abdominal flank bulge after lumbotomy incision: Cadaveric study and ultrasonographic investigation. Transp. Proc. 44, 1618-1622 2012.

Minimal Invaziv Donör Nefrektomi

Organ temini açısından ideal olan kadavra donör sayısının artışı, organ bekleyenlerin ihtiyacını karşılayacak kadar olmamasından dolayı son zamanlarda tüm dünyada organ temini için canlı donörlerin kullanımı hızla artmaktadır. Canlı vericili organ naklinin ameliyat zamanlamasının yapılması, alıcı ve vericinin optimum hazırlanması, kısa iskemi süresi, düşük oranda primer non fonksiyon ve daha iyi kısa ve uzun dönem sonuçları gibi avantajları olmasına karşın sağlıklı bir insanın ameliyat olması gibi bir dezavantajı vardır. Bu nedenle canlı donör ameliyatlarının güvenli yapılması ve normal günlük yaşamlarına hızla dönmeleri önem arz etmektedir.

Cerrahi tekniklerdeki ve teknolojideki gelişmeler sayesinde transplantasyon cerrahisi klasik açık ameliyatlardan minimal invaziv şekilde yapılan ameliyatlara doğru ilerlemiştir.

Günümüzde artık hem verici hem de alıcı ameliyatları minimal invaziv yöntemlerle (Laparoskopik, robotik) yapılmaktadır. Hatta uygun kişilerde doğal açıklık cerrahisi (NOTES), tek port cerrahisi (LESS-SILS) uygulanabilmektedir. Doğum yapmış kadın vericilerde donör nefrektomi yapılırken böbrek vajinal yoldan çıkarılabilmektedir.

Minimal invaziv yöntemlerle yapılan donör nefrektomi ameliyatı sayesinde vericiler ameliyat sonrası daha az ağrı çekmekte, daha çabuk ayağa kalkmakta ve daha erken işlerine dönebilmektedirler. Karın duvarında küçük kesilerin olması daha iyi kozmetik sonuçlar doğurmaktadır ve kesi yerinde fıtık, enfeksiyon gibi komplikasyonlar daha az olmaktadır.

Laparoskopik Donör Nefrektomi

Donör nefrektomi ameliyatları konvansiyonel açık yöntemle yapılabildiği gibi, son yıllarda laparoskopik teknikler kullanılarak da yapılabilmektedir. Laparoskopik yöntemle, canlı vericiden böbrek alınması ilk kez Ratner ve arkadaşları tarafından 1995 yılında gerçekleştirilmiştir. Günümüzde, dünyada böbrek bağışlamak isteyen kimselerden böbrek, yaygın olarak laparoskopik ameliyat tekniğiyle alınmaktadır.

Laparoskopik donör nefrektomi karın içerisine yerleştirilen 5 veya 10 mm çapında özel bir kamera yardımıyla gerçekleştirilir. Vericiden kapalı yöntemle böbrek çıkarılırken ameliyat intraperitoneal (laparoskopik) veya retroperitoneal (retroperitoneoskopik) olarak tamamen laparoskopik aletlerle tamamlanabileceği gibi, cerrahın bir elini içeriye sokarak el yardımcı tekniği de yapılabilmektedir.

Laparoskopik donör nefrektominin diğer laparoskopik ameliyatlardan farklılıkları:

- 1- Alıcıya transplante edildiğinde fonksiyon gösterebilmesi için böbrek zarar görmeyecek şekilde çıkarılmalıdır.
- 2- Alıcıda anastomoz kolaylığı için böbreğin arter ve veni mümkün olduğunca uzun ve sağlam bir şekilde çıkarılmalıdır.
- 3- Sıcak iskemiden korunmak için böbrek hızla dışarı alınmalı ve soğuk serum ile perfüze edilmelidir.

Operasyon Tekniği

Laparoskopik transperitoneal donör nefrektomi yönteminde alınacak böbrek tarafı üstte gelecek şekilde donör dekubitus lateral pozisyonda yatırılır ve böbreğin öne doğru çıkmasını sağlamak için ameliyat masası fleksiyona getirilir.

Hastanın sabitlenmesi ve cerrahi hazırlığı takiben ilk trokar (10 mm) göbek lateralinden rektus adalesinden transrektal olacak şekilde açık yöntemle batına girilerek yerleştirilir. Hastada karın içi basıncı 10-12 mmHg olacak şekilde karbondioksit insuflasyonu ile pneumoperiton oluşturulur.

Direkt kamera görüşü altında 12 mm'lik trokar ilk trokarın 7-8 cm uzağına orta hat yada orta hattın 2-3 cm lateraline yerleştirilir.

Bu nokta böbreğin çıkarılması için yapılacak insizyonun olduğu yerdir (**Şekil 1A-B-C-D**).

Üçüncü trokar (5mm) epigastrik bölgede kot kavsinin yaklaşık 3 cm altından girilir.

Dördüncü trokar ise ön aksiler çizgide krista iliakanın yaklaşık 3 cm üzerinden batına girilir.

Sol nefrektomide splenik fleksuradan sigmoid kolona kadar tüm sol kolon, mezosu ile birlikte mediale doğru keskin ve künt olarak disseke edilerek üreter ve gonodal ven görülür. Cerrahın tercihinine göre sadece üreter veya gonadal ven ile birlikte üreter askıya alınarak aşağıda iliak arter seviyesine kadar, yukarıda ise gonadal ven klavuz olarak kullanılarak renal vene kadar etraf dokularından disseke edilerek ayrılır.

Hilusta önce renal ven disseke edilir ve surrenal venin 3-4 mm altına kadar serbestleştirilir.

Renal venin dalları olan lomber ven ve surrenal veni kliplenerek veya ligasure gibi bir mühürleme cihazı ile mühürlenerek kesilir.

Daha sonra renal arter aortadan çıkış yerine kadar disseke edilir. Renal arter disseke edilirken arter spazmını önlemek için fazla maniple edilmemelidir. Hilus disseksiyonu tamamlandıktan sonra böbrek posterioru disseke edilir ve böbrek damarlar ve üreter bağlantısı dışında tamamen serbest hale getirilir.

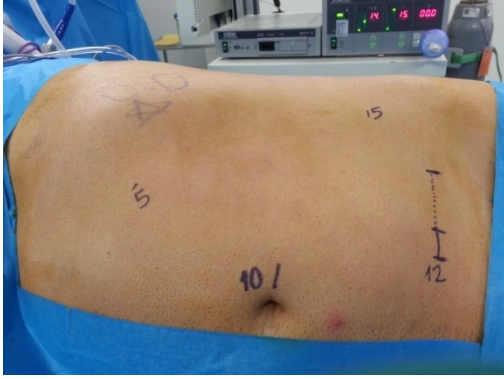
Böbreğin karın dışına çıkarılması için böbreğin büyüklüğüne göre 5-6 cm uzunluğunda sol inguinal veya pfannensteil insizyon yapılır. Bu insizyon 12 mm trokarın olduğu yerden yapılır. Karın duvarı katları kesilir hava kaçışını önlemek için periton intakt bırakılır.

5000Ü heparin ve %10 mannitol 100 cc uygulamasını takiben öncelikle üreter ve gonodal ven iliak arter seviyesinde distali kliplenerek kesilir. Daha sonra önce renal arter, sonra renal ven, vasküler stapler ya da hemo-lock klipler konarak kesilir.

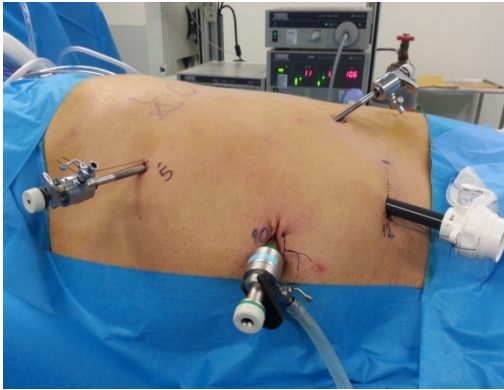
Sol kasıkta oluşturulan insizyondan periton açılarak böbrek el yardımı veya endobag ile karın dışına alınır ve arka masada soğuk perfüzyonuna başlanır. İnguinal insizyonu kapatılmasını takiben tekrar oluşturulan pnömoperitonu takiben loj değerlendirilir, renal arter ve vene hemo-lock klips konuldu ise klips kaymasına bağlı kanamayı engellemek için arter ve ven

stumpfuna 5/0 prolen ile transfixasyon suture konulur. Krista iliakanın üzerindeki trokar yerinden dren yerleştirilerek operasyon sonlandırılır.

Uygun kadın vericilerde böbrek vajinal yoldan çıkarılabilmektedir. Vajinal çıkarımlı donör nefrektomide ingüinal veya pfannensteil kesi yapmak gerekmiyor. Karın bölgesine vajenden giriliyor ve böbrek endobag ile çıkarılıyor.



Standart laparoskopik donör nefrektomide port giriş yerleri



Standart laparoskopik donör nefrektomide port girişleri



Standart laparoskopik donör nefrektomide kesi yerlerinin suture edildikten sonraki görünümü



Standart laparoskopik donör nefrektomide kesi yerlerinin 3 hafta sonraki görünümü

Laparoskopik Donör Nefrektomi Kimlere Uygulanabilir?

Laparoskopik donör nefrektomi için mutlak kontrendikasyon yoktur. Normal şartlarda açık nefrektomi olabilecek tüm vericilere, laparoskopik donör nefrektomi ameliyatı yapılabilir. Nadir durumlarda kapalı olarak başlanan ameliyat açık ameliyata döndürülebilir. Rölatif kontrendikasyon olarak; ileri yaş, pnömoperitoneumu tolere edememek, daha önce geçirilmiş karın içi ameliyatı olması, retroperitoneal enflamatuvar bir hastalığın (Divertikülit, retroperitoneal fibroz) varlığı kabul edilmektedir. Laparoskopik donör nefrektominin ilk uygulandığı dönemde obezite, birden fazla arter, ven ve üreter olması rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilirdi. Günümüzde tecrübenin artması ile birlikte artık bunlar rölatif kontrendikasyon olmaktan çıkmıştır.

Laparoskopik Yöntemin Avantajları

Laparoskopik donör nefrektomide küçük kesi uygulandığından verici, ameliyat sonrası daha az ağrı kesici ilaca gereksinim duyuyor, yara yerinde fıtıklaşma, hissizlik ve yara enfeksiyonu gibi komplikasyonlar çok daha az görülüyor, estetik olarak daha iyi sonuç elde ediliyor. Vericiler hastaneden daha erken taburcu oluyor ve günlük yaşama daha erken dönüyorlar. Böbreğin laparoskopik yöntemle çıkarılması, canlı verici olma isteğini kolaylaştırıyor. Ameliyatların daha riskli olduğu kilolu vericilerde ameliyat sonrası oluşabilen yara enfeksiyonu, ağrıya bağlı olarak yetersiz soluk alıp-verme gibi yan etkiler daha az görülüyor. Ayrıca transperitoneal laparoskopik yaklaşımda çalışma alanının geniş olması ve anatomik referans noktaların bulunması retroperitoneoskopik yönetime göre öğrenme eğrisinin kısa olmasını sağlamaktadır.

Laparoskopik Yöntemin Dezavantajları

Laparoskopik yöntemde transperitoneal çalışılması karın içi yapışıklık oluşmasına neden olabilmektedir, idrar ile karın içinin kontamine olması, karın içi organ yaralanma ihtimali, barsak herniasyon riski, daha önce karın içi ameliyat geçirmiş kişilerde laparoskopinin zorluğu gibi dezavantajları vardır.

Tartışma

Laparoskopik donör nefrektominin özellikle öğrenme eğrisinin başlangıcında artmış komplikasyon oranları hatta greft kayıpları olabilmektedir. Bu nedenle açık nefrektomi konusunda belli bir deneyim oluşmadan laparoskopik nefrektomiye başlamanın uygun olmayacağı görüşü geçerli görüştür.

Canlı vericili donör nefrektomi ameliyatı sağlıklı gönüllü bireylere yapıldığı için yöntemi ne olursa olsun riski minimum olmak zorundadır. Laparoskopik donör nefrektomi ameliyatı transperitoneal yapıldığı için, retroperitoneal olarak yapılan açık veya laparoskopik yöntemlere göre karın içi organlarda yaralanma oluşması ve uzun dönemde karın içi yapışıklık gelişmesi olasılığı teorik olarak daha fazla olacağı öngörülebilir.

Laparoskopik donör nefrektomide en önemli tartışmalardan biri de, CO2 insuflasyonu sonrası artan batin içi basıncının, çıkarılan böbreğin veya kalan böbreğin fonksiyonları üzerine etkisidir. Bu konuda yapılan çalışmalar laparoskopik cerrahinin güvenli bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. Hatta laparoskopik nefrektominin ilk başladığı dönemlerde uzun olan ameliyat süresi zamanla tecrübenin artması ile birlikte kısalmış, açık ameliyata göre daha az kan kaybı ve daha kısa hastanede kalış süresi ile laparoskopik cerrahi avantaja dönüşmüştür.

Laparoskopik donör nefrektomi ile mini-insizyon açık donör nefrektomiyi karşılaştıran çalışmalarda sıcak iskemi süresi laparoskopik grupta daha uzun olmasına rağmen hastanede yatış süresi, ağrı kesici ihtiyacı daha azdır. Böbrek fonksiyonları açısından her iki yönteminde kısa ve uzun dönem sonuçları benzer bulunmuş.

Standart açık donör nefrektomi ile laparoskopik donör nefrektomiyi karşılaştıran bir çok çalışma yapılmıştır. Laparoskopik donör nefrektomi açık nefrektomiye göre daha az donör morbiditesine sahiptir buna karşılık daha pahalı (Hastane maliyeti) bir yöntemdir ve sıcak iskemi süresi daha uzundur. Greft fonksiyonları ve donör güvenliği açısından her iki yöntemin sonuçları birbirine benzerdir. Laparoskopik donör nefrektomi yapılan donörlerin postoperatif ağrı skorları daha düşük, hastanede yatış süresi daha kısa, iyileşme süreci daha kısa, işine ve normal fiziksel aktiviteye daha erken dönebilmektedirler, komplikasyon oranı daha düşüktür. Gecikmiş greft fonksiyonu ve greft kaybı her iki grupta benzer bulunmuş. Kısa ve uzun dönem böbrek fonksiyonları benzerdir.

Laparoskopik donör nefrektomide sağ veya sol böbreğin alınması bazı teknik farklılıklar göstermesi yanında donör ve alıcı sonuçları açısından farklılık gösterebilmektedir. Bazı çalışmalarda sağ nefrektomi yapılanlarda gecikmiş greft fonksiyonu ve greft trombozu daha fazla görülmüş, greft survisi daha kısa saptanmış. Açığa dönüş oranı sağ nefrektomide daha yüksek olmasına rağmen vasküler komplikasyonlar ve kanamaya bağlı reoperasyon oranları benzer bulunmuş. Sağ ve sol nefrektomi arasında bu farklılıklar olmasına rağmen bu fark çok düşük olduğu için taraf seçimi merkez ve cerrahın tercihi ve deneyimine göre yapılmalıdır denmektedir. Bazı çalışmalarda ise sağ ve sol laparoskopik donör nefrektominin sonuçlarının benzer olduğu ifade edilmektedir. Sol renal venin uzun olması alıcı ameliyatını kolaylaştırması açısından önerilmektedir.

Laparoskopik donör nefrektomide üreter damarlarının zarar görmemesi için, üreterin gonadal ven ile birlikte disseke edilmesi ve özellikle iliak damarların seviyesinin altında kesilmesi donörlerde ameliyat sonrası önemli oranda (%6,2- 14,3) testis ağrısı oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda, gonadal ven disseksiyonu yapılmadan tek başına üreter disseksiyonu yapılması veya gonadal venin iliak damar seviyesinin üstünden kesilmesi, üreterin dolaşımı üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı ve donörlerde ameliyat sonrası testis ağrısının önemli oranda azaldığı veya ortadan kalktığı görülmüştür.

Ek Bilgi için:

1. Ratner LE, Ciseck LJ, Moore RG, Cigarroa FG, Kaufman HS, Kavoussi LR. Laparoscopic live donor nephrectomy. *Transplantation*. 1995 Nov 15;60(9):1047-9.
2. Hamidi V. et al. [Transplantation](#). 2009 Mar 27;87(6):831-8.
3. Dolce CJ. et al. *Surg Endosc*. 2009 Mar 5.
4. Yuzawa K, et al. *Transpl Proceedings*, 41,85-87 (2009)
5. Schweitzer EJ, et al. *Ann Surg* 2000; 232: 392-400
6. Ron Shapiro, Daniel C Brennan. Benefits and complications of laparoscopic donor nephrectomy. This topic last updated: Eyl 2, 2015. www.uptodate.com
7. Fonouni H, Mehrabi A, Golriz M, Zeier M, Müller-Stich BP, Schemmer P, Werner J. Comparison of the laparoscopic versus open live donor nephrectomy: an overview of surgical complications and outcome. *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399(5):543-51. Review.
8. Simforoosh N, Basiri A, Shakhssalim N, Gooran S, Tabibi A, Khoshdel A, Ziaee SA. Long-term graft function in a randomized clinical trial comparing laparoscopic versus open donor nephrectomy. *Exp Clin Transplant*. 2012;10(5):428-32.
9. Khalil A, Mujtaba MA, Taber TE, Yaqub MS, Goggins W, Powelson J, Sundaram C, Sharfuddin AA. Trends and outcomes in right vs. left living donor nephrectomy: an analysis of the OPTN/UNOS database of donor and recipient outcomes - should we be doing more right-sided nephrectomies? *Clin Transplant*. 2016;30(2):145-53.
10. Wang K, Zhang P, Xu X, Fan M. Right Versus Left Laparoscopic Living-Donor Nephrectomy: A Meta-Analysis. *Exp Clin Transplant*. 2015;13(3):214-26.
11. Wilson CH, Sanni A, Rix DA, Soomro NA. Laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):CD006124. doi: 10.1002/14651858.CD006124.pub2.
12. Gures N, Gurluler E, Berber I, Karayagiz AH, Kemik O, Sumer A, Cakir U, Gurkan A. Comparison of the right and left laparoscopic live donor nephrectomies: a clinical case load. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(10):1389-94.
13. Shirodkar SP, Gorin MA, Sageshima J, Bird VG, Martinez JM, Zarak A, Guerra G, Chen L, Burke GW, Ciancio G. Technical modification for laparoscopic donor nephrectomy to minimize testicular pain: a complication with significant morbidity. *Am J Transplant*. 2011 May;11(5):1031-4.
14. Sureka SK(1), Srivastava A(1), Agarwal S(1), Srivastava A(1), An S(1), Singh S(1), Mittal V(1), Patidar N(1), Kapoor R(1), Ansari MS(1). Prevention of Orchialgia After Left-Sided Laparoscopic Donor Nephrectomy-A Prospective Study. *J Endourol*. 2015;29(6):696-9.

Retroperitoneoskopik Donör Nefrektomi

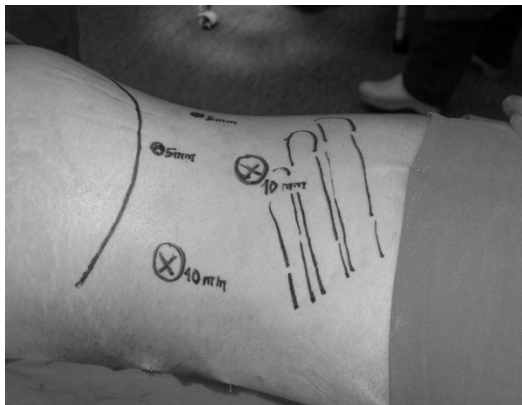
Laparoskopik nefrektomi ilk kez 1991 yılında gerçekleştirildikten sonra 1992 yılında Gaur'un tanımladığı balon dissektör sayesinde nefrektomi operasyonları için transperitoneal yoldan retroperitoneal yola doğru bir eğilim başlamıştır. Donör cerrahisi, herhangi bir patolojisi olmayan sağlıklı bir bireye uygulandığı için güvenlik son derece önem kazanmaktadır. Laparoskopik donör nefrektomi esnasında iyatrojenik intestinal yaralanmalar ve karın içi yapışıklıklarına bağlı intestinal obstrüksiyonlar oluşabilmektedir. İyatrojenik intestinal yaralanmalar genellikle intraoperatif dönemde fark edilmezler. Geç tanı morbiditeyi ve mortaliteyi artırmaktadır. Transperitoneal yöntemin bu riskleri nedeni ile retroperitoneoskopik donör nefrektomi tekniği gündeme gelip popüler hale getirmiştir. Retroperitoneoskopik donör nefrektomi el yardımcı veya el yarımsız yapılabilir.

Operasyon Tekniği

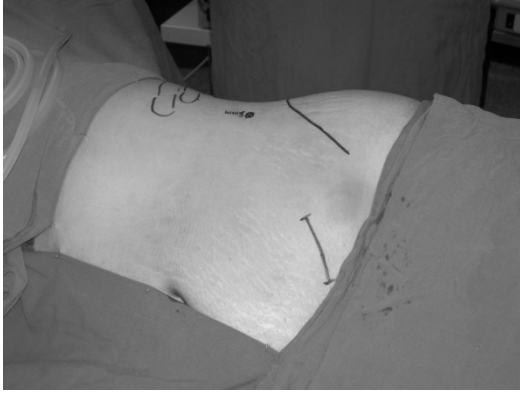
Hasta standart lumbotomi pozisyonunda hazırlandıktan sonra 12. kosta'nın posteriorundan lumbodorsal fasyaya doğru yapılan 10-15 mm lik insizyon yapılır. Bu insizyondan hemostat yardımıyla retroperitoneal alana ulaşılır, künt parmak disseksiyonu sayesinde alan genişletilir. 10 mm lik trokar buradan yerleştirildikten sonra 8- 10 mm Hg olacak şekilde CO2 insuflasyonu başlatılır. Direkt görüş altında 5 mm lik 2. trokar iliak krestin hemen üzerinden, 3. trokar ise 10 mm lik olarak midaksiller hattın kosta kenarını çaprazladığı yerin hemen 2 cm altından girilir. Bütün portlar operasyon sırasında, CO2 kaçağını, gaz disseksiyonuna bağlı amfizemi ve port kaymasını önlemek için 2/ 0 ipek sütür ile cilde sabitlenir. Perinefritik dokunun ekartmanı için gerekirse 10 mm lik diğer bir trokar posteriordan girilebilir (**şekil 2A**).

Operasyonda geniş bir görüş alanı sağlamak amacıyla 30° lik optik kullanılır. Operasyonun ilk basamağı, psoas kasının mediale doğru takip edilerek üreterin bulunmasıdır. Üreter etraf dokudan, kanlanmasına dikkat ederek ayrılır. Sonrasında reterden kaudale doğru gidilerek böbreğin alt polüne ulaşılır ve posteriordan disseksiyona başlanılır. Renal pedikülün dikkatli diseksiyonu sonrasında renal arter ve ven evre dokudan ayrılarak iskeletize edilir. Gonadal ve adrenal ven kliplenir ve renal venden ayrılır. Vasküler pedikül yeterli uzunlukta hazırlandıktan sonra üreter iliak arter bifurkasyonuna kadar takip edilip etraf dokulardan disseke edilip ayrılır. Klasik 5- 6 cm'lik inguinal oblik ya da Phannensteil insizyonlarından biri yapılarak retroperitoneal alana girilir ve böbreğin çıkartılabileceği kadar genişletilir (**şekil 2B**). insizyon 5x 5 cm boyutlardaki drape örtü ile gaz kaçağını önlemek için kapatılır ve tekrar insuflasyona başlanır. nce reter iliak bifurkasyon hizasından kliplenerek kesilir. Sonra renal arter ENDO-GIA 30- 2,5 mm kullanılarak, ven ise distaline 2-3 hemalock klip yerleştirildikten sonra kesilir.

reteri ve damarları kesilen böbrek, zaman kaybetmeden insizyon yerinden vücut dışına alınır. Böbrek buzlu serum fizyolojik içerisine yerleştirilir ve soğuk perfzatlar ile perfüze edilir.



Retroperitoneoskopik donör nefrektomide trokar giriş yerleri



Retroperitoneoskopik donör nefrektomide böbreğin çıkarılacağı kesi yeri

Retroperitoneoskopik Yöntemin Avantajları

Retroperitoneoskopik donör nefrektomi, laparoskopik donör nefrektominin sahip olduğu daha az ağrı, daha az analjezik ihtiyacı, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha hızlı işe dönüş gibi avantajları yanında başka avantajlar da sağladığı gösterilmiştir. Böbreğe ulaşmak için barsak mobilizasyonuna gerek duyulmadığından retroperitoneal laparoskopik disseksiyon, daha hızlı gerçekleştirilebilmekte ve retroperitoneal organ olan böbreğe ulaşım daha kolay olmaktadır. Peritoneal kavitenin dışında operasyonun gerçekleştirilmesi nedeniyle intraabdominal organ yaralanması, adhezyon ve parolitik ileus transperitoneal operasyona göre daha nadir görülür. Ayrıca retroperitoneal yaklaşım önceden karın ameliyatı geçirmiş olan donör adayları için de yararlıdır.

Retroperitoneoskopik Yöntemin Dezavantajları

Retroperitoneoskopik donör nefrektominin en önemli dezavantajı çalışma alanının küçük olması, oryantasyonu sağlamak için referans noktaların azlığı ve öğrenme eğrisinin dik olmasıdır. Disseksiyon esnasında peritonda açılma oluşabilir. Pnömotoraks ve pnömomediastinum riski transperitoneal laparoskopik yöntemle göre daha yüksektir. Yağdan dolayı CO2 absorpsiyonu daha fazla olduğu bildirilmiştir. Disseksiyonda balon kullanılır ise balonun yanlış planda şişirilmesi sonucu oryantasyon kaybı olabilir, karın duvarı adaleleri zarar görebilir ve peritonda açılma oluşabilir.

Tartışma

Laparoskopik canlı donör nefrektomi ilk kez 1995 yılında Ratner ve ark. tarafından yapıldıktan sonra bu teknik cerrahlar tarafından yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Retroperitoneoskopik donör nefrektomi laparoskopik donör nefrektomiye alternatif olarak geliştirilmiş ve 1995 yılında ilk kez Yang ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu tekniğin karın içi organ yaralanma riski azlığı, böbreğe ve damarlarına direkt ulaşım gibi avantajları yanında çalışılan alanın dar olması gibi dezavantajları vardır. Retroperitoneoskopik canlı donör nefrektomide çalışılan alanın dar olması ve oryantasyon zorluğu öğrenme eğrisinin transperitoneal yaklaşıma göre daha uzun olmasına neden olmaktadır. Özellikle laparoskopik canlı donör nefrektomi deneyimi olan cerrahlar için retroperitoneoskopik donör nefrektomi laparoskopik donör nefrektomiye iyi bir alternatiftir ve güvenle uygulanabilmektedir. Bazı yönlerden birbirlerine üstünlükleri olmasına rağmen greft fonksiyonları açısından her iki yöntemde sonuçlar birbirine benzerdir.

Bu tekniğin ilk geliştirildiği yıllarda nefrektomi yapılacak böbrekte vasküler ve üreteral bir anomali olması retroperitoneoskopik tekniğin uygulanmasının uygun olmayacağı yönünde

düşünülyordu. Fakat daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda renovasküler ve üreteral anomaliler retroperitoneoskopik yöntem için bir kontrendikasyon teşkil etmeyeceği ortaya konmuştur.

Transperitoneal yaklaşımda da önemli konu olan sağ ve sol nefrektomiye karşılaştıran bir çalışmada, yapılan sağ ve sol retroperitoneoskopik canlı donör nefrektominin donör ve alıcı sonuçları (donör kan kaybı, sıcak iske mi süresi, donör postoperatif kreatinin düzeyi, donör hastanede kalış süresi, 1. yıl alıcı kreatinin düzeyi, 1. yıl greft sağkalımı) her iki grupta benzer olarak saptanmıştır. Greftin çıkarılması için gereken süre ve toplam ameliyat süresi sağ retroperitoneoskopik grupta anlamlı olarak daha kısa olmuştur.

Açık donör nefrektomi, laparoskopik donör nefrektomi ve retroperitoneoskopik donör nefrektomide postoperative ağrı skorlarını ve analjezik ihtiyacını karşılaştıran bir çalışmada laparoskopik ve retroperitoneoskopik nefrektomide postoperatif ağrı skoru açık nefrektomiye göre daha düşük ve her iki endoskopik yöntemde benzer olarak bulunmuş. Postoperatif ağrı kesici ihtiyacı açık nefrektomiye göre diğer iki yöntemde daha az olmuştur.

Tüm maliyetler (Hastane+ sosyal maliyet) gözönüne alındığında açık mini-insizyon donör nefrektomiye göre laparoskopik donör nefrektomi daha uygun maliyetlidir.

Retroperitoneoskopik yöntem ve laparoskopik yöntemin maliyet açısından kıyaslandığında iki yöntem arasında fark çok azdır bu nedenle yöntem tercihi donör güvenliği ve ağrı gibi diğer faktörlere göre yapılmalıdır.

Retroperitoneoskopik donör nefrektominin laparoskopik donör nefrektomiye göre en önemli avantajı erken ve geç dönem intraabdominal komplikasyon riskinin az olmasıdır.

Laparoskopik donör nefrektomi programı uygulanan bir klinikte retroperitoneoskopik donör nefrektomi programına geçilmesi donör üzerinde olumsuz bir etkisi olmamış ve greft sonuçları laparoskopik yöntem ile benzer bulunmuş. Retroperitoneoskopik donör nefrektomi laparoskopik donör nefrektomiye iyi bir alternatiftir. Bu özellikle daha önce laparoskopik donör nefrektomi deneyimi olan cerrahlar içindir.

Retroperitoneoskopik yöntem ile laparoskopik yöntemin birbirine üstünlüklerini araştıran bir derlemede retroperitoneoskopik yöntemde laparoskopik yöntemde göre daha az transfüzyon ihtiyacı, daha az gecikmiş greft fonksiyonu, daha az damar yaralanması ve daha az açığa geçme oranı saptanmış. Retroperitoneoskopik yöntem daha az komplikasyonlar ve daha az gecikmiş greft fonksiyonları ile laparoskopik yöntemde göre daha iyi bir yöntem olabilir. Fakat laparoskopik donör nefrektomi çalışmalarının homojen olmaması sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır. Bu nedenle laparoskopik donör nefrektomiye standardize etmek için ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ek Bilgi için:

1. Clayman RV., Laparoscopic Nephrectomy; initial case report. J. Urol. 146:278-282, 1991
2. Gaur DD., Laparoscopic Operative Retroperitoneoscopy; Use of new device. J Urol. 148: 1137-1139, 1992
3. Ratner LE, Cisek LJ, Moore RG. Laparoscopic live donor nephrectomy. Transplantation 1995; 60: 1047-9.
4. Hensman C, Lionel G, Hewett P, et al. Laparoscopic live donor nephrectomy: the preliminary experience. Aust N Z J Surg 1999; 69: 365-8.
5. Fabrizio MD, Ratner LE, Montgomery RA, et al. Laparoscopic live donor nephrectomy. Urol Clin North Am 1999; 26: 247-56.

6. Ishikawa A, Suzuki K, Saisu K, Kageyama S, Ushiyama T, Fujita K. Endoscopy-assisted live donor nephrectomy: comparison between laparoscopic and retroperitoneoscopic procedures. *Transplant Proc* 1998; 30: 165–7.
7. Suzuki K, Ushiyama T, Ishikawa A, et al. Retroperitoneoscopy assisted live donor nephrectomy: the initial 2 cases. *J Urol* 1997; 158: 1353– 6.
8. Yang SC, Park DS, Lee DH, Lee JM, Park K. Retroperitoneal endoscopic live donor nephrectomy: report of 3 cases. *J Urol* 1995; 153: 1884–6.
9. Shulam PG, Moore RG, Montgomery R, et al. Comparison between retroperitoneoscopic versus open live-donor nephrectomy . *J Urol* 1996: 155: 530A.
10. Hemal AK, Singh I. Minimally invasive retroperitoneoscopic live donor nephrectomy: Point of technique. *Surg Lap Endos Tech.* 2001;11:341–3.
11. Pranjali Modi DNB., Two renal veins are not a contraindication for retroperitoneoscopic right- side donor nephrectomy. *J Endourology* 2008; 22, 1491-1496.
12. Kashiwadate T, Tokodai K, Amada N, Haga I, Takayama T, Nakamura A, Jimbo T, Hara Y, Kawagishi N, Ohuchi N. Right versus left retroperitoneoscopic living-donor nephrectomy. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(7):1117-21.
13. Bachmann A, Wolff T, Giannini O, Dickenman M, Ruzat R, Gürke L, Kaufmann M, Gasser TC, Steiger J, Stief CG, Sulser T. How painful is donor nephrectomy? Retrospective analysis of early pain and pain management in open versus laparoscopic versus retroperitoneoscopic nephrectomy. *Transplantation.* 2006;81(12):1735-8.
14. Troppmann C, Daily MF, McVicar JP, Troppmann KM, Perez RV. The transition from laparoscopic to retroperitoneoscopic live donor nephrectomy: a matched pair pilot study. *Transplantation.* 2010;89(7):858-63.
15. Klop KW, Kok NF, Dols LF, d'Ancona FC, Adang EM, Grutters JP, IJzermans JN. Cost-effectiveness of hand-assisted retroperitoneoscopic versus standard laparoscopic donor nephrectomy: a randomized study. *Transplantation.* 2013;96(2):170-5.
16. He B, Bremner A, Han Y, Hamdorf JM. Determining the Superior Technique for Living-donor Nephrectomy: the Laparoscopic Intraperitoneal Versus the Retroperitoneoscopic Approach. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(2):129-38.

El Yardımlı Laparoskopik/Retroperitoneoskopik Donör Nefrektomi

Endoskopik (Laparoskopik, retroperitoneoskopik) donör nefrektomi kısa iyileşme süresi ve yaşam kalitesinde artış avantajları ile canlı donör nefrektomide altın standart olmuştur. Bununla birlikte bu tekniklerde oluşan ciddi komplikasyonlar nedeni ile intraoperatif güvenliği tartışmalıdır.

El yardımcı teknik endoskopik tekniklerin bu komplikasyonlarından kaçınmak ve bir elin ameliyat sahasında kullanım avantajından yararlanmak için alternatif olarak geliştirilmiştir.

Laparoskopik ve retroperitoneoskopik yöntemin her ikisinde el yardımcı olarak yapılabilmektedir. Hangi endoskopik yöntem kullanılırsa kullanılsın böbreği çıkarmak için ameliyat sonunda yaklaşık 5-6 cm bir kesi yapılması gerekmektedir. Bu nedenle bu insizyonu ameliyatın başlangıcında yapmak ve burayı port yeri olarak kullanıp buradan girilen bir elin organın retraksiyonu ve disseksiyonuna yardımcı olması mantıklı bir yaklaşımdır.

Ayrıca el diğer tüm cerrahi aletler ile kıyaslandığında en iyi çok yönlü bir alettir. Hissetme, disseksiyon, retraksiyon, düğüm bağlama gibi üstünlükleri vardır. El yardımcı endoskopik donör nefrektominin en önemli avantajı cerraha dokunma duygusu vermesi ve güvenli olmasıdır. Ameliyat esnasında meydana gelebilecek ani ve ciddi komplikasyonlarda cerrahi ekibin hızlı bir şekilde müdahale etmesine imkan vermektedir.

Operasyon Tekniği

El yardımcı donör nefrektomi laparoskopik veya retroperitoneoskopik olarak yapılabilir. Laparoskopik/retroperitoneoskopik trokar yerleri standart ameliyattaki gibi yapılır. Ancak böbreğin çıkarılması için kullanılan 5-7 cm lik insizyon ameliyatın başında yapılır. Bu insizyondan üreterin ve gonadal venin distali açık yöntemle disseke edildikten sonra bu insizyona yerleştirilen bir el portu yardımı ile cerrahın dominant olmayan eli ameliyat alanına girilir. İnsüflasyon basıncı 12 mmHg olarak kullanılır. Port içindeki cerrahın eli ameliyatın tüm aşamalarında kullanılır. Disseksiyonu tamamlanan böbreğin üreter, arter ve veni uygun şekilde kesildikten sonra böbrek daha önce içinden el geçirilen insizyondan çıkarılarak, soğuk serumla perfüze edilir.

El Yardımlı Donör Nefrektomi Yönteminin Avantajları

- Elin dokunma duygusu
- Elle künt disseksiyon
- Hızlı disseksiyon
- Ameliyat süresinin kısalması
- Gerektiğinde parmak ile basma imkanı sağlaması
- Hızlı öğrenme eğrisi
- Kısa sıcak iskemi süresi

Tartışma

Canlı donör nefrektomide daha iyi sonuçların elde edilmesi için minimal invaziv tekniklerdeki tecrübenin artması ve cerrahi ekipmanlardaki gelişmelerin katkısı olmasına rağmen el yardımcı tekniğin kullanılması sonuçların iyileştirilmesi için en önemli faktördür. Endoskopik canlı donör nefrektomi tekniklerindeki uzun olan öğrenme eğrisi el yardımcı tekniğin kullanımı ile kolaylaşmıştır. 1998-2009 yılları arasında yayımlanan 305 minimal invaziv canlı donör nefrektomi yayınının değerlendirildiği bir çalışmada, el yardımcı minimal invaziv tekniğin anlamlı olarak major komplikasyonu ve intraoperatif bir olayı azalttığı, sıcak iskemi süresini ve ameliyat süresini kısalttığı görülmüştür.

El yardımcı ve tam laparoskopik donör nefrektomiyi karşılaştıran çalışmalarda; El yardımcı laparoskopik donör nefrektomide sıcak iskemi süresi daha kısa olmasına rağmen perioperatif donör morbiditesi ve greft fonksiyonları benzerdir. Cerrahi sonuçları, komplikasyon oranı ve postoperatif parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark yok. Alıcı greft fonksiyonları ve morbiditesi benzer.

El yardımcı retroperitoneoskopik sol canlı donör nefrektomi yapılan donörler ile standart laparoskopik sol canlı donör nefrektomi yapılan donörlerin karşılaştırıldığı bir randomize çalışmada; el yardımcı teknikte, ameliyat süresi ve sıcak iskemi süresi daha kısa, intraoperatif bir olayın meydana gelme olasılığı daha azdır. Birinci ayda donör fizik aktiviteleri, hastanede yatış süresi, postoperative komplikasyon oranı, greft komplikasyonları ve yaşam kalitesi benzer bulunmuştur.

Sonuç olarak el yardımcı donör nefrektomide toplam ameliyat süresi ve sıcak iskemi süresi tam endoskopik tekniklere oranla daha kısadır. Bununla birlikte nakledilen böbreğin kısa ve

uzun dönem fonksiyonları açısından iki teknik arasında bir fark tespit edilmemiştir. İntraoperatif komplikasyon oranları el yardımcı teknikte tam endoskopik tekniğe göre daha az olduğunu ifade eden yayınlar olduğu gibi aralarında fark olmadığını ifade eden yayınlar da vardır. El yardımcı donör nefrektomide yapılan kesinin yeri ve uzunluğu nedeni ile tam endoskopik yöntemle göre kozmetik bir problem oluşturabilmektedir. Bu nedenle el yardımcı endoskopik donör nefrektomi tam endoskopik donör nefrektomiye iyi bir alternatif olabilir. El yardımcı endoskopik donör nefrektomi daha güvenli olması bakımından başlangıç aşamasındaki kliniklerde öncelikle tercih edilmesi önerilmektedir. Tecrübeli merkezlerde teknik tercihi hasta ve cerrah tercihinin göre yapılmalıdır.

Ek Bilgi için:

1. Mjøen G, Holdaas H, Pfeffer P, Line PD, Øyen O. Minimally invasive living donor nephrectomy - introduction of hand-assistance. *Transpl Int.* 2010;23(10):1008-14.
2. Choi SW, Kim KS, Kim S, Choi YS, Bae WJ, Hong SH, Lee JY, Kim SW, Hwang TK, Cho HJ. Hand-assisted and pure laparoscopic living donor nephrectomy: A matched-cohort comparison over 10 years at a single institute. *Clin Transplant.* 2014;28(11):1287-93.
3. Lucas SM, Liaw A, Mhapsekar R, Yelfimov D, Goggins WC, Powelson JA, Png KS, Sundaram CP. Comparison of donor, and early and late recipient outcomes following hand assisted and laparoscopic donor nephrectomy. *J Urol.* 2013;189(2):618-22.
4. Dols LF, Kok NF, d'Ancona FC, Klop KW, Tran TC, Langenhuijsen JF, Terkivatan T, Dor FJ, Weimar W, Dooper IM, Ijzermans JN. Randomized controlled trial comparing hand-assisted retroperitoneoscopic versus standard laparoscopic donor nephrectomy. *Transplantation.* 2014; 97(2):161-7.

Tek Port Laparoskopik Donör Nefrektomi

Tek port laparoskopik cerrahi ilk defa 1992 yılında Pelosi tarafından apandektomi için tarif edilmiştir. İlk tek port laparoskopik donör nefrektomi 2008 yılında Gill ve ark. tarafından yapılmıştır. Bundan sonra değişik merkezler tek port donör nefrektomi ile ilgili kendi deneyimlerini paylaşmışlardır.

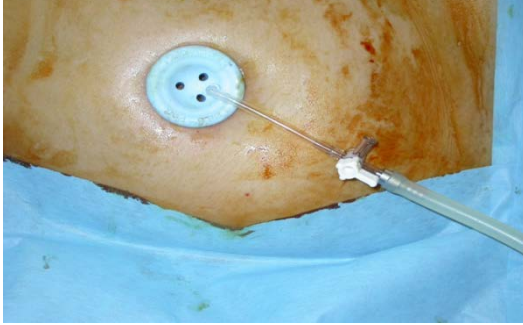
İlk tarif edildiği hali umbilikustan yapılan kesiden girilen üç lümenli tek port ile gerçekleştirilmiştir. Daha sonra giriş yeri olarak değişik lokalizasyonlar (umbilicus, Pfannenstiel, ingüinal) tarif edilmiştir. Girilen port sayısı açısından ise tek port umbilical yaklaşım (R-port; üç lümenli tek port) ve üç portlu yöntem (umbilical yaklaşım, Pfannenstiel yaklaşım, Gelpoint™-Umbilical yaklaşım) uygulanmıştır.

Pratik olarak standart laparoskopik donör nefrektomi adayları olan her verici aynı zamanda tek port laparoskopik donör nefrektomi adaydır. Daha önceden karın içi ameliyatı geçirmiş olanlar ile vücut kitle indeksi yüksek olan verici adayları bu yöntem için uygun olmayabilirler. Standart laparoskopik donör nefrektomiye göre çok daha zor bir yöntem olan tek port donör nefrektomi günümüzde ileri laparoskopi deneyimi olan merkezlerde yaygınlaşarak kullanılmaktadır.

Tek port laparoskopik donör nefrektominin mantığı donör grubunda en küçük yara izi ile yapılan ameliyatın en yararlı yöntem olmasından kaynaklanmaktadır. Tek port cerrahisine single-incision laparoscopic surgery (SILS) veya Laparo-Endoscopic Single-Site Surgery (LESS) gibi isimler verilmektedir.

Tek port donör nefrektomi, böbreğin tek kesiden girilen port yerinden çıkarılması anlamına geliyor. Standart laparoskopik donör nefrektomide küçük bir kesiden karın içine girilen bir video kamerasına ilaveten 3-4 küçük kesi yapılarak ameliyatı gerçekleştirmek için gerekli olan

el aletleri giriliyor. Ayrıca böbreği karın dışına çıkartmak için yaklaşık 5-6 cm uzunluğunda başka bir kesi daha yapılması gerekiyor. Halbuki tek port donör nefrektomide, tüm bu işlemler tek bir kesiden yapılıyor ve bu kesi çoğunlukla göbek çukuru içinde gizleniyor ve ameliyat sonunda ortalama uzunluğu böbreğin büyüklüğüne göre 4-6 cm (**Şekil 3A-B-C**) oluyor.



Tek port donör nefrektomide umbilikal yaklaşım ile üç lümenli tek port girişi



Tek port donör nefrektomide üç lümenli tek porttan trokarların girişi



Tek port donör nefrektomi kesi yerinin suture edildikten sonraki görünümü

Tek Port Donör Nefrektominin Avantajları

Bu yöntemin avantajı, göbek etrafındaki kesi yerinin 3-4 hafta sonra çok küçük bir iz bırakarak veya tamamen kaybolarak iyileşmesi. Diğer bir avantajı ise, ameliyat sonrası

ağrının daha az olması ve daha az ağrı kesiciye ihtiyaç duyulması. Bu teknik özellikle kozmetik kaygısı olan potansiyel vericiler açısından önemli olabilir. Bu sayede vericiler kozmetik ve cerrahi travma açısından daha az sıkıntı çekiyorlar. Daha erken günlük aktivitelerine dönebiliyorlar.

Tek Port Donör Nefrektominin Dezavantajları

Standart laparoskopik donör nefrektomiye göre bu yöntemin en önemli dezavantajı ise aletlerinin teknolojik olarak daha özel olması ve cerrah için zorluk derecesinin daha yüksek olmasıdır. Ama vericideki cerrahi hasarın hemen hemen en aza inmiş olması ve kozmetik açıdan daha iyi sonuç vermesi nedeni ile her türlü zorluğuna rağmen verici adaylarına bu seçeneğin de sunulması gerekiyor.

Tartışma

Tek port laparoskopik donör nefrektomi ile standart laparoskopik donör nefrektomiyi karşılaştıran prospektif randomize çalışmalarda ve meta-analizlerde tek port donör nefrektomi yapılan donörlerde sol nefrektomi oranı daha yüksek bulunmuş. Standart laparoskopik donör nefrektomi ameliyat süresi tek port laparoskopik donör nefrektomi yapılanlara göre anlamlı olarak daha kısa fakat sıcak iskemi süreleri benzer. Ameliyatta kan kaybı tek port laparoskopik donör nefrektomi yapılanlarda daha az olmasına rağmen istatistiksel anlamlı değildir. Tek port laparoskopik donör nefrektomi yapılanlarda el yardımcı laparoskopik veya açık donör nefrektomiye daha yüksek oranda geçiş görülmüş. Hastanede yatış süresi ve taburcu olurken ağrı skoru benzer, fakat analjezik ihtiyacı tek port donör nefrektomi yapılanlarda daha az. Donör postoperatif komplikasyon oranı, donör tatmin skoru ve alıcı böbrek fonksiyonları her iki yöntemde benzer bulunmuş. Sonuç olarak; tek port donör nefrektomi, canlı donör nefrektomi için gelişmekte olan bir yöntemdir. Donör iyileşme süreci, donör tatmini, intra ve postoperatif komplikasyonlar ve alıcı böbrek fonksiyonel sonuçları her iki yöntemde benzer olması nedeni ile tek port laparoskopik donör nefrektomi standart laparoskopik donör nefrektomiye güvenli bir alternatiftir. Bununla birlikte tek port laparoskopik donör nefrektomi teknik olarak çok daha zor bir yöntemdir. Bu nedenle tek port laparoskopik donör nefrektomi yapmayı planlayan bir cerrahın hem standart laparoskopik donör nefrektomi hem de tek port diğer cerrahi prosedürler konusunda tecrübe kazanmış olması önerilmektedir.

Ek Bilgi için:

1. Pelosi MA, Pelosi MA 3rd. Laparoscopic appendectomy using a single umbilical puncture (minilaparoscopy). *J Reprod Med.* 1992 Jul;37(7):588-94.
2. Gill IS, Canes D, Aron M, Haber GP, Goldfarb DA, Flechner S, Desai MR, Kaouk JH, Desai MM. Single port transumbilical (E-NOTES) donor nephrectomy. *J Urol.* 2008;180(2):637-41; discussion 641.
3. Ganpule AP, Dhawan DR, Kurien A, Sabnis RB, Mishra SK, Muthu V, et al. Laparoendoscopic single-site donor nephrectomy: A single-center experience. *Urology.* 2009;74:1238-40.
4. Dubey D, Shrinivas RP, Srikanth G. Transumbilical Laproendoscopic single site donor nephrectomy; without use of a single port access device. *Indian J Urol.* 2011;27:180-4.

5. Andonian S, Herati AS, Atalla MA, Rais-Bahrami S, Richstone L, Kavoussi LR. Laproendoscopic single site pfannenstiel donor nephrectomy. *Urology*. 2010;75: 9–12.
6. Gimenez E, Leeser DB, Wysock JS, Charlton M, Kapur S, Del Pizzo JJ. Laproendoscopic single site live donor nephrectomy: Initial experience. *J Urol*. 2010;184:2049–53.
7. Ganpule AP, Mishra S, Sabnis R. Laparoendoscopic single-site donor nephrectomy. *Indian J Urol*. 2012 Jan;28(1):65-70.
8. Aull MJ, Afaneh C, Charlton M, Serur D, Douglas M, Christos PJ, Kapur S, Del Pizzo JJ. A randomized, prospective, parallel group study of laparoscopic versus laparoendoscopic single site donor nephrectomy for kidney donation. *Am J Transplant*. 2014;14(7):1630-7.
9. Autorino R, Brandao LF, Sankari B, Zargar H, Laydner H, Akça O, De Sio M, Mirone V, Chueh SC, Kaouk JH. Laparoendoscopic single-site (LESS) vs laparoscopic living-donor nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2015;115(2):206-15.
10. Ron Shapiro, Daniel C Brennan. Benefits and complications of laparoscopic donor nephrectomy. This topic last updated: Eyl 2, 2015. www.uptodate.com

Robotik Donör Nefrektomi

Böbrek naklinde, minimal invaziv laparoskopik donör nefrektomi canlı donör ameliyatında açık donör ameliyatına iyi bir alternatif ve hatta altın standart haline gelmiştir. Laparoskopik donör nefrektomide donör morbidite, mortalitesi ve alıcı sonuçları açık donör nefrektomiye benzerdir. Ayrıca laparoskopik donör nefrektomi sayesinde donör konforu artar, daha çabuk iyileşme olur ve daha iyi kozmetik sonuç elde edilir.

Robotik sistemlerdeki gelişmelere bağlı olarak robotun laparoskopik ameliyatlarda kullanılmasına başlanmıştır. Robotik sistemler sayesinde laparoskopik aletlerin hareketleri daha kolay hale gelmiştir, el-göz koordinasyonunu yeniden oluşturmuştur ve standart laparoskopide olmayan üç boyutlu görüntü elde edilebilmiştir.

Robotik asiste ilk laparoskopik donör nefrektomi 2002 yılında Horgan ve ark. tarafından yapılmıştır. Robotik asiste ameliyatın klasik laparoskopik ameliyatlara en önemli avantajı daha iyi EndoWrist aletlerin kullanılması ve 3-D görüntü olmasıdır. Bu sayede robotik asiste ameliyatlarda dar alanlarda bile daha konforlu ve güvenli bir şekilde yapılabilmektedir. Özellikle tek port ameliyatları robotik asistans ile cerrah için daha konforlu hale gelebilmektedir. Ayrıca robotik asistans tele-surgery uygulaması sayesinde uzak mesafeden ameliyat yapılmasına ve tele-mentoring uygulaması ile uzak mesafeden eğitim verilmesine olanak sağlamaktadır. Robotik asiste donör nefrektomi el yardımcı ve total robotik olarak yapılabilmektedir.

Yapılan çalışmalar robotik asiste donör nefrektominin el yardımcı ve tam robotik olarak güvenli ve uygulanabilir bir yöntem olduğunu göstermiştir. Donör ve alıcı sonuçları laparoskopik donör nefrektomiye benzerdir. Robotik asiste ameliyatlarda multiartiküle kollarnın olması ve 3-D görüntü sayesinde klasik laparoskopiyeye göre ilerleme sağlamaktadır. Bu ileri teknoloji sayesinde ameliyatlarda hasta açısından daha güvenli ve cerrah için ise daha konforlu hale gelmektedir. Robotik asiste donör nefrektomi ameliyat süresi, donör ve alıcı ameliyat sonrası böbrek fonksiyonları açısından laparoskopik donör nefrektomiye bir üstünlük sağlamamaktadır. Buna karşılık robotik asiste donör nefrektomi ciddi bir maliyet artışına neden olmaktadır.

Canlı donör nefrektomide, robotik asiste donör nefrektomi cerrah konforu ve hasta güvenliği açısından tercih edilebilecek bir yöntem olmasına rağmen standart laparoskopiyeye göre avantajları tam olarak ortaya konulmamıştır ve ciddi bir maliyet artışına neden olmaktadır. Bu nedenle robotik donör nefrektomi ile standart laparoskopiyi karşılaştıran prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Teknoloji sürekli gelişmektedir bu nedenle gelecekte robotik asiste donör nefrektomi standart laparoskopik donör nefrektomiye önemli bir alternatif haline gelebilir.

Ek Bilgi için:

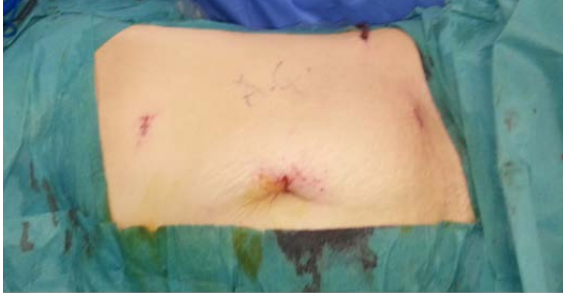
1. Horgan S, Vanuno D, Sileri P, Cicalese L, Benedetti E. Robotic-assisted laparoscopic donor nephrectomy for kidney transplantation. *Transplantation*. 2002; 73(9):1474-9.
2. Giacomoni A, Di Sandro S, Lauterio A, Mangoni I, Mihaylov P, Concone G, Tripepi M, Poli C, Cusumano C, De Carlis L. Initial experience with robot-assisted nephrectomy for living-donor kidney transplantation: feasibility and technical notes. *Transplant Proc*. 2013 Sep;45(7):2627-31.
3. Giacomoni A, Di Sandro S, Lauterio A, Concone G, Mangoni I, Mihaylov P, Tripepi M, De Carlis L. Evolution of robotic nephrectomy for living donation: from hand-assisted to totally robotic technique. *Int J Med Robot*. 2014 Sep;10(3):286-93.
4. Ron Shapiro, Daniel C Brennan. Benefits and complications of laparoscopic donor nephrectomy. This topic last updated: Eyl 2, 2015. www.uptodate.com
5. Giacomoni A, Di Sandro S, Lauterio A, Concone G, Buscemi V, Rossetti O, De Carlis L. Robotic nephrectomy for living donation: surgical technique and literature systematic review. *Am J Surg*. 2015 Oct 20. pii: S0002-9610(15)00538-3.

Vajinal Çıkarımlı Donör Nefrektomi

Minimal invaziv tekniklerdeki gelişmeler ve karın içine ulaşımında doğal açıklıkların kullanılması canlı donör nefrektomide böbreğin vajinal yolla çıkarılmasını gündeme getirmiştir. Vajinal çıkarımlı donör nefrektomide, böbrek tek port veya standart laparoskopik tekniklerle disseke edilip üreter ve damarları kesildikten sonra bir endobag içinde vajenden karın dışına çıkarılmaktadır. İleri laparoskopik donör nefrektomi teknikleri uygulanan merkezlerde uygun kadın vericilerde donör nefrektomi yapılırken böbrek vajinal yoldan çıkarılabilmektedir. Bu sayede vericinin karın duvarında böbreğin çıkarılması için kesi yapılmasına ihtiyaç kalmamaktadır. Vajinal yoldan böbrek çıkarımlı donör nefrektomi ameliyatı sayesinde vericiler ameliyat sonrası daha az ağrı çekmekte, daha çabuk ayağa kalkmakta ve daha erken işlerine dönebilmektedirler. Karın duvarında sadece laparoskopik aletlerin gireceği kadar küçük (1-2 cm) kesilerin olması daha iyi kozmetik sonuçlar doğurmaktadır ve kesi yerinde fıtık, enfeksiyon gibi komplikasyonlar daha az olmaktadır.

Operasyon Tekniği

Vajinal çıkarımlı donör nefrektomide, böbrek tek port veya standart laparoskopik tekniklerle disseke edilmektedir. Vajinal çıkarımlı donör nefrektomide böbreği çıkarırken karın duvarına kesi yapmak gerekmiyor. Karın içine vajen posterior cul-de-sac'dan giriliyor. Böbrek laparoskopik olarak serbestleştirildikten, alıcı da nakile hazır hale geldikten sonra böbrek endobag içine yerleştirilip, damarlar ve üreter kesildikten sonra organ vajenden karın dışına çıkarılıyor. Vajinal çıkarımlı donör nefrektomi, standart laparoskopik (**Şekil 4**) veya tek port laparoskopik (**Şekil 5**) olarak yapılabilir.



Vajinal çıkarımlı standart laparoskopik donör nefrektomide kesi yerlerinin suture edildikten sonraki görünümü



Vajinal çıkarımlı tek port donör nefrektomide kesi yerinin suture edildikten sonraki görünümü

Vajinal Çıkarımlı Donör Nefrektominin Avantajları

Vajinal çıkarımlı donör nefrektomi ameliyatı sonrası hastalar standart laparoskopiyeye göre daha rahat ayağa kalkıyor, hareket ediyor, ağrı kesici ihtiyacı daha az oluyor. Doğum yolundan böbrek çıkarılması işleminin cinsel hayatı ya da kadının sonraki dönemde gebe kalmasını ve gebelik sürecini etkilememektedir. Doğum yolundan böbreğin çıkarılması standart laparoskopiyeye göre, standart laparoskopi ise açık cerrahiye göre daha konforlu bir ameliyattır.

Tartışma

Vajinal çıkarımlı donör nefrektominin standart laparoskopik donör nefrektomiye göre bir takım avantajları olmasına karşın vajinal çıkarımlı donör nefrektomide karşılaşılabilecek en önemli problemler greft enfeksiyonu, greftin travmaya uğraması, sıcak iskemi süresi ve vericinin cinsel fonksiyonlarının etkilenmesi olarak ifade edilmektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, vajinal çıkarımlı donör nefrektominin ameliyat süresi, total kan kaybı, hastanede kalış süresi, alıcı kreatinin seviyesi ve komplikasyonlar standart laparoskopik donör nefrektomi ile benzerdir. Sıcak iskemi süresi bazı çalışmalarda her iki grupta benzer olmakla birlikte bazı çalışmalarda vajinal çıkarımlı donör nefrektomide daha uzundur fakat bu durum greft fonksiyonları üzerine olumsuz bir etkisi yoktur. Erken ve geç dönem greft fonksiyonları vajinal çıkarımlı donör nefrektomi ile standart laparoskopik donör nefrektomide benzerdir. Transvajinal çıkarım yapılan grupta alıcı ve verici enfeksiyon komplikasyonlarında artış yoktur. Ortalama ağrı skoru ve analjezik ihtiyacı vajinal çıkarımlı donör nefrektomide standart laparoskopik donör nefrektomiye göre anlamlı olarak daha azdır. Ayrıca transvajinal çıkarılan grupta normal aktiviteye dönme daha erken olmaktadır. Cinsel fonksiyonlar üzerine böbreğin transvajinal yoldan çıkarılmasının olumsuz bir etkisi olmamaktadır.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre böbreğin transvajinal çıkarılması kullanışlı ve güvenli bir yöntemdir. Ayrıca bulgular cinsel fonksiyon da dahil bu operasyonun hiçbir yan etkisinin olmadığı yönündedir. Özellikle de vericilerin vücudunda çok küçük yara izi olması, iyileşme süreçlerini daha da kısaltmaktadır. Bu nedenle transvajinal çıkarımlı donör nefrektomi standart laparoskopik nefrektomiye iyi bir alternatiftir.

Ek Bilgi için:

1. Kishore TA, Shetty A, Balan T, John MM, Iqbal M, Jose J, Vinodan K. Laparoscopic donor nephrectomy with transvaginal extraction: initial experience of 30 cases. J Endourol. 2013 Nov;27(11):1361-5.
2. Alcaraz A, Musquera M, Peri L, Izquierdo L, García-Cruz E, Huguet J, Alvarez-Vijande R, Campistol JM, Oppenheimer F, Ribal MJ. Feasibility of transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery-assisted living donor nephrectomy: is kidney vaginal delivery the approach of the future? EurUrol. 2011 Jun;59(6):1019-25.
3. Gurluler E, Berber I, Cakir U, Gurkan A. Transvaginal route for kidney extraction in laparoscopic donor nephrectomy. JSLS. 2014 Jul-Sep;18(3). pii: e2014.00156.

BÖLÜM: 3

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

DR.SÜHEYLA APAYDIN

Kronik böbrek hastalığı (KBH) böbreği tutan birbirinden farklı etiyoloji ve klinik bulgulara sahip bir çok hastalığın, böbrekte yaptığı kalıcı histopatolojik değişiklikler sonucunda ortaya çıkan klinik tablonun ortak adıdır.

Altta yatan hastalıklar birbirinden farklı olduğundan bu hastalığın klinik tablosu, histopatolojik bulguları, ağırlığı ve ilerleme değişkendir.

Ayrıca toplumların gelişmişlik düzeyine, etkilenen yaş grubuna, cinsiyete ve ırka bağlı olarak etiyoloji değiştiği gibi ve ilerleme hızı da değişir. Hastaların sağlık sistemlerinden yararlanma şansı ve imkanları hayatı tehdit edici bu hastalığın doğal seyrini etkiler (1).

Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

KBH erken evrelerinde hastaların çoğunda belirti ve bulgu olmadığından gerçek prevalans ve insidensini saptamak zordur. Hastalar, böbrek orta derecede fonksiyon kaybına kadar çoğu kez belirti göstermezler.

Bununla birlikte Batı toplumlarında genel olarak

- KBH prevalansı %10-14 ,
- Mikroalbuminüri düzeyinde olan albuminürinin prevalansı % 7,
- 60 ml/dk/1.73 m² nin altında GFR prevalansı ise %3-5 olarak verilmektedir (2).

Ülkemizde kronik böbrek hastalığının (Evre 3) prevalansı 2011 yılında yapılan bir çalışmada % 15,7 bulunmuşsa da (3) bu çalışma için seçilen kişilerde tip 1 istatistiksel hata yapılmış bu nedenle prevalans yüksek bulunmuştur. Bu nedenle doğru örnekleme yapılmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

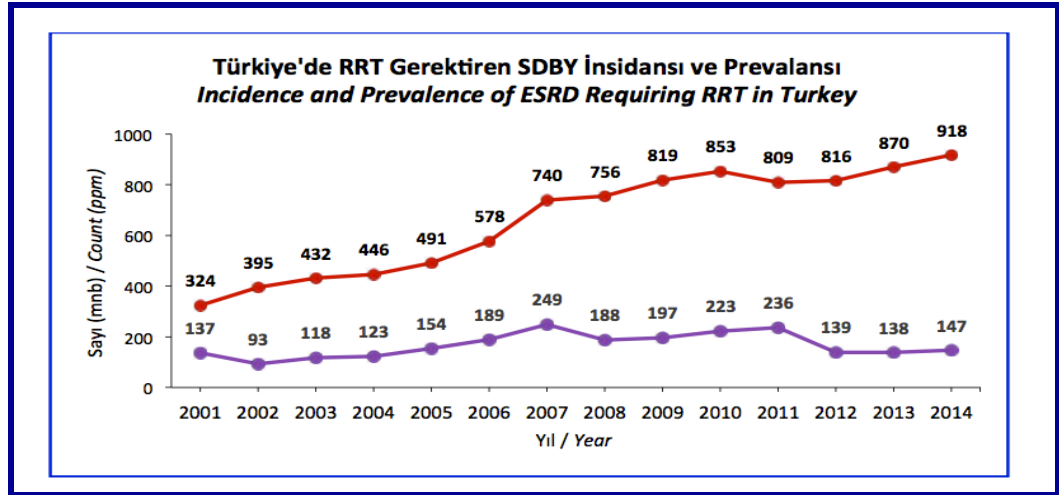
KBH prevalansı ve insidensinin doğru olarak hesaplanmasındaki zorluklardan bir tanesi de yaşlı hastalardır. Burada yaşlanma ile beraber azalan GFR nedeniyle, gerçekte böbrek hasarı olmadığı halde, olduğundan çok KBH tanısı konulmaktadır (2).

Gelişmiş ülkelerde son dönem (Evre5) böbrek yetmezliği olan hastalarda en sık KBH nedeni diyabetes mellitus ve hipertansiyon görülmektedir. Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) rakamlarına göre diyalize başlayan hastalarda da en sık KBH nedeni diyabetik nefropatidir (% 39,3) (4).

Ülkemizde son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) insidensi ve prevalansı resim 1 de gösterilmiştir (4).

Ülkelerin gelişmiş düzeyleri azaldıkça, SDBY etiolojisinde halk sağlığı çalışmalarıyla önlenemez ve tedavi edilebilir böbrek hastalıklarının oranı artmaktadır. Bu ülkelerde özellikle çevresel etkenlere, enfeksiyonlara ve toksik maddeye maruziyete bağlı böbrek hasarı riski yüksektir (5).

Resim 1. TND Verilerine Göre SDBY Prevalansı (Kırmızı Çizgi) ve İnsidensi



Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri ve İlerlemesi (1,2, 6,7)

KBH tanımı için,

- En az 3 aydan beri devam eden ya böbrek hasarının varlığı (albüminüri, US de küçük böbrek, polikistik böbrek vb..) ya da
- Böbrek fonksiyonunun azalması (GFR <60 ml/dk/1.73 m2 vücut yüzeyi) gereklidir.

KBH'nin klinik bulguları ve komplikasyonları GFR temel alınarak 5 evrede değerlendirilir. Böbreğin fonksiyon kaybı derecesine bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar ve bunların klinik ağırlıkları farklıdır.

Özellikle böbrek hastalığının ilerlemesi, kardiyovasküler hastalık ve mortaliteyi belirlemede albüminürinin şiddeti ve GFR kaybının derecesi önemlidir (Tablo1-2).

Albuminüri için değerlendirilmesi için 24 saatlik idrar biriktirmek yerine spot idrarda albümin / kreatinin oranı (mg/g) da kullanılabilir.

Tablo 1. Albüminürinin Derecelendirilmesi

A1		A2	A3	
<10	10-29	30-299	300-1999	>2000
Normal	Normal Yüksek	Yüksek	Çok Yüksek	Nefrotik düzey

Tablo 2. GFR ye Göre Kronik Böbrek Hastalığının Evrelendirilmesi

EVRE	TANIM	GFR ml/dk/1.73
1	Normal veya artmış GFR ile birlikte olan böbrek hasarı(proteinüri, hematüri vb...)	≥90
2	GFR nin hafif azaldığı böbrek zedelenmesi	60-89
3a	Hafif- Orta derecede GFR düşüklüğü	45-59
3b	Orta- Ağır derecede GFR düşüklüğü	30-44
4	İleri derecede (Ağır) GFR düşüklüğü	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15 (veya diyaliz)

Örneğin bir hastanın hem evre 4 KBH'ı hem de nefrotik düzeyde proteinürisi varsa bu hastada herhangi bir nedene bağlı mortalite kardiyovasküler olay geçirme ve evre 5 'e ilerleme riski yüksektir. Düşük albuminürisi olan ve erken evre hastalarda ise bu ihtimal daha düşüktür.

Böbrek Hasarının İlerlemesi

Nefronun herhangi bir bölgesinde gelişen akut veya subakut hasarın iyileştirilememesi (Akut böbrek hasarının en geç iyileşme süresi 12 haftadır) sonucunda böbrek parankiminde kalıcı hasar oluşmaya başlar.

İster metabolik, ister immünolojik, genetik veya mekanik bir etiyolojiye bağlı gelişsin, hasar mekanizmaları aşağı yukarı aynı yolu takip eder.

Altta yatan hastalığa ve klinik bulgulara göre (proteinüri, hipertansiyon) hasarın ilerleme hızı değişiklik gösterir. İlerleme hızını arttıran risk faktörleri Tablo 3 de verilmiştir (2, 6).

Tablo 3. Kronik Böbrek Hastalığında Risk Faktörleri

1. İleri Yaş	10. Beslenme
2. Cins	11. Sigara
3. Irk	12. Obezite
4. Genetik faktörler	13. Dislipidemi
5. Diabetes mellitus	14. Ürik asit yüksekliği
6. Hipertansiyon	15. Hiperlipidemi
7. Proteinüri (Albüminüri)	16. Nefrotoksik maruziyet: Nonsteroid anti-enflamatuar analjezik, kurşun, kadmiyum, bitkisel tedaviler, tekrarlayan iyotlu kontrastlar kullanımı,
8. Kardiyovasküler hastalık	
9. Anemi	

Patogenez

Böbreğin üç kompartmanı da yani glomerüller, tüpler ve interstisyum aynı anda süreçten etkilenir. Damarların yapıları da etkilenerek vasküler skleroz gelişir. Böbreğin fibrozisle, glomerüloskleroz, tübülointerstisyel fibrosis ile skar dokusu haline dönmesi karmaşık, pek çok fizyopatolojik mekanizmanın üst üste bindiği çok basamaklı bir süreçtir.

Enflamatuar hücreler –altta yatan hastalık ne olursa olsun- böbreği işgal ederler ve ortama enflamatuar sitokinler, büyüme faktörleri (TGF-Beta, PDGF, EGF), apoptotik moleküller salgırlar ve iltahap ile böbrek hücrelerinin aktivasyonuna, proliferasyonuna ve nihayet kayıp veya farklılaşmasına neden olurlar. Miyofibroblastlar ve fibroblastlarda yapılan ekstrasellüler matrix aktivasyonu ve çoğalması ile böbrek yapısı bozulur. Mezangiyolizis ve podosit kaybı olur. Azalan nefron sayısı kalan nefronları zorunlu hiperfiltrasyona uğratar. Bu refleks önce azalmış GFR yi koruma amacına yönelik olsa da filtrasyona uğrayan nefronlar TGF-beta, Anjiotensin II gibi büyüme faktörleri ve hormonların etkisiyle glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozise uğrarlar (6). Parankim yapısının kaybolması ile beraber fonksiyon kaybı başlar, klinik bulgular azalmış böbrek kitlesi ile doğru orantı gösterir.

Böbrek Fonksiyonun Ölçülmesi

Böbrekte fonksiyon gösteren kitle ile en doğru orantılı laboratuvar testi glomerül filtrasyon değerinin (GFR) nin tayin edilmesidir.

GFR, birim zamanda glomerüllerden filtrasyona uğrayan plazma miktarıdır.

Glomerül kapillerinin geçirgenliğine, yüzey alanına, hidrostatik ve onkotik basınca bağlı değişkenlik gösterir (6, 8).

Her iki böbrekte bir dakikada oluşan glomerül filtratın % 99'u tübüllerden geri emilirken geri kalan 1-2 litrelik kısım günlük idrar olarak atılır. GFR; glomerül kapiller duvar geçirgenliği, filtrasyon yüzey alanı ve net filtrasyon basıncı ile orantılıdır.

Ölçülen GFR, esasında her bir böbrekteki 1 milyon ünitenin tek tek GFR lerinin ayrı ayrı toplamıdır. Bu nedenle iş gören böbrek dokusu azaldığında glomerül filtrasyon değeri azalır.

GFR: Kadınlarda :95± 20 mL/dk (1,73 m² vücut yüzeyi)

Erkeklerde: 120±25 mL/dk (1,73 m² vücut yüzeyi) olarak kabul edilir.

GFR ölçümünde böbrekten atılan her hangi bir madde kullanılabilir.

Bu maddenin tamamen glomerül filtrasyonu ile temizlenmesi, tüplerden salgılanmaması ve metabolize edilmemesi gerekir. Ayrıca plazmada herhangi taşıyıcıya bağlanmadan kalabilmelidir.

Birim zamanda o maddeden glomerül filtrasyonu ile temizlenen plazma miktarına “klirens” denir.

- Endojen (Üre, Kreatinin, β 2 mikroglobulin, Cystatin A) veya
- Eksojen (İnülin, Nükleer Cr^{51} EDTA, Cr^{51} DTPA, ^{125}I İothalamate, MAG, Hippuran) maddeler kullanılarak klirens hesaplanabilir.

Ucuz ve endojen bir atık olduğundan en sık kullanılan test kreatinin klirenstir.

Normal değerler, gerçek GFR ye göre biraz daha yüksektir.

Normalde 70 ml/dk nın üzerinde GFR olan kişilerde bu fark önemsizken böbrek kitlesi azaldıkça bu fark gittikçe anlamlı büyür.

Kreatinin Klirens

Kadınlarda : 120 ± 14 ml/dk ve Erkeklerde : 130 ± 18 ml/dk

Kreatinin ölçümünde ve bu nedenle kreatinin klirens tayinin de hatalar olabilir (Tablo 4).

Tablo 4. Kreatinin Klirens ölçümünde yapılan hatalar

- 1- Kanda kreatinin gibi ölçülen kromojenler, idrarda aynı reaksiyonu vermezler. Gerçek kreatinin ölçen metodlarda 0,2 mg /dl daha düşüktür.
- 2- Trimetoprim, Triamteren, Spironolakton, Amilorid, Probenecid, Cimetidine tubuler kreatinin sekresyonunu engellerler.
- 3- Tüketim yapan hastalıklar, rabdomiyoliz, paralizi- hareketsizlik, aşırı et yemek kreatinin düzeyini arttırır.
- 4- Ağır proteinürilerde idrar kreatinini yüksek ölçülür. Kreatinin klirens yanlış olarak yüksek çıkar.
- 5- Kreatinin klirensi testi tekrarlanılamaz. Aynı sonuç her sefer çıkmayabilir, insanda %11e varan oranlarda farklı sonuçlar çıkabilir.

Diğer endojen ajanlarla (sistatin gibi) ölçümlerin de benzer problemleri vardır.

Ekzojen ajanlarsa pahalı, günlük kullanım için uygun değildir. Bu nedenle özellikle kronik böbrek hastalığının takibinde formüle dayanan GFR ölçümleri geliştirilmiştir.

Cockcroft-Gault formülü, 4 değişkenli MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) **CKD EPI** (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) serum kreatinin ölçümüne dayanan formüllerdir. Bu ölçümlere tahmini (Estimating) eGFR denir. **CKD EPI** nin ayrıca sistatin ile kreatinini birlikte kullanıldığı yöntemi de vardır (7, 8).

Nomogram yöntemler normal kişilerde yanlış düşük sonuçlar verebilir.

Öte yandan KBH da sonuçlar pratik ve klinik ile oldukça uyumludur. Poliklinikte, ilaç dozu hesaplamasında kullanılması tercih edilmelidir. Bunları içeren programlar akıllı telefonlara kolaylıkla indirilebilir.

MDRD eşitliği:

$GFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (Yaş)^{-0.203} \times (0.742 \text{ Kadınsa}) \times (1.212 \text{ Siyahlarda})$.
70 yaşından büyükler için bu eşitlik kullanılmamalıdır.

CKD-EPI eşitliği:

Aslında yaşa ve cinse bağlı farklı çarpanlar kullanılan bu formül kısaca;
 $GFR = 141 \times \text{dakika} (S_{cr} / \kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S_{cr} / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Yaş} \times 1.018$ [eğer kadınsa] $\times 1.159$ [eğer siyahsa]

Kronik Böbrek Hastalığında Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar

KBH gelişmiş pek çok hastanın genellikle belirgin yakınması yoktur. İlk belirtiler GFR 60 ml/dk/ 1.73 m² nin altına inince başlasa da genelde Evre 4 (GFR 15-30 ml/dk) hastalığın belirtilerin ortaya çıktığı evredir.

Hastaların % 75 inde hipertansiyon vardır. Hipertansiyon, altta yatan hastalığa bağlı olarak, Evre 1 den itibaren görülür. Böbrek parankim hastalıkları sekonder hipertansiyonun en sık nedenidir. Yapısal belirtiler gece idrara çıkma (enürezis nokturna), halsizlik, yorgunluk, bazan kilo kaybıdır. Kardiyovasküler hastalık gibi ko-morbit durumlara bağlı belirti ve bulgular da görülür.

- Anemi vakaların % 50 sinde ,
- Sekonder hiperparatiroidi ve hiperfosfatemi % 20 sinde,
- Metabolik asidoz %20-30 unda,
- Hipokalsemi ve hipoalbuminemi %5-10 unda görülür (2,6,8)

Hipertansiyon

KBH'da hipertansiyon esas olarak tuz ve su retansiyonuna bağlıdır. Bunun dışında renin anjiyotensin aldosterone sisteminin ve semptomatik sinir sistemin aşırı aktive olması veya aktivasyonlarının baskılanamaması, endotel disfonksiyonu, vasküler yapının tonusunun artması, buna karşılık nitrikoksit NO gibi tonusu azaltan mediyatörlerin eksikliği hipertansiyonun diğer nedenleridir (2, 6, 8, 9)

Hipertansiyon sıklığı ve ağırlığı KBH evresi ilerledikçe artar. Tedavisinde tuz kısıtlaması, günlük sodyum miktarının 5 gr altına indirilmesi gerekir. Ancak tuz kısıtlamak tek başına kan basıncı kontrolünü sağlamaz. Ayrıca yakın kan basıncı kontrolü sağlansa bile kardiyovasküler komplikasyon ve mortalite azalması beklendiği gibi olmaz.

Hedef kan basıncı düzeyi, proteinürisi olan hastalarda daha düşük olmakla birlikte, 140/90 mmHg altında tutulmalıdır (9).

Anemi

KBH da anemi; Peritübüler fibroblast benzeri hücrelerden eritropoietin (EPO) yapımının azalması, Kemik iliğinin EPO'ya cevabının azalması, Sistemik enflamasyon , Karaciğerde hepsidin yapımının artması, Eritropoiezis için gereken demir kullanımının azalması da diğer nedenlerdendir. Erken evrelerde görülen anemi, daha çok altta yatan hastalığa, eritropoez için gerekli demir, B12 vitamini, folik asit vb..eksikliğine bağlı olabilir (10, 11, 12).

Demir eksikliği de sık görülür. Serum Ferritin düzeyinin 100 ng/ ml nin altında, Transferrin saturasyonunun (Demir /Demir Bağlama Kapasitesi x100) % 25 den düşük olması, Periferik yayma preparatının değerlendirilmesinde küçük eritrosit oranının % 10 dan fazla olması ve Kemik iliğinde demir depolarının boş olması demir eksikliğinin bulgularıdır(10, 11, 12).

Demir eksikliği varsa, demir açığı = ((Hedef Hb -ölçülen Hb)x 150 + 500 (Premenapozal kadınlarda 1000)) olarak hesaplanır. Hedef Hb 12 gr/dl olmalıdır. Evre 4 den sonra oral demir in biyoyararlılığı daha düşük olduğundan parenteral demir tercih edilir. Demir deposu yeterli ve başka nedene bağlı anemi yoksa eritrosit yapımını stimule eden ilaçlar (ESA) başlanır(10, 11, 12).

Aneminin düzeltilmesi egzersiz kapasitesini, yaşam kalitesini artırır, transfüzyon ihtiyacını azaltır. Ancak Hb düzeyinin 12 gr üzerine çıkarılması özellikle serebrovasküler olay riskini artırmaktadır (12).

Üremi Sendromu

Üremi, kelime anlamı olarak kanda ürenin artması olsa da burada Evre 5 kronik böbrek yetmezliğinde hemen tüm komplikasyonların görüldüğü son dönemi tanımlanmaktadır.

GFR nin ileri derecede azalmasının(<5-7 ml/dk) yanı sıra kanda bir veya daha çok üremik toksinin saptanması ile ortaya çıkan klinik hastalık veya klinik toksisitenin varlığına “**üremi sendromu**” denir (Tablo 5).

Klinik toksisiteyi meydana getiren pek çok toksin (hepsidin, metilli guanidinler, pirimidin amino asitler, indol, fenol, okzalit, homosistein vb....) vardır (13, 14).

Ürenin kendisi, eritrositlerdeki 1Na 1K 2Cl pompasını inhibe eder. Ayrıca plazmada kaldığında siyanat ve izosiyanik aside döner, ortamda siyanatlar varken proteinler karbamilasyona uğrar. Hb, LDL-kolesterol , apolipoprotein karbamil olurlar. Karbamil olmuş LDL-K 'ün artmış vasküler ateroskleroza katkısı vardır.

Tablo 5. Üremik Sendromda Etkilenen Organ ve Sistemlere Ait Bulgular (14)

<ul style="list-style-type: none"> • Periferik Nöropati • Ensefalopati • Kemik Hastalığı • Yumuşak doku kalsifikasyonu • Yumuşak doku nekrozu • Kaşıntı • Hiperlipidemi 	<ul style="list-style-type: none"> • Karbonhidrat intolerans • İnsülin sekresyonunun azalması • Anemi • Kanamaya eğilim • İmmunolojik bozukluklar • Miyokardiyopati • Seksüel bozukluklar
--	--

Metabolik asidoz

H⁺ iyon konsantrasyonu, böbrekte proksimal tüplerde bikarbonat (HCO₃) rejenerasyonu distal nefronda ise amonyum yapımı ile dar bir aralıkta tutulmaya çalışılır.

Böbrek kitlesi azalınca böbrek fonksiyonlarının kaybı başlar. Amonyum yapımı GFR 50-40 ml/dk'nın altına inmeye başladığında azalır, ancak klinik olarak **GFR 25-30 ml/dk** nın altına düştüğünde metabolik asidoz ortaya çıkar. Metabolik asidozun metabolik ve sistemik etkileri çoktur, üremi sendromunun gelişmesinde önemli rol oynar (14, 15). Etkileri Tablo 6 da gösterilmiştir.

Tablo 6. Ağır Metabolik Asidozun Metabolik ve Sistemik Etkileri

Metabolik	Kardiopulmoner	Merkezi Sinir Sistemi
İnsülin direnci	Hiperventilasyon	Hücre metabolizmasının ve volüm'ün düzenlenmesinde
Anaerobik glikolizisin engellenmesi	Solunum kaslarının gerginliğinde azalma ve kas güçsüzlüğünün artması	Bilinç bulanıklığı ve koma
ATP sentezinin azalması		Yorgunluk
Hiperkalemi (hiperpotasemi)	Nefes darlığı	Kas güçsüzlüğü
Protein yıkımının artması		

Kronik metabolik asidoz çocuklarda boy kısalığı, büyüme gelişme geriliği yapar. Yetişkinlerde ise osteomalazi ve renal osteodistrofinin nedenlerinden birisi de metabolik asidozdur (14).

Hiperpotasemi

Plazma potasyum düzeyinde Evre 5 e gelmeden potasyum artışı olmaz.

GFR: 15 ml/dk üstünde veya diürez miktarı günlük 1000 ml den fazla olduğunda potasyum 5,5mEq/L den daha düşüktür.

Yüksek olduğunda Tablo 7 deki sebepler akla gelmelidir (16).

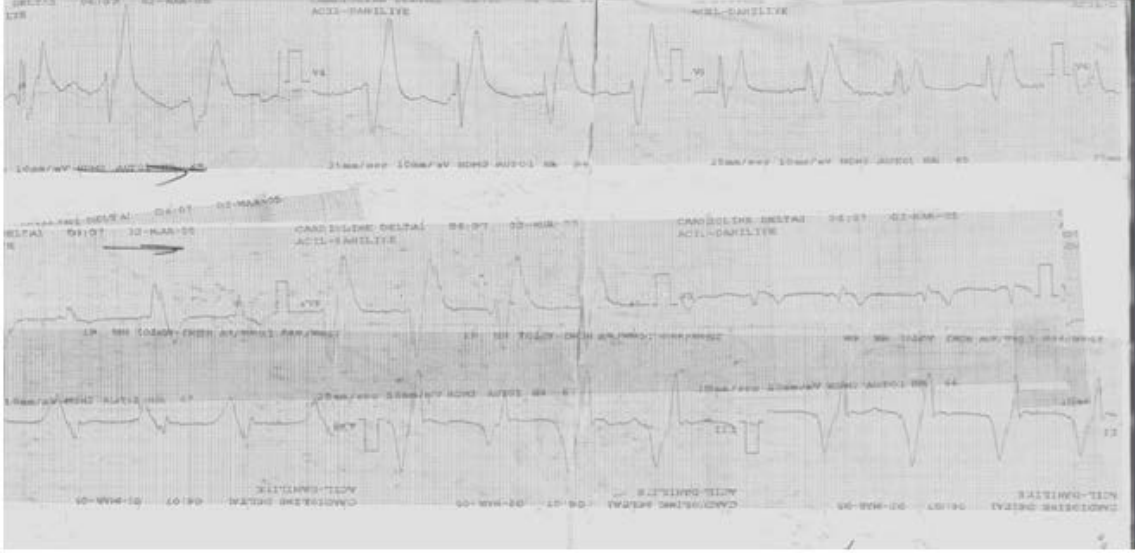
Tablo 7. Evre 5 öncesi Hiperpotasemi Nedenleri (14,16).

Aşırı alım	Diabetes Mellitus
ACEI, ARB	İleri yaş
Beta blokerler	Tip IV Renal tubuler asidoz
NSAID	İnkomplet obstrüksiyon
K ⁺ tutucu diüretik	

Hiperpotasemide, EKG de ilk önce “ Sivri T “ dalgası görülür.

Asidoz ilerledikçe, PR mesafesinde uzama ve P kaybı, QRS de genişleme, ST çökmesi, intraventrikül blok gelişir. Sonunda hasta ventriküler fibrilasyona girer (14, 16).

Resim 2. Hiperpotasemili Bir Hastanın EKG si (Kişisel arşiv)



Hiperpotaseminin tedavisi çoğu kez acil olarak yapılır.

Plazma potasyum düzeyi 7 mEq/l nin üzerinde olduğunda kardiyak ölüm riski arttığından acil tedavi edilmesi gerekir (Tablo 8).

Tablo 8. Acil Hiperpotasemi Tedavisi (14).

Tedavinin Temeli	Tedavi	Tedavinin Başlaması	Etki Süresi
Geriye dönüşümlü Depolarizasyon	Kalsiyum infüzyonu	1-3 dakika	30-60 dakika
K hücre içine girer	Insülin	15-30 dakika	12-24 saat
	NaHCO ₃ infüzyonu	15-60 dakika	12-24 saat
	Beta agonist	30 dakika	2-4 saat
K vücuttan uzaklaştırır	Kayexelate, Diüretikler (<i>Lasix</i>) Hemodiyaliz	1-2 saat Diürezle başlar Hızlı	4-6 saat Diürezle biter Diyaliz süresince

Kronik hiperpotasemi tedavisinde potasyum kısıtlı diyet, metabolik asidozun tedavisi, iyon değiştiren reçine ve potasyum atılımını arttıran Furosemid gibi diüretikler kullanılabilir.

Kemik ve Mineral Bozuklukları (KMB)

Kemik hastalığı ve mineral bozuklukları;

- Serum kalsiyum ve fosfor retansiyonu ,
- 1,25 dihidroksikolekalsiferol (Kalsitriol) düşüklüğü
- Paratiroid hormon (PTH) düzeyinde yükselme,
- Kemik morfolojisinde anormallikler
- Vasküler kalsifikasyon ile karakterizedir (17).

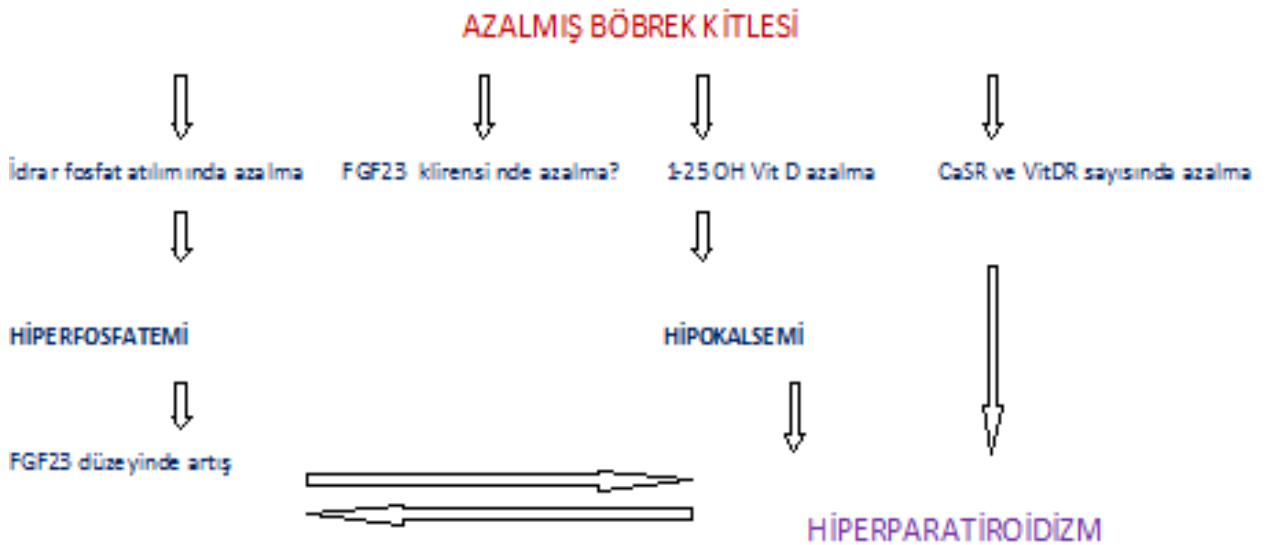
Üremik toksin FGF-23 artışı, böbrek kitlesinin azalması, kalsitriol eksikliği, hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidi nin esas nedenidir (Şekil 1).

Yaş, metabolik asidoz, malnütrisyon, diyabetes mellitus, alüminyuma maruziyet gibi faktörler de kemik metabolizmasını etkiler.

Bu nedenle “Kronik böbrek hastalığında kemik hastalıkları”;

- “Yüksek döngülü” kemik yapımı ve yıkımın arttığı kemik hastalığı (Osteitis fibroza sistika sekonder hiperparatiroidi) ile
- “Düşük döngülü” kemik hastalığının (Adinamik kemik hastalığı - rölatif hipoparatiroidi) iki uçta yer aldığı spektrumda farklı tablolarda görülebilir (17..-19).
- Yüksek fosfor, yüksek PTH, yüksek hidrojen, düşük kalsitriol, düşük kalsiyum düzeyi kemik metabolizmasında **yüksek döngüye**;
- İleri yaş, yüksek doz kalsitriol tedavisi, alüminyuma maruziyet, düşük PTH ve diyabetes mellitus düşük döngülü kemik hastalığı ise **düşük döngüye** yani kemik yapımı ve yıkımının yavaşlamasına neden olurlar (17..-19).

ŞEKİL 1. Kronik Böbrek Hastalığında Kemik ve Mineral Metabolizması



KMB hem iskelet sisteminde hem de iskelet dışı sistemde bulguları vardır. Kemik kırıkları, tendon rüptürü, kemik ağrısı, ağır olgularda kemik mutilasyonu, kas ağrısı, güçsüzlüğü saptanır. Hemodiyaliz hastalarında kalça kırığı riski ve bu kırığa bağlı ölüm riski normal toplumda rastlanandan çok daha yüksektir. Direkt kemik grafilerinde kemik döngüsünün artışına ait bulgular görülebilir. Direkt grafilerde kemik hastalığı saptanma oranı % 25-30 civarındadır (Resim 3-4) (17, 18, 19).

İskelet dışı sekonder hiperparatiroidi belirtilerin en önemlisi kardiyovasküler bulgulardır. Aterosklerotik plaklarda kalsifikasyon artmasından daha çok herhangi bir plak olmadan mediyal-intimal kalsifikasyon, damar duvar sertliğinde artma (stiffness), vasküler kompliansda azalma olur. Bunun sonucunda; nabız basıncı ve afterload artar, sol ventrikül hipertrofisi gelişir. Sonuçta kardiyovasküler mortalite ve morbidite artar (17..-20). Metastatik yani kemik dışı dokularda kalsifikasyonlar tüm organlarda, korneada, ciltte, kas içinde görülebilir.

Kalsifikasyon (Kalsifik üremik arteriolopati); genellikle ağır sekonder veya tersiyer hiperparatiroidi de görülen cilt nekrozları ile seyreden, mortal olabilen bir komplikasyondur(17).

Fosfat retansiyonu ve 1,25 dihidroksi kolekalsiferol (kalsitriol) eksikliği hipokalsemi ve hiperparatiroidinin esas nedeni olduğundan tedavide fosfatı azaltmak ve aktif D vitamini eksikliğini düzeltmek tedavinin temel prensibidir. Fosforu azaltmak için diyet, fosfat bağlayıcı ilaçlar (Kalsiyum bazlı, sevelamer, lantum karbonat, alüminyum bazlı) kullanımı ve son dönem böbrek yetmezliğinde ise diyaliz tedavisi yapılır. Vitamin D analogları veya kalsitriol tedavisi de eklenmelidir (19).

Tersiyer hiperparatiroidi (genelde iPTH> 1000 ng/ml) veya hiperparatiroidizm ile beraber kalsifikasyonun (kalsifik üremik arteriyolopati) veya ciddi kaşıntının beraber bulunması durumunda; medikal tedavi genellikle etkili olmaz ve cerrahi paratiroidektomi yapılır(19).



Resim 3. Intact PTH düzeyi>2500 pg/ml olan erkek hastanın el grafileri. Distal falanklar mutilasyona uğramış. Falankslarda periost altı resorpsiyon alanları, kemik doku kaybı ve kistler.(Kişisel arşiv).



Resim 4. Osteotitis fibroza sistikalı hastanın parmaklarının görünüşü. Distal falanklarda psödo çomak parmak görünümü (Kişisel arşiv).

Endokrin ve Gastrointestinal Sistem Bozuklukları

KBH da endokrin sistem ve üreme fonksiyonları, gastrointestinal sistem de ortamdaki etkilenir. Çocuklarda büyüme gelişme geriliği, boy kısalığı, kadınlarda adet düzensizliği, infertilite ve varsa gebeliğin sürdürülmesinde zorluklar, erkeklerde infertilite, üremide libido azalması ve empotans görülür. Prolaktin düzeyi artmıştır (14).

Gastrointestinal sistemde bulantı, kusma, mide boşalma zamanında gecikme, gastrit duodenit, peptik ülser, konstipasyon, özellikle anjiodisplazi, hemorajik gastrit/duodenit ve peptik ülserle ilgili GI kanama sıklığı artmıştır.

Kolon çalışma düzensizlikleri, divertikülleri ve bunlara bağlı komplikasyonlar da sık görülür (21).

İmmün Sistem Bozuklukları

İleri evre kronik böbrek hastalığında yaygın sistemik enflamasyonla kendini gösteren bağışıklık sisteminin genel bir aktivasyonu söz konusudur.

Öte yandan da, edinsel immün sistem disfonksiyonu, aşırı antikor oluşumu cevabının azalması, immün yetmezlik ve enfeksiyonların ağırlığının ve komplikasyonlarının da arttığı görülür. Bakteriyel enfeksiyonlar üremili hastaların en sık hastaneye yatırılma nedeni olup hastaların en sık ölüm nedenleri arasında ikinci sırada gelmektedir.

İmmün yetmezliğe neden olan patolojik değişiklikler Tablo da gösterilmiştir (22).

Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Ortaya Çıkan İmmün Sistem Bozuklukları

Granülosit, makrofaj ve monosit, fagositoz ve sitotoksite fonksiyonunda azalma

Dentritik hücrelerin sayısında ve antijen sunma kapasitesinde azalma

Toll-like reseptörlerin TLR-2 ve TLR-4 artışı

İntegrin ekspresyonunun artması

Reaktif oksijen radikallerin yapımının artması

Belirgin degranülasyon

Parçalı lökositlerin apoptozunun artması

Belirgin B hücresi azalması

B lenfositlerin antikör yapım kapasitelerinin azalması

Üremik ortam nedeniyle genç ve Memory B hücrelerinin apoptozunda artış ve olgunlaşmasının engellenmesi

Regülatör T hücrelerinin disfonksiyonu ve azalması

CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfosit Memory hücrelerinde apoptoz nedeniyle azalma

CD4/CD8 oranının azalması, Th1/Th2 oranının artması

Kanama Bozuklukları

Son dönem böbrek yetmezliğinde görülen üremik kanamaların en önemli nedeni üremi nedeniyle ortaya çıkan kazanılmış trombosit fonksiyon bozukluklarıdır. Hastalarda kanama zamanına bakıldığında uzun olduğu görülebilir, (normal sınırları 1-7 dakika) ancak testin pratik bir standardı olmadığından yaygın kullanılmamaktadır. Trombosit fonksiyon bozukluğunda ciltte peteşi ve ekimoz, burun kanaması gastrointestinal sistem kanamaları ve cerrahi müdahalelerde ameliyat sonrası pıhtılaşmada gecikme, uzayan kanamalar görülür. aPTT, PT-INR ve diğer kan koagülasyon testleri normal sonuçlar verir (14, 22). Üremi neredeyse trombositlerin tüm fonksiyonlarını bozar. Bu durum anemi varlığı, von Willebrand faktör fonksiyon bozukluğu ve meydana gelen damar duvar bozuklukları ile birlikte kanamaya olan meyili meydana getirir (Tablo 9)(22).

Tablo 9. Üremide Meydana Gelen Kanama Eğiliminin Nedenleri

<p>Trombosit Bozuklukları</p> <p>Membran akışkanlığının değişmesi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hücre içi ADP ve serotonin azalması • Hücre içi cAMP nin artması • β-tromboglobulin ve ATP salınımının engellenmesi • NO yapımı bozuklukları, endotel disfonksiyonu • Hücre kalsiyumun (Ca) artması • Trombosit Ca^{+2} un anormal mobilize olması • Siklooksijenaz aktivitesinin bozuk olması • Tromboksane A₂ oluşumunun azalması • Platelet faktör 3 kullanılabilirliğinin azalması • Toplam GPIb ün azalması • Uyarılmadan sonra GPIIb/IIIa azalması • Trombosit agonistlerine verilen cevabın azalması • Pıhtı retraksiyonunun azalması • Agregasyonun bozulması • Anormal trombosit adheransı
Üremik toksinler
Anemi
vWF anormallikleri

Damar duvar bozuklukları**Beslenme Bozuklukları**

Böbrek hastalıklarında zayıflama kilo kaybı sık görülen bir durumdur; bu sadece iştahsızlık, azalmış besin alımına bağlı değildir. Sistemik enflamasyonunda bir sonucu dur. Bu nedenle son dönem KBH da, bu tabloya üremik malnütrisyon, “Protein-Enerji Malnütrisyonu” veya “Malnütrisyon-Enflamasyon Sendromu” ismi verilir. Malnütrisyon tanımı, burada sadece, sözlük anlamındaki gibi, yeterli besin alamama durumunu değil aynı zamanda artmış bir katabolik süreci de kapsar (14, 21). Diyaliz hastalarında malnütrisyon oranı, seçilen hasta grubuna ve ölçüm yapılan marköre bağlı olarak değişmek üzere %10 -70 e kadar çıkabilir (21). Malnütrisyon, KBH da GFR kaybını hızlandırır. Sıklıkla iştah kaybı olan düşük sosyo ekonomik durumlu hastalarda kötü beslenmeden; gastroparezi, diyaliz yetersizliği, kronik depresyon da sorumlu olabilir. Leptin düzeyi yüksek bulunur. Bu iştahsızlığın bir diğer nedeni olabilir (21).

Metabolik asidoz, periton diyalizinde protein kaybı ve hemodiyaliz ile aminoasit kaybı endokrin bozukluklar, hiperparatiroidi, kalp yetmezliği de malnütrisyonla katkıda bulunurlar. Malnütrisyonun klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 10 da özetlenmiştir.

Tablo 10. Malnütrisyon Göstergeleri

Test	Bulgular
Biyokimyasal Parametreler	Normalin altında serum albumin Prealbumin<30 mg/dl (Sadece diyaliz hastalarında, erken evrelerde düzey değişebilir) Diyaliz hastasında düşük kreatinin, fosfor, potasyum, üre Serum Kolesterol< 150 mg/dl Düşük Protein Katabolik Hız (PCR)
Antropometrik Ölçümler	Süregelen ağırlık kaybı BMI<20 kg/m ² Vücut ağırlığının idealin % 90 nından düşük olması Anormal kas sertliği

Nörolojik Sistem Bozuklukları

Hem altta yatan sistemik hastalıklar, hem de kronik böbrek hastalığı nörolojik sistemi etkileyebilir. Hipertansif ensefalopati, trombotik mikroangiopatiler sistemik lupus eritematosus, vaskülitler, sistemik ateroskleroz hem böbreği hem de sinir sistemini tutabilir. Ayrıca KBH da azalan GFR nedeniyle böbrekle atılan ilaçların nörotoksikite riskleri de artabilir (13, 14, 23).

Üremik Ensefalopati

Üremi sendromu nda ortaya çıkan nörolojik tabloların en bilineni üremik ensefalopatidir. Bu tablo hafif bellek bozuklukları ve kişilik değişikliklerinden ileri derecede komaya kadar varan spektrumda değişiklikler gösterir. Tam yerleşmiş bir üremik ensefalopatide ölüm riski yüksektir. Duygu durum bozuklukları, kognitif fonksiyonlarda değişim, bellek bozuklukları yanı sıra ağır motor ve mental değişiklikler, psikoz, nöbet görülebilir. Bu durumda diyaliz tedavisine başlamak gereklidir(23).

Periferik Nöropati

Poli veya mono nöropatiler görülebilir. KBH da aksonal dejenerasyon gelişir. Bazı hastalıklarda demiyelinizan nöropati ve böbrek tutulumu beraber olabilir. Üremili hastalarda da küçük çaplı aksonlarda fonksiyon bozulması olabilir, yanma, üşüme gibi parestetik duyumlar olabilir(23). Otonom nöropati, özellikle diyabetik KBH olan hastalarda, sık görülür. Otonom nöropatiye bağlı ortostatik hipotansiyon görülebilir, bu durum hipertansiyon tedavisini ve hemodiyaliz hastalarında ultrafiltrasyonu zorlaştırır. Huzursuz bacak sendromu özellikle son dönem böbrek hastalarında sık görülür. Daha çok alt ekstremitlerde hissedilen çok rahatsız edici "karıncalanma" hissi yüzünden bacağı sürekli olarak hareket ettirilmesi mecburiyeti durumudur. Dopaminerjik uyarının azalmasına bağlıdır (23).

Kardiyovasküler Sistem Bozuklukları

Kronik böbrek fonksiyon bozukluğu ve albüminüri mikrovasküler sistemin yapısını ve çalışmasını (örneğin, endotel fonksiyonları bozulmuştur) olumsuz etkilediğinden kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Özellikle albuminuria ile kardiyovasküler ölüm arasında güçlü bir ilişki vardır. Böbrek yetmezliğinin evresi ilerledikçe kardiyak ölüm riski artar. Aritmi, serebrovasküler olaylar iskemik kalp hastalığı, kapak hastalıkları, kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüm sık görülen kardiyovasküler hastalıklardır (20, 24). KVH için kronik böbrek hastalığına özel risk faktörleri vardır.

Tablo 11. Kardiyovasküler Hastalık İçin Risk Faktörleri

Bilinen Risk Faktörleri	Güncel Risk Faktörleri	KBH'daki Risk Faktörleri
Erkek cinsiyet	Genetik/Epigenetik	Volüm yükü
Sigara	Okside LDL	Anemi
Diabetes mellitus	Endotel disfonksiyonu	Subklinik hipotiriodi
Hipertansiyon	Sempatik aktivasyon	Üremik kemik Hastalığı
Dislipidemi	Enflamasyon	Vasküler kalsifikasyon
Sol Ventrikül Hipertrofisi	Oksidatif Stress	Protein/enerji tüketimi
	İnsülin Direnci	Adipokin dengesizliği
		İnsülin Direnci
		Üremik toksinler
		Koagülasyon Bozukluğu

Kronik böbrek hastalıklarında dislipidemi sık görülen bir bulgu olup HDL düşüklüğü hem böbrek parankim hastalıklarında (özellikle Nefrotik Sendrom) hem kronik böbrek hastalığında hem de diyaliz tedavisi alan veya böbrek nakli yapılmış son dönem böbrek hastalığında görülür. Aynı zamanda hipertrigliseridemi de sık rastlanılan bir bulgudur. LDL normal düzeyde bile olsa okside LDL miktarı artmıştır (20, 25).

Malnutrisyon, süregelen enflamasyon da ateroskleroza tetiklemektedir. Böbrek yetmezliği ilerledikçe ortaya çıkan klinik tablo, hem bir endojen entoksikasyon hem de bir enflamasyon tablosudur. Çoğu Evre 5 hastada CRP yüksek bulunur (14, 20).

Kemik hastalığının klinik bulgusu olan vasküler kalsifikasyon da artmıştır. KVH dan sorumlu olan nedenlerden bir diğeridir.

Hastalarda klinik bulguların bazı hastalarda özgün olmayışı, kardiyak enzimlerin özellikle son dönem böbrek hastalarında tanısal değerlerini bir ölçüde yitirmiş olmalarının yanı sıra EKG, Eforlu EKG, ekokardiyografi, dobutaminli stress ekokardiyografi, eforlu veya dipiridamolü miyokard sintigrafisi gibi invazif olmayan tanısal testler, her zaman iskemik kalp hastalığını ortaya koymaya yeterli olmaz (27).

Bu nedenle yüksek riskli olanlarda, veya ameliyat geçirecek hastalarda tanısal ve/veya girişimsel amaçlı koroner arter anjiyografi çekilmesi gerekir. Hastaya önceden izotonik NaCl ile hidrasyon yapılmalı, sol ventrikül doldurularak ventrikülografi çekilmemeli, 100 ml geçmeyen dozlarda (ideali 70 ml) izozozmolar iyotlu kontrastmadde verilmeli, çekim sonrası 3-5 gün kreatinin takibi yapılmalıdır (8).

Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler riski azaltmak için öncelikle kan basıncını kontrol etmek gerekir. Kan basıncı 140/90 mmHg altında olmalı, idrarda günlük 300 mg'ın üzerinde albümin atılımı bulunanlarda ise kan basıncını 130/80 mmHg ve altına indirmek gerekir. Tuz kısıtlamak günlük NaCl miktarını 5 gr altına indirmek, sodyum miktarını 2-3 gram olarak tutmak gerekir (14, 20, 27).

Proteinürili hastalarda ilk tedavi seçimi ACEI leri veya ARB olmalıdır. Diüretikle kombine formları eGFR 30 ml/dk nın altına inmemişse verilebilir. Böbrek hastaları çoğu tek ajanla tedavi edilemezler. İkili antihipertansif ilaç gerekir. ARB ve ACEI özellikle diyabetli hastalarda birlikte verilmemelidir. Bir diğer tercih edilmesi gereken grup ise dihidropridin olmayan kalsiyum kanal blokerleridir (verapamil ve diltiazem) proteinüri üzerine etkili olabilir (14, 20, 27).

Kan basıncı kontrolü için beta ve alfa blokerler de tedavi ye eklenebilir. Dihidropiridin grubu – özellikle- proteinürisi olmayan veya düşük olan hastalarda tercih edilmelidir. Erken evrelerde aldosteron blokerleri kullanma hipertansiyon kontrolü yanı sıra kardiyak remodelling için yararlı olabilir (20)

Hemodiyaliz hastası olmayan KBH lı hastalara statin tedavisi yararlı olur. Hemodiyaliz hastalarda yarar/zarar (kas yıkımı, hiperpotasemi vb..) dengesi gözetilerek verilmelidir(25).

Sigara mutlaka bırakılmalıdır.

Obezite bir çok faktöre bağlı olarak kronik böbrek hastalığında böbrek sağkalımını azaltırken - tartışmalı olmakla birlikte- hemodiyalizdeki -özellikle yaşlı- hastaların sağkalımını uzatabileceği kabul edilmektedir. Yürüyüş gibi izometrik egzersizler kronik böbrek hastaları için de faydalıdır (14, 20).

Kronik Böbrek Hastalığının İdame tedavisi

Kronik parankim hasarı geliştikten ve kronik böbrek hastalığı başladıktan sonra bu durumun küratif bir tedavisi yoktur. Kan basıncı kontrol altına alınmalıdır. 140/90 mmHg altında olmalı, Proteinürili olanlarda ise 130/80 mmHg altına inmelidir.

Proteinürili hastalarda ACEI veya ARB ilk seçenek olarak verilmelidir. İkincil ilaç olarak dihidropridin olmayan kalsiyum kanal blokerleri (verapamil ve diltiazem) kullanılmalıdır. Protein kısıtlanmalı, günlük protein alımı 0,6 - 0,8 gr/kg/ gün (2/3 ü yüksek biyolojik değerli protein) azaltılmalıdır. Enerji alımı ise kg başına 30-40 Kcal/gün olmalıdır. Protein içeriğinin %70'i bitkisel (bakliyat dahil) olduğu hayvansal proteinlerin çok düşük miktarda tükeltildiği diyetlerde metabolik asidozun daha az, böbrek sağkalımının daha uzun olduğu gösterilmiştir.

Tuz; günlük 5 gr NaCl olarak kısıtlanmalıdır. Ürik asit yüksekse allopürinol (başlangıç dozu 100 mg/gün) verilmelidir.

Evre 3-4 de; fosfor 4,5 mg/dl altında olacak şekilde fosfor bağlayıcı verilmelidir.

Evre 3 ten itibaren asidoz yakın kontrol edilmeli, diyet dışında kan HCO₃ düzeyi normale yakın, 20-22 mEq/L düzeyinde tutulmalıdır.

Anemi tedavi edilmelidir. Ancak hedef Hb 12 gr/dl nin üzerinde olmamalıdır.

Günlük alınacak sıvı miktarının günde 2 litreyi geçmesinin böbrek sağkalımına olumlu etkisi yoktur; aksine kardiyorenal sendromu olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttırabilir (14,20,25-28).

Ek Bilgi için:

1. A S Levey, J Coresh: Chronic kidney disease. Lancet 2012; 379: 165–80
2. M El Nahas, A Khwaja: Epidemiology, Natural History, and Pathophysiology of Chronic Kidney Disease. In: Comprehensive Clinical Nephrology, 5th Edition. R J. Johnson, J Feehally, J Floege (eds). Elsevier Saunders 2015 ISBN: 978-1-4557-5838-8 PP: 916-30
3. B Altun, G Süleymanlar, C Utaş, T Arınsoy, K Ateş, T Ecder, T Çamsarı, K Serdengeçti. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Adults with Chronic Kidney Disease in Turkey: Results from the CREDIT Study. Kidney Blood Press Res 2012; 36:36-46
4. G Süleymanlar, K Ateş, N Seyahi. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyonu. ISBN 978 - 605 - 62465 - 0 - 0 Ankara - 2015
5. N Jayatilake, S Mendis, P Maheepala, F R Mehta and On behalf of the CKDu National Research Project Team. Chronic kidney disease of uncertain aetiology: prevalence and causative factors in a developing country. BMC Nephrology 2013, 14:180
6. D Collister, T Ferguson, P Komenda, N Tangri. The Patterns, Risk Factors, and Prediction of Progression in Chronic Kidney Disease: A Narrative Review. Semin Nephrol. 2016 Jul; 36(4):273-82
7. P Vart, M E Grams. Measuring and Assessing Kidney Function. Semin Nephrol. 2016 Jul; 36(4):262-72
8. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements (2013) 3 (1).
9. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements (2012) 2, 337 -414.
10. B Panwar, OM Gutiérrez. Disorders of Iron Metabolism and Anemia in Chronic Kidney Disease. Review. Semin Nephrol. 2016 Jul; 36(4):252-61
11. I C Macdougall, K-U Eckardt. Anemia in Chronic Kidney Disease. In: Comprehensive Clinical Nephrology, 5th Edition. R J. Johnson, J Feehally, J Floege (eds). Elsevier Saunders 2015 ISBN: 978-1-4557-5838-8 PP: 967-74
12. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements (2012) 2 (4):279-335
13. M Chonchol, J B Kendrick. The Patient with Chronic Kidney Disease. In: Manual of Nephrology

- Schrier R (ed) . 2014 Wolters Kluwer ISBN 9781451192957 PP:
14. L A Tomlinson, D . Wheeler Clinical Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.In: Comprehensive Clinical Nephrology, 5th Edition.R J. Johnson, J Feehally, J Floege (eds). Elsevier Saunders 2015 ISBN: 978-1-4557-5838-8 PP: 942-8.
 15. M Al-Jaghbeer, J A Kellum Acid–base disturbances in intensive care patients: etiology, pathophysiology and treatment. Nephrol Dial Transplant (2015) 30: 1104–1111
 16. A Segal.Potassium and the Dyskalemias.In: Core Concepts in the Disorders of Fluid, Electrolytes and Acid-Base Balance. D B Mount, A K Singh, M H Sayegh. Springer Science+Business Media New York 2013 ISBN 978-1-4614-3769-7. PP:49-102.
 17. K J Martin, J Floege, M Ketteler. Bone and Mineral Metabolism in Chronic Kidney Disease In: Comprehensive Clinical Nephrology, 5th Edition.R J. Johnson, J Feehally, J Floege (eds). Elsevier Saunders 2015 ISBN: 978-1-4557-5838-8 PP: 984-99.
 18. M Kochanek, A Said, EV Lerma.Mineral metabolism in chronic kidney disease.Semin Nephrol. Dis Mon. 2015 Oct;61(10):425-33.
 19. K Uhlig, J S Berns, B Kestenbaum, R Kumar, M B Leonard, K J Martin, S M Sprague, S Goldfarb.KDOQI US Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Am J Kidney Dis 55:773-799 .
 20. P Stenvinkel, C A Herzog. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease In: Comprehensive Clinical Nephrology, 5th Edition.R J. Johnson, J Feehally, J Floege (eds). Elsevier Saunders 2015 ISBN: 978-1-4557-5838-8 PP: 949-96.
 21. G Bircher, G Woodrow .Gastroenterology and Nutrition in Chronic Kidney Disease In: Comprehensive Clinical Nephrology, 5th Edition.R J. Johnson, J Feehally, J Floege (eds). Elsevier Saunders 2015 ISBN: 978-1-4557-5838-8 PP: 1005-14
 22. W H Hörl .Other Blood and Immune Disorders in Chronic Kidney Disease In: Comprehensive Clinical Nephrology, 5th Edition.R J. Johnson, J Feehally, J Floege (eds). Elsevier Saunders 2015 ISBN: 978-1-4557-5838-8 PP: 975-83.
 23. J L Seifter, M A Samuels. Neurologic Complications of Chronic Kidney Disease InJ Floege (eds). Elsevier Saunders 2015 ISBN: 978-1-4557-58: Comprehensive Clinical Nephrology, 5th Edition.R J. Johnson, J Feehally, 38-8 PP: 1000-4.
 24. AS Go. Cardiovascular Disease Consequences of CKD Semin Nephrol. 2016 Jul;36(4):293-304
 25. M Banach, W S Aronow, M-C Serban, J Rysz, L Voroneanu, Adrian Covic. Lipids, blood pressure and kidney update 2015 Lipids in Health and Disease.2015;14:167
 26. D Trainor, E Borthwick, A Ferguson .Perioperative Management of the Hemodialysis Patient Seminars in Dialysis. 2011; 24 (3):314–326
 27. S V Parikh, N J Haddad, L A Hebert .Retarding Progression of Kidney Disease In: Comprehensive Clinical Nephrology, 5th Edition.R J. Johnson, J Feehally, J Floege (eds). Elsevier Saunders 2015 ISBN: 978-1-4557-5838-8 PP: 931-41.
 28. Je M. Turner, C Bauer, M K. Abramowitz, M L Melmedand TH. Hostetter Treatment of chronic kidney disease Kidney International 2012; 81: 351–362

BÖBREK HASTALIKLARINDA İLAÇ KULLANIMI:

DR. SÜHEYLA APAYDIN

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan veya renal replasman tedavisi (diyaliz tedavileri veya böbrek transplantasyonu) alan hastalara çok miktarda reçete yazılmakta, bu ilaçların böbrek, böbrek dışı toksisitesi ve ilaç etkileşimleri çoğu zaman göz ardı edilmektedir (1,2). UK de yapılan bir çalışmada,

aile hekimleri tarafından KBH olan kişilere yazılan ilaçların böbrek hasarı potansiyellerinin göz önüne alınmadığı fark edilmiştir (3).

Böbrek Hastalığı olan kişilerde ilaç kullanımında gözetilmesi gereken özellikler şunlardır (4-6):

1. Böbrek Hasarında İlaç Farmakolojisi
2. Böbrek Hasarında İlaç Kullanımı ve Etkileşimi
3. Böbrek Transplantasyonunda İlaç Kullanımı ve İlaç Etkileşimi
4. İlaç –Gıda Etkileşmesi

Bir çok ilaç; glomerül filtrasyonu veya aktif tübüler sekresyon mekanizmaları yoluyla böbrek ile vücuttan uzaklaştırılırlar. İlacın kendisi, ya da aktif metabolitleri ya da her ikisi birden böbreklerden atılır.

Böbrek yetmezliğinde, doğal olarak hem ilaçların vücuttan atılması azalır, hem de ilerleyici böbrek hastalığının yarattığı üremik ortam ilaçların dağılım hacimlerini, proteine bağlanma oranlarını, metabolizasyonlarını etkiler (4-6).

Bu nedenle böbrek yetmezliği olan olgularda bazı ilaçların dozunun ve/veya doz aralığının değişmesi gerekir. Bu nedenle öncelikle böbrek yetmezliğinin derecesi saptanmalıdır (Tablo1).

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelendirilmesi

EVRE	TANIM	GFR ml/dk/1.73
1	Normal veya artmış GFR ile birlikte olan böbrek hasarı (proteinüri, hematüri vb...)	≥90
2	GFR nin hafif azaldığı böbrek zedelenmesi	60-89
3a	Hafif-Orta derecede GFR düşüklüğü	45-59
3b	Orta-Ağır derecede GFR düşüklüğü	30-44
4	İleri derecede (Ağır) GFR düşüklüğü	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15 (veya diyaliz)

Kronik Böbrek Hastalığında GFR hesabı için Kronik Böbrek Hastalığı Bölüm 'e bakınız.

Böbrek hasarında, ilaç metabolizması ve dağılımında farmakolojik değişiklikler ortaya çıkar. Bunlar hem farmakokinetik yani ilacın doğrudan kan düzeyini etkileyen faktörler, hem de farmakodinamik faktörlerde (yani ilacın kan düzeyini etkilemeden reseptör veya post-reseptör düzeyinde etki ederek ilaç etkinliğinin değişmesi şeklinde görülür (4-6).

Farmakokinetik:

1. **Absorbsiyon:** Mide pH sının asidite artışı şeklinde değişimi , bulantı, kusma ve diyare,üremik gastrit-pankreatit, GIS motilitesinin azalması, nefrotik sendromda GIS ödemi ilaç absorpsiyonunda değişmeye yol açar.Anti-asitler, fosfor bağlayıcılar, demir bileşikleri, PPI, H2R blokerlerin sık kullanımı ile ilaçların absorpsiyonun etkilenmesi yanı sıra, absorpsiyonu azalan ilaçlarda ilk geçiş etkisinin azalması; absorpsiyonu artan ilaçlarda da ilk geçiş etkisinin artması (propranolol vb..) görülür (4-6).
2. **Proteine bağlanma:**Asit özellikli ilaçlar diğer ilaçların proteine bağlanmasını azaltır, bazik ilaçlar etkilemez veya artırır.

% 80 nin üzerinde proteine bağlanan ilaçların klinik etkisinde bu önemlidir. Üremik toksinler ilaçların proteine bağlanmasını değiştirir. Yüksek oranda proteine bağlanan ilaçların üremik ortamda serbest fraksiyonu artar, total konsantrasyon değişmez. Hipoalbuminemi olan hastalarda da ilaçların albumine bağlanma ihtimali düşer. Yüksek oranda albumine bağlanan ilaçların etki-yan etki oranı değişir (4-6).

İlaç Taşınma Mekanizmaları:

İlaçların hücre içine ve dışına taşınması etkileyen proteinler, ilaç etkinliklerinin değiştirir.

- Transporter (Taşıyıcı) lar transmembran proteinler olup ilaç veya diğer biyolojik maddelerin geçirilmesini kolaylaştırır veya engeller.
- Uptake veya influx transporterleri ilacı hücre içine doğru taşır (hücre bariyeri karşı)
- Efflux transporter : Hücre bariyeri dışına doğru taşır.

Bu transporterler özellikle ilaçların veya metabolitlerinin intestinal absorpsiyonu veya renal tübül sekresyonu veya reabsorpsiyonu etkiler.

En iyi bilineni P-Glikoprotein olup ilaçları hücre dışına atan pompalardır. Barsaklar, gonadlar, böbrek, safra sistemi, beyin (Kan-Beyin Bariyeri), plasenta da bulunur.

Böbrek hasarlarında tüp hücrelerinde bulunan bu taşıyıcı protein yoğunluğunun % 50 oranında azaldığı gösterilmiştir (7).

İlaçların Metabolizması:

İlaçların karaciğerde metabolizması iki ana mekanizma ile olur:

1.Faz I

- Oksidasyon: Sitokrom 450 (CYPs) ile Flavin-içeren monooksijenaz (FMOs) iki büyük enzim ailesi işi yapar.
- İndirgenme
- Hidroliz: İlaç genellikle polar veya suda çözünen metabolitlerine ayırır, safra veya böbrek yoluyla atılır.

2.Faz II

- Konjügasyon

İlaç metabolizmasının sonucunda yeni aktif bir metabolit ortaya çıkabileceği gibi tamamen inaktif atığa kadar bir spektrumda değişik sonlanım olabilir (8). (Tablo 2).

Tablo 2. İlaç Metabolizması Sonuçları

İnaktif bileşikler	Aktif metabolitler	Toksik metabolitler
	<ul style="list-style-type: none"> • Ana ilaç ile benzer • Ana ilaçtan daha aktif • Ana ilaca benzer bir bileşik ama yeni bir etki 	

Üreminin Karaciğer Metabolizmasına Etkisi

Deneyisel akut böbrek hasarı yapılmış ratlarda karaciğerde organik anyon-taşıyıcı polipeptidlerin (OATP) azalmış olduğu gösterilmiştir.

Eritromisin, eprosartan, feksofenadin, digoksin gibi insan hepatik OATP karşı yüksek veya orta derecede affinite göstererek, karaciğer uptake ile böbrek dışı yolla temizlenen ilaçların eliminasyonu azalır. Karaciğerde SBDY hastalarda OATP1A4 (taşıyıcı protein) ekspresyonunda % 29 azalma ve üremik ratlarda P-gp ekspresyonunda % 37 artış saptanmış (8).

Böbrek Hasarında İlaç Eliminasyonu

Hepatik metabolizma yanında ilaçların böbrekten atılımı da önemlidir.

Böbrek hastalıkları ilerlediğinde üremik toksinlerin atılımının azalması gibi ilaç ekskresyonu da bozulur. Filtrasyon ve ekskresyon metabolizmada en sık kullanılan eliminasyon yoludur. Proteine düşük olarak bağlanan ilaçlar kolaylıkla filtre edilir. Mol.ağırlığı 20000 dalton dan büyük olan ilaçların filtrasyonu zordur. Meperidin, morfin ve procainamid gibi bazı ilaçların aktif metabolitleri renal filtrasyonla elimine edilir. Filtrasyonla elimine edilen ilaçlar filtrasyon düştüğü zaman birikerek istenmeyen etkiler yaparlar (4-6,9).

Çoklu ilaç direnci bağımlı protein (Mrp) ve P-glycoprotein (P-gp) taşıyıcılar hem apikal (firçamsı kenar) membranda hem de bazolateral membranda bulunur.

İlaçları idrara ekskresyonu veya reabsorbsiyonunu sağlarlar. Daha önce söylendiği gibi üremide bu proteinlerin %50 oranında azaldığı gösterilmiştir (7).

Doz Ayarlaması

Eliminasyonu büyük ölçüde böbrek aracılığıyla olan ilaçların dozu azaltılmalıdır. Çoğu ilaç iyi tolere edilse bile "Terapötik indeksi" dar olan ilaçlarda doz değişimi yapılması kaçınılmazdır (2,4,5,6)

Bir ilacın veya aktif metabolitinin ana atılım yolu böbrekler ise mutlaka doz ayarlaması yapılır. Bir ilacın değişmeden % 30 undan azı idrar yoluyla atılıyorsa bu ilacın böbrek yetmezliğinde doz değişimine ihtiyacı yoktur.

Eğer bir ilacın tedavi aralığı (tedavi dozu ile toksik doz aralığı) dar olanlarda (örneğin aminoglikozidler) hem doz aralığını açmak hem de doz düşürmek gerekirken; geniş doz aralığı olanlarda (penisilinler) ise böbrek yetmezliğinde sıkı doz ayarına gerek yoktur (2).

1- Doz aralığını açma (İnterval yöntemi) (Formül 3):

İlaç klirensi azalmıştır. Daha düşük dozdaki ilaçlarla benzer dağılım volümü elde edilebilir. Bu yöntem doz ve pik plazma konsantrasyonu etkinlik için önemli olan ilaçlarda kullanılır. (Aminoglikozidler gibi) Günde tek doz veya gün aşırı tek doz şeklinde basit aralıklar önerilmelidir

2- Dozu azaltma (Doz yöntemi) (Formül 4):

Daha düşük doz ve normal ilaç aralığı tercih edilmelidir. Dozun ve pik plazma konsantrasyonunun etkinlik için daha az önemli olduğu ilaçlar için uygundur. Daha düşük dozda kullanılan ilacın (mümkünse) 2 ye bölünmüş olarak verilmesi daha iyi etkinlik sağlar.

FORMÜL 3- Doz aralığı formülü

$$\text{Doz aralığı} = \frac{\text{Normal KKR}}{\text{Hasta KKR}} \times \text{normal doz aralığı}$$

FORMÜL 4-Doz azaltma formülü

$$\text{Doz} = \frac{\text{Normal KKR}}{\text{Hasta KKR}} \times \text{normal doz}$$

Yükleme Dozu

Pek çok ilaç sabit plazma konsantrasyonuna 5 t 1/2 den sonra ulaşır.

Bu ilacın eliminasyonu azaltsa da düşük doz ilacın sabit konsantrasyona ulaşması zaman alır ve tedavi etkinliği azalır.

Yükleme dozu, beklenen plazma konsantrasyonu ve dağılım volümünün sonucudur, klirensten bağımsızdır. Beklenen plazma volümü ve volüm dağılımı değişmediği takdirde, böbrek yetmezliği yükleme dozunu değiştirmez (2).

İdame Dozu

Böbrek yetmezliği derecesi ve ilacın böbrek eliminasyonu oranına göre idame dozu azaltılmalıdır. Örneğin böbrek fonksiyonu normalin % 50 si kadar azalmış ise ve kullanılacak ilaç % 100 böbrek aracılığıyla elimine ediliyorsa idame dozu % 50 azaltılmalıdır. Aktif metabolitleri böbrek aracılığıyla atılan ilaçların da idame dozları azaltılmalıdır(2).

Düzen takibi

Böbrek yetmezliğindeki hastalarda ilaçların ve/ veya metabolitlerinin serum/plazma düzeylerinin takibi, güvenlik için monitorizasyon çoğu zaman gerekli olmaktadır (2).

Nefrotik Sendrom

Hastalar hipoproteinemi olduğundan önemli miktarda proteine bağlanan ilaçların serbest kısımları artar ve böylece daha etkili hale gelebildikleri gibi, uzaklaştırılmaları da kolaylaşabilir. Bu yüzden etkisizlik veya yan etki olması olasılığı artar (1-2).

Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Hastaları

Bu hastalar GFR 5 ml/dk nın altındaki hastalar gibi düşünülmelidir.

Bu nedenle artık hasta diyalize giriyor diye normal doz vermek tehlikelidir. Bazı ilaçlar (örneğin, Karbapenem grubu antibiyotikler diyalizle % 80-90 oranında uzaklaştırılırlar) hemodiyaliz sırasında plazmadan temizlendiklerinden hemodiyalizden sonra ek doz vermek gerekir.

İlaçların diyalize geçip geçmedikleri mutlaka rehber kitaplara bakarak değerlendirilmelidir(1).

Bazı Özel İlaçlar ve Böbrek Hasarı**Kontrast Madde:**

Böbrek hasarı olan hastalarda görüntüleme çalışmasında kullanılan kontrast maddeye bağlı ilave akut böbrek hasarı riski yüksektir (10).

Risk faktörleri:

1. Böbrek yetmezliğinin derecesi
2. Diyabetes mellitus
3. Etkif plazma volümünün düşük olduğu konjestif kalp yetersizliği, dehidratasyon ve siroz
4. Yüksek doz kontrast kullanımı
5. Metformin, Nonsteroidal anti-enflamatuar, aminoglikozid, ACE inhibitörleri, ARB ile beraber ilaç kullanımı
6. Anemi

Hasar her zaman geriye dönüşümlü değildir. Kalıcı nefrotoksisite , böbrek yetmezliği olabilir.

Aminoglikozidler:

Kesin endikasyonlarda hem doz azaltılarak hem de doz aralığı açılarak kullanılırlar. Hemodiyalizde doz eklenmesi gerekmez.

İlaçların plazma düzey takibi yapılmalıdır. Kronik böbrek yetmezliği olanlarda böbrek fonksiyonlarında ani bozulma (ABY) yapabilir (11).

Non-steroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAID):

KBY li hastalarda akut böbrek yetmezliği yaparlar. eGFR 60 ml/dk nın altında kullanım kontrendikedir. Böbrek yetmezliği olanlarda gastrointestinal yan etkiler de artmıştır (12,13).

Diüretikler:

GFR 30 ml/dk nın altına inmiş olanlarda frusemid dışı diüretik kullanılmamalıdır. Diüretiklerin (özellikle furosemid) ototoksisite yapma olasılıkları, böbrek yetmezliğinde artmıştır (1).

Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve Anjiyotensin reseptör blokerleri (14):

Renal protektif etkileri (ilerleyici böbrek hastalığında ilerlemeyi yavaşlatıcı etki) olduğu bilinen bu ilaçlar aynı zamanda böbrek yetmezliği de yapabilirler.

Bazı hastalarda bu risk fazladır:

Serum kreatininde % 30 veya daha fazla artış olan riskli hastalar:

1. Etkili plazma volümünün azaldığı hastalar
2. 65 yaşın üzerinde olanlar
3. Bazal kreatinin değeri 1,4 mg/dl nin üzerinde olanlar (özellikle > 4mg/dl ise)
4. DM, KKY ve kan basıncı 125/75 mmHg altında tutulanlar
5. Periferik arter hastalığı gibi sistemik ateroskleroza ait bulguları olanlar

ACE I/AT II başlamak için hiçbir kreatinin düzeyi kontrendikasyon oluşturmaz. Ancak düzenli takip edilmesi gereklidir (Şekil 1).

BÖBREK TRANSPLANTASYONUNDA İLAÇ KULLANIMI

Böbrek transplantasyonunda kullanılan ilaçların çoğu karaciğerde “sitokrom P450 3A” enzim sistemi sistemi ile elime edilir.

İlaçların bir kısmı bu sisteme hem inhibitör olarak etki edip ilaç kan düzeyini attırır, bir kısmı ise indükleyici olarak etki edip ilaç düzeyini düşürür.

Bu enzim sisteminde elime edilen ilaçlar kalsiyum kanal blokerlerinin(KKB) çoğu, benzodiyazepinler, HIV proteaz inhibitörleri, HMG-CoA-redüktaz inhibitörlerinin çoğu, sedatif olmayan anti-histaminiklerdir (15,16).

- Kalsinörin inhibitörleri (CNI) ve m-TOR inhibitörleri kullanan hastalarda bazı ilaçlar (makrolidler, antifungallar, bazı statinler, floroquinolonlar gibi) sitokrom P450 enzimi inhibe ederek ilacın kan düzeyinin attırırılar nefrotoksisite başta olmak üzere diğer metabolik toksik etkilerin ortaya çıkmasına neden olurlar.
- Rifampisin gibi bazı ilaçlar da enzimi aktifleştirerek CNI kan düzeylerinin düşürür ve yetersiz ilaç düzeyi ve rejeksiyon atağına neden olabilirler. Tüberküloz tedavisi verilen böbrek nakilli hastalarda CNİ kan düzeyini idame ettirmek zor olduğundan –bazı otörler- rifampisin kullanılmayan antitüberküloz tedavi verilmesini önerirler (15,16).

Bu sisteme etki eden ilaçlar Tablo 3 de gösterilmiştir (15-17).

Tablo 3.CYP 3A ve PGP ye Etkilerine Göre İlaçlar

CYP3A İnhibitörleri	CYP3A İndükleyenler	PGP ve CYP3A4 ile beraber etki inhibitörler	PGP ve CYP3A4 ile beraber etki indükleyenler	Kesin Bilinmeyen
Metoclopramid	Karbamazepin	Verapamil	Rifampisin	Mikofenil mofetil
Ketokonazol	Rifampin	Diltiazem	Fenobarbital	Sildenafil
Itrakonazol	Rifabutin	Klaritromisin	Rezerpin	Atorvastatin
Flukonazol	Ritonavir	Eritromisin	Sarı Kantoron (St. John's Wort) Bitkisi	Digoksin
Levofloksasin		Itrakonazol		Rapeprazol
Metil prednizolon		Siklosporin		Asiklovir
Klaritromisin		Takrolimus		Nifedipin
Eritromisin				Prednizolon
				Etinil östradiol

Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) ve Mikofenil Mofetil (MMF)

PPI ler mide pH sını 4 ün üzerine çıkararak asite bağımlı emilimi olan ilaçların absorpsiyonunu azaltabilirler. Gastroözafagiyal reflü şikayeti alıcılarda sık görülür ve en az yarısında GIS yakınmaları mevcuttur. Bazı serilerde PPI kullanma oranı > %80 üzerinde bildirilmekle beraber kullanılan PPI ların etkileri birbirlerinden farklıdır. Bu nedenle PPI kullanımı ile MMF emiliminin dolayısıyla etkinliğinin azaldığına dair veriler spekülatifdir (18).

Statinler ve Kalsinörin İnhibitörleri

Statinler böbrek transplantasyonlu hastalarda yararlıdır, sık kullanılır.Yüksek dozlarda kullanmaktan kaçınılmalıdır. Bu dozlarda CNI ile etkileşerek miyalji, KC enzimlerinde artış, rabdomiyoliz, CNI toksisitesi yapabilirler (19).

- 8-CKYeung, Shen, KETHummel, J Himmelfarb. Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport. *Kidney Int.* 2014 Mar;85(3):522-8.
- 9-MA Via-Sosa, N Lopes, M March. Effectiveness of a drug dosing service provided by community pharmacists in polymedicated elderly patients with renal impairment--a comparative study. *BMC Fam Pract.* 2013;14:96.
- 10-KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease *Kidney International Supplements* (2013) 3 (1).
- 11-BS Decker, AN Mohamed, M, Chambers MA Kraus, SM Moe, KM Sowinski. Gentamicin pharmacokinetics and pharmacodynamics during short-daily hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2012;36(2):144-50
- 12-A Swarup, N Sachdeva, HR Schumacher, Jr. Dosing of antirheumatic drugs in renal disease and dialysis. *J Clin Rheumatol.* 2004 Aug;10(4):190-204.
- 13-CE Dugowson, P Gnanashanmugam. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2006 May;17(2):347-54.
- 14-Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: Is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000 ;160(5):685-93.
- 15-J C.Mejia, A Basu, R Shapiro. Calcineurin inhibitors In: *Kidney Transplantation: Principles And Practice.* Seventh Edition. PJ Morris, S J Knechtle (eds). Saunders 2014. ISBN:9781455740963. PP: 231-49.
- 16-GM Danovitch. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. In: *Handbook of Kidney Transplantation* 5th. Edition. Lippincott Williams & Wilkins Handbook Series. GM Danovitch (ed).2010.ISBN-13: 978-0781793742. PP: 77-126.
- 17-AH Saad , DD DePestel , PL Carver. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy.* 2006;26(12) 1730-44.
- 18-B Díaz, F González Vilchez, L Almenar, JF Delgado, N Manito, MJ Paniagua, MG Crespo, E Kaplinsky, DA Pascual, J Fernández- Yáñez, S Mirabet, J Palomo; MITOS Study Group Gastrointestinal complications in heart transplant patients: MITOS study. *Transplant Proc.* 2007 ;39(7):2397-400.
- 19-A Olyaei, JL Steffl, J Maclaughlan, M Trabolsi, Quadri, I Abbasi, E Lerma. HMG-CoA Reductase Inhibitors in Chronic Kidney SP Disease. *Am J Cardiovasc Drugs.*2013 Dec;13(6):385-98.

KRY DE SEKONDER HİPERPARATİROİDİZM PRE VE POSTTRANSPLANT CERRAHİ YAKLAŞIM

DR. M. İZZET TİTİZ

Progresif nefron kaybına yol açan her hastalık sonunda kronik renal yetersizlik sebebi olabilir. Nefron sayısı azaldıkça kalan nefronlar kompensatris olarak filtrasyonu ve tuz reabsorbsiyonunu artırır. Bu hiperfonksiyone durum, kalan nefronlarında hasar görmesine nefron kaybının artmasına ve sonuçta hastanın renal replasman tedavisi gereksinimine yol açar.

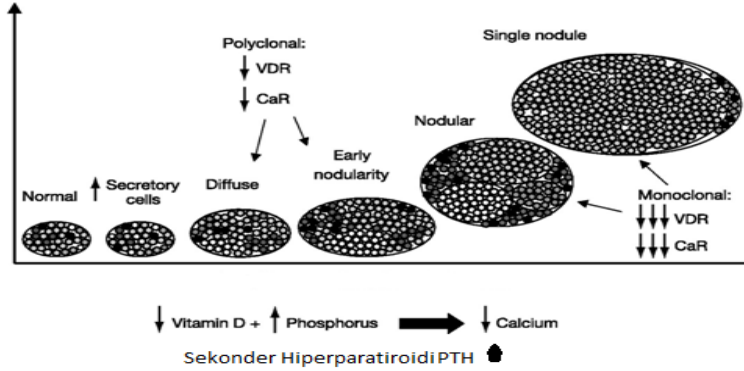
Bu durumun önemli bir metabolik komplikasyonu, normalde böbrekle ekskrete edilen maddelerin vücutta birikmesi özellikle fosfat retansiyonu, azalmış parankim kitlesi sonucu yetersiz Vit D, kemik hastalığı ve eritropoetin yapımıdır.

Fosfat retansiyonu ile paratiroid hiperplazisi arasında ilişki vardır.

Renal yetersizliğin daha henüz tanısının konmadığı erken safhalarında bile homeostatik bir çaba olarak paratiroidlerde diffüz hiperplazi başlamıştır. Renal koruyucu tedavi ve daha ileri dönemlerde

replasman tedavisi ile hiperfosfatemik durum düzeltilmeye çalışılsa da paratiroidlerde nodulasyon ve Ca ve VitD reseptörlerde azalma nedeniyle büyümeyi kontrol eden mekanizma zamanla bozulur. İleri dönemde hiperplastik paratiroid bezlerde büyümeden progresif noduler transformasyona kadar giden bir patoloji oluşur.

Bu patolojik gelişmeye paralel paratiroid hücreler yüzeyinde Vit D reseptör ve kalsiyum sensing reseptör (CaSR) miktarı azalmasına bağlı feedback inhibisyon mekanizmasının bozulması ve hücre proliferasyonunda artma gözlenir. Hiperplazi ve apoptoz arasındaki normaldeki denge hiperplazi lehine döner.



(18)

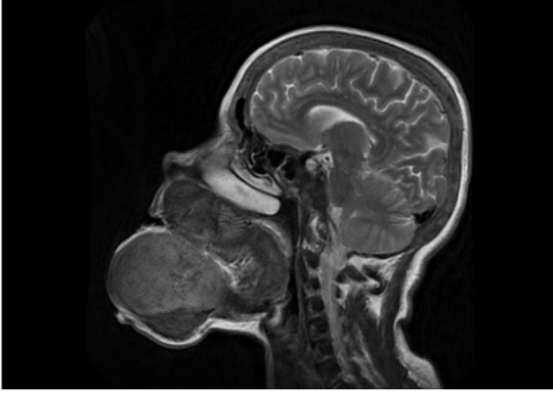
Tedavide verilen aktif Vit D, nodulasyon oluşmuş ve reseptörleri azalmış paratiroid hücrelerinde oluşan kısır döngüyü tam kıramaz.

Renal transplantasyon sonrası bile greft fonksiyonunun kalitesine göre sekonder hiperparatiroidi devam edebilmektedir.

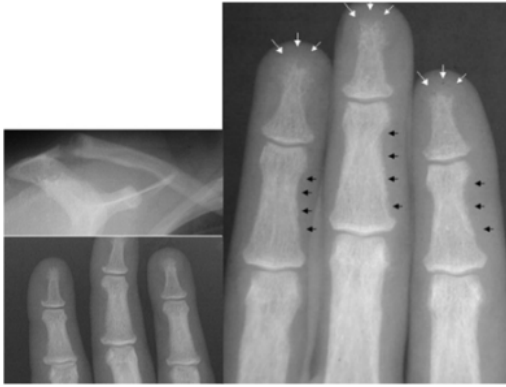
Renal kemik hastalığı semptomları özellikle sırtta, kalçada, bacaklarda ağrı, proksimal miyopati, vasküler kalsifikasyonlar ve yumuşak doku kalsifikasyonlarıdır.

Kemik biyopsileriyle tanısı ortaya çıkarılabilen, **sekonder hiperparatiroidiye bağlı iki tip kemik hastalığı vardır.**

- 1- **High-turnover kemik hastalığı:** KRY de yüksek PTH seviyeleri hiperparatiroidi, osteoklast ve osteoblastların aktivasyonu ve aşırı kemik rezorpsiyonu ile seyredir. Artan PTH kemik rezorpsiyonunu stimüle eder, patolojik ortamda geriye kalan doku kötü kollajenle replase olur (Brown tm). Radyolojik olarak parmaklarda subperiostal rezorpsiyon, erozyon, sıklıkla yassı kemiklerde klavikula başında erozyon görülür.
- 2- **Low-turnover kemik hastalığı:** Düşük PTH sekresyon seviyeleri hipoparatiroidi, ortamda kemik hücrelerinin aktivitelerinin azalması ile seyredir. Genelde hemodiyaliz replasman tedavisi alan KRY li hastalarda alüminyumun kemik dokusuna oturmasıyla beraberdir. Kemik dönüşümü yavaşlamış, mineralizasyon kötüleşmiştir, osteomalazi vardır. Spesifik bir tedavisi yoktur. Artık günümüzde alüminyumlu fosfat bağlayıcıların kullanımının kalkması, diyaliz sıvılarında alüminyum içermemesi sayesinde görülmemektedir. Paratiroidektomi sonrası oluşan hipoparatiroidi ortamda da benzer tablo vardır.



19 yıldır diyalize giren hastada Maxilla ve Mandibulada dev Brown tm (Kişisel arşiv).



Distal phalanx de subperiostal kemik erimeleri(2,9,10)

PTH, normalde trofik bir hormon olarak kemik yapıdaki osteoblast ve osteositleri stimüle eder, eksikliğinde bu hücrelerde stimülasyon eksikliğine bağlı apoptoza gidiş gözlenir. Sekonder hiperparatiroidi cerrahi tedavisi sonunda, kalan paratiroid greftte yetersizlik ve düşük PTH düzeyleri de bu nedenle istenmez.

KRY de kalsiyum alımı, emilimi ve plazma kalsiyum düzeyi PTH sekresyonunu suprese edecek yeterli düzeye (Homeostaz) ulaşamadığında kemik hastalığı başlar. Vit.D yapımı ve kan seviyeleri de fonksiyone böbrek kitlesi azaldığı için düşüktür. Durumun düzeltilememesi halinde kemik hastalığı ilerler ve multipl kırıklar veya pseudokırıklar (Kemik yüzeyine dikine girmiş gibi duran radyolüsent görünen kortikal bölgeler) görülebilir.

High-turnover kemik hastalığının sebepleri:

Ana sebep böbrek kitlesinin azalmasına bağlı fosfat retansiyonu ve yetersiz Vit D yapımıdır. Vit D yetersizliği barsaktan kalsiyum ve fosfat emilimini azaltır ancak renal yetmezlikte dışa atılım da azaldığı için fosfat retansiyonu oluşur sonuçta kanda fosfat artması - kalsiyum azalması durumu ortaya çıkar.

Kanda artan fosfat kalsiyum-fosfat kompleksleri oluşumuna ve dokulara çökmesine de yol açacağından kan kalsiyum düzeyi daha da aşağı düşer. Hipokalsemik ortamın yarattığı stimülasyon, PTH'nin sekresyonunun artmasına ve zaman içinde sekonder hiperparatiroidiye yol açar.

Bu kısır döngü, doğal paratiroid hücre proliferasyon-apoptoz kontrolü bozulması ile paratiroid hücre yüzeyinde Vit D ve kalsiyum sensing reseptör (CaSR) miktarının azalması böbrek yetersizliğinin ilerlemesiyle daha da artar. KRY de kalsiyum kan düzeyi tedavi ile yükseltile bile, yeni patolojik duruma uyum yapmış paratiroid tarafından yine de düşük olarak algılanır. İlerleyen dönemlerde artmış PTH sekresyonu otonomi kazanır ve kemikten mobilize olan kalsiyum ile kanda kalsiyum

yükselse bile homeostatik cevabı veremez, suprese olmaz. Bu medikal tedaviye dirençli otonom duruma tersiyer hiperparatiroidizm denir. Ayrıca kandaki yüksek fosfat seviyeleri PTH sekresyonunu daha da stimüle eder ve zaten azalmış kitle nedeniyle yetersiz üretilen renal Vit D yapımını da inhibe eder. Normalde Vit D, paratiroid bezi üzerindeki reseptörlerine bağlanıp PTH sekresyonunu inhibe ettiği halde yetersiz Vit D yapımı, PTH sekresyonun artmasıyla sonuçlanır. KRY li hastalardaki asidoz kemik resorpsiyonunu artırır.

Renal replasman tedavisi olarak diyaliz yöntemleri, plazmadan fosfatın bir kısmını alır, asidozu da düzeltir. Diyet uygulaması ve yenilen yiyeceklerdeki fosfatı bağlayan kalsiyum, lanthanum veya sentetik reçineler ile barsaktan fosfat emiliminin engellenmesi tedavinin diğer önemli bir parçasıdır. Vit D, 1,25-dihidroksi-vit D3 kalsitriol veya 1-hidroksi-vit D3 al fakalsidiol replasmanı ile beklenen etki, PTH sekresyonu inhibe olması, kemik resorpsiyonu yavaşlaması, oral alınan kalsiyumun barsaktan absorpsiyonu artmasıyla, kan kalsiyum düzeyinin yükselmesidir. Bu ortam kemik ağırlarının azalmasına proksimal miyopatinin düzelmesine yardım eder.

Tedavide amaç PTH düzeylerini high-turnover düzeyine çıkmasına izin vermemek ancak low-turnover düzeyine de indirmemektir.

Kalsiyum seviyelerinin medikal tedavi ile yükseltilmesine, Vit D uygulamasına, kalsimimetik ilaçlar (Cinecalcet; paratiroid hücre yüzeyi kalsiyum sensing reseptör uyarıcısı) kullanımına rağmen PTH düzeylerinde beklenen düşme olmuyorsa, intact PTH 800 pg/ml (Normalin 8-10 misli) ve yukarısında kalıyorsa, "cerrahi subtotal paratiroidektomi endikasyonu" oluşmuş demektir.

KRY'li hastaların büyük kısmında hastalıkla geçen süreye bağlı değişen oranlarda sekonder paratiroid hiperplazisi gelişir. Renal transplantasyon ile renal kitlenin başarılı replasmanı sonucu 6-12 ay içinde oluşan fizyolojik denge ile hastaların çoğunda sekonder hiperparatiroidizm klinik olarak geriler ve kaybolur.

Hastalar üremi komplikasyonları ve kemik hastalığından korunmak için renal transplantasyon olduklarında aslında kemik hastalığı ve komplikasyonlarını yaşamaktadırlar. Posttransplant 1.yıl ve 2. yıl da iyi çalışan greftlerle, kan PTH düzeylerinin ve 25 hidroksi Vit D3 düzeylerinin stabil hale gelmesi beklenir. Posttransplant immüsupresif ilaçlar özellikle steroidler ve siklosporin A metabolik olarak kemiği etkiler ve zaman içinde kemik kaybına neden olurlar.

Bazı hastalarda, renal yetersizlik nedenleri ortadan kalksa da sekonder hiperparatiroidizm ve high-turnover kemik hastalığı bulguları devam edebilir. Bu durum transplante edilen renal allogreftin posttransplant fonksiyonlarının heterojenik olmasıyla da ilgili olabilir. Posttransplant 6 ay-1 sene sonra kemik biyopsisi ile yapılan çalışmalarda; red profilaksisi olarak yüksek dozlarda steroid kullanımında, osteoblastik aktivitede azalma, kollajen sentezinde bozulma, mineralizasyonda gecikme ile seyreden kemik metabolizmasında yavaşlama gözlenmiştir.

Kombine olarak kalsinörin blokleri ve protein sentez inhibitörleri immüsupresiflerin (Csa, Tac + MMF, Aza) + steroidlerle beraber kullanımı hem kendilerinin hem de steroidlerin yan etkilerini azaltmakta, hatta steroid dozunu da azaltarak istenmeyen yan etkilerinden kaçınılmaktadır. Bu durumda Siklosporin yan etkisi olan high-turnover osteopeni etkisi az görülmekte, steroidlerin kemik metabolizmasına yavaşlatıcı etkisi altında, suprese kalmaktadır.

Aslında PTH kan düzeyleri kemik metabolizmasının hızını göstermede iyi bir endikatördür. Steroid kullanımı barsaktan kalsiyum emilimini de bozduğundan, PTH sekresyonunu stimüle edebilir, bu nedenle PTH düzeyi ve serum kalsiyum miktarı oynamaları sık görülebilir. Bu nedenle, posttransplant dönemde PTH düzeyleri çok belirgin yüksek olmadıkça, güvenilir bir yol gösterici de değildir. Posttransplant dönemde, steroid kullanımını minimize eden ya da kaldıran immüsupresif rejimlerin kullanımı ve akıllı bir monitorlamayla Vit D, antiresorbtif ilaç olarak bifosfonatlar, kalsimimetikler ve kalsitonin kullanımı kemik hastalığı ile ilgili problemlerin azalmasına yardım edebilir.

İlk kez 60'lı yıllarda KRY li hastalarda iskelet sistemindeki değişikliklerin farkına varılmış ve ilerlemesini durdurmak için subtotal paratiroidektomi'nin önerilmesine başlanmıştır. Daha önceleri KRYli hastalarda sekonder hiperparatiroidizm'in tedavisi yeterli diyaliz ve hastalara D vitamini replasmanı uygulamasından ibaretti.

Subtotal paratiroidektomi ve bir kısım iyi görünen paratiroid dokusunun insitu bırakılmasının nüklere neden olduğu nedeniyle; Wells ve ark, 1973 yılındaki çalışmalarında da subtotal yerine total paratiroidektomi yapılmasını, bir kısım hiperplazik paratiroid dokusunun ulaşımı kolay bir yerde adele içine ototransplante edilebileceğini ve burada fonksiyonel olabileceğini göstermişlerdir.

Fizyopatoloji:

KRY'de görülen hipokalseminin başlıca iki nedeni vardır.

- Böbreklerden fosfat'ın yetersiz atılımı sonucu gelişen hiperfosfatemide serum Ca/P oranını sabit tutabilmek için vücudun uyum mekanizmaları ile Ca düzeyinin düşmesi,
- Renal fonksiyonel kitlenin azalması nedeniyle, 1 (alfa) hidroksilaz aktivitesinin azalması, böbreklerde 1,25-dihydroxy (1,25(OH)₂) vitamin D₃'ün (Kalsitriol) yapımında azalma ve bunun sonucunda da barsaktan Ca absorpsiyonu azalmasıdır.

KRY li hastalarda üremi nedeniyle değişen vücut şartlarına adaptasyon oluşturmak için hipokalsemiye cevap olarak PTH sentez ve sekresyonu stimüle olur. Bu uyarının devam etmesi paratiroid bezlerinde sekonder hiperplaziye neden olur.

Bu olaylar böbrek kitlesinin azalması nedeniyle ortaya çıkan fizyolojik şartlara uyum, homeostaz için gelişir. Zamanla paratiroid hücreleri homeostaz için olan reaktif büyümeden çıkar ve paratiroid hücrelerinde uyarı-proliferasyon-apoptoz arasındaki denge proliferasyon yönünde gelişerek patolojik hale gelir. İleri devrelerde hiperplazi, noduler formasyon olarak adlandırılan hiperplastik adenomatöz paratiroid dokusuna dönüşür. Moleküler yapıdaki değişiklikler olarak fizyolojik Vit D ve kalsiyum sensing reseptörlerinin(CaSR) kaybı ve normal eşiğin değişmesiyle feedback sisteminin dışına kaçan bir yapılanma gelişir. Paratiroid hücreleri, noduler paratiroid hiperplazi gelişimi sonucu fizyolojik feedback kontrolünden çıkar.

Artmış PTH ve düşük Kalsitriol seviyeleri ile oluşan ortamda, reaktif aşırı kemik rezorpsiyonu ve kemik mineralizasyonunda zayıflama olur. Renal osteodistrofi, ilerleyen süreçte kemik ağrısı ve patolojik fraktürler ile sonuçlanabilir.

Artmış kan "alkalen fosfataz" düzeyleri kemik rezorpsiyonunun şiddeti ile ilişkilidir ve bu durum kemik ağrısı olan sekonder hiperparatiroidizmlili hastalarda subtotal paratiroidektomiden yararlanma şansının yüksek olduğunu gösterir.

Sekonder hiperparatiroidizm'de doğru tanı intakt PTH düzeyinin ölçümü ile konulur. Paratiroidlerden salgılanan intakt PTH'un yarı ömrü 5 dakikadan daha azdır ve hızla metabolize olur. İntakt PTH molekülü biyolojik olarak aktif N-terminal ve inaktif C-terminal fragmanına bölünür. C-terminal fragmanı da daha küçük iki parçaya ayrılır ve karaciğer, böbrek ve kemiklerde metabolize olur.

KRY'de, C-terminal PTH fragmanlarının böbrekten klirensi azaldığından, yarı ömrü uzar ve C-terminal PTH düzeylerinin yükselmesi böbrek yetmezliği ya da sekonder hiperparatiroidizm'e bağlı olacağı düşünülür. Bu nedenle, sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalarda hiperparatiroidizmin şiddetini değerlendirmede intakt iPTH düzeylerinin ölçümü güvenilir bir yöntemdir.

PTH sekresyonunu kontrol eden tropik bir üst hormon yoktur ve doğrudan feed back mekanizma ile serum Ca²⁺ iyon konsantrasyonu tarafından regüle edilir.

Serum Ca²⁺ konsantrasyonu için fizyolojik eşik değeri olan 5.2mg/dl (1.3mM)'un altına indiğinde homeostazı sağlamak için, paratiroid hücrelerinde PTH sentez ve sekresyonu artar.

KRY'de hiperparatiroidizm'in şiddetinin artmasıyla ve zamanla araya giren CaSR ve Vit D reseptör sistemindeki azalma yönündeki değişiklikleri, Ca'un sense edilmesinin fizyolojik eşik değerinde bir yükselme olduğunu düşündürmektedir. Sekonder hiperparatiroidizm'de hipokalsemi olmadan da PTH düzeylerinin artması bu hipoteze desteği artırır. Bunun da ötesinde D vitamini yetmezliği de, Ca'un fizyolojik eşik değerinde yükselmeye ve buna bağlı olarak sekonder hiperparatiroidizmde artmaya neden olabilmektedir.

Klinik Bulgular:

KRY'li hastalarda, sekonder hiperparatiroidizm, klinikte kemik ağrıları, iskelet sistemi deformiteleri ve fraktürlere yol açabilen kemik hastalığına neden olur. Klasik olarak en erken görülen radyolojik bulgu, el ikinci orta falanks'da görülen subperiostal düzensizliktir. Subperiostal kemik rezorpsiyonu hastaların %86'sında görülür ve en iyi falankslar, pelvis, distal klavikula, kaburgalar, femur, mandibula ve kraniumda gözlelenebilir. Subperiostal rezorpsiyonlar ile kendini gösteren kemiklerdeki demineralizasyonun ilerlemesi, kemiklerde incelmeye ve zayıflamaya neden olur. Kemik rezorpsiyonlarının ilerlemesi sonucu kemik fraktürleri oluşabilir ve en sık vertebrada çökme kırığı, kaburga ve uzun kemiklerde kırılmaya meyil görülür. Kemik ağrısı ilk olarak torakolomber omurlarda ve kalça - alt ekstremitelerde başlar, ağırlık kaldırmak ve ani hareket ile artar. Alkalen fosfataz düzeyleri kemikteki değişikliklerin şiddeti ile orantılı olarak artmıştır. Diyalizde geçen süre arttıkça hastalarda semptom ve fizik bulguların şiddeti de daha fazla olmaktadır.

KRY'li hastalarda sekonder hiperparatiroidizm için paratiroidektomi endikasyonu koymadan önce, iskelet sistemi bulgularının alüminyum intoksikasyonuna bağlı kemik hastalığı ile ilgili olmadığı kanıtlanmalıdır.

Alüminyum böbrek yetmezliğinde oral alınan alüminyumlu fosfat tutucular ve diyaliz sıvılarının alüminyum içermesi ile retansiyon sonucu kemik dokuya çöker ve PTH etkisinin kemiklerde azalmasına bağlı dinamik bir kemik hastalığı durumu yaratır.

Alüminyum toksisitesi nedeniyle oluşan kemik hastalığını, renal osteodistrofiden ayırmak için serum alüminyum düzeyleri ölçülmelidir(Deferrioksamin- DFO testi). Ayırıcı tanıda bazen kemik sintigrafi ve kemik biyopsisinden de faydalanmak gerekebilir.

Yumuşak doku kalsifikasyonları, sekonder hiperparatiroidizmde sık görülen bir bulgudur ve KRY'li hastaların diyaliz başlangıcında %27'sinde, 5 yıldan fazla diyalize bağımlı kalmış hastaların %58'inde görülür. Kalsifikasyon vasküler ya da nonvasküler yumuşak dokularda oluşabilir. Yumuşak dokularda oluşan kalsifikasyon, komşu yapılara yapacağı basıyla ağrıya, ilgili organın disfonksiyonuna ve deformitelere neden olabilir. Yumuşak doku ve damarlar dışında böbrek, akciğerler, kalp ve deride de kalsifikasyon görülebilir. Yumuşak doku kalsifikasyonunun mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Geçerli olan görüş, serum Ca ve fosfat çarpımının belirli bir düzeyden daha fazla yükselmesi sonucunda hiperfosfatemik ortamda kalsiyum fosfat komplekslerinin dokuya çökmesi sonucu oluştuğu şeklindedir. Ca ve fosfat çarpımının 70'den fazla olmasının subtotalparatiroidektomi için bir endikasyon oluşturduğu düşünülmüştür.

Sekonder hiperparatiroidizmlili hastaların %35'inde kaşıntı ve diğer deri belirtileri görülür ve deri dokusunda artmış Ca düzeylerine bağlıdır. Kontrol altına alınamayan şiddetli ve inatçı kaşıntılar mevcuttur ve subtotalparatiroidektomi sonrasında genellikle semptomlar kaybolur. Hastalarda adale zayıflığı, proksimal miyopati ve çabuk yorulmaya da sık rastlanır. Sekonder hiperparatiroidizm'li hastaların %20'sinde peptik ülser, %10'unda nöropati ve %5'inde renal kalsifikasyon da görülür. Sekonder hiperparatiroidizm, diyaliz hastalarında sık görülen, kardiyak disfonksiyonu artıran bir neden de olabilir.

Kalsifikasyon, subkutan arteriyollerde kalsifikasyonla seyreden, ağrılı, mor benek tarzında ciltte nekroz, derin ülser ve gangrene kadar ilerleyebilen nadir görülen ileri evre bir klinik durumdur. Cilde ait arteriollerde kalsifikasyonlar kan akımını azaltarak ilgili bölgede beslenme bozukluğuna yol açar. Retiküler yapıda olan bu kalsifikasyon lezyonları 20 cm büyüklüğe kadar ulaşabilirler ve genellikle santral nekroz nedeniyle ülserleşirler. El ve ayak parmaklarının distalini tutması karakteristiktir. Daha az oranda gövde, kalça önkol, kollar, uyluk ve bacakları tutar.

Hiperparatiroidizm'in bu ağır vasküler komplikasyonu hastanın parmaklarını, ekstremitelerini hatta yaşamını kaybetmesine neden olabilir.

KRY de vasküler yapılarda media tabakasında da kalsifikasyonlar olur. Bu durum damar kompliyansının bozulmasına, organların ihtiyacına göre kan gidememesine yol açabilir, hayati riskler yaratır.

Etkin hemodiyaliz, oral fosfat bağlayıcı ajanlarla tedavi yararlı olabilir, ancak düşük doku Ca seviyeleri elde etmek ve yara iyileşmesini hızlandırmak için erken subtotalparatiroidektomi de önerilir.

Medikal Tedavi:

KRY'de renal atım yetersizliği ve retansiyon nedeniyle serum fosfat düzeyi yükselirken iyonize Ca düzeyi de düşmektedir, yetersiz renal kitle nedeniyle Vit D yapımı yetersizliği vardır ve bu durum PTH sentez ve sekresyonunda artmaya neden olmaktadır.

Medikal tedavinin amacı, serum fosfat ve Ca düzeylerini mümkün olduğunca normal düzeyde tutmak, oral kalsiyum desteğini sağlamak, diyaliz sıvısındaki kalsiyum konsantrasyonunu artırma ve aktif Vit D (Kalsitriol) replasmanı da yaparak aşırı PTH sekresyonunu süprese etmeye çalışmak, bu kısır döngüyü kırmaktır.

Sekonder hiperparatiroidizm'in medikal tedavisinde kullanılan, oral fosfat bağlayıcı maddeler barsaklardan daha az fosfat absorpsiyonunu sağlar. Alüminyum hidroksit en güçlü fosfat bağlayıcı maddedir. Alüminyum, KRY de birikerek low turnover kemik hastalığına yol açması nedeniyle günümüzde Ca karbonat ve Ca asetat kullanımı tercih edilmektedir. Fosfat bağlayıcı maddelerin dozu, diyetle alınan fosfat ile orantılı olmalıdır.

Kalsitriol, aktif VitD tedavisi, sekonder hiperparatiroidizmin medikal tedavisinin en önemli parçasıdır ve KRY de diyaliz gereksiniminden bile önce başlanması gerekebilir. İntravenöz yolla verilen yüksek doz kalsitriol ile elde edilen yüksek serum VitD düzeylerinin, PTH'ü baskılamada, oral kullanımla elde edilen düşük düzeylerden daha etkili olduğu bildirilmektedir. Kalsitriol tedavisinin, barsaktan Ca emilimini arttırarak hiperkalsemi gelişmesi ve inatçı hiperfosfatemi oluşturma gibi riskleri vardır. Hiperkalsemik, hiperfosfatemik kondüsyonlu ve medikal tedaviye iyi cevap vermeyen KRY li hastalar en problemleri hasta grubunu oluşturur.

Deri kaşıntı semptomlarının tedavisinde, standart hemodiyalizle birlikte aktif kömürle hemoperfüzyon ve ultraviyole uygulamaları ile tedavi bazı hastalarda kaşıntıyı giderebilir.

Hiperparatiroidizmin high-turnover tipinin medikal tedavisinde, diğer bir gelişmekte olan yaklaşım antirezorptif bifosfonatların kullanımınıdır. Bifosfonatlar, pirofosfatın sentetik analogunun hidroksiapatite yüksek bir affinitesi vardır ve kemik rezorpsiyonunda azalmayı sağlar. Etki mekanizmasının kemik dokusunda osteoklast fonksiyonunu inhibe etmesiyle olduğu düşünülmektedir.

Paratiroidlerin görüntülenmesi:

Görüntüleme çalışmaları doğru müdahale için cerrahi öncesinde ve özellikle nükse bağlı ikinci girişimlerde paratiroid glandların lokalizasyonu için yapılmaktadır.

- Ultrason; glandın 1cm den daha büyük olması noduler hiperplazi ve otonom olduğunu medikal tedaviye cevapsız olacağını düşündürür.

- Sintigrafi; Tc-99m sestamibi scan(Double ve single faz) , Tc-99m tetrofosmin, /Thallium-201-99m pertechneate subtraction , iodine-123 subtraction
- MRI ile
- SPECT(Single Photon Emission Computerized Tomography)

Tominaga ve ark. yayınlarında, %11,2 vakada 5 paratiroid, %0,8 vakada 6 paratiroid, %0,2 de 7 paratiroid gland saptamışlardır. Görüntüleme çalışmaları endikasyonunu, %5-8 vakada atipik mediastinal yerleşimin gösterilmesinde ve 4 den fazla paratiroid glandın varlığı düşünüldüğünde ve özellikle reeksplorasyon, ikinci cerrahi girişim gerektiğinde kullanmışlardır. Ayrıca medikal tedavi ile supresyonun başarısının, paratiroid dokusundaki küçülmenin takibinde de görüntüleme yöntemleri kılavuzluk yapabilir.

Subtotal paratiroidektomi Endikasyonları:

- 1- Medikal tedaviye dirençli hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve normalden çok yüksekte kalan iPTH (800 pg/ml den yukarda),
- 2- Biyomekanik problemler, kırıklar ve tendon yırtılmaları, çocuklarda epifizyoliz
- 3- Kalsifilaksi,
- 4- Paratiroid glandın aşırı büyük bulunması, ağırlığının 1gr.ın üzerinde hesaplanması,
- 5- Vasküler yapılarda kalsifikasyon nedeniyle yetersiz damar kompliyansına bağlı koroner arterde yetmezlik, aort kapaklarında fonksiyon bozukluğu,
- 6- Renal transplantasyon adayı olup kontrol edilemeyen ciddi hiperparatiroidi semptomları varsa pretrans subtotalparatiroidektomi düşünülmelidir.

KRY'li hastalarda sekonder hiperparatiroidizmin yüksek prevalansına rağmen, etkin medikal tedavi ile subtotal paratiroidektomi hastaların %5'inden azında gerekir.

Diyalizde geçen sürenin artmasıyla paratiroidektomi gereksinimi de artmaktadır. Etkin medikal ve yoğun bir tedavinin yetersiz kaldığı dirençli sekonder hiperparatiroidili KRY hastalarında da medikal tedavide ısrardan vaz geçip subtotal paratiroidektomi düşünülmelidir. Yeterli medikal tedaviye rağmen, PTH nın %50 düşmemesi, klinik semptomlarda değişme sağlanamaması, paratiroid görüntüleme çalışmalarında glandların birinin 1cm den daha büyük çapta saptanması (Büyük paratiroid glandlar medikal supresyondan çok fayda görmemekteler) paratiroidektomiye gündeme getirmelidir.

İleri derecede paratiroid hiperplazili transplant bekleme listelerindeki hastalara paratiroidektomi daha da erken düşünülmelidir.

Glandın içine etanol enjeksiyonu bazı tecrübeli merkezlerde, minimal invazif girişim olarak cerrahi paratiroidektomi yerine kullanılmaktadır.

Cerrahi paratiroidektomide, hipoparatiroidiye yol açmayacak ama hiperparatiroidi nüksü yapmayacak kadar doku bırakmaya dikkat edilir. Cerrah, subtotal paratiroidektomi uygulamasında teknik incelikleri, perop-postop komplikasyonlar ve riskleri iyi bilmelidir.(Hipoparatiroidi, Nüks hiperparatiroidi, postop kanama, nervus rekürrens yaralanması).

Artmış alkalin fosfataz düzeyleri genellikle kemik rezorbsiyon şiddeti ile paraleldir ve ameliyatın gereği ve yararı konusunda iyi bir göstergedir. Eklem ve kemik ağrısı, paratiroidektomi sonrası hastaların %80-85'inde düzelmektedir.

Fosfat bağlayıcı ve azaltıcı medikal yöntemlerin yoğun uygulamasına, VitD replasmanına, etkin hemodiyalize rağmen Ca ve fosfat çarpımının 70'in üzerinde olması, sıklıkla, ilerleyici yumuşak doku kalsifikasyonu ile birlikte ve subtotal paratiroidektomi endikasyonunu oluşturur.

Sekonder hiperparatiroidizmlili hastalardaki bir başka paratiroidektomi endikasyonu kalsifilaksi ve inatçı kaşıntıdır.

Brown Tm gelişmiş hastalarda cerrahi adaylardır.

Renal tx sonrası hastaların %25-50'sinde renal kitlenin replasmanına rağmen, serum Ca düzeyleri ve iPTH takibinde otonomiye yani tersiyer hiperparatiroidizme rastlanabilir. PTH düzeyleri takibi ve kemik biyopsileri ile çalışmalarda bu oran %70'e kadar yükselebilir. Transplantasyon sonrası bulgular zamanla düzelebilir ve hastaların %60'ı ortalama 12 ay içinde normokalsemik olurlar.

Transplantasyondan sonra renal nedenler ortadan kalksa da, hiperplazik paratiroid bezlerinde otonom fonksiyon gelişen bazı hastalarda postop hiperparatiroidizm bulguları devam edebilir ve bu hastalarda hiperparatiroidizm komplikasyonlarından korunmak için subtotal paratiroidektomi gerekir.

Cerrahi Tedavi:

Sekonder hiperparatiroidizmin cerrahi tedavisine yaklaşım, kronik renal yetmezlikli hastanın kendine özgü preoperatif cerrahi hazırlıklarıyla başlar. Diyaliz hastalarında sık olarak patolojik değerlerde olan hematokrit, trombosit sayısı ve kan elektrolitleri potasyum düzeyi kontrol edilmelidir.

Postop azalan PTH ya bağlı kemik tamiri işleminde hızlanma olur. Postoperatif hipokalsemi (Aç kemik hastalığı) riskini osteitis fibrozal hastalarda azaltmak için, preoperatif dönemde yoğun Vit D ile medikal yüklenme tedavisi uygulanmalıdır. Hastalar ameliyattan önce mutlaka diyalize alınmalı ve postop sıvı dikkatli verilmeli, kanama komplikasyonu nedeniyle en erken 48 saat sonra diyalize alınmalıdır. İntraoperatif ve perioperatif fazla sıvı verilmesi ve mecburi diyaliz gerektirecek sıvı yüklenmesinden kaçınılmalıdır. Hemodiyaliz esnasında perop kanama riskini azaltacak bir diyaliz programı uygulanmalıdır.

Trombosit disfonksiyonu nedeniyle kanama riskinin arttığı yüksek üremi düzeylerinde, hastanın medikal hazırlığına özellikle ağırlık verilerek beklemeli, ameliyat ertelenmelidir.

Paratiroid cerrahisi yapan cerrah, paratiroid bezlerini iyi tanıyabilmeli, anatomik normal ve ektopik yerleşim yerlerini iyi bilmelidir. Büyütücü mercekli gözlük kullanmak anatomik değerlendirmelerde kolaylık sağlayabilir.

Ameliyata standart krikoid altından tiroid alt polü hizası transvers tiroidektomi insizyonu (Kocher) ile başlanır. Biraz alt yerleşimli insizyon mediastinal eksplorasyonu da kolaylaştırır. Hemostaza özellikle aşırı dikkat etmek anatomik yapıların karıştırılmadan tanınmasını kolaylaştırır.

- Paratiroid etraf yağlı dokulardan daha koyu kahve renktedir.
- Paratrakeal lenf nodülleri ise yuvarlak şekilli ve kırmızımsıdır.
- Paratiroidlerin vasküler pedikülü vardır.
- Paratiroid dokusu suya bırakılınca batır, yağ dokusu yüzer.
- Karışık durumlarda frozen section ile karar verilir

Tiroid sağ ve sol loblar medial venlerin bağlanıp kesilmesi, serbestleştirilmesi ve içe yukarı döndürülmesiyle, arkada ve paratrakeal alanda yukarıdan aşağıya bir planda hiperplazik paratiroid glandları bulunur. Üst paratiroidler yerleri nispeten bellidir. Üst lob arka yüzde rekürren sinir üst ve dış komşuluğunda bulunur. Alt paratiroidler inferior venlerin tiroid kapsülle birleştiği alanda bulunur. Rekürren sinirin iç ve alt komşuluğundadır.

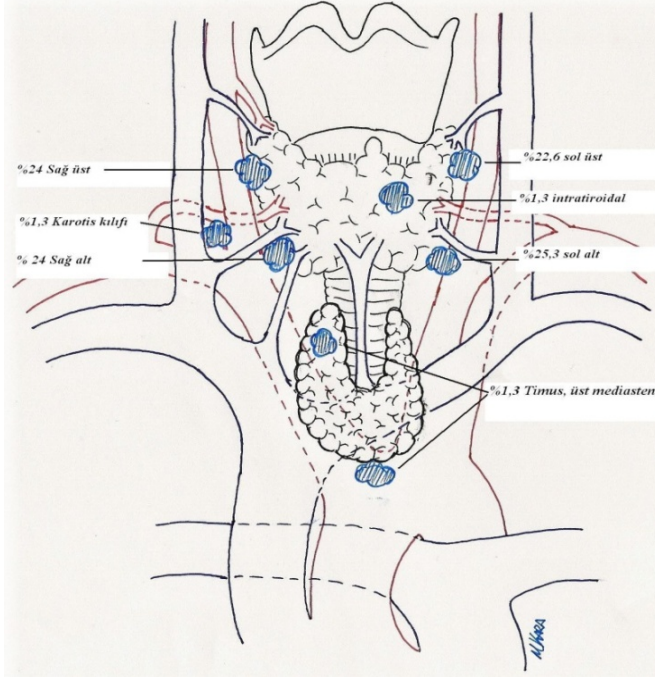
Alt paratiroidler superior anterior mediastende de bulunabilirler.

Subtotal paratiroidektomi yapılacaksa normale en yakın görünümü küçük bir paratiroid glandının bir kısmı (hiperparatiroidinin şiddetine göre değişen 100-300mg) gümüş klip ile işaretlenerek bırakılıp, diğer paratiroid bezleri total çıkartılır. Nodüler hiperplazik paratiroid dokusu geriye bırakmak için seçilmemelidir. Nodüler özellikte dokudan geriye bırakılanlar nükse meyilli kabul edilir. Ameliyatı bitirirken insitu kalan paratiroid dokusunun canlı olduğu görülmelidir.

Dört hiperplazik paratiroid bezinin de çıkarılması durumunda soğuk serum fizyolojik içinde ince kesilmiş(1mm3) paratiroid dokusu serbest otoplast olarak ozmosla beslenecek şekilde ön kol kasları

içine ya da cilt altına işaret konarak transplante (Ototransplantasyon) edilir. Timus kalıntısı, fazla paratiroid bezi ya da embriyolojik kalıntı ihtiva edebileceğinden rutin olarak çıkarılmalıdır.

Paratiroid bezlerinin sayı ve lokalizasyonlarının değişkenlik göstermesi hiperparatiroidizmin cerrahi tedavisinde bezlerin anatomik yerlerinin saptanmasında zorluk yaratabilir. Sıklıkla boyunda 4 paratiroid bezi mevcuttur. Hastaların %3'ünde 3 paratiroid bezi bulunmasına karşın, %13'e çıkan oranlarda 4'den fazla paratiroid bezi bulunduğu bildirilmiştir.



Dr.U.Buğan; tez çalışması (HNH 1.Cerrahi

Kl.arşiv)

Prensip olarak, dikkatli bir boyun cerrahi eksplorasyonu yapılmalıdır. Buna rağmen boyunda ya da mediastinumda geriye bir paratiroid unutmama riski mevcuttur.

Wang, üst paratiroidlerin %77'sinin posteriorda kriko-tiroid bileşkede ve %22'sinin tiroid üst polü arkasında, alt paratiroidlerin ise %42 oranında tiroid alt polü ve %39 oranında timus içinde bulduklarını saptamıştır.

Üst paratiroid glandlar beklenen lokalizasyonda bulunmadığı takdirde retroösofageal boşluk araştırılmalıdır. Üst paratiroidlerin diğer sık ektopik lokalizasyonları tiroid içi ve karotis kılıfı boyuncadır.

İnferior paratiroidler genellikle alt tiroid polde arter etrafında 1cm'lik bir alanda bulunur, ancak lokalizasyonları superior paratiroidlerden daha çeşitlilik gösterir. Bulunabileceği diğer lokalizasyonlar sıklıkla timus, tiroid içi, superior ve anterior mediastinum'dur.

Eğer eksplorasyonda 3 paratiroid bezi bulunursa bulunmayan tarafta aşağı yerleşimli bir paratiroid bezi araştırılmalı ve mutlaka timektomi yapılmalıdır. Timus, rekürren siniri zedelemekten dikkatli disseksiyonla aort kavsini üst hizasından çıkartılmalı ve piyeste paratiroid doku aranmalıdır. Bazen dördüncü paratiroid bezi intratiroidal yerleşimli olabilir, paratiroidin bulunmadığı tarafa tiroid lobektomi yapılabileceği gibi, tiroidotomi de tercih edilebilir. İntraoperatif ultrasonografi intratiroidal paratiroid bezini saptamada yardımcı olabilir. Ameliyat esnası ve sonrası serum kalsiyum ve PTH düzeyleri cerrahinin başarısını kontrol etmede yol gösterir.

Üçbuçuk paratiroid bezinin çıkarıldığı subtotal paratiroidektomi ilk kez 1960 yılında Stanbury ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu ameliyatlarda iyi görünümü bir paratiroid bezinin yaklaşık olarak 100 mg ağırlığında bir kısmı kanlanması korunarak bırakılır. Diğer paratiroid bezleri çıkarılmadan önce, bırakılan parçanın canlılığından emin olunmalıdır. İnfierior bezlerden daha az ektopik lokalizasyon

gösterdiği için, genelde üst paratiroid bezlerinden biri subtotal rezeksiyon için seçilir. Geride bırakılacak paratiroid parçasının boyutları hastanın sonraki tedavisine ve diyaliz şartlarına bağlıdır. Devamlı diyaliz gereksinimi düşünülüyorsa bırakılan parça, aynı KRY li ortam devam edeceğinden ilerde oluşacak hiperplazi nedeniyle daha küçük bırakılmalıdır.

Renal transplantasyon bekleyen hastalarda total paratiroidektomi yapmaktan kaçınılmalıdır. Transplant sonrası renal kitlenin yerine konmasıyla,, daha önce sekonder hiperparatiroidi nedeni olan şartlar düzeleceğinden hastalar hayat boyu tedavi, D vitamini almak zorunda kalabilirler.

Wells, 1975 yılındaki çalışmaları ile hiperplazik paratiroid dokusunun total çıkarılıp bir kısmının ön kola ototransplante edilebileceğini ve fonksiyonel olabileceğini gösterdi. Bu işlem büyümüş dört paratiroid bezinin tümünün çıkarılması ve ince kesilmiş bir kısım paratiroid bezinin ön kola adele arasına ya da yağdokusu içine ototransplantasyonu işlemidir.

Çıkarılan dokunun paratiroid olduğu kesin olarak frozen ile histolojik olarak tanınmalıdır. 4°C'daki serum içinde, 20-30 dakikalık soğutma işleminden sonra paratiroid dokusu sertleşir ve serbest greft olarak 1x3mm'lik küçük parçalara kolaylıkla ayrılabilir. Yaklaşık yirmi parça paratiroid dokusu, kolay erişilebilir bir yer olduğundan, önkolda brakioradialis ya da boyunda sternokleidomastoid kası içine ya da cilt altına yerleştirilebilir. Greftin hiperplazisine bağlı hiperparatiroidizm geliştiği takdirde, hiperfonksiyone paratiroid dokusunun kolayca bulunması ve eksizyonu için grefte işaret sütürü konmalıdır.

A-V fistülün olmadığı taraf ön kolda küçük insizyonlarla cilt altına çok yere yerleştirme ilerde hiperplazi ve nüks olduğunda, çıkarma gerektiğinde erişim kolaylığı nedeniyle tercih edilebilir. Paratiroid dokusunun her bir parçası ayrı olarak küçük paketler halinde implante edilir. Ön kola transplante edilen paratiroid dokusu fonksiyon yapar ve bu durum aynı taraftaki antekubital venden alınan kandaki PTH değerlerinin karşı taraf kol kan örneği ile kıyaslandığında daha yüksek çıkması ile anlaşılabilir. Ototransplantasyonun uzun dönem başarısı orta düzeydedir. 35 aylık uzun dönemi kapsayan bir çalışmada hastaların 1/3 ünde tam fonksiyon, %20 sinde yetersiz fonksiyon saptanmıştır.

Kalan paratiroid dokusu, parçalar steril koruyucu sıvı ihtiva eden şişelerin içine konarak kriyoprezervasyon yöntemiyle saklanmalıdır. Eğer bırakılan doku yetersiz kalırsa, hipoparatiroidizm gelişirse saklanan dokular yeniden hastaya ototransplante edilebilir. Parçalar 37°C su içinde hızla çözülmeli ve oda sıcaklığında toksik olan DMSO'nun ortamdan giderilmesi için doku kültür ortamında en az 3 kere tekrar serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra transplante edilmelidir.

Paratiroid Doku Örneklerini Saklama; Dondurma ve Açma Yöntemi

Hastanın kendi serumu % 10 ve % 20 lik Dimetil Sulfoksit (DMSO) bulunduran farklı tüplere hazırlanır. Steril şartlarda gelen örnek steril ortamda açılarak 1-2 mm³ olacak şekilde küçük parçalara ayrılır Yaklaşık 15-20 parça olan doku, her tüpte en az 5 parça bulunacak şekilde serum-DMSO içeren tüplere steril şartlarda aktarılır. Örnekler ilk iki saat -20 derecede bekletildikten sonra dört saat -85 derecede bekletilir. Daha sonra uzun süreli saklama için özel tank içinde -156 dereceye kaldırılır. Ameliyathaneden istenen dokular önce hızla 37 derecede ısıtıldıktan sonra steril şartlarda SF ile santrifujlanıp yıkanır, yüzeydeki sıvı değiştirilerek steril fosfat tamponlu tuz solüsyonu (PBS) ile tekrar yıkandıktan sonra steril PBS solüsyonunda süspanse edilerek hastaya transfer edilmeye hazır duruma getirilir.

Alternatif olarak minimal invazif yöntem olarak, ultrason kılavuzluğunda perkutan hiperplazik paratiroid nodülüne etanol enjeksiyonu tarif edilmiştir. Uzun dönem sonuçları tartışılmaktadır. Amaç, selektif olarak hiperplastik şüpheli glandları mümkün olduğunca alkolle tahrip etmek geriye kalan paratiroid hastalığını ise medikal yöntemlerle kontrol edebilmektir.

Günümüzde subtotal mı yoksa total paratiroidektomi mi tercih edilmelidir tartışması devam etmektedir. Nodüler hiperplazi oluşmuşsa kontrolsüz büyüme vardır ve cerrahi sonrası nüks oranı

yüksek beklenmelidir. Total paratiroidektomi den sonra ototransplante edilmese bile seeding nedeniyle bazen kanda ölçümlerde PTH tekrar ortaya çıkabilmektedir. Timus da kalmış paratiroid yapıların KRY li hastalarda hiperfosfatemik ortamda reaktive olması buna neden olabilir. Total paratiroidektomi ile low turnover kemik metabolizması tablosunun ortaya çıkaracağı da akıldan çıkarılmamalıdır. Kemik metabolizmasının yavaşlaması da ciddi bir kemik hastalığı durumudur.

Subtotal paratiroidektomide en önemli problem, geride paratiroid dokusu gözden kaçırılıp bırakılmışsa; inatçı veya nüks hiperparatiroidizm oluştuğunda ikinci bir boyun eksplorasyonunun gerekmesidir.

Postoperatif hipoparatiroidizm riskinin genellikle total paratiroidektomi ve ototransplantasyon ameliyatından sonra daha fazla olduğu kabul edilir. Bu nedenle postoperatif dönemde hipoparatiroidizm geliştiği takdirde, yeniden ototransplantasyon için bir kısım paratiroid dokusunun kriyoprezervasyonu önerilir.

Otogreftte bağlı hiperparatiroidizmin, görülmesi ise oldukça nadirdir.

Antekubital venlerden alınacak kandaki PTH tayini ile paratiroid greft fonksiyonu takip edilebilir. Eğer total paratiroidektomi ve ön kola ototransplantasyon sonrası reküran ve/veya persistan hiperparatiroidizm gelişirse, hiperparatiroidizmin boyunda saptanamayan bir paratiroid bezine mi, yoksa önkoldaki greftin hiperfonksiyonuna mı bağlı olduğu bu yöntemle saptanabilir.

Bunun için her iki önkoldan alınan kanda intakt PTH düzeylerine bakılır. Eğer greftin uygulandığı taraftaki PTH düzeyi yüksek ise (diğer taraftakinin 2 katı) nüks hiperparatiroidizm nedenin greft hiperfonksiyonu olduğu tahmin edilir. Ön kolun palpasyonu ile hiperaktif paratiroid dokularına ait küçük nodüller ve ultrasonografi ile ekolusent alanlar olarak dokular saptanabilir. Hiperplazik paratiroid grefti lokal anestezi altında eksize edilebilir.

Eğer her iki koldaki PTH düzeyleri eşitse, reküran ya da persistan hiperparatiroidizmin nedeni, muhtemelen, boyunda gözden kaçmış hiperplazik bir paratiroid bezine bağlıdır ve daha ileri lokalizasyon tetkiklerinden sonra reeksplorasyon önerilir.

Subtotal paratiroidektomi veya total paratiroidektomi ve ototransplantasyon sonrası devam eden hiperparatiroidizmin en sık nedeni, paratiroid bezlerinden birinin bulunamaması ya da boyun veya anterior mediastinumda fazla bir paratiroid bezinin bulunmasıdır. Bu nedenle, lokalizasyon görüntüleme çalışmaları yardımıyla ve gerekirse perop boyundaki şüpheli dokularda frozen section yöntemi kullanılarak dikkatli bir araştırma yapılmalıdır. Dikkatli bir boyun eksplorasyonu ve timektomiye rağmen 4'den az paratiroid bezi saptanırsa ameliyat sonlandırılır ve postoperatif patoloji, PTH, Ca seviyeleri ve hastanın klinik cevabı takip edilir. Mediastinal paratiroidlerin nüks nedeniyle lokalizasyon çalışmalarıyla saptandığı vakalarda, median sternotomi veya torakoskopi gerekebilir.

Nadiren sekonder hiperparatiroidizimli hastalarda intraoperatif olarak fibrotik kapsül, sert bir bez hissi veya şüpheli invazyon görünümü nedeniyle paratiroid karsinomundan şüphelenilir. Bu vakalarda paratiroid üzerini örten doku ile birlikte blok çıkarılmalı, eğer tiroide yapışıkça parsiyel tiroidektomi, lenf bezleri de invaze ise modifiye boyun diseksiyonu yapılmalıdır.

Postop Takip:

Başarılı paratiroid cerrahisinden sonra, iPTH kan konsantrasyonu düşer. Preop kemik hastalığının derecesine(Artmış alkali fosfataz düzeyi, Osteitis fibrosa kistika, Brown Tm) göre kan kalsiyum düzeylerinde ciddi düşmeler olabilir(Aç kemik sendromu)

Cerrahi sonrası hipokalsemi nedenleri:

- Aç kemik sendromu,
- Bırakılan paratiroid dokusu veya otogreftde yetersizlik dir.

Oral Ca veya magnesium tedavisi bu hastaların semptomsuz olması ya da hafif semptomlarla (Sirkumoral parestezi veya Chovastek/Trousseau pozitifliği gibi) kontrol altında tutulması için yeterli olabilir. Hipokalsemik tetani gelişen hastaya EKG monitor kontrolünde kalsiyum 10mg IV hemen, daha sonra en çok saatte 20 mg a kadar olacak şekilde IV perfüzyonla tedaviye devam edilir. Günde 6 grama kadar elementel Ca, oral olarak verilebilir. Verilen oral kalsiyum yemeklerle beraber verilirse barsaklarda kalsiyum fosfat oluşturur ve çöker. Bırakılan paratiroid dokusu ya da otogreftin yetersizliği, takiplerde devam eden düşük PTH seviyeleri ile tanınabilir. Tedavisi Ca, magnesium ve D vitamini ile destek ve eğer saklanmışsa kriyoprezerve paratiroid dokusunun ototransplantasyonudur. Uzun dönem tedavide; kemikte mineralizasyon oluşacağı ve renal destek tedavileriyle hipofosfatemi de gelişebileceğinden fosfat replasmanı da gerekebilir. Aktif Vit D (6µgr a kadar Calcitriol/gün) barsaktan kalsiyum emiliminin artması için gerekir. Vit D miktarı hipokalsemi şiddetine göre ayarlanır.

Takiplerde, yükselen alkalenfosfataz miktarı kemik metabolizması hızlanmasını göstermektedir, azaldığında kemik yapımı da azalmış demektir.

Sonuç:

Sekonder hiperparatiroidizm birçok organ sistemini de etkiler.

Hastaya göre uygun medikal tedavi esastır ve cerrahi müdahale kararı vermeden önce mutlaka denenmelidir.

Medikal tedaviye rağmen hiperparatiroidiye bağlı semptomların ve radyolojik bulguların ilerlediği tedaviye dirençli KRY'li hastalarda sekonder hiperparatiroidizmin komplikasyonlarından korunmak için subtotal paratiroidektomi düşünülmelidir. Oluşan bir fraktür sonrası subtotal paratiroidektomi zorunludur. Ancak ideal olan dirençli vakalarda geniş demineralizasyon veya fraktür gelişmeden önce cerrahi müdahale şansını kullanmaktır. Renal tx sonrası, dikkatli takiplerde 12 ayda klinik bulguları düzelmeyen hastalar, tersiyer hiperparatiroidizm olarak kabul edilmeli ve subtotal paratiroidektomi düşünülmelidir.

Gerek subtotal paratiroidektomi gerekse total paratiroidektomi ve ototransplantasyon uygulanacak uygun bir cerrahi girişim olarak önerilmektedir. Bu yöntemlerin her birinin de, her bir hasta için ayrı gözönünde tutulması gereken kendine has avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Hastaya göre yöntemlerden biri seçilmelidir.

Alt paratiroid bezlerinin birinin ya da ikisinin bulunamadığı hastalarda, timus kalıntısı çıkarılmalı ve intratimik yerleşimli paratiroid dokusu yönünden incelenmelidir.

Ameliyat öncesi paratiroidlerin lokalizasyonu amacıyla kullanılan görüntüleme yöntemleri gerekli olup olmadığı ilk girişimlerde tartışmalıdır, ancak nüks vakalarda lokalizasyon çalışmaları cerrahi tedavinin güvenliği için çok önemlidir.

Ek bilgi için:

- 1- Titiz M.İ. Ed. Renal Transplantasyona Pratik yaklaşım 2.baskı 2004.
- 2- Köksal N., Türkmen F., Titiz M.İ.: Kronik renal yetmezlikli hastalarda paratiroidektomi sorunları. Ulusal cerrahi dergisi 14(2): 140-144 1998.
- 3- O'Callaghan C. The Renal System at a glance. 2 nd Ed. Blackwell Pub.2006.Cannata-Andia J., Passlick-Deetjen J., Ritz E. Ed.: Management of the renal patient: Experts' recommendation and clinical algorithms on renal osteodystrophy and cardiovascular risk factors. Nephrology Dialysis Transplantation Vol.15 2000 Suppl.
- 4- Packman K.S., Demeure M.J.: Indications for parathyroidectomy and extend of treatment for patients with secondary hyperparathyroidism Surg. Clin. N. Am. 75(3): 465-482 1995.
- 5- Wells S.A., Ross A.J., Dale J.K., Gray R.S.: Transplantation of parathyroid glands: Current status Surg.Clin. N.Am. 59:167-177 1979.

- 6- Duh L., Lim R., Clark O.: Calciphylaxis in secondary hyperparathyroidism. Arch. Surg. 126: 1213-1219 1991.
- 7- Wang C.A.: The anatomic basis of parathyroid surgery. Ann.Surg. 183:271 1976.
- 8- Leapman S., Filo R., Thomalla J et al.: Secondary hyperparathyroidism. Am..Surg 55:359-365 1989.
- 9- Chou F.F., Hsieh KC, Chen YT, Lee CT: Parathyroidectomy followed by kidney transplantation can improve bone mineral density in patients with secondary hyperparathroidism. Transplantation Vol 86 No 4 Aug. 27 2008.
- 10- Monier-Faugere M-C, Mawad H, Qi Q, Friedler RM, Malluche HH: High prevalence of low bone turn over an occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. J.Am.Soc. Nephrol. 11: 1093-1099 2000.
- 11- Kitaoka M., Fukagawa M., Ogata E., Kurokawa K.: reduction of functioning parathyroid cell mass by ethanol injection in chronic dialysis patients. Kidney International 46: 1110-1117 1994.
- 12- Schömig M., Ritz E.: Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 2. indications for parathyroidectomy Nephrol. Dial. Transplant. 15(Suppl 5): 25-29 2000.
- 13- Cohen J.I.: Parathyroid exploration. Head and Neck Surgery Vol.14 No:2 June 109-117 2003.
- 14- Walgenbach S., Rosniatowski R., Bittinger F., Schicketanz K.H., Hafner F., Hengstler J., Junginger T.: Modified cryopreservation and xenotransplantation of human parathyroid tissue langenbeck's arch. Surg. 384:277-283 1999.
- 15- Buğan U.: Kronik Renal Yetmezliğe Bağlı Sekonder Hiperparatiroidizmde Cerrahi Tedavinin Yeterliliğini Belirlemede Biyokimyasal Parametrelerin Kullanımı Uzmanlık tezi Haydarpaşa Numune Hastanesi 1.Cerrahi Kl. 2008.
- 16- Eren PA, Turan K, Berber İ, Canbakan M, Kara M, Bagan U, Sevinç C, Turkmen F, Titiz Mİ:: The clinical significance of parathyroid tissue calcium sensing receptor gen polymorphism and expression levels in end stage renal disease patients. Clinical Nephrology 72/2 116-122 August 2009.
- 17- Seifert M.E., Hruska K.A.: The kidney - vascular - bone axis in the chronic kidney disease mineral bone disorder. Transplantation 2016;100: 497-505
- 18- Welte T., Arnold F., Technau-Hafsi K., Neumann-Haefelin E., Wobster R., Zschiedrich S., Walz G., Kremer-Zucker A.: Successful management of Calciphylaxis in a kidney transplant patient: Case report. Transplantation Direct 17.March 2016
- 19- <http://entokey.com/surgical-management-of-secondary-and-tertiary-hyperparathyroidism/>

KRY Lİ HASTALARDA CERRAHİ, PERİOPERATİF YAKLAŞIMLAR:

DR. M.İZZET TİTİZ

Nefronların çeşitli nedenlerle kronik ilerleyici ve dönüşümsüz harabiyeti ile sonuçlanan bir süreçte gelişen, böbrek işlev yetmezliğinin yol açtığı klinik tabloya kronik böbrek yetersizliği (KRY) denir. Böbrek fonksiyonlarının olmadığı hasta grubudur, diyaliz yöntemleriyle desteklenerek yaşamaktadırlar.

Diyaliz yöntemleriyle hayatını sürdürmekte olan hasta grubunun da genel cerrahi girişimlerine ihtiyacı olabilir. Bunlar lokal anestezi ile yapılabilen küçük cerrahi girişimler olabildiği gibi genel anestezi ve kas gevşeticilerle vücut boşluklarına girmeyi gerektiren majör cerrahi girişimler de olabilir.

Travmalar ve acil cerrahi bu grup hastalarda çok ciddi iştir.

Kronik böbrek yetmezliğinin derecesine göre hastaların dikkatli hazırlanması cerrahinin başarısını arttırır, komplilasyonları azaltır.

Cerrahi girişim gereken KRY li hastalar genelde:

- 1- Kısıtlı renal rezervi olanlar (prediyaliz)
- 2- Son dönem böbrek yetersizliği nedeni ile renalreplasman tedavisi görenler
- 3- Kronik allogreft yetersizliği gelişmiş, marjinal fonksiyonlu ancak halen düzenli immunosupressif kullanan böbrek transplantlı hastalar olarak karşımıza çıkarlar.

KRY de fizyopatoloji:

- 1- Böbrekten geçen kan miktarı dolayısıyla ekskretuar fonksiyonunun azalması; üre, kreatinindeğerleri yükselmiş, böbrekle atılması gereken toksikmetabolik ürünlerprotein metabolizması ürünleri vücutta birikmektedir.
- 2- Elektrolit, asit-baz balansının azalan nefron kitlesine paralel iyi ayarlanamaması dengelerin bozulması
- 3- Sentetik fonksiyonların azalmasına bağlı; eritopoetin yapımında azalma - anemi, aktif Vit D3 yapımında azalma ve buna bağlı hipokalsemi, yetersiz renal fonksiyon - hiperfosfatemi, sekonderhiperparatiroidi, renal kemik hastalığı
- 4- İdrar miktarı azalmasına bağlı sıvı birikmesi - hipervolemi, ödem, hipertansiyon
- 5- Üremik ortamda trombosit fonksiyon bozukluğu ve kanamaya meyil
- 6- Böbrekten atılan ilaçların kanda birikmesi ve toksisiteleri olarak özetlenebilir.

Böbrek yetmezliği; glomerül filtrasyon değerinin (GFR) 60 ml/dk'nın altına inmesi olarak tanımlanır. Eğer bu fonksiyon kaybı reversibl özellikte ise akut (ATN), irreversibl ve progresif özellikte ise kronik böbrek yetmezliğinden söz edilir.

- Hafif böbrek yetmezliği: GFR > 50 ml/dk.dır. Kanda üre ve kreatinin düzeyleri normalin üst sınırlarındadır. Böbreğin ekskretuar ve regülatuar fonksiyonları korunmaktadır. Klinik belirtiler yoktur.

- Orta derecede böbrek yetmezliği: GFR 25-50 ml/dk oranındadır. Azotemi yükselmektedir. İdrar konsantrasyonu kapasitesinde azalma, hafif anemi görülebilir. Dehidratasyon ve katabolik durumlarda şiddetli azotemi ve asidoz (dekompanse olma) gelişebilir.

- Ağır böbrek yetmezliği: GFR < 25 ml/dk.dır. Belirgin anemi, hiperfosfatemi, sekonder hiperparatiroidi, böbreğin idrarı konsantre etme özelliği azalmış ve yetersiz özellikli idrar ve metabolik asidoz belirtileri görülür.

- Son dönem böbrek yetmezliği: GFR < 5-10 ml/dk.dır. Şiddetli böbrek yetmezliği ve üremi dönemidir. Gastrointestinal, kardiyovasküler, nörolojik hematopoetik sistemle ve deriyle ilgili belirtiler görülür. Belirtiler düşük proteinli diyetle kısmen azalma, katabolik durumlarda ağırlaşma gösterir.

Renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyulan dönemdir.

Böbrek Yetmezliği Derecesi	GFR (ml/dk)	Semptom ve Bulgular
1. Hafif	50-60	Üre ve kreatinin üst sınırdadır, hipertansiyon

2. Orta	30-50	Üre \uparrow , idrar konsantrasyonu \downarrow , noktüri, hafif anemi, HT
3. Ağır(ileri)	10-30	Belirgin anemi, P \uparrow , Ca \downarrow , izostenürik idrar, noktüri, metabolik asidoz, idrarda Na kaybı \uparrow , HT
4. SDBY	<10	GİS, Kardiyovasküler, nörolojik, hematopoetik sistem ve deri ile ilgili belirtiler
Etyoloji	%	
D. Mellitus	25.3	
Kr. Glomerulonefrit	22.3	
HT	17.2	
Ürolojik(Taş,VUR,obstr., vs.)	8.3	
Kr. İnterstisyel nefrit	5.8	
Kistik Hastalık	4	
Diğer(nedeni bilinen)	5	
Nedeni belli olmayan	27.6	

(Bakınız; Ek bilgi için 1)

KRY li hastalar böbrek yetmezliğinin yol açtığı sistemik komplikasyonlar nedeniyle cerrahi müdahaleleri iyi tolere edemezler.

Bu nedenle hastanın hedef organ sistemlerinin preop değerlendirilmesi önemlidir.

- Anamnez
- Detaylı ve tam fizik Muayene
- Laboratuvar çalışmaları
- Aile genetik hikayesi
- Düzenli kullandığı ilaçlar
- Hipertansiyon varlığı, kontrollü olup olmadığı, komplikasyonları
- Serebrovasküler veya başka trombotik olay
- Enfeksiyonlar (kateter, üriner)
- Peptik ülser hikayesi, GIS kanama
- Malignite
- Rektal kanama hikayesi
- Diyabet ve komplikasyonları
- Kardiyak hikayesi, kalp yetmezliği varlığı
- Periferik damar hastalığı, klodikasyon varlığı
- Üremik kardiyomiyopati
- Sekonder hiperparatiroidi varlığı
- Hastanın diyalizle geçmiş yaşam süresi (Uzun süre diyaliz hikayesi prognozu kötüleştirmektedir)
- Daha önce Tx yapıp yapılmadığı, halen immünsupresif ilaç kullanıyor mu?
- Ürolojik muayene (Hastalar anürik veya oligürik olduklarından prostat ve mesane fonksiyon ve semptomlarının farkında değildir)

- Kadınlarda jinekolojik muayene (Smear)
- Malnutrisyon (Yetersiz beslenme, immün yetersizlik ve postop yara iyileşme problemleri artar)
- Periferik nabazanların kontrolü, karotis ve iliak arterde üfürüm?
- Hemodiyaliz giriş yolu; Santral venöz diyaliz kateteri, A-V fistül durumu, fistül komplikasyonları
- KRY de ateroskleroz, vasküler yetmezlik artmakta (MI rizki üç kat artmış); Ekokardiyografi, thaliumperfüzyon sintigrafisi, angiografi
- Vasküler komplikasyonlar ve vasküler yetersizlik nedeniyle marjinal kan akımı ile beslenen organlarda trombotik olaylar daha sık görülmektedir.
- Plazma fibrinojen, kolesterol, lipoprotein A, homosistein düzeyleri KRY de artar ve aterosklerozda hızlanmaya ve trombotik komplikasyonlarda artışa neden olur.
- Sekonder hiperparatiroidi ve hipertansiyon, aterosklerozun vasküler etkilerini arttırmaktadır.

Böbrek yetmezliği riskinin mevcut olup; cerrahi müdahaleden önce henüz diyalize girmeyen hastalarda:

- 1- KRY ile geçen sürenin ortaya çıkarılması, kalan renal fonksiyonun tespiti, preop ve post op diyaliz gereksiniminin tahmin edilmesi
- 2- Ödemi olup diüretik tedaviye cevap veren hastalarda, kardiyovasküler durumun değerlendirilmesi iyi yapılmalıdır. Kardiyovasküler semptomların altında yatan neden KRY olabilir
- 3- Nefrotoksik ajanların kullanımından kaçınılmalıdır.
- 4- İyotlu kontrast madde kullanımında azami hassasiyet, gadolinium kullanımında sistemik fibroz tehlikesi. İyotlu kontrast madde kullanımı kaçınılmaz ise, profilaktik antioksidan asetilsistein veya sodyum bi karbonat ve tetkikten önce yeterli hidrasyon uygulanması böbreğin hiperfonksiyone tutulması gerekir.
- 5- İlaç etkileşimleri için mutlaka göz önüne alınmalıdır.

KRY li hastalarda en sık uygulanan cerrahi girişimler şunlardır:

- 1- AV fistül cerrahisi
- 2- PTFE greft uygulanması ile diyaliz yolu oluşturma
- 3- Periton diyalizi için Tenckhof kateter yerleştirilmesi
- 4- Hemodiyaliz için giriş yolu olarak kalıcı silikon kateter (perm-cat) yerleştirilmesi
- 5- Renal Transplantasyon
- 6- Nativnefrektomi, transplant nefrektomi
- 7- Endoskopik cerrahi (Ürolojik, gastrointestinal)
- 8- Kolesistektomi
- 9- Koroner arter bypass cerrahisi, endarterektomiler, periferikvasküler cerrahi
- 10- Onkolojik cerrahi
- 11- Sekonderhiperparatiroidi cerrahisidir.

Hastaların cerrahi girişimden önce metabolik durumlarının dikkatli değerlendirilmesi ve gerekiyorsa diyalizle düzeltilmesi perop ve postop komplikasyonları azaltır.

Kronik allogreft yetmezlikli renal transplantlı hastalar da prediyaliz takip dönemi evresinde hafif derecede KRY li hastalar olarak kabul edilmelidir.

Renal allogreft rezervi düşük hastalarda greft fonksiyonlarının yakından takibi, immünsupresif ilaçlar ile kullanılan ilaçların etkileşimlerine ve ilaç kan düzeyi oynamalarına, kronik steroid kullanımı nedeniyle sekonder sürrenal yetmezliği olabileceğine dikkat etmek önemlidir. Hastaların preop metabolik hazırlıklarında diyaliz yöntemleri uygulanmaktadır. Her diyaliz yöntemin kendine göre avantajı ve dezavantajı vardır.

Periton Diyalizi:

Cerrahi müdahale ve sonrası kanamaya yol açacak heparin kullanılmaz, disekilibriumsendromu riski de yoktur. Çocuklarda, küçük vücut boyutları nedeniyle daha çok tercih edilir. Buna mukabil, hiperkatabolik hastalarda, peritonit de, tekrarlayan batın ameliyatları sonrası intraperitonealskerozanadhezyon gelişmişlerde, abdominal büyük damar operasyonu geçirenlerde, enfeksiyonrizki ve abdominalkanama komplikasyonu nedeni ile tercih edilmez.

Hemodiyaliz:

Metabolizmayı hızla normale yaklaştıran en etkin yöntemdir. Preop hazırlıkta ve perop ya da resusitasyon sırasında verilen yüklenmeye sebep olan ekstra sıvı volümü geri çekilebilir (ultrafiltrasyon). Hemodiyaliz ile fazla volüm geri alınabileceğinden hemodiyaliz esnasında kan transfüzyonu yüklenme olmadan yapılabilir. Hemodiyalizde heparin kullanımı gerekebileceği için perop ve postop kanamalara eğilim artabilir. Hemodiyaliz esnasında kalp rezervi düşük olan hastalarda hipotansiyon, kardiyak iskemi ve aritmi gelişebilir. İlk kez yapılırken disekilibrium sendromuna neden olabilir.

Yavaş ve sürekli hemodiyalizle renal replasman tedavileri:

Yoğun bakım şartlarında immobil, multiple sistem hasarı olan, düşük yoğun bakım hastalarında uygulanabilir. Yöntemin avantajı, devamlı metabolik kontrol ve sıvı elektrolit balansı sağlanabilmesidir. Düşük kan basıncı ve kardiyak yetersizliği olanlarda da uygulanabilir. Parenteral beslenme, transfüzyon ve ilaç uygulanmasına da imkan verir. Heparin kullanmak gereklidir

Sıvı dengesi:

KRY li sıvı ekskresyon faaliyeti azalmış hastalarda hipervolemi en ciddi problemdir. Sıvı yüklenmesi, mümkünse girişimden önce diyalizle düzeltilmeli, hasta övolemik hale getirilmelidir. Hipervolemide fazla sıvının geri alınması için ultrafiltrasyon yöntemi uygulanır. Buna mukabil dehidrate olmuş hastalarda da anestezi indüksiyonu ve cerrahi operasyon sırasında olabilecek kanamalar hızla hipotansiyona neden olabilir.

Üreminin derecesi:

Üremi, trombosit fonksiyonlarını bozar, yara iyileşmesini, doku hasarına beklenen cevabı ve immun sistemi olumsuz yönde etkileyebilir.

Genel yaklaşım olarak, elektif şartlarda hasta cerrahiye hazırlanırken, kullanılan heparinin etkisinin de geçmesi için planlanan ameliyattan 12-24 saat önce hemodiyaliz yapılmalıdır.

Hastanın ağır metabolik şartları (derin asidoz) gerektiriyorsa, girişim öncesi iki ya da üç kez ardışık diyaliz yapılabilir sonra cerrahi müdahaleye geçilmelidir. Yoğun diyaliz uygulamasında fazla sıvı çekilerek dehidratasyondan, hipopotasemi ve hipofosfatemiden kaçınılmalı, sıvı - elektrolit dengesi korunmalıdır. Kuru ağırlığın altına da çok düşülmemelidir.

Elektrolit Bozuklukları:

Cerrahi müdahaleye giden KRY li hastada potasyum kan düzeyi, normalin alt sınırında (4mEq/l) olmalı, residüel renal fonksiyonu olmayanlarda ise diyaliz sonrası potasyum 3mEq/l civarında olmalıdır.

Yanık, sepsis, ağır travma gibi katabolizmanın arttığı durumlar, travma nedeniyle vücut boşluklarına kanama geçirenlerde yani hemodiyaliz yapma şartlarının zor olduğu vakalarda, hiperpotasemi tedavisi için kısa dönemde hayat kurtarıcı olarak kayexalatlı lavman yapılabilir.

Hipopotasemik durum ise kardiyak fonksiyonu kötü olan ve dijital kullananlarda tehlikeli olabilir.

Hiponatremi, hipervolemik, sıvı fazlası olanlarda oldukça sık görülür. Diyaliz ile sıvı çekilerek hastanın sodyum düzeyi düzeltilebilir.

Operasyon öncesi asit baz dengesinin sağlanması çok önemlidir. KRY li hastaların alışık olduğu hafif asidoz hali, cerrahi gerektiren klinik durumlarda alkalozdan daha emniyetli olabilir. Anestezisi sırasında ve operasyon sonrası hiperventilasyon ile alkaloz ve buna bağlı aritmi gelişebileceği ön görülmelidir.

Kan Transfüzyonları:

KRY li hastalar kronik anemiye alışkındırlar, ölçülen Hct %20 ile %35 arasında değişebilir Anjina pektoralis hikayesi, konjestif kalp yetersizliği olan ve operasyon sırasında kan kaybı beklenenden yüksek olabilecek hastalarda hematokrit değeri preop yüksek olmalıdır. Mümkünse, elektif şartlar beklemeye izin veriyorsa, eritropoetin tedavisi ile Hct yükseltilmelidir. Diyaliz esnasında eritrosit suspansiyonu verilebilir. Hemodiyaliz esnasında transfüzyon yapılmışsa sonrası potasyum kan düzeyine bakılmalı, gerekiyorsa diyaliz süresi uzatılmalıdır.

Koagülasyon parametreleri:

En iyi koagülasyon tarama testi kanama zamanıdır. Üreminin kanamaya meyil oluşturan etkileri yoğun hemodiyaliz veya periton diyalizi ile düzeltilebilir.

Cerrahi müdahale sırasında kanamayı kontrol etmek için

- Desmopressin (Etki süresi kısa),
- Taze donmuş plazma
- Konjüge estrogen (Etki süresi uzun) koagülasyonu kolaylaştırıcı olarak verilebilir.

Anemide koagülasyon bozulacağından, Hct %30' a yükseltilmeye çalışılmalıdır.

Aspirin ve dipiridamol gibi antiagreganlardanpreop kaçınılmalı, eğer hasta düzenli kullanıyorsa elektif şartlarda cerrahiden bir hafta önce kullanımı kesilmelidir.

Difenhidramin, klordiazepoksid, oksazepam, simetidin ve sulfipirazon diyaliz hastalarında kanama zamanını uzatabilirler.

Heparin yarılanma süresi 30-120 dakikadır, bu göz önünde tutularak cerrahiden en geç 12 saat önce heparinli hemodiyaliz tamamlanmalıdır.

Heparinsiz diyaliz ise cerrahi girişim yapılacağı zamana kadar yapılabilir.

Periton diyalizi kanama riskini artırmaz

Operasyon sırasında:

- A-V fistül yapılmış olan kol hastanın hayata olan bağıdır, dikkat edilmeli ve korunmalıdır.

- e. Hastanın taşınmasında, ameliyat masasında pozisyon verilirken ve cerrahi girişim sırasında, hemodiyaliz damar giriş yoluna basınç uygulanmamalıdır.
- f. Fistül giriş yolu olan ekstremitede turnike uygulanmamalı, kan basıncı ölçülmemelidir.
- g. İlaç ve sıvı infüzyonları fistül olmayan koldan yapılmalıdır.

Kardiyovasküler hastalıklar:

KRY li hastalarda sık olarak görülen koroner arter, hipertansif kalp hastalıkları ve kalp kapak hastalıkları anestezi altında dekompanse olabilir.
Genç diyabetik KRY hastalarında sessiz koroner iskemisine dikkat edilmelidir.

Genel Anestezi:

Genel anestezi, renal kan akımını %50 ye kadar düşürebilir. Marjinal rezervli KRY hastalarında bu düşme kronik böbrek yetmezliği zemin üstünde akut yetmezliğe neden olabilir.
Bu aynı zamanda anesteziye kullanılan nefrotoksik ilaçların atılımının azalmasına da neden olur. Kolinesteraz enzim fonksiyon bozukluğu nedeniyle postop hastanın uyanması ve solunumun dönmesi gecikir.
Otonom nöropati gelişmiş, diyabetik KRY li hastalarda gastrik muhtevanın aspirasyonu önemli bir morbidite nedenidir.
Droperidol, fentanil ve atropin metabolik özellikleri nedeniyle normal dozda verilebilir.

KRY li hastalarda morfin analjezikler ve aktif metabolitleri birikerek hipotansiyon, solunum merkezi depresyonu ve komaya neden olabilirler.

Kas gevşeticiler:

Depolarizasyon yapmayan ve KRY den en az etkilenen kas gevşetici d-tuboküarindir, %40' ı idrarla atılır. Gallamin kullanılmamalı, Metokürin ve Pankuronyumun yarılanma süreleri KRY de uzamıştır.
Depolarizasyon yapan süksinilkolinintrasellüler alandan potasyum salımına bağlı olarak KRY lilerdekan potasyum düzeyini tehlikeli düzeylere çıkarabilir.
Halotan veya nitrozoksit kullanımında doz ayarlanmasına gerek yoktur.
Enfluran ve metoksifluran, florür ve oksalat gibi ilaçların metabolitlerine nefrotoksiktir, kaçınılmalıdır.

Kardiyak risk :

- 1- **Ciddi risk:** İnstabil koroner sendromlar, dekompanse kalp yetmezliği, ciddi aritmiler, ciddi valvuler hastalık
- 2- **Orta derecede risk:** Anjina pektoris, geçirilmiş MI, kompanse kalp yetmezliği, diyabet
- 3- **Hafif risk:** İleri yaş, anormal EKG, ritm bozukluğu, atriyal fibrilasyon, fonksiyon kapasitesinde yetersizlik, stroke hikayesi, kontrol edilemeyen sistemik hipertansiyon

Kalp dışı kardiyak risk faktörleri:

- 1- **Yüksek risk:** Özellikle kardiyak toleransı düşük yaşlılarda acil cerrahi, majör vasküler girişimler, Ciddi sıvı ve kan volüm kaybına yol açacak müdahaleler
- 2- **Orta derecede risk:** Karotis endarterektomi, baş-boyun cerrahisi, batin ve toraks müdahaleleri, ortopedik müdahaleler, prostat cerrahisi
- 3- **Hafif risk:** Endoskopik cerrahi, Yüzeysel lezyonların müdahaleleri, Katarakt, meme cerrahisi

Kardiyak Monitorizasyon:

Diyalizle hayatlarını sürdüren KBY hastaları, sık rastlanan kalp hastalıkları nedeni ile kardiyak dolum basınçlarındaki sapmalara kolay uyum sağlayamazlar. İntra vasküler volüm durumu ve kardiyak dolum basınçları invazif yöntemlerle, CVP veya Swan-Ganz pulmoner arter kateteri ile izlenmelidir.

Intraoperatif Hemodiyaliz veya Hemofiltrasyon:

Son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda açık kalp cerrahisi sırasında, pompa uygulanması esnasında intraoperatif diyaliz uygulaması ile elektrolit ve asit – baz dengesi düzeltilebilir ve verilen fazla sıvı da çekilebilir.

Postop dönem:

Sıvı ve elektrolit dengesi postop titizlikle izlenmeli, hemodiyaliz kararı günlük değerlendirmeler sonucu verilmelidir. Postoperatif ilk birkaç gün özellikle vasküler girişim ve oftalmolojik cerrahi işlemlerden sonra kanama rizikinden korunmak için 1-2 hafta heparinsiz hemodiyaliz yapılmalıdır. Abdominal cerrahi girişim yapılmamış ise periton diyalizi uygulanmasına devam edilebilir.

Hiperpotasemi:

KRY li hastaların cerrahi girişimlerinde, hastanın hiperpotasemi'ye girmesi, aritmi riziki nedeniyle çekinilen, istenmeyen bir durumdur.

- 1- Doku travmasına bağlı intrasellüler alandan dolaşıma potasyum salınımı,
- 2- Anestezik ve depolarizan kas gevşeticilerin(Süksinilkolin) kullanımı,
- 3- Vücut boşluklarındaki kanamanın rezorbsiyonu,
- 4- Hiperkatabolizma ve sepsis,
- 5- Potasyum içeren sıvıların enfüzyonu,
- 6- Kan transfüzyonu hiperpotasemi nedeni olabilir.

Potasyum düzeyi $>6\text{mEq/l}$ ise ve tolere edilemiyorsa hemen hemodiyaliz uygulanmalı, eğer hemodiyalize almada gecikme olacağı düşünülüyorsa ; acil olarak IV NaHCO_3 ve kristalize insülin ilaveli glukozlu serum, nebülize formda beta-agonist albuterol (10-20mg) geçici potasyum düşürücü olarak verilebilir.

Postop dönemde nazogastrik sonda tatbiki ve potasyum iyon değiştirici kayexalat kullanımı, postop paralitik ileus sıklıkla mevcut olduğundan, pratik ve etkili olmayabilir, bu şartlarda oral uygulama stazdaki intestinal yolda nekroza yol açabilir

Hipertansiyon:

Genellikle KRY li hastalarda hipertansiyon volüm yükü olduğunu gösterir. Sıvı yüklenmesinin düzeltilmesi gerekir, cerrahi girişim sırası ve sonrasında sıvı verilmesine dikkat edilmelidir. Antihipertansif ilaçlar cerrahiden önce kesilmiş ise postop tekrar başlanabilir.

Hipotansiyon:

KRY li hastaların cerrahisinde en sık rastlanan hipotansiyon nedenleri:

- 1- Kanama,
- 2- Preoperatif dehidratasyon,

- 3- Nasogastrik ve enterik drenajla sıvı kaybı,
- 4- Üçüncü kompartmanda sıvı birikimi (ileus, ameliyat alanı),
- 5- Perikardiyal efüzyon,
- 6- Akut Mİ dır.

Ateş:

Post op 24-48 saatten fazla yüksek ateş sürer ise enfeksiyon düşünülmeli uygun bir antibiyotik başlanmalıdır. KRY li hastalarda antibiyotik uygulamalarında birikme riski nedeniyle mutlaka klirense göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Antibiyotik seçiminde de antibiyotik özellikle renal atımlı ise rezidüel idrar miktarı göz önünde bulundurulmalıdır.

Enfeksiyonlar:

Üremi, kötü beslenme, kronik hemodiyaliz, diyabet varlığı enfeksiyonlara yatkınlığa neden olur. Üremide, lenfosit sayıları azalması, selüler immünite yetersizliği mevcuttur.

Nötrofil sayısı normal sınırların üstüne çıkmayabilir.

Enfeksiyonların klasik bulguları (kızarıklık, şişlik, ateş, fluktuasyon, LAP) üremide görülmeyebilir. Hemodiyalize giren hasta grubunda kanla bulaşma nedeniyle HBV ve HCV viral hepatitlere sık rastlanılmaktadır.

KRY li hastalar cerrahiye hazırlanırken immün yetersizlikli hasta grubunda oldukları düşünülerek;

- Mevcut enfeksiyonların etkin tedavisi
- Etkin enfeksiyon profilaksisi
- Cerrahi ekibin olası enfeksiyon bulaşmasına karşı tedbirli olması gerekmektedir.

Ağrı kesici:

KRY li hastalarda ağrı kesici kullanımında , Morfin, meperidin, propoksifen başlama dozu %50 azaltılmalıdır. Kodein' in yarılanma ömrü KRY de uzamıştır.

ASA kanama süresini uzatır. Parasetamol normal dozda verilebilir

Beslenme:

Toraks ve abdominal bölge majör cerrahi girişim sonrası oral veya parenteral beslenmeye mümkünse erken başlanmalıdır.

Parenteral beslenmede, özellikle katabolik dönemde serum fosfor düzeyi yakından takip edilmelidir. Hastalar postop anabolik döneme geçtiğinde ise doku yapımı nedeniyle hipofosfatemi gelişebilir.Sıvı perfüzyon miktarı hipervolemi olmaması için dikkatli hesaplanmalı, oral ya da enterik yolla sıvı alımı artığında, hipervolemide sık diyaliz gerekebilir.

AV fistülün korunması:

- Kalıcı santral ven hemodiyaliz kateterinin IV enfüzyon amaçlı kullanılmaması
- Sterilite, asepsi, antisepsiye kesin uyulmalı
- Monitorizasyon, CVP uygulaması için kullanılmamalı

Sıvı, elektrolit ve asit baz dengesi takibi, mide koruyucu H2 blokeri ilaçlar ile ülser profilaksisi, renal eliminasyonu olan ilaçların doz ayarlanması önemlidir.

Postop yaklaşım:

KRY li hastalarda, hayat kurtarıcı acil ameliyatları, zaman alıcı hazırlıklar tam olmadan da yapmak zorunda kalabiliriz.

Bu durumda postop takip önem kazanmaktadır.

- h. Post op kardiyak kondüsyon durumu ameliyattan hemen sonraki kritik 3-5 gün süresince değerlendirilmelidir.
- i. EKG, kardiyak enzim düzeyleri muhtemel perop ve postop MI ihtimali için rutin monitorlanmalıdır.
- j. Periop dönemde KRY lilerde MI genelde ilk 72 saat içinde olur ve mortalitesi yüksektir.
- k. Total CK, CK-MB, Troponin kan düzeyleri KRY li hastalarda normalde farklıdır. Total CK yüksek ancak CK-MB yüksek değildir. Bu nedenle yüksek CK-MB düzeyleri varsa miyokard hasarını gösterir. Troponin düzeylerinde yükselme ile beraber total CK düzeyinde de artma yoksa KRY nedeniyle böbrekten enzimin az atılımı olarak yorumlanabilir. Enzim yükselmeleri tek başına diagnostik sayılmazlar. Klinik, laboratuvar, EKG ile beraber kombine edilerek değerlendirilirler.
- l. Preop. Beta bloker kullanımı, yüksek kardiyak rizikli hastalarda iskemi nedeniyle oluşacak perioperatif kardiyak problemleri kısmen de olsa azaltır. Eğer kontrendikasyon yoksa 50-60/daklık bir ritmi sağlamak için faydalı olmaktadır.

Ek Bilgi için:

- 1- Salifu M.O., Otah K.E., Otah E: Perioperative management of the patient with chronic renal failure. emedicine.medscape.com Jan. 11. 2008

HEMODİYALİZ İÇİN DAMAR YOLU CERRAHİSİ

DR. M.İZZET TİTİZ

Kolay tıkanmayan bir damar yolu hem akut hem de kronik böbrek yetmezliği destekleme tedavisinde temel gereksinimdir.

1960 lardan önce hemodiyaliz, her seferinde tekrarlanan arter ve ven ponksiyonları ile gerçekleştiriliyor ve tabii ki hastanın damar yolları hızla tükeniyordu. Ancak 1960 larda bu durum, Quinton ve arkadaşlarının, arter ve ven arasına yerleştirdiği silastik bir tüp, ilk eksternal arteriovenöz şantı (Scribner shunt) tanımlanması ile radikal olarak değişti. Fakat şant ın dışarıda olması, sık enfeksiyon ve tromboz komplikasyonlarına neden oluyordu, kısa ömürlüydü.

Bu durum periferik sirkülasyona hemodiyaliz için damar giriş yolu olarak yeni arayışları gerektirdi. Brescia ve arkadaşları 1966'da radyal arter ile yandaş sefalik ven arasında cilt altında cerrahi bir arteriovenöz (AV) fistül yapma tekniğini açıkladılar ve bu teknik günümüze kadar uygulanan modifikasyonları ile beraber arteriovenöz fistüller için temel teşkil etti.

Acil Damar Yolu: Akut böbrek yetmezliği, sıvı yüklenmesi, elektrolit bozukluğu, ya da zehirlenmelerde veya kronik böbrek yetmezliğinin akut komplikasyonlarında acil diyaliz gerekebilir. Hemodiyalizin ilk senelerinde kullanılan Scribner şantı komplikasyonları (Tablo 1) nedeni ile artık popüler değildir ve yerine artık derin venlere takılan yüksek akımlı, çift lümenli poliüretan diyaliz kateterleri kullanılmaktadır.

Tablo:1

Scribner şantının komplikasyonları

- Tromboz
- Enfeksiyon
- Kanama
- Akımda azalmaya yol açan kısmi oklüzyon
- Pıhtının çıkarılması esnasında emboliye yol açma
- Üstündeki ciltte şant basınç nekrozu

Eğer Scribner şantı kullanılacak ise, bir kol kalıcı bir AV fistül için saklanmalı, ya da şant bacakta posterior tibial arter ile ayak bileğindeki uzun safen veni arasına yerleştirilmelidir.

Kullanılan kateter tipleri

Akut damar yolu oluşturmak için çift lümenli hemodiyaliz kateterleri kullanılır.

Genellikle üretilen kateterler poliüretan yada polietilendir. Bu kateterler IV girişi kolaylaştıran rijid bir yapıya sahiptirler ancak vücut ısısında yumuşayarak olası damar travmasını azaltırlar.

Resirkülasyonu azaltmak, diyalizin etkinliğini arttırmak için ven içindeki iki lümen açıklığı arasındaki mesafe en az 2 cm olmalıdır.

Kanülasyon yerinin belirlenmesi

Akut damar giriş yolu gerektiği endikasyonu konulduğunda ikinci karar hangi derin venin kanüle edileceği seçimidir. Diyaliz amacıyla kullanılabilecek perkütan kanüle edilen venler femoral, internal juguler yada subklavyen venlerdir. Seldinger yöntemi kullanılır. Bu üç venin avantaj ve dezavantajları Tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 2

Femoral	Subklavyen	İnternal Juguler
Kolay takılır	Tecrübe gerektirir	Subklavyen vene girişten kolaydır
Komplikasyonları nadirdir ve genellikle minördür	Hayatı tehdit eden komplikasyonlar (pnömotoraks, hemotoraks) çıkabilir	Komplikasyon sıklığı azdır ve nadiren hayatı tehdit eder
Genellikle 72 saat sonra çıkarılır. Bu süreden sonra bölgesi nedeniyle enfeksiyon oranı çok yüksektir	3-4 hafta kalabilir	3-4 hafta kalabilir
Düz yatamayan dispneik hastada uygundur	Trendelenburg pozisyonu gerektirir	Trendelenburg pozisyonu gerektirir
Takıldıktan sonra çıkarılana kadar hastanın yatmasını gerektirir	Hasta serbestçe hareket edebilir ve ayaktan hasta olarak hemodiyalize alınabilir	Baş ve boyun hareketleri kısıtlanır. Ucu kıvrık özel kanüllerle bu daha az olur
İyi bir akım genellikle sağlanır ama bu kalçanın pozisyonuna oldukça bağımlıdır	İyi akım sağlanır	Genellikle iyi akım sağlanır
Kanül genellikle çıkarıldığından uzun dönem komplikasyonları, DVT genelde olmaz	Subklavyen vende yüksek oranda tromboz ve stenoz o taraf kolda venöz hipertansiyon olabilir	Striktür oranı düşüktür. Tromboz oranı subklavyene benzer

Seçilecek vende şu önemli faktörler göz önüne alınmalıdır:

- **Sonuçta kronik hemodiyalize dönecek ya da zaten kronik hemodiyalizde olan hastalarda, eğer mümkünse subklavyen yol kullanılmamalıdır.** Subklavyen ven kanülasyonunun subklavyen ven trombozu ve/veya stenoza için çok yüksek bir risk teşkil ettiği bilinmektedir. Eğer subklavyen ven trombozu gerçekleşirse aynı tarafta yapılacak bir kalıcı AV fistül, venöz giriş akımının artmasıyla venöz hipertansiyon ve kolda ödeme yol açabilir. Bu da böyle bir hastada o taraftaki damar giriş yollarının kullanılamamasına yol açacaktır.
- Hastanın dispneik durumunun derecesi önemlidir. Hasta kısa süreli düz yatamayacak durumda ise Trendelenburg pozisyonuna almak mümkün olmayacaktır. Buna ek olarak bu hastalarda eğer komplikasyon, pnömotoraks oluşursa kardiorespiratuvar dekompenstasyon riski de yüksektir.
- Daha evvel birçok kez kullanılmış ven damar yolu olarak seçilirken çok dikkatli olunmalıdır. Bir ven ne kadar sık kullanılırsa o kadar çok tromboze olma şansı vardır. Eğer böyle bir ven kanülasyon sırasında bir zorluk çıkarırsa diğer bir damar giriş yolu seçilmelidir. Ultrason yardımı ile venin tromboze olup olmadığı ve normal anatomik pozisyonunda olup olmadığı belirlenmelidir.
- Akut böbrek yetmezliği olgularında, acil diyaliz giriş yolu seçilmeden önce hastanın uzun süreli diyaliz tedavisini gerektirip gerektirmediğini belirlemek önemlidir. İki den fazla diyaliz programı gerekeceği düşünüldüğünde femoral venin kullanılmaması daha iyidir. Genellikle femoral diyaliz kateteri 5, tercihen 3 günden fazla tutulmamalıdır. Geçici santral venöz kateterler 3-4 hafta kullanılabilir ancak hastanın böbrek fonksiyonları bu süre içinde de geri dönmeyecekse daha baştan; “kalıcı tip tünelli internal bir damar giriş yolu” açılması göz önünde bulundurulmalıdır.
- Antikoagülan verilmiş ya da koagülopatisi olan hastalar özel bir dikkat gerektirir. Bu kanülasyonu yapacak kişinin tecrübeli olmasını gerektirecek en önemli durumdur. Ayrıca ultrason rehberliği de yanlışlıkla bir arterin kanüle edilmemesini sağlayabilir. Böyle durumlarda eğer başka bir kontrendikasyon yoksa femoral ven tercih edilmelidir.
- Kanülasyon yeri enfeksiyon açısından risk bölgesine yakın olmamalıdır.
- İnternal juguler ven kullanılacaksa mümkün ise sağ taraf tercih edilmelidir. Venin sağ taraftaki düzgün anatomik pozisyonu hem kateterin daha kolay yerleştirilmesini hem de kan akımının daha iyi olmasını sağlar.

Kateter komplikasyonları:

Genel komplikasyonlar

- **Hematom.** Genelde yanlışlıkla ven yerine artere girildiğinde oluşur. Eğer artere girilmiş ise girilen arter üzerine uygun miktarda baskı yapmak gerekir. Baskının süresi hastanın koagülopatisinin olup olmamasına bağlıdır. Eğer hastanın koagülopatisi yoksa, 10 dakikalık doğrudan baskı yeterlidir. Eğer damar giriş yolu yanlışlıkla bir artere yerleştirilmiş ise kateterin çıkarılması, diyaliz ünitesi yerine ameliyathanede bir cerrah tarafından yapılması gerekiyorsa tamiri daha doğrudur. Eğer bir arter travması olmuşsa ilk diyaliz sırasında antikoagülasyon yapılmaması akıllıca olur. Ven içindeki kateter de çıkarıldığında hematoma önlenmesi için vane baskı uygulanması da esastır.
- **Venin kanüle edilememesi.** Birkaç denemeden sonra ven kanüle edilememişse, ultrason kullanılarak venin durumu ve lokalizasyonunun belirlenmesi yararlı olur. İnternal juguler ven

yada subklavyen ven kanülasyonu sırasında zorluk olursa diğer taraf denenmeden bir PA akciğer filmi çekilerek pnömotoraks yada hemotoraksın ekarte edilmesi gerekir.

- [Damar kateterinin trombozu](#). Geçici damar yolu tromboze olursa bir rehber tel aracılığı ile kateter değiştirilebilir. Eğer kalıcı kateterde tromboz meydana gelmişse hasta açısından hayati önemi nedeniyle, ürokinaz yada doku plazminojen aktivatörü kullanılarak kateter açılabilir.
- [Venöz katetere bağlı enfeksiyonlar](#). Genelde enfekte kateterler tromboze olur.

Spesifik komplikasyonlar:

Femoral ven kanülasyonu:

- [Retroperitoneal hematom](#). Bu özellikle femoral ven inguinal ligamanın yukarisından kanüle edildiğinde oluşabilecek ciddi bir komplikasyondur. Bunun ilk klinik işareti açıklanamayan taşikardi ve hipotansiyondur. Derhal ultrason ile durumun aydınlatılması gerekir. Predispozan risk faktörleri koagülopati yada trombositopenidir. Retroperitoneal hematom oluştuğunda mümkünse diyalizin 24 saat ertelenmesi çok önemlidir. Ancak hastanın diyalize girmesi zorunlu ise heparin ya da diğer antikoagülanlar kullanılmamalıdır.
- [Resirkülasyon](#). Femoral ven kanülasyonu sırasında mümkün olan en uzun kateter kullanılmalıdır. Femoral vende 19 cm den daha kısa bir kateterin kullanılması resirkülasyon olasılığını artırır; bu da yetersiz diyalize neden olur.

Subklavyen ven/ internal juguler ven kanülasyonu:

- [Pnömotoraks](#). Bu santral ven kanülasyonun potansiyel majör komplikasyonlarından biridir ve %1 ila %12 arasında değişen sıklıklarda bildirilmektedir. Pnömotoraks oluştuğunda genellikle bir kapalı toraks drenaj tüpü konulması gerekir.
- [Hemotoraks](#). Bu genellikle yanlışlıkla subklavyen artere girildiğinde oluşur. Koagülopatili ya da trombosit fonksiyonlarının bozuk olduğu üremik hastalarda fazla miktarda kanama olabilir. Derhal doğru yere geniş lumenli bir kateterin konması gerekir ancak kanamanın devam etmesi halinde kardiyotorasik cerrahi ekibi devreye girebilir. Hastanın varsa koagülopatisi derhal medikal yöntemlerle düzeltilmelidir.
- [Brakial pleksus yaralanması](#). Eğer subklavyen vene giriş çok lateralden yapılırsa bu durum oluşabilir.
- [Torasik kanal yaralanması](#). Sol subklavyen venin yada sol internal juguler venin arka arkaya kanülasyonunun denenmesi sonucu olabilir.
- [Subklavyen ven trombozu/stenozu](#). Bu subklavyen ven kanülasyonunun en ciddi uzun süredeki komplikasyonudur. Subklavyen ven trombozu aynı taraftaki kolun venöz dönüşünü bozar ancak yine de bu tarafta bir AV fistül ya da greft ile yol açılana dek bunun klinik bir önemi fark edilmez. Venöz dönüş bozukluğunda fistül sonrası kolda ödem olur ve bu hem giriş yoluna girilmesini zorlaştırır hem de venöz basıncın artması resirkülasyona sebep olur.
- [Laringeal hematom](#). Bu internal juguler ven kanülasyonunun nadir ancak hayati tehdit eden bir komplikasyonudur. Sesin kabalaşması ve stridor artışı ile anlaşılır. Maalesef bazen diyaliz başlatılmadan anlaşılabilir. Hematomun derhal cerrahi olarak boşaltılması gerekir.
- [Yetersiz diyaliz](#). Santral venöz kanülasyonundan sonra toraksröntgen filmi çekmenin bir sebebi de kateterin pozisyonunu tayin etmektir. İdeal olanı kateterin ucunun superior vena kava ile sağ atriumun bileşkesinde olmasıdır. Kateter daha ileri gitmiş ise kateter geri

çekilmelidir. Bazen kateter yukarı dönerek diğer internal juguler vene girebilir. Bu tespit edildiğinde tekrar kanülasyon denenmelidir.

- Hava embolisi. Santral ven kanülasyonu sırasında hastanın 15° Trendelenburg pozisyonuna alınması esastır. Bu vene hava emilmesini, girmesini önler. Hasta akut olarak hipotansiyon ve taşikardiye girerse hava embolisinden şüphe edilerek başaşağı sol lateral pozisyona (Durant pozisyonu) alınmalıdır. Hiperbarik oksijen yada %100 oksijen nitrojenin emboliden kana reabsorpsiyonunu sağlar.

Kalıcı Damar Yolu:

Günümüz kronik hemodiyaliz teknolojisi, uzun süre güvenli ve kolayca dolaşıma giriş yolu olarak kullanılabilecek bir yüksek akımlı arteriovenöz (AV) fistülü gerektirir. Uygun olduğu sürece hastanın kendi, otojen venleri kullanılmalıdır. Bu gereksiz aşırı maliyeti, enfeksiyon ve yabancı madde kullanımına bağlı cilt erozyonu gibi problemleri önler. Oluşturulabilecek AV fistüller Tablo III'de verilmiştir.

Tablo III. Kalıcı damar yolu tipleri (otojen damarlar)

Üst ekstremitte: Radyo-sefalik

Ulna-bazilik

Brakio-sefalik

Brakio-bazilik

Bazilik venin loop tarzında transpozisyonu

Alt ekstremitte : Safeno-femoral (loop)

Safeno-popliteal (düz)

Bir AV fistülün yeterliliği; uzun süre hemodiyalize imkan verecek şekilde açık olması, komplikasyonların azlığı ve kolay uygulanabilirliği ile doğru orantılıdır.

İlk defa AV fistül yapılacak bir hastada ilk seçilecek yer kullanılacak ekstremitte veninin en distal kısmıdır. AV fistül tıkandığında ise yeni bir AV fistül için seçilecek yer tıkanma bölgesinin hemen proksimali ya da karşı ekstremitenin en uygun olan en distal bölgesidir.

Kalıcı damar yolu sağlamak için temel gereksinimler:

- Oluşturması kolay olmalı,
- Lokal anestezi altında yapılabilirliği,
- Kolayca ponksiyone edilmeli ve
- Uzun ömürlü olmalıdır.
-

Potansiyel olarak uzun süreli hemodiyalize aday hastada özellikle dominant olmayan kolda, Scribner şantından, arka arkaya yapılacak venöz ponksiyonlardan, intravenöz enfüzyonlardan ve subklavyen stenoza ve dolayısı ile venöz hipertansiyona yol açabilecek subklavyen ven kateterizasyondan kaçınılması gerekir.

AV fistül yapılacak olan ekstremitede damarlar girişimden en az 10 gün önceden istirahate alınmalı ve gereksiz ponksiyonlardan kaçınılmalıdır.

Bunun yanı sıra, elde radyal ve ulnar arteriyel sistemin yeterli olup olmadığı belirlenmelidir (Allen testi).

Diyaliz gerektiren hasta mümkün ise girişimden önce diyalize alınarak metabolik kondisyonu düzeltilmeli ve kanama-pıhtılaşma ve trombosit değerleri uygun sınırlarda olmalıdır.

Hasta Seçimi

Kolda başarılı bir internal AV fistül oluşturabilmek için 3 şey gereklidir:

- 1- Yeterli bir arteriyel akım (normal nabazanlı bir arter ve kalsifikasyon gibi belirgin bir aterosklerotik hastalığın olmaması),
- 2- Uygun bir yüzeysel ven (stenoz bulgusu olmaksızın mümkünse ≥ 3 mm çapta) ve
- 3- Akımın bozulmaması için açık bir subklavien ve aksiller venöz sistemi.

Bu gereksinimler basit klinik muayene ile ve doğrudan US, radyolojik görüntüleme araştırmaları ile ortaya konabilir.

Hasta venlerin rahat görüleceği ılık bir odada muayene edilmelidir.

Sefalik venin trajesi üst kola bir tansiyon aleti manşonu konup 60 mmHg ya kadar şişirilerek görülebilir ve palpe edilebilir. Sefalik vene bilek hizasında yapılan perküsyonun dalgalarının antekübital fossada hissedilmesi sefalik venin açık olduğunu düşündürür. Zor olgularda sefalik venin açıklığı ve boyutu venografi veya US Doppler ile ortaya konulabilir.

Arter sistemi muayenesi için Allen testi yeterli görülmelidir.

Son olarak aksiller venin ve subklavien venin açıklığı tayin edilir. Ancak çoğu stenoz yada tıkanma olgularında klinik bulgular bariz değildir. İdeal yer tayini kontrast venografi ya da US Doppler ile yapılabilir .

Maliyetleri göz önüne alındığında klinik muayene esastır, bunlar rutin işlemler olamaz,

Ancak daha önceden geçici subklavien kateter konmuş hastalar da bir görüntüleme metoduna müracaat etmek uygun olur.

Vasküler giriş yolu oluştururken takip edilecek genel prensipler:

- 1) Kol damarları bacak damarlarına tercih edilmelidir.
- 2) Dominant olmayan kol ilk tercih olarak kullanılmalıdır.
- 3) En distal yer ilk olarak kullanılmalıdır. Bu oluşturulacak fistül için olabilecek en uzun mesafeyi sağlar ve daha sonraki girişimler için kolda proksimaldeki olası yerleri korur.
- 4) Mümkün olduğunda AV fistül hastanın diyaliz ihtiyacı başlamadan önce oluşturulmalıdır.

Üst Ekstremitte:

Kolda hedef, olabilecek en distalde bir fistül yapmaktır. Bu şekilde, proksimal merkeze doğru yönde daha fazla sayıda ven genişleyebilecek ve zaman içinde giriş yolu olarak birkaç mesafeli yerden diyaliz için yararlanılabilecektir. Buna ek olarak distaldeki AV fistül durduğunda hemen proksimaline yeni bir fistül açmak mümkün olacağından kol venleri ekonomik olarak kullanılabilir.

“Anatomik snuff-box”, baş parmağın tabanında ekstensör polisis kasının tendonları arasındaki yerdir (enfieye çukuru) ve hemodiyaliz için vasküler cerrahiye başlanılacak ideal bir bölgedir.

Snuff-box avantajları şunlardır:

1. Arter ve venin rahatlıkla bulunabileceği basit bir girişimdir
2. Giriş yolu olarak yaygın uzun bir vasküler segment elde edilir
3. Tıkandığında ön kol proksimalinde yeni bir AV fistül yapılma olasılığı her zaman vardır.

Teknik:

Ameliyata başlamadan önce enfiye çukurunda uygun bir ven ve pulse eden bir arterin varlığı ortaya konmalıdır. Gerekli antiseptik hazırlıkları takiben, lokal anestezi altında enfiye çukurunda 3cm'lik longitudinal insizyon yapılır. Sefalik ven 2-3 cm boyunca mobilize edilir. Bu sırada superfisyal radyal sinir dalı korunmalıdır. Tendonlar arası fasya kesisi ile subfasyal tabakalar disseke edilir ve arter bulunup izole edilir ve güvenli kontrol için yaklaşık 3cm kadar mobilize edilir. Bu etapta ven-arter anastomozu için yan-yan, yan-uç ya da uç-uç tekniklerden biri seçilebilir. Ven ve arter gerekiyorsa atravmatik, nazikçe dilate edilip heparinli serum fizyolojik ile irrigedikten sonra anastomoz 7/0 absorbe olmayan monofilaman suture materyali ile gerçekleştirilir. Damar klemplerinin açılmasını takiben "tril" in hissedilmesi fistülden yeterli kanın geçtiğinin ve girişimin başarılı olduğunun bir göstergesidir. Snuff box in uygun olmadığı ya da yeterli fonksiyone etmediği durumlarda el bileğinde radyo-sefalik fistül (Brescia-Cimino) yapılmalıdır. Bu fistül yapılmadan önce Allen testi ile ulnar arterin (elin dominant arteri) patent olup olmadığı ortaya konmalıdır. Radyo sefalik fistüllerin hemodiyaliz için kanüle edilebilecek yeterlilikte olgunlaşması 2 ila max. 12 haftalık bir süre gerektirir.

Hastalara KRY tanısını takiben uygun olan en erken dönemde AV fistülü yaptırılmalıdır. Cilt altı sefalik vende pulsatil akım hissedilmesi fistül olgunlaşmasının tamamlandığını gösterir. Hastanın lastik bir topu sıkması akımı arttırarak fistül olgunlaşmasını hızlandırabilir. Diyabet ya da sistemik lupus eritramatozuslu, SLE li hastalarda olduğu gibi eğer radyal arter kalınlaşmış ve yetersiz bir akıma sahip ise fistül olgunlaşamayabilir. Genellikle daha evvelki venöz kanülasyonlara bağlı nedbeleşme veya tromboz gelişmesine bağlı olarak sefalik ven de stenoz fistül yapımına engel teşkil edebilir. Bu durumda diğer fistül alternatifleri (Tablo III) gündeme gelecektir. Doğal olarak daha iyi bir ven ulnar arterin yakınında olabilir ve ulno-bazilik AV fistül yapılabilir. Ancak, eğer daha evvel yapılmış, fonksiyone etmeyen bir radyo-sefalik fistül varlığında radyal arterin patent olup olmadığı görüntüleme ile belirlenmeden ulno-bazilik fistül yapılması önerilmez. Çünkü, eğer ulnar arter de tromboze olursa elin dolaşımı sadece anterior interosseöz artere bağlı kalacaktır. Bu da yetersiz beslenme ve iskemik ele yol açacaktır.

Teknik:

Gerekli antiseptik hazırlıkları takiben, lokal anestezi altında el bileğinde sefalik ven ve radyal arter izdüşümünü içeren bir "S" insizyon ile cilt flepleri kaldırılır. Ven, superfisyal radyal sinir dallarının üstündedir. Eğer sefalik ven uygun değilse, ulnaya doğru genişletilen insizyon ile elin superfisyal dorsal venlerini drene eden aksesuar sefalik ven bulunabilir. Sefalik venin proksimal disseksiyonu tamamlandıktan sonra, ven distale doğru mümkün olduğunca disseke edilmeli ve içi serum ile yıkanarak açık olduğu görülmelidir. Radyal arterin mobilizasyonu için antebrakial fasya insize edilir ve arter, küçük dalları 4/0 poliglukolik asit suture materyali ile bağlanarak 3 cm boyunca hazırlanır. Bu aşamada ven-arter anastomozu için yan-yan, yan-uç ya da uç-uç tekniklerden biri seçilebilir. Anastomoz 7/0 veya 6/0 polipropilen suture materyali ile gerçekleştirilir.

El bileği ya da önkolda uygun damar yapısı yoksa veya önceden yapılan AV fistül çalışmıyorsa, antekübital bölgede brakial arter kullanılarak üç ayrı tip fistül (Tablo II) yapılabilir. Sefalik ven bu bölgede kolayca bulunarak brakial artere anastomoz edilebilir. Sefalik ven klavikula altından klavipektoral fasyayı delip geçene kadar subkütan yerleşimlidir. Brakial arter ile yapılan fistüllerde kan akımı daha yüksek olduğundan fistül olgunlaşması daha kısa sürecektir.

Teknik:

Gerekli antiseptik hazırlıkları takiben, lokal anestezi altında antekübital bölgede konkavitesi yukarı bakan bir transvers insizyon ile cilt altı ve superfisyel fasya geçilerek sefalik ven bulunur ve distale doğru disseke edilir, ön kola giden dalları bağlanıp kesilir. Proksimali bağlanan ven serumla dilate edilip, heparinli serum fizyolojik ile irrije edilir ve bulldog klip ile geri kanama önlenir. Brakial arter pulsasyonu bisipital aponevroz üzerinde alınır. Bu aponevroz arter yönünde 2-3 cm açılır ve arter yandaş iki veni ile beraber ekspoze edilir. Venler arter çevresinden ayrıldıktan sonra arter dönülüp asılır ve yaklaşık 3 cm disseke edilir. Bu bölgede median sinir arterin yakınındadır ve korunmalıdır. Damar klemplerinin proksimal ve distale uygulanmasını takiben 1 cm'lik longitudinal arteriotomi yapılır ve arterin içi heparinli serum fizyolojik ile irrije edilir. Yan-uç brakiosefalik fistül 6/0 polipropilen sütür materyali ile gerçekleştirilir.

Eğer bu bölgede sefalik ven anastomoz için uygun değil ya da daha önceden kullanılıp tromboze olmuş ise, brakiobazilik fistül de yapılabilir. Her ne kadar, birbirlerine yakın komşuluğu sebebi ile bazilik ven ile brakial arter arasında kolay bir AV fistül yapılabilir olsa da, bu tip fistül, bazilik venin cilt altı yağ içinde derin yerleşmesi ve dirsekten yaklaşık 5 parmak mesafede kolun derin fasyası altına girerek kronik hemodiyaliz için sınırlı bir uzunluğu olması sebebi ile birtakım uygulama problemleri yaratır. Bu problemi aşmak için bazilik venin distalde bağlanıp kesilerek proksimale doğru aksiller vene kadar prepare edilmesi ve cilt altında oluşturulan bir tünelden geçilerek brakial arter uç-yan anastomoz edilmesidir; bu şekilde aksiller vene kadar cilt altı yeterli uzunlukta ven elde edilmiş olur. Ön kol venleri yetersiz olduğunda hastanın bacağından alınan safen ven, loop tarzında, brakial arter ile dirsek seviyesinde ya da daha yukarda uygun bir ven arasına yerleştirilebilir.

Alt Ekstremitte

Koldaki damar yapısı uygun olmadığında bacak venleri kullanılabilir. Ancak bacağın kullanılmasında bazı teorik sakıncalar vardır: birincisi venler çok derindedir, ve ikincisi arterlerin duvarları ateroskleroza bağlı düşük kalitede olabilirler. Derin yağlı dokuda yerleşmiş olan safen venin cilt altına getirilmesi gerekir. Eğer pulse eden bir popliteal arter varsa popliteal fossanın üst kısmında ekpoze edilir ve kasıktan dize kadar bütün yan dalları bağlanarak mobilize edilen safen ven ayrı bir insizyon ile cilt altı tüneline alınması ile düz bir uç-yan safenopopliteal AV fistül gerçekleştirilir. Çoğu yaşlı insanda olduğu gibi, eğer popliteal arter uygun değilse, kasıktaki femoral arter kullanılarak safen venin mobilizasyonu ve cilt altı tüneline alınmasını takiben loop tarzı uç-yan loop safenofemoral AV fistül yapılabilir.

Artifisyonel Materyal (greft)

Genellikle, birkaç defa fistül açılmış ve başarılı olamamış yada zaman içinde durmuş olan hastalarda AV fistül için kolda uygun bir ven bulunamayabilir ve artifisyonel damar materyallerin kullanımı (Tablo IV) gündeme gelebilir.

Tablo IV. Kalıcı damar yolu (artifisyonel materyaller)

- Dakron
- Spark'ın mandrili
- Sığır karotis heterogrefti
- İnsan umblikal veni (Dardik biogreft)
- Genişletilmiş politetrafloroetilen (PTFE)

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların diyalizle sağ kalımları uzarken, beraberinde daha güç damar yolu problemleri ile karşılaşmakta ve artifisyal materyallere olan ihtiyaç artmaktadır. Bunun yanında, obesiteye bağlı olarak hastanın otojen venini ponksiyone etmekte karşılaşılabilecek olan zorluklar öngörüldüğünde ya da AV fistülün olgunlaşması için yeterli zaman olmadığı durumlarda da artifisyal materyaller kullanılabilir.

Dakron ve Spark'ın mandril teknikleri artık günümüzde kullanılmamaktadır.

Kullanılabilecek artifisyal materyaller, sığır karotis heterogrefti (Artegreft, Johnson&Johnson), insan umblikal veni (Dardick biogreft) ya da genişletilmiş politetrafloroetilendir (PTFE, Gore-tex®, Atrium). Ümit verici sonuçlar alınmış olmasına karşın, sığır karotis heterogreftinin yüksek maliyet, enfeksiyon ve anevrizma oluşma potansiyeli gibi dezavantajları vardır. İnsan umblikal kord veni de geçirildiği cilt altı tüneline dirseklenme yapması, vertikal düzlemde yırtılma ve anevrizma oluşması gibi problemler taşımaktadır. Bu sebeplerden dolayı günümüzde en tercih edilen materyal PTFE dir.

PTFE üst ya da alt ekstremitede kullanılabilir. Üst ekstremitede önkol ya da üst kolda, düz ya da loop tarzında, uygun arter ve ven arasına interpoze edilir. Önkolda radyal arter (ya da ulnar arter) ile antekübital fossada uygun bir ven arasına düz bir köprü grefti konabileceği gibi yine önkolda antekübital fossada brakial arter yada bifürkasyon sonrası proksimal radyal arter ile yandaş uygun bir ven arasına loop tarzı bir greft konabilir. Üst kolda ise dirsek düzeyinde brakial arter ile aksiller ven arasına düz bir köprü grefti ya da aksilla seviyesinde aksiller ven ve arter arasına loop tarzı bir greft de yerleştirilebilir. Genellikle tercih edilen greft boyu loop için 45 cm, düz için 25-30 cm ve greft çapı 6 mm dir. Loop tarzı konan greftlerde greftin kıvrımını yaptığı yerde önceden oluşturulmuş spiralli bir yüzük bulunması greftin bu noktada keskin bir açı yaparak tomboza yol açmasını önler. Ayrıca, greft açık kalma sürelerinin genellikle venöz taraftaki anastomozlarda oluşan stenozlara bağlı olması dolayısı ile venöz tarafı 6.5 mm çapında ve arter tarafı oluşabilecek steal sendromuna karşı 4.5 mm olarak geliştirilmiş PTFE greftler de piyasada bulunmaktadır. İlk önce venöz taraftaki anastomozun yapılması önkol arteriel iskemi süresini kısaltacaktır. Genellikle anastomozlar uygun damar cerrahisi tekniği ile 6/0 monofilaman dikiş materyali kullanılarak yapılır. Kullanılan dikiş materyalinin de PTFE olması greft üzerinde iğnenin meydana getirdiği deliklerden erken dönem kanamaları önlemede etkilidir. Greftlerin cilt altından geçirilmesi bu iş için geliştirilmiş tünel açıcılar sayesinde gerçekleştirilir. Bütün artifisyal greft kullanımlarında kesin antiseptik tekniğin uygulanmasının yanı sıra riskli vakalarda sistemik antibiyotiklerin de uygulanması zorunludur.

Üst ekstremitede uygun damarları bulunmayan hastalarda alt ekstremitede PTFE greftleri kullanılabilir. Kasık bölgesinde süperfisyal femoral arter ile safen ven arasında loop tarzı ya da popliteal arter ile femoral ven arasına konacak bir köprü grefti en sık uygulanan konfigürasyonlardır. Ancak alt ekstremitede kullanılan PTFE greftlerde enfeksiyon riski oldukça yüksektir. Özellikle, sık olarak periferik arteriyel yetmezliği olan yaşlı ve diyabetik hastalarda alt ekstremitede greft uygulanması kötü bir seçim olacaktır. Femoral üçgen bölgesinde sepsisi olan hastalarda bu tip cerrahide tromboz nedeniyle yüksek bir amputasyon ve mortalite oranı ortaya çıkar.

PTFE greftlerin bir avantajı da hızla olgunlaşmalarıdır. Fistülün akımı arterden gelen kan akımına ve greftin çapına bağlıdır ve greft konduktan kısa bir süre sonra kullanılmaya hazır hale gelir. Ancak, greft materyalinin çevre fibroz doku tarafından sıkı bir şekilde sarılması için genellikle 10-14 gün beklenir. Eğer greft ile cilt altı dokusu arasında bu kaynaşma olmadan greft ponksiyone edilirse ekstravazasyon sonucu hematoma ve bunu takip eden basıya bağlı tromboz ya da enfeksiyon gibi diğer komplikasyonlar oluşabilir. Eğer greft daha kısa zamanda kullanılacak ise 48 saat içinde kullanılabilen özel "ince duvarlı" PTFE greftlerin uygulanması ya da greft etrafına tetrasiklin gibi fibrozu uyaran madde enjekte edilerek cilt altı dokusu ile kaynaşmanın hızlandırılması gerekir. PTFE greftlerin ana

dezavantajlarından biri zamanla, kullanılarak aşınmaya bağlı yırtılmasıdır. Greft ponksiyonu sonrası oluşan delik trombüs ile dolar ve bunu takiben fibröz bir nedbe oluşur. Eğer greft aynı yerden tekrar tekrar ponksiyone edilirse greft duvarının bütünlüğü bozulur ve yalancı anevrizma oluşur. Diyaliz ünitelerinde karşılaşılabilecek bir diğer problem ise özellikle loop tarzı yerleştirilen greftlerin hangi kolunun arteriyel akımı ve hangi kolunun venöz dönüşü ait olduğu konusundaki belirsizliktir. Eğer arteriyel akım ve venöz dönüş diyaliz makinesine ters olarak bağlanırsa yüksek bir resirkülasyon oranı ile yetersiz diyaliz meydana gelecektir. Bu problem greftin şematik bir çiziminin diyaliz ünitesi ekibine verilmesi ile önlenir.

AV Fistül Komplikasyonları

- Tromboz
- Anevrizma
- Enfeksiyon
- Kanama
- Arteriyel Steal Sendromu
- Kalp Yetmezliği
- Venöz Hipertansiyon
- Ödem

Tromboz:

AV Fistüllerde Tromboz Nedenleri

- I) Cerrahi Nedenler
 - Yetersiz cerrahi teknik
 - Yetersiz arteriyel akım
 - Neointimal fibroplaziye bağlı venöz dönüş ucu obstrüksiyonu
 - Anevrizma oluşması
- II) Diyaliz personelinin yetersiz AV yolu bakımı
 - Yanlış ponksiyon tekniği
 - Yeni olgunlaşmamış fistülün erken kanülasyonu
 - Kanül çıkarıldıktan sonra ponksiyon yerine aşırı basınç uygulama ve çok gergin bandaj yapma
- III) Vasküler komplikasyonlara yol açan risk faktörleri
 - Uzamış sistemik hipotansiyon
 - Üremik koagülopati
 - Hiperlipemi

Tromboz hem cerrahi sonrası hemen erken dönemde hem de yıllar sonra geç dönemde görülebilir. Cerrahi sonrası erken dönem trombozların sebebi, damarların dirseklenmesi ya da rotasyonuna bağlı ya da dar anastomoz veya önceden bilinmeyen proksimal venin çıkış oklüzyonuna bağlı olabilir. Bu tip erken trombozun tedavisi, reeksplorasyon, teknik problemlerin düzeltilmesini, trombektomi ve müteakip düşük doz aspirin ya da heparin kullanılmasını gerektirir. AV fistül trombozunda gecikmeden trombektomi yapılması intimanın iskemide kalmasından korunmasını sağlar. Erken trombektomi, arteriyel ve venöz kontrolün sağlanmasını takiben anastomozun açılarak 3F Fogarty emblektomi kateteri ile arter ve venöz kesimdeki pıhtıların çıkarılması ve heparinli serum fizyolojik

irrigasyonunu ve anastomozun kapatılmasını içerir. Damar klempleri açıldığında hala bir trıl hissedilmiyorsa arter ve venin daha proksimal kesimi hazırlanarak yeniden bir fistül oluşturulması gerekir.

Geç dönemde meydana gelen trombozun nedeni anastomoz hizasında intimal hiperplaziye bağlı anastomoz stenozu ya da venöz kolun tekrarlanan girişlerin yaptığı travmaya bağlı olarak nedbeleşme ve kalınlaşmasıdır. Hipotansiyon, dehidratasyon, hiperkoagülabilite ve dıştan bası tromboza meyli arttırır. AV fistül yapıldıktan birkaç sene sonra AV fistülün akım dinamikleri AV anastomozun hemen distalindeki venöz kesimde gittikçe artan bir stenozu neden olur. Bu daralan segmentin boyu 0.5 ile 2 cm arasında değişir ve bir yama anjioplasti tekniği ile düzeltilerek AV fistülün açık kalma süresi uzatılabilir.

Anevrizma:

Anevrizmalar büyüklüklerine bağlı olarak önem kazanırlar.

- **Gerçek anevrizmalar**, yani arterin anormal dilatasyonu, nadirdir. Anevrizmal dilatasyonlar, belki de anevrizmal varisler demek daha doğru olur, daha sıktır ve genellikle anastomoz sahasında olurlar.
- **Yalancı anevrizmalar** damar lumeni ile iştiraklı kapsüllü hematomlardır. Anastomozdaki iyileşme problemlerine bağlı olarak yada fistülün ponksiyone edildiği yerde, ekstrasvazasyona bağlı olarak oluşurlar.

Konservatif tedavi ve venin anevrizmatik saha uzağından ponksiyone edilmesi ve enfeksiyondan korunma genellikle yeterli olmasına karşın, anevrizmalarda boyuta ve üzerindeki cildin incelmeyeine bağlı olarak, rüptür ve distal emboli riski, yandaş yapılara bası ya da kozmetik nedenlerden dolayı cerrahi müdahale gerekebilir.

Cerrahide anevrizma olan damarı mümkün olduğu kadar korumak esastır. Mümkünse basit ligasyon ve fistülün iptal edilmesinden kaçınmak gerekir. Yapılması gereken anevrizmanın çıkarılması ve aynı seansta diyaliz için A-V fistülün rekonstrüksiyonudur.

Enfeksiyon:

En sık iğne giriş yerlerinde olur ve venöz kolun tromboflebitine, tromboza, kanamaya ya da yalancı anevrizma oluşmasına neden olur. Otojen ven kullanılan olgularda sentetik materyal kullanılan olgulara göre enfeksiyon daha az problem olur. Önlemek için hemodiyaliz ünitelerinde kesin aseptik giriş tekniklerinin uygulanması gerekir. İğne giriş yerinde enfeksiyon kendisini 48 saat içinde şişme ve kızarma, selülit ile belli eder. Antibiyotik tedavisinin başlatılması ve hastanın izlenmesi gerekir. Daha sonra yapılan damar giriş yerleri enfekte alanın çok daha uzağında olmalıdır. Eğer hızla rezolüsyon olmazsa, ya da yalancı anevrizma ve/veya kanama problemi meydana gelirse, enfekte segmentin eksize edilmesi ve bu bölgenin başka bir ven ile bypass edilmesi gerekir.

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarını tüm infeksiyonlara daha yatkın hale getiren bir çok faktör vardır. Üremi, nötrofillerin kemotaktik, fagositik ve bakterisidal kabiliyetlerini kısıtlar. Buna ek olarak böbrek hastalarının nazal, boğaz ve ciltlerinde stafilokok aureus sıklığı genel popülasyona göre çok daha yüksektir (%15 e karşın %70).

Vasküler giriş işlemleri aslında temiz operasyonlardır ve profilaktik antibiyotikler daha ziyade diyabetes mellitus gibi risk faktörleri olan hastalarda kullanılmalıdır. Ancak PTFE greft gibi prostetik

materyel kullanılan tüm olgularda profilaktik antibiyotikler önemlidir. Antibiyotiğin stafilakoklara karşı etkin olması da önemlidir ve bu grup hastalarda direnç sıklığı yüksek olduğundan en iyi seçim cilt insizyonundan 30 dakika önce İV verilen 500mg Vankomisindir.

Vasküler giriş operasyonundan sonra yara enfeksiyonu tehlikelidir, anastomozdan kanama riski vardır, çok ciddi ele alınmalıdır. Basit eritem ve şişme, elevasyon ve İV antibiyotikle halledilebilir. Mikrobiyoloji için örnek alındıktan sonra ampirik tedavi vankomisin ile başlatılmalı ve kasık yada alt ekstremite insizyonu olan olgularda metranidazol ilave edilmelidir.

Bariz pü varlığında, ise en doğrusu acilen yaranın genel anestezi altında tekrar eksplorasyonudur. Bütün pü odakları drene edilmeli ve yara iyice SF ile irriga edilmelidir. Ciddi enfeksiyon olan olgularda, fistülün bağlanıp bağlanmaması için de karar verilmelidir. Eğer vasküler anastomoz doğrudan enfekte olmuş ise anastomozun ruptürü ile katastrofik kanama kaçınılmazdır, bu durumda fistülün bağlanması da kaçınılmazdır. Daha yüzeysel enfeksiyonlarda fistül bağlanmadan günlük takip yapılır ancak pürülan akıntı fistülün bağlanması için bir endikasyon olarak kabul edilmelidir.

Kanama:

Kanama primer ya da sekonder olabilir. Primer kanama, erken postoperatif dönemde teknik problemler yada koagülasyon bozukluklarına bağlı olarak, sekonder kanama ise genellikle geç dönemde enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkar.

Primer kanama genellikle postop ilk 24 saatte olur. Anastomozdan ya da açılan bir sütürden kaynaklanır. Bunlar genellikle teknik kusurlara bağlıdır ve önlenabilir.

Ancak hematoma oluşması, kanlı sızıntı çok daha sıktır ve üremiye bağlı trombositlerin fonksiyonel kusuru ve kanama diyatezi sonucu oluşur. Bu komplikasyon hastanın preoperatif evrede anemisinin düzeltilmesi ve uygun ve yeterli diyalizle cerrahiye hazırlanması ile en aza indirgenebilir.

Kanama için medikal risk faktörleri olan üremik hastalarda sentetik vazopressin analogu olan DDAVP (Vazopressin) profaktik olarak kullanılabilir.

DDAVP faktör 8 in endotelden dolaşıma artarak salınımını sağlar, trombosit adhezyonu ve agregasyonunu endükler, kanama zamanını normale getirir.

Önerilen doz cerrahiden 1 saat önce 0.3µg/kg İV verilmesidir. Ciddi yan etki görülmez ve kanama zamanı 8 saat içinde eski haline döner.

AV fistüde geç kanama; anevrizma oluşması ve enfeksiyon komplikasyonu sonucudur. Acil durumda bu kanama noktası üzerine bası yapılarak kontrol edilebilir ancak daha sonra cerrahi müdahale, fistülün bağlanması gerekecektir.

Arteriyel Steal Sendromu:

Steal kelimesi, venin fistülden distale gidecek arter kanını çalması, distalde iskemi yaratması anlamındadır. Steal sendromu, besleyen arterden gelen kanın çoğunun, arterin daha distalindeki dokular yerine daha az direnci olan fistülün venöz koluna büyük oranda kaçması sonucu oluşur. Steal sendromu genellikle brakiosefalik gibi daha proksimal fistüllerde karşılaşılan bir problemdir. Steal sendromunun bulguları, o ekstremite parmaklarında soğukluk, hissizlik, solukluk ve ağrıdır.

Ağrı karakteristik olarak hemodiyaliz esnasında pompanın daha fazla miktar kan çekmesine bağlı olarak artar. Tedavide temel prensip, kanın yeterli miktarda perifere yönlendirilmesini sağlamaktır. Bu, çapı azaltacak şekilde anastomozun rekonstrüksiyonunu ya da anastomozdan hemen sonraki venöz segmentin artifisyal materyal ile (mesela PTFE, Teflon) sarılarak çapının daraltılmasını gerektirebilir. Nadir olarak radyosefalik fistüllerde de steal sendromu ortaya çıkabilir. Arter-ven yan-uç ya da yan-yan anastomozlarda radyal arter palmar ark sayesinde ulnar arterin kanının üçte birini çalabilir bu durumda arter yan-yan anastomozunu uç-uça anastomozla çevirmek gerekir.

Kalp Yetmezliği:

Bir fistüldeki olağan kan akımı 200 ila 500 ml/dakika arasındadır. Kompense kardiovasküler sistemi olan kronik renal yetmezlikli hastalar periferik AV fistülün yol açtığı artmış hemodinamik yükü normalde tolere ederler.

Ancak, kalp hastalığı da olan hastalarda fistül nedeniyle kalbe dönen fazla kan yükü ile kalp yetmezliği meydana gelebilir. Ayrıca fistül debisi 500 ml/dakikanın üstünde olan hastalarda kalp yetmezliği olasılığı zamanla artar.

Aslında kalp yetmezliğinin ortaya çıkmasında AV fistülün rolünü belirlemek kolay değildir. İlk önce hastanın anemi, hipertansiyon ve sıvı dengesi yönünden en iyi koşullarda olup olmadığını belirlemek gerekir.

Kardiak output'un fistül açıkken ve geçici olarak kapatıldıktan sonra ayrı ayrı ölçülmesi yararlı olabilir. Sonunda belki de fistülün revizyonu kalp yetmezliğinin hakikaten yüksek çıkışlı bir fistüle bağlı olup olmadığını anlamanın en kesin yolu olacaktır. Bu ya venöz tarafın daraltılması ya da yüksek akımlı bir fistülün kapatılarak yeni bir düşük akımlı fistülün yapılması ile gerçekleştirilir.

Venöz Hipertansiyon:

Bu 3 evrede meydana gelir:

- 1- Ödem olmaksızın venöz dilatasyon,
- 2- Ciltte renk değişikliği ya da ağrı olmaksızın venöz dilatasyon ve ödem,
- 3- Ağrı ile beraber ciddi ödem ve ciltte renk değişikliği ve ülserasyon.

Bilekte yapılan yan-yana radyosefalik AV fistül sonrası baş parmak ve işaret parmağında venöz hipertansiyon oluşabilir. Eğer proksimal vende obstrüksiyon olduğunda, elin venöz ağında distale doğru akım olarak venöz hipertansiyon meydana gelebilir. Ağrı ve ülserasyon olduğunda distal ven bağlanmalıdır. Daha önceden şüphelenilmeyen bir subklavyen ven stenozu olan ekstremitede yapılan bir AV fistül sonucu bütün kolu içeren venöz hipertansiyon oluşabilir. Anamnezinde, diyaliz için uzun süreli subklavyen kateterizasyonu yapılan olgularda stenoz varlığı, fistülün yapılarak venöz dönüşün artmasına kadar klinik olarak kendini göstermeyebilir. Bu durum ortaya çıktığında fistülün ligasyonu kolda hızla rezolusyon sağlar.

Kozmetik Problemler:

Hastaya başarılı bir renal transplantasyon yapıldığında kozmetik nedenlerden ötürü fistülün iptal edilmesi istenebilir. Bu isteklerin, ancak gereğinde fistül açmaya uygun başka venlerin varlığında yerine getirilmesi uygundur, çünkü transplante böbrek problem çıkardığında ya da hızla kronik rejeksiyona giderek yeterli fonksiyon etmediğinde hastaya hemodiyaliz için AV fistül gerekecektir.

Prostetik Greft Fistüllerinin Komplikasyonları

PTFE greft hemodiyaliz fistüllerinin komplikasyon oranı otojen AV fistüllerden daha yüksektir. PTFE fistülleri sentetik dokuma olduğundan tromboza yatkındır ve ortalama açık kalma süreleri otojen AV fistüllerin ortalama açık kalma süresinden daha kısadır (1.9 seneye karşın 3.1 sene).

Tromboz genellikle venöz anastomoz tarafında meydana gelen subintimal fibroz ve stenoza bağlıdır. Ayrıca, diyaliz sonrası iğnenin çıkarıldığı yere fazla basınç ya da , çok gergin bandaj uygulanması, uykuda istemeden o kolun üzerine yatırılması, hipotansiyon yada hipovolemiye bağlı düşük akım, fazla diyaliz yada fazla antihipertansif tedavi de tromboza neden olabilir.

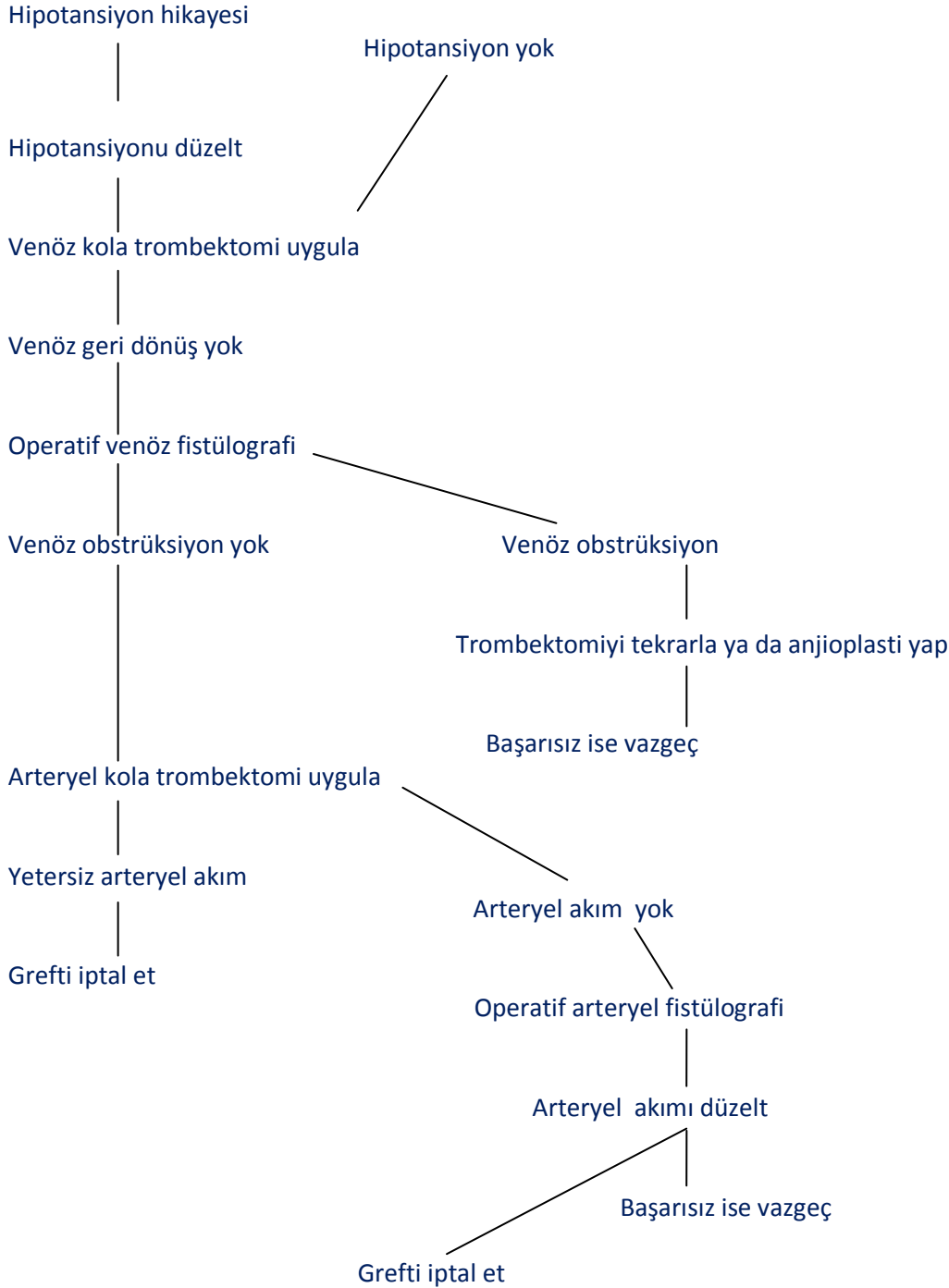
Trombüs ile tıkalı PTFE greftlerinde terapötik yaklaşım Şema 1.'de verilmiştir.

Tıkalı bir fistülün açılması genellikle lokal anestezi altında yapılabilir. Greft in gittiği hat boyunca ortaya konabilen greft içindeki trombüs embolektomi kateteri ile çıkartılır. Greft fistüldeki anatomik problem genellikle venöz kol tarafı olduğundan ilk önce venöz tarafa girişim yapılır. Venöz tarafa uygulanan trombektomiye takiben fazla miktarda geri kanama olur. Gerekirse arteryel kol da temizlenebilir ve akım sağlanarak fistülün kontrollü açılan bölgesi kapatılır. Fistülün açılan bölgesinde yeni bir trombüs olmaması için girişim sırasında sistemik heparin kullanılır.

Geç trombozda greftin ilk 48 saat içinde eksplore edilmesi ve trombektomi yapılması ve belki de buna ek olarak anastomozun da revizyonu gereklidir. Greft trombozlarında greft içine infuzyon yapılan trombolitik ajanların da (streptokinaz) başarılı olduğu olgular bildirilmiştir

Venöz taraftaki trombüsün çıkarılmasını takiben normal bir geri kanama olmaz ise, greftin venöz kesiminde bir problem olup olmadığını ortaya koymak için "operatif fistülografi" yapılması gerekir. Fistülografi tam olarak çıkarılmamış bir trombüsü ya da venöz stenozu gösterebilir. Anatomik bir problem varsa düzeltilmesi gerekir. Bu da greft-ven anastomozunu ortaya koyup eliptik bir yama anjioplastisi ile düzeltilmesini gerektirir.

Greft ven anastomozunda oluşan subintimal hiperplaziye bağlı tekrar eden venöz obstrüksiyon başka tarafta bir fistül oluşturulmasını ya da greftin ven üzerinde daha proksimal bir bölgeye anastomoz edilmesini gerektirir. PTFE greftlerin arteryel obstrüksiyonu nadirdir ve genellikle greftin takılması sırasındaki cerrahi teknik hatalara bağlıdır.

Tıkanmış PTFE AV Fistülde Yaklaşım:

PTFE greft kullanılan diyaliz fistüllerinde enfeksiyon sık görülür. Üst ekstremitelerde kullanılan PTFE greftlerinin ortalama %16'sı nda enfeksiyon gelişir. Greft etrafındaki oluşan sellülit uygun antibiyotikler ile tedavi edilebilir. Bu tip enfeksiyon ajanı genellikle gram (+) organizmalar olduğundan çoğunlukla vankomisin yeterlidir. Eğer greft etrafında pü varsa ve/veya kan kültürü pozitif ise enfeksiyonun giderilmesi için greftin çıkarılması muhtemelen gerekecektir. Greft üstündeki cildin nekrozu predispozan bir faktör olabilir.

Greft enfeksiyonu septisemi ve sekonder kanamaya yol açan çok ciddi bir problemin yanısıra hastanın yaşam destek tedavisi için gerekli AV damar yolu kaybını da birlikte getiren bir komplikasyondur.

Lokalize enfeksiyonlarda enfekte greft segmentinin eksizyonu ve başka bir cilt altı tünelden yeni bir greftin araya interpoze edilmesi denenebilir ancak anastomozu ya da cilt altı tüneli tutan enfeksiyonlarda greft total olarak çıkarılmalıdır. Greftin total olarak çıkarılmadığı, geride yabancı materyel kalan vakalarda enfeksiyon devam edecektir. Greftin total olarak çıkarılmasında arter-greft anastomozu özellikle brakial arter kullanılan vakalarda problem yaratır. Bu sahada primer tamir mümkün olmadığından arterdeki açıklığın venöz bir yama ile onarılması ya da proksimal ve distalinin bağlanarak, otojen bir ven ya da artifisyal materyal ile enfeksiyon bölgesinden uzak ekstraanatomik bir köprüleme yapılması seçilecek yöntemlerdir. Bir diğer problem ise enfekte bölge üstündeki cildin nekroze olarak primer tamiri mümkün olmayan bir açıklık meydana getirmesidir. Bu açıklık lokal yara bakımı ile enfeksiyonun kontrol edilmesini takiben cilt grefti ile ya da cilt flepleri ile kapatılabilir.

PTFE diyaliz greftlerinin bir komplikasyonu da grefte bitişik pulse eden kitle olarak ortaya çıkan yalancı anevrizmalardır. Greft materyalindeki küçük bir delik bunlara sebep olur ve zaman içinde yavaş yavaş büyürler. Genellikle iki alanda, greft-arter anastomozunda (greftin arter anastomozundan kısmi ayrışmasına bağlı olarak) veya greft boyunca (ponksiyon iğnesinin laserasyona ve kanamaya yol açtığı yerde) meydana gelirler. Eritem, sepsis, ya da enfeksiyonun diğer bulguları mevcut ise anevrizmanın ince iğne ile aspirasyonu enfeksiyonu doğrulamada yardımcı olur.

Enfekte yalancı(Pseudo) anevrizmalarda greft çıkartılmalıdır. Eğer enfeksiyon yoksa ve yalancı anevrizma anastomozda ise, arterin proksimal ve distal kontrolü sağlandıktan sonra anevrizma rezeke edilmelidir. Ayrılmış grefti tekrar artere dikişle tutturmak akıllıca bir yaklaşım değildir. Bunun yerine anastomoz tam olarak ayrılmalı ve eğer arter müsait ise PTFE greftin bu kesimi rezeke edilerek yeni bir anastomoz yapılmalıdır. Eğer arter çok küçük ve yetersiz ise venöz bir yama ile arterdeki açıklık kapatılmalı ve arterin daha proksimali kullanılarak yeni bir greft-arter anastomozu gerçekleştirilmelidir. PTFE greftin ortalarındaki bir yerde yalancı anevrizma söz konusu olduğunda arter ve greftin venöz tarafında vasküler kontrol sağlandıktan sonra anevrizma rezeke edilmeli ve anevrizmanın tabanındaki lasere bölge bulunmalıdır. Laserasyon bölgesi onarılmadan önce greft içindeki kan ve trombüs boşaltılmalıdır. Gerekirse laserasyon bölgesi biraz genişletilerek bir embolektomi kateteri ile trombüsler uzaklaştırıldıktan sonra laserasyon alanı 6/0 monofilaman materyal ile tek tek ya da kontinü kapatılmalıdır.

PTFE grefti kullanılan bazı hastalarda venöz ya da lenfatik obstrüksiyona bağlı ödem olabilir. Greftin takılmasını takiben ön kol ve elde hafif bir ödem normaldir ve zaman içinde çözülür. Ekstremité elevasyonu genellikle yeterlidir. Loop tarzı yerleştirilen greftlerde loopun her iki kolu arasındaki lenfatik obstrüksiyona bağlı meydana gelen şişlik de zaman içinde düzelir. Ancak, subklavyen ven obstrüksiyonu olan hastalarda normal greft fonksiyonuna karşın masif kol ödemi olur. Bu problem görüntüleme ile; fistülografi ya da venografi ile teşhis edilir, ve ödemin azaltılması için fistülün ligasyonunu gerektirir. Proksimal subklavyen ven trombozu olan hastalarda herşeye rağmen kol, önkol ve elde kalıcı şişlik ve fonksiyon kusuru meydana gelebilir. Bu hastaların geçmişinde muhakkak diyaliz için subklavyen ven kateterizasyonu vardır.

PTFE greftlerde de steal sendromu ya da aşırı kan dönüşüne bağlı kalp yetmezliği görülebilir. Arter anastomozundan geçen kan miktarı ile doğru orantılı olan bu iki komplikasyonu da bertaraf etmek için venöz ucu 7mm. çapında arteryel ucu 4 mm çapına düşen özel PTFE greftler imal edilmiştir. Ancak bu komplikasyonlar oluştuğunda anastomozun revizyonu ya da anastomozdan hemen sonraki greft segmentinin sirküler bant tekniği ile daraltılması gerekecektir.

PTFE greftlerin açık kalma sürelerinin uzatılması için revizyonu ya da değiştirilmesi gerekebilir. Bu özellikle transplantasyon ya da periton diyalizine aday olmayan ve yaşamlara süresince hemodiyalize bağlı kalacak olan hastalar için geçerlidir.

Sonunda tüm PTFE greftler tıkanır. Diyaliz esnasında venöz direnç artar ve akım yavaşlayarak pıhtılaşma oluşur. Bu genellikle venöz anastomozdaki progresif okluzyona (intimal proliferasyon sonucu), ya da daha nadiren sık sık iğne ponksionu yapılan bir yerde okluzyona (greft içine doğru bir flep kaldırarak yada yalancı bir intima oluşturarak) bağlıdır. Buna ek olarak aylar ya da yıllar içinde greftte generalize bir yalancı intima da oluşur. Bütün bu örneklerde greft revizyonu gerekir. Greft trombozunda trombektomi esnasında Fogarthy embolektomi kateterinin venöz anastomozdan güçlükle geçirilmesi venöz dönüş obstrüksiyonunu düşündürür. Eğer arteryel akım iyi ve problem sadece venöz anastomozda ise yapılacak en akıllı seçim greft-ven anastomozunu venin daha proksimaline taşımaktır. Eğer orijinal anastomoz aksiller vende ise yeni anastomozun subklavyen vene yapılması gerekir. Orijinal greft subklavyen vene ulaşamayacağı için araya ayrı bir greft interpozisyonu gerekir. Bu hastalarda meydana gelen yalancı anevrizmalar da eğer arteryel akım ve venöz dönüş yeterli ise greftin o segmenti köprülenebilir yada çıkartılıp değiştirilebilir.

Değişik Damar Giriş Yollarının Uzun Dönem Sonuçları

Herhangi bir damar giriş yolunun en önemli özelliği fonksiyonel olarak açık kalma oranıdır (sekonder açık kalma oranı olarak bilinir).

Bir arteriovenöz giriş yolunun ne kadar süre ile fonksiyonel olarak açık kalabileceği son derece değişkendir. Otojen bir AV fistülün , mesela bir Brescia-Cimino fistülü, ortalama 3 sene ömrü varken bir PTFE greftin ortalama ömrü 2-3 senedir; median sürvisi ise iki seneden daha da azdır.

Damar giriş yollarının açık kalmaları ile ilgili tanımlamalar şunlardır:

Primer sürvi: Bir damar giriş yolunun yapılması ile ilk tıkanma arasında geçen zamandır.

Sekonder sürvi: Bir damar giriş yolunun yapılması ile tüm girişimlerden sonra bir daha kullanılamaz hale gelmesi arasında geçen zamandır.

Açık kalma: Damar giriş yolunun yeterli fonksiyonu ile beraber kan akımının olduğunun doğrulanması.

Kümülatif primer açık kalma: Bir girişim yapılmaksızın işlev gören fistüllerin sayısının herhangi bir zaman dilimi içerisindeki risk altında olan toplam fistül sayısının yüzdesi olarak verilmesi. Damar giriş yolunun işlev görmemesi ile fistülün tıkanması primer açık kalmanın sonucudur. Fistül bir stenozun tehdidi altında ise ve bu stenoz cerrahi olarak düzeltilirse bile primer sürvi sonlanmıştır.

Kümülatif sekonder açık kalma: Açık kalmaları için yapılan tüm girişimler de dahil olmak üzere işlev gören fistüllerin herhangi bir zaman dilimi içerisindeki risk altında olan toplam fistül sayısının yüzdesi olarak verilmesi.

Yetmezlik: Bir damar giriş yolunun diyaliz esnasında yetersiz işlevi

Erken yetmezlik: Bir damar giriş yolunun 4 gün içinde meydana gelen yetmezliği (ilk yetmezlik olarak da adlandırılır).

Girişim: Perkütan transluminal anjioplasti (PTA) ve trombektomi de dahil olmak üzere bir damar giriş yolunu oluşturmak yada açık kalmasını sağlamak için yapılan tüm işlemler

Girişimsiz dönem: Bir girişim ya da tekrar girişim ile bunun yetmezliği arasında geçen zaman.

Yaşam beklentisi: Sekonder sürvinin medyan değeri

Giriş yolu için ilk seçim: Distal bir otojen venle AV fistül, mesela Brescia-Cimino fistülü.

Giriş yolu için ikincil seçim: Giriş yolu için ilk seçimin mümkün olmaması sonucu ile sonra oluşturulan tüm giriş yolları. Bunlar daha proksimal otojen AV fistülleri ya da greft AV fistülleri içerir.

Revizyon: Fistül tipini esasen değiştirmeyen tüm girişimler.

Giriş Yolu İçin İlk Seçim

El bileği seviyesindeki otojen AV fistülün, Brescia-Cimino fistülü, uzun dönem sonuçları üzerinde oldukça geniş çalışmalar bildirilmiştir. Çoğu otorite bu AV fistülün en iyi sonuçlar verdiğini kabul eder. Brescia-Cimino fistülünde uç-yan yada yan-yan anastomozun hangisinin daha iyi olduğu 30 senelik tecrübeye karşın net olarak ortaya konulamamıştır. En önemli faktörün kişisel tercih olduğu anlaşılmaktadır. Benzer şekilde 1948 Brescia-Cimino fistülünü içeren çalışmamızda (Titiz Mİ ve ark. 2002) venöz cuff yama tekniği kullanılarak yapılan fistüllerin klasik uç-yan ya da yan-yan yapılan Brescia-Cimino fistüllerine göre erken ve geç dönem sonuçlarının anlamlı şekilde daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Sentetik greft AV fistüller otojen AV fistüller kadar uzun yaşamı olabirler ancak bu uzun yaşam daha fazla girişime gereksinim gösterir ve steal riski daha fazladır. Tıpkı greft AV fistülünde olduğu gibi daha proksimalde yerleşen AV fistülün steal komplikasyonu mükemmel açık kalma oranlarına karşın bu fistül tipini ikinci seçim haline getirmiştir. Yaşam boyu hemodiyaliz tedavisi görececek olan hastalarda potansiyel kalıcı damar giriş yollarını korumak çok önemlidir. Cimino fistüllerinin proksimal AV fistüllere göre daha düşük açık kalma oranı olan diabetik hastalarda bile en distaldeki ilk giriş yolu seçimi hala önerilmektedir.

Üst Kol AV Fistülü

Çok efektif de olsalar üst kol AV fistülleri steal nedeni olma ihtimali yüksek olduğundan her zaman ikinci seçenek olarak sınıflandırılırlar. Dirsek seviyesindeki bir AV fistül ön kolda bir fistül oluşturulması uygun olmadığında faydalıdır. Bazı yazarlar perforan antekübital ven ile oluşturulan AV fistüllerin Brescia-Cimino fistüllerinden ve greft AV fistüllerinden daha yüksek primer açık kalma oranları bildirilmiştir. Ancak dirsek fistüllerinin de steal nedeniyle sınırlamaları vardır. Diabetik hastalarda elde iskemi oluşması olasılığı daha yüksek olarak bildirilmiştir.

Greftler

Yeterli yüzeyel venler olmadığında bir arter ile bir ven arasına yüzeyel olarak yerleştirilen bir greft iyi bir damar giriş yolu sağlayabilir. PTFE greftleri son 20 yıldır kullanımda olup en popüler greftlerdir. 1987 de 5 yıllık kümülatif sekonder açık kalma oranları % 47 olarak bildirilirken, 1996 daki bildirimlerde bu oran % 94 e çıkmıştır.

Diabetes Mellitus

Diabetli hastaların damar giriş yollarının sonuçları ile ilgili çeşitli çalışmalar bildirilmiştir. Diabetik hastalarda distal otojen AV fistüllerin ömrünün daha az olduğu buna karşın PTFE greft AV fistülleri ve daha proksimal, kübital otojen AV fistüllerin ömürlerinin benzer olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlarının periferik arterlerin duvar kalitesinin daha düşük olduğunu yansıtmış olması olasıdır. Bazı araştırmacılar yaşlı hasta damarları ve diyabet faktörünü araştırmışlar ve bunların tek tek AV fistül

primer tıkanma riskini arttırmadığını ancak her ikisi birlikte olduğunda bu riskin arttığını bildirmişlerdir.

Çocuklarda Damar Giriş Yolları

Çocuklardaki damar giriş yollarının ömrü apayrı bir problemdir. Erişkinlere nazaran çok daha titiz bir cerrahi teknik ve büyütücü gözlük uygulanması kaçınılmazdır.

Çocuklarda bir damar giriş yolu sağlamanın, mecburen arka arkaya revizyonlar yapmak ve yeni giriş yolları oluşturmak anlamına geldiği ve her bir damar giriş yolu girişiminin ortalama 7.2 aylık bir süresi olduğu bildirilmiştir.

Yaşlılarda Damar Giriş Yolları

Yapılan çalışmalar yaşlılarda açık kalma oranlarının daha kısıtlı ve PTFE kullanımının daha sık olduğunu göstermiştir. Altmış beş yaşının üstündeki hastalarda oral antikoagülan kullanımının daha iyi bir sonuçları olduğu bildirilmiştir.

PTA, Trombektomi ve Stentlemenin Etkileri

PTA, bazen birlikte trombektomi ve stentlemenin faydalı etkilerini bildiren bir çok rapor sunulmuştur. Cerrah ve girişimsel radyoloğun tecrübe kalitesi ve istekliliği de başarıda önemli faktörlerdir. Radyolojik girişiminin genellikle başlanılacak ilk girişim olması gerektiği görüşünü destekleyen olduğu kadar karşısında olan yazarlar da vardır.

AV fistüllerin uzun ve kısa dönem fonksiyonel olarak açık kalmalarını etkileyecek pozitif ve negatif faktörler şunlardır:

Pozitif faktörler:

- Şant oluşturulmadan önce arter ve venlerin korunması, saklanması
- Arter ve venlerin ameliyat öncesi detaylı değerlendirilmesi
- Arter ve venlerin damar laboratuvar tetkikleri, ultrason ve/veya anjiyografi ile değerlendirilmesi
- Hasta için en iyi fistül tipinin seçilmesi
- Uygun teknik, tecrübeli cerrah
- İyi bir kan basıncı sağlanması ve hastanın hidrasyonunun uygun olması
- Endike olduğunda proflaktik antikoagülan tedavi
- Proflaktik antibiyotik tedavisi
- Şantların, kan akımının ve venöz basıncın organize düzenli takibi
- Perkütan anjioplasti şartlarının ve girişimsel uzmanların var olması
- Fonksiyon kaybı tehdidi ile karşı karşıya olan giriş yollarında aktif revizyon politikası.
- Tromboze giriş yollarında aktif revizyon politikası
- Sigara içmeyi bırakan hasta

Negatif faktörler

Bu yukarıda belirlenen tüm faktörlerin eksikliği ve bağımsız bir faktör olarak da diabetes mellitus varlığıdır.

Bir hastadaki damar giriş yolunun iyi neticesi, vasküler kondüsyonu dışında tüm ilgili doktorların hemşire ve teknik personelin ve kendisinin uygulamaya titiz davranma ve bakımına da dayanır

Damar Yolu Disfonksiyonunun Takibi ve Tedavisi

Damar yolu fonksiyonunda başlayan kusuru erken ortaya koymanın avantajı, stenzların balon anjioplasti gibi daha az agresif ve kolay bir yöntem ile düzeltilip fistülün yaşam süresini uzatmaktır. Balon anjioplasti etkin olarak, anastomoz hattındaki, AV greft içindeki, AV fistülün venöz kolu içindeki, ya da subklavyen vendeki stenzları açmakta kullanılabilir.

Stenzun klinik göstergeleri:Daha sık pıhtılaşma hikayesi (ayda iki kez ya da daha fazla), iğnenin zor yerleştirilmesi, kolun devamlı şiş ve ödemli kalması stenz varlığının habercisi olabilir.

Diğer göstergeler şunlardır:

- **Hemodiyaliz makine ölçümlerinde 200 ml/dakika kan akımında 100 mmHg'dan daha yüksek venöz basınç.** Diyaliz esnasında diyalizör kan çıkış hattında (venöz çıkış basıncı) yüksek basınç venöz anastomozda stenzu düşündürür. Ölçme yöntemlerden biri, buradaki basıncı diyalizin ilk 5 dakikasında kan akımı 200 ml/ dakika iken ölçmektir. 16G iğne kullanıldığında venöz basınç genellikle 75 ± 30 mm Hg dir. Venöz basınç bu şartlar altında arka arkaya 3 diyaliz seansında 100 mm Hg dan fazla bulunduğunda hastaların %60 ında, %50 nin üzerinde derecede stenz vardır.
- **Diyaliz için ekstrakorporal dolaşıma alınmadan, greft içi basıncın 50 mm Hg dan yüksek olması.** AV greftlerde venöz iğne akıma bağlanmadan önce kaydedilen 50 mm Hg nın üstündeki basınçlar stenz açısından anlamlıdır. Venöz ya da greft içi basınçların arka arkaya ölçülüp kaydedilmesi önemlidir ve progresif olarak yükselen basınç, stenzun erken habercisi olabilir.
- **Yüzde 15'in üzerindeki resirkülasyon değerleri.** Diyalizin ilk dakikalarında akımı 1 dakika durdurarak venden alınan ya da karşı koldaki venden alınan kan örneği ile hesaplanan resirkülasyon değerinin %15ten fazla olması damar yolu fonksiyon bozukluğunu düşündürür. Bu yöntem, gerçek damar yolu resirkülasyonunu olduğundan daha fazla gösterdiğinden (Çünkü kardiopulmoner resirkülasyonda buna dahildir), yöntemin özgünlüğü tartışmalıdır.
- **Damar giriş yolundaki fizik bulgular.** Damar giriş yolu üzerinde devamlı olmayan, sistolik, yüksek perdeli, kaba bir üfürümün stenzu düşündürebileceği bildirilmiştir. Normalde iyi çalışan bir damar giriş yolunda devamlı, yumuşak düşük perdeli bir üfürüm duyulur. Arter anastomozu dışında diğer yerlerde hissedilen trill de diğer bir stenz göstergesi olabilir.
- **Renkli Doppler Ultrason.** AV greftler içindeki akımı gösteren bu invaziv olmayan teknik, stenzların mikroanevrizmaların greft ve yandaş ven arasında meydana gelen spontan fistülleri ortaya koymada çok yararlıdır.
- **Dijital Substraksiyon Anjiografi.** Dijital substraksiyon anjiografi yada direkt anjiografi proksimal anastomozu çok iyi gösterir ve genellikle cerrahi müdahaleden önce anatomiye daha iyi belirlemek için kullanılır. Anjiografi bir rutin tarama tekniği değildir, ancak diğer testler ile ortaya konan şüpheli stenzların ortaya çıkarılması ve takibinde kullanılır.

Balon anjioplasti ile %95'e varan başarı oranları bildirilmiştir. Subklavyen ven stenzunda bile başarı %90lara varmaktadır.

Başarılı bir balon anjioplasti sonunda venöz basınçta yaklaşık %30-40 dolayında bir azalma olur. Genellikle bir sene içinde tekrar stenz gelişir, ve multipl balon anjioplastilerle hastaların %40ında greft hala fonksiyon görür halde kalır.

Subklavyen ven daralmalarında tekrar stenz riski yüksektir ve 6 ay içinde hastaların sadece %30 unda subklavyen ven fonksiyoneldir. Ancak tekrar stenz, çok daha invaziv yöntem olan cerrahi

girişimlerden sonra da görülmektedir. Bu yüzden erken stenozda balon anjioplasti seçilecek ilk yöntem olmalıdır.

Sonuç

Damar giriş yolu sağlama cerrahisi, Scribner şantı ve Brescia ve arkadaşlarının tarif ettiği ilk internal AV fistülden bu yana son 30-35 sene içinde çok önemli aşamalar kaydetmiştir. Diyalize damar giriş yolu sağlama cerrahisinin evrimi, kendine has teknikleri ile beraber problem ve komplikasyonlarını içeren özel bir damar cerrahisi ekolünü doğurmuştur. Kronik renal yetmezlikli hastaların sağ kalım sürelerinin uzaması daha zor damar giriş yolu sağlama problemlerini de beraberinde getirmiştir. Basit bir radyosefalik fistül açılması herhangi bir cerrah tarafından gerçekleştirilebilirken, daha komplike olgular, damar giriş yolu sağlama tekniklerinde tecrübeli ve doğabilecek komplikasyonları halletme konusunda uzman bir cerrahı gerektirir.

Ek Bilgi İçin:

1. Rohr MS. Techniques for access for renal transplantation. In: Ritchie WP Jr, Steele G Jr, Dean RH eds. General Surgery. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1995; 831.
2. Hefty TR, Hatchy TR, Barry JM. Dialysis access surgery. Renal Transplantation; 345.
3. Raja MR. Vascular access for hemodialysis. In: Daugirdas JT, Ing TS. Handbook of hemodialysis. Little, Brown and Company Boston/New York/Toronto/ London 1994; 53.
4. Glaser BR. Vascular access in renal failure. In: Dent TL, Kukora JS, McCombs PR, Leibrandt TJ, eds. Surgical Tips. McGraw-Hill Information Services Company Singapore 1989; 319.
5. Conlon PJ, Schwab SJ, Nicholson ML. Hemodialysis Vascular Access: practise and problems. Oxford University Press, Oxford, 2000.
6. Titiz M I, Yalti T, Krand O, Aydın Ç, Berber I. A venous "patch" technique improves patency rate of primary radiocephalic fistulas. The Journal of Vascular Access 2002; 3:80-84.
7. Dr.Ç.Aydın, Dr.İ.Berber, Dr.G.Kılıçoğlu, Dr.G.Altaca, Dr.M.İ.Titiz. Hemodiyaliz için yapılan arteriovenöz fistüllerde arter-ven çapı ve akım hızının erken fistül yetmezliğine etkisi. Fleboloji Sayı:4 Mayıs 2002

TRANSPLANTASYON ÖNCESİ ALICILARIN ÜROLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.BÜLENT YİĞİT

Transplantasyonda, artık tecrübenin de birikmesiyle, pediatrik, yaşlı, diyabetik hastalarda ve retransplantasyon gibi yüksek riskli alıcılarda gittikçe iyileşen oranda greft ve hasta yaşamında artış elde edilmektedir. Artan başarı oranlarıyla birlikte RTx adaylarının seçilme kriterleri genişletilmekte ve daha önceleri transplantasyon için uygun görülmeyen hastalar da transplantasyon programlarına alınmaktadır.

Alt üriner sistem problemleri, daha önce tedavi edilmiş malignite, sistinozis gibi hastalıklara da, ünitenin tecrübeleri doğrultusunda RTx yapılabilmektedir.

Tedavi edilmiş tümör hikayesi olan alıcılarda listelere alınmakta, RTx için güvenli bekleme süresi kısaltmakta, tümörün tipi TNM evresi ve tümörün histopatolojik özellikleri, hastanın yaşı ve genel sağlık durumuna göre bekleme süresi değişmektedir.

Malignitelerde nüks riskini düşürmek için, tedaviden itibaren 2 ila 5 yıl bekleme ve nüksün olmadığının gösterilmesi tavsiye edilmektedir.

Oksalosis, genetik özellikli bir enzim eksikliği hastalığı olduğundan ve transplante böbrekte hızla nüks edeceğinden, karaciğer ve böbreğin birlikte transplantı en iyi tedavi metodu olarak gözükmektedir.

Son dönem böbrek yetmezliği sebeplerinde ürolojik hastalıkların sık rastlanması, hatta bazı hastaların ürolojik nedenlerle nakledilen böbreklerini kaybetmeleri nedeniyle, transplantasyon öncesi ürolojik sistemi değerlendirme çok önemlidir.

Transplantasyon Öncesi Alıcının Ürolojik Değerlendirilmesi:

Renal Tx öncesi ürolojik değerlendirmede alt üriner sistemin durumu, posttransplant dönemde greftin ekskresyonu ve drenajının güvenli olması için çok önem kazanmaktadır.

Ürolojik değerlendirme:

- Allogreftin optimum drenajını engelleyecek mesane disfonksiyonunun varlığı,
- İnfravezikal obstrüksiyon,
- Üriner sistem enfeksiyonu ve
- Üriner sistemde malignite olup olmadığını ortaya koymalıdır.

Detaylı ürolojik anamnez alınmalı, üriner sistemin ultrasonografik tetkiki, idrar biyokimyasal tetkiki ve idrar kültürü testleri rutin yapılmalıdır.

Anürik hastalarda ise idrar kültür ve sitolojisi örnek almak için steril şartlarda mesane yıkamaları yapılmalıdır.

Eğer böbrekler ultrasonografi ile değerlendirilemiyorsa, ürolojik detaylar bilgisayarlı tomografiyle incelenebilir.

Üst Üriner Sistemin Değerlendirilmesi:

Nativ böbreklerin ultrasonografik incelemesi, preTx hazırlık çalışmalarında rutin olarak yapılır. Böylece varsa edinsel kistik hastalık ve bunun zemininde gelişebilecek maligniteler aradan çıkartılır. Şüpheli durumlarda renal CT ile detaylı arama yapılmalıdır.

Alıcının nativ böbreklerine RTx öncesi, nefrektomi yapılması gerekip gerekmediği de araştırılmalıdır. Nativ böbreklerin preTx çıkarılması genelde şart değildir. Bu yaklaşım pretrans hazırlıkta istenmeyen komplikasyonlar, morbidite ve mortaliteyi de önleyecektir.

RTx öncesi, bilateral nefrektomi oranı eskiden %10 civarında iken şimdi bu oran daha da azalmıştır. Enfeksiyon ve taş öyküsü olanlarda detay aramak için üst üriner sistemin retrograd piyelografi ile görüntülenmesi gerekebilir.

RTx Öncesi Bilateral Nefrektomi Endikasyonları:

- 1- Tıbbi tedaviye cevap vermeyen, yüksek renin aktivasyonuna bağlı hipertansiyon
 - 2- Kronik renal parankimal enfeksiyon (Piyelonefrit),
 - 3- Bakteriüri veya bakteriürisiz, grade 3 veya 4 vesikoureteral reflü (VUR).
- (Bu hastalarda nativ üreterin de kullanılacağı bir mesane augmentasyonu planlanmıyor ise nefroüretrektomi yapılır.

Yüksek grade'li reflülerde nefroüretarektomiden sonra mesane kompliyans ve kapasitesi yeniden değerlendirilmelidir. Zira iyi kompliyansı olan üst üriner traktın çıkarılması geride küçük ve yüksek basınçlı, problem bir mesane kalması ile sonuçlanabilir.)

4- Erişkin tipde polikistik böbrek (ADPKD); ağrıya neden oluyor, tekrarlayan enfeksiyonlar da varsa, kist içine kanama mevcutsa, transplant böbreğin yerleştirileceği iliak fossayı kaplayacak kadar ve diafragma basısı, akciğer fonksiyonunu etkileyecek büyüklükte ise nefrektomi gerektirir.

Bu durumda lumbotomi insizyonu ile yaklaşılır, büyük kistlerin aspirasyonu böbrek kitlesinin küçülmesini sağlayarak ameliyatı kolaylaştırır.

5- Ciddi nefrotik sendrom nedeniyle ağır proteinüri,

6- Persistan bir şekilde nakli engelleyen yüksek antiglomerüler basal membran antikor düzeyi,

7- Renal malignite: Soliter böbrek tümörü olan hastalarda, nefron koruyucu cerrahi

yapılamıyor ise, radikal nefrektomiden sonra güvenli RTx için en az 1 yıl beklenmesi

önerilmektedir. Nefrektomiden hemen sonra RTx yapılan hastaların %50'sinde metastaz saptanmıştır.

8- Konduit veya kutanöz üreterostomi diversiyonlu hastalardaki nativ böbrekler

9- Obstrüktif megaüreter. Üreteropelvik bileşke (UPJ) obstrüksiyonu gibi doğumsal anomaliler, üriner fistüller, iyatrojenik darlıklar, geçirilmiş operasyonlara veya travmalara bağlı üreter defektleri hasta bazında değerlendirilmelidir.

10- Edinsel renal kistik hastalıkta, renal hücreli kanser gelişme riski nedeni ile bilateral nefrektomi akılda tutulmalıdır.

Nefrektomi için çeşitli yaklaşımlar seçilebilir.

- Bilateral lumbotomi,
- Büyük böbrekler için bilateral flank insizyonu (ekstraperitoneal yaklaşım)
- Transabdominal insizyonlar
- Laparoskopik nefrektomi

Bütün yaş grupları için tercih edilen yaklaşım bilateral lumbotomidir. Bu yöntem en az morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir.

- Bilateral flank insizyonları uygulamaları, özellikle eğer rutin "hokey sopası" transplant insizyonu ile kombine edilecekse dikkatli olunmalıdır, batin duvarı cildinde, anatomik dermatomlarda vasküler beslenme nedeniyle nekroza neden olabilir.

- Orta hat batin insizyonu, ileride peritoneal diyaliz gerekirse peritoneal yapışıklıklar nedeni ile Tenckoff kateteri yerleştirmeyi ve diyalizi zorlaştırabilir.

- Çocuklarda intraperitoneal RTx sırasında, aynı seansda transabdominal nefrektomi de yapılabilir.

Erişkinlerde pre trans hazırlıkta nefrektomi, travmanın iyileşmesi için RTx'ten 6 hafta ile 3 ay kadar önce önerilir.

Son zamanlarda teknolojik gelişmelerin yardımıyla nativ nefrektomi veya nefroüretarektomi, bilateral nefrektomi laparoskopik ya da robotik olarak yapılabilir.

Pediyatrik ve uygun şartlardaki hastalarda nefrektomi transplantasyon sırasında da yapılabilir.

Alt Üriner Sistemin Değerlendirilmesi:

Alıcının alt üriner sisteminin RTx'den önce steril, kontinan ve kompliyans olması gerekir.

Allogreft in ürettiği idrarın, depolama ve boşaltma fonksiyonu için normal bir mesanenin ve mesane boşalmasının olması gerekir.

Genellikle idrarsız ortamda fonksiyonu bozulmuş duran küçük hacimli mesane, transplantasyondan sonraki haftalar içinde gelen bol idrarla normal volümünü ve fonksiyonunu kazanmaktadır.

Ürolojik fizik, nörolojik muayenede; bulbokavernöz refleks, anal tonus ve perine duyusu kontrol edilir.

Tüm hastalarda idrar kültürü, idrar tahlili, rezidüel idrar ölçümü yapılmalıdır.

Anürik hastalarda diagnostik sitoloji ve kültür almak için mesane yıkamaları yapılır.

Anamnezinde ürolojik hastalık yoksa, ultrasonografik tetkiki normal, hematüri, enfeksiyonu olmayan, idrar yapma güçlüğü, enkontinansı, postmiksiyon rezidüel idrarı olmayan ve mesane disfonksiyonuna neden olabilecek hastalıklar da yoksa ilave araştırmaya gerek yoktur.

50 yaş üzerindeki erkek hastalarda prostat muayenesi, PSA bakılmalı ve şüpheli durumlarda prostat biyopsisi yapılmalıdır.

Glomerulonefritlerin tedavisinde kullanılan Cyclophosphamide, ilaca bağlı transizyonel hücreli mesane tümörü gelişmesine neden olabilir, mesane yıkantı suyunda sitolojik tetkik yapılması önerilmektedir.

İdrar yapma disfonksiyonu ya da şüphesi olan diyabetik hastalarda, mesane fonksiyonları detaylı araştırılmalıdır.

Bu araştırmada:

- 1- İşeme sistoüretrografisi (Voiding Cysto UG): Geçmişte RTx merkezlerinin çoğu tüm alıcı adaylarına pretrans VCUG yapmaktaydı. Asemptomatik hastalarda VCUG sınırlı ve az bilgi vermektedir.
- 2- Retrograd üretrografi,
- 3- İdrarı olan hastalarda postvoiding rezidü idrar miktarı için mesane ultrasonografisi
- 4- Endikasyon varsa sistoskopi,
- 5- Özellikle anormal ürogenital sistem anatomisi olanlarda Ürodinami tetkiki gerekir.

Mesane fonksiyonları idrar olmadığından, kronik diyalizdeki birçok hastada zamanla bozulmaktadır. Erkek hemodiyaliz hastalarında ortalama mesane kapasitesi 180ml ve maksimal akım hızı 5.5ml/sn iken periton diyalizindekilerde ortalama mesane kapasitesi 300ml ve akım hızı 14ml/sn'dir.

Bu hastaların mesanelerinin fonksiyonu başarılı Tx sonrası 3 ay içinde iyileşmektedir. Ortalama artış hem mesane kapasitesinde hem de akım hızında yaklaşık %50'dir.

Bununla beraber pretransplant mesane kapasiteleri 100ml'den az olanlarda ve üriner enfeksiyon hikayesi olanlarda, transplantasyon sonrası mesane kapasitesinde artış ihtimali azdır. Greft sağkalım süresi de bu disfonksiyonlu grup hastalarda daha kısadır.

Eğer transplant adayında VUR saptanırsa ve ürodinamik inceleme de normal ise önce endoskopik subüreteral enjeksiyon denir.

Pediyatrik renal Tx adaylarının %40-50'sinde, genitoüriner sistemdeki anomaliler son dönem böbrek hastalığına yol açan başlıca nedenlerdir. Transplantasyon öncesi bütün çocuklarda alt üriner sistem mutlaka değerlendirilmelidir.

Mesane Antremanı ve Augmentasyonu:

Greft üreterinin, greftin pediküle en uzak ucu olduğu düşünülerek, mümkün olduğu kadar kısa mesafede nativ mesaneye anastomozu tercih edilir.

Multipl ürolojik operasyonlar sonrası küçük ve kontrakte mesanesi olan hastalarda öncelikle, arttırılan miktarlarda serum fizyolojikle mesane doldurularak kapasitesi arttırılmaya çalışılmalı, başarılı olmuyorsa mesaneden biyopsi örnekleri alınmalıdır. Eğer histolojik incelemede mesanede fibrozis oranı ileri derecede ise ve mesane kompliyansı iyi değilse mesanenin normal depolama ve boşaltma fonksiyonunu sağlamak için rekonstrüktif cerrahi gerekebilir.

Bütün rekonstrüktif işlemler RTx'ten en az 6 hafta önce yapılmış olmalıdır.

Mesane içi basıncı ile üst üriner sistem fonksiyonu arasındaki yakın ilişki önemlidir. Mesane içi basıncı 40 cm su basıncı üzerinde olanlar yüksek greft kaybı riski altındadır. Bu türde hastalarda uygulanacak augmentasyon sistoplasti, mesane kapasitesini kompliyansını ve enkontinansı düzeltir. Augmentasyon, diğer bütün rekonstrüktif prosedürlerde olduğu gibi transplantasyondan uygun bir süre önce yapılmalıdır.

Transplant yapılan hastalarda immünoşüpresyon uygulamaları nedeni ile de novo kanser gelişme riski toplum ortalamasından yüksektir. Barsak segmenti ile augmentasyon yapılanlarda fizyolojik ortam değişikliği nedeniyle adenokarsinom, sarkom gibi tümörler gelişebileceğinden postTx augmente mesanenin dikkatli takibi gerekir.

Üriner sistem rekonstrüksiyonuna bakış, Lapides'in temiz, aralıklı kateterizasyonu popularize etmesi ve Hendren'in undiversiyon çalışmaları, Kock'un kateterize edilebilen üriner rezervuarları tanımlaması ile yeni bir döneme girmiştir.

Marshall'ın ilk olarak ileoçekal segment ile augmente edilen bir mesaneye yapılan başarılı RTx'i bildirmesinden itibaren, barsağın hemen tüm uygun segmentleri augmentasyon için çalışılmıştır. Mide ve üreter de bunlar arasına girmiştir. Gastrosistoplasti, mukus yapımı olmayan, hiperkloremik-hipokaliemik asidoza yol açmayan ve asit ortam nedeni ile de üriner enfeksiyon insidansını azaltabilen bir çözüm olacak gibi görünmektedir. Ancak bu hastalarda ciddi hematüri-dizüri sendromu meydana gelebilmektedir.

Ayrıca ciddi hipergastrinemi ile birlikte hipokloremik-hipokalemik asidoz gibi metabolik komplikasyonlar bildirilmiştir.

Gastrosistoplasti için kullanılan mide segmentinde, özellikle greft den gelen idrarın tamponize edici etkisinin olmadığı oligüri durumlarında, mukozada peptik ülserasyon ve perforasyon riski vardır. Anefrik veya oligurik hastalarda, alkali maddelerle sürekli mesane irrigasyonları yapılmadığı takdirde komplikasyon fazla olmaktadır.

Bu nedenlerle, gastrosistoplasti, daha az tercih edilmektedir.

Otoaugmentasyonda , ince ve kalın barsaklarda meydana gelen cerrahi problemlerden korunmak için ortaya atılmış bir kavramdır. Metabolik komplikasyonlar ve barsak segmentinin mukus yapımı problemleri otoaugmentasyonda gözlenmemektedir. Ancak sonuçlar güvenli değildir kompliyans ve kapasite düzelmesinin derecesi de tahmin edilememektedir.

Nativ üreterlerin dilate olduğu durumlarda, mesane augmentasyonu için kullanılabilirler. Oluşturulan mesane kapasitesi ve elde edilen kompliyans, ileum ile yapılan augmentasyonlara yakındır.

Nörojen mesane nedeniyle augmentasyon yapılan hastalar,transplantasyon öncesi eğitim için temiz, aralıklı kateterizasyon çalışmalı ve profilaktik antibiyotik başlanmalıdır.

Hasta oligürik veya anürik ise augmente edilen mesane, düzenli serum fizyolojik ve antibiyotikli solüsyonlarla irriga edilmelidir. Bu işlem mesanenin kompliyansının normal kalmasını sağlar, barsak sekresyonlarını da ortamdan uzaklaştırır.

Augmentasyonda, mesane insizyonunun sagittal yönde yapılması önemlidir, ilerde yapılacak transplantasyonun ureter anastomozunu kolaylaştırır.

Mesane rekonstrüksiyonu yapılmış hastalarda transplant cerrahisi yöntemi veprensipleri aynıdır . Üreteroneosistostomi (UNC), rekonstrükte mesanenin nativ kısmına Politano-Leadbetter tekniği ile veya ekstrasikikal Lich-Gregoir tekniği ile yapılabilir.

Daha önce enterosistoplasti yapılmış olan hastalarda, RTx sırasında mesane ön duvarının disseksiyonu dikkatli yapılmalıdır, ikinci girişim nedeniyle güçtür ve barsak yaralanması riski vardır.

Şartların zorlaması halinde, alternatif olarak alıcının üreteri - allogreftin pelvisine (üreteropiyelostomi) veya greftin üreterine (üreteroüreterostomi) anastomozu da mümkündür. Bu ameliyatlar sonrasında kateter mesanede 10-14 gün süre ile bırakılır ve kateter alınmadan önce sistogram yapılır. Kateter alındıktan sonra, 4-8 saat aralıklarla temiz, aralıklı kateterizasyon (TAK) yapılır.

Uzun üretra darlıkları olan hastalarda, küçük erkek çocuklarda ve yine uretrasını kateterize etmesi mümkün olmayan erkek ve kadın hastalarda (Hinman-Allen sendromlu, sakral agenezi, ekstrofi ve posterior üretral valv-PUV gibi) alternatif TAK yaklaşımı sağlaması için appendiks, ileum veya üreter kondüit ile Mitrofanoff prosedürü yapılabilir.

Undiversiyon:

Undiversiyon RTx'ten mümkün olduğu kadar erken yapılarak, alt üriner sistemin RTx'ten önce tamamen fonksiyonel olması sağlanmalıdır.

Renal yetmezlik undiversiyon ameliyatı için kontrendikasyon değildir.

RTx öncesi undiversiyon yapılması düşünülen alıcı adayı hastalarda, konduit ve üst üreter uzunluğunu saptamak için loopogram, alt üreter uzunluklarını saptamak için sistoskopi ve retrograd üreterografi çalışması gerekir.

Diversiyondan yıllar sonra bile küçük mesane, undiversiyonu takiben hızla, normal kapasite ve kompliyansına kavuşabilir. Ancak eğer mesane fibrotik veya kalın duvarlı ise, hipokompliyan olarak da kalabilir ve bu durumdan greft fonksiyonu negatif etkilenebilir, inkontinans, sık ve az idrar yapma pollaküri ve sonunda kronik mesane basıncı sorunlarıyla hidronefroz meydana gelebilir.

Diversiyon ve Renal Transplantasyon:

Eğer doğal mesane yok veya RTx için uygun değilse, diversiyon yapma ve bu diversiyona RTx yapılabilir.

Hastanın sosyal durumu, TAK yapabilme kapasitesi, yaşı, hastalığı, çocuk ise mental kapasitesi ve ailenin sosyal durumu diversiyon seçiminde önem taşır.

1966'da Kelly, Markland ve Merkel, ileal konduite başarılı ilk RTx serisi bildirmiştir.

Bu ilk serideki 10 aylık takipte, 7 vakanın 4'ünde greft böbrekler fonksiyone kalmışlar, 3 hasta ise üriner diversiyondan kaynaklanan septik komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir.

Tunner de 1971'de kolon konduit' ine ilk RTx'i bildirmiştir. Takip eden yıllarda 150'nin üzerinde üriner diversiyonlu son dönem böbrek yetersizlikli hastalara, renal allogreft transplante edilmiştir.

Genel yaklaşım, supravezikal üriner diversiyon transplantasyondan önce yapılmalıdır.

Bu hastalarda sistektomi kural olmamakla birlikte, mesanede piyosistit gelişme riski vardır.

Supravesikal diversiyon yapılması düşünülen hastalarda üriner stoma yerinin seçimi önemlidir.

Pediyatrik hastalarda, küçük yapılı yetişkinlerde ve dar pelvisi olanlarda greft böbreği karşı tarafa yerleştirmek, geniş vücut yapılı ve derin pelvisli hastalarda ise konduitle aynı tarafa yerleştirmek daha uygundur.

Diversiyonlu hastalarda Tx sırasında geniş spektrumlu profilaktik antibiyotik kullanılmalı ve konduit dilüe %0,2 lik Betadine solüsyonuyla irrije edilmelidir.

Enfeksiyon riski bu grup hastalarda fazla, üriner sistemde kalkül, obstrüksiyon, cerrahiye bağlı barsakta brid oluşumu, obstrüksiyon, fistül ve stomal stenoz gibi komplikasyonlar siktir.

Kalın ve ince barsağın kullanıldığı Kock pouch, Indiana pouch, Mainz pouch ve diğer modifikasyonlar, kontinan üriner diversiyon sağlanması amacıyla transplantasyon öncesi hazırlık döneminde yapılabilir. Bu hastalarda profilaktik antibakteriyel (trimetoprim/sulfametoksazol, nitrofurantoin) veya antiseptikler kullanılabilir.

Bu hastalar hiperkloremik asidoz açısından da yakından izlenmelidir.

Kutanöz üreterostomi, rekonstrüksiyon veya diversiyonun yapılamadığı durumlarda halen kullanılan alternatif eski bir yöntemdir. Bu yöntemde enfeksiyon önemli bir problemdir. Stomada stenoz hemen bütün hastalarda olmakta ve periyodik dilatasyonlar gerektirmektedir.

Üriner diversiyon yapılanlarda hasta ve greft sağkalımı, normal alt üriner sistemli hastalardaki gibidir. Diversiyonlu veya rekonstrüksiyonlu hastaların incelendiği geniş serilerde renal allograft sağkalım 5 yılda yaklaşık %70'dir.

İnfravesikal Anomali ve Obstrüksiyon:

Transplantasyon öncesi en sık saptanan üretral anomaliler posterior üretral valvler, üretral striktürler ve benign prostat hiperplazisi (BPH) dir.

1. Posterior Üretral Valve (PUV): Çocuklarda ve erişkinlerde görülen posterior üretral valvler RTx'ten önce tedavi edilmelidir.
2. Üretral striktür ve benign prostat hiperplazisi (BPH): Üretral striktürlerin ve BPH'ın tedavisi stratejileri, idrar miktarına bağlıdır.

İdrar çıkışı olmayan ya da az olan hastalarda RTx yapılmadan önce internal üretrotomi veya transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) yapılması, darlığın rekürrensine veya mesane boynu kontraktürüne sebep olabilir.

Oligürik veya anürik bir hastada transplantasyon öncesi TURP veya trans-üretral mesane boynu insizyonu (TUIP) yapılırsa, hastaya TAK ile serum fizyolojik ve antibiyotik karışımı ile mesanesini doldurması ve işeme çalışması öğütlenerek darlık gelişimi engellenmeye çalışılır.

İdrarı az olan hastalarda, lazer prostatektomi, kanama olmaması nedeni ile tercih edilebilir.

Bazen transplantasyon sonrası semptomatik BPH için ameliyat endikasyonu durumunda TURP minimal morbidite ile yapılabilir.

Eğer hasta tromboz profilaksisi için antiagregan, en sık aspirin, kullanıyorsa da BPH için değişik tipte laserler kullanılabilir.

Transüretral prostat insizyonu (TUIP) da uygun hastalarda başarılı olabilir.

Bazı durumlarda, kliniğin hafif olduğu uygun vakalarda, BPH α blokerlerle, 5-alfa redüktaz inhibitörleriyle ya da herikisinin birlikte kullanılmasıyla tedavi edilebilir.

Hastanın üretrası çok yıpranmış, kullanılamayacak durumda ise, kontinent bir diversiyon ile drenaj yolu yapılmış mesaneye RTx yapılabilir. Örneğin appendiks ya da üreter kullanılarak Mitrofanoff prosedürü ile kontinent bir diversiyon yapılmış mesaneye RTx yapılabilir.

Diğer Ürolojik Anomaliler:

Transplantasyondan önce saptanabilecek diğer ürolojik anomaliler arasında; hidrosel, kronik epididimit, inguinal herni, hipospadias, inmemiş testis yer alır.

Kronik epididimit olan hastalarda epididimektomi veya orşiektomi, immünsupressif tedavi nedeniyle enfeksiyonda alevlenme olasılığı ve sepsis riski nedeniyle, preTx düşünülmelidir.

Hidrosel, herni ve hipospadias ın düzeltilmesi RTx'ten ve immünosüpresyon başlanmasından önce, tam yara iyileşmesine izin verecek uygun bir süre önce yapılmalıdır.

Abdominal testiste orşiopeksi özellikle RTx'ten önce yapılmalıdır. Zira RTx'ten sonra postop intraperitoneal testis aranması çok zor olabilir.

Pediyatrik Hastalarda RTx Öncesi Üriner Sistemin Değerlendirilmesi:

Son dönem böbrek hastalığı olan çocuk hastaların önemli bir kısmında konjenital üst ve alt üriner sistem disfonksiyonları vardır.

5 yaş ve altında konjenital lezyonlar çok daha sık görülmektedir.

Çocuklardaki en sık ürolojik hastalıklar

- VUR (%40),
- PUV (%40) ve
- Prune Belly sendromu (%10) dur.

Ayrıca nörojenik mesane, ektopik ureterosel ve mesane boynu obstrüksiyonu etyolojik nedenler arasındadır.

Nonnörojenik nörojen mesane (Himman-Allen Sendromu) son dönem renal yetmezliğe neden olabilir.

Çocuklarda RTx öncesi hazırlıkta nefrektomi endikasyonları erişkinlerdeki gibidir.

Alt üriner sistemin değerlendirilmesinde erişkinde olduğu gibi kompliyans, kapasite ve residüel idrar ölçümleri yapılır.

Kontinans durumu ve üretra değerlendirilir. Gerekirse retrograd üretrografi ve sistoskopi tetkiki yapılır. TAK gerektiğinde ailenin ya da çocuğun bunu eğitimle yapabilme becerisi araştırılmalıdır.

Çocuklarda şüpheli alt üriner sistem anomalisi olanlar ile KRY nedeni bilinmeyenlerde VCUG yapılır.

PUV, ekstrofi, nörojenik ve disfonksiyonel işeme anomalileri olanlar ile daha önce ürolojik cerrahi girişim geçirmiş olanlarda (fibrotik, nonkomplian mesane olma ihtimali) ürodinamik araştırmalar yapılır.

Ürodinamik araştırmaların derinliği, hastanın durumu ve akla gelen sorularla ile doğru orantılıdır. Bu araştırmalar özellikle hala idrar yapan pediyatrik hastalarda değerlidir.

Oligoanüri veya supravescikal üriner diversiyon nedeni ile halen nonfonksiyone mesanesi olan hastalarda, mesanenin durumunun değerlendirilmesi daha güçtür.

Küçük ve nonfonksiyone mesanesi olan erişkinlerde başarılı RTx'ten sonra mesane, çoğunlukla, normal ürodinamik kapasitesine erişir.

Ancak aynı şey pediyatrik hastalar için söylenemez.

Bu nedenle pediyatrik hastalarda, önce mesanenin rehabilitasyonu nun denenmesi, daha sonra sistemin değerlendirilmesi önerilir.

Bu hastalara TAK öğretilir. Hastalar, mesanelerini, yerçekimi altında fonksiyonel kapasiteye ulaşana veya kaçak olana kadar serum fizyolojik ile doldurur, 30 ile 60 dakika bekledikten sonra idrarlarını kendileri yaparlar.

Eğer hastalar anürik ise, disfonksiyone mesanede residüel idrar kolaylıkla hesaplanabilir. Günlük 10 ml'lik artışlar ile yeterli kapasitelere ulaşıldığında ürokinamik değerlendirmeler yapılabilir.

PUV ve ekstrofi hastaları gibi TAK yapamayacak veya tolere edemeyecek hastalarda mesanelerine supravescikal stoma (Mitrofanoff) uygulanır ve self kateterize etme sağlanabilir.

Eğer TAK, hidrodilatasyon yöntemleri ve farmakolojik tedavi ile kompliyan, normal kapasiteli ve kontinan bir mesane sağlamıyor ise, ya da TAK mümkün değilse mesane rekonstrüksiyonu düşünülmelidir.

Çocuklarda augmentasyondan sonra TAK için daha küçük çaplı kateterlerin kullanılması bunlarda erişkinlere nazaran üriner enfeksiyon ve taş gelişimi riskini arttırmaktadır.

Çocukta, terminal ileum ve çekumun augmentasyon için kullanılması düşünülüyor ise, bozulan anatomi nedeniyle safra tuzlarının aşırı miktarda kolona geçmesi ve ciddi diyareler olacağı da akılda tutulmalıdır.

Renal fonksiyonları ileri derecede bozulmuş ve TAK'e uyum gösteremeyen barsakla augmentasyon yapılmış hastalarda hipokalemik, hiperkloremik metabolik asidoz problem olabilir. Bunun nedeni ileum ve kolonik segmentlerden beklenen aktif sodyum ve klor absorpsiyonu ve potasyum ve kalsiyum kaybıdır.

Donörlerin Ürolojik Değerlendirilmesi:

a) Canlı donörler:

En temel kural canlı akraba donöre zarar vermemektir.

Vericinin tek taraflı donör nefrektomi sonrasında normale yakın renal fonksiyona sahip olması gereğidir.

Preop DTPA ve DMSA böbrek sintigrafisiyle değerlendirmede, fonksiyon olarak daha iyi olan böbrek vericiye bırakılmalıdır.

İleride gebelik düşünen genç kadın akraba donörlerde, gebelikte hidronefroz ve piyelonefrit riskinin daha fazla olması nedeniyle sağ böbreğin kullanılması tercih edilebilir.

50 yaşın üzerindeki erkek donörlerde PSA bakılmalıdır.

Donörde renal anomali leri, intraabdominal hastalıkları, böbrek taşlarını ve renal vasküler anatomiye belirlemek için abdominal ultrasonografi ve 3 boyutlu CT angiografi ve hemen sonrasında direkt üriner sistem grafisi yapılmalıdır.

Böbrek taşı saptanan donörlerden, eğer taş bir böbrekteyse ve konjenital metabolik taş hastalığı yoksa, ekstrakorporeal shock wave lithotripsi (ESWL) sonrasında ya da bazen soğuk perfüzyonu takiben back-table soğuk şartlarda greftten taş çıkarıldıktan sonra RTx lar yapılabilmektedir.

b) Kadaverik donörler:

Kadaverik donörlerde taşlar fark edilmeden, sık oranda böbrekle beraber nakledilebilmektedir.

Bu nedenle donörlere intraoperatif ultrasonografi yapılması faydalıdır ve yapılmalıdır.

Ek bilgi için:

1. Reinberg Y, Burngardner GL, Aliabadi H: Urological aspect of renal transplantation. J Urol, Vol 143, pp 1087-10
2. Wayne CW: The preoperative evaluation of the urinary tract for adults and children undergoing solid organ transplantation. Seminars in Urology, Vol XII, No (May), 1994:84-88
3. Koyle MA, Pfister RR, Woo H ve ark: Management of the lower urinary tract in pediatric transplantation. Seminars in Urology, Vol XII, No 2(May), 1994:pp 74-83
4. Lowell JA, Taylor RJ: The evaluation of the living renal donor, surgical techniques and results. Seminars in Urology, Vol XII, No 2(May), 1994: pp 102-107
5. Serrano D P, Flechner S M, Modlin C S et al.: Transplantation into the long-term defunctionalized bladder. J Urol, Vol 156, 1996: pp 885-888
6. Jefferson R. Burns J: Urological evaluation of adult renal transplant recipients J.Urol 1995 153: 615-618
7. Nicol D.L: Urologic aspects of renal transplantation. Current Op. in Urology, 1995, 5: 86-90
8. T.Kalble, A.Alcaraz, K.Budde, U.Humke, G.Karam, M.Lucan, G,Nicita, C.Susal Guidelines on Renal Transplantation. Pocket Guidelines European Associations of Urology, 2009, 279-290
9. Barry J.M, Jordan M.L, Conlin M.J; Renal Transplantation in Campbell-Walsh Urology 9th Edition, Saunders Elseiver, 2007 , volume: 2;1295-1324
10. Yiğit B, Aydın C, Titiz M.İ et al: Stone disease in kidney transplantation. Transplant Proc 2004, 36:187-189
11. Yiğit B, Berber İ, Kara M, Titiz M.İ.; Canlı böbrek vericisinin ameliyat öncesi incelenmesinde 3 boyutlu spiral tomografik anjiografinin kullanımı Türk Nefroloji ve Transplantasyon dergisi 2007, 16:79-77
12. A.M. Gökçe, C. Kaya, V.M. Kara, L. Özel, C. Ruhi, and M.I. Titiz: Effects of Urethral Stricture on Allografts in Kidney Transplantation. Transplantation Proceedings, 47, 1336-1339 (2015).
13. A.M. Gökçe, H. Fındık, P. Ata, G. Gümrükçü, L. Özel, K. Gündoğdu, B. Yazıcıoğlu, and M.İ. Titiz: Relationship of Urothelial Gene Expressions in Urine-Deprived Bladders of Renal Recipients With Posttransplant Urinary Infections. Transplantation Proceedings, 47, 1331-1335 (2015).
14. [Cartwright PC](#)¹, [Snow BW](#).: Bladder autoaugmentation: early clinical experience. J. Urol. 1989 Aug; 142(2 Pt 2): 505-8; discussion 520-1.

BÖBREK NAKLİ VE KRONİK HEPATİT B HASTALIĞI

DR. NEVİN YILMAZ
DR. MEHMET GÖK
DR. HASAN TUNCA,
DR. BÜLENT HÜDDAM

Hepatit B virüsü (HBV) virüsü hepadna viridae familyasından revers transkriptaz enzimi olan bir DNA virüsüdür. Endemik alanlarda yaşayan renal allograft alıcılarının yaklaşık % 4.6'ı HBV ile enfektidir. Progresif kronik karaciğer hastalığı ise renal alıcıların % 60 dan fazlasını etkilemektedir .

HBV enfeksiyonu karaciğerde akut ve kronik hepatit, taşıyıcı ,siroz , fulminant hepatit ve HCC (hepatoselüler karsinoma) den sorumlu olduğu gibi böbrekte de periarteritis nodoza ve glomerüler hastalığa neden olabilir.

Enfekte hastalarda, glomerüler ve tübüler hücrelerde HBV DNA depoziti ve HBsAg (yüzey antijeni) antikor kompleksi gösterilmiştir.

Bu vakalarda serolojide genellikle HBsAg, AntiHBc (Core-çekirdek antijen) ve HBe Ag (Zarf antijeni) pozitif bulunur.(1,2,3,4).

Kronik hepatit B hastalığı; serumda HBsAg veya HBV DNA'nın 6 aydan uzun süre saptanmasıdır. Hastalık inaktif veya aktif olarak sınıflandırılır.

Önceki yıllarda diyaliz tedavisi sırasında enfekte olan hastalarda kronik taşıyıcılık oranı genel popülasyona göre çok daha fazla ve yaklaşık % 70 oranındadır iken, gelişmiş ülkelerde son yıllarda % 1 e kadar gerilemiştir. Ülkemizde 2010 yılı ve sonrası, güney batı bölgesinde HBV pozitifliği kan donörlerinde % 0,6 oranında saptanmıştır.(5,6,7)

Yine geçmişteki çalışmalarda HBsAg negatif renal alıcılarda 10 yıllık yaşam süresi % 80 olarak saptanırken, pozitif olanlarda % 30 daha düşük bulunmuştur ve HBV pozitifliğinin renal transplant (Tx) sonrası kötü prognoz belirleyicilerinden olduğu sonucuna varılmıştır.

Yine çalışmalar göstermiştir ki her ne kadar antiviral ajanlardan bazılarında karşı direnç gelişmesi istenmeyen sonuç olsa da, erken tedavi ile HBV reaktivasyonu ve ilişkili komplikasyonlar; siroz, dekompanse karaciğer hastalığı vs azalmaktadır (6,8,9).

Bu bölümde kullanılacak temel terminoloji aşağıdaki şekilde özetlenebilir (10,11,12,13).

Inaktif HBsAg taşıyıcılığı;

- HBsAg (+), > 6 ay
- HBeAg (-) / anti-HBeAg (±),
- Normal veya normale yakın ALT düzeyi (< 0.75 x normal limitin üst sınırı),
- Tespit edilemeyen veya düşük serum HBV DNA düzeyi (<2000 IU /10,000 copy/ml)
- HDV'nin negatif olması
- Biyopsi yapılmış ise; nekroenflamatuvar skorun<4 olması

Kronik Hepatit B;

- HBsAg (+),
- HBeAg (+) veya (-),
- Sürekli veya aralıklı ALT yüksekliği,
- Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon saptanması,(Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI; Grade) ≥6 veya Fibrozu (stage) ≥2 olan hastalar) .
- Ishak fibrosis skorlama sistemi böbrek nakli ve Hepatit C (HCV) bölümü **Tablo 1** de özetlenmiştir .
- HBV DNA yüksekliği (>2,000-20,000 IU/ml veya 10,000-100,000 copy /ml)

Doğal bağışıklık;

- HBsAg negatif, anti-HBc ve anti-HBsAg pozitiflik durumu

Aşı ilişkili bağışıklık ;

- HBsAg negatif, anti-HBc negatif , anti-HBsAg pozitiflik durumu

Gizli 'Occult' HBV enfeksiyonu;

- HBsAg negatif, HBV DNA pozitif hastalar ki, takip ve tedavi yönünden HBsAg pozitif hastalar gibi değerlendirilir.

HBV reaktivasyonu:

- HBsAg pozitif hastalar arasında, HBV reaktivasyonu , daha önce saptanamayan, HBV DNA sı olan hastada HBV DNA'nın ortaya çıkmasıyla veya HBV DNA'sında > 1 veya 2 log artışı ile değişken olarak tanımlanır.
- HBsAg negatif , anti-HBc pozitif hastalarda, aktive olma, HBsAg veya HBV DNA'nın yeniden ortaya çıkması veya immüno-supresif tedavi başlamadan önce saptanabilir HBV DNA'ya sahip olanların HBV DNA'sında artış olması olarak tanımlanır .

Dekompanse siroz :

Child T Pugh (CTP) B-C; yani asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati, sarılık (Bilirubin \geq 3 mg) ve diğer siroz ile ilgili komplikasyonlarını içerir.

CTP siroz sınıflaması HCV bölümü **Tablo 2** de özetlenmiştir .

Transplant Öncesi HBV Hastalarında Yaklaşım ve Tedavi**Transplant Öncesi Yaklaşım ;**

-Tüm renal transplant adayları *HBsAg açısından taranmalı*, negatif vakalar aşılanmalıdır. Kronik renal yetmezlikli (KRY) hastalarda standart aşılama yöntemi ile antikor gelişme oranı genel populasyona göre % 25-45 oranında daha düşüktür. Yine yapılan çalışmalar göstermiştir ki antikor gelişen hastaların % 20-50 sinde 6-12. ayın sonunda anti-HBsAg düzeyi kaybolmaktadır . Bu nedenle 0, 1, 2, 6. aylarda IM (kas içi) 40 mikrogram gibi farklı aşı uygulamaları vardır. Ancak bu konuda kesin bir görüş birliği henüz belirlenmemiştir. (14).

- *HBsAg pozitif* olan renal transplant adaylarının *HBV DNA düzeyleri ve karaciğer fonksiyonları* belirli aralıklarla takip edilmelidir .

Ancak KRY olan hastalarda serum ALT düzeyi her zaman yüksek bulunmayabilir, hastalık aktivasyonunu belirlemede ALT düzeyinin yükselmesini beklemek yanıltıcı olabilir.(15)

-*HbsAg ve DNA negatif* olan hastalarda *Anti HBc IgG* (geçirilmiş enfeksiyon) ve anti HBs (antikor) titresine bakılmalıdır.

Transplant sonrası immüno-supresif tedavi alacaklarından, olası rejeksiyon sırasında ise immüno-supresif tedavi yoğunlaşacağından , reaktivasyon riski az da olsa bildirilmiştir. Bu vakalar transplant sonrası 3 ayda bir HBV DNA kontrolü listesine eklenmelidir. (13, 16,17)

-*Karaciğer biyopsisi*; lezyon aktivitesini ve yaygınlığını göstermede *kesin tanı* yöntemidir. Ancak KRY hastalarında kanama riski vardır.

Non-invaziv (invaziv olmayan) fibrozis saptama yöntemleri ise ; Transient elastografi, MR elastografi ve Fibrotest panel , HCV hastalarında olduğu gibi bu grup hastalarda biyopsi gereksinimini 1/3 oranında azaltmaktadır.

Yine de karaciğer hastalığının ciddiyetinin belirlenmesinde veya açıklanamayan transaminaz yüksekliğinde biyopsi yapılmalıdır.

Renal hastalar ve karaciğer biyopsisi Hepatit C kısmında tartışılmıştır .(18)

Dekompanse siroz (Semptomatik portal hipertansiyon)vakaları veya hepatik venöz basınç gradiyenti (HVPG) 10 mmHg'dan yüksek olan siroz hastaları HCV bölümünde de açıklandığı üzere tek başına renal Tx için uygun değildir. Bu hastalarda kombine karaciğer ve renal transplantasyon düşünülmelidir .

Kompansasyon vakalarında ise tek başına böbrek naklinin yapılabilirliği konusunda olumlu görüşler de bildirilmiştir. (19,20 ,21,22)

Transplant Öncesi Antiviral Tedavi ;

Böbrek transplant adayı olmayan hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulanan hastalarda, özellikle de karaciğer biyopsileri nde (Veya non-invaziv yöntemler) orta derecede fibrozis (METAVR skoru F ≥ 2) varsa veya HBV DNA düzeyleri ≥ 2000 IU / mL ise ALT düzeylerine bakılmaksızın oral antiviral tedavi başlanabilir. (23)

İmmunosupresif durum söz konusu olan böbrek nakil adaylarında önerilen tedavi yaklaşımı ise şu şekildedir ;

Öncelikle transplant adayları *HBsAg pozitif veya negatif* olmalarına göre kategorize edilmelidir. Transplant öncesi tedavinin amacı , hastaları immunsupresif tedaviye hazırlamak viral replikasyonu baskılamak- reaktivasyonu önlemek , transplant sonrası ise siroz, dekompanzasyon ve, HCC gibi komplikasyonların gelişmesini önlemektir.

HBsAg-pozitif hastalar ; Tüm HBsAg pozitif renal transplant (RT) alıcıları, oral antiviral tedavi için aday olarak kabul edilir .

Buna göre ;

-HBV DNA düzeyleri > 2000 IU / mL olan RT adayları, HBV tanısı konulduğu gibi tedaviye başlamalıdır.

-İnaktif taşıyıcılar; transplant sonrası reaktivasyon riskinde artışa sahiptir .

Bu hastalara deneyimli merkezlerin önerisi ;

-**Profilaktik tedavi;** HBsAg pozitif , hepatosellüler hasar yok , HBV DNA saptanamayan hastalara başlanan tedavidir.

-**Preemptif tedavi;** hepatosellüler hasar olmayan ancak HBV DNA ≤ 2000 IU / mL olan RT adaylarına başlanan tedavidir.

- **Salvage tedavisi;** reaktivasyondan sonra yani HBV DNA> 2000 IU / ML, hepatosellüler hasar ortaya çıktıktan sonra başlanan kurtarma tedavisidir.

Profilaktik ve preemptif yaklaşımda tedaviye başlama zamanı kesin olarak tanımlanmamakla birlikte önerilen ;

HBV DNA ≤ 2000 IU / mL olanlarda RT den en az 2 hafta öncesinde tedaviye başlanması şeklindedir (24).

Bir diğer öneri ise kadavradan alıcılarda, HBsAg + hastaların tedavisine transplant sırasında başlanması , canlıdan nakilde ise RT den 4-6 hafta önce antiviral tedaviye başlanması şeklindedir . Ulusal kılavuzda bu konuda bilgi yoktur. (13, 17 , 24 ,25)

Profilaktik ve preemptif tedavi yaklaşımları kabul görmüş olsa da , bu tedavileri karşılaştıran veriler azdır.

Ancak yapılan çalışmalar, profilaktik tedavinin hepatit B reaktivasyonunu , dolayısıyla histolojik ilerlemeyi önlemede kurtarma (salvage) yani hepatik disfonksiyon geliştikten sonra başlanan tedaviden ve preemptif tedaviden daha etkili bir strateji olduğu yönündedir.

Bu yaklaşımlar,immunosupresif tedavinin uygulandığı karaciğer nakil hastaları ve kemoterapi hastalarında HBV reaktivasyonu gelişmesi sonrasında kazanılan deneyimlerden elde edilmiş verilere dayanmaktadır.

Önerilen antiviral olarak; ilk sırada entekavir yer almaktadır .

Tenofovir, en az entekavir kadar etkili olmakla birlikte , nefrotoksik potansiyeli nedeni ile , dirençli hastalarda tercih edilmektedir .

Oral antiviral tedavi , hastalar herhangi bir immünosupresif tedavi altındaysa , süresiz olarak sürdürülmelidir. (17,24,25,26,27,28)

HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar ; Doğal bağışıklık gelişmiş yani anti-HBc pozitif ve HBsAg negatif olan hastalarda transplantasyon sonrası reaktivasyon riski daha az saptanmıştır. Antikor gelişmiş (anti-HBs pozitif) olanlarda ise risk daha da düşüktür . Bu hastalar için rutin antiviral profilaksi önermek için yeterli kanıt yoktur. Deneyimli kliniklerin önerisi bu hastaların tedavisiz izlenmesi şeklindedir .

Takip , serum ALT ve /veya HBV DNA düzeylerine bakılarak yapılabilir .

Ancak KRY hastalarda transaminaz düzeyleri yanıltıcı olabilir .

Benzer şekilde , hepatit C vakalarında olduğu gibi , karaciğerde saptanabilir HBV DNA'sı olmasına rağmen hastaların çok azının (% 5'ten azı) serumda saptanabilir HBV DNA'ya sahip olduğu da unutulmamalıdır.

HBV DNA transplant öncesi saptananlarda ise , HBsAg pozitif hastalarda bahsedildiği üzere preemptif tedavi önerilmektedir . (13, 15, 17, 24, 25, 29, 30) .

Antikor gelişmiş hastalarda (anti-HBs pozitif) antikor düzeyine bakılması , 100 IU /ml den düşük olanlarda antikor düzeyinin 100 IU/ml ve üzeri olması hedeflenerek HBV aşı ve /veya rapel doz uygulaması önerilebilir .

Şekil 1 de yaklaşım özetlenmiştir .(13,17,24,25)

Kompanse siroz vakaları ; Genel Hepatit B ilişkili siroz vakalarında tedavi ilkesi, saptanabilir HBV DNA'sı olan, HBe Ag pozitif/negatif hastalar , ALT düzeyleri normal olsa bile tedavi edilmelidir şeklindedir.

Birlikte karaciğer nakli planlanmadı ise , yaklaşım HBsAg + vakalarında olduğu gibidir ve aynı şekilde genetik bariyeri yüksek oral antiviral ile tedavi başlanmalıdır .

Hangi antiviral ajan tercih edilirse edilsin, kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Tolerans güçlüğü sebebi ile interferon tedavisi RT adaylarında ve siroz vakalarında iyi bir seçenek değildir.(13,17 ,24) .

Transplant Sonrası Yaklaşım ve Tedavi:

HBsAg + pozitif olan KRY hastalarının transplant sonrası % 85 inde karaciğer histolojisinde bozulma gözlenmiştir.

Geçmişteki deneyimlere dayalı bu çalışmalarda beşinci yılda vakaların yaklaşık % 28' inde siroz geliştiği gösterilmiştir. HCC gelişme oranı ise % 23 olarak rapor edilmiştir.

Bu hastalarda mortalite arttığı gibi graft kaybının da fazla olduğu ayrıca gösterilmiştir. (31)

Hepatit C de olduğu gibi HBV enfeksiyonunda da transplant sonrası reaktivasyon (alevlenme) gelişebilir ve beklenir. Hepatit B nin etkisi genelde transplant sonrası geç dönemlerde ortaya çıkmaktadır ve ALT yüksekliği, hepatit, fulminan hepatit veya ölümle sonuçlanabilir.

Bu nedenle graft rejeksiyonunda özellikle OKT3 , ATG veya ALG ile endüksiyon tedavisinden kaçınılır.

Her ne kadar yeni, genetik bariyeri yüksek antiviral ajanlar geliştirilmiş olsa da vakalar reaktivasyon riski yönünden sıkı takip edilmelidir . Anti-HBc + pozitif yani doğal yol ile bağışıklık kazanmış donörlerden yapılan nakillerde greft le nadir de olsa (0.9- 8%) serokonversiyon riski olduğu unutulmamalıdır .(29,32 ,33) .

Transplant Sonrası Önerilen Takip ;

Transplant öncesi alıcıların HBV geçmişi, aldığı tedaviler, aşı – direnç öyküsü ve donörün HBV durumu (geçirilmiş enfeksiyon –aşılma) deneyimli bir gastroenterolog ya da transplant hepatoloğu tarafından mutlaka sorgulanmalı ve takibi yapılmalıdır.

Buna göre ;

HBsAg pozitif hastalar:Transplant sonrası tüm hepatit B yüzey antijeni pozitif hastalar HBV reaktivasyonu, hepatit alevlenmesi, hepatik disfonksiyon ve hepatoselüler karsinom gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

Önerilen ;

Transplant öncesi antiviral tedavi başlanıp, tedavisi devam eden RT hastaları için ;

- Tedavi öncesi saptanamayan veya düşük HBV DNA' lı hastalar ;* her üç - altı ayda bir HBV DNA düzeyleri takibi ,
- Tedavi öncesi yüksek HBV DNA'lı hastalar ;* HBV DNA saptanamayana kadar DNA'nın her üç ayda bir takibi, sonrasında ise takibin altı ayda bir yapılması şeklindedir .

Hepatit B ye bağlı aktif karaciğer hastalığı nedeni ile tedavisi devam eden hastalarda, transplant sonrası sarılık veya karaciğer fonksiyonlarında orta dereceli bozukluk saptandığında kolestatik sarılık akla gelmeli ve bu hastalarda *karaciğer biyopsisi* de önerilmelidir.

Ayrıca üst paragrafta önerilen HBV DNA takibi yanısıra , en az bir kez *delta antijen* de bakılmalıdır (10, 12, 17 , 24, 25).

Transplant öncesi antiviral tedavi başlanmamış hastalarda; yaklaşım HBsAg'si pozitif ise tedavi başlanmalıdır şeklindedir .

Tedavi başladıktan sonra ise genel yaklaşım ; RT sonrası 4 . haftada ve sonrasında her üç ayda bir HBV DNA takibi , immünosupresif dozu arttırıldığında ise takibin sıklaştırılması şeklindedir .

Bu izlemlere transaminaz düzeylerinin kontrolü de eşlik etmelidir.

Transaminaz düzeyleri , düşük maliyet ve kolay bakılabilir olmasından DNA 'ya göre daha sık kontrol edilebilir .

Transplant sonrası böbrek fonksiyonları bozulan alıcılarda transaminaz düzeylerinin yanıltıcı olabileceği, ayrıca göz önünde bulundurulmalıdır.

HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar; Ulusal kılavuzda; transplant dışı immünosupresif tedavi alacak (Kemik iliği transplantı ve rituximab kullanma gibi), doğal bağışıklık kazanmış hastalar için öneri ; HBV DNA negatif ise 3 ay ara ile DNA takibi şeklinde olmakla birlikte , RT hastaları için öneri daha esnek tutulmuş ;

- Altı ayda bir ALT ve HBV-DNA takibi ,
- HBV DNA pozitifliği durumunda ise antiviral tedavi başlanması şeklindedir .

Transplant öncesi olduğu gibi alıcılarda transplant sonrası da antikor titresi bakılmalı , 100 IU/ml den düşük olanlarda rapel veya aşı tekrarı önerilmektedir .

Siroz olan hastalarda; HCC altı ay ara ile ultrasonografi ve alfa fetoprotein ile takip edilmelidir(25).

Transplant Sonrası Antiviral Tedavi ;

Transplant öncesi oral antiviral tedavi başlanmış olan hastaların tedavisi direnç gelişmediği sürece aynen devam edilmelidir .

Antiviral tedavinin süresi konusunda böbrek nakli hastalarına spesifik bir fikir birliği olamamakla birlikte yaşam boyu antiviral tedavi önerilmektedir.(17).

Ulusal kılavuzunböbrek nakli sonrası önerisi şu şekildedir ;

-*Transplant öncesi tedavi başlanmamış HBsAg'si pozitif hastalara* tedavi başlanmalıdır ; Lamivudin, telbivudin, tercihan entekavir veya tenofovir ilk tercih olabilir.

Tenofovirin potansiyel nefrotoksitesi ise göz önünde tutulmalıdır, şeklindedir .

-*Renal transplantasyon uygulaması uzun süre olmuş ve o zamana kadar herhangi bir antiviral tedavi yapılmamış hastalarda* tedavi kararı, immünsupresyon sebebi ile ALT düzeyi yanıltıcı olabileceğinden HBV DNA ve karaciğer histolojisi göz önünde tutularak verilmelidir, şeklindedir .

-Sadece anti-HBc + olan hastalara HBV DNA pozitifliği durumunda yukarıdaki seçenekler önerilebilir.

-Hangi antiviral ajan tercih edilirse edilsin, kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılmalıdır.

-Pegile interferon alfa böbrek transplantasyonu hastalarında kullanılmamalıdır, şeklindedir .

Ulusal kılavuzda alıcının HBsAg negatif, *vericinin anti-HBc pozitif olduğu durumlara* ilişkin yaklaşımı karaciğer naklinde geçmektedir ve , herhangi bir oral antiviral ajan ile profilaksi uygulanmalıdır, şeklindedir . **Şekil 2** de ise transplant sonrası yaklaşım özetlenmiştir. (13,17,24,25).

RT hastalarında renal toksisite açısından güvenilir bir ajan olan entekavir (4 yılda direnç % 1.2) oral antiviral tedavi, ilk kez tedavi için hastalar için en iyi seçenek gibi görünmektedir. Tenofovir ise , lamivudine veya herhangi bir diğer oral antivirale dirençli hastalarda halen tercih edilen ajandır. Graft fonksiyonu iyi hastalarda ilk sıradaki alternatiftir ancak nefrotoksitesi risk oluşturmaktadır. Yeni antiviraller den telbivudin , uzun süre kullanımda entekavir ve tenofovire göre direnç riskinin yüksek olması (2 yılda % 22) ve uzun süre kullanımda miyopati ve nöropati gibi yan etkilerinden dolayı bu hastalarda tedavide ilk sırada yer almamaktadır .

Anti HBV tedavisi altındaki böbrek transplant alıcıları, özellikle de böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri açısından, ilacın HBV'ye karşı etkinliği ve güvenliği açısından yakından izlenmelidir. Bu popülasyonda yeni oral antivirallerin güvenliğini ve etkinliğini daha iyi göstermek için, uzun süreli tedavi ve takip uygulanan çok sayıda hastayı içeren çalışmalara hala ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut bilgiler ise interferon ile greft rejeksiyonunun arttığı lehinedir ve önerilmemektedir(13,17, 24,25,34).

Sonuç ;

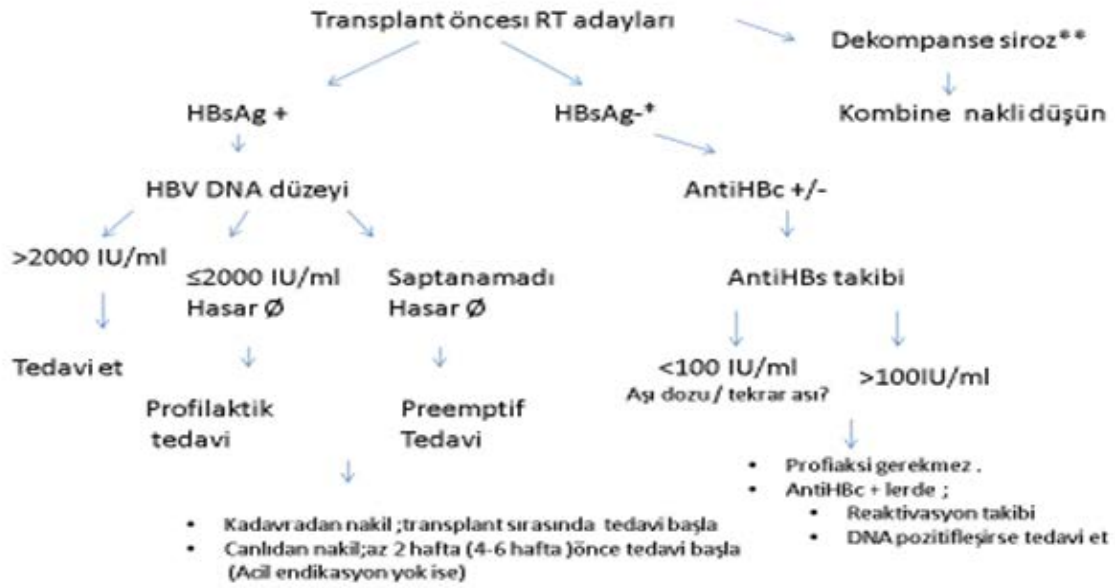
HBV enfeksiyonu; RT hastalarında kötü prognoz belirleyicilerindedir .

Profilaksi yapılmamış hastalarda immünosupresif tedavi nedeni ile reaktivasyon kaçınılmazdır . Tüm RT adayları kronik HBV yönünden test edilmeli , enfekte vakalar reaktivasyon riski yönünden değerlendirilmeli , gerekirse karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

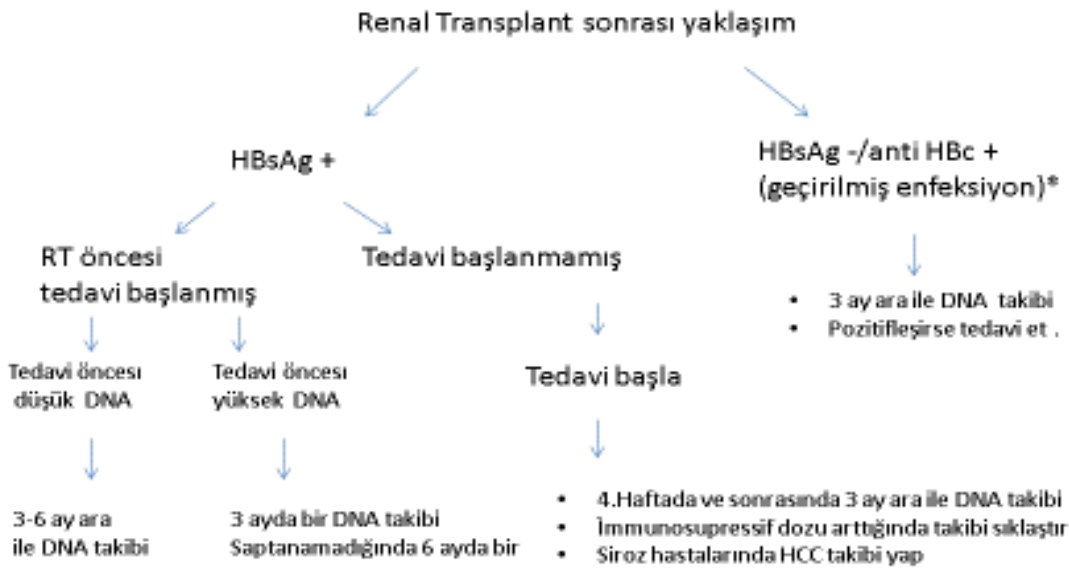
Dekompanse siroz hastaları böbrek-karaciğer nakli için değerlendirilmeli reaktivasyon riski olan hastalarda rejeksiyon tedavisi sırasında immünosupresif dozu düşük tutulmalıdır .

Tüm HBsAg + hastalar profilaktik veya preemptif tedavi için değerlendirilmeli , transplant sonrası ise direnç gelişimi ve HCC yönünden takip edilmelidir.Tedavi seçiminde direnç oranı düşük , nefrotoksik olmayan antiviraller seçilmeli , doz ayarımı mutlaka yapılmalıdır. Doğal bağışıklık gelişmiş alıcılar reaktivasyon için takip edilmeli , donörde doğal bağışıklık söz konusu ise oral antiviral başlanmalıdır . Tedavinin süresi konusunda spesifik bir fikir birliği olamamakla birlikte, böbrek nakli hastalarına şu an için yaşam boyu antiviral tedavi önerilmektedir.

Şekil 1. Böbrek Naklinde Transplant Öncesi Hepatit B Vakalarına Yaklaşım (13, 17, 24, 25)



* Gizli (occult) enfeksiyon ;DNA + liği araştırılmalı **Kompanse siroz vakalarının RT adaylığı tartışmalıdır.



*AntiHBs titresine göre rapel aşı yapılabilir

Şekil 2. Böbrek Naklinde Transplant Sonrası Hepatit B Vakalarına Yaklaşım (13, 17, 24, 25) .

Ek Bilgi için:

- 1- Lee J, Cho JH, Lee JS, Ahn DW, Kim CD, Ahn C, et al . Pretransplant Hepatitis B Viral Infection Increases Risk of Death After Kidney Transplantation: A Multicenter Cohort Study in Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(21):e3671.
- 2- Degott C, Degos F, Jungers P, Naret C, Courouce AM, Potet F, et al . Relationship between liver histopathological changes and HBsAg in 111 patients treated by long-term hemodialysis. *Liver* 1983;3:377-84
- 3- ChanTK, LokASF. Renal disease associated with hepatitis B virus infection <https://www.uptodate.com/contents/renal-disease-associated-with-hepatitis-b-virus-infection> (erisim 2017).
- 4- Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, et al . Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: An international collaborative study. *Lancet* 1999;354:93-9.
- 5- Ribot S, Rothstein M, Goldblat M, Grasso M. Duration of hepatitis B surface antigenemia (HBs Ag) in hemodialysis patients. *Arch Intern Med* 1979;139:178-80.
- 6- Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Kanwal F, et al HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *AmJ Transplant*. 2005;5(12):2913-21.
- 7- Picakciefe, M; Yilmaz, N; Duzoz, G; Yilmaz, UE .The seroprevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus and syphilis in the South-West Region of Turkey . *Health Med*.2012 ; 6 (11): p3757
- 8- Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, et al . Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29:257-63.
- 9- Liaw YF, Chu CM .Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2009 Feb;373(9663):582-92.
- 10- Terrault TA, Bzowej NH , Chang KM et al .AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016 ; 63, (1) : 261–283
- 11- Morgan M, Keeffe EB. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: 2009 update. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2009 ;55:5-22
- 12- Liaw YF , Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, et al .Asian –Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B : a 2012 update Hepatol Int .2012 ;6(3):531-61 .
- 13- Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015 http://vhdsd.org/files/file/TURKIYE_VIRAL_HEPATIT_TANI_VE_TEDAVI_REHBERI.pdf
- 14- Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-20, www.act-hbv.com/guidelines.
- 15- Fabrizi F, Lunghi G, Finazzi S, Colucci P, Pagano A, Ponticelli C, et al . Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: Impact on the detection of viral hepatitis. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1009
- 16- Kanaan N, Kabamba B, Maréchal C, Pirson Y, et al .Significant rate of hepatitis B reactivation following kidney transplantation in patients with resolved infection. *J Clin Virol*. 2012 Nov;55(3):233-8.
- 17- Chan TM, Lok ASF. Hepatitis B virus infection in renal transplant recipients [.https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-infection-in-renal-transplant-recipients](https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-infection-in-renal-transplant-recipients) (erisim 2016).
- 18- Alric L, Kamar N, Bonnet D, Danjoux M, et al. Comparison of liver stiffness, fibrotest and liver biopsy for assessment of liver fibrosis in kidney-transplant patients with chronic viral hepatitis. *Transpl Int*. 2009 ;22(5):568-73.
- 19- Magee CC. Evaluation of donors and recipients. in: *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation*, 2nd ed., Pereira BJ, Sayegh MH, Blake B (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2005.

- 20-** Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, et al . Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am JTransplant.* 2008 ;8(11):2243-51.
- 21-** Nho KW, Kim YH, Han DJ , et al . Kim Kidney transplantation alone in end-stage renal disease patients with hepatitis B liver cirrhosis: a single-center experience .*Transplantation.*2015 ; 99 : 133–138
- 22-** Sibuleskya L, Hansenb RN, Lecac N, Blosserc C et al .Landscape of Kidney Transplantation in Patients With Compensated Liver Disease: Results of a Survey of Transplant Surgeons in the United States *Transplantation Proceedings.*2015 ; 48 (10) : 3268–3273
- 23-** Pipili C, Cholongitas E, Papatheodoridis G. Review article: nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B virus infection and chronic kidney disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:35–46.
- 24-** Ridruejo EA .Antiviral treatment for chronic hepatitis B in renal transplant patients . *World J Hepatol.* 2015 ; 7(2): 189–203.
- 25-** Barclay S, Pol S, Mutimer D, Benhamou Y, Mills P et al . The management of chronic hepatitis B in the immunocompromised patient: Recommendations from a single topic meeting. *Journal of Clinical Virology* 2008 ; 41: 243 – 254.
- 26-** Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, et al . A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial.*Hepatology.* 2008;47(3):844.
- 27-** Han DJ, Kim TH, Park SK, et al. Results on preemptive or prophylactic treatment of lamivudine in HBsAg (+) renal allograft recipients: comparison with salvage treatment after hepatic dysfunction with HBV recurrence. *Transplantation* 2001; 71:387.
- 28-** Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125:1742.
- 29-** Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: Clinically significant or purely "occult"? *Hepatology* 2001;34:194-203.
- 30-** Wong PN, Mak SK, Wong AK. Management of chronic hepatitis B infection in patients with end-stage renal disease and dialysis. *Hep B Annual* 2006 ; 3 (1) : 76-105 .
- 31-** Fornairon S, Pol S, Legendre C, Carnot F, Mamzer-Bruneel MF et al. The long-term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection.*Transplantation.* 1996 ;62:297-9.
- 32-** Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors. *Transplantation* 1995; 59: 230-234.
- 33-** Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, et al .A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update .*Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1315-41.
- 34-** Durluk M, Gaciong Z, Rancewicz Z, Rowińska D et al. Renal allograft function in patients with chronic viral hepatitis B and C treated with interferon alpha.*Transplant Proc.* 1995 ;27:958-9.

BÖBREK NAKLİ VE HEPATİT C ENFEKSİYONUNDA YAKLAŞIM**DR. NEVİN YILMAZ****DR. VEDAT GORAL****Kısaltmalar;**

ACE; anjiotensin konverting enzim
 ALT ; alanin amino transferaz
 ARB; anjiotensin reseptör blokeri
 AST ; aspartat amino transferaz
 BYS-1; 1 yıllık beklenen yaşam süresi
 CBC ; Hemogram
 CTP ; Child Turcotte Pugh sınıflaması
 DAA ; direk etkili antiviraller
 ELISA ; enzim immunotest
 ESRD ; son dönem renal yetmezlik
 GFR ; glomerular filtrasyon hızı , ml/dak 1.73m²
 GN; glomerulonefrit
 HBsAg ; hepatit B virüs yüzey antijen
 HBV ; hepatit B virüs
 HCC ; hepatoselülerkarsinom
 HCV ; hepatit C Virus
 HCVcAg ; HCV core-çekirdek antijeni
 HD ; hemodiyaliz
 HIV; insan bağışıklık yetmezliği virüsü
 HVPg ; hepatic venoz basınç farkı
 INF ; interferon
 KC ; karaciğer
 KDIGO; 'Böbrek Hastalığı Gidişini Küresel İyileştirme' çalışma grubu
 MMF ; Mikofenolat mofetil
 MPGN ; membrana proliferatif glomerulonefrit
 PEG-INF; pegilated interferon
 PI ; NS3 proteaz inhibitörleri ; TLP-telaprevir ve BOC -boceprevir)
 PrO+D ; paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir
 PT; protrombin zamanı
 RBV ; ribavirin
 RIBA ; rekombinant immunoblot assay- Western blot
 RT-PCR ; revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
 RTX ; rituximab
 SMV ; simeprevir
 SOF ; sofosbuvir
 SoL; Sofosbuvir + Ledipasvir
 SUT; sağlık uygulama tebliği
 SVR ; kalıcı viral yanıt

Giriş :

Hemodiyaliz hastalarında (HD) ve böbrek transplant adaylarında Hepatit C (HCV) ye bağlı kronik karaciğer hastalığı, Hepatit B (HBV) vakalarında olduğu gibi önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir, ancak renal transplantasyon için kontrendike olarak değerlendirilmemelidir.

Kaldı ki, son 10-15 yılda alıcılarda tarama ve tedavinin yerleşmesi ile HCV sıklığında genel olarak gerileme gözlenmiş, anti-HCV pozitifliği ülkemizde %0.5 in altında; Kuzey Avrupa ile benzer ,renal alıcılarda ise gelişmiş ülkelerde %1.8 - % 8 sıklığında rapor edilmiştir.

Bu hasta grubundaki yaklaşım, karaciğer tutulumunun derecesi ve aktivitesinin saptanması, transplant öncesi hastalığın gerilemesi, transplant sonrası ise nüksün ve HCV ye bağlı vaskülit veya glomerulopati gibi karaciğer dışı tutulumların önlenmesine yönelik olmalıdır.

Bu derleme ile renal transplant vakalarında optimal güncel yaklaşım tartışılacaktır.

Transplant Öncesi, Hepatit C Hastalarında Yaklaşım:

Hepatit C tedavisinde kullanılmış olan INF temelli tedavilerin allograftta rejeksiyon riskini arttırması, yeni tedavi kombinasyonlarında ise immunosupresif tedavi ile etkileşme durumu deneyimlerin az olması, bu vakalarda HCV nin transplant öncesi saptanması ve tedavinin önemini bir kez daha vurgulamıştır.

Transplant Öncesi Yapılması Gerekenler ;

- Virüsün ve hastalığın derecesinin saptanması ;

Anti -HCV ; HCV taramasında ilk basamak testidir ve tüm renal alıcılar HCV antikoru yönünden taranmalıdır. Sıklıkla ELISA yöntemi kullanılır Son jenerasyon ELISA yöntemi ile spesifite % 99-100 dür ve bulaşı takiben antikor oluşmasıyla pozitiflesir . İmmunosupresif hastalar (organ alıcıları , HIVgibi), renal yetmezlikli hastalar ve akut, erken HCV vakalarında yanlış negatif sonuçlar saptanabilir. Çelişkili sonuçlarda (HCV + , RNA – gibi) spesifisitesi daha yüksek olduğundan , doğruluğunu sınıamada RIBA testi kullanılabilir.

HCV RNA ; Enfeksiyonun saptanmasında RT-PCR altın standarttır ve RT- PCR ile < 100 genom /ml saptanabilmektedir. RNA düzeyi , tedavi kararı, sonrasında ise tedavi cevabını takipte kullanılır. Tüm anti- HCV pozitif vakalarda, ayrıca diyaliz hastalarında yalancı negatiflik olasılığı nedeni ile (~ %17.9) şüphe duyulan vakalarda da ayrıca HCV RNA düzeylerine bakılmalıdır . Anti -HCV pozitif diyaliz hastalarında HCV RNA pozitifliği % 50-93 oranında gösterilmiştir. Ancak vireminin paradoks gösterebileceği , saptanamayacak düzeyde viremi olabileceği , ya da viral klirens rağmen anti -HCV nin pozitif kalabileceği, post transfüzyon HCV geçişinde ise anti-HCV oluşmadan veya transaminazlarda yükselme olmadan ilk haftada HCV RNA saptanabileceği olasılıkları, sonuçları yorumlarken göz önünde bulundurulmalıdır.

- Karaciğer biyopsisi ;

HCV saptanan adaylarda hastalığın derecesini saptamada kesin olan tek yöntemdir. Diyaliz hastalarında diğer hastalardan farklı olarak , AST-ALT düzeyleri normal seyreden kronik hepatit C vakaları olabilmektedir ve bu hastalarda böbrek nakli öncesi özellikle sirozu dışlamak için karaciğer biyopsisi gerekebilir.

Günümüzde sirozu saptamada her ne kadar *elastografi* , *fibrotest* gibi invaziv olmayan yöntemler geliştirilmiş olsa da , seçilmiş vakalarda dual karaciğer/ böbrek nakline karar vermede karaciğer biyopsisi tek seçenektir.

Ancak diyaliz hastalarında trombosit fonksiyon bozukluğuna sekonder kanama riski nedeniyle (~% 12) her merkezde yapılmaya da , *transjuguler karaciğer biyopsisi* tercih edilmelidir.

Bu yöntem HPVPG ve portal hipertansiyonun derecesini belirler.

HPVG ≥ 10 mmHg olduğunda ise ortak görüş , böbrek naklinin tek başına yapılmaması şeklindedir .

Gizli (Occult) HCV enfeksiyonu son yıllarda tanımlanan ve HCV RNA negatif vakalarda virüsün periferde, mono nükleer hücrelerde veya hepatositlerde saptanması olarak tanımlanır . Birçok gelişmiş ülkede rutin tarama protokollerine henüz girmemiştir .

Benzer şekilde ; ELISA yöntemi ile serbest *HCVcAg saptanması* da bazı ülkelerde kullanımdadır. Ön çalışmalar, anti-HCV oluşmadan önce, HCV enfeksiyonunu göstermede RT-PCR kadar etkin olduğu spesifitesinin %96-100 olduğu yönündedir ve anti-HCV oluşmadan 40-50 gün önce enfeksiyon bu yöntem ile saptanabilmektedir.

Sonuç olarak; ülkemizde tarama testi olarak Anti -HCV (ELISA) , viral yükü saptamada RT-PCR , hastalığın derecesi ise karaciğer biyopsisi ile belirlenmektedir.

Transplant Öncesi Antiviral Tedavi;

Tedavi kararı hepatolojist ile birlikte ve hastaya özel verilmelidir .

Genel olarak renal transplant adayları GFR<30 ml/dak olan vakalardır ve tedavi başlanmasında viral genotip , transplant bekleme süresi , karaciğer hasarı (fibrozis evresi) ve ekstra hepatik tutulum göz önünde bulundurulmalıdır. 2014 yılından bu yana, DAA içeren oral , interferonsuz tedavi seçenekleri geliştirilmiştir.Öncesinde , kısa dönem INF ile kombine kullanılan proteaz inhibitörleri ile (TLP ve BOC) her ne kadar SVR artmış olsa bile, yan etkileri ve direnç gelişmesi gibi dezavantajları nedeni ile bu kombinasyonlar kılavuzlardan kaldırılmıştır.

2016 SUT kılavuzuna göre kronik HCV tedavisinde genel hükümler den konu ile ilgili olanlar şunlardır ;

- HCV RNA'sı pozitif hastalarda genotip tayini yapılır. Genotip (1 den 6 ya kadar) ve subtipi (genotip 1 için a ve b), genotip 1 subtipinin belirlenemediği olgular ise genotip1a olarak kabul edilir ve raporda belirtilir. Ülkemizde en sık genotip 1 b (~ % 70), ikinci sırada ise 1a (~% 20) rapor edilmiştir .
- Kronik hepatit C tedavisi; ISHAK skoruna göre *fibrozis 3* ve üzeri hastalarda tedaviye başlanır. ISHAK fibrozis **Tablo 1** de özetlenmiştir .
- Kronik hepatit C'ye bağlı kompanse karaciğer sirozu (Child A) olan hastalarda; karaciğer biyopsisinde ISHAK skoruna göre evre 4 ve üzerinde olanlar veya trombosit sayısı 100.000 altında olanlarda veya protrombin zamanı kontrolün, 3 saniye veya daha yüksek olması koşulu aranır. CTP sınıflaması **Tablo 2**de özetlenmiştir .
- Dekompanse sirotik (Child B ve C) hastalarda; asit sıvısının varlığı veya hepatik ensefalopati veya özofagus varis kanaması olması koşulları aranır.
- Biyopsi için kontrendikasyon bulunan hastalarda [PT de 3 sn den fazla uzama veya trombosit sayısı <80.000 /mm³ veya kanama eğilimini artıran hastalıklar veya kronik böbrek yetmezliği/böbrek nakli veya biyopsiye engel olacak konumda bir yer kaplayıcı lezyonun varlığı veya karaciğer sirozu veya karaciğer nakli veya gebeler veya biyopsiye engel teşkil edecek şekilde ciddi psikotik bozukluğu ve zeka geriliği olan hastalarda (biyopsi uyumunun olmadığına psikiyatri uzman hekimlerince düzenlenecek sağlık kurulu raporunda belirtilmesi koşuluyla)] ve HCV RNA'sı pozitif, tedavi deneyimli hastalarda; karaciğer biyopsisi koşulu aranmaz, biyopsi koşulu aranmayan durumlar sağlık raporunda açık olarak belirtilir şeklindedir .

Ülkemizde kullanılan tedavi seçenekleri ; akut HCV vakaları dışında , SoL veya PrO+D temelli tedavilerdir . Bu kombinasyonlar ile HCV tedavisindeki başarı % 90-100 e ulaşmıştır.

Tedavi süresi ya da kombinasyonu seçiminde :

- Daha önce Kronik Hepatit C tedavisi alıp almadığı,
- Genotip tayini
- Sirotik/non-sirotik olması
- Siroz hastalarında derecesi (Child A veya B-C)

Daha önce Kronik Hepatit C tedavisi almış hastalarda ise ;

- Hangi kombinasyonu aldı (peginterferon veya peginterferon + ribavirintedavisi ? veya üçlü tedavi ; peginterferon + ribavirin + PI (bocepravir/telaprevir)
- Hangi nedenle tedavinin sonlandırıldığı önemlidir ; örneğin komplikasyonlar nedeniyle tedavisine 12 inci haftadan önce son verilmiş olan kronik hepatit C hastaları , tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak yeniden tedavi edilebilirler , kuralı uygulanmaktadır.

Son konsensüs kararlarına göre renal alıcılarda;

Transplant öncesi HCV enfeksiyonunda tedavi karaciğerde hafif derecede fibrozis olan ve renal transplanta kısa sürede gidecek olan (hafta ,ay) hastalarda transplant sonrasına ertelenebilir ancak ileri derecede fibrozis ya da , ekstrahepatik tutulumu olan , uzun bekleme listesinde olan hastalarda tedavi ertelenmemeye çalışılmalıdır , seklindedir.

Tedavi seçiminde SUT kuralları gereği tedavide naif olup olmadığı , naif ise biyopsi şartı ve sirozun derecesi (fibrozis derecesi) ; tedavi deneyimlilerde ise biyopsi olmaksızın önceki tedavi kombinasyonuna göre yeni tedavi seçimine karar verilir .

Biyopsi skoru F0, F1 veya F2 ise SUT kapsamında su an için ödeme yapılmamaktadır.

Genotip 5 ve 6 için SUT da henüz açıklama olmadığı gibi tedavi kararı sadece karaciğer hastaları ve karaciğer nakillerine yöneliktir.

Tedavi seçenekleri SUT kapsamına göre **Tablo 3**de özetlenmiştir .

Transplant Sonrası Hepatit C Hastalarında Yaklaşım:

Çalışmaların birçoğunda, Hepatit C hastalığı olan ESRD hastalarında böbrek nakli sonrası yaşam süresinin %15-20 daha düşük olduğu rapor edilmiştir.

Transplant sonrası tedavi seçiminde transplant öncesi kriterlere ek olarak en büyük zorluk, renal fonksiyonun durumu ve immunosupresif ilaçlar ile antiviral ilaçların etkileşimidir .

Geçmişte yapılan çalışmalarda “INF tedavisinin allograft disfonksiyonu – rejeksiyonunu arttırma” (% 40 lara varan) riski saptanmış , 2014 sonrası tedavi kılavuzlarında ise INF suz tedavi seçenekleri önem kazanmıştır .

Transplant sonrası hastalarda, uluslararası çalışmalarda tedavi seçimi öncelikle GFR oranının 30 ml/dak nın üstü veya altı olmasına göre belirlenir .

Bu yaklaşıma göre ;

- GFR oranının >30 ml/dak nın üstü olan hastalarda: INFsuz tedavi seçeneği önerilir ve tedavi sekli renal transplant olmamış adaylardaki gibidir .(**Tablo 3**). Kılavuza giren kombinasyonlardan SoL ve PrOD kombinasyonları ülkemizde mevcuttur .

Genel anlamda GFR >30 ml olanlarda bu yeni ajanlarda doz ayarı gerekmez iken , GFR<50 ml altında olanlarda ribavirin önerilmemekte , Çok gerekirse *GFR si 30-50 ml olanlarda*; Hemolitik anemi nedeni ile doz ayarına gidilmeli gerektiğinde eritropoetin desteği alınmalıdır.

Yapılan en güncel çalışmalardan Colombus ve ark renal transplant hastalarında SoL kombinasyonu kullanmış , (ISHAK F5 /siroz , genotip 1,4 , GFR median 50ml/dk, her grup immunosupresif-sirolimus hariç) yan etkiler % 64 olmasına rağmen ancak %1 inde tedaviyi kesme durumu yaşanmıştır. Benzer sonuç Kamar ve ark. da bildirilmiş çoğu SoL kombinasyonu olan çalışmada (GFR >30 ml/dk) , kalsinorin inhibitörleri ile kullanıldığında doz ayarına gerek duyulmamış , tedaviyi sonlandıracak yan etki ise saptanmamıştır .

- *GFR oranının<30 ml/dak hastalarda yaklaşımda*; ise tedavi seçenekleri kısıtlıdır . Uluslararası çalışmalarda INF tabanlı tedavi akut rejeksiyon riski gözönüne alınarak seçilmiş gruplarda denenebilir, şeklindedir. Mevcut INF suz rejimlerden ülkemizde bulunan PrO +/- Dasabuvir kombinasyonunda özellikle ritonavirin etkileşimi nedeni ile, siklosporin ve takrolimusta doz ayarının yakın takibi gerekirken, sirolimus ve MMF için sonuçlar yoruma dayalıdır. Ülkemizde bulunan diğer kombine tedavi ajanlarından ledipasvirin ise etki mekanizması nedeni ile kalsinorin inhibitörleri veya sirolimus ile etkileşeceği düşünülmektedir. Ancak bu konuda, yeterli çalışma yoktur, halen faz çalışmaları devam etmektedir.

HCV ve Renal Tutulum ;

HCV nin neden olduğu karaciğer tutulumu dışında,transplant öncesi ve sonrası HCV ilişkili renal hastalıklar ; özellikle de-novo glomerulonefritler, oldukça önemlidir .

Çalışmalar göstermiştir ki transplant öncesi HCV tedavisi uygulanmayan vakalarda transplant sonrası de nova glomerulonefrit gelişme olasılığı % 27 kadardır ve transplant öncesi tedavi ile bu komplikasyonun önlenemediği çalışmalarda gösterilmiştir.

Önceki çalışmalarda sonuçlar HCV ye bağlı MPGN veya kryoglobülinemi (hafif veya orta şiddette) gelişen vakalarda INF (veya peg INF) - ribavirin kombinasyonu ile SVR sağlanan vakalarda renal tutulumun gerilediği , HCV nüksü halinde ise bulguların da tekrarladığı şeklindedir.

Bu çalışmalar , viremi ve GN lerin ilişkili olduğunun diğer bir kanıtıdır.

Renal trombotik mikroanjyopati ve transplant glomerulopatisi ki, allograft rejeksiyonunun komponenti olduğu düşünülmekte , HCV enfeksiyonu ile birlikteliği rapor edilmiştir .

Tüm bu renal tutulumlar, transplant sonrası allograft kaybına neden olabilmektedir .

Genel anlamda HCV ilişkili GN tedavisinde immunosupresifler (steroid , sitotoksik ajanlar; anti-B-cell ajan rituximab), plazma değişimi ve HCV tedavisi şeklinde çeşitli yaklaşımlar mevcuttur.

Cryoglobülinemi ilişkili renal tutulumda öncelikle immunosupresif tedavi önerilirken , GN de HCV tedavisi ön planda gözükmektedir . Güncel tedavi ajanları olan DAA lar ile yeterli çalışma yoktur, olanlar ise vaka bazındadır ve mevcut sonuçlar antiviral tedavi (RTX ile birlikte veya tek) ile patolojinin gerilediği lehinedir. Ayrıca HCV ilişkili proteinüri vakalarında ACE inhibitörleri veya ARB ajanların proteinüriyi azalttığına dair çalışmalar vardır ve nonspesifik , antiproteinürik ajan olarak önerilmektedirler.

Sonuç olarak, HCV ilişkili renal hastalık durumunda tedaviye nefroloji ve hepatoloji ekibi ortak karar vermeli , glomerulopatilerin allograft rejeksiyonunun dan ayırımı yapılmalı ve KDIGO kılavuzunda da yer aldığı üzere HCV ile enfekte alıcılarda transplant sonrası proteinüri takibinde HCV ilişkili renal tutulum araştırılmalıdır.

Tedavi , hastanın transplant öncesi ya da sonrası olmasına göre ve hasta bazında klinik-patolojik bulgulara dayandırılmalıdır.

Transplant sonrası takipte HCV ilişkili renal hastalıklar ve karaciğer tutulumuna ek olarak, hastaların HCC, yeni çıkan diyabet ve lenfoproliferatif hastalıklar yönünden de takibi önemli önerilmektedir.

Özetle ;

- Tüm renal transplant adayları ve donörler HCV yönünden taranmalı , bu hastalarda yalnızca negatif sonuçların oluşabileceği , çelişkili vakalarda ise diğer testler ile doğrulanması gerekliliği ,
- Transplant öncesi yapılan HCV eradikasyonun, transplant sonrası nüksü azaltmanın yanısıra, HCV ile ilişkilendirilmiş ekstra hepatik tutulumları da azaltabileceği , graftın ömrünü uzatabileceği ,
- Transplant öncesi ve sonrası güncel tedaviler ile tama yakın başarı sağlanabileceği , ancak transplant sonrası renal fonksiyon durumu ve immunosupresif ilaçlar ile bu yeni tedavilerin etkileşebileceği , konu ile ilgili çalışmaların ise devam ettiği , hepatoloji- nefroloji ekibinin birlikte karar vermesi gerektiği,
- Karaciğer hasarının tam olarak belirlenmesi , seçilmiş vakalarda dual nakle gidilmesi gerekliliği ,
- Renal transplant öncesi ve sonrası HCV takibinin, karaciğer hastaları gibi yapılması gerektiği , ayrıca HCC taramalarında önemi göz önünde bulundurulmalıdır .

Renal transplant adaylarındaki yaklaşım HCV **şekil 1** de ayrıca özetlenmiştir.

Tablo 1 : ISHAK Fibrozis ve Siroz Modifiye Evrelendirmesi

Evre	Patoloji	Fibrozis (özet)
F0	Normal	Yok
F1	Bazı portal alanlarda fibroz genişleme ,+/- kısa FS	Portal –bazı alanlar
F2	Çoğu portal alanlarda fibroz genişleme,+/- kısa FS	Portal –çoklu alanlar
F3	F2 + nadir P-P köprüleşme	Köprüleşme-nadir
F4	Portal alanlarda fibroz genişleme + Belirgin P-P ya da P-S köprüleşme	Köprüleşme-belirgin
F5	F4 + nadir nodüller	İnkomplet siroz
F6	Olası ya da kesin siroz	Siroz

P-P ; porta-portal köprüleşme

P-S ; porta-santral köprüleşme

FS ;fibröz septa

Tablo 2 : Child Turcotte Pugh Sınıflaması

Ölçüm	1 puan	2 puan	3 puan
Total bilirubin, (mg/dL)	< 2	2 – 3	> 3
Serum albümin, g/dL	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
Protrombin zamanı uzama (saniye)	< 4.0	4.0 – 6.0	> 6.0
Asit	Yok	Az(diüretiğe cevaplı)	Orta-ciddi (veya tedaviye cevapsız)
Hepatik ensefelopati	Yok	Grade I–II (presipite edilmiş)	Grade III–IV (kronik)

5–6 CTP -A ; BYS-1 % 100 7–9 CTP- B ; % 81 10–15 CTP-C ; % 45

Tablo3 : Güncel SUT klavuzuna göre HCV tedavisi

Tedavi almamış				Yeniden tedavi *			
GEN 1	Alt grup	İlaç	Hafta	GEN 1	Alt grup	İlaç	Hafta
Siroz yok				Siroz yok			
	1a	PrOD +R	12		1a	PrOD +R	12 *
	1b	PrOD	12		1b	PrOD	12 *
					1a / 1b	SoL +R	12 ^T
					1a / 1b	SoL ^{T12}	24
Siroz var				Siroz var			
Child A	1a	PrOD +R	24	Child A	1a	PrOD +R	24 *
	1b	PrOD	12		1b	PrOD	12
Child B-C	1a / 1b	SoL+R	12	Child A- B-C	1a / 1b	SoL +R	12 ^T
	1a / 1b	SoL	24		1a / 1b	SoL	24 ^T
GEN 2				GEN 2			
Siroz yok/var (Child A)		SoR	12	Siroz yok		SoR	12
				Sirozvar (Child A)		SoR	12
GEN 3				GEN 3			
Siroz yok/var (Child A)		SoR	24	Siroz yok		SoR	24
Siroz var(Child A)		SoL+R	24	Siroz var(Child A)		SoR veya SoL+R	24
GEN 4				GEN 4			
Siroz yok		PrO +R	12	Siroz yok		PrO +R	12*
						SoL +R	12 ^T
						SoL ^{T12}	24
Siroz var				Siroz var			
Child A		PrO +R	12	Child A		PrO +R	12*
						SoL +R	12 ^T
						SoL	24 ^T
Child B-C		SoL +R	12	Child B-C		SoL +R	12 ^T
		SoL	24			SoL	24 ^T

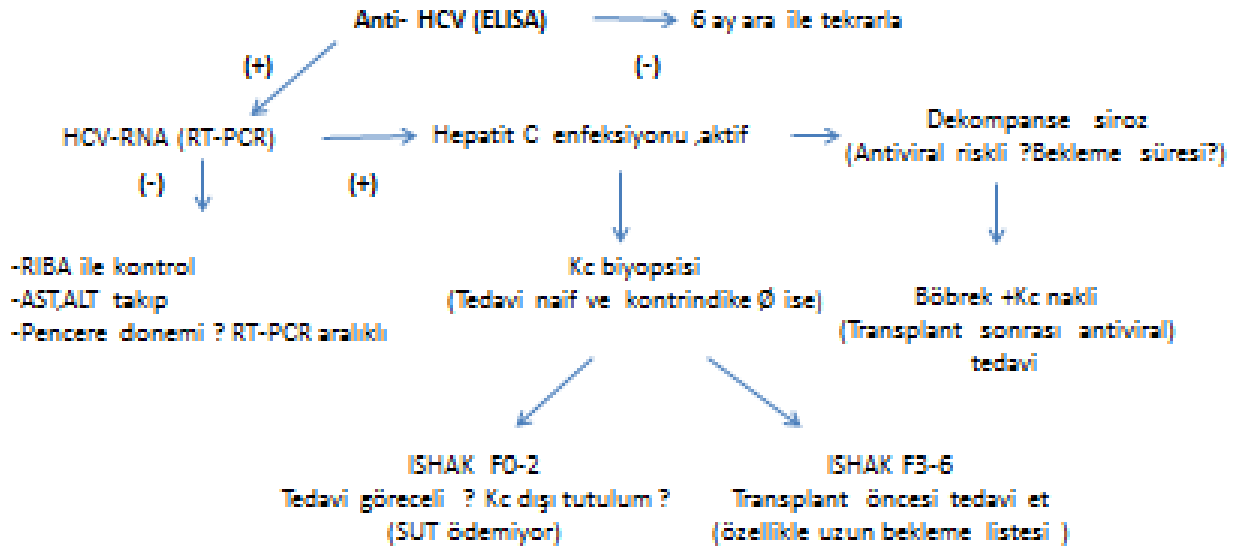
PrOD;Paritaprevir +Ritonavir +Ombitasvir +Dasabuvir

R;Ribavirin

SoL;Sofosbuvir +Ledipasvir

*Peg veya Peg-INF + Ribavirin deneyimliler

^TKaraciğer nakli sonrası HCV RNA + olan hastalarda.^{T12}Karaciger nakli sonrası HCV RNA + olan hastalarda 12 haftalık tedavi**PrOD +R Gen 1 Karaciğer nakli sonrası 24 hafta, PrO +R Gen 4 Karaciğer nakli sonrası 24 hafta dir.**

Şekil 1 : Böbrek Naklinde Transplant Öncesi Hepatit C Vakalarında Yaklaşım**Ek bilgi için:**

1. Fabrizi F, Bunnapradist S, Lunghi G, Aucella F, Martin P: Epidemiology and clinical significance of hepatotropic infections in dialysis patients. Recent evidence. *Minerva Urol Nefrol* 2004 ;56 :249 –257.
2. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant*. 2005 ;5:1452-61.
3. Santos L, Alves R, Macario F, Parada B, Campos M, MotaA .Impact of hepatitis B and C virus infections on kidney transplantation: a singlecenter experience. *Transplant Proc*.2009 Apr;41:880-2.
4. Baid-Agrawal S, Schindler R, Reinke P, Staedtler A, Rimpler S, Malik B, Frei U, BergT. Prevalence of occult hepatitis C infection in chronic hemodialysis and kidney transplant patients. *J Hepatol*. 2014 May;60(5):928-33. Epub 2014 Jan 18.
5. Picakciefe, M; Yilmaz, N; Duzoz, G; Yilmaz, UE .The seroprevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, human immuno deficiency virus and syphilis in the South-West Region of Turkey . *HealthMed*;2012, Vol. 6 Issue 11, p3757
6. Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D, Somasundaram R, MucheM . Hepatitis C virus infection and kidney transplantation in 2014: what's new? *Am J Transplant*. 2014;14(10):2206.
7. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2008;
8. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1:S43-8.
9. Hosseini-Moghaddam S, Iran-Pour E, Rotstein C, et al. Hepatitis C core Ag and its clinical applicability: potential advantages and disadvantages for diagnosis and follow-up? *RevMedViro* 2011.

10. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015 Jul;63(1):237-64. doi: 10.1016/ j.jhep. 2015.04.006. Epub 2015 Apr 21.
11. Ahmad A, Hasan F, Abdeen S, Sheikh M, Kodaj J, Nampoory MR, Johny KV, Asker H, Siddique I, Thalib L, Al-Nakib B. Transjugular liver biopsy in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15(3):257.
12. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant.* 2008;8(11):2243.
13. Saab S, Martin P, Brezina M, Gitnick G, Yee HF Jr: Serum alanineaminotransferase in hepatitis C screening of patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001 ;37 :308 –315.
14. Zhu Y, Chen S. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy .*World J Gastroenterol.* 2013 Dec 21; 19(47): 8963–73 .
15. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2016/10/20161007-12.htm>
16. Kırdar S , Yaşa MH ,Aydin N, Korkmazgil BG et al . Kronik Hepatit C Enfeksiyonlu Hastalarda Hepatit C Virüsü Genotiplerinin Dağılımı . *Meandros Med Dent J* 2015; 16: 108-113 .
17. http://www.viread.com/hcp/pdf/ISHAK_STAGING_SCALE.pdf .
18. Child-Turcotte-Pugh Calculator .<http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/ctp>
19. Holmes JA1, Thompson AJ1 Interferon-free combination therapies for the treatment of hepatitis C: current insights. *HepatMed.* 2015 Nov 2;7:51-70.
20. Karabay O, Öğütlü A, Güçlü E . Hepatit C tedavisinde 2016 sağlık uygulama tebliğinin getirdiği yenilikler . *OTSBD* 2016; Cilt 1, Sayı 2, 23-29 .
21. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder CG: Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation* 2004 78 :745 –750.
22. Fabrizi F, Penatti A, Messa P, Martin P Treatment of hepatitis C after kidney transplant: a pooled analysis of observational studies.*J Med Virol.* 2014 Jun;86(6):933-40.Epub 2014 Mar 7.
23. Wei F, Liu J, Liu F, Hu H, Ren H, Hu P. Interferon-based anti-viral therapy for hepatitis C virus infection after renal transplantation: an updated meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(4):e90611. Epub 2014 Apr 3.
24. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Joint panel from the American Association of the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. <http://www.hcvguidelines.org>.
25. Colombo M, DV/SOF in kidney transplant recipients. *EASL 2016, Abs. GS13 ; JHepatol* 2016;64:183
26. Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, Trofe-Clark J, et al. Successful Treatment of Hepatitis C in Renal Transplant Recipients With Direct-Acting Antiviral Agents. *Am J Transplant.* 2016;16(5):1588.
27. Muche M, A Baid-Agrawal S . Hepatitis C infection in kidney transplant candidates and recipients . <http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-c-infection-in-kidney-transplant-candidates-and-recipients>
28. Cruzado JM, Casanovas-Taltavull T, Torras J, Baliellas C, Gil-Vernet S, Grinyo JM: Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance. *Am J Transplant* 2003 ;3 :357 –360 .
29. Baid-Agrawal S, Farris AB 3rd, Pascual M, et al . Overlapping pathways to transplant glomerulopathy: chronic humoral rejection, hepatitis C infection, and thrombotic microangiopathy *Kidney Int.* 2011 Oct;80(8):879-85. Epub 2011 Jun 22.
30. Fabrizi F, Lunghi G, Messa P, Martin P. Therapy of hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: current approaches. *J Nephrol.* 2008 ;21:813-25
31. Rossi P, Bertani T, Baio P, Caldara R, Luliri P, et al . R: Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: Long-term remission after antiviral therapy. *Kidney Int* 2003 ;63 :2236 –2241.

32. Leise MD , Rostaing L. Treatment of chronic hepatitis C infection in adults with renal impairment
<https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-hepatitis-c-infection-in-adults-with-renal-impairment>
33. Urraro T, Gagnani L, Piluso A, Fabbrizzi A, et al . Combined treatment with antiviral therapy and rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia: review of the literature and report of a case using direct antiviral agents-based antihepatitis C virus therapy. Case Reports Immunol. 2015; 2015:816424. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/816424>
34. Cornella SL, Stine JG, Kelly V, et al. Persistence of mixed cryoglobulinemia despite cure of hepatitis C with new oral antiviral therapy including direct-acting antiviral sofosbuvir: A case series. Postgrad Med. 2015 May;127(4):413-417.
35. Zaltzman JS, Nash M, Chiu R, Prasad R. The benefits of renin-angiotensin blockade in renal transplant recipients with biopsy-proven allograft nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(4):940.
36. Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, et al. Renoprotective effect of early inhibition of the renin-angiotensin system in renal transplant recipients. Transplant Proc. 2005;37(2):991.
37. Hoffmann CJ, et al. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma after solid organ transplantation. Transplantation 2008; 86: 784-90
38. Baid-Agrawal S, Frei U, Reinke P, Schindler R, et al. Impaired insulin sensitivity as an underlying mechanism linking hepatitis C and posttransplant diabetes mellitus in kidney recipients. Am J Transplant. 2009 Dec;9(12):2777-84. Epub 2009 Oct 21.
39. Burra P, Buda A, Livi U, Rigotti P, et al . Occurrence of post-transplant lymphoproliferative disorders among over thousand adult recipients: any role for hepatitis C infection? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006 Oct;18(10):1065-70.

KARACİĞER YETMEZLİĞİNDE GENEL CERRAHİ:

DR. M. İZZET TİTİZ

Preoperatif yaklaşımda:

- Akciğerin durumu ve radyografi ile değerlendirme,
 - Kan tablosu parametreleri, sayımı ve WBC,
 - KC ve böbrek fonksiyonlarının detaylı değerlendirilmesi
 - Pıhtılaşma profili incelemeleri
 - 65 yaşın üstünde hastalarda; kardiyopulmoner kapasite ve performans değerlendirmesi istenmelidir.
 - İntraoperatif kan kaybı ciddiye alınmalıdır, operasyon mortalitesini artırır.
 - Sirotik hastalarda trombosit sayısının 50000 altında olması ve PT nin kontrole göre 4 sn den fazla uzamış olması operasyon için risklidir.
- Bunlardan sadece biri varsa TDP veya trombosit transfüzyonu yapılır.
Her iki anormallik de varsa operasyon yapılmaz.

Karaciğer rezervinin değerlendirilmesi:

- Normal karaciğer %75 e kadar rezeksiyonu tolere eder (En az geriye 2 segment bırakılmalıdır).
 - Sirotik karaciğer rezeksiyonunun “major rizki” karaciğer yetmezliği gelişmesidir
- Rezeksiyonun başarısı ; kalan karaciğer hacmi, sirozun derecesi, fonksiyonel karaciğer rezervine ve cerrahi yaranın rejenerasyon cevabına bağlıdır. Sirozu olmayanlar

veya kompanse sirozlu hastalarda normalde haftalar içinde karaciğer rejenerasyonu gelişir. Sirotik hastalarda bu süreç daha uzun ve zor geçer.

- Klasik karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmesi
 - MRI Spektroskopi çalışmaları; noninvazif intraselüler metabolizmayı gösterir
 - İndosiyanın Yeşil Klirens testi; Karaciğer hücreleri boyayı dolaşımdan alıp değişmeden safraya sekrete ederler. Bu işlem enerji bağımlıdır ve ATP kullanılır. Retansiyon %10 ve altında ise rezerv rezeksiyon için yeterlidir. %10-20 arası retansiyon varsa 2 segment, %20-30 arası ise 1 segment çıkartılabilir.
 - Mikrozomal Kapasite testleri; Aminopyrine, Lidocain, Hexose şekeri metabolik kapasitesi, Galaktoz eliminasyon kapasitesi, Fruktoz tolerans testi çalışmaları
 - Hepatobiliyer uptake ve ekskresyon sintigrafisi; Tc 99m iminodiasetikasid ile
 - Asialog glikoprotein reseptör miktarı ölçümü, sintigrafik yöntemle
 - Rejenerasyon kapasitesi; Rezeksiyon teknik olarak mümkün ancak rezidüel karaciğer parankiminin yeterliliği konusunda şüphe varsa portal ven embolizasyonu ile kalacak doku miktarını arttırma çalışmaları denenebilir.
- Tipik endikasyon; kalacak karaciğer dokusunun %25 ya da daha az olacak olması, sirotik karaciğerde ise %40 ve daha az olmasıdır. Tekniğin prensibi bir loba giden kan kesildiğinde diğer lobda hipertrofi olmasıdır.
- BT Karaciğer Volumetresi; Karaciğer ve tümör volumleri ölçülür, parankimal rezeksiyon oranı hesaplanır.
 - Karaciğer yağlanması; USG, BT veya MRI ile hesaplanabilir.
 - Child – Pugh Sınıflaması; Operasyon riskini saptamak için en çok kullanılan sistemdir.

	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Bilurubin	< 2	2 ila 3	> 3
Albumin	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,7 - 2,2	> 2,2
Asit	Yok	Kontrol altında	Tedaviye dirençli
Ensefalopati	Yok	Evre 1 - 2	Evre 3 - 4

Evre A: 5 – 6 puan

Evre B: 7 – 8 puan

Evre C: 10 – 15 puan

Evre A da, operasyon ve mortalite oranları iyidir.

MELD; Karaciğer transplantasyonunda kullanılan alternatif bir skora sistemidir. Karaciğer rezeksiyonundan sonra kalan karaciğerin yetersizliği rizki ile MELD skoru uyumludur.

- Okuda Skoru ve Calvet Sistemi; Bu sistemler altta yatan karaciğer sirozunu ve ilgili fonksiyonel bozukluğu tümör evresinin içine ek olarak alır. Okuda sisteminde tümör boyutu, asid, sarılık, albumin değerlendirilir.

Portal hipertansiyon açısından, hepatic ven basınç gradienti ölçülür. 10 mmHg nin altında olması rezeksiyon için kabul edilebilir değerdir.

Operatif mortalite, altta yatan karaciğer hastalığının şiddetiyle ilişkilidir. Sirotik hastalarda (%10) sirotik olmayanlara göre (%5) 2 kat daha yüksektir.

Rezeksiyon için uygun hasta seçimiyle karaciğer dekompanasyon ve mortalite oranı sirotiklerde dahi “çok az” a yakın olabilir. (Child A da en güvenli rezeksiyon)

Gerekirse portal ven embolizasyon yöntemiyle geride kalacak fonksiyonel karaciğer hacmi arttırılabilir.

Kriterler yukarıdaki gibi uygulandığında rezeksiyon, vakaların ancak %10 – 15 inde uygulanabilmektedir.

Genel kural olarak,

- Kanama
- Assit
- Portal hipertansiyon ve varisli hastalarda rezeksiyon kontrendikedir.

Ek bilgi için:

- 1- Lau WY: Primary hepatocellular carcinoma. In Blumgart LH, Fong Y (Eds) Surgery of the Liver and Biliary Tract (2000) Vol.2 2nd Ed WB Saunders, Phil. PA pp. 1423-1450
- 2- Lau WY, Leow CK, Li AKC: Hepatocellular carcinoma- current management and treatment GI Cancer 1996 2: 35-42
- 3- Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong C: Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. Br.J.Surg. 1997 84(9): 1255-1259.
- 4- Child CG, Turcotte JG: Surgery and portal hypertension (1964) . In Dunphy JE (Ed) The Liver and Portal Hypertension. WB Saundersi Phil. PA. Pp 50-52 Selection of patients for liver resection 315.
- 5- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br.J. Surg 1973 60(8): 646-649.
- 6- Wildi S, Pestalozzi BC, McCormack L, Clavien PA: Critical evaluation of the different staging systems for hepatocellular carcinoma. Br.J. Surg 2004 1(4): 400-408
- 7- Colleoni M, Audisio RA, De Braud F, Fazio N, Martinelli G, Goldhirsch A.: practical considerations in the treatment of hepatocellular carcinoma Drugs 1998(3) 55:367-382
- 8- Imamura H, seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M: One thousand fifty six hepatectomies without mortality in 8 years. Arch Surg. 2003 138(11) 1198-1206
- 9- Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, bru C, Rodes J: surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure Gastroenterology 1996 111(4): 1018-1022
- 10- Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR, Pudek M, Erb SR: Indocyanine gren clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. Am.J. Surg 1992(5) 163: 515-518
- 11- Macuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, Kawasaki S: Surgery for small liver cancers Semin. Surg. Oncol 1993 9(4): 298-304
- 12- Bismuth H, Majino PE, Adam R: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma Semin. Liver Dis. 1999 19(3):311-322
- 13- Nagao T, Inoue S, Goto S, Mizuta T, Omori Y, Kawano N, Morioka Y: Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Clinical features and long term prognosis. Ann. Surg. 1987(1) 205: 33-40
- 14- Ringe B, Pilchmayr R, Wittekind C, tusch G: surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients World J. Surg. 1991 15(2) 270-285
- 15- Nonami T, Harada A, Kurokawa T, Nakao A, tagaki H: hepatic resection for hepatocellular carcinoma Am.J. Surg. 1997 173(4): 288-291
- 16- Arii S, Yamaoka Y, Futugawa S, Kobayashi K, kojiro M, Makuuchi M, Nakamura Y, Okita K, Yamada R: results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular

carcinomas. A retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancar Study group of Japan Hepatology 2000 32(6): 1224-1229

17- Shi MG, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, Lau WY, Li JQ: Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial . Ann. Surg. 2007 245(1): 36-43

TRANSPLANTASYONDA GÖRÜNTÜLEME

DR. GAMZE KILIÇOĞLU UYGUR

Transplantasyona Hazırlık

Son dönem böbrek hastalığının en etkili yöntemi olan böbrek transplantasyonunda, hasta sayısına oranla organ havuzunun oldukça küçük olması nedeniyle canlı vericiler giderek daha fazla kullanılmaktadır. Ancak tamamen sağlıklı bir hastadan organ alınması bir tür sakatlığa neden olacağından, hem vericide ilave tıbbi risklerin oluşmasını engellemek hem de alıcının transplantasyondan mümkün olan en yüksek faydayı sağlamasını garanti etmek amacıyla preoperatif değerlendirmelerin yapılması şarttır.

Vericinin Değerlendirilmesi

Böbrek vericisinin değerlendirmesi iki farklı amaç için yapılır; vericiden böbreğin alınabilirliğinin belirlenmesi ve böbreğin anatomik özelliklerinin tanımlanması. Genel fizik muayene ve glomerül filtrasyon hızı (GFR) başta olmak üzere laboratuvar incelemeleri vericinin değerlendirilmesinde esastır. Kardiovasküler sistem ile solunum sisteminin temel incelemesi olan PA akciğer grafisi tüm vericilerde yapılacak ilk görüntüleme değildir. Akciğer grafisinde kardiyak silüet hipertansiyon yönünden, akciğer alanları ise geçirilmiş sekel değişiklikler ve kitlesel lezyonlar ile anestezi öncesi incelemelerin bir parçası olarak değerlendirilir.

Batın ultrasonografisi öncelikle böbreklerin kistik hastalığını ayırt etmek amacıyla yapılır. Birden fazla basit böbrek kistin varlığı durumunda, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı açısından diğer incelemelere geçilmelidir. Bu şekilde daha ileri, hastaya ve kuruma ekonomik maliyeti yüksek testlere geçilmeden önce vericinin programdan çıkması söz konusu olabilir.

Kadın hastalarda meme dokusunun değerlendirilmesi amacıyla, hastanın yaşı ile uyumlu olarak mamografive/veya meme ultrasonografisi yapılmalıdır.

Böbreklerin değerlendirilmesi amacıyla yapılacak olan kesitsel incelemelerde (BT veya MR) ayrıca diğer abdominal ve alt torakal yapılar da incelenmelidir. (Resim 1)

Verici Böbreğin Değerlendirilmesi

Verici böbrekte anatomik özelliklerin tanımlanması gereklidir. Böbreğin değerlendirilmesinde kullanılan temel inceleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir (BT). BT, değerlendirme için gerekli tüm özellikleri tek bir yöntem içinde barındırdığından genel olarak merkezler tarafından tercih edilmektedir.

İnceleme öncelikle kontrastsız olarak böbreklerin taranması ile başlar. Kontrast madde uygulaması sonrasında arteriyel fazda yapılan çekimde, aorta ve renal arterler ile renal arterin intrarenal dallanmaları ve iliak arterler hakkında bilgi edinilir. Arteriyel yapılar yanında batın içi ve batın duvarını ilgilendiren tüm yapılar değerlendirilebildiğinden hem alıcı hem de vericiyi ilgilendirebilecek eş zamanlı ancak böbrek dışı patolojiler de saptanabilir. Pyelogram fazında yapılacak bir kılavuz görüntü veya standart incelemenin koronal rekonstrüksiyonu da toplayıcı sisteme ait tüm patolojileri ayırt

eder. Bu sayede, intravenöz pyelografi (IVP) ile yapılacak toplayıcı sisteme yönelik değerlendirmeler, anjiyografi ile yapılacak vasküler değerlendirmeler, parenkim ve fonksiyon hakkında bilgi veren değerlendirmeler(1) tek bir kontrast madde uygulaması ile yapılabilir. BT incelemede kullanılan kontrast maddeler potansiyel olarak nefrotoksik karakterde olmakla birlikte, risk gruplarının iyi tanımlanması, intravenöz uygulama şekli, hastanın işlem öncesinde ve sonrasında hidrate edilmesi ve N-asetil sistein kullanımı gibi önlemler ile kontrast madde kaynaklı akut böbrek disfonksiyonu riski azaltılabilir. (2)

BT kullanımının temel sakıncası iyonizan radyasyon ile uygulanmasıdır. Nguyen ve ark, transplantasyon için incelenen hastalarının yarısından fazlasının, 20 mSv üzerinde, yani orta ve yüksek düzeyli radyasyona maruz kaldığını ve bu düzeyin, genel nüfusun bir yıldaki kümülatif efektif radyasyon dozuna oranla 5 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. (3) Radyasyon maruziyetinden başlıca sintigrafi incelemelerinin sorumlu olduğunu (%83.5), BT'nin %7.8, anjiyografinin %7.7, en sık uygulanan direkt grafilerin ise sadece %1 oranında rolü olduğunu da saptamışlardır. (3)

Böbrek boyutları BT incelemede koronal veya sagittal plandaki rekonstrüksiyonlar yardımıyla güvenle ölçülebilir. Böbrek fonksiyonları genellikle kreatinin klirensi ve nükleer tıp yöntemleri ile ölçülür ancak böbrek boyutları arasında belirgin farklılık olması fonksiyonel olarak da farklı olduklarını düşündürür. Genel kanı, nakledilecek böbreğin relatif fonksiyonunun %55 üzerinde olmamasıdır. (1) Daha büyük olan böbrek transplantasyon için tercih edilir, çünkü uzun dönemde greft fonksiyonu ile böbrek boyutları arasında olumlu bir ilişki mevcuttur. (4)

Verici böbreğinde 5 mm ve daha küçük çaptaki kalküller, metabolik bozukluklara bağlı olmadıkları sürece, dışlama kriteri sayılmazlar.(5) Ancak daha yoğun taş yükü varlığında organ alınması uygun olmayacaktır. (4) Benzer şekilde, orta büyüklükte (5 cm'den küçük) kistler, ekojenite içermiyorlarsa, genel olarak transplantasyon açısından engel oluşturmazlar. (6)

Kesitsel yöntemler ile uygulanan anjiyografik incelemeler (BT veya MR anjiyografi) böbreğin arter ve ven anatomisini belirlemek için uygulanır. (Resim2, 3) Daha kolay ulaşılabilmesi ve uygulanabilmesi, görüntü kalitesinin standart ve yüksek düzeyde olması nedeniyle BT anjiyografi birçok merkez tarafından tercih edilmektedir. Anjiyografide renal arterlerin sayısı, aortadan çıkış bölgeleri, çapları, intrarenal dallanmaları değerlendirilir. (Resim4) Arter sayısı ve aortadan çıkış noktalarının anatomisi, organ alındıktan sonra yapılması gerekli rekonstrüksiyonlar nedeniyle iskemi süresini uzattığından çok önemlidir. Renal arterlerin ayrıca aterosklerotik değişikliklerinin varlığı ve fibromusküler displazideki gibi düzensizliklerinin olup olmadığı da anjiyografide değerlendirilebilir. Aorta ve renal arterlerdeki subklinik darlıklar ile anevrizma formasyonları da önemlidir.

BT anjiyografinin geç fazında venöz yapılar incelenir. Renal venlerin sirkumaortik veya duplikasyon varyasyonlarına dikkati edilmelidir. Gonadal ven insersiyonları özellikle laparoskopik donör nefrektomide önem taşır, bunların lokalizasyonları tarif edilmelidir. (4) Gonadal venin renal ven ile birleşmesine 2 cm proksimalde yerleşimli aksesuar venlerin varlığı da kanama kontrolü açısından önemlidir. (7) Retroperitoneal varis varlığı donör seçiminde engelleyici bir faktör olarak kabul edilir.(4)

Toplayıcı sistemin değerlendirilmesinde eskiden kullanılan intravenöz pyelografinin (IVP) yerini yine BT yapılan ürografi almıştır. Tarzamni'nin çalışmasında, çeşitli toplayıcı sistem anomalilerinin ayırımında IVP'nin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %83 ve %100 olarak saptanırken BT ürografinin %100 ve %100 olarak saptanmıştır. (8) Dolayısıyla üç fazlı BT incelemesi (anjiyografi, parenkim incelemesi ve pyelogram fazı) tek bir yöntemle birçok incelemeyi biraraya getirebilmektedir. Kadavradan nakillerde bu incelemelerin büyük kısmı yapılamaz. Böbrek makroskopik olarak değerlendirilir. (4)

Alıcının Değerlendirilmesi

Alıcının değerlendirilmesinde temel olarak iki amaç öne çıkar: 1. Transplantasyonun yapılmasında teknik açıdan sorun çıkarabilecek durumların saptanması, 2. Transplantasyon sonrasında immünsupresif tedaviye bağlı olarak agresif karakter kazanabilecek patolojilerin saptanması.

Böbrekler her iki iliak fossaya ekstraperitoneal olarak yerleştirilebilir. Dolayısıyla pelvis hacminin değerlendirilmesi, transplantasyon sonrasında batının kapatılmasında yaşanabilecek sorunların veya pelvisin küçük olmasına bağlı olarak böbreğin kompresyona uğraması olasılığının önceden tahmin edilmesini sağlar. Mesanenin yapısal sorunları üreter anastomozunda önem taşır. En önemli anatomik yapılar ise iliak arter ve vendir. İliak arterlerde, belirgin aterosklerotik duvar kalsifikasyonlarının olması renal arter anastomozunu engelleyebilir. İliak arter anevrizmaları veya klinik vermeyen oklüzyonları da alıcının taranması sırasında ortaya çıkarılabilecek, ciddi morbiditeye neden olan durumlardır.

Bu patolojilerin saptanması amacıyla kullanılacak en uygun yöntem BT anjiografidir. BT ile hem batin içindeki tüm yapılar morfolojik olarak değerlendirilebilir hem de vasküler ağ tarif edilebilir. Böbrek transplantasyonu adayları genellikle son dönem böbrek yetmezliği bulunan veya kronik hemodiyaliz tedavisi altındaki kişilerdir. Böbrek yetmezliğinin etyolojisinde bulunan diabetes, yoğun damar tutulumu ile seyrettiğinden özellikle bu hastalarda transplantasyon öncesi BT anjiografi şarttır. Böbrek transplantasyonu sonrasında en sık rastlanan komplikasyonlar enfeksiyon ve posttransplantasyon malignite gelişimidir(4). Amerika'da yapılan geniş bir popülasyon çalışmasında, transplant alıcılarının kanser insidansında normal popülasyona oranla yaklaşık 2 katlık bir artış olduğu göstermiştir. (7) Posttransplant malignitelerin büyük bir kısmı immünsupresyon ile ilişkili olarak değerlendirilmekle birlikte, transplantasyon öncesinde varolan subklinik bir malignitenin saptanması amacıyla özellikle akciğer ve batinın taranması önerilmektedir.

Transplantasyon Sonrasında Normal Greft Böbrek Görünümü

Transplant böbrekler her iki tarafta iliak fossaya ekstraperitoneal olarak yerleştirilirler. Dolayısıyla, nativ böbreklerde ultrasonografi sırasında yaşanan bazı sorunlar transplant böbrekler için geçerli değildir. Transplant böbrekler oldukça yüzeysel yerleşim gösterdiklerinden yüksek çözünürlüklü yüzeysel problemlerle değerlendirilebilirler. Standart konveks abdominal problemler kullanıldığında da incelemeyi sınırlayabilecek barsak gazı, yüksek ve posterior yerleşim gibi sorunlarla da karşılaşılmaz. (Resim5). Arter ve ven anastomozlarının yapıldığı iliak damarlar da bu bölgede yüzeysel yerleşim göstermektedir. Üreter anastomozunun neosistostomi tarzında yapılması sayesinde mesaneye giriş de oldukça kolay takip edilebilir.

Normal transplant böbrek boyutları nativ böbreklere oranla daha büyük görünme eğilimindedir. Bunun nedeni öncelikle böbreğin yüzeysel yerleşimidir. Böbrek korteksi içinde renal piramidler hipokojen üçgen şekilli alanlar olarak seçilebilir. Bu şekilde gerçek parenkim kalınlığı ölçülebilir. Toplayıcı sistem yine yüzeysel yerleşim nedeniyle nativ böbreklere oranla daha ayrıntılı gösterilebilir. Bu durumun patolojik ektaziler ile karıştırılmamasına dikkat edilmelidir. (9)

Normal Vasküler Değerlendirme

Renkli Doppler incelemeler transplant böbreklerde daha ayrıntılı ve daha yüksek doğrulukla yapılabilir. Yüksek çözünürlüklü problemlerin kullanılması sayesinde segmenter, interlobar ve arkuat arterler böbreğin tüm bölümlerinde ayrıntılı olarak takip edilebilir. Solunum hareketi, nefes tutma zorunluluğu gibi hastaya ait sınırlayıcı faktörlerin olmaması nedeniyle en ince parenkimal arterlerden akım spektrumu alınabilir. Bu şekilde intrarenal vaskülarizasyon ve perfüzyon özellikleri değerlendirilebilir.

Spektral incelemede düşük dirençli bir sulama alanı ile karakterize akım formu mevcuttur. Sistolik hızların en az ½-½'ü düzeyinde diastolik akımlar olmalıdır. Spektral form yanında çeşitli indeks ölçümleri de perfüzyonun değerlendirilmesinde yardımcıdır.

Bunlar arasında pulsatilite indeksi (PI) ile rezistif indeks (RI) en sık kullanılanlardır. Normal bir transplant böbrekte RI ve PI değerleri sırasıyla 0.7 ve 1.5 'in altında olmalıdır.(10)

Pulsatilite ve rezistif indeks formülleri

$$RI = \frac{\text{maksimum sistolik hız} - \text{enddiastolik hız}}{\text{maksimum sistolik hız}} \quad PI = \frac{\text{maksimum sistolik hız} - \text{enddiastolik hız}}{\text{ortalama hız}}$$

Bazı çalışmalarda RI ve PI değerlerinin hem erken hem de geç dönemde böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için uygun parametreler olduğu, ancak her ikisinin benzer sonuçlar vermesi nedeniyle sadece birinin ölçülmesinin yeterli olduğu ifade edilmekte, ancak kullanıcıya bağımlı olması nedeniyle bazı sorunları olacağı kabul edilmektedir. (11) Başka çalışmalarda transplantasyon sonrasındaki erken dönemde yüksek indeks değerlerinin, donördeki hipotansif ataklara bağlı olduğu (12), diğerlerinde ise rezistif indeksin greft fonksiyonunu belirlemede etkili olmadığı, ATN ile rejeksiyon ayırımı yapamayacağı bildirilmiştir.(13)

Renal arter ve venin incelenmesi de renkli Doppler ile kolaylıkla sağlanabilir. Ancak özellikle renal arterde izlenen kıvrımlı seyir, akım hızlarının ölçülmesinde zorluk yaratır. Doğru bir hız ölçümü için Doppler örnekleminin 30-60 derecelik bir eğimle ölçülmesi gerekir ki, kıvrımlı bir renal arterde bu ölçüm biraz zaman alabilir. Akım hızları için kabul edilen en yüksek hız 180-210 cm/sn'dir.(10)

Renal ven için saptanmış standart bir akım hızı veya debisi bulunmamaktadır. Venin açık olması, akım spektrumunun normal özelliklerde olması ve anastomozda darlık bulunmaması yeterli olarak kabul edilmektedir.

Komplikasyonlar:

Vasküler Komplikasyonlar:

Renal Arter Darlığı

Transplantasyondan sonra en sık görülen vasküler komplikasyon renal arter darlığıdır. Dar segment yapılan anastomozun şekline bağlı olmakla birlikte genellikle anastomoz bölgesindedir, ancak vericinin renal arteri veya alıcının iliak arteri üzerinde klemp uygulamasına bağlı olarak da gelişebilir. (14)

Renal arter akım hızının iliak arter anastomoz hattında 210 cm/sn üzerine çıkması stenoz açısından anlamlı kabul edilir. Anastomoz bölgesine yakın bir noktada iliak arterden alınan pik sistolik hızın renal arter hızına orantılanması da güvenilir olarak kabul edilen bir bulgudur. Renal arter-iliak arter oranının 2'nin üzerinde olması da stenoz açısından şüphe yaratır. (15) Hız dışında diğer bir parametre akselerasyon zamanıdır. Diastol sonundan başlayarak maksimum hıza ulaşma süresinin 0.07-0.08 saniye üzerinde olmasının da yüksek güvenilirlik düzeyine sahip olduğu bulunmuştur. (16, 17) Doppler ile şüphelenen durumlarda BT veya MR anjiyografi iyi bir alternatiftir. Diyalize giren hastalarda kontrast maddenin temizlenmesini sağlamak amacıyla inceleme sonrasında diyaliz uygulanabilir. Kreatinin değerleri normale yakın hastalarda ise kontrastlı, diğerlerinde kontrastsız MR anjiyografi yüksek doğruluk oranına sahiptir.

Renal arter stenozunun tanı ve tedavisindeki altın standart yöntem ise konvansiyonel kateter anjiyografidir. Kateter anjiyografinin akses yöntemi anastomozun yeri ve tipine bağlı olarak, ipsilateral veya kontralateral olarak belirlenir. (16)Lümen çapı %50'den fazla daralmışsa veya stenozdaki pik sistolik hızın %10 üzerinde basınç gradyenti ölçülmüşse anjioplasti (PTA) endikasyonu vardır. Transplant renal arter stenozunun ideal tedavisi %85-93 başarı (serum kreatinin düzeylerindeki düşüşe göre) ve %4 komplikasyon oranına sahip anjioplastidir.

Renal Ven Trombozu

Transplantasyondan sonraki erken dönemde renal ven içinde akım bulunması yeterlidir. Ana venler içindeki akımın değerlendirilmesi daha kolaydır. Venüller içindeki akım ise komşu arterdeki pulsasyon

nedeniyle yanlışlıkla normal olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle transplantasyondan sonraki 1-2 hafta içinde venüller içinde gelişen trombozun dolaylı bir bulgusu arter akımlarında diyastolik akımın sıfırlanması veya terse dönmesidir, bu durumda RI değeri artar.(15)Böyle bir durumda ana venler içindeki akım yavaşlamış olmakla birlikte halen mevcuttur. Bu değişiklikler ATN ve akut rejeksiyonda da izlenebilir.

Diğer Vasküler Problemler

Transplantasyondan 1-6 ay sonra arteriyel ve venöz patolojilerin sıklığında azalma görülür. Bu dönemden sonra en sık görülen vasküler patoloji, biyopsiye sekonder olarak gelişen arteriyovenöz fistüller (AVF) ve psödoanevrizmalardır.(15)Arteriyovenöz fistüller arter ve venin eşzamanlı olarak laserasyonuna, psödoanevrizmalar ise sadece arterin hasarlanmasına bağlıdır. (14) AV fistüller büyük oranda kendiliğinden kaybolur, sadece %30 düzeyindeki AVF semptomatiktir ve tedavi edilmesi gerekir. (14, 18)Semptomatik AVF hematüri veya transplantta fonksiyon kaybına neden olabilir, bunun nedeni böbrek içinde ortaya çıkan bir “çalma” fenomenidir. (14) Renkli Doppler incelemede AVF içinde belirgin derecede yüksek hızlı akımlar saptanır. Arter ve ven arasında doğrudan bağlantı ile ortaya çıktıklarından vende arterdekine benzer pulsasyonlar ve yüksek bir debi saptanır. Bu nedenle drenaj veni oldukça dilate olabilir. Renkli Doppler inceleme tanı için yeterlidir.

Tedavi için endovasküler yöntemler uygulanması, böbrek parenkiminin korunabilmesi açısından tercih edilir. Tedavi edilmemiş AV fistüller ‘çalma’ fenomenine bağlı olarak böbrek disfonksiyonuna veya toplayıcı sistem içi kanama yaratarak üreter anastomozunda tıkanmaya neden olabilir. (17) Psödoanevrizmalar içinde ise tipik ying-yang paterni adı verilen, ileri-geri akım formu mevcuttur. Anevrizma boynunda akım hızı yüksektir. Büyümeye devam eden veya geniş boyunlu anevrizmaların da endovasküler yöntemlerle tedavi edilmesi gerekir. Komplikasyonların engellenmesi açısından transplant böbrek biyopsileri sırasında dikkat edilmesi gereken unsurlar mevcuttur. Biyopsi öncesinde kanama-pıhtılaşma testlerinin yapılması şarttır. Diyalize giren hastalarda biyopsi sonrasındaki ilk diyaliz seansının heparinsiz olarak uygulanması işlem sonrası kanama riskini azaltacaktır. Biyopsi işlemi mutlaka ultrasonografi rehberliğinde yapılmalıdır. Böbreğin alt ve üst pollerinden, sadece korteksten geçecek şekilde biyopsi yapılmasına özen gösterilmelidir. Kullanılacak iğneler 16-18G keskin ve kesici tipte olmalıdır. İşlem sonrasında renkli Doppler ile kanama varlığı kontrol edilmelidir.

Nonvasküler Komplikasyonlar: Perinefrik Sıvı Koleksiyonları

Perinefrik sıvı koleksiyonları cerrahi sonrasında en sık görülen komplikasyonlardandır. Bu koleksiyonlar ürinomlar, hematomlar, seromalar ve abselerdir. Genel olarak koleksiyonların görünümleri nonspesifiktir ancak biriken materyalin ekojenitesi, eşlik eden sıvılar, parenkimdeki bası etkileri gibi sekonder bulgular ile birlikte, transplantasyondan sonra görülme zamanlarına göre ayırıcı tanı yapılabilir. Bunlar da yeterli olmazsa yine ultrasonografi rehberliğinde yapılacak perkütan aspirasyon tanı ve tedavi açısından yeterli olacaktır. (19)

Hematom

Hematomlar transplantasyon sonrasında erken dönemde izlenen genellikle hilal şekilli koleksiyonlardır. Erken dönemde ultrasonografik olarak heterojen hiperekojen yapıdadırlar ve zamanla hipoekojen ve anekojen karakter kazanırlar. İnternal septalar sıktır. BT incelemede kontrastsız kesitler hiperdens karakterdedir. Hematom boyutları likefaksiyon sırasında artabilir ve böbrek parenkiminde basıya neden olabilir. Boyut artışı ve basıya bağlı disfonksiyon bulguları girişim gerektirir.

Ürinom

Ürinomlar genellikle erken postoperatif dönemde böbrek ile mesane arasında ortaya çıkan idrar birikimleridir. Üreteroneosistostomi anastomoz yerindeki kaçak en sık oluşma nedenidir. Bu kaçak, anastomoz hattında iskemiye bağlı nekroz gelişmesi veya obstrüksiyona bağlı basınç artışı nedeniyle ortaya çıkabilir. (20) Kalikslardan sızıntı olması da nadirdir, polar arterleri olan hastalarda arterin bağlanması ile ortaya çıkan segmenter iskemilere sekonder olarak görülür. (20) Ultrasonografik olarak ürinomaların görünümü nonspesifiktir, septasyon içermezler. Enfekte olduklarında heterojen görünüme sahip klasik abse bulguları gösterirler. Aspirasyon materyalinde serum kreatinin değerlerine eşit veya daha yüksek değerler olması beklenir. Trigliserid veya lenfosit içermezler. Cerrahi veya perkütan olarak tedavi edilmeleri gereklidir.

Lenfösel

Postoperatif erken dönemde daha sık olmakla birlikte yıllar sonra bile ortaya çıkabilen peritransplant kolleksiyonlardır. Genellikle iliak arterler etrafındaki lenf damarlarının cerrahiye bağlı olarak devamlılıklarını kaybetmesi veya transplante böbreğin lenfatik kanallarından sızmadan kaynaklanır.(20) Ultrasonografik olarak lenfösel anekojen yapılardır, ince septasyonlar içerebilirler. Genellikle bası nedeniyle hidronefroza neden olurlar, bu şekilde böbrek fonksiyonlarını bozarlar veya aynı taraftaki skrotum veya bacakta ödem yaratırlar. Bir kolleksiyonun lenfösel olarak tanımlanabilmesi için trigliserid ve şilomikron miktarının yüksek olması ve lenfosit içermesi gereklidir. Seromalar ve ürinomlarda bu materyallerin bulunması beklenmez. Ayrıca lenföseldeki kreatinin oranının serum ile eşdeğer veya daha altında olması gerekir. (21, 22)Bu özellikleri taşıyan koleksiyonlara drenaj uygulanır, daha sonra da toplayıcı sistem, batin içi kompartmanlar ile ilişkisinin olmadığını gösteren poşografi incelemesi sonrasında skleroz yapılabilir. Skleroz uygulaması içi en sık tercih edilen ve en güvenli madde %10 povidon-iyodür solüsyonudur. Etanol ve fibrin 'glue' da kullanılabilir. (23)Boşaltılan kavite içine en fazla 100 ml olacak şekilde povidon-iyodür verildikten sonra bir süre beklenir, kavitenin tüm yüzeylerine temas etmesi sağlanır. Günlük drenaj 10-20 ml'ye düşene dek, tercihen günde iki kez olmak üzere uygulama sürdürülür. (24)Ortalama süre 5-77 gün olarak tanımlanmıştır. (25)

Parenkimal Komplikasyonlar

Renal disfonksiyon nedenleri arasında akut tübüler nekroz, rejeksiyon (hiperakut, akut ve kronik olmak üzere) ve ilaç nefrotoksitesi sayılabilir. Parenkimal patolojiler greft sağkalımı açısından önemli bozukluklardır ve geç dönemde greftin kaybı ile sonuçlanabilirler. Erken dönemde tanınmaları bu nedenle önemlidir. Ancak sadece erken dönemde tanınmaları değil birbirlerinden ayırımları da sorun oluşturmaktadır.

Ultrasonografi bulguları bu gruptaki hemen tüm patolojilerde nonspesifik ve birbirlerine benzerdir. Renkli Doppler ve power Doppler incelemelerinde kullanılan genel kortikal vaskülarizasyon değerlendirmeleri kısmen sonuç verse de gelecek açısından ümit vermemektedir. Ultrasonografik kontrast maddeler ile elde edilecek sonuçların da ayrıntılı değerlendirmeye ihtiyacı vardır. Renkli Doppler incelemelerde kullanılan temel parametreler parenkim hastalıklarında değişiklikler göstermektedir. Bunlardan RI temel olarak damarın perfüze ettiği yatağın direncini gösterir. Ancak arteriyel spazm, venöz obstrüksiyon ve toplayıcı sistem dilatasyonu da değişikliklere neden olur. RI ölçümü, kortikal arkuat arterlerdeki akımın değerlendirmesiyle yapılır. Bu arterlerin spektral incelemesinde diastolik akımın sürekliliği esastır. Sistol/diastol oranını gösteren RI bu değeri yansıtsa da diastolik akımın formu da değerlendirmede göz önüne alınmaktadır. Buna göre diastolik akım azalmışsa, yani RI değeri yükselmişse ve spesifik akım paternlerine sahipse özellikle akut rejeksiyon açısından daha anlamlı kabul edilir. (9) RI değeri 0,7'nin üzerindeyse yüksek kabul edilir, ancak 0,90 üzerindeki değerler daha anlamlıdır.

Transplant böbrekte RI artışının temel nedeni damar yatağında direnç artışı ve diastolik akımın azalmasıdır. (26) RI çeşitli çalışmalarda allogreft fonksiyonları açısından en anlamlı parametre olarak belirlenmiştir. (27, 28) Arda ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada rezistif indeks değerlerinin serum kreatinin düzeyi ile korelasyon gösterdiği ve transplant hastalarında biyopsi zamanlamasını belirlemek amacıyla kullanılabilirliği gösterilmiştir. (29) Ancak RI değerindeki değişiklikler sadece damar yatağı veya damarın kendisi ile ilgili patolojik süreçlerden değil üreter obstrüksiyonu da dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenmektedir.

Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda da RI değerinin transplant disfonksiyonunu tanımlamada yetersiz olduğuna dair bulgular bildirilmiştir. Chiang 'ın çalışmasında RI ile kreatinin konsantrasyonunun korelasyon göstermediği, bu nedenle primer disfonksiyon gösteren böbreklerde RI değerine dayanarak rejeksiyon tanısı koymanın riskli olduğu belirtilmiştir. (13)

Ayrıca 2014 yılında Cano ve ark.'nın çalışmasında, RI değerinin erken postoperatif dönemde greft fonksiyonunu oldukça güvenle yansıttığı ifade edilerek RI değerinin en düşük olduğu hasta grubunun en iyi fonksiyona sahip olduğunu belirtmişlerdir.(30) Bu çalışmada RI değerinin akut disfonksiyon nedenleri arasında ayırım yapamadığı, kronik dönemde ise biyopsi sonuçları ile körele edilebilecek derecede erken kronik allogreft nefropatisini yansıtmakta öngörü sağlayabileceği bildirilmiştir. (30) Buna göre ekstrarenal faktörlerin RI değerini etkileyebileceği ve bu değerini greftten çok alıcının damar özelliklerini yansıttığı sonucuna varılmıştır.(30)

Akut Tübüler Nekroz

Greftte gecikmiş fonksiyonun en önemli nedeni akut tübüler nekrozdur. Transplantasyondan sonraki erken postoperatif dönemde diyaliz gereksinimi mevcuttur. Bunun nedeni sıklıkla soğuk/sıcak iskemi sürelerinde uzama olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla tüm greftlerde iskemi-reperfüzyon hasarı, yani iskemi süreleri ile ilişkili olarak olduğu düşünülmektedir. (19) Bulgular ilk 2 hafta içinde geriler ve böbrek fonksiyonları düzelir.

Ultrasonografik olarak böbrek hafif ödemlidir. Kortikomeduller ayırım ve genel parenkim ekojeniteleri normal özelliklerde izlenirken kortekste subkapsüler bölgede sınırları belirsiz hipoekojen alanlar ortaya çıkabilir. Kortikomeduller sınırda bulanıklaşma da bildirilmiştir.

Renkli Doppler incelemede RI değerinde erken dönemde artış ile ortaya çıkar ancak bu bulgu spesifik değildir. Diğer bir Doppler bulgusu diastolik fazda akımın retrograd olmasıdır. Erken postoperatif dönemde tarif edilen ve farklı özellikler taşıyan retrograd diastolik akım formları mevcuttur. (31) Özellikle erken postoperatif dönemde retrograd diastolik akım saptanan hastaların çoğunda akut ven trombozu ve akut tübüler nekroz saptanmıştır. (31)

Rejeksiyon

Akut rejeksiyon erken dönemde ortaya çıkan ve 2 hafta içinde maksimum düzeye ulaşan diğer bir patolojidir. Erken tanınması durumunda greft sağkalımı artırılabilir de uzun dönemde greft canlılığı açısından olumsuz kabul edilen bir faktördür. Ultrasonografi ATN ile benzerlik gösterir.

Kortikomeduller ayırımında kayıp, papilla konturlarında bulanıklaşma ve ödem gibi bulgular tarif edilmekle birlikte bunların hiçbiri spesifik değildir ve parenkimi ilgilendiren diğer patolojiler ile ayırım da sağlamaz. Renkli Doppler incelemede daha önce tarif edilen RI değişiklikleri de nonspesifik bulgular vermektedir. Ancak yakın zamanda uygulamaya giren kontrastlı ultrasonografi (CEUS) incelemelerinde tarif edilen parametreler ümit vadetmektedir. Buna göre, kontrast madde uygulaması sonrasında böbrek parenkiminden yapılan maksimum enhansmana ulaşma süresi ("time-to-peak"), tutulum zamanı ("rising time") ve zaman farkı ("delta time") ölçümlerinin akut rejeksiyon açısından öngörü değerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. (32)

Akut rejeksiyonun tanınmasında son yıllarda araştırılan diğer bir yöntem MR (manyetik rezonans) görüntülemesidir. MR tekniklerinden difüzyon görüntüleme ile yapılan bir çalışmada, akut rejeksiyonun akut tübüler nekroz ve ilaç toksisitesinden ayırımı mümkün olmuştur. (33)Dinamik kontrastlı MR (34) yöntemleri de deneme aşamasında olan ve rejeksiyon tanısında ümit verici olan yöntemlerdir.

Difüzyon, ASL (“arterial spin labeling”) ve BOLD tekniklerini içeren multiparametrik MR görüntüleme de(35-38) rejeksiyon için yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahiptir. Bu uygulamaların büyük kısmı halen deneme aşamasındadır, tam olarak klinik kullanıma geçmeleri yakın gelecekte mümkün olacaktır.

Kronik rejeksiyonda böbrek boyutlarında küçülme, parenkim kalınlığında azalma ve hafif pelvikalisyel ektazi beklenen bulgulardır. Renkli Doppler ve power Doppler incelemede periferik perfüzyonun azalması, interlobüler arterlerin kaybolması ve ödem birlikte olduğunda klinik olarak belirgin veya subklinik rejeksiyon açısından anlamlı olduğu da öne sürülmektedir. (39)

İlaç Toksisitesi

Kronik immünsupresyonun iki temel komplikasyonu vardır; böbrek disfonksiyonu, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi ilaca bağlı toksik etkiler ile enfeksiyon ve maligniteler. Bu nedenlerle böbrek transplantasyonunun uzun dönem başarısında belirgin bir artış olamamaktadır. (40) Solid organ transplantasyonu sonrasında yaşam boyu immünsupresyon yapılması gereklidir. İmmünsupresyon amacıyla transplant sonrasındaki ilk birkaç gün ile birkaç haftayı içine alan erken dönemde kullanılanlara indüksiyon, daha sonrasındaki kronik dönemde kullanılanlara ise idame ilaçları adı verilir. Halihazırda kullanılan ilaçlar, doz uyarlaması yapmak, sinerjik etkiyi artırmak ve yan etkileri azaltmak amacıyla düşük dozda en az 3 ilacın kombinasyon tedavisi olarak uygulanır.(40-42). Transplantasyonda kullanılan immünsupresif ajanlar antikorlar, kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus), antimetabolitler (azatiopirin, MMF, sirolimus, everolimus) ve yeni ajanlar olan rituksimab, infliksimab gibi ajanlardır. (40) Bunlar arasında nefrotoksisitesi olan ilaçlar kalsinörin inhibitörleridir. (41) Siklosporin endotel hasarı ve intersiyel fibrozise neden olarak böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilecek etkilere sahiptir, takrolimusun bu etkileri çok daha düşük düzeydedir. (43)

İlaç toksisitesinin spesifik ultrasonografik ve Doppler bulgusu yoktur. Ancak son yıllarda MR ile yapılan çalışmalarda böbrek fonksiyonlarındaki bozulma erken dönemde saptanabilirken (44)bunun rejeksiyona veya toksisiteye bağlı olup olmadığı ayırt edilememiştir.

Üriner Obstrüksiyon

Üriner obstrüksiyon transplantasyona bağlı üreter anastomozundaki primer darlık ile, dıştan basıya bağlı sekonder darlık nedeniyle oluşur. Primer üreter darlığı transplant sonrasında genellikle 6 ayda ortaya çıkan, iskemiye sekonder bir sekeldir. (45) İskemi dışında anatomik ve teknik nedenlerle oluşan darlıklar ise daha erken dönemde ortaya çıkarlar. (45) Toplayıcı sistem ve pelvisteki dilatasyon en tipik bulgulardır. Renkli Doppler inceleme ile hilustaki vasküler yapılar ile dilate toplayıcı sistem birbirinden ayırt edilebilir. Ayrıca renkli Doppler incelemede dilatasyona bağlı olarak parenkim direncinin artması nedeniyle parenkim içinden alınan rezistif indeks değerlerinde artış da ortaya çıkar.

Dilate toplayıcı sistem mesanedeki insersiyon bölgesine dek takip edilmeli, obstrüksiyon alan ner olarak tanımlanmalıdır. Distaldeki ileri düzeyli darlıklarda üreterin reimplantasyonu gerekli olabilir, ancak bir kısım hasta perkütan yolla yapılan dilatasyon ve stentlemeden fayda görebilir. Her ikisinin de yapılamadığı hastalarda ise, kalıcı nefrostomi uygulaması ile böbrek fonksiyonu korunabilir.

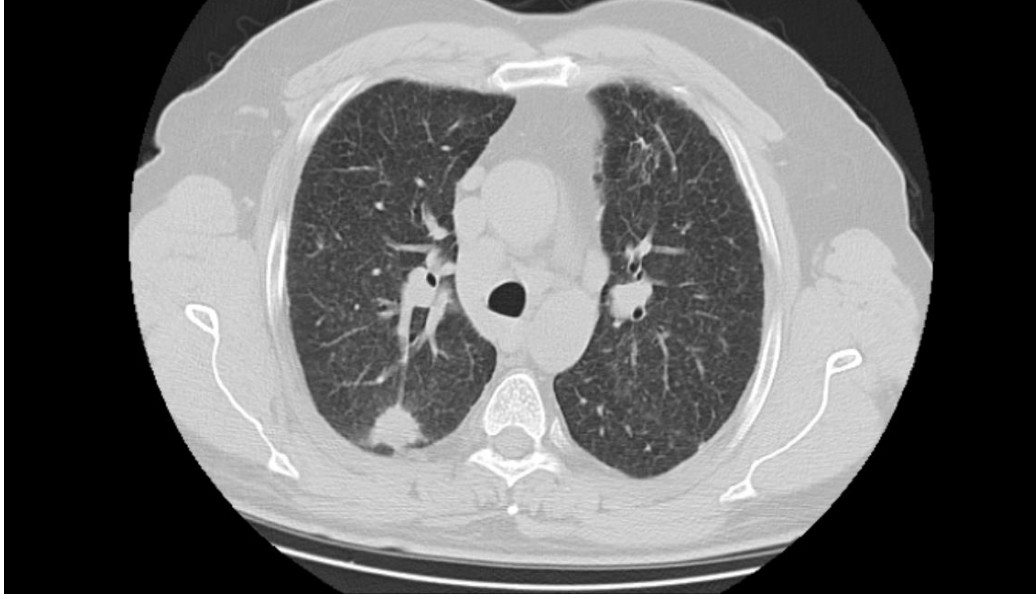
Posttransplant Malignite

Solid organ transplantasyonu yapılanlarda hayat boyu malignite gelişme riski normal popülasyona oranla 2-3 kat fazladır. (7) Yaklaşık 10 yıllık immünsupresyon sonrasında kanser gelişme riskinin %20 oranında arttığı (46), lenfoproliferatif hastalıkların riskinin ise normal popülasyona oranla %20-120 artış gösterdiği (47) bilinmektedir.

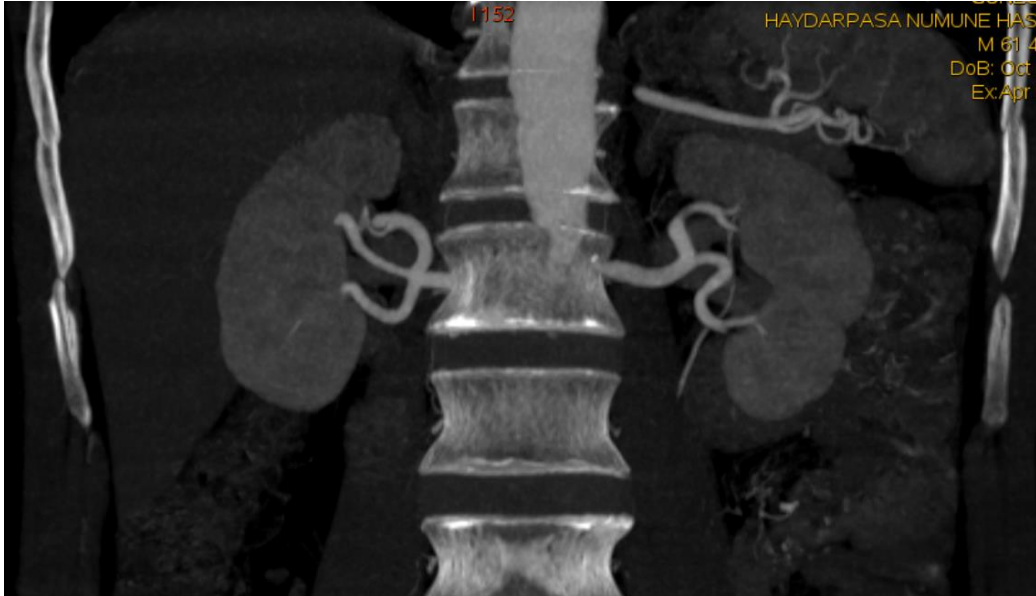
Kanser gelişimi için üç temel mekanizma tarif edilmiştir; de novo kanserler, donör kaynaklı kanserler ve nüks edenler. En sık gelişen de novo kanserler melanom dışı cilt kanserleri, anogenital bölge

kanserleri ve lenfoproliferatif patolojilerken, renal hücreli kanserler ve melanom donör kaynaklıdır, hepatosellüler ve kolanjiokarsinomalar ise nüks ederler.(48, 49)
Posttransplant lenfomalar daha çok lenf nodu dışındaki bölgelerde büyük kitlesel lezyonlar şeklinde ortaya çıkarlar. Gastrointestinal sistem, akciğer, kemik iliği ve merkezi sinir sisteminde sıktır. Bunların yaklaşık yarısı transplante edilmiş organdadır. Takiplerde olmayan lenf nodu büyümeleri de transplant hastalarında yine şüpheli olarak kabul edilmelidir.

Görüntüler:



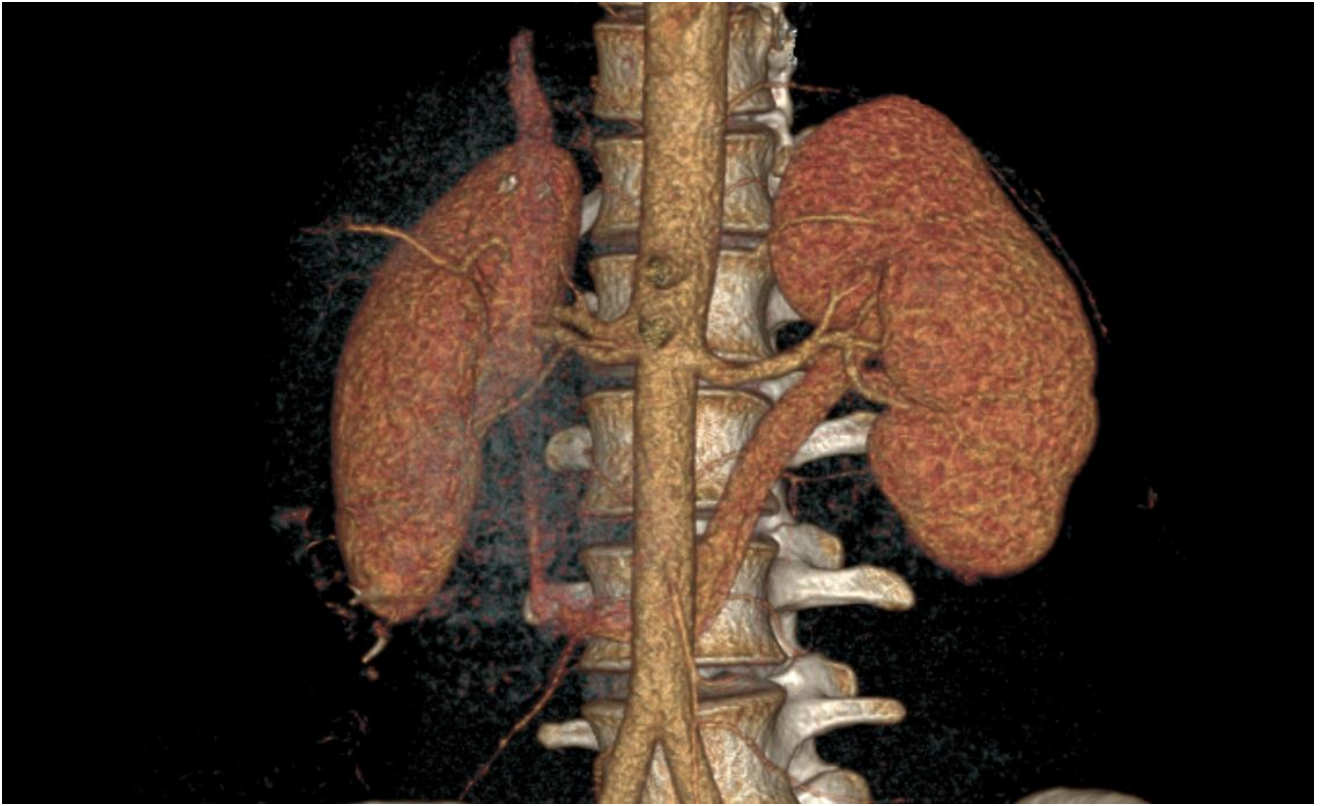
Resim 1. BT incelemede verici adayından saptanan asemptomatik akciğer tumörü.



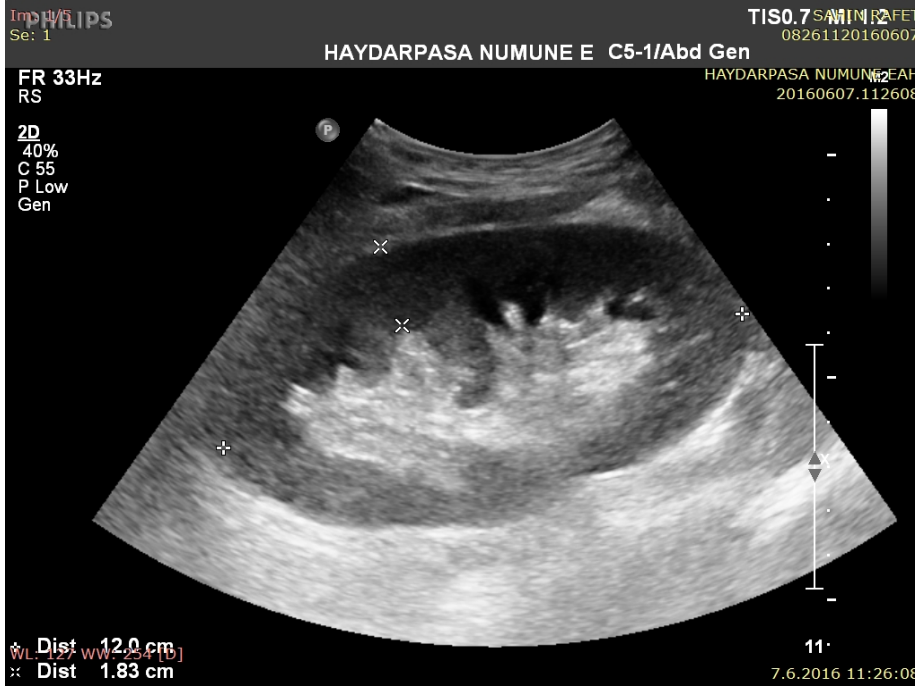
Resim 2. BT anjiyografi: Renal arter aortadan çıkışından renal hilustaki dallanmasına dek takip edilebiliyor.



Resim 3. BT anjiografi: Renal arterin hilusa yakın trifurkasyonu.



Resim 4. BT anjiografi: 3 boyutlu değerlendirmede sağda renal arter duplikasyonu

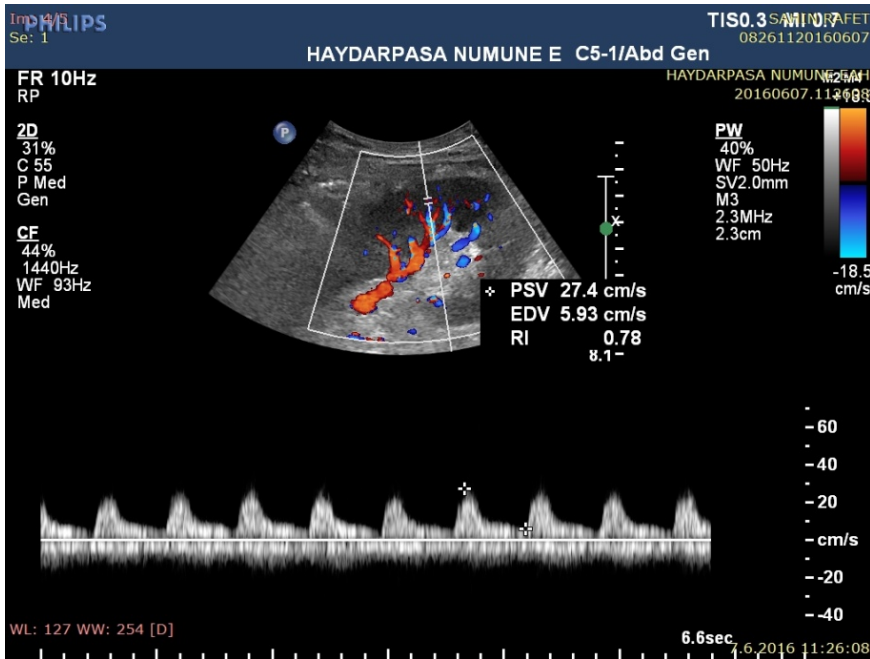


Resim 5. Normal transplant b6breğin ultrasonografik g6r6n6m6. B6breğin y6zeyel yerleşimi nedeniyle ayrıntılı değerlendirme m6mk6nd6r.

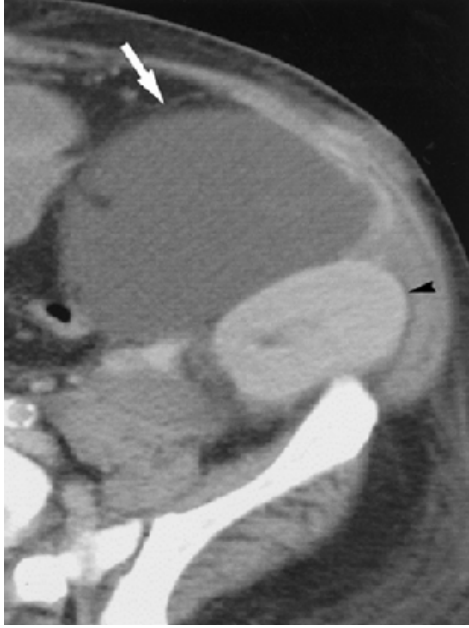
$$RI = \frac{\text{maksimum sistolik hız} - \text{enddiastolik hız}}{\text{maksimum sistolik hız}}$$

Resim 6. Pulsatilite ve rezistif indeks form6lleri

$$PI = \frac{\text{maksimum sistolik hız} - \text{enddiastolik hız}}{\text{ortalama hız}}$$



Resim 7. Normal transplant b6brekte renkli Doppler 6l6m6: Arkuat arterden alınan rezistif indeks 6l6m6 normal sınırlardadır.



Lenfosel

Ek Bilgi için:

- 1- Goh YS, Wu, M.W., Tai, B.C., Lee, K.C., Raman, L., Teo, B.W., Vathsala, A., Tiong, H.Y. Comparison of creatinine based and kidney volume based methods of estimating glomerular filtration rates in potential living kidney donors. *J Urol.* 2013;190(5):1820-6. Epub 2013 Jun 11. doi: 10.1016/j.juro.2013.05.117.
- 2- Dunnick NR, Sandler, C.M., Newhouse, J.H., Amis, E.S., Jr. . *Functional Renal Anatomy, Renal Physiology, and Contrast Media. Textbook of Uroradiology.* 4 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 62-79.
- 3- Nguyen KN, Patel, A.M., Weng, F.L. Ionizing radiation exposure among kidney transplant recipients due to medical imaging during the pretransplant evaluation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2013;8 (5):833-9.
- 4- Harmath CB, Wood CG, 3rd, Berggruen SM, Tantisattamo E. Renal Pretransplantation Work-up, Donor, Recipient, Surgical Techniques. *Radiologic clinics of North America.* 2016;54(2):217-34. Epub 2016/02/21. doi: 10.1016/j.rcl.2015.09.006. PubMed PMID: 26896221.
- 5- Kim IK, Tan, J.C., Lapasia, J., Elihu, A., Busque, S., Melcher, M.L. Incidental kidney stones: a single center experience with kidney donor selection. *Clinical transplantation.* 2012;26(4):558-63. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01567.
- 6- Grotemeyer D, Voiculescu, A., Iskandar, F., Voshege, M., Blondin, D., Balzer, K.M., Rump, L.C., Sandmann, W. . Renal Cysts in Living Donor Kidney Transplantation: Long-Term Follow-up in 25 Patients. *Transplantation proceedings.* 2009;41:4047-51.
- 7- Engels EA, Pfeiffer, R.M., Fraumeni, J.F., et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2011;306(17):1891-901.
- 8- Tarzamni MK, Nezami N, Zomorodi A, Fathi-Noroozlou S, Piri R, Naghavi-Behzad M, et al. Renal Collecting System Anatomy in Living Kidney Donors by Computed Tomographic Urography: Protocol Accuracy Compared to Intravenous Pyelographic and Surgical Findings. *Journal of clinical imaging science.* 2016;6:1. Epub 2016/03/10. doi: 10.4103/2156-7514.175079. PubMed PMID: 26958431; PubMed Central PMCID: PMC4766870.
- 9- Baxter G. Ultrasound of renal transplantation. *Clinical Radiology.* 2001;56:802-18.
- 10- Friedewald S, Molmenti E, Friedewald J, DeJong M, Hamper U. Vascular and nonvascular complications of renal transplants: sonographic evaluation and correlation with other imaging modalities, surgery, and pathology. *J Clin Ultrasound.* 2005;33:127-39.

- 11- Nezami N, Tarzamni, M.K., Argani, H., Nourifar, M. . Doppler Ultrasonographic Indices After Renal Transplantation as Renal Function Predictors. *Transplantation Proceedings*,. 2008;40:94-9.
- 12- Chudek J, Kolonko, A., Król, R.,Ziaja, J.,Cierpka, L., Wiecek, A. The Intrarenal Vascular Resistance Parameters Measured by Duplex Doppler Ultrasound Shortly After Kidney Transplantation in Patients With Immediate, Slow, and Delayed Graft Function. *Transplantation proceedings*. 2006;38:42-5.
- 13- Chiang YJ, Chu SH, Chuang CK, Chen HW, Chou CC, Chen Y, et al. Resistive index cannot predict transplant kidney function. *Transplantation proceedings*. 2003;35(1):94-5. Epub 2003/02/20. PubMed PMID: 12591322.
- 14- Kobayashi K, Censullo ML, Rossman LL, Kyriakides PN, Kahan BD, Cohen AM. Interventional radiologic management of renal transplant dysfunction: indications, limitations, and technical considerations. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2007;27(4):1109-30. Epub 2007/07/11. doi: 10.1148/rg.274065135. PubMed PMID: 17620470.
- 15- Cosgrove DO, Chan KE. Renal transplants: what ultrasound can and cannot do. *Ultrasound quarterly*. 2008;24(2):77-87; quiz 141-2. Epub 2008/06/06. doi: 10.1097/RUQ.0b013e31817c5e46. PubMed PMID: 18528243.
- 16- de Moraes RH, Muglia, V.F., Mamere, A.E., Garcia Pisi, T., Saber, L.T., Muglia, V.A., Elias, J. Jr., Piccinato, C.E., Trad, C.S. Duplex Doppler sonography of transplant renal artery stenosis. *J Clin Ultrasound*. 2003;31(3):135-41.
- 17- Gao J, Ng, A., Shih, G., Goldstein, M., Kapur, S., Wang, J., Min, R.J. Intrarenal color duplex ultrasonography: a window to vascular complications of renal transplants. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2007;26(10):1403-18.
- 18- Martinez T, Palomares, M., Bravo, J.A., Alvarez, G., Galindo, P., Entrena, A.G., Osuma, A., Asensio, C. Biopsy induced arteriovenous fistula and venous aneurysm in a renal transplant. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:2937-9.
- 19- Brown E, Chen, M., Wolfman, N., Ott, D., Watson, N. . Complications of renal transplantation: evaluation with US and radionuclide imaging. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2000;20:607-22.
- 20- Akbar SA, Jafri SZ, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complications of renal transplantation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2005;25(5):1335-56. Epub 2005/09/15. doi: 10.1148/rg.255045133. PubMed PMID: 16160115.
- 21- Braun WE, Banowsky, L.H., Straffon, R.A., Nakamoto, S., Kiser, W.S., Popowniak, K.L., Hewitt, C.B., Stewart, B.H., Zelch, J.V., Magalhaes, R.L., Lachance, J.G., Manning, R.F. Lymphocytes associated with renal transplantation. Report of 15 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1974 57(5):714-29.
- 22- Zincke H, Woods, J.E., Leary, F.J., DeWeerd, J.H., Frohnert, P.P., Hattery, R.R., Aguilo, J.J. Experience with lymphoceles after renal transplantation. *Surgery*. 1975;77(3):444-50.
- 23- Akhan O, Karcaaltincaba, M., Ozmen, M.N., Akinci, D., Karcaaltincaba, D., Ayhan, A. Percutaneous Transcatheter Ethanol Sclerotherapy and Catheter Drainage of Postoperative Pelvic Lymphoceles. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2007;30:237-40.
- 24- Denbow N. Lymphocele Drainage and Sclerosis. In: Kandarpa K, Machan, L., editor. *Handbook of Interventional Radiologic Procedures*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 610-4.
- 25- Gilliland JD, Spies, J.B., Brown, S.B., Yrizarry, J.M., Greenwood, L.H. Lymphoceles: percutaneous treatment with povidone-iodine sclerosis. *Radiology*. 1989(171):227-9.
- 26- Radmehr A, Jandaghi, A., Taheri, A., Shakiba, M. . Serial resistive index and pulsatility index for diagnosing renal complications in the early posttransplant phase: improving diagnostic efficacy by considering maximum values. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2008;6:161-7.
- 27- Jurriaans E, Dubbins, P. Renal transplantation: the normal morphological and Doppler ultrasound examination. *J Clin Ultrasound*. 1992;20:495-506.
- 28- Townsend R, Tomlanowich, S., Goldstein, R., Filly, R. Combined Doppler and morphologic sonographic evaluation of renal transplant rejection. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 1990;9:199-206.

- 29- Arda K, Boran, M., Sığircı, A., Yavuz, Y. . Renal allograft disfonksiyonlarının belirlenmesinde kullanılan kan kreatinin düzeyleri ile rezistans indeksi ilişkisi. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1999;6:126-9.
- 30- Cano H, Castaneda DA, Patino N, Perez HC, Sanchez M, Lozano E, et al. Resistance index measured by Doppler ultrasound as a predictor of graft function after kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2014;46(9):2972-4. Epub 2014/11/26. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.07.001. PubMed PMID: 25420803.
- 31- Lockhart ME, Wells CG, Morgan DE, Fineberg NS, Robbin ML. Reversed diastolic flow in the renal transplant: perioperative implications versus transplants older than 1 month. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;190(3):650-5. Epub 2008/02/22. doi: 10.2214/ajr.07.2666. PubMed PMID: 18287435.
- 32- Jin Y, Yang, C., Wu, S., Zhou, S., Ji, Z., Zhu, T., He, W. A novel simple noninvasive index to predict renal transplant acute rejection by contrast-enhanced ultrasonography. *Transplantation*. 2015;99(3):636-41. doi: 10.1097/TP.0000000000000382.
- 33- Abou-El-Gar ME, El-Diasty, T.A., El-Assmy, A.M., Refaie, F., Refaie, F. Ghoneim, F.A. Role of diffusion-weighted MRI in diagnosis of acute renal allograft dysfunction: a prospective preliminary study. *British Journal of Radiology*. 2012;85:e206-e11.
- 34- Khalifa F, Beache, G.M., El-Ghar, M.A., El-Diasty, T., Gimel'farb, G., Kong, M., El-Baz, A. Dynamic contrast-enhanced MRI-based early detection of acute renal transplant rejection. *IEEE Trans Med Imaging*. 2013;32(10):1910-27. Epub 2013 Jun 19. doi: 10.1109/TMI.2013.2269139.
- 35- Chandarana H, Lee, V.S. . Renal functional MRI: are we ready for clinical application? *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192:1550-7.
36. Notohamiprodjo M, Reiser, M.F., Sourbron, S.P. Diffusion and perfusion of the kidney. *Eur J Radiol*. 2010;76:337-47.
37. Zhang JL, Rusinek, H., Chandarana, H., Lee, V.S. Functional MRI of the kidneys. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2013;37:282-93.
- 38- Hueper K, Hensen B, Gutberlet M, Chen R, Hartung D, Barrmeyer A, et al. Kidney Transplantation: Multiparametric Functional Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Renal Allograft Pathophysiology in Mice. *Investigative radiology*. 2016;51(1):58-65. Epub 2015/09/16. doi: 10.1097/rli.0000000000000205. PubMed PMID: 26371534.
- 39- Krejčí K, Zadrazil, J., Tichý, T., Al-Jabry, S., Horcicka, V., Strelb, P., Bachleda, P. Sonographic findings in borderline changes and subclinical acute renal allograft rejection. *Eur J Radiol*. 2009;71(2):288-95.
- 40- Katabathina V, Menias CO, Pickhardt P, Lubner M, Prasad SR. Complications of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Radiologic clinics of North America*. 2016;54(2):303-19. Epub 2016/02/21. doi: 10.1016/j.rcl.2015.09.009. PubMed PMID: 26896226.
- 41- Girlanda R, Matsumoto, C.S., Melancon, K.J., Fishbein, T.M. . Current Immunosuppression in Abdominal Organ Transplantation. In: Suman Kapur MBP, editor. *Immunosuppression - Role in Health and Diseases*: InTech; 2012.
- 42- Girlanda R. Complications of Post-Transplant Immunosuppression. In: Andrades JA, editor. *Regenerative Medicine and Tissue Engineering*: InTech; 2013.
- 43- Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351:2715-29. doi: 10.1056/NEJMra033540.
- 44- Wang YT, Li YC, Yin LL, Pu H, Chen JY. Functional assessment of transplanted kidneys with magnetic resonance imaging. *World journal of radiology*. 2015;7(10):343-9. Epub 2015/10/31. doi: 10.4329/wjr.v7.i10.343. PubMed PMID: 26516431; PubMed Central PMCID: PMC4620115.
- 45- Streeter EH, Little, D.M., Cranston, D.W., Morris, P.J. The urological complications of renal transplantation: a series of 1535 patients. *BJU Int*. 2002;90:627-34.
- 46- Opelz G, Henderson, R. . Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet*. 1993;342:1514-6.
- 47- Pickhardt PJ, Siegel, M.J. Posttransplantation lymphoproliferative disorder of the abdomen: CT evaluation in 51 patients. *Radiology*. 1999;213(1):73-8.

48- Martinez OM, de Gruijl, F.R. Molecular and immunologic mechanisms of cancer pathogenesis in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2008;8(11):2205-11.

49- Campistol JM, Cuervas-Mons, V., Manito, N., et al. . New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. Transplant Rev. 2012;26(4):261-79.

RENAL TRANSPLANTIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE RADYONÜKLİD YÖNTEMLER

DR. GÜL EGE AKTAŞ

Giriş

Renal transplantın nakil öncesinde ve sonrasında takibi, çıkabilecek komplikasyonların tanısı, tedavisi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi açısından önem arz etmektedir.

Transplante böbrek; rutinde klinik, laboratuvar, Ultrasonografi ve Doppler Ultrasonografi vb gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri ile beraber radyonüklid yöntemlerle takip edilmektedir.

Ayrıca donör değerlendirilmesinde, özellikle böbreklerin toplam fonksiyona katkısının (rölatif renal fonksiyon: RRF) belirlenebildiği dinamik ve statik böbrek sintigrafisi önemli yere sahiptir.

Böbrek sintigrafisinde kullanılan, eski ve yeni birçok radyofarmasötik mevcuttur. Bu ajanlardan bazıları yüksek enerjilerinden dolayı, bazıları üretim zorluğu ve yüksek maliyet nedeniyle rutin uygulamalarda yerini daha uygun olanlara bırakmıştır. Monoklonal antikorların rejeksiyon tanı ve takibinde kullanılması gibi çalışmalar ise henüz günlük kullanımda yerini almamıştır.

Bu bölümde, Nükleer Tıp ünitelerinde en sık kullanılan ve klinisyenler tarafından kolaylıkla ulaşılabilir olan radyonüklid çalışmaların yöntemi, klinik soru ve sorunlara cevabı incelenecektir.

Dinamik ve Statik Böbrek Sintigrafisinde Sıklıkla Kullanılan Radyofarmasötikler

Tc-99m DTPA (Diethilen –triamine- penta-acetic -acid)

500 Dalton molekül ağırlığında bir şelatır ve %3–5 oranında proteinlere bağlanır. Tubullerden sekrete edilmez ve reabsorpsiyona uğramaz. Bu özellikleriyle birlikte büyük oranda glomerular filtrasyona uğradığından, filtrasyon hızı direkt olarak GFR ile orantılıdır. DTPA ile elde edilen GFR değeri, proteinlere bağlı kesimi (%3–5) göz önüne alındığında beklenen gerçek değerden düşük bulunacaktır (1).

Tc-99m MAG–3 (Mercapto- acethyl-triglycene)

O-iodohippurate (OIH) ın yerini almak için geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalardan bilindiği üzere, OIH' a kıyasla daha yüksek oranda proteinlere bağlanmaktadır. Daha yüksek intravasküler konsantrasyona ve daha küçük bir dağılım hacmine sahip olduğu göze alındığında, daha düşük bir klirense sahiptir. Bununla birlikte Tc–99-m MAG–3, düşük dozda yüksek imaj/geri plan aktivite oranı sağlaması nedeni ile günümüzde pek çok klinikte tercih edilen bir radyofarmasötiktir. Perfüzyon, ekstraksiyon ve ekskresyon fonksiyonlarının değerlendirilmesinin yanı sıra, yüksek görüntü kalitesi sayesinde böbrek konturları ve parenkimin değerlendirilebilmesini de mümkün kılmaktadır (2, 3, 4). Tc-99m MAG-3 klirensi, MAG-3 glomerular filtrasyona uğramadığından ERPF (effective renal plasma flow) ve ya TER

(tubuler ekskresyon rate) olarak tanımlanır. ERPF kan örneği alınarak ve ya ünitemizde (pek çok merkezde daha yaygın olan) olduğu üzere kamera bağımlı yöntemlerle hesaplanabilir.

Tc-99m DMSA (Dimercapto succinic acid)

Büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır ve proksimal tubullerde tutulur. DMSA tutulumu; peritubuler kapillerden direkt olarak gerçekleşir ve böbrek kan akımı, tubulus hücrelerinin membran transport fonksiyonuna bağlıdır. Tc-99m DMSA böbrek korteksinin mükemmel düzeyde görüntülenmesini sağlar. DMSA ile yapılan statik böbrek sintigrafisi renal parenkimal hasarın belirlenmesinde ve RRF hesaplanmasında tercih edilecek yöntemdir (5).

Görüntüleme Protokolü

Çalışma öncesi hasta iyi hidrate edilmelidir (500ml sıvı içirilmeli) ve çalışmaya boş mesane ile başlanmalıdır (hasta idrarını yaptıktan sonra çekime alınmalıdır).

Hasta supin pozisyonda ve kamera her iki iliak fossayı, mesaneyi görüntü alanına alacak şekilde anterior yerleşimli olmalıdır. Tercihen antekübital venden hızlı bir şekilde verilen yüksek aktiviteli, düşük hacimli bolus enjeksiyonu ile eş zamanlı çekime başlanmalıdır. Öncelikle 2 şer saniyelik 30 ardışık dinamik görüntüden oluşan 1 dakikalık perfüzyon fazı ile aorta iliak arterler ve transplantın kanlanması görüntülenmeli ve çalışma 30 saniyelik 40 ardışık görüntüden oluşan renogram fazı ile devam etmelidir (6)

Dinamik Görüntülerden Elde Edilen Parametreler

- Pi (perfüzyon indeksi): Böbreğin kanlanmasının değerlendirildiği parametredir.
- Tmaks: Böbreğin konsantrasyon (ekstraksiyon) fonksiyonunu gösteren ve renal transit zamanı ile orantılı olan parametredir. Böbreğin maksimum aktiviteye ulaştığı zamanı gösterir.
- T ½: Böbreğin maksimum aktiviteden yarılanma zamanıdır. Ekskresyon fonksiyonunu değerlendirir.
- 20/3.dak: MAG-3 için hesaplanan renal transit zamanını değerlendiren parametredir (6, 7).

Renal Transplant Değerlendirilmesinde Radyonüklid Görüntüleme Endikasyonları ve Kuralları:

Endikasyonlar

1. Transplante böbreğin kanlanmasının ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi
2. Cerrahi komplikasyonların tanısı ve takibi
3. İmmün supresif tedavinin komplikasyonlarınınve tedaviye yanıtın belirlenmesi (8).

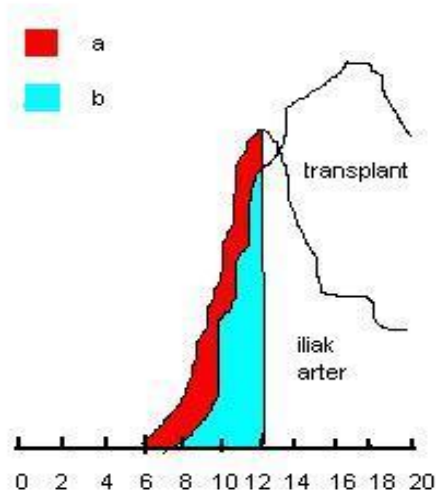
Sintigrafik Takipte Dikkat Edilmesi Gereken Kurallar

1. Transplantasyon sonrası 48 saat içerisinde bazal bir çalışmanın elde edilmesi.
2. Patolojik sintigrafik sonuçların yakın takibi (mümkünse 4 günlük aralarla).
3. Sintigrafik tekniğinin ve radyofarmasötüğün seri çalışmalarda değişmemesi (8).

Görsel ve Kantitatif Değerlendirme

Bir dinamik böbrek sintigrafisinden elde edilen bilgiler perfüzyon, konsantrasyon ve ekskresyon başlıklı bölümlerde incelenebilir.

1. **Perfüzyon fazı:** Böbreğin aortadan sonraki 2 ardışık görüntü içerisinde (4–6 sn), iliak arterlerle eş zamanlı ve aortaya eş/yakın miktarda izlenmesi (kanlanması) , normal sınırlarda perfüzyonun göstergesidir. Kantitatif değerlendirme, takip sintigrafilerinde çok daha değerli olmakla beraber, bolus kalitesinden, çizilen ilgi alanları gibi teknik koşullardan etkilenir. Kantitatif değerlendirmede en sık kullanılan parametreler; Hilson Perfüzyon İndeksi (Pi) ve Kirchners' böbrek/aorta (K/A) oranıdır. Aorta/Böbrek olarak hesaplandığında oranının düşük olması perfüzyonun iyi olduğunu gösterir. Hilson indeksi ise aşağıda tanımlanmıştır (1, 8). Yapılan çalışmalarda Pi nin ortalama değeri 90 olarak bulunmuştur.



Şekil 1. Perfüzyon indeksi hesaplamasında kullanılan alanlar $Pi: (a/b) * 100$

(Bakınız ek bilgi için 1)

2. **Konsantrasyon fazı:** Böbreğin kanlanma fazından sonraki görüntülerde, korteksin en iyi vizüalizasyonu olduğu fazdır. Bu fazda, böbrek konturlarının bütünlüğü, olası parenkimal defektler (özellikle MAG–3 ile) ve geri plan aktiviteye oranla uptake'i değerlendirilir. Uptake'in düşmesi ile birlikte geri plan aktivitenin artışı, düşük böbrek fonksiyonunu gösterir. Kantitatif olarak ise Tmaks bu fazdan elde edilen parametredir ve normal değeri 2–5 dakikadır. Diğer bir deyişle, böbrek maksimum 5 dakika içerisinde en yüksek konsantrasyona ulaşmalıdır.
3. **Ekskresyon fazı:** Pelvikalisyel sisteme radyofarmasötik akümüle olduğu fazdır. Takip eden görüntülerde pelviste ve ureterde genişleme, retansiyon görsel olarak tespit edilebilir. Kantitatif olarak ekskresyon 3–6. dakikalarda başlamalıdır. Mesanede aktivite varlığı da bu zaman aralığında izlenmelidir. Ekskresyon süresinin uzaması parenkimal ve ya toplayıcı sistem retansiyonundan (staz) kaynaklanabilir; görsel değerlendirme bu ayrımın yapılmasına yardımcıdır. Ekskresyon süresi t ½ parametresi ile değerlendirilir ve genellikle 10 dakika üst sınırı kullanılmakla beraber, son yıllarda 15 dakika üst sınırı kabul görmeye başlamıştır. Eliminasyonu değerlendirilen diğer bir parametre olan 20/3. dakika oranının ise normal değeri < %80 olarak bildirilmektedir (8,9).

Renal Transplant Komplikasyonlarının Nükleer Görüntülenmesi

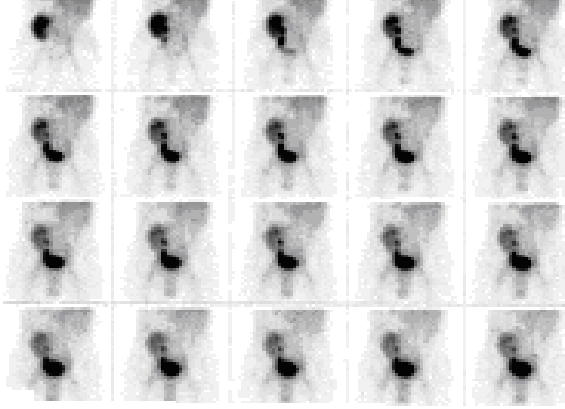
Rejeksiyon

Akut rejeksiyon tanısında, perfüzyonun gecikmiş ve azalmış olmasının görsel olarak belirlenmesi ve perfüzyon indeksleri ile desteklenmesi en önemli sintigrafik bulgudur (şekil 2, 3, 4, 5).

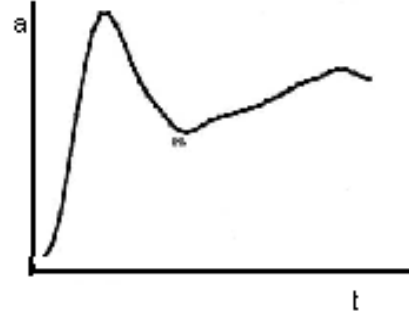
Böbreğin konsantrasyon fonksiyonunda da bir miktar azalma izlenmekle beraber perfüzyonuna göre daha iyi olması beklenir.

Kronik rejeksiyon düşünülen bir olguda anamnez ve klinik beklenti önemlidir: Sıklıkla immünsüpresif toksisite, obstrüktif üropati, renal arter stenozu gibi tablolarla karıştırılabilir. Sintigrafik olarak siklosporin toksisitesine benzer bulgular görülmekle beraber, takip sintigrafilerinde perfüzyonunun gittikçe bozulması ve kortikal fonksiyonların normale yakın değerlendirilmesi ayırıcı tanıya yardımcıdır.

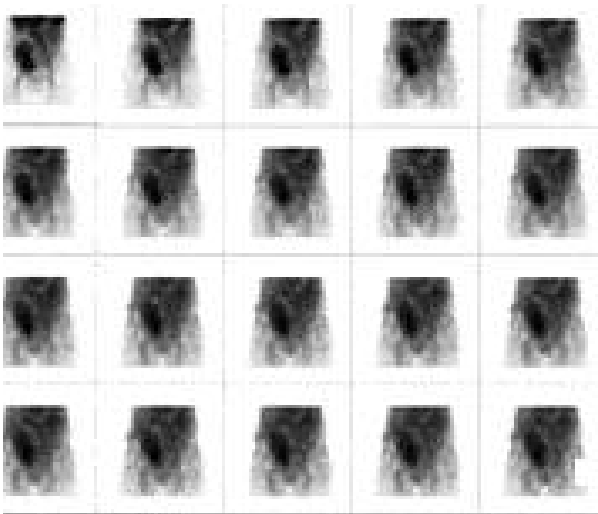
Renal arter stenozu ayırımında kaptopril renogram uygulaması ve diüretik uygulaması ile obstrüktif üropatinin değerlendirilmesi dinamik böbrek sintigrafisinin diğer katkılarıdır (7).



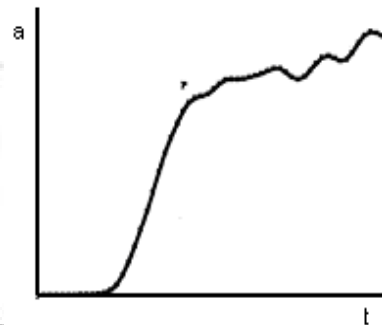
Şekil 2: Normal sınırlarda Tc-99m DTPA transplant çalışması



Şekil 3: Normal sınırlarda perfüzyon



Şekil 4: Akut rejeksiyon tanılı olgunun dinamik görüntüleri



Şekil 5: Zaman perfüzyon Tc-99m DTPA eğrisinde pik perfüzyon gecikmesi (Kişisel arşiv)

Akut Tubuler Nekroz (ATN)

Genellikle erken dönemde ve kadavradan yapılan nakillerde karşımıza çıkan bir komplikasyondur. Dinamik böbrek sintigrafisinde perfüzyon normal ve ya normale yakın gerçekleşmektedir. ATN'de beklenen bulgu, konsantrasyonun azalması ve ekskresyonun belirgin derecede azalmış olmasıdır. Bu durumda; Tmaks'da uzama, t ½ nin uzaması ve 20/3 oranının artması nicel bulgulardır.

Tac, CsA Toksisitesi

Siklosporin toksisitesi Radyonüklid yöntemlerle kolay ayırt edilebilen bir durum olmamakla beraber, klinik beklenti ve ilaç düzeylerinin anamnez ile değerlendirilmesi yardımcıdır. Sıklıkla hafif toksisite tabloları kronik rejeksiyonla, şiddetli tablolar ise ATN ile karışabilir. Genellikle beklenen perfüzyonun normal olması, kortikal tutulumun (ekstraksiyon) ve ekskresyonun ise azalmasıdır. Radyonüklid renografinin asıl önemi takip sintigrafileriyle tedaviye yanıtın belirlenmesi ile tanının desteklenmesidir.

Renal arter Stenozu

Uzun dönemde karşılaşılan tablolardan diğeri olarak sıklıkla kronik rejeksiyon ile karışır. Kaptoprilli renogramda bazal çalışmaya göre, T maks da, T1/2 de uzama ve kortikal retansiyon tespit edilmesi tanı koydurucudur.

Üriner Kaçak

Cerrahi komplikasyonlardan biridir. Üreter distal ucunda iskemiye bağlı gelişebilmektedir. Dinamik sintigrafik görüntülerde toplayıcı sistem ve mesane dışında giderek artan radyoaktif idrar göllenmesi dikkati çeker. Debisi düşük olan kaçaklarda geç seri görüntüler önemlidir. Bu gibi durumlarda MAG-3 ün gastrointestinal yolla atılım miktarı düşük de olsa göz önüne alınmalı ve DTPA tercih edilen radyofarmasötik olmalıdır (2,10).

Tc-99m DMSA 'nın Renal Transplant Takibindeki Yeri

Fonksiyonel proksimal tubuler kitlenin görüntülenmesini sağlayan DMSA'nın transplantasyon öncesi donör değerlendirilmesindeki yeri bilinmekle beraber, nakil sonrası takipteki yeri hakkında çalışmalar sınırlıdır. Budihna ve arkadaşları, keskin parenkimal defektlerin rejeksiyon epizodlarına bağlı olduğunu bildirmiş, fakat bir çok çalışmada da çelişen sonuçlar alınmıştır (11, 12, 13). ATN, rejeksiyon, idrar yolu enfeksiyonu, immünsüpresif toksisite gibi olguların her biri tubulus kaybına, fibrozise ve perfüzyon azalmasına bağlı lokal ve ya global değişikliklere sebep olacaktır. Bu sebeple DMSA statik böbrek sintigrafisi etiyolojik ayırmadan daha çok, patolojinin yaygınlığının değerlendirilmesinde önemlidir.

Ek Bilgi için:

1-AJW Hilson, MN Maisey, C B Brown, C S Ogg, M S Bewick. Dynamic Renal Transplan Imaging withTc-99m DTPA Supplemented by a Transplant Perfussion Index. J Nucl Med. 1978; 19: 994-1000

- 2-Bubeck B, Brandau W, Weber E, Kalble T, Parekh N, Georgi P. Pharmacokinetics of Tc-99m MAG₃ in Humans. *J Nucl Med.* 1990;31: 1285–1293.
- 3-Smokivina A, Grabacivankovic S, Girotto N, Dezulovic M, Saina G, Barkovic M
The renal parenchyma evaluation: MAG₃ vs. DMSA: Collegium antropologicum. 2005; 29: 649–654
- 4- Lythgoe M, Anderson P, Gordon I, Surma M, Orton M, Pokropek A. Todd. Can 99Tcm-MAG₃ replace 99Tcm-DMSA in the exclusion of a renal scar? *Nuclear Medicine Communications.* 1992; 13: 369
- 5-Lange M J, Piers Do A, Kosterink J G W, W, Luijk W H J, Meijer S, Zeeuw et al. Renal Handling of Technetium-99m DMSA: Evidence for Glomerular Filtration and Peritubular Uptake. *J Nucl Med.* 1989;30: 1219–1223
- 6-Gordon I, Colorinha P, Fettich J, Fisher S, Frökier J, Hahn K. Guidelines for standard and diuretic renography in children. *Eur. J. Nucl Med.* 2001; 28:21-30
- 7- Dirlik A, Erbaş B, Alan N, Ergün E, Güngör F, Kabasakal L et al. Transplant Böbrek Sintigrafisi Kılavuzu. *Turk J Nucl Med.* 2001; 10 (supp).
- 8- El- Maghraby T A F, Fijter J W, Eck-Smit B L F, Zwinderman A H, El-Haddad S I, Pauwels E K J. Renographic indices for evaluation of changes in graft function. *Eur J Nucl Med.* 1998;25: 1575-1586
- 9-E V Dubovsky, C D Russell, A Bichof-Delaloye et al. Report of radionuclides in nephrology committee for evaluation of transplanted kidney. *Semin Nucl Med.* 1999;29:175
- 10-Kabasakal L, Turoğlu HT, Onsel C, Ozker K, Uslu I, Atay S, Cansiz T, Sönmezoğlu K, Altiok E, Isitman AT, et al. Clinical comparison of technetium-99m-EC, technetium-99m-MAG₃ and iodine-131-OIH in renal disorders. *J Nucl Med.* 1995 Feb;36(2):224-. 8
- 11-Budihna NV, Milcinski M, Kajtna-Koselj M, Malorvrh M. Relevance of Tc-99m DMSA scintigraphy in renal transplant parenchymal imaging. *Clin Nucl Med.* 1994; 19: 782–784.
- 12-Cairns HS, Spencer S, Hilson AJ, Rudge CJ, Neild GH. Tc-99m DMSA imaging with tomography in renal transplant recipients with abnormal lower urinary tracts. *Neprol Dial Transplant .* 1994; 9:1157-1161.
- 13- Kıratlı PO, Gordon I. DMSA findings in the evaluation of pediatric renal allograft. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2006;48: 328-333.

BÖLÜM : 4**BÖBREK TRANSPLANTASYONU CERRAHİ PROSEDÜR****DR. M. İZZET TITIZ**

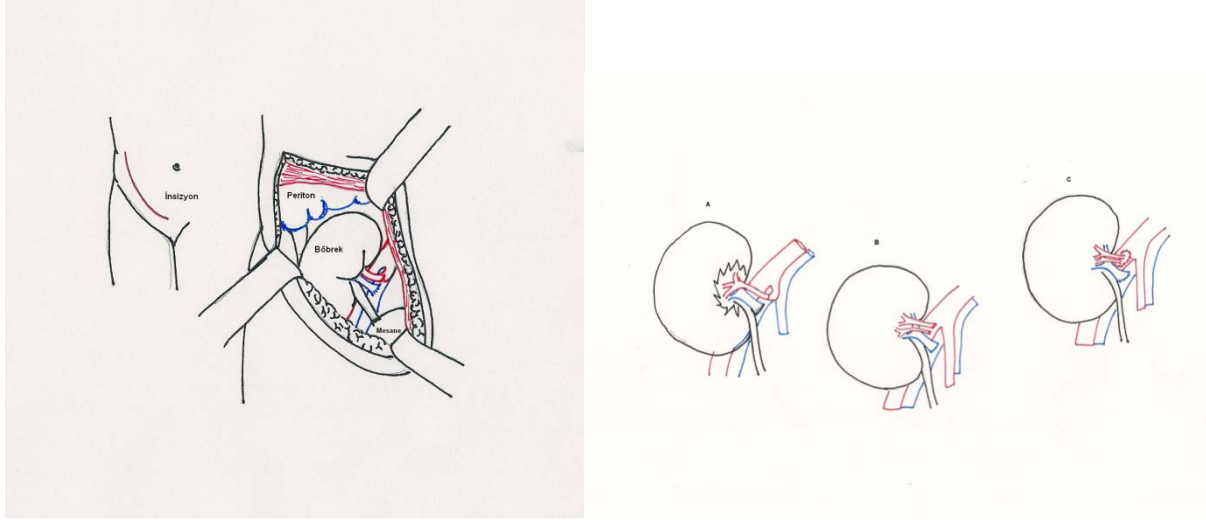
Donörden alınan greft in arteri, veni ve ekskresyon kanalı olan üreteri donor ameliyatı esansında mecburen kısaltmakta ya da anatomik nedenlerle hasar görmektedir. Özellikle üreter, greft in pediküle en uzak parçası olması ve nispeten marginal bir dolaşıma sahip olması nedeniyle en rizikli bölgesidir. Alınan böbrek greftinin en kolay ve en az rizikle ve en kolay monitorlanacak şekilde alıcıya transplante edilmesi gerekir.

Transplant böbrek genellikle sağ ya da sol iliyak fossaya, mesaneye yakın bir yere yerleştirilir. Çocuklarda büyük greft için uygun yer bulabilme problemlerinden dolayı intraperitoneal yerleşim de seçilebilir.

Greft arter anastomozları, internal iliyak artere end to end ya da kadavra donör de olduğu gibi, aort duvarından greftle beraber alınan patch kullanılarak eksternal iliyak artere end to side, greft ven ise eksternal iliyak vene end to side anastomoz edilir.

Genelde gelenek olarak perkutan müdahalelerde kolaylık olsun diye, greft böbrek pelvisinin cilde yakın tarafta olması istenir.

Donör sol böbrek, alıcının tercihan sağ iliyak bölgesine, sağ greft de sol iliyak bölgeye yerleştirilir. Greft kaybı nedeniyle ikinci nakil gerekmişse, eski ameliyata bağlı sağ ya da sol iliyak fossada eski ameliyat nedbe dokuları gibi şartlar cerrahı zorlarsa, greft diğer iliyak fossaya da yerleştirilir.

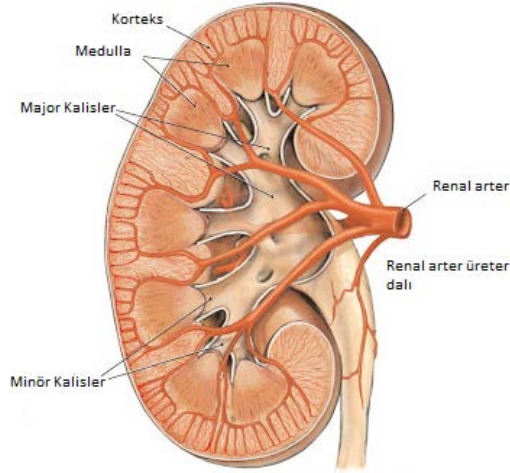


Sağ greft böbrek de her iki fossaya yerleştirilebilirse de kısa renal ven ve iliyak venin derinde olmasına rağmen sol taraf tercih edilir. Prensip olarak, greftin pelvis renalis önde kalacak şekilde yerleşimi tercih edilir. Bu yaklaşım damarsal yapıların arkada kalmasını, perkutan nefrostomi gerekirse invazif manüplasyonun kolay olmasını, iğne biopsilerinde de vasküler yaralamalardan korunma kolaylığını sağlar.

Birden fazla renal arterli greftler, donör aort duvarından greftle beraber alınan aortik patch kullanılarak end to side iliyak artere anastomoz edilirler.

Kadavradan nakillerde aort patch'li yöntem uygulanabilirse de canlıdan alınan greftlerde uygulanamaz. Ya multipl ayrı ayrı anastomozlar ya da ex vivo masaüstü küvette soğuk serumlu ortamda arter rekonstrüksiyonu yapıp tek anastomozla transplante edilirler.

Üst pole giden arterler, eğer %10 dan fazla bir alanı perfüze etmiyorlarsa, feda edilebilirler.



Üreterin greftte kanlanması (Bakınız ek bilgi için, 5)

Alt pol arterlerin üreter beslenmesiyle ilgisinden dolayı korunması gerekir.

Ya ayrı bir anastomoz ile iliak damarlara ya da inferior epigastrik arterden faydalanılarak yapılacak ikinci bir anastomozla greft dolaşımı korunur.

Çocuklarda da genelde yukardaki gibi ekstraperitoneal yöntemler uygulanır. Eğer büyük greft küçük çocuğa transplante ediliyorsa intraperitoneal yol tercih edilir. Renal arter aorta end to side, renal ven vena cava inferior'a end to side anastomoz edilir.

Anastomozların yapılacağı pelvik alanda yeri genişletmek amacıyla o taraftaki alıcının böbreği çıkartılabilir. Özellikle polikistik hastalık nedeniyle transplantasyon yapılıyorsa düşünülmesi gerekebilir.

Pediyatrik donörlerden alınan böbrekler yetişkinlere takılabilir. Donör-alıcı vücut ağırlığı oranı uyumu gözönünde tutulmalıdır. Gerekirse her iki pediyatrik greft blok olarak tek alıcıya takılabilir. Donör grefti aort ve vena cava greftle beraber aort patchli alınır ve anastomozun patch üzerinden yapılması gereklidir. Bu anastomozun kolay olmasını sağlar ve ileride suturlardan kaynaklanan renal arter ve ven stenozu riskini azaltır.

Pediyatrik böbrekler yetişkinlere takıldığında hastaların hipertansif kalması ve yetişkin vücudun fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamada yetersiz kalabilmesi böbreklerin hiperfiltrasyondan hasar görmesine ve fonksiyon kaybına neden olabilir (kronik allogreft disfonksiyonuna gidiş rizki).

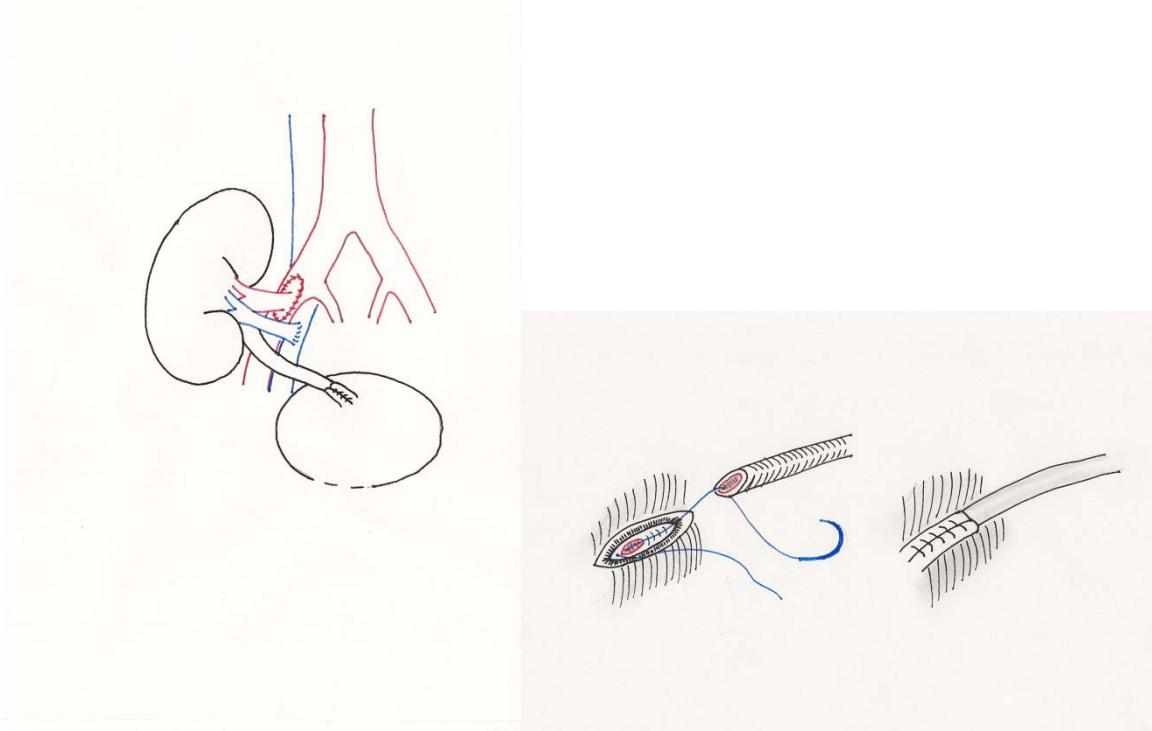
Vasküler anastomozların yapılmasını takiben önce venöz akım serbestleştirilir, sonra önce iliak artere kan tekrar verilir, daha sonra greftte kan geçişine, reperfüzyona izin verilir. Klempe iliak arterdeki plak vs nin greftte embolize olması istenmez. Reperfüzyonu takiben greftin perfüzyonu ve görünümü kontrol edilir. Her yanının eşit perfüze olması pembe rengi alması, lenf yapması ve turgoru kontrol edilir.

Daha sonra, allogreft ekskresyon kanalı olan üreterinin alıcı mesanesine antireflü mekanizmalı bir teknikle anastomozu gerekir.

Greftin Ekskresyon Yolu

- Greftin takıldığı tarafta mesane üst dış yan yüzüne greft ureterin en uygun geleceği, katlanma olmayacak şekilde ayrı bir sistotomi insizyonu ile "intravezikal" olarak mesane tabanına intravezikal mukoza altı tünel hazırlama tekniğiyle veya,

- Mesane kubbesine muskuler tabakaya yapılan, mukozaya kadar bütün liflerin kesildiği bir 2-3 cm'lik insizyondan mukozaya anastomoz ve kesilmiş muskuler tabakanın üreter üzerine kapatılıp antireflü tünel oluşumu içinde kaldığı "ekstravezikal" teknikle yapılır.



Antireflü tekniği ile yapılan anastomozlar uzun vadede greftin fonksiyonlarına olumlu katkıda bulunur. Mesane postop Foley kateterle drene edilerek ureteroneosistostomi anastomozunun yara iyileşmesi sürecinde güvenliği sağlar. Mesane kubbesine yapılan anastomozlarda mesanenin preop antibiyotikli serum fizyolojikle doldurulması perop mesaneye ulaşmayı ve disseksiyonu kolaylaştırır. Allogreft ureterin boyu, katlanmayı önlemek için alıcı hastaya göre ayarlanmalıdır. Üreter minimal travmaya maruz kalmalı, uygun şekilde oblik yerleştirilmeli ve kanlanmasına özellikle dikkat edilmelidir. Üreter anastomozlarında 5/0 polyglactine (vycril) kullanılır. Anastomoz tek tek ya da kontinü sütür tekniği ile yapılır. Eğer greft üreterinin vitalitesinden şüphe varsa veya anastomozun garantiye alınması ya da ureterin düzgün katlanma yapmayan pozisyonunu sağlamak gayesiyle uygun bir double j kateter üretere yerleştirilir ve ortalama 2 ay tutulur. Double j kateterler lokal ya da genel anestezi altında sistoskopi ile alınırlar. Komplikasyon yapan ureter kateterleri (kanama, sık enfeksiyon, dekübitus..) daha erken alınabilir.

Postop Takip:

Transplante hastanın sıvı elektrolit takibi çok önemlidir. Genelde kadavradan nakillerde allogreft böbrek reperfüzyonu takiben başlangıçta iyi çalışmayabilir, oligürik bir seyir gösterebilir. Böyle muhtemel geçici böbrek yetmezliği durumlarında CVP ile volüm takibi, metabolik gidişi tahmin için kan pH ve serum elektrolitlerin takibi çok önemlidir. Takibi oligürik duruma göre daha kolay olduğundan, postop grefti "hiperfonksiyon" durumuna zorlamak için renal doz İV dopamine perfüzyonu, mannitol, diüretikler kullanılabilir. Amaç; eğer oluşacaksa, oligürik akut yetersizlik yerine daha kolay volüm takibi yapılabilen yüksek çıkışlı renal yetersizlik durumunu sağlamaktır. Bu durumun medikal yönetimi daha kolaydır. Eğer oligürik yetersizlik hali bütün çalışmalara rağmen yerleşirse, ATN olduğu kabul edilir, sıvı kısıtlanır, hasta hemodiyaliz yardımıyla desteklenerek takib edilir, ve red profilaksisi altında akut yetersizliğin düzelmesi beklenir. Genelde 2-3 hafta içinde bazen 4 hafta içinde düzelleme olur.

Oligürik dönemde kliniği tam tarif edilemeyen, biyopsi ile tanısı konulabilen akut redler olabilir. Bu amaçla profilaktik yeterli dozda immünsupresyon endüksiyonu yapılmalıdır. Endüksiyonda nefrotoksik olmayan anti lenfosit globulinler genelde tercih edilir. Nefrotoksik özellikleri olan kalsinörin inhibitörler kullanımından geçici olarak vazgeçilir.

Akut red belirtileri oligürik greft fonksiyonlu hastada gözden kaçabilir. Bu amaçla ultrason, sintigrafi dinamik statik renal nükleer tıp çalışmaları (DTPA, DMSA), Doppler US ile dolaşım grafiklerinin incelenmesi gibi indirekt yöntemler ve iğne biyopsisi (trucut, ince iğne) teknikleriyle ayırıcı tanı yapılır. Oligürik yetersizlikte hasarlı allogreft böbrekte akut red nedeniyle immünolojik hasar da eklendiğinden erken greft kayıpları, greftte fonksiyon kapasitesi kaybı, allogreft böbrek fonksiyonlarının düzelmesinde gecikme, transplantın başarısını azaltan, istenmeyen problemlerdir.

Renal Greftte Transplantasyon Öncesi Arter Rekonstrüksiyonları:

Renal arter anomalileri nedeniyle transplantasyon işlemi esnasında sıcak iskemi süresi uzadığından postop.transplant böbrek fonksiyonu olumsuz etkilenebilir.

ATN, vasküler tromboz, iskemik nekroz, segmental enfarktüs oluşup transplante organın ömrünü kısaltabilir.

Multipl renal arterli ya da organ alımı esnasında vasküler yaralanma olmuş greft böbrek, genelde, pretransplant masaüstü cerrahi , 7/0 prolene ve 2-3X loop yardımı ile tamir ve rekonstrükte edilir.

Bu işlem greftin durumuna, damarların çapı ve boylarına ve vericinin kadavra veya canlı olmasına göre değişir. Kadavralarda Carrel Patch ile organ alımı çok pratiktir. Arterlerden birinin ateroskleroz, plak nedeniyle uygun olmaması patch ile alımı engelleyebilir. Carrel patch de arterler arasındaki mesafe fazla ise, aradan bir miktar aort patch i eksize edilip, ya ayrı ayrı anastomoz ya da tekrar yanyana getirilip, tek anastomozluk daha küçük bir patch oluşturulabilir.

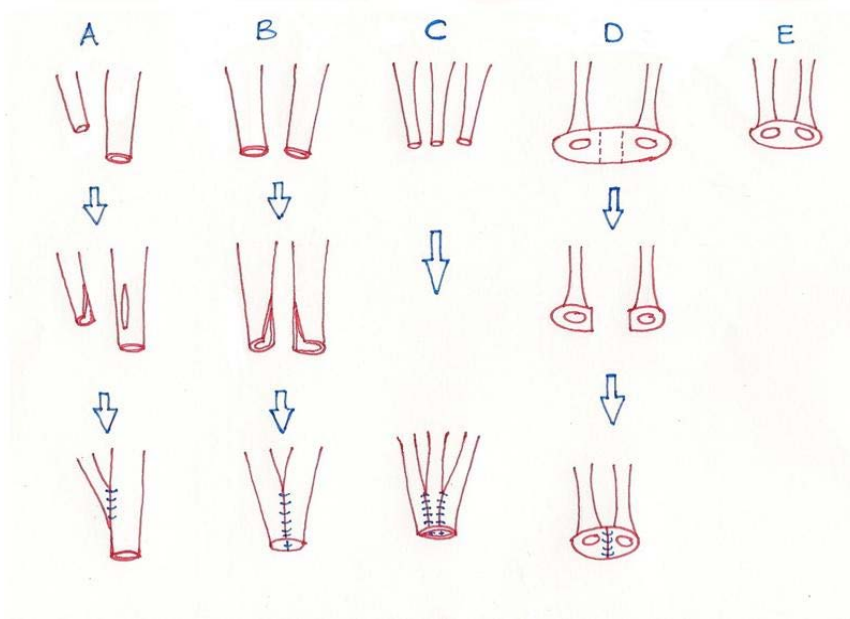
Greft renal arterin aort çıkışındaki kısmi darlıklar, direct olarak, künt bir aletle, intimaya zarar vermeden dilate edilip, yeterli bir lumen elde edildikten sonra anastomoz edilebilir. Canlı donörlerde eğer mümkünse (arterçapı 3mm den büyük) iki arter pantolon tarzında yöntemlerle tek arter haline getirilip, alıcıda tek anastomoz olacak şekilde kullanılmalıdır.

Küçük olan greft arteri, büyük olana ayrı bir anastomozla rekonstrükte edilebilir. Alternatif olarak internal iliyak ve eksternal iliyak arterlere uygun sırayla iki ayrı anastomoz da yapılabilir.

1 mm den küçük böbrek poler arterleri ligature edilebilir. Reperfüzyondan sonra yüzeyde pembe görünüm olsa da renal arter anatomic sistemi nedeniyle derinde parankimde bir miktar iskemik alan oluşabilir. Yine de ana renal arterya da başka bir uygun damarla anastomoz etmemek çok fazla bir kayıp da getirmez. Alt pol arteri ureteri de besliyor olabileceğinden gözden çıkarılması daha zordur. Beslediği alan nedeniyle; ureterovezikal anastomozda kaçak, ureter nekrozu, idrar fistula oluşması rizki vardır. Alt pol arteri, ana renal artere end to side, ya da özellikle iliyak arterin ileri derecede aterosklerotik olduğu vakalarda inferior epigastrik artere end to end tarzında anastomozla rekonstrükte edilebilir.

Kadavradan organ alımı esnasında renal arter rekonstrüksiyonu öngörülüyorsa, donör iliyak arter kompleksi de çıkarılmalıdır. Multiorgan alımında bu kompleks rutin çıkarılır.

Sol böbrek veni uzundur. Ancak sağ renal ven kısadır. Vena kava ile beraber sağ renal allograft çıkartılırsa veni uzatmak için venoplastiler yapılabilir.



Ek bilgi için:

- 1- Kidney Transplantation Principles and Practice. P.J.Morris, Knechtle S.J. 6th ed. Saunders Co. Philadelphia. 2008.
- 2- Shuin-Lin Yang The Kidney Transplant Procedure in Practical Manual of Abdominal organ Transplantation Ed. Cosme Manzarbeitia MD. Kluver Academic / Plenum Publ. NY 2002
- 3- Barry JM, Lemmers MJ. : Patch and flap techniques to repair right renal vein defects caused by cadaver liver retrieval for transplantation. J.Urol. 153:1803 1995.
- 4- Barry JM, Fuchs EF: Right renal vein extension in deceased kidney transplantation Arch. Surg. 113: 300 1978
- 5- Schrier RW ed. Atlas of Diseases of the kidney. Philadelphia Current Medicine 1998. Barry JM: Technical aspects of renal transplantation pp.14.4.

PEDİATRİK RENAL TRANSPLANTASYON

DR. M. İZZET TITİZ

Pediyatrik yaş grubunda, son dönem böbrek yetersizliğine yetişkinlere göre daha az rastlanmakta buna mukabil çocuklarda renal transplantasyon daha sık olmakta ve genelde canlı akraba donörlerle yapılmaktadır. 19 yaş altı grupta yılda ESRD rastlanma oranı milyonda 13 olarak verilmektedir. En sık 15-19 yaş arası grupta ESRD ye rastlanmaktadır. Transplant öncesi diyalize giren çocuklarda periton diyalizi daha çok kullanılmaktadır.(Ek bilgiler)

Son dönem böbrek yetersizlikli çocuklarda günümüzde seçkin tedavi yöntemi renal transplantasyondur. Diyalizle 5 yıllık yaşam çocuklarda %75, transplantlı 5 yıllık yaşam oranı ise %94 civarlarındadır (2).

Renal transplantasyon çocuklarda büyüme ve gelişmeyi, psikolojik ve sosyal olgunlaşmayı olumlu etkilemekte, aynı zamanda çocukluk çağıının gereği hareketli ve oyuncu çocuk yaşamını sağlayabilmektedir(1,5). Başarılı renal transplantasyon, catch-up growth u endüklemekte; yaşa,

allogreft fonksiyonu, kullanılan kortikosteroid miktarıyla ilişkili olarak gecikmiş büyümeyi düzeltmektedir. Steroid kullanılmayan, buna mukabil endüksiyon ve idame için daha güçlü ilaç kombinasyonlarının kullanıldığı protokollerde büyüme düzelmesi daha anlamlı çıkmaktadır(3,4). Diyalizle yaşamda, her ne kadar iyi diyalizle devam edilebilse bile bu kalite yakalanamamaktadır.

Organ naklinde cerrahi ve immünolojik tecrübenin birikmesi, pediatrik transplantasyonlar yetişkinlerin sonuçlarıyla karşılaştırılabilecek düzeye gelmesini sağlamıştır. Noninvazif diagnostik teknik imkanlar da günümüzde çok gelişmiş ve klinikte yaygın kullanılmaktadır. Tanıya daha çabuk ulaşılmakta ve greft disfonksiyonuna neden olan patoloji grefte zarar verecek boyuta ulaşmadan düzeltilebilmektedir.

Çocuklar hayatlarının dönemi gereği transplantasyon sonrası hızla büyümeye ve gelişmeye giderler. Geçilen her yaşın kendine özgü medikal, biyolojik, psikolojik evreleri ve problemleri vardır. Başarılı nakil sonuçlarına ulaşmada bu evrelere uygun medical stratejiler çok önemlidir.

Yetişkin ve çocuk renal transplantasyonu arasındaki en önemli fark, son dönem böbrek hastalığının etyolojisi ve üriner sistemin yapısal anomalileri, komplike cerrahi işlemler, ilaçların metabolizması ve farmakodinamikler, müdahalelerin erken ve geç dönem riskleridir(1).

Konjenital anomali ile seyreden patolojiler yetişkinlerde %5 civarındayken çocuklarda %50 civarındadır. Çocuklar genelde mevcut konjenital hastalıkların organ yetersizliği komplikasyonu nedeniyle genelde renal transplantasyona gitmektedir.

Diyaliz endikasyonları daha ziyade yaşı büyük çocuklara konulmaktadır. Diyaliz endikasyonu konulması aslında transplantasyon için de endikasyondur. Pretransplant hazırlık döneminde, üriner traktüsün transplantasyona uygun hale getirilmesi, greftin mesane problemleri nedeniyle zarar görmemesi gerekmektedir.

Günümüzün gelişen cerrahi teknikleri ile konjenital anomalilere tedavi edici yaklaşım posttransplant morbidite ve mortalitede anlamlı düşmeleri sağlamaktadır.

Pre, peri ve intraoperatif sıvı elektrolit denge düzenlemelerinde modern teknikler, monitorlama sayesinde çocuklarda en korkulan erken greft disfonksiyonuna neden olan problemler aşılabilmektedir.

Etyoloji:

Prenatal ultrasonografi, konjenital genitoureteral anomalileri erken ortaya çıkarabilmektedir(9). Bu erken cerrahi müdahale, medikal, sosyal ve eğitimle ilgili erken davranmaya, uzun dönemde daha hazırlıklı bir müdahaleye imkan vermektedir.

Aksi halde pediatrik hasta nonspesifik semptomlarla, GFR 1.73 m² için 20ml/dak altına düştükten sonra anoreksi, kusma, raşitik görünüm, büyüme geriliği, hipertansiyon, ödem, anemi ve çabuk yorulma, metabolik asidoz ve üremi ile ortaya çıkmaktadır.

Altta yatan patolojinin ortaya çıkarılması posttransplant aynı hastalığın tekrarını önlemekte (Oksalozis) faydalıdır.

Konjenital anomalili üriner sistemin pretransplant cerrahi müdahalelerle (Üriner diversiyon, mesane augmentasyonu, posterior üretral valve tedavisi) transplantasyon için hazırlanması gerekir.

İyi çalışmayan mesaneye yapılan transplantın uzun dönemde allogreft fonksiyonunu kötü etkilediği bilinmektedir.

En sık rastlanan nedenler:

- 1- Glomeruler hastalıklar: 10-19 yaş en sık (FSGS, MPGN, IgA nefropati, Goodpasture Sendromu)
- 2- Konjenital, herediter ve kistik hastalıklar: 0-4 yaş en sık (Renal hipoplazi, displazi, Obstrüktif üropati, Alport Sendromu, Polikistik hastalık, Nefrofitizi, Sistinozis)
- 3- İnterstisyel nefritler, piyelonefritler (Nefrolitiaz, Kronik piyelonefrit, Reflü nefropati)

- 4- Vaskülitler (SLE, HUS, Henoch-Schönlein purpura, Wegener granulomatozis)
- 5- Hipertansiyon (Renal arter stenozu)
- 6- Diyabet
- 7- Tümörler

Endikasyonlar:

Yetişkinlerin aksine çocuklarda renal transplantasyon büyüme ve yaşamın kalitesi açısından daha endikedir. Multipl anomalili, mental sorunları olan çocuklarda hastanın transplantasyona uygunluğu daha dikkatli araştırılmalıdır. Antiglomeruler bazal membran antikorları hastalığı mevcutsa kanda ölçülebilir miktarının düşmesini beklemek doğru olur.

Tedavisi tamamlanmamış onkolojik hastalar ve aktif enfeksiyon varlığı transplantasyon için kontrendikasyondur.

Birçok merkez, başarılı bir transplantasyon cerrahisi için çocuğun ağırlığının 8-10 kg a çıkmasını bekler.

Canlı donörler tercihinde, soğuk iskemi zamanı olmaması, daha uygun HLA uyumu, daha düşük akut red transplantasyonun başarısını arttırmaktadır.

Mutlak kontrendikasyonlar:

- Malignite (Wilm's Tm, tedavisinden 2 sene kadar sonra nüks etmemişse Tx adaydırlar),
- Kronik HIV enfeksiyonu,
- Kronik aktif hepatit(Hep B, Hep C)
- Multiorgan hastalığı ve yetersizliği ,
- Beyin ve sinir sistemi komplikasyonları ve hasarın varlığı
- A B O kan grup uyumsuzluğu,
- (+) Crossmatch,
- Yüksek (+) %PRA, sensitizasyon
- Aktif otoimmün hastalıklar (SLE, anti-GBM antikorları varlığı)
- Psikomotor gelişme geriliği, psikiatrik hastalıklar,
- Ailenin kültür düzeyi, uzun dönem tedavide yetersiz kalabileceği ihtimali ve uyumsuzluk

Kreatinin klirensi < 20ml/min/1.73m2 olan pediatrik hastalar bekleme listesine girerler.

Pretransplant Hazırlık:

Hastalığın etyolojisi yapısal ve fonksiyonel açıdan iyi araştırılmalıdır.

Bu araştırmalar :

Noninvazif olarak;

- Tam fizik muayene(Odyo-Vizüel, oftalmik, diş, kardiyovasküler, boy, kilo, kan basıncı),
- Geçirdiği enfeksiyonlar (EBV,CMV,Hep A-B-C, HSV, Toxoplazma),
- İmmünojenik anamnez (ABO, HLA, MLC, crossmatch, %PRA)
- Daha önceki cerrahi müdahaleler,
- Diyalizde geçen sürenin tam anamnezi, kan transfüzyonu varlığı, eritropoetin kullanımı,
- Genital bölgenin ve perinenin muayenesi, iskelet sistemi-omurganın değerlendirilmesi, nörolojik muayene,
- İdrarın tam tetkiki, idrar kültürü, voiding sistoureterografi çalışması, ürodinami,

İnvazif olarak da;

- Sistoskopi, retrograd kontrastlı radyolojik üriner sistem çalışmalarıdır.

Diversiyonlu hastalara posttransplant afonksiyone mesaneyi kullanabilmek için pretrans 3-6 ay önce undiversiyon ameliyatları yapılarak mesane refonksiyone edilir. Mesane augmentasyonları da bu amaçla yapılmaktadır.

Grade 1, 2 reflülerde enfeksiyon yoksa bir şey yapılmamakta, daha ileri derece reflüler transüretal subüreterik teflon ya da kollajen enjeksiyonu ile reflü tedavi edilerek transplantasyona hazırlanmaktadır. Büyük megaüreterli reflülü hastalara nefrektomi ya da nefroüretrektomi yapılmaktadır. Bir miktar üreter stumpu bırakmak transplantasyon esnasında mesane etrafında skar dokusuyla uğraşmamak için akılcıdır. Gerekirse perop. transüretal müdahale edilebilir. Mesane tam boşalamıyorsa, eğer kompliyansı iyi ise profilaktik antibiyotik, sık kateterizasyon protokolü uygulanabilir. Mesane kompliyansı kötüyse, intermittan kateterizasyon, antikolinerjikler augmentasyon, üreterosistoplasti intravezikal basıncı düşürmek için önerilmektedir. Daha önce kutanöz ureter diversiyonlu hastalarda mesane defonksiyonudur. Rehabilitasyonu için undiversiyon ameliyatı yapılır.

Hastalar immünolojik yönden değerlendirilmeli, ABO uyumu, bekleme listesinde ise periyodik %PRA tayinleri, pretransplant canlı vericili hastalarda detaylı Crossmatch testleri(Serolojik CDC, ELISA, Flowcytometer), viral antikorlar ve antijenemi araştırılmalıdır.

Transplantasyon için minimal yaş, 2 yaş ve >10 kg üstü vücut ağırlığıdır. 15 kilo üstündekilerde yetişkinlerde olduğu gibi greft damarları ekstraparitoneal iliyak damarlara anastomoz edilebilir, daha düşük kilolulara intraabdominal yolla anastomoz tercih edilir.

Renal transplantasyona aday pediatrik hastaların % 25 inde, kontrol edilemeyen hipertansiyon, persistan nefrotik sendrom, konjenital nefrotik sendrom, solunum sıkıntısı yapan büyük polikistik böbrekler nedeniyle nativ böbreklerin çıkarılması gerekmektedir.

Pretransplant kan transfüzyonlarının greft yaşamına toleran etkisinin, artık modern immünsupresifler kullanıldığından anlamlı değeri kalmamıştır.

Transplantasyon ve Posttransplant Dönem:

Post transplant immünsupresyon pediatrik grupta, merkezin geçmişteki tecrübesine, hastanın sensitizasyonuna, greft fonksiyonuna göre ayarlanır.

Genelde önce yüksek dozda immünsupresyonla başlanmakta, zaman içinde greft fonksiyonuna göre doz azaltılmaktadır. Günümüzde anti IL-2 antikorlarla profilaktik endüksiyon pediatrik nakillerde sık kullanılmaktadır.

Küçük yaştaki çocuklarda, immünolojik parametreler büyüklerden farklıdır. Çocuklarda lenfositler T ve B hücreler daha çoktur, CD4/CD8 oranı daha yüksek, blastogenik reaksiyon daha sıktır. Bunlar daha fazla anti HLA oluşumu ve benzeri immünreaksiyonların çok olduğunu gösterir.

Çocuklarda red oranı az görülmekte ise de genelde pretransplant endüksiyon ile red profilaksisi sık kullanılır.

Her ne kadar çocuklarda greft yaşamı gittikçe düzelmekteyse de hala yetişkin oranlarının gerisindedir. Çocuklarda mortalite, gelişme geriliği, kronik red, hastalığın greftte tekrarı halen ciddi problemdir. Greft yaşamı canlı donörden nakillerde 5 senede %79, kadavradan nakillerde %64 dür.(Ek bilgiler)

Çocukların organ bekleme listelerinde bekleme sürelerinin belirsizliği nedeniyle canlı verici imkanı olanlarda preemptiv renal transplantasyon yapılmakta böylece diyalizde kaybedilen zaman aradan çıkarılarak çocuğun fizik ve psişik gelişmesine katkıda bulunmaktadır.

Cerrahi teknik ; 15 kg ve altı çocuklarda, vasküler yapıların ve iliyak çukurdaki ekstrapéritoneal alanın boyutları nedeniyle, bazen intraabdominal yaklaşımı gerektirebilir. Damar anastomozları aort ve vena kava inf.'a yapılır. Grefin yerleştirilmesinde her zaman ekstrapéritoneal alan tercih edilse de vasküler anastomozlar daha proksimal yerleşimli olduğundan greft intraabdominal bırakılmak zorunda da kalınabilir.

Daha büyüklerde erişkinlerde olduğu gibi klasik olarak iliyak çukura greft yerleştirilir. Periton diyalizi olan alıcı adaylarında allogreft mecburen ekstrapéritoneal yerleştirilir.

Gecikmiş greft fonksiyonu; özellikle greft soğuk iskemik zamanı 24 sa üstü olan kadavradan nakillerde, 2 yaşın altında alıcılarda, ATG ile endüksiyon yapılamayan olgularda, sık kan transfüzyonu yapılmış alıcılarda, retransplantasyonlarda daha sık görülmektedir.

Greftin büyüklüğü, soğuk iskemi süresi, uzun anastomoz süreleri greft fonksiyonunda gecikmelerin nonimmüne nedenleridir.

Aynı seansda nativ nefrektomi genelde soğuk iskeminin olmadığı canlı donörden renal transplantasyonlarda yapılmaktadır. Ancak işlemin iyi planlanması gereklidir, ameliyat süresinin uzamasına ve 3. alana ilave sıvı kaybı nedeniyle sıvı replasmanında problemlere ve greftte DGF ye neden olabilir.

Gecikmiş greft fonksiyonu;

- ATN, donör faktörleri(Organ alım tekniği) nedeniyle,
- Perop-postop sıvı replasmanındaki problemler (Ameliyat esnasında geniş disseksiyon, özellikle intraabdominal yerleştirilmelerde, 3. alana sıvı kayıplarını arttırmaktadır),
- Soğuk ve sıcak iskemi süreleri,
- Postop kardiyak pompa yetersizliği (Büyük greftin dolması için daha çok kana gereksinim olur),
- Kalsinörin inhibitörü ilaçların nefrotoksitesisi nedeniyle oluşmaktadır.

Küçük çocukların cerrahi müdahalelerinde disseksiyon nedeniyle 3. alana sıvı kaçıışı vücut boyutlarına göre fazla olacağından hipovolemi kolay oluşabilir. Hızla CVP, pulmoner arter wedge basıncı kılavuzluğunda uygun replasmanı yapılmalıdır. Büyük greft – küçük vücut yapısı oranında ameliyat esnasındaki disseksiyon 3. Alana sıvı kaybı, ve reperfüzyon sonrası greft ilede oluşan 3. alan nedeniyle sıvı dengesi çabuk bozulabileceğinden kardiyak pompa yetersizliği de ATN nedeni olabilir.

Vasküler tromboz komplikasyonu pediatrik grupta daha sıktır(%1-5). En sık teknik nedenlerle olur post op 2. haftaya kadar rastlanabilmektedir. Çok küçük yaşta kadaverik donör, ve küçük yaştaki alıcılarda rizik fazladır. Koagülasyona meyilli trombofilik alıcılar, anti endotelial antikorların varlığı, hipotansiyon, antifosfolipid antikorlar, protein C ve S eksikliği, faktör 5 Leiden mutasyonu olanlarda arter ve venöz tromboza meyil vardır.

Ürolojik komplikasyon olarak, üretrovezikal anastomozdan kaçak, obstrüsiyon- hidronefroz olabilir. Erken dönemde üretrovezikal anastomoz hizasında ödem(Stent kullanılmamışsa), geç dönemde üreterde stenoz gelişmesi, lenfosel en sık rastlanan sebeptir. Red ve poliyoma BK virüs yüzünden üreter obstrüsiyonu görülebilir. Mesane ürodinamisindeki bozukluklar da greft disfonksiyonuna neden olabilir. Posterior üretral valve, VUR lu alıcılara hazırlık döneminde, pretrans üriner diversiyon ve mesane augmentasyonu endikasyon varsa yapılmaktadır.

Posttransplant Red Profilaksisi:

Gelişen immünosupresif teknikler posttransplant greft yaşamını olumlu etkilemektedir.

Günümüzde anti IL-2 reseptörü antikorlarla endüksiyon gittikçe sık kullanılmaktadır.

Kalsinörin inhibitörü ilaçlar ana ilaçlardır. Tacrolimus ve Mycophenolate mophetil (MMF)li seçenekler oldukça başarılı olmaktadır.

Çocuklarda immünsupresif ilaç kombinasyonları kullanmanın ve kontrolünün zorluğu nedeniyle nefrotoksik ilaçların kullanımını geciktirebilen protokollere öncelik verilmektedir. Genelde grefti korumak amacıyla endüksiyon uygulaması ile erken dönemde profilaksi yapılmakta, fonksiyon iyi ise kalsinörin inhibitörü esaslı protokollere geçiş yapılmaktadır(1,3,5,6).

Steroidler, eğer erken dönemde red olmazsa hızla azaltılmakta 6. ayda 0.15mg/kg a inilmektedir. Dozlar gün aşırı verildiğinde yan etkiler daha az olmaktadır(3,4). Steroidler ilacın özellikleri nedeniyle çocuğun büyüme ve gelişmesini kötü etkilemektedir. Prednisonun yan etkileri; hipertansiyon, hiperlipidemi, osteoporoz, obesite, glukoz intoleransı, kozmetik problemler ve büyüme gelişmede geriliktir. Gün aşırı kullanım, mümkün olan minimal dozda verme alternatif protokollerde denenmektedir(3,6). Deflazokort (Prednisolonun oksazolin derivesi olan) prednisona benzer immünsupresif etkili fakat daha az yan etkisi olan bir steroiddir. Kullanımında büyüme ve gelişmeye etkisi daha az olmaktadır. Cushingoid görünümde daha azdır. Tacrolimus daha az steroid kullanımına imkan sağladığından çocuklarda kullanımı son zamanlarda daha ön plana çıkmaktadır(2). Steroidleri posttransplant süreçte zaman içinde uygun alıcılarda azaltmak ya da kaldırmak hasta açısından olumlu olmaktadır. Yalnız steroid kesilmesini takiben akut red görülme oranı daha fazladır(2,3). Redlerin geri döndürülmesinden sonra kreatinin düzeyinin daha yüksekte kalması ve steroidlerin tekrar ve daha yüksek dozda protokollere ilave edilmesi rizki de vardır. Rekombinan büyüme hormonu pediatrik transplantasyonda büyüme gelişmeyi hızlandırmak için kullanılmış ve tartışmalı da olsa etkisi görülmüştür. Buna mukabil kalsinörin inhibitörlerinin kan düzeyini düşürmekte allojenik immün cevapta artmaya neden olmaktadır(2,6).

Pediatrik alıcılarda akut redler hızla tanınıp tedavilerinin yapılması çok önemlidir. Pulse steroidler (MP) en çok baş vurulan yöntemdir. Çocuklarda steroide rezistan akut red oranı daha yüksektir (%20-30)(2,6). Steroidlerin yan etkileri de gözönüne alındığında antilenfosit globulinler ile tedavi akla çabuk gelmelidir.

Çocuklarda daha yüksek dozda immünsupresyon kullanılması beraberinde ilaç toksisitesini de gündeme getirmektedir. Aynı zamanda nefrotoksik olan fakat en çok kullanılan kalsinörin fosfataz inhibitörü grubu ilaçlar, greftte kronik reddin ayırımı çok zor olan, erken greft disfonksiyonuna yol açmaktadırlar.

Çocuk büyüdükçe, geçen zaman içinde kronik olarak immune ve nonimmün çeşitli faktörler nedeniyle yıpranan, disfonksiyona giden greft böbrekte azalan nefron kitlesi gelişmekte olan çocuğun ihtiyaçlarını karşılayamayabilir(2,5,6). Greft fonksiyonunun yeterli olması ve stabil bir GFR ile çocuklarda büyüme ve gelişme beklendiği gibi olabilmektedir.

Rejeksiyon:

Hiperakut red, ileri crossmatch teknikleri sayesinde artık çok az görülmektedir.

Soğuk aglutininlerin hastada bulunduğu ortamda pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu sonucu hiperakut redde benzer bir tablo ortaya çıkabilir.

Humoral red donör spesifik antikorlar varlığında gelişebilir, klasik olarak vaskülit, glomerulit, fibrin trombusu, fibrinoid nekroz, peritubuler damarlarda dilatasyon, PNL infiltrasyonu görülür.

Akut red, günümüzdeki imkanlara rağmen hala beklenenden yüksektir. Canlıdan nakillerde daha az olmak üzere ortalama %30 alıcıda ilk 3 ayda akut ya da subakut ,subklinik redde rastlanmaktadır(2). Sensitizasyon anamnezi, DGF(Delayed graft function, Geciken greft fonksiyonu), HLA uyumsuzluğu akut redde zemin hazırlar.

Akut red tanısını erken koymak çocuklarda kolay değildir. Büyük greft kitlesi/ vücut kitlesi ve rezervi nedeniyle değerlerde açık değişiklikler olmadan ancak şüphe varsa araştırılarak konulur.

Hipertansiyon ve hafif derecede ateş erken semptomlardır. Kreatinin yükselmesini beklememek gerekir. Kreatinin yüksekliği ileri immün hasarı gösterir. Geç kalındığında tedaviye dirençli durumlarla karşılaşmak mümkündür. Ayırıcı tanı biyopsi ile konur.

Tubulit, interstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu, ileri red vakalarında mononükleer hücrelerin vasküler duvarda infiltrasyona bağlı vaskülit görülür.

Akut redlerin tedavisi immüsupresyonu derinleştirmektir. IV Steroidler, 5-10 mg/kg MP 3 gün arka arkaya uygulama %75 vakada etkili olmaktadır. Steroide rezistan ciddi redlerde lenfopeni yaratmak için anti lenfosit immünglobulinler kullanılır.

Derinleşen immüsupresyonun enfeksiyona zemin hazırlayacağı (CMV, herpes, varisella zoster, EBV) akıldan çıkarılmamalı antiviral profilaksi uygulanmalıdır. Genelde vakaların %50 sinde reddin önceki fonksiyonel düzey tekrar yakalanır. %40-45 inde kısmi iyileşme kalanlarında da ciddi greft hasarı kalır ya da greft kaybı olur(1,2).

Kronik red, en sık rastlanan allogreft kaybı nedenidir. Obliteratif endarterit, glomerüler kapiller patoloji, damarların lümenlerinde daralma, fonksiyonel dokuda azalma bağ dokusunda artma görülmektedir.

- Akut redlerin sayısı ve düşük kalsinörin inhibitörü kan düzeyi,
- Yetersiz immüsupresyon,
- Düzensiz ilaç kullanımı, subklinik gözden kaçan redler,
- Enfeksiyonlar
çocuklarda risk faktörleridir.

Primer hastalığın nüksü; hiperoksalüri, FSGS hızla greftte tekrar gelişebilir, erken greft kaybı nedeni olabilir. Oksaloz nüksü 5. yılda %80 lere çıkabilmektedir.

IgA nefropati ve Henoch Schönlein purpurik nefrit daha az oranda %23 nüksetmektedir.

Membranöz nefritler 3 yılda %29 oranında nüks etmektedirler(1).

Enfeksiyon en sık morbidite, greft kaybı ve mortalite nedenidir.

Posttransplant ilk aylarda(%40-50) oportunistik enfeksiyonlar en sık görülür. İdrar yolu enfeksiyonları, pulmoner enfeksiyonlar sıktır.

Pretransplant dönemde hasta çocuklarda immünizasyon yetersiz olduğundan HSV, EBV, CMV, pnömosistis enfeksiyonları çocuklarda farklı özellikli olmaktadır.

En fazla rizik, CMV(-) alıcıya, CMV(+) donörden alınan greft transplante edildiğindedir.

Enfeksiyon asemptomatik olabildiği gibi, ateş, mononükleozis, lökopeni, trombositopeni, pnömoni, hepatit, koryoretinit, enterik ülserasyonlar allogreft disfonksiyonuyla beraber seyredebilir.

CMV enfeksiyonu tanısı günümüzde idrarda ve kanda antijenemi takibiyle konmaktadır.

Oral gancyclovir le profilaksi uygulaması rizikli vakalarda başarılı olmaktadır. Dirençli suşlar çıkmaktaysa da 100 mg/kg/gün doz tavsiye edilmektedir. Tedavide immüsupresyonun azaltılması iyi bir stratejidir. CMV allogrefftin endotelinin immünojenitesini değiştirip akut redde neden olabilmektedir.

EBV – alıcıya EBV+ greft durumunda, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit, PTLD görülebilmektedir.

Profilaktik olarak acyclovir, gancyclovir, IgG kullanılabilir.

Varisella, immüsuprese hastada hepatit, pnömoni, ensefalit nedeni olabilir. Varisella-zoster IgG, IV acyclovir , alıcının immüsupresyonunda azalma uygulayarak tedavisiyle uğraşılır.

Posttransplant Malignite:

Pediyatrik grupta uzun süre immüsupresif kullanımı maligniteye zemin hazırlamaktadır(%2)

En sık rastlanan viral nedenlilerdir ve (%73) PTLD dir. Posttransplant en sık 36 ay içinde, özellikle ATG ile endüksiyon kullanılanlarda, lenfotropik virüslerle enfekte olanlarda rastlanmaktadır. Antivirallerin protokollerde profilaktik kullanımı PTLD rastlanma oranını düşürebilir. Büyük çoğunluğu non-Hodgkin Lenfoma dir.

Daha sonra sıklık olarak cilt Ca gelmektedir.

Pediyatrik Renal Transplantasyonda Çocuklara Özel Durumlar:

0-4 yaş arası yaştaki çocukların transplantasyon ile tedavileri mevcut anomaliler nedeniyle erişkinlerden farklıdır. Cerrahi teknik ve medikal yönden özel sorunlar mevcuttur.

5 yaşından küçük alıcılarda özellikle 2 yaşın altındaki alıcılarda mortalite ve morbidite daha yüksek çıkmaktadır.

1-5 yaş arasındaki renal transplantlı çocuklarda 1 yıllık hasta yaşamı %89,8 iken 18-34 yaş arası alıcılarda %96,1 dir. 2 yaşın altındaki alıcılarda greft kaybı rizki anlamlı olarak yüksektir (1,5,6). Greft yaşamı 1-5 yaş çocuk alıcılarda canlı vericilerle yapılan nakillerde %85,4 iken yetişkinlerde %92,3, kadavradan nakillerde ise; %71,3 ve %81,8 oranlarındadır.

En sık rastlanan teknik nedenlerle greft kaybı sebebi vasküler trombozdur. Daha sonra immünolojik nedenler , primer nonfonksiyon ve diğer ürolojik teknik nedenler gelmektedir.

Posttransplant hipertansiyon, posttransplant erken dönemde problem olsa da ileri dönemlerde genelde kontrol altında olur. Steroidlerin kullanımı, kalsinörin inhibitörleri toksisitesi, transplant renal arter stenozu, de novo ya da rekürren böbrek hastalığı nüksü, rejeksiyon en sık nedenleridir.

Kemik semptomları, posttransplant 6. aydan itibaren düzelir. Sekonder hiperparatiroidinin derecesi kullanılan kümülatif steroid miktarı ve hastalığın ortaya çıktığı yaş kemik hastalığının boyutlarını etkilemektedir.

Steroidlerin kullanımı posttransplant yetersiz catch up growth nedenidir.

Steroid kullanımını azaltan hatta kaldıran stratejiler geliştikçe sorun daha azalacaktır.

Growth hormon kullanımı büyüme gelişmeye olumlu etki yapmaktadır. Growth hormonun immün sistemi stimüle ettiği ve redlere neden olabileceği de ileri sürülmektedir.

Büyüme aynı zamanda greft fonksiyonu ile de ilgilidir. GFR 90/ml/dak/1.73 ve üzerindeki alıcılarda büyüme daha anlamlı olmaktadır(1,2).

Çocuklarda lenfoid doku kitlesi yetişkine göre daha fazladır, İmmün cevap, yaşa ve hafızaya da bağlı olarak daha güçlü olabilir.

Çocuklarda immünsupresif ilaçlar daha hızlı metabolize edilirler, bu nedenle adult doz hesaplarıyla yapılan doz ayarları yetersiz immünsupresyona neden olur. Metrekareye göre hesaplamak daha doğru olur.

Çocuk, boyutları yetişkin olan böbrek grefti ile metabolik ihtiyaçlarını daha rahat karşılar. Fakat reperfüzyon ve sonrası greftin oluşturduğu fistül nedeniyle aortik kan akımında yaklaşık iki misli artış olmaktadır(2,6). Greft dolaşımından yaklaşık 250 cc kan çalar. Bu nedenle intravasküler volum ölçüm ve izleme özel önem taşır. İyi greft fonksiyonu ve tansiyon değişiklikleriyle greft içindeki kan akımında yavaşlamanın önlenmesi için iyi resusitasyon gerekir. Greftin yol açtığı, kan akımına artan ihtiyaç, nispeten küçük kan volümü ve kalbi olan alıcıya ciddi bir yük demektir. CVP 5-10cm su, MAP 70mmHg üzerinde tutulmalıdır. Yeterli sıvı verme de renal perfüzyonu tam sağlamayabilir. Dopamin renal doz 4-5 mikrog/kg/dakika uygulanmalıdır.

Postop oligüri nedenleri; kateter tıkanması, hipovolemi gibi kolay çözülebilir nedenler olduğu gibi vasküler obstrüksiyon, erken greft reddi, ATN, üriner ekstrasvazasyon, obstrüksiyon, oksalozlu hastalarda kristallerin çökmesiyle akut greft yetmezliği gibi karışık nedenlerden de olabilir.

Çocuklarda alt üriner sistem patolojileri pretransplant dönemde tedavi edilmelidir. Üriner sistem enfeksiyonların tedavisi mümkün değilse nefroüretrektomi yapılması ile enfeksiyon odağının ortadan kaldırılması immünsupresyonun daha kolay uygulanmasını sağlar ve komplikasyonlarını önler.

Çocuklara transplante edilen greftlerin hacimleri çocuğun vücut kitlesine göre büyüktür. Oluşan redler gözden kaçabilir, klinik bulguyu geç verir. Bu nedenle geç fark edilip anti red tedaviye geç başlanır. Bu nedenle pediatrik renal transplantasyonda bilinen klinik red işaretleri tam oluşmadan immün aktivasyonu ince iğne biyopsi ile izlemek daha güvenilir olabilmektedir(5).

Posttransplant devam eden proteinüri ve hematüri eski hastalığın nüksü ihtimalini akla getirmelidir. Fokal segmental glomeruloskleroz KRY de glomerulopatilerin %50 sini teşkil eder. %30-50 posttransplant greftte nüks eder ve %50-80 greft kaybına yol açar(5,6). Plazma değişimi ve plazmaferez, siklofosfamid kullanımıyla agresif immünosupresyon yapılarak şans aranır. Primer oksalozda GFR 30ml/dak/1.73m² altına inmeden karaciğer transplantasyonu yapılmalıdır. Renal yetersizliğin geri dönme ihtimali vardır.

Posttransplant enfeksiyon pediatrik renal transplantasyonda morbidite ve mortalite en çok payı olandır(1). HPV, CMV ve EBV enfeksiyonları en çok rastlanandır. Hastaların mevcut immünizasyon ve antikor durumlarına göre asiklovir ve gansiklovirle korunma en çok kullanılan yoldur. Varisella zoster daha selim seyredir. VZV antikor negatif hastalar zoster immün globulinle korunurlar. Pretransplant aşılama hastanın yaşına uygun olarak daha etkindir. Viral enfeksiyonlarda tedaviye yardım olarak dikkatlice MMF dozu azaltılabilir.

Yeterli immünsupresyon ile uzun greft yaşamı arasında uyumlu ilişki vardır.

Yetersiz immünsupresyonda red olayı, red tedavileri nedeniyle aşırı immünsupresyon, enfeksiyon ve malignite rizki vardır.

Uzun süreli immünsupresif ilaç kullanımında; aşırı immünsupresyon belirtisi olarak, T hücre regülasyon fonksiyonunda bozulma, T/B dengesinde problemler, viral enfeksiyonların uyarmasıyla (Özellikle Ebstein-Barr Virus - alıcıya EBV + donörden greft takıldığında) B hücrelerinde kontrolsüz çoğalma PTLPD (Post transplant lymphoproliferative disease) oluşabilmektedir(1,2,3,7). . EBV ile enfekte B hücrelerin T hücrelerce eliminasyonu iyi olmadığından kontrolsüz B hücre proliferasyonu ile geliştiğine inanılmaktadır.

İmmünsupresif almayan hastalardaki lenfomalardan farklı olarak çocuklarda PTLD daha agresif seyretmektedir.

Primer EBV enfeksiyonu PTLD nedenidir. Özellikle ATG ile endüksiyonda, özellikle EBV(-) alıcılarda IV gancyclovirle profilaksi ve uzun süreli oral acyclovirle devam etmek önemlidir.

Tedavide, İmmünsupresyonun azaltılması ya da kesilmesi PTLD nin gerilemesine neden olabilmektedir. Cevapsız vakalarda antiviral tedavi, anti CD20 anti B lenfosit antikorlar, kemoterapi ve radyasyon kullanılmaktadır kullanılmaktadır.

Posttransplant Rehabilitasyon:

Çocuklarda transplantasyonun amacı yalnız diyalizden kurtulmak değildir. Fiziksel büyümenin maksimize edilmesi, nörolojik ve psikolojik gelişimin tamamlanması, ilaç kullanımının azaltılmasıdır. Boy uzaması, CyA veya Tacrolimus kullanılan modern protokollere rağmen genelde beklenenin altında kalır(Beklenenden düşük catch-up growth).

Transplant greft fonksiyonu GFR ile büyüme arasında ilişki vardır. Rekombinan growth hormon kullanımı tartışmalıdır. İnsülin rezistansına hiperglisemi ile steroidlerin hipergisemik etkisini artmasına ve de redlerde artışa neden olabilmektedir(6).

Steroid kullanımında azaltmaya imkan veren teknikler, protokoller kemik yapının düzelmesinde de avantajlıdır.

Üremik ensefalopati varsa yetişkinlerde transplantasyonla düzeltilebilmektedir, fakat çocuklarda dönüşümsüz nöronal hasar, gelişmekte olan çocuk beyninde beklenen iyilik halini sağlamamaktadır. Modern hemodiyaliz ile alüminyum kaynaklı ensefalopatinin önlenmesi nörolojik fonksiyonlara faydalı olmaktadır. Doğrusu nöronal hasar oluşmadan renal transplantasyonun yapılmasıdır.

Posttransplant hipertansiyon mutlaka nedene yönelik tedavi edilmelidir. Eğer transplant arter stenozu yoksa, greft fonksiyonu iyi ise ve ACE inhibitörleri etkili oluyorsa hipertansiyondan nativ

böbrekler sorumlu tutuluyorsa gereken yapılmalıdır.Sonra transplante greftle ilgili problemler araştırılır (CyA, Tac düzeyi, akut red).

Çocuklarda seksüel ve emosyonel gelişim posttransplant iyi olmaktadır.

Posttransplant aşılama programları ölü aşılar kullanılarak yapılmalıdır(8,9).

Tam uzlaşmış bir protokol olmamakla beraber , DPT posttransplant 1 yıl sonra yapılabilir.

Poliyo inaktive virus olarak oral verilmeli ve kesin İM verilmelidir. Ailede başka oral yolla polio aşılanmış kişi varsa en az 2 hafta çocuk hasta ile temasdan kaçınmalıdır.

Hepatit B aşılması pretransplant yapılır. Varisella aşısı(zayıflatılmış virus) da pretransplant hazırlık döneminde yapılabilir.

CMV için etkin bir aşılama geliştirilememiştir.

Pediyatrik renal transplantasyonda enfeksiyonda korunma:

- Çocukluk çağı hastalıklarına Tx adaylarının zamanında immünizasyonu
- Pretransplant immünizasyon ve enfeksiyon profilaksisinin uygulanması
- Posttransplant atenüe canlı aşuların uygulanmasından kaçınma
- Hastaların immune durumlarının monitorlanması

İle sağlanmaktadır

Ek bilgi için:

- 1- Stablein D.M., Sullivan E.K.,Donaldson L.A.: North America Pediatric Renal transplant Co-operative Study (NAPRTCS) 1999 Annual Report Potomac Md. The Emmes Corporation. 1999-2007 NAPRTCS Online <https://web.emmes.com/study/ped/index.htm>
- 2- <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html>
- 3- <https://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-renal-transplantation-in-children>
- 4- [Gulati A, Sarwal MM.](#) Pediatric renal transplantation: an overview and update.[Curr Opin Pediatr.](#) 2010 Apr;22(2):189-96. doi: 10.1097/MOP.0b013e32833683fd.
- 5- Davis I.D., Bunchman T.E., Grimm P.C.,et al.: Pediatric renal transplantation: indications and special considerations. A position paper from the Pediatric Committee of the American Society of Transplant Physicians. [Pediatric Transplantation](#) 2:117-129 1998.
- 6- Danovitch G.M. Handbook of Kidney Transplantation 4th Ed. 2005.
- 7- Tejani A.,Stablein D.M.,Sullivan E.K., et al.: The impact of donor source, recipient age, pre-transplant immunotherapy and induction therapy on early and late acute rejections in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Co-operative Study. [Pediatric Transplant.](#) 23:318-324 1998.
- 8- Sarwal MM. Et al.: Continued superior outcomes with modification and lenghtened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended dacluzimab induction in pediatric renal transplantation. [Transpl.](#) 76: 1331-1339 2003.
- 9- Li L., Chang A.,Naesens M., Kambham N., Waskerwitz J., Martin J., Wong C., Alexander S., Grimm P., Concepcion W., Salvatierra O., Sarwal MM.: Steroid-free immunosuppression since 1999: 129 pediatric renal transplants with sustained graft and patient benefits. [Am. J. Transpl.](#) 9:1362-1372 2009.
- 10- Their M., Homberg C., Lautenschlager I., Hockerstedt K., Jalanko H.: Infections in pediatric kidney and liver transplant patients after perioperative hospitalization. [Transplantation](#) 69:1617-1623 2000.
- 11- Penn I.: De novo malignances in pediatric organ transplant recipients. [Pediatric Transplantation](#) 2:56-63 1998.
- 12- Burroughs M., Moscona A.: Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. [Clin.Infect. Dis.](#) 30:857-869 2000.

- 13- Salvatierra O.: Felix Rapaport memorial lecture: moving toward a perfect transplant for pediatric kidney recipients. Transplant Proc. 34: 2763-2766 2002.
- 14- Dr İ.Berber, Dr G.Telliöglu, Dr B.Yiğit, Dr F.Türkmen, Dr M.İ.Titiz, Dr G.Altaca Pediatric renal transplantation: Clinical analysis of 28 cases. Transplantation Proceedings 23: 12-16 2006.

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

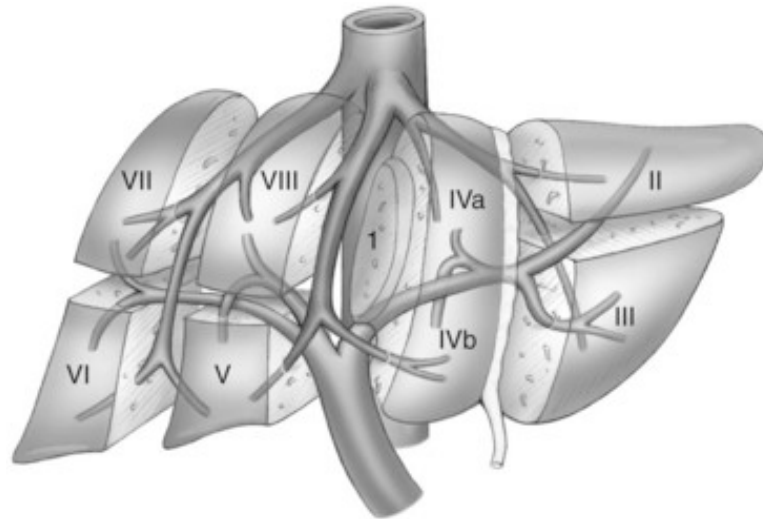
DR. ŞENCAN ACAR
DR. AYHAN DINÇKAN

Karaciğer; vücudumuzun en büyük iç organıdır ve erişkinlerde toplam vücut ağırlığının % 2-3'ünü oluşturmakta olup yaklaşık 1400-1600 gram ağırlığındadır. Vücutta metabolizmanın düzenlenmesini sağlayan pek çok fonksiyonu vardır. Karaciğeri ilgilendiren birçok patoloji karaciğerde hasara yol açarak kronik yetmezliğe sebep olabilir. Karaciğer, anatomisinin daha anlaşılabilir olması amacıyla loblara ve segmentlere ayrılır ki bu yapılar karaciğer rezeksiyonları veya transplantasyon uygulanması öncesi cerrahi planlamada önemlidir. Karaciğer "Glisson kapsülü" ile çevrili olup hilusta hepatik arter, portal ven ve safra kanalı yer almaktadır.

Karaciğeri destekleyen ligamentler bulunmaktadır. Bunlar;

- Ligamentum teres (round ligament),
 - Falciform ligament,
 - Coronary ligament,
 - Sağ ve sol triangular ligament,
 - Ligamentum venosum
- olarak isimlendirilir.

Karaciğer anatomik olarak sağ, sol, kuadrat ve kaudat olmak üzere 4 loba ayrılmaktadır. Karaciğer üst-ön yüzde falciform ligament (portumblikal fissür) ile sağ ve sol loblara ayrılır. Karaciğerin visceral yüzünde de ligamentum teres ve ligamentum venosum ile iki loba ayrılır. Kuadrat lob, safra kesesi çukuru, porta hepatis ve portumblikal fissür tarafından sınırlanır. Kaudat lob ise, inferior vena kava ve ligamentum venosum ile ayrılır. Karaciğer loblar haricinde portal ve hepatik venöz dağılım temel alınarak 8 segmente ayrılır.



Karaciğerin segmentleri (Bakınız ek bilgi için 1,2)

Kaudat Lob	Segment I
Sağ Lob	Segment V (sağ anterior inferior subsegment) Segment VI (sağ anterior superior subsegment) Segment VII (sağ posterior inferior subsegment) Segment VIII (sağ posterior superior subsegment)
Sol Lob	Segment II (sol lateral superior subsegment) Segment III (sol lateral inferior subsegment) Segment IV (sol medial subsegment)

Karaciğer Sirozu

Karaciğerde çeşitli hastalıklara bağlı olarak değişik derecede hasar meydana gelebilir ve bu süreç devam ederse karaciğerde bir takım yapısal değişiklikler gelişir, giderek artan bir nedbe dokusu gelişimi olur ve karaciğer sertleşir. Hastalık ilerledikçe, fonksiyonel karaciğer hücresi sayısı azalır, içinden geçmesi gereken kana karşı direnç artar, kanın karaciğer yönündeki akımı bozulur, kanın geldiği bölgelerde (bağırsak, dalak) damar içi basıncı artar ve portal hipertansiyon gelişir. Portal hipertansiyon iyice arttığı zaman özofagus varislerinden kanama başta olmak üzere çeşitli komplikasyonlar gelişir. Tüm bunların sonucu karaciğer fonksiyonları giderek bozulur ve karaciğer yetersizliği bulguları ortaya çıkar.

Sirozun en sık nedenleri arasında kronik viral hepatit B ve C'ye bağlı gelişen hepatitler, kronik alkol kullanımına bağlı ortaya çıkan kronik karaciğer hastalıkları ve son dönemde insidansı giderek artmakta olan karaciğer yağlanması (Nonalkolik steatohepatit-NASH) zemininde karaciğer sirozu gelişmesi sayılabilir. Çocuklarda da nadir olmakla birlikte biliyer atrezi (doğuştan safra yolları azlığı veya yokluğu) gibi doğumdan itibaren bazı anomalilere ve bazı kalıtsal hastalıklara bağlı olarak, daha birkaç aylıkken bile karaciğerde siroz gelişebilir.

Siroz uzun süreli ve ilerleyici karakterde bir olaydır. Erken dönemlerde bulgular nonspesifik (iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, halsizlik, çabuk yorulma gibi) olsa da ilerleyen süreçte tablo giderek ağırlaşır; vücutta su birikimi (üretim yeri karaciğer olan albüminin görevlerinden birisi, sıvıların damar yatağı içinde tutulmasıdır. Karaciğer fonksiyonları bozulunca albümin yapımı da azalır ve sıvılar damar yatağında tutulamaz ve dokuların arasına sızar, ödem ve asit oluşur), kas erimesi, kanamaya eğilim (pıhtılaşma faktörlerinin karaciğerdeki hasar nedeni ile yeteri kadar yapılamaması nedeniyle), sarılık (karaciğer fonksiyonları bozuldukça safra yapımının etkilenmesi sonucu), aşırı kaşıntı ve ensefalopati (karaciğerin işlev bozukluğu sonucu bazı maddelerin kanda birikmesi sonucu), splenomegali (portal hipertansiyona bağlı dalakta da basıncın artması nedeniyle) görülebilir. Splenomegali ve hipersplenizm nedeniyle eritrositlerin fazla yıkımı ile anemi, lökositlerin fazla yıkımı ile lökopeni, trombositlerin fazla yıkımı ile trombositopeni gelişir. Buna bağlı kanama bozuklukları ortaya çıkar. Portal hipertansiyon geliştikten sonra kan portal sistemden sistemik dolaşıma katılmak üzere basıncın daha düşük olduğu yeni yollar bulur. Bunlardan, klinik olarak en önemli olanı özofagus iç duvarında yer alan kılcal damarlardır. Bu damarlar, basınç altında aşırı genişler ve şişer yani varisler oluşur. Varislerin değişik mekanizmalar ile hasara uğraması ve yüksek basınçları nedeni ile ciddi, ölümcül olabilecek üst gastrointestinal sistem kanamalarına neden olabilmektedir.

Sirozlu hastalarda ayrıca kanser gelişimi riski artmaktadır. Tek başına sirozun kanser yapıcı etkisi olduğu gibi, siroza neden olan hastalıkların direkt etkisi ile de karaciğerde kanser gelişebilir. Karaciğerde oluşan yapısal değişiklikleri geri çevirmek mümkün değildir. Ancak, değişik tedaviler ile sirozun ilerlemesini durdurmak veya geciktirmek mümkün olabilir. Esas olan siroz ile sonuçlanabilecek olayları (alkol kullanımı, hepatitler, kalıtsal bazı hastalıklar) erken ortaya koymak ve bunlar ile mücadele etmektir.

Son dönem karaciğer yetmezliğinde mücadele edilmesi gereken komplikasyonlar oluşmaktadır; asit, portal hipertansiyon sonucu özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom, hepatik ensefalopati, hepatopulmoner sendrom, spontan bakteriyel peritonit ve hiponatremi olarak sayılabilir.

Karaciğer Transplantasyonu Zamanlaması:

Karaciğer sirozunda prognoz tayininde kullanılmak üzere geliştirilen bazı skora sistemleri karaciğer naklinin zamanlamasını belirlemek açısından da kullanılmaktadır. Bunlar arasında erişkinlerde en sık kullanılan Child-Turcotte-Pugh skorası ve MELD skorası (Model for End-Stage Liver Disease) sistemleridir.

Child sınıflamasında, 3 farklı laboratuvar değeri ve 2 farklı klinik durum değerlendirmeye alınarak hesaplama yapılmaktadır (Tablo 2). Her parametre adına hastanın aldığı değerler toplanır ve Child sınıflamasına göre A,B,C evresi ortaya çıkar (Tablo 3).

Ancak günümüzde karaciğer transplantasyonundan hangi hastanın yarar göreceğinin saptanmasında, hastaların transplantasyon için listelenmesinde, organ bekleme listesindeki hastalar için mortaliteyi öngörmede, organ alım önceliği ve transplant zamanının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan ve kabul gören sistem MELD skorasıdır.

MELD skoru; International Normalized Ratio (INR), bilirubin ve kreatinin düzeyleri kullanılarak hesaplanan matematiksel bir skordur. Son dönem karaciğer hastalarında 3 aylık hayatta kalım süresinin tahmin edilmesinde ve karaciğer transplantasyonu için bekleme listelerine alınan hastaların sıralanmasında kullanılır.

MELD skoru=10 x [0.957 x Log (serum kreatinin) + 0.378 x Log (total bilirubin) + 1.12 x Log (INR) + 0.643] formülü kullanılarak hesaplanır.

Karaciğer nakli MELD skoru 15 ve üzerinde olan hastalara önerilmektedir.

Tablo 2. Child-Turcotte-Pugh Skorası Sisteminin Hesaplanması

	1 puan	2 puan	3 puan
Total Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7-2.2	>2.2
Asit	Yok	Hafif	Yoğun
Hepatik ensefalopati	Yok	Evre1-2	Evre 3-4

Tablo 3. Child-Turcotte-Pugh Skorası Sistemine Göre Hastanın Sınıflanması

Puan	Sınıflama	1 yıllık sağkalım	2 yıllık sağkalım
5-6	A	%100	%85
7-9	B	%80	%55-60
10-15	C	%45	%35

MELD skorunun çocukluk çağında kullanılan farklı bir versiyonu da Pediatric End Stage Liver Disease (PELD) skorudur.

Bu skoramada çocuğun yaş, bilirubin, albumin, INR ve büyüme-gelişme geriliği parametreleri kullanılmaktadır.

MELD skorunun 15'in altında olduğu hastalarda karaciğer transplantasyonu hastanın yaşam süresini uzatmada başarılı olmadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu sebeple MELD skoru ≥ 15 olduğunda transplantasyon önerilmektedir. Ayrıca halen uluslararası kabul görmüş ve uygulanmakta olduğu gibi Türkiye'de de ulusal kadaverik listeye MELD skoru 15 ve üzerinde olan hastalar kaydedilebilmektedir.

Ancak MELD skoru bazen hastanın kliniğini yansıtmamakta olup hastanın laboratuvar olarak iyi, ancak klinik olarak daha ileri evre hastalık halinde olduğu ve/veya MELD skorundan bağımsız olarak transplantasyon endikasyonunun bulunduğu durumlar mevcuttur (Tablo 4).

Tablo 4. MELD Skorundan Bağımsız Transplantasyon İhtiyacı Olan Durumlar:

<ul style="list-style-type: none"> -Primer sklerozan kolanjit ve tekrarlayan kolanjit atakları -Refrakter asit -Tekrarlayan özofagus varis kanaması -İnatçı kaşıntı -Hepatopulmoner sendrom -Metabolik karaciğer hastalıkları -HCC ve diğer KC tümörleri (nöroendokrin tümör, hemanjiyoendotelyoma)
--

Transplantasyon kararı alınan bir hastada karaciğer transplantasyonun başarılı olabilmesi için öncelikle iyi bir anamnez ve fizik muayene yapılmalı, karaciğer sirozunun sadece karaciğere sınırlı olmayıp sistemik bir hastalık olduğu göz önüne alınarak kardiyopulmoner ve renal fonksiyonların dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Altta yatan hastalığın transplantasyona kadar olan süreçte tedavisi yapılmalı ve operasyon açısından uygunluğu incelenmelidir.

Bu sürecin zaman alabileceği düşünülerek sirozlu bir hastada Child B, MELD skoru 9'un üzerinde veya asit, varis kanaması, ensefalopati gibi majör dekompanse bulgularından herhangi biri gelişmiş, ya da renal disfonksiyon gelişiyor ise transplantasyon hazırlığına başlanmak üzere hasta transplantasyon merkezine yönlendirilmelidir. Hastanın daha önce geçirmiş olduğu cerrahi öyküsü ve kullandığı ilaçları önceden bilmek önemlidir. Hastalara ameliyat öncesi hazırlık aşamasında birçok laboratuvar (kan grubu, hemogram, INR, biyokimyasal inceleme, tam idrar incelemesi, kreatinin klirensi, tümör belirteçleri, protein elektroforezi, viral seroloji, otoimmün hastalık açısından otoantikolar, eğer kriptojenik karaciğer hastalığı ise metabolik ve diğer karaciğer hastalığı nedenlerine yönelik tetkikler), radyolojik incelemeler yapılmalıdır.

Kardiyak değerlendirme hastanın operasyon için uygun olup olmadığı ve postoperatif sağkalımı belirleme açısından oldukça önemlidir. Tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır. Sirotik hastalar genelde düşük oldukları için efor testini efektif yapamazlar, bu durumda yine non-invaziv olan dobutamin stres ekokardiyografi veya dipiridamolü talyum sintigrafisi tercih edilebilmektedir.

Sirotik hastalarda >50 yaş olması, ailede koroner arter hastalığı öyküsü olması, sigara içiciliği, transplantasyon öncesi DM veya insülin direnci, hiperlipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, alkole bağlı karaciğer sirozu varlığı koroner arter hastalığı için risk faktörleridir. Uluslararası klavuzlar en az 2 ve daha fazla risk faktörü olan hastalara koroner anjiyografi yapılmasını önermektedir. Ancak koroner anjiyografi sırasında kanama riski ve kontrast maddeye bağlı akut renal yetmezlik gibi komplikasyonların sirotik olgularda daha sık gelişebileceği unutulmamalıdır. Şiddetli pulmoner hipertansiyon (sistolik pulmoner arter basıncı 60 mmHg üzerinde) varlığında perioperatif mortalite %

100 olarak beklenmektedir. Bu durumda ameliyat ertelenmeli ve vazodilatatör tedaviler (Sildenafil, İn hale prostoglandin) verilerek yanıtı göre tekrar değerlendirilmeye alınmalıdır.

Asit mayi transdiyafragmatik geçişle hepatik hidrotoraksa neden olabilmektedir. Ayrıca sirotik hastalara özgü olan hepatopulmoner sendrom (HPS); arteriyel deoksijenizasyon, intrapulmoner vazodilatasyon sonucu platipne, siyanoz, çomak parmak gelişimi dikkati çekmeli, tanısında yatarken ve ayakta arteriyel kan gazı (oksijen parsiyel basıncı < 50 mmHg olan ve oksijen desteği ile yükselme gözlenmeyenlerde transplantasyondan yararlı olmamakta ve yüksek mortaliteye sahip), kontrastlı transtorasik ekokardiyografi, sintigrafik inceleme ve anjiyografi uygulanabilmektedir. Genellikle oksijen desteğine yanıt iyi olup post-transplant 6 ay sonrasında genellikle HPS'da düzelme beklenir.

Sirozunun bilinen en ciddi komplikasyonlarından birisi de hepatorenal sendrom (HRS)' dur. HRS tedavisinde terlipressin ve albumin infüzyonu kullanılmaktadır. HRS saptanmış bir olguya bu tedaviler başlanıp transplant yapılan bir merkeze refere edilmesi önerilmelidir. Medikal tedaviye yanıtızsızlık, transplantasyon yapılmazsa mortal seyredeceğinin habercisidir. Özellikle Tip 1 HRS durumunda sağkalım günler ve haftalarla sınırlıdır.

Sirotik hastada saptanan her renal fonksiyon bozukluğunun HRS olmadığı, prerenal, primer böbrek patolojileri ve postrenal patolojilerin de renal disfonksiyona neden olabileceği unutulmamalıdır. Siroz tanısı olanlarda eşlik eden kronik renal yetmezlik varlığında kombine karaciğer ve böbrek transplantasyonu düşünülebilir. Ayrıca ağız hijyeni bozuk yada dişle ilgili yakınmalarda dental değerlendirme gerçekleştirilmelidir.

Sirotik hastaların preoperatif radyolojik görüntülemelerinde hepatik arteriyel sistem, portal venöz sistem, yer kaplayan lezyon, kollateral varlığı ve şantların gösterilmesi gerekmektedir. Hepatoselüler karsinomda (HCC) arteriyel hipervaskularizasyon ve venöz wash-out patognomoniktir. HCC tanısı bulunan olguların bekleme listesine alınabilmesi için Milan kriterleri içerisinde (tek tümör <5 cm veya en fazla 3 tümör ve bunların da en büyüğünün çapı <3 cm) olması günümüz şartlarında halen uygulanmakta olan bir kuraldır. Ayrıca, tümör çapından bağımsız olarak alfa-feto protein (AFP) değeri tümör nüksü ve sağkalım açısından belirleyicidir. AFP belirgin yüksek saptanan olgulara transplant öncesi yapılabiliriyorsa kemoembolizasyon, radyoembolizasyon ya da radyofrekans ablasyon işlemleri sonucu "down-staging" yapıp, AFP değerinde oluşabilen anlamlı düşme varlığında transplantasyon kararı alınabilir.

Transplantasyon öncesi hastanın genel durumu ne kadar iyiye operasyon o kadar başarılı olacaktır.

Karaciğer Transplantasyonu:

Karaciğer transplantasyonu; akut karaciğer yetmezliğinde, geri dönüşümsüz karaciğer hasarı gelişmiş son dönem karaciğer yetmezliklerinde ve karaciğer kanserli hastalarda tek küratif tedavi seçeneğidir. Dekompanse karaciğer sirozu, sistemik komplikasyonlar, karaciğer kanseri, metabolik karaciğer hastalıkları ve akut karaciğer yetersizliği varlığında karaciğer transplantasyonu kararı alınmalı ve hasta transplantasyon merkezine yönlendirilmelidir. Genel olarak karaciğer hasarından sorumlu etiyolojik neden; transplantasyon için karar almaktan çok, klinik prezentasyon, komplikasyonlar, transplant öncesi değerlendirme, transplant zamanlaması, transplant sonrası seyir ve tedavi bakımından önem göstermektedir.

Karaciğer transplantasyonu karar aşamasında endikasyonlar, mutlak kontrendikasyonlar ve merkezden merkeze göre değişebilen rölatif kontrendikasyonlar mevcuttur. Bu nedenle de hastalarda transplantasyona engel bir durum olup olmadığının kararının transplant ekibi tarafından verilmesi daha akılcı olacaktır.

Karaciğer Transplantasyon Ekibi:

Transplantasyon ekip çalışmasını gerektirir. Transplant cerrahı, hepatoloji hekimi, karaciğer transplantasyonunda deneyimli anestezi ve yoğun bakım hekimi, karaciğer transplantasyonu ile ilgilenen radyoloji hekimi, transplant koordinatör hemşiresi transplantasyon ekibinin temel yapıtaşlarını oluşturmakla birlikte konsültasyonda görüşlerinin önemli olduğu kardiyoloji hekimi, göğüs hastalıkları hekimi, enfeksiyon hastalıkları, psikiyatri hekimi, iç hastalıkları (nefroloji, endokrinoloji, hematoloji, onkoloji) ve dış hekiminin de görev aldığı multidisipliner bir çalışma gerekir.

Karaciğer Transplantasyonu Endikasyonları:

<p>1. Akut Karaciğer Yetmezliği:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Akut Viral Hepatitler
<p>2. İlaç İntoksikasyonları:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asetaminofen - Mantar zehirlenmesi - Halotan - Herbal ürünler
<p>3. Siroz ile seyreden kronik karaciğer hastalıkları:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kronik viral hepatit B, C, B+D - Alkolik karaciğer hastalığı (Ancak psikososyal desteği olan hastalara, altı aydan beri alkolü bırakmış olmalı) - Otoimmün hepatit - Primer Biliyer Kolanjit - Primer Sklerozan Kolanjit - Kriptojenik karaciğer hastalıkları - Sekonder Biliyer Siroz
<p>4. Metabolik Hastalıklar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wilson Hastalığı - Alfa 1 antitripsin eksikliği - Herediter hemokromatoz - Glikojen depo hastalıkları - Familyal Hiperkolesterolemi - Familyal amiloidotik polinöropati - Primer Hiperoksalüri (tip 1) - Tirozinemi - Crigler-Najjar sendromu tip 1 - Protoporfiri
<p>5. Maligniteler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primer: HCC (seçilmiş hastalarda) • Sekonder: Adacık hücreli tümörler, Karsinoidler, Gastrinoma
<p>6. Vasküler hastalıklar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Budd-Chiari sendromu
<p>7. Diğer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polikistik karaciğer hastalığı • Travma

Karaciğer Transplantasyonu Kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar	Rölatif kontrendikasyonlar
Alıcıda beyin ölümü olması	İleri yaş (>70)
Ekstrahepatik malignite	Kolanjiokarsinom
Aktif kontrolsüz enfeksiyon/sepsis	HIV enfeksiyonu
Aktif alkol veya madde bağımlılığı	Evre IV Portal ven trombozu
Ciddi kardiyopulmoner hastalık ve komorbiditeler	Fizyolojik instabilite
AIDS	Böbrek yetmezliği
Posttransplant yetersiz uyum olacak hastalar	Pulmoner hipertansiyon (Ortalama pulmoner arter basıncı >35 mmHg)
Teknik veya anatomik anomaliler	İntrapulmoner şantlara bağlı şiddetli hipoksemi (pO ₂ <50 mmHg)
Komplikasyonsuz kompanse siroz (Child 5-6)	Kontrolsüz psikiyatrik hastalık
Psikososyal ve aile desteği olmayanlar	Vücut kitle indeksi ≥40
Hayatı tehdit edici sistemik hastalık varlığı	

Canlı Donör Seçimi:

Karaciğer transplantasyonunda Türkiye gibi kadavra bağışının az olduğu ülkelerde sorunun çözümünde alternatif yol olarak canlı verici kullanılmaktadır.

Karaciğer bir parçası alındığında kendi kendini yenileyebilen tek organdır. Bu özellik sayesinde verici karaciğerinin bir kısmı alınarak hasta kişiye nakil edilebilir. 3-6 ay içerisinde karaciğer kendini tamamlayarak, normal boyutuna ulaşır.

Canlı vericiden karaciğer transplantasyonunun (CVKT) alıcı açısından çeşitli avantajları bulunmaktadır; operasyon elektif olarak gerçekleşir, organ çıkarılmasından sonraki muhafaza edilmesiyle ilgili komplikasyonlar ortadan kalkmaktadır ve optimal kalitedeki organ seçilmiş olmaktadır.

Diğer yandan, hem verici, hem de alıcı açısından ciddi derecede potansiyel mortalite ve morbidite riskleri bulunmaktadır. CVKT işleminin başarısı; donör morbidite ve mortalitesinin en düşük düzeyde olması ve hem greft, hem de alıcının sağkalım oranı kadaverik KT ile benzer olması olarak değerlendirilir.

Donör değerlendirmesinde ilk ve en önemli ilke gönüllülük esasıdır. Sağlıklı ve gönüllü olan 18 yaş üzeri ve 50 yaş altındaki bireyler potansiyel donör adayları olarak değerlendirilebilir. Donör adayının önemli bir komorbid hastalığının ve majör abdominal cerrahi öyküsünün olmamasına da dikkat edilmelidir.

Donör adayını ayrıntılı anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri (kan grubu belirlenmesi, biyokimyasal, hematolojik, mikrobiyolojik, endokrinolojik), görüntüleme yöntemleri [(batın ultrasonografisi, batın Doppler ultrasonografisi, batın BT ve karaciğer volümetrik inceleme, magnetik rezonans kolanjiyografi ve invaziv işlemlere (karaciğer biyopsisi)] ile birlikte değerlendirmeye alınır. Herhangi bir organik problem çıkmasa da psikiyatrist tarafından tekrar değerlendirilmektedir.

Donör değerlendirilmesindeki ve seçimindeki en önemli amaç, uygun bireyin seçilmesi ve ileride donörün sağlığını etkileyecek bir durumun oluşturulmamasıdır. Çünkü tamamen sağlıklı bir birey, kendisine doğrudan fiziksel bir yarar sağlamayacak majör bir operasyon geçirecektir.

ABO kan grubu uyumluluğu kadaverik donörlerde olduğu gibi canlı donörler için de aranması gereken ilk özelliktir. Ayrıca, donör adayının hematolojik yönden tromboza eğilim yaratan hastalığının olmaması gerekir ve bunun için tromboz paneli çalışılmalıdır. Sigara, obezite ve oral kontraseptif kullanımı da tromboza eğilim yarattığında rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilebilir. Homozigot faktör V Leiden veya protrombin gen mutasyonu, protein C, protein S eksikliği ise mutlak kontrendikasyonlardır.

Ebstein Barr virüs ve Sitomegalovirüs serolojisine bakılmasındaki amaç, bu değerler vericide pozitif ise ve alıcı bu virüslerle daha önce enfekte olmamış ise transplantasyon sonrası dönemde reaktivasyon ve lenfoproliferatif hastalık gelişimi açısından bunların bilinmesi takipte önemlidir.

Radyolojik görüntüleme; karaciğerin segmental ve lobar anatomisini, portal ven, hepatik venler ve hepatik arter dağılımını, safra yollarının dağılımını operasyon öncesinde uygunluk ve planlamada önemlidir. Karaciğerin volümetrik incelemesi, CVKT başarısında alıcı açısından greft volümü, donör açısından da kalan karaciğer volümü temel nokta olmasından dolayı hem alıcı, hem donör için gerekli karaciğer hacminin yeterli olup olamayacağını saptanmasında esastır.

Transplante edilecek karaciğer hacminde sınır olarak greft/alıcı ağırlık oranının minimum 0.8 olması gerekmektedir. Bunun yanı sıra bu oran alıcının klinik tablosuyla da yakından ilişkilidir.

Donörde hepatosteatoz olması, geçirilmiş hepatit B virus enfeksiyonu profili olması (anti-HBc pozitif donör), hiperlipidemi, VKİ'nin 30'un üzerinde olması, alkol kullanma öyküsü, alıcının primer hastalığının metabolik karaciğer hastalığı olması ve akraba dışı karaciğer vericisi olması gibi durumlarından herhangi birisinin varlığında karaciğer biyopsisi yapılması gerekebilir.

ABO kan grubunun uygunsuzluğu, yaşın 18'in altında ve 60'ın üzerinde olması, gönüllülük olmaması, morbid obezite, psikiyatrik bozukluk, alkolizm ve madde bağımlılığı, malignite, kronik hepatit (viral, otoimmün, metabolik, kriptojenik), HIV pozitifliği, kardiyopulmoner hastalık, diyabetes mellitus, metabolik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, koagülasyon bozuklukları (homozigot faktör V Leiden veya protrombin gen mutasyonu mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antifosfolipid sendrom), karaciğer biyopsisinde yağlanmanın % 15-20 olması, karaciğer volümünün yetersizliği ve gebelik verici adayı için mutlak engeldir. Daha önce geçirilmiş çok sayıda abdominal cerrahi girişim, yoğun sigara içimi, oral kontraseptif kullanımı ile obezite göreceli engellerdir.

Donör sağlığı ve güvenliği CVKT başarısında temel unsurdur. Sağ karaciğer rezeksiyonlarının sol lob rezeksiyonuna göre daha komplike olduğu bilinmektedir. Donörlerin 1/5 inde yara yerinde enfeksiyon, safra sızıntısı ve kanama gibi komplikasyonlar gelişebilir. Ölüm oranı %0.5 civarındadır.

Karaciğer Transplantasyonu Cerrahisi

Donör ameliyatında farklı seçenekler kullanılmaktadır. Bunlardan canlı vericiden segment V, VI, VII ve VIII'in transplante edildiği sağ lob grefti erişkin canlı vericili karaciğer transplantasyonunda en sık kullanılan cerrahi tekniktir.

Volümetrik ve klinik olarak sol lobun yeterli geleceği öngörülen olgularda, donörün güvenliğinin daha iyi sonuçlar verdiği sol lob grefti kullanılabilir iken pediatrik olgularda çocuğun ağırlığına ve karın boşluğundaki genişliği göre hesaplanarak segment II ve III'ü içine alan sol lateral segment greft olarak kullanılmaktadır.

Ayrıca, sağ posterior segment veya sağ lateral sektör grefti kullanılması hastanın durumuna göre uygulanabilecek diğer seçeneklerdir.

Kadaverik donör hepatektomi 2 durum sonucunda organ bağıışı gerçekleşmiş ise yapılabilir;

1. Beyin ölümü sonrası,
2. Kardiyak ölüm sonrası.

HBV veya HCV serolojisi pozitif olan kadaverik donörlerden de, yapılan biyopsi sonucu aktif hepatit veya siroz bulgusuna rastlanmamışsa, yine serolojileri pozitif olan alıcılara transplantasyon uygulanabilir.

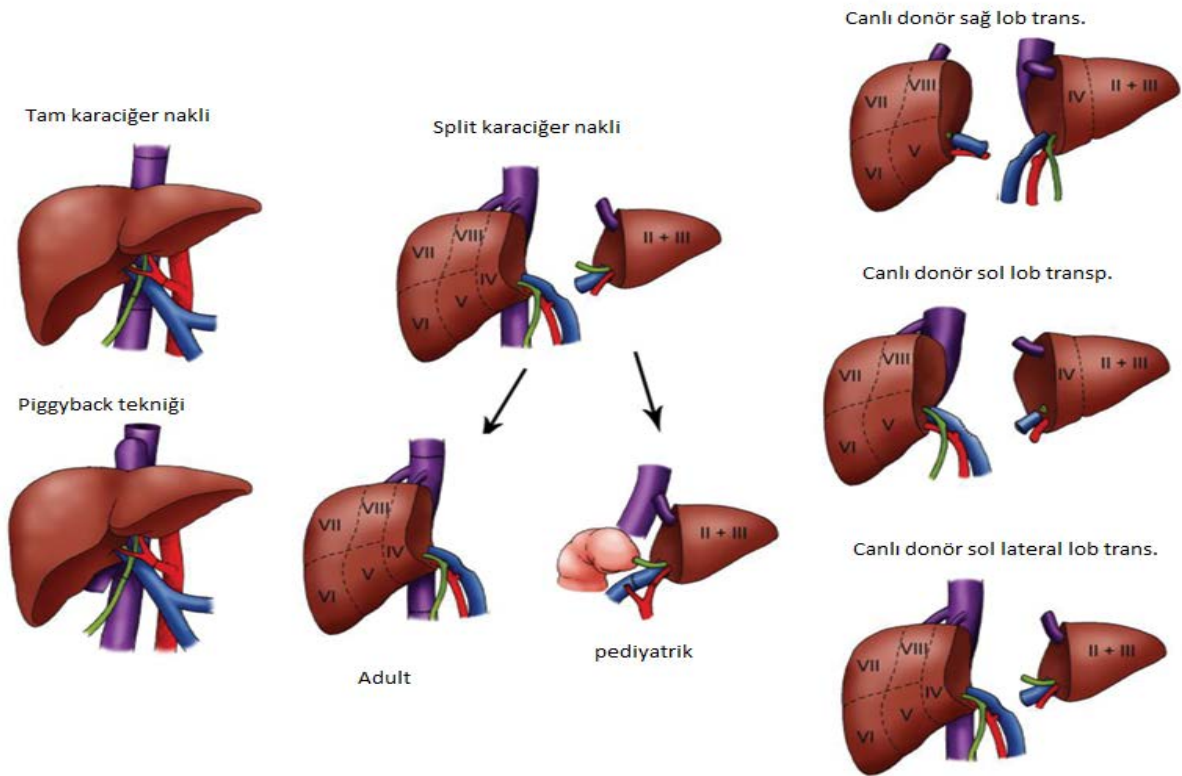
Alıcı Ameliyatında,

Canlı vericili sağ lob, sol lob grefti, sol lateral segment grefti ve rutinde Kadaverik alıcı tam karaciğer nakli ameliyatı uygulanabilmekle birlikte, kadaverik bağıışlanan organlardan uygun olanlarda, hastanın kliniği de göz önünde bulundurularak;

Split Karaciğer Transplantasyonu (organ ve alıcılar volümetrik ve klinik olarak uygunsuzsa 1 kadaverik karaciğerin bölünerek iki farklı alıcıya transplantasyonu),

Dual Graft (canlı verici adayları olan olgularda her iki vericinin de volümetrik veya anatomik olarak uygun olmaması durumunda her iki vericiden de karaciğerin bir kısmı -2 sol lob, sağ lob+lateral segment, sol lob+lateral segment, sağ lob+sol lob, 2 lateral segment gibi- alınarak transplante edilmesi),

Domino Karaciğer Transplantasyonu (Metabolik karaciğer hastalığı nedeniyle canlı veya kadaverik transplantasyon yapılan hastadan alınan organın, verici adayı olmayan ve beklenen yaşam süresinin kısa olduğu hastaya transplante edilmesi, 2. alıcı yani domino alıcı metabolik karaciğere sahip olmakla birlikte bu hastalığın klinik bulgularının oluşabileceği zaman beklenen yaşam süresinden uzundur).



(Bakınız ek bilgi için 17,18,19,20,21)

Postoperatif İmmüsupresyon:

Transplantasyon ile ilgili çalışmalar 1950 yılında başlayıp özellikle 1994 yılında takrolimusun uygulamaya girmesiyle günümüzde daha başarılı immüsupresyon sağlanmış ve sağ kalım belirgin olarak artmıştır. Allojenik transplantasyon alıcısının immun sistemi ömür boyu baskılanmadıkça (antijen devamlı vardır) başarılı olamayacaktır.

İmmüsupresif tedavinin amacı; nakledilen allograftın akut reddinin önlenmesi, daha uzun greft ve hasta sağ kalımı ile hayat kalitesinin iyileştirilmesidir. Ancak bu ilaçların hasta ve grefti korumanın yanında olası enfeksiyon, malignite ve diğer klinik yan etkilerinden kaçınmak için gerekli tedbirler alınmalıdır. İmmüsupresif ilaçlar iki tarafı keskin bıçaktır.

Bir yandan grefte karşı hücrel immunitiyi inhibe ederken, diğer yandan vücudun savunma sistemini zayıflatarak hastaları enfeksiyonlara yatkın hale getirir.

İyi bir immüsupresyonun sağlanması için seçilecek immüsupresif tedavinin; organ rejeksiyonunu önleyecek kadar güçlü fakat enfeksiyona veya tümör oluşumuna yol açmayacak kadar seçici, yan etkisi az, hastalar tarafından tolerasyonu iyi, mümkün olduğunca kullanımı kolay (oral, az doz, az ilaç etkileşimi,vs.), ucuz ve uzun vadede tolerans oluşturabilecek olması tercih edilmektedir.

Karaciğer transplantasyonunda immüsupresyonu ele alacak olursak; karaciğer transplant açısından bakıldığında imtiyazlı bir organdır. Daha az immünogeniktir, agresif immun ataklara az maruz kalır. Akut rejeksiyon yaklaşık %60 hastada meydana gelir. Erken dönemde oluşan (ilk 3 ay) rejeksiyonlar genellikle greft ve hasta yaşam süresini etkilemez. Akut rejeksiyon nedeniyle greft ve hasta kaybı neredeyse yok denecek kadar azdır.

Karaciğer Naklinde Red Profilaksi İçin Kullanılan İmmüsupresif Ajanlar;

Kortikosteroidler (KKS):

İmmüsupresif ve antiinflamatuvar etkileri vardır (monosit-makrofaj inhibisyonu, kemotaksi inhibisyonu, T hücre proliferasyonu inhibisyonu, sitokin sentezi (IL-1, IL-2, IL-6, IF gamma) inhibisyonu, adhezyon molekül ekspresyonunun inhibisyonu, MHC ekspresyonu inhibisyonu, lenfolitik etki gösterir, lizozomları stabilize eder, kompleman sisteminin aktivasyonunu inhibe eder). KKS önce sitoplazmik reseptöre bağlanıp kompleks oluşturur ve daha sonra nükleusa giderek etkisini gösterir. KKS tedavisinin yan etkileri açısından alıcılarda dikkatli olunmalı ve periodik kontrollerinin yapılması gerekmektedir. KKS tedavisinin yan etkileri arasında; ödem, sodyum ve su retansiyonu, hipopotasemi, hipertansiyon, DM, katarakt, glokom, psikoz, öfori, depresyon, lenfopeni, lökositoz, miyopati, osteoporoz, hirsütizm, akne, stria olarak sayılabilir.

Kalsinörin İnhibitörleri (CNI) - (Siklosporin A, Takrolimus):

Siklosporin A (Cs A); Aktive T hücre-nükleer faktörün (NF-AT) transkripsiyonunu inhibisyonu, T hücre sentezi, IL-2, IL-3, IL-6, IF γ inhibisyonu yapar. Hastalarda dikkat edilmesi gereken yan etkileri; nörotoksisite, nefrotoksisite, hipertansiyon, DM, hipomagnezemi, hiperpotasemi, hiperürisemi, metabolik asidoz, hepatotoksisite, hirsütizm, hiperlipidemi ve dişeti hiperplazisi olarak sayılabilir. Takrolimus (TAC); Cs A gibi kalsinörin inhibisyonu yapar ancak yaklaşık 100 kat daha potenttir. Cs A gibi kalsinörin bağımlı fosfataz inhibisyonu sonucu NF-AT transkripsiyonu engellenir (IL2, IL3, IL4, TNF- α , IF- γ ve T hücre proliferasyonunun inhibisyonu). Hastalar açısından görülebilecek olası yan etkileri; nörotoksisite (Cs A ya göre daha fazla), nefrotoksisite, DM (periferik insülin direnci ve adacık hücre hasarı), hiperpotasemi, hiperürisemi ve hipomagnezemi olarak sayılabilir.

mTOR İnhibitörleri (Sirolimus, Everolimus):

Hücre siklusunda spesifik messenger RNAs (mRNAs) üzerinden IL-2 sinyali ve T hücre çoğalmasını inhibe eder. Sirolimus günümüzde renal transplantasyon için FDA onaylı olsa da klinik pratikte karaciğer transplantasyonunda kullanılmamaktadır. Hastaların takiplerinde dikkat edilmesi gereken olası yan etkileri; gastrointestinal sistem irritasyonu, oral ülser, hiperlipidemi, kemik iliği supresyonu, artralji, cilt döküntüsü, proteniüri ve nefrotik sendrom, interstisyel pnömöni olarak sayılabilir. Postoperatif ilk 1 ayda hepatik arter trombozu sıklığında artışa neden olduğu bildirilmişse de son çalışmalar ilk 1 ayda da güvenle kullanılabilirliğini göstermiştir. Transplantasyon sonrasında de-novo tümör gelişimi ve hepatoselüler kanser nüksünü azalttığına dair retrospektif vaka sunumları mevcuttur.

Azathiopurin (AZA):

6-merkaptopurinin imidazol türevi olup antimetabolit etkinlik gösterir. Hızlı bölünen hücreleri etkiler. Nükleik asit sentez inhibisyonuna ek olarak imidazol grubuyla T hücre yüzeyini alkileyerek antijen tanınmasını bloke eder. Hastalar açısından dikkat edilmesi gereken yan etkileri; myelosupresyon, alopesi, oral ülser, gastrointestinal sistem toksisitesi, pankreatit ve endotelial hasar sonucu vazooklüziv hastalığa neden olup hepatotoksisite yapabilir.

Mikofenolat mofetil (MMF):

İnosin monofosfat dehidrogenaz aktivitesini, reversibl, non-kompetitif ve selektif olarak antagonize eder. Hem T hem de B hücreleri etkin bir şekilde inhibe eder. Hastalar açısından oluşabilecek yan etkileri; GİS irritasyonu (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, hemorajik gastrit), pankreatit, kemik iliği supresyonudur. Nefrotoksisite ve nörotoksisite beklenmez.

Anti-timosit Globulin (ATG):

Poliklonal anti-T hücre antikorudur. İndüksiyon tedavisinde kullanılır. Ateş, döküntü, titreme, GİS bozuklukları, taşikardi, bronkospazm yapabilir. Yan etkilerden kaçınmak için steroidler ile premedikasyon önerilir.

IL-2 Reseptör Antagonist Ab' leri (Basiliximab, Daclizumab):

Kimerik monoklonal antikorlardır. Aktive T hücrelerin alfa subunitine bağlanarak IL2 aracılıklı aktive T hücre proliferasyonu inhibe ederler. İndüksiyon tedavisi olarak tercih edilebilirler.

Akut Rejeksiyon:

Sıklıkla erken dönem, özellikle ilk 1 ay içerisinde gelişir. Üç önemli bulgusu (portal enflamasyon, safra kanalı enflamasyonu ve perivenuler enflamasyon) vardır.

Geç Akut Rejeksiyon:

Sıklıkla 3 ay sonrasında görülür. Primer hastalık nüksü ile karışabilir; otoimmün, HCV,.. Portal ya da santral tutulum olabilir ve özellikle santralobüler enflamasyon dominant olup portal enflamasyon geri plandadır. Tedaviye daha zor yanıt verir. Sıklıkla akut rejeksiyon öyküsü vardır. Erken kronik rejeksiyon habercisi (safra kanal atrofisi veya kaybı, santralobüler fibrozis gibi) olabilir.

Kronik Rejeksiyon:

Nadir görülür (%2). İlk 1 yılda nadir olup sıklıkla daha geç dönemde görülür. Klasik iki ana histopatolojik bulgusu vardır; Obliteratif arteriopati (orta ve geniş damar tutulumu) ve safra kanal kaybı.

Kesin tanı için en az %50 safra kanal kaybı olduğunu göstermek gerekir.

Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Immünespresif Tedavi Planlamasında;

Erken dönemde; Akut red profilaksisi ve idamede kullanılan ajanlar; KKS, CNI, antimetabolitler ve mTOR inhibitörleri.

Rejeksiyon tedavisinde; KKS (genellikle yüksek doz-pulse steroid yeterli olmaktadır), CNI/MMF ve/veya mTOR inhibitörü eklenebilir.

Endüksiyon tedavisinde; Poliklonal anti-T hücre antikorları, Monoklonal anti-T hücre antikorları ve IL-2 reseptör antikorları kullanılmaktadır.

Antikor aracılı rejeksiyon tedavisinde; 3 gün plazmaferez ve ardından IVIG verip; C4d pozitifliği varsa ve patoloji humoral rejeksiyon olarak destekliyorsa Rituximab uygulanabilir.

Kronik rejeksiyon tedavisinde ise; öncelikle hastanın tedaviye ve ilaca uyumu, kontrollerini düzenli yaptırdığı sorgulanmalı, Cs A tedavisi kullanıyorsa Tac tedavisine değiştirilmeli, MMF veya mTOR inhibitörü tedaviye eklenebilir. Ancak genellikle kronik süreçte parankim azalması nedeniyle tedaviye yanıt kötüdür ve re-transplantasyon gerekir.

Karaciğer transplantasyonunda immünespresif tedavide uygulanabilecek çok çeşitli protokoller bulunmaktadır.

Standart tedavide KKS+CNI+MMF'in birlikte kullanıldığı 3'lü tedavi seçeneği ön planda kullanılmaktadır.

Endüksiyonlu rejimlerde ise; KKS + MMF + Daclizumab veya Basiliximab kullanılır.

Karaciğer Transplantasyonu Komplikasyonları:

Karaciğer transplantasyonu sonrasında:

- Primer nonfonksiyon,
- Allograft rejeksiyonu,
- "Small for Size Sendromu",
- Biliyer komplikasyonlar,
- Vasküler komplikasyonlar,
- Transplant sonrası enfeksiyonlar,
- Primer hastalığın nüksü ve re-transplantasyon ihtiyacı

gibi bazı istenmeyen durumlar ortaya çıkabilir.

Karaciğer transplantasyonunun hayat kurtarıcı özelliği, hastaya kattıkları düşünülürse kar-zarar oranına göre komplikasyonların kabul edilebilir olduğu görüşü hakimdir.

Karaciğer transplantasyonu sonrasında ortaya çıkan istenmeyen komplikasyonlar merkezler arasındaki standardizasyonunun sağlanması amacıyla "**Clavien sınıflandırma sistemi**" kullanılarak derecelendirilebilir.

Bu sistemde;

Grade 1 komplikasyonlar; farmakolojik veya cerrahi tedavi ya da endoskopik veya radyolojik girişim gerektirmeyen, ameliyat sonrası olağan süreçte sapmaya neden olan komplikasyonları içermektedir.

Grade 2 komplikasyonlar; farmakolojik tedavi gerektiren grade 1 komplikasyonlardır.

Grade 3 olanlar, genel anestezi gerektirmeyen (3a) veya gerektiren (3b) cerrahi tedaviye ihtiyaç doğuran durumları içermektedir.

Grade 4, tek organ disfonksiyonu (4a) veya çoklu organ disfonksiyonu (4b) nedeniyle yoğun bakım ünitesine ihtiyaç duyulan durumlar,

Grade 5, ise ölüme neden olan durumlardır.

Prognoz

Karaciğer kanseri olan ve karaciğer dışı organ metastazı bulunan hastalarda karaciğer transplantasyonu yapılmış ve 5 yıllık sağ kalım oranı %75 bulunmuştur. Karaciğer dışı organ metastazı ve makroinvazyon bulunmayan hastalarda transplantasyon sonrasında 5 yıllık sağ kalım oranı %100'e ulaşmıştır.

Ek Bilgi için:

1. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World J Surg 1982; 6: 3-9.
2. A Ahmed, EB Keeffe. Current Indications and Contraindications for Liver Transplantation. Clin Liver Dis. 2007; 11: 227-247.
3. ON Tucker, P Mariott, M Rela, et al. Emergency Liver Transplantation Following Severe Liver Trauma. Liver transplantation. 2008; 14: 1204-1210.
4. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R Jr, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Hepatology. 2014; 59: 1144-1165.
5. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, Erdogan A, DeWolf AM, Shah SJ, Fix OK, Kay N, Abecassis MI, Georgiade M, Flaherty JD. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. J Am Coll Cardiol. 2011; 58: 223-231.
6. Ramsay MA, Spikes C, East CA, Lynch K, Hein HA, Ramsay KJ, Klintmalm GB. The perioperative management of portopulmonary hypertension with nitric oxide and epoprostenol. Anesthesiology 1999; 90: 299-301.
7. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. Hepatology 2003; 37: 192-197.
8. Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH, Cooper CB, Bellamy PE, Farmer DG, Vierling JM, Ghobrial RM, Busuttil RW. Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. Liver Transpl 2002; 8: 925-931.
9. Lafayette RA, Pare G, Schmid CH, King AJ, Rohrer RJ, Nasraway SA. Pretransplant renal dysfunction predicts poorer outcome in liver transplantation. Clin Nephrol 1997; 48: 159-164.
10. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Hepatology 2002; 35: 1179-1185.
11. Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH. Pathophysiology of renal disease associated with liver disorders: implications for liver transplantation. Part I. Liver Transpl 2002; 8: 91-109.

12. Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH. Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation: Part II. Liver Transpl 2002; 8: 193-211.
13. Valentín-Gamazo C, Malago M, Karliova M, Lutz JT, Frilling A, Nadalin S, Testa G, Ruehm SG, Erim Y, Paul A, Lang H, Gerken G, Broelsch CE. Experience after the Evaluation of 700 Potential Donors for Living Donor Liver Transplantation in a Single Center. Liver Transpl 2004; 10: 1087-1096.
14. Schiano TD, Kim-Schluger L, Gondolesi G and Miller CM. Adult Living Donor Liver Transplantation: The Hepatologist's Perspective. Hepatology 2001; 33: 3-9.
15. Pascher A, Sauer IM, Walter M, Lopez-Haeninnen E, Theruvath T, Spinelli A, Neuhaus R, Settmacher U, Mueller AR, Steinmueller T, Neuhaus P. Donor evaluation, donor risks, donor outcome, and donor quality of life in adult-to-adult living donor liver transplantation. Liver Transpl 2002; 8: 829-837.
16. Chen Y, Cheng YF, Villa V, Wang CC, Lin CC, Huang TL, Javan B, Chen CL. Evaluation of Living liver Donors. Transplantation 2003; 75: 16-19.
17. Chisuwa H, Hashikura Y, Mita A, Miyagawa S, Terada M, Ikegami T, Nakazawa Y, Urata K, Ogino S, Kawasaki S. Living liver donation: preoperative assessment, anatomic considerations, and long-term outcome. Transplantation 2003; 75: 1670-1676.
18. Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K, Makuuchi M, Satomi S, Sugimachi K, Tanaka K, Monden M; Japanese Liver Transplantation Society. Operative morbidity of living liver donors in Japan. Lancet 2003; 362: 687-690.
19. Broelsch CE, Malago M, Testa G, Gamazo CV. Living donor liver transplantation in adults: Outcome in Europe. Liver Transpl 2000; 6: 64-65.
20. Ben-Haim M, Emre S, Fishbein TM, Sheiner PA, Bodian CA, Kim-Schluger L, Schwartz ME, Miller CM. Critical graft size in adult-to-adult living donor liver transplantation: Impact of the recipient's disease. Liver Transpl 2001; 7: 948-953.
21. S. Emre, C. Manzarbeitia: Surgical techniques for liver procurement, The liver transplant procedure. In practical Manual of Abdominal organ transplantation Ed. Cosme Manzarbeitia, MD Kluwer Academic/Plenium Publ. New York. 2002.
22. Marcos A. Right lobe living donor liver transplantation: a review. Liver Transpl 2000; 6: 3-20.

BÖLÜM : 5

BÖBREK NAKLİ AMELİYATINDAN SONRA ERKEN DÖNEM

DR. SÜHEYLA APAYDIN

Ameliyattan Sonra İlk 24 Saat

Ameliyathaneden servise gelen böbrek nakli alıcısı geldiğinde, ilk olarak servis hekimi transplantasyon hemşiresiyle beraber bilinç durumu iyi mi, hava yolu açık mı, damar yolu güvenli mi, idrar sondası çalışıyor mu, varsa drenleri yerinde mi kontrol etmelidir. Hastanın bütün takipleri saatli ve yazılı olarak kayıtlı tutulmalıdır. Alıcıya Yapılacak Erken Müdahaleler Tablo 1 de verilmiştir (1,2).

Tablo 1. Ameliyathaneden Gelen Böbrek Alıcısında Erken ve Acil Yapılacaklar (1)

1. Hastanın bilincinin açık, solunumunun rahat olduğu, hava yolunda temizlenecek herhangi bir sekresyonun olmadığı ve periferik O2 saturasyonun normal sınırlarda olduğu gözlenmelidir.
2. Kan basıncı ölçülmeli, ilk alınan kan basıncı strese, hastanın derlenme odasında hipotermik kalmışsa periferik vazokonstriksiyona bağlı olarak yüksek ölçülebilir. Takiplerinde 180/110 mmHg üstüne çıkmadıkça müdahale önerilmez.
3. Hastanın AV fistülü varsa korunmasına özen gösterilmeli, ulaşımı uygun yerlerde en az 2 damar yolu açılmış olmalıdır. Tedavinin devamı için "Santral venöz kateter" konulmuş olması tercih edilir.
4. Hastanın idrar sondasında idrarın varlığı, pıhtı olup olmadığı gözlemlenmelidir. Hiç idrar gelmiyorsa, hastanın vital bulguları iyi ve sıvı açığı bulgusu yoksa öncelikle "idrar sondası tıkalı olmasın?" aklı gelmeli ve kontrol edilmelidir. İdrar saatlik olarak izlenmeli kaydedilmelidir.
5. Drenlerinden aşırı kanama olup olmadığı takip edilmelidir.
6. Operasyondan servise gelen, idrarı olmayan (özellikle canlı vericili) yetişkin alıcının yüklenme bulgusu yok ve kan basıncı ve nabız sayısı normal, idrar sondası açıksa hızla (yaklaşık 20-30 dk) 250-500 ml izotonik NaCl verilir. İdrar başlamazsa Furosemid 1-2 mg/kg İV yine hızlı verilir. Kısa süre içinde idrarı olmazsa greftin dolaşımına bakılmalı, acil Doppler USG çekilmelidir.
7. Hastalar anestezi endüksiyonu ile başlayan üç doz halinde (Tercihan sefalosporin) anti-bakteriyel profilaksi uygulanmalıdır.
8. Parenteral mide koruyucu anti-ülser tedavi (H2 reseptör blokerleri veya proton pompa inhibitörleri) verilmelidir.
9. Eğer endikasyon varsa IV ATG uygulaması ameliyathanede hasta entübe iken verilmiş olmalıdır.

Sıvı-Elektrolit Tedavisi:

Böbrek nakli operasyonundan sonra sıvı ve elektrolit tedavisi ve yakın takibi hayati önemdedir.

Alıcının ameliyat sonrası sıvı açığı olup olmadığı "CVP ile" kontrol edilmelidir (1,3).

Cerrahi sırasında hastalara verilecek sıvı yaklaşık kg başına 4 ml /saat olarak planlanmalıdır.

Operasyonda kayıplar olursa hesaplanıp sıvıya eklenmelidir.

Operasyondan sonra "derlenme odasında " verilecek sıvı saatlik 2 ml/kg olmalıdır.

Servise gelen hastaya verilecek sıvı takibi yapılarak, saatlik miktar olarak ayarlanmalıdır.

Ölçülemeyen kayıplar için saatte 30-50 ml hesaplanırken, bu miktara saatlik idrar miktarı da eklenmelidir.

Kayıpları yerine koyma " 2/3 izotonik NaCl ve 1/3 % 5 Dextroze" ile olmalı; poliüri ile seyreden hastalarda hipopotasemi riskinin bulunduğu unutulmamalıdır. Potasyum, kalsiyum replasmanı gerekirse yapılmalı, plazma potasyum düzeyi 4 meq/l nin üzerinde tutulmalıdır. Potasyum(KCl) IV sıvılara ilave edilebileceği gibi dengeli elektrolit solüsyonları olarak da verilebilir.

Saatlik idrarı 500 ml olan hastalarda " Aşırı poliüri" den kaçınmak için idrarın 2/3 ü saatlik sıvı olarak verilmelidir (1,3,4).

Cerrahi işlem geçiren diğer hastalarda olduğu gibi böbrek naklinde de verilecek sıvı hesaplanmasında iki ayrı yöntem;

- Serbest (libre) sıvı ve

- Kısıtlı sıvı (önceden hesaplanmış)

mevcuttur.

Bazı üniteler diürezden bağımsız olarak sabit bir sıvı şeması uygularlar. Bu yöntemde hastada hipovolemi ve elektrolit dengesizliği gelişmesi riski vardır (3).

Sıvı tedavisi konusunda çalışan bazı otörler; % 0.9 izotonik NaCl 'ün fizyolojik değerlerin üzerinde klorür içerdiği ve yoğun klorürün metabolik asidoz gibi etkileri yanında akut böbrek hasarının (AKI) gelişimini kolaylaştırdığı, bu nedenle düşük NaCl sıvılar klorü azaltılmış astetat tamponlu kristalloid (Plasma Lyte) veya Ringer Laktat kullanıldığında akut böbrek hasarının azaldığını öne sürmektedirler (5,6).Transplantasyon cerrahisi ve takibi sırasında izotonikle karşılaştırılan klorü azaltılmış astetat tamponlu kristalloid kullanıldığında etkinlikleri ve hiperpotasemi yan etkileri karşılaştırılmış, kristalloid alanlarda daha çok noradrenalin perfüzyonu gerektiği bulunmuştur (7).

Erken greft fonksiyon bozukluğu olan canlı vericilerde veya kadavra organ alıcılarında erken idrar çıkışı olmayabilir veya saatlik idrar 100 ml nin altında kalabilir.

İdrar miktarı yeterli olmayan alıcılarda sıvı takibinin iyi yapılması, hipervolemiden kaçınılması için düzenli santral venöz basıncının (CVP) ölçümünü savunanlar vardır. Yeterli idrarı olanlarda ve canlı nakillerde sofistike CVP takip ve ölçümleri çok da gerekmez (1,2,3).

Saatlik idrar miktarı 500 cc üzerinde olan hastalarda serum potasyum düzey düşmesi görülebilir. Bu hastalarda potasyum replasmanı gerekir. **Potasyum düzeyi 4 mEq/L civarında tutulmalıdır.**

Diürez miktarı az olan alıcılarda hiperpotasemi riski mevcuttur. Bu hastalarda potasyum 7 mEq/L nin üzerinde olursa diyaliz tedavisi gerekir. Heparinsiz yöntemle hemodiyaliz yapılmalı, hemodiyaliz sırasında greftin hemodinamiğini bozacak şekilde ultrafiltrasyon yapılmasından kaçınılmalıdır (6).

İdrar Miktarı:

Özellikle pre-emptif böbrek nakli olanların ve bazı diyaliz hastalarının kendi günlük idrar miktarı 1000-500 ml nin üzerinde olabilir.

Saatlik idrar miktarı ile kreatinin düzeyinin düşmesi arasında bir tutarlı bir birliktelik olması gerekir. Bu hastalarda kreatinin düşmüyorsa akla kendi böbreklerinden gelen idrar gelmeli, transplante greft böbrek fonksiyon bozukluğu açısından araştırılmalıdır. Operasyon günü saatlik idrar 200 ml veya daha çok tutulmalı, daha sonra ise 100 ml nin altına inmemelidir. Transplantasyon hemşiresi idrar miktarı beklenen altında gerçekleşirse hekime haber vermelidir (1). Sondanın açıklığının kontrolü, sıvı açıklığının kontrolünü takiben, deneyimli bir radyolog tarafından hızla Doppler US ile transplant böbrek görünüm ve dolaşımının ultrasonografisi yapılmalıdır (9).

Kan Basıncı ve Nabız:

Hemodinaminin takibi uygun böbrek perfüzyonunun sağlanıp sağlanmadığı açısından çok önemlidir. Saatlik yapılması gereklidir. Operasyondan hemen sonra hipertansif olan hastada takip sırasında kan basıncının organın perfüzyonunu bozmayacak kadar, hafifçe yüksek düzeylere düşmesi beklenir. Sistolik kan basıncı 180 mmHg üzerine çıkmadıkça kan basıncına müdahale edilmez. Bu düzeyin üstünde ise oral uzun etkili nifedipin veya diğer dihidropiridin gibi kalsiyum kanal blokerleri verilebilir. (1,2)

Hemoglobin takibi:

Cerrahi sonrası kanamalarda hemoglobin (%Hb) düşüşü dinamik parametrelere göre daha geç ortaya çıkar, fark edilmesi 12 saate kadar da uzayabilir. Bu nedenle taşikardi, hipotansiyon ve beklenenden daha fazla ağrı yakınması olduğunda akla kanama gelmelidir. Drenlerden gelen beklenenden fazla kanama, greft çevresinde hematoma oluşması, bazan bu hematoma bağlı allogreft basısı sonucu (Kompresyon sendromu) ani idrar azalması görülebilir (1,2).

Ameliyata ve sıvı tedavisine bağlı %Hb düzeyinde 1-2 gr/dl civarında düşüş olması *fizyolojik sınırlarda* kabul edilebilir.

Hb düzeyinin 8 gr /dl nin altına düşmesi,marjinal koroner arter dolaşımı olan riskli hastalarda anginayı tetikleyebilir. Daha fazla düşüşler anormal kanamaları akla getirmelidir (1,2).

Glukoz:

Kan şekeri artışı steroid tedavisi ve glukoz perfüzyonu ve böbrek yetmezliğinde görülebilecek insülin direncine bağlı olabilir. Operasyon günü perop endüksiyon yapıcı ilaçların kullanımı (Steroidler) nedeniyle 250 mg/dl ye kadar kan şekere müdahale gerekmez. Takip eden günlerde hastaların çoğunda kan şekerinin kendiliğinden regüle olması beklenir (1).

OPERASYONDAN SONRA İLK HAFTA

Allograft Fonksiyonlarının İzlenmesi:

Allograft fonksiyonları açısından hastalar 3 gruba ayrılabilir.

- *İyi greft fonksiyonu* olanlarda 72 saat içinde serum kreatinini normal sınırlara iner ve diyaliz ihtiyacı olmaz.
- *Yavaş greft fonksiyonu* olanlarda diyaliz ihtiyacı olmasa bile kreatinin düşüşü yavaştır, ilk hafta sonunda hala normal değere inmemiş olabilir. Bu hastalarda gecikmiş greft fonksiyonu- DGF, donör kaynağına bağlı (kadavra veya yaşlı donör), perioperatif greft hasarına, soğukta saklama veya sıcak iskemiye bağlı olabilir. Böyle hastalarda akut rejeksiyon atağı gözden kaçabilir. Bu nedenle Doppler ultrasonografi, nükleer sintigrafi ile böbrek perfüzyonu, vasküler direnç indeksleri takip edilmelidir. Birinci hafta sonunda hala beklenen düzeyin üstünde ise allograft biyopsisi yapılabilir.
- *Kötü greft fonksiyonu* olanlarda diürez olsun olmasın kreatinin düzeyi yüksektir ve böbrek yetmezliğinin klinik bulguları vardır. Hastanın diyaliz ihtiyacı mevcuttur. Bu hastalarda greft hemodinamiğini bozmamak için yoğun ultrafiltrasyon yapılmaması gerekli olmakla birlikte greft fonksiyonu gecikmesi üreminin sürmesinin yanısıra, ameliyat travması ve immünoşüpresif tedavinin etkisi ile hasta katabolik bir sürece girebilir, kuru ağırlığı azalarak hipervolemi gelişebilir, akciğer ödeme girebilir. Bu nedenle hastaların düzenli günlük olarak ağırlıkları tartılmalı, aldığı çıkardığı takibi yapılmalı, serum albümin düzeyi ölçülmelidir. İdrar takibi için idrar sondası 3-5 gün arasında yerinde tutulmalıdır (1,2,10).

İmmünoşüpresif Tedavi:

En sık tercih edilen şema; steroid, kalsinörin inhibitörü ve antiproliferatif protein sentez inhibitörü ajandan oluşan 3'lü immünoşüpresif tedavidir. İmmünolojik olarak riskli olan hastalarda endüksiyon tedavisi anti-timositik globulinler (ATG) veya IL-2 reseptör blokeri anti CD-25 antikoru kullanılabilir. Sık kullanılan immünoşüpresif ilaçlar şunlardır (11,12,13) (Tablo 2):

Steroidler :

Kortikosteroidler yan etkilerine rağmen hala solid organ nakillerinin vazgeçilmez ilaçları olup esas etkilerini anti-enflamatuar özellikleriyle gösterirler. Hem rejeksiyondan korunma hem de akut rejeksiyon tedavisinde kullanılan steroidlere (prednizolon veya metil prednizolon), perioperative olarak, greft reperfüzyondan hemen önce IV 500mg – 1gr bolus ile başlanır. Daha sonra tedricen azaltılarak-her kliniğin uygulama farklılıkları olabilir- birinci ayın sonunda günde oral olarak 20-30mg a inilir.

Ağırlıklı olarak metabolik olan yan etkileri vardır (Tablo 2). Bunlar daha sonraki bölümlerde

tartışılacaktır. Ayrıca özellikle metil prednizolonun, kalsinörin ve mTOR inhibitörlerinin karaciğerdeki metabolizmasına da etkisi vardır.

Sabah tek doz olarak verilmesi, oral alımda problem varsa post op ilk günler parenteral uygulanması daha sonra orale geçilmesi ve [prednizolon](#) un tercih edilmesi uygun bir yaklaşımdır (11-13).

Kalsinörin inhibitörü ilaçlar(CNI):

Esas etkilerini kalsinörin fosfataz enzimini bloke ederek, aktive olmuş T hücresi Nükleer faktörünün (Nf-AT) nükleus üzerinde sentez etkisini baskılayarak sonuçta enflamatuar sitokin IL-2 yazılımını ve yapımını bloke ederek gösterirler.

T hücresinin sitokinler aracılığı ile hücreler arası sinyalizasyonu azalır ve güçlü immün cevap gerçekleşmez. Bu lenfosit fonksiyon bozucu ilaçlar red profilaksisi için günümüzde immünosüpresif tedavinin belkemiğini oluşturur.

Tedavide ilk kullanıma giren siklosporin A (CsA) dir. Rutin kullanıldığı tarihi 1980 li yıllara kadar dayanan bir kullanım deneyimi birikmiştir. Nefrotoksik özelliği vardır ve yakın doz uyarı gerekir. 2000 yılların başlarında Nankivell ve arkadaşlarının yaptıkları yayınlara istinaden, kalsinörin inhibitörsüz tedavi bir ara böbrek transplantasyon pratiğine hakim olmaya başlasa da artan akut humoral rejeksiyon sıklığı ve sağkalımlarda belirgin azalma nedeniyle kalsinörin inhibitörsüz tedaviden vazgeçilmeye başlanmıştır (1,13,14)

Günümüzde kalsinörin inhibitörü (CNI) olarak güncel tedavide en çok tercih edilen, daha potent ve taşıyıcı protein olan siklofiline daha yüksek affinite gösteren, [takrolimus](#) (Tac) olmuş, siklosporin A daha az ve daha özel koşullarda kullanılmaya başlanmıştır (11,12,15).

Kalsinörin inhibitörlerini canlı vericili böbrek nakli olması planlanan günden 7 veya 2 gün önce başlayan red profilaksisi protokolleri olduğu gibi, aynı gün başlayanlar veya yeterli diürez oluncaya kadar bekleyen,geciktirilmiş uygulanma protokolleri de vardır. Kadavradan böbrek nakli olanlarda serum kreatinin düzeyi 4mg/dl nin altına ininceye kadar CNI uygulaması ötelenebilir. Ancak greft fonksiyonları başlamadan da CNI verilebilir. Bu durumda nefrotoksisite ve DGF süresinin daha uzun olduğunu öne süren yayınlar vardır (1,12,14).

Siklosporin A (CsA) 3-5 mg/kg, takrolimus (Tac) 0,1-0,3 mg/kg dozunda günlük doz ikiye bölünmüş olarak verilir . Her iki ilacın da tam kan düzeyi yakın takip edilmelidir.

CsA için akşam dozundan 12 saat sonra alınan çukur düzeyi (C0) veya sabah dozundan 2 saat sonra alınan (C2) pik düzeyi takip edilebilir. C2 düzeyi ile ilaç etkinliği arasında daha kuvvetli ilişki kurulsa da, daha pratik olduğundan C0 düzeyi ile takip edilmektedir.

Tac ise çukur düzeyi, C0 ile takip edilir. Hedef tam kan düzeyleri transplantasyondan sonraki zamana göre greftin erken fonksiyonlarına ve alıcının red riskine bağlı olarak değişiklik gösterir. (Tablo3) (15,16)

Tablo 3. BöbrekTransplantasyonundan Sonra Beklenen CsA ve Tac Kan Düzeyleri

	Siklosporin A (ng/ml)*	Takrolimus (ng/ml)
İlk 1 ay	C0:400-275 C2:1200-1400	8-12 ng/ml

2-3 ay	C0:150-125 C2:1200-1000	8-10 ng/ml
3-12 ay	C0:150-100 C2: 700-1000	5-8 ng/ml
>12 ay	C0:150-75 C2: Belirli değil	3-5 ng/ml

* Allogreft fonksiyonları iyi ise üst düzeye, kötü ama rejeksiyona bağlı olarak kötü değilse alt sınıra yakın olmalı.

Her iki ilaç da karaciğerde p450 enzim sistemi ile katabolize edildiğinden bu enzim sistemine kompetisyon yolu ile etkili kullanılan diğer ilaçlar; CNI lerinin kan düzeylerinin etkileyerek; ya tedavi aralığının altında kalarak yetersiz immünsupresyona ve akut rejeksiyona ya da tedavi düzeyinin üstüne çıkarak ilaç toksisitesine neden olabilir (Tablo2).

Antiproliferatif Ajanlar:

Antiproliferatif ajanlar T hücresi reseptörü uyarıldıktan sonra lenfositlerde klonal ekspansiyon için gerekli olan metabolik hücre siklusu artışını, de novo protein sentezini baskılayarak lenfositlerin çoğalmasını engellerler.

Antiproliferatif denildiğinde; anti-metabolitler ve mTOR inhibitörleri akla gelir (13,15).

Antimetabolitler

Azatioprin:

En eski anti-metabolik immünosüpresif ajanlardan biri, pürin sentez inhibitörü Azatioprin dir .Günümüzde halen etkin kullanılmaktadır. Ancak modern protokollerde yerini mikofenatlara bırakmıştır. Dozu kg başına 1,5-2 mg/kg /gün olup günlük doz ikiye bölünmüş olarak verilir (Tablo2).

Mikofenolatlar:

De novo olarak pürin nükleozidlerin sentez enzimlerinden, inozine monofosfat dehidrogenaz(IMPDH) enzimini bloke eder. Mikofenil mofetil (MMF) midede açılan formudur, mikofenil sodium ise enterik kaplı (EC-MF) olup ince barsakta açılır. MMF 500 mg tablet olarak dozu günde iki kez 1000 mg iken, EC-MF 360 mg tablet olup günde iki kez 720 mg olarak verilir (Tablo2).

Böbrek nakli için farklı dozu olmayıp transplantasyondan bir kaç gün önce başlanabilir. İlaç kan düzeyi takibi yapılmasına gerek yoktur.

Kemik iliği toksisitesi ve gastrointestinal toksisite, ishal yan etkisi vardır. Düzenli WBC ile takip edilir. Kalsinörinlerle aynı zamanda alınması genellikle tavsiye edilmez aralarında iki saatlik fark olması önerilir. Ancak çok sayıda bölünmüş dozda ilaç almak hasta ilaç uyumunu azalttığı için beraber de verilebilir. Gastrointestinal yan etkileri nedeniyle ilk günlerde dörde bölünmüş doz verilebilir. Ayrıca

proton pompa inhibitörleri MMF nin mideden emilimini azaltabilir. Aralarında en az bir saat süre olmalıdır (17).

Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri:

İlk bulunan bu tür ilaç **sirolimus** (rapamisin) olup günümüzde daha çok kullanılan farklı formülasyonlu olan **everolimus** dur. İmmünoşüpresif ve anti-enflamatuar etkileri vardır, m-TOR kinazı inhibe ederek lenfositlerin proliferasyonunu engeller. Sirolimus tek dozda, everolimus 2 ye bölünmüş günlük dozda kullanılır. Tam kan çukur düzeyleri ile takip ve monitorize edilir (Table 2) . Kalsinörin inhibitörleriyle P-450 enzim sistemi üzerinden etkileşir, günümüzde her ikisi içinde hedef kan düzeyleri düşük tutulmak üzere CNI ile kombine edilmekte olan protokoller vardır. Beraber kullanıldıklarında aralarında iki saat fark olmalıdır (11,12).

Antikorlar

Sentetik , monoklonal antikorlar; lenfositler üzerinde bulunan fizyolojik reseptör ve/veya ligandlara bağlanarak/hedef alarak etki ederler. Etkileri; kompleman aktivasyonu ile lenfoliz ve nötralizasyon-optimizasyon yolu ile dir. Poliklonal türde olanlar bir çok epitope/bölgeyi hedef alırken, monoklonal antikorlar yalnızca bir reseptör/ligandı hedeflemek üzere sentez edilmişlerdir. Antikorlar oldukça güçlü lenfoliz yaparak lenfopeniye yol açarlar, dolayısıyla immünoşüpresif etkiye sahiptirler. Bu nedenle lenfosit sayısının azaltılması gereken antilenfosit Ab endüksiyon uygulaması; sensitize hastalarda rejeksiyon profilaksisinde ya da ciddi rejeksiyon tedavisinde kullanılır (11,12,13,18).

Anti-timosit globülin (ATG)

Poliklonal olanlar içinde tavşandan elde edilmiş antitimositik globulin ATG en sık kullanılanlardandır. Endüksiyon amacıyla kullanıldığında; ameliyathanede anestezi endüksiyonuyla beraber başlamak üzere 1-2 mg/kg dozunda 2 saat içinde IV perfüzyon ve serviste ise izotonik serum içinde her 1 ml etken madde 7 ml de çözülecek şekilde 4-12 saatte perfüzyonla IV verilir. Uyarılmış T lenfositleri üzerinde ilk etkisi lenfoliz ve sitokin salınımı olduğundan ortaya çıkabilecek enflamasyonla seyreden sitokin salınım sendromundan korunmak için premedikasyon gerekir. Mümkünse diyalizden sonra uygulanmalıdır. İnfüzyondan 15-20 dk önce ateş düşürücü olarak parasetamol 500-1000 mg, IV antihistaminik ve 1,5-2 mg/kg dozunda ve düşük doz prednizolon IV olarak verilmelidir. Ancak üçüncü günden sonra lenfopeniye ulaşıldığından premedikasyona gerek yoktur (1, 2, 11, 19).

Anti-timositik globulinlerin dozunun ayarlanmasında CD3 (+) T lenfosit sayımı takibi önemlidir. Amaç lenfosit sayısını azaltarak immün cevabı zayıflatmaktır. Hedef düzey; lenfosit sayısının başlangıç düzeyinin % 25 nin altına düşmesidir. Sonra altında ise doz azaltılmalı, hala üstünde ise doz arttırılmalıdır. Eğer bu sayımı yapma imkanı yoksa, lökosit sayısı 4000-2500 / μ L aralığında ise veya trombosit sayımı 100 000-80 000/ μ L aralığında ise hesaplananın yarı dozu verilir. Lökosit sayısı 2500/ μ L nin veya trombosit 80 000/ μ L nin altında ise antikor kullanılmamalı, doz atlanmalıdır (1, 2, 11, 19).

Steroidler reddi genelde geri çevirir, steroide dirençli ciddi hücrel / humoral rejeksiyonda ATG daha yüksek dozlarda 3-5 mg/kg/gün (1,5-2,5 mg/kg/gün) kullanılmalıdır (1,2,11,19). En ciddi ATG komplikasyonu enfeksiyona, özellikle viral enfeksiyonlara meyildir. On dört günden daha uzun süre kullanılmaması önerilmektedir. Profilaksi dozunun 7-10 günü aşmaması tercih edilmelidir. Antiviral profilaksi ilave edilmesi tavsiye edilir (1, 2, 11, 19). ATG verildikten sonra, diyalizle kandan uzaklaştırılmaz ve plazmaferezle temizlenmez. Yine de ATG uygulanması hemodiyaliz ve plazmaferez sonrası tercih edilmelidir (19).

Monoklonal Antikorlar

Bu antikorlar fare veya sıçan (*murine* kaynaklı) elde edilmiş. ardından antikorun *variable* bölgesi bırakılıp *constant* bölgesi insan *constant* bölgesiyle değiştirilmiştir (Humanize edilmiş).

Basiliximab

Lenfosit CD25 yüzey markörüne bağlanarak, nötralize ederek etki eden monoklonal bir antikordur. Bu bölge IL-2 reseptörünün önemli bir bileşeni olup T hücresi sinyalizasyon ve profilerasyonun başlaması için gerekli bir bölgedir. Lenfosit sayının azaltmaz, lenfopeniye yol açmaz ancak aktive olmasını engeller. Sadece red profilaksisi için endüksiyon olarak kullanılır. Transplant ameliyatından 2-4 saat önce IV olarak 20 mg (0.gün) ve transplantasyondan sonra 4. gün yine IV 20 mg olarak kullanılır. (Tablo2) (2, 11, 12, 20).

Alemtuzumab(Campath)

Bir çok immün hücrede (natural killer hücreler, B ve T lenfositleri ve makrofajlar) mevcut bulunan CD52 reseptörünü hedefler. Hem endüksiyon hem de rejeksiyon tedavisinde kullanılabilir (2,11,12,20). Türkiye’de kronik lenfosit lösemi için endikasyon aldığından immünoşüpresif şemalarda sıklıkla yer almamakta, ancak endikasyon dışı olarak kullanılabilir. (18,20).

Rituximab

B hücrelerinde yüzeylerinde bulunan CD20 reseptörüne bağlanarak kompleman aktivasyonuna bağlı lizis, B hücre lenfopenisi yaparak etki gösterir. Esas kullanım alanı lenfomalardır. Allogreftte yönelik antikor yapan B hücrelerini azaltması beklenir; özellikle steroide dirençli akut antikor aracılı rejeksiyon da kullanılır. Öte yandan humoral rejeksiyon için risk taşıyan sensitize alıcılarda (Taramalarda anti HLA antikor pozitif sensitize hastalar) humoral red profilaksisi tedavisinde, çeşitli desensitizasyon protokollerinde (Plazmaferez, intravenöz immune globulin IVIG ile birlikte) kullanılabilir. Tıpkı ATG de olduğu gibi kullanmadan önce premedikasyon gereklidir (18,20).

Kostimulasyon Blokajı:

Lenfosit aktivasyonu sinyalizasyonunda kostimülatör Sinyal 2 ye (Costimulation; CD80-CD86 ile CD 28/ CTLA-4 yolu) inhibitör etkili olup diğer immünoşüpresiflere göre daha yeni sayılırlar. Soluble (çözünür) sitotoksik T lenfosit ile CTLA-4 benzeri füzyon protein olan Belatacept CD80/CD86 ile bağlanarak sinyalizasyonu bozar immun cevabı yetersiz halde bırakarak bloke eder (9,20). İntravenöz olarak aylık uygulanır. CNI nefrotoksitesinden kaçınmak, CNI kullanımını azaltmak/tedaviden çıkartmak üzere geliştirilmiş olmasına rağmen bu yolak aynı zamanda allogreftin adaptasyonu sağlayan regülatör (toleran) T hücrelerinin proliferasyonu için de gerekli olduğundan hücrel rejeksiyon sıklığı relatif olarak artmıştır (20).

KOMPLİKASYONLAR

Hipertansiyon:

Böbrek naklinden sonra hipertansiyon devam edebilir. Eğer ilk haftada allogreft çalışmaya başlamamışsa hipertansiyon daha çok volüm yüküne bağlıdır. Allogreftin perfüzyonunu etkilemeyecek şekilde, hipovolemi ve hipotansiyon ataklarına sokmadan kademeli veya günlük hemodiyaliz/ultrafiltrasyon la hipervolemi kontrol altına alınabilir. Fonksiyon gören greftlerde hipertansiyon patofizyolojisi ve yaklaşımı poliklinik takiplerde değerlendirilir (1,2,21,22).

Anemi:

Böbrek transplantasyonundan sonra böbrek kaynaklı aneminin üçüncü aya kadar düzelmesi beklenir. Ancak çeşitli nedenlere bağlı olarak anemi devam edebilir.

İlk haftalardaki anemi, her ne kadar dikkatli, minimal travmatik cerrahi yöntemlerle olsada ameliyat sırasında kayıplar, böbrek fonksiyonun henüz tam düzelememiş olması ve ilaçların yan etkilerinden ileri gelir. Özellikle uzamış soğuk iskemi zamanı olan marjinal donör böbreklerini alanlarda daha sık anemi görülür. Alıcıların transplant öncesi eritropoietin (EPO) ile uygun şekilde tedavi edilerek hazırlanması, 10gr/dl ve daha üzerinde Hb düzeyi ile ameliyata girmesi sağlanmalıdır. Anti-timositik globülinler, anti-proliferatif ajanlar bu erken dönemde anemiye neden olabilirler. Uygun hastalarda EPO kullanılabilir; kan transfüzyonu yapılacaksa; lökosit filtresi yanında radyasyonla muamele edilmiş, immün özelliği azaltılmış eritrosit süspansiyonları kullanılmalıdır (1, 2, 24, 25).

Hiperglisemi:

İlk günlerde kan şekeri takibi dikkatli yapılmalı ve gerektiğinde kristalize insülin kullanılmalıdır. Gelişebilecek NODAT (New onset diabetes mellitus after transplantation) açısından dikkatle alıcının risk faktörleri gözden geçirilmelidir. Steroid dozu uygulamaları değiştikçe kan şekerinde de dalgalanmalar beklenir. Günlük iki-dört doz halinde insülin tedavisi yapılabilir. İnsülin analogları da kullanılabilir (26).

Enfeksiyon Profilaksi :

İmmünoşüpresif tedavi alan alıcılarda; hem bulaşan hem de reaktivasyona uğrayabilecek mikroorganizmalar için profilaksi protokolleri uygulanmalıdır (27).

Bakteriyel Profilaksi:

Cerrahi bölge yara enfeksiyonu genelde olmaz ama yine de profilaktik olarak cilt florası (stafilokoklar) ve üriner sistemi (E.coli başta olmak üzere enterobakteriler) kapsayan bir antibiyotik uygulaması seçilmelidir. Sefazolin 1-2 gr IV anestezi endüksiyonu ile beraber başlanıp 3 doz kullanılır. Üriner profilaksi gerektiğinde florokinolonlar, 2. veya 3. kuşak sefalosporinler kullanılabilir (1, 2, 27).

CMV profilaksisi:

Antiviral profilaksi; CMV ve diğer herpes virüsleri de kapsar. Profilaksi ile ilgili çok merkezli çalışmalarda daha az greft kaybı, daha az fırsatçı enfeksiyon ve artmış hasta-greft sağ kalımı bulunmuştur. Alıcı ve vericinin CMV seroloji değerleri ve önerilen profilaksi şemaları Tablo 4 de verilmiştir (27,28).

Tablo 4. CMV Profilaksi Yaklaşımları

Alıcı CMV Ig	Verici CMV Ig	Etki	Profilaksi Önerisi
Negatif(-)	Negatif (-)	Hastane ortamından bulaş beklenmez. Her 100 cc kan transfüzyonu için %3 bulaş riski	Önerilmez

		olabilir (Lökosit filtreli ve ışınlanmış kan ile risk çok azalır)	
Pozitif (+)	Negatif (-)	Özellikle İndüksiyon tedavisi alanlarda “Reaktivasyon” söz konusu olabilir.	Valasiklovir 4-4,5 gr/gün (GFR ye düzeltilmeli) Veya Valgansiklovir 450-900 mg/gün
Pozitif (+)	Pozitif (+)	Hem reaktivasyon hem de reinfeksiyon olabilir. % 70 donör kaynaklı virüs saptanır.	Valasiklovir 4-4,5 gr/gün (GFR ye düzeltilmeli) Veya Valgansiklovir 450-900 mg/gün
Negatif (+)	Pozitif (+)	İmmünoşüpresif alıcı hastaya doğrudan virus inoküle edilmiş gibi olur. Özellikle endüksiyon tedavisi yapılmışsa alıcının önceden virüsle karşılaştığı olgulardan daha ağır bir klinik ortaya çıkar.	Valgansiklovir 450-900 mg/gün

Ancak, özellikle CMV D+/R- eşleşmelerde, donör CMV Ag +, alıcı anti CMV antikor -negatif hastalarda, CMV hastalığının şiddeti ve ilaç direnci olasılığı daha yüksektir. Hastaya ATG, anti timositik ajan verildiğinde mutlaka anti viral profilaksi de yapılmalıdır.

Optimal süre iyi bilinmemekle birlikte, ilk hafta içinde başlayıp 100 gün verilmesi uygundur. (Valgansiklovir 450-900-mg günde 1kez) . Oral gansiklovir tedavisi (1g po. 3 kez/gün) veya hastanede yatan ve oral yolla alamayanlar da IV gansiklovir 5 mg/kg /24 saat (GFR ye göre düzeltilmiş olarak) olarak yapılır.

Alternatif bir yöntem olarak CMV DNA haftalık takip edilerek CMV DNA (cut-off değeri kullanılan yöntemle göre farklı olabilir) 2000 kopya olduğunda (veya kopya sayısı düşük olsa bile klinik bulgu saptandığında) “pre-emptif tedavi” Valgansiklovir 900, IV gansiklovir 5 mg/kg/24 saat (Her ikisi de GFR ye göre düzeltilmiş olmalı) verilebilir.

Daha sonraki takip döneminde rejeksiyon atağı geçirip, yüksek doz steroid pulse tedavisi ve/veya Anti-timositik globulin ATG alanlarda da anti-viral profilaksi veya yakın monitorizasyon ya da pre-emptif antiviral tedavi yaklaşımları düşünülmelidir (27, 28).

Tüberküloz Profilaksisi:

Tüberküloz geçirmiş veya akciğerinde skar olan veya PPD > 10 mm (=5 mm olarak kabul edenler de vardır) olanlar veya donör tüberküloz bulaştırma için risk taşıyorsa; 6-8 ay İNH 300 mg/gün ile profilaksi önerilir. İNH kullanımı ilaç metabolik etkileşiminden CNI düzeylerinin düşmesine neden olabilir. İNH daki CNI düzey düşürücü etki rifampisin kadar güçlü değildir (29).

P.jerovici Profilaksisi:

Trimetoprim+sulfametaksazol tablet günde 1 kez en az altı ay süreli kullanılmalıdır. Sülfanamid alerjisi olanlarda Dopson+trimetoprim 100 mg günde 1 kez kullanılabilir (1).

Mantar Profilaksisi:

Özellikle oral mukoza korunması için Nystatin süspansiyon kullanılabilir. Etkili dozu 4,5 milyon ünite/ gündür. Steroid dozu 15 mg/gün altına indiğinde antifungal profilaksiye ihtiyaç yoktur. Daha yoğun immünosüpresyon yapılanlar, örneğin endüksiyon alanlarda flukonazol oral kullanılabilir. Flukonazol ve diğer Azol bileşikleri CNI ve m-TOR inhibitörlerinin tam kan düzeylerini, p-450 enzim sistemini kompetitif bloke ederek, artırır ve toksisiteye neden olur (1, 30)

Alıcının Postop ilk hafta günlük takibi :

Alıcının takibi ile ilgili önemli noktalar **Tablo 5** de verilmiştir.

Tablo5. Alıcının günlük takip şeması

Takip	Sıklığı
Aldığı /Çıkardığı	Her gün
Ağırlık Ölçümü	Her gün
Kan Basıncı ve Nabız	Günde dört kez
Ateş	Sabah ve akşam
Böbrek Fonksiyonları	Nakil günü 3x1, birinci gün 2x1, sonra günde bir kez
Karaciğer Enzimleri	Günde bir kez
Serum Elektrolitleri	Nakil günü 3x1, birinci gün 2x1, sonra günde bir kez
Kan Sayımı	Nakil günü 3x1, birinci gün 2x1, sonra günde bir kez
İdrar Tahlili	Bir Kez. FSGS li alıcı hastalarda idrarda kantitatif protein tayini
İlaç Düzeyi	Her gün
Kan Şekeri	En az günde bir kez, ihtiyaca göre

Alıcının takibi merkezin alışkanlıkları ve tecrübesi ile ilişkilidir.

İyi bir hemşirelik bakımı ve alıcının günlük olarak hekim tarafından gözlemi önemlidir. Organ nakli ekibinin bir parçası olan deneyimli bir radyolog veya takip eden hekimi tarafından günlük Doppler ultrasonografi yapılarak arter ve ven kan akımı, böbrek içindeki diyastolik/ sistolik vasküler direnç oranı (RI), akım indeksleri (PI) ölçülerek greft fonksiyon bozukluğunun erken bulguları yakalanabilir. Ancak bu tip takip zorunlu değildir.

Basit, fakat düzenli bir takip de, alıcı ve greft te çıkacak komplikasyonları erken anlama ve saptamayı sağlar (7, 31).

Allogretin Fonksiyonun Akut Bozulması

Rejeksiyon

Akut rejeksiyon alıcıda grefte karşı olan ani immunolojik reaksiyonları tanımlar. Serum kreatinin düzeyinin önceki değere göre % 20-30 artması ile fark edilir. Tablo iyi analiz edilmelidir, kreatinini arttıran tek neden rejeksiyon değildir. Uygun bir şekilde doğru tanınmaz ve doğru tedavi edilmez ise problem greftin kaybı ile sonuçlanır (1,2, 9, 10, 32, 33).

Hiperakut Rejeksiyon:

Alıcıda daha önceden var olan ancak fark edilemeyen antigreft antikorların varlığı ve miktarına bağlı olarak oluşan ve çoğu kez hemen operasyonda reperfüzyon sırasında başlayan antijen antikor kompleman reaksiyonu(Tip2 imm reaks.), endotel hasarı-tromboz ve greftin hızla nekrozudur. Endotel hasarı ön plandadır. Greft içinde hem arteriyel hem de venöz trombüsler vardır. Greft ödemli, enflame ve ağrılı olabilir; hastada oligüri veya ileri düzeyde bir hasar varsa anüri vardır. Hafif formlarda literatürde, antikor cevabını ortadan kaldırmak için antikorları dolaşımdan alma Plazmaferez ve IVIG ile tedavi edilmesi çalışmaları vardır. Sensitizasyonlu hastalarda posttransplant anamnestik reaksiyonla mevcut cevap zaman içinde daha da amplifiye olacağından çoğu kez hasar tedavi edilemez ve greftin çıkartılması gerekir.

Akselere Rejeksiyon:

Sensitize ancak gerçek durum yeterli serolojik testlerle ortaya çıkarılamamış hastalara, sensitize olduğu antijenleri taşıyan greft nakledildiğinde immün sistemdeki aktivasyonla bir anamnestik cevapla oluşur. Transplantasyonun ilk 3 gününde ortaya çıkan ve çoğunlukla humoral olan daha az oranda hücreli immunitenin sorumlu olduğu tablodur. Böbrek biyopsisinde hücreli infiltrasyon ve tubulitten ziyade endotel hasarı ve vasküler yapıda ödem ve zedelenme görülür. Etyolojisi gereği pulse steroid tedavisine cevap verme olasılığı çok düşüktür. Antikorların hızla dolaşımdan alınması hasarın devamının önlenmesi, yapımının da azaltılması gerekmektedir. Bu kadar erken rejeksiyonda antitimositik globulin tedavisi ile lenfopeni, hücreli komponentin azaltılması tercih edilebilir. Antikor uzaklaştırıcı plazmaferez, nötralize edici yüksek doz IV. immunglobulin ile immünmodulator tedaviler de uygulanabilir.

Akut Rejeksiyon:

İlk 3-10 gün arasında sık görülen Tip IV gecikmiş immün reaksiyondur. Çoğu kez hücrelidir ağır vakalarda antikor aracılı (humoral) ağırlıklı rejeksiyon da görülür. Doppler USG 'de artmış direnç indeksleri (RI) hafif sellüler olan rejeksiyonlarda her zaman görülmez. Humoral rejeksiyonda ise endotel hasarına bağlı RI>0.70 veya daha da artmıştır. Nükleer perfüzyon sintigrafisi ile görüntüleme günümüzde daha az kullanılmakta olup uzamış arteriyel perfüzyon ve ekskresyon varlığı akut rejeksiyonda tanı koydurucudur. **Allogreft biyopsisi ile tanı koyma akut red de altın standarttır.**

Özellikle ilk pulse steroide cevap vermemiş hastalarda mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Ayrıca mümkün ise verici ile tekrar cross-match yapılmalı, humoral durum analiz edilmeli, alıcıda anti HLA antikorlar (donör spesifik antikor-DSA) düzeylerine bakılmalıdır.

Biyopside tubulus hücreleri içine girmiş mononükleer hücre infiltrasyonu (Tubulit) ve interstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu; ileri düzey redlerde vasküler rejeksiyonda

endotelde lenfosit, nötrofil infiltrasyonu görülür. Rejeksiyonun ağır olduğu durumlarda böbrek içinde tubulus epitelinde kayıplar, fibrinoid nekroz, daha ağır olgularda enfarkt görülür.

Humoral komponent varsa damar duvarında, endotelde kompleman aktivasyon izleri C4d+ birikimi görülür. Kompleman yıkım ürünü 4'ün "d" fraksiyonuna (Cd4) karşı monoklonal işaretli antikorlarla, immünohistokimyasal peritübüler kapillerlerin endotelinde C4d birikiminin gösterilmesi humoral rejeksiyon için patognomoniktir.

Akut rejeksiyon iyi tedavi edilmezse greft kaybedilir veya kalıcı hasar bırakır, greft fonksiyonu zayıflar.

Akut Sellüler Rejeksiyonun Tedavi Ve İdamesi (10):

Metilprednizolon 500mg-1gram 3 gün (Toplam 3 gramı geçmeden), Cevap vermez ise ATG verilir (önerilen doz kg başına 3-5 mg dır. Ancak klinik tecrübeler göre monitorizasyon eşliğinde yapıldığında 2-2,5 mg/kg düzeyindeki dozlar dahi yeterli olmaktadır).

Her sellüler rejeksiyondan sonra %30-40 oranında humoral rejeksiyon görülebilir. Bu nedenle dirençli olgular, humoral rejeksiyon gibi kabul edilip antikor azaltıcı yöntemlerle tedavi edilmelidir.

Akut Antikor Aracılı Rejeksiyonun Tedavi Ve İdamesi (32,33):

İlk yapılacak olan pulse steroid tedavisidir. Onu takiben, cevap vermez ise antitimositik globülinler verilebilir. ATG nin kısmen B hücrelerine de etkili olduğu bildirilmektedir.

Antikor Uzaklaştırma:

Öncelikle plazmaferez ve replasman için insan albumini ile yapılmalıdır. Şiddetli olgularda ilk seanslarda 1,5 plazma değişimi yapılabilir. Plazmaferez sonrası 100 mg/kg IVIG (Nötralizasyon ve olası rebound reaksiyonu baskılamak için) verilebilir, bu durumda hasta son seansta ise 500 mg/kg kullanılmalıdır. Kaç seansta klinik cevap elde edeceği kesin bilinmemekle birlikte desensitizasyon en az beş seans yapılmalıdır.

Cevap alınırsa, hastanın tolere ettiğince, mümkün olduğunca "Tam cevap = kreatinin bazal düzeye dönmesi" sağlanıncaya kadar seanslara devam edilmelidir. Ağır olgularda Anti HLA spesifik Immun adsorbsiyon (Column A) da kullanılabilir. IA da sadece anti HLA antikorlar uzaklaştırılır.

Antikor Yapımını Azaltma:

Rituxamab en sık kullanılan B lenfosit azaltıcı antikordur.

375 mg/m² dozunda tek doz veya her hafta 1 doz toplam 4 hafta veya iki haftada bir 1000mg (toplam iki doz) şeklinde kullanılabilir(10,20). Uygulamaların sonuçta B lenfopeni için yapıldığı, modeller aralarında fark olmadığını savunanlar da vardır. Plazma hücre metabolizmasını bozan ilaç, Bortezomib kullanımı henüz olgu bildirimleri şeklindedir.

Kompleman Aktivasyonunu Engelleme:

Eculizumab (Anti C5 antikor) esasında paroksizmal nokturnalüri ve atipik hemolitik üremik sendrom (AHUS) için geliştirilen kompleman aktivasyonunu bozan antikor, biyolojik ajandır, akut humoral rejeksiyonda tedaviye cevapsız olgularda splenektomi ye alternatif olarak kullanılabilir. Henüz çalışma aşamasındadır, yaygın bir kullanımı yoktur (20).

Splenektomi İle Dolaşımdaki B Hücrelerini Azaltma:

Splenektomi daha önceki on yıllarda çok kullanılan bir tedavi yöntemidir. Dalağın çıkartılması dolaşımdaki lenfositlerin ve plazma hücrelerin önemli bir bölümünü “akut “ olarak azaltır. Son tedavi seçeneği olarak ele alınmalıdır.

Akut Tubuler Hasar (Nekroz-ATH) :

Kadavra donörden alınan böbreklerde görülen, gecikmiş greft fonksiyonu (DGF) klinik histopatolojik olarak ATH dan ayırt edilememekle birlikte ayrı bir “antite” dir. Esasında her ikisine de hastanın idrarı ya çok azdır veya yoktur. Hastanın diyaliz desteğine ihtiyacı olur.

Böbrek naklinden sonra ATN yaşayan ve diyaliz ihtiyacı olan alıcılarda greft sağkalımı, olmayanlara göre istatistik olarak azalmıştır (1).

Cerrahi Komplikasyonlar:

Yara enfeksiyonu, kanama gibi komplikasyonlar cerrahi tekniklerdeki ilerlemeye ve tecrübeye bağlı olarak daha az görülmeye başlamıştır. Allogreft fonksiyonunu bozan, allogreft hasar veya kaybına yol açabilecek cerrahi komplikasyonlar klinikte rejeksiyonla karışabilirler (9, 10, 31).

Kanamalar ve Hematom:

Böbrek hilusundan veya anastomoz bölgelerinden cerrahi ciddi kanama çoğu kez teknik hatalardan, hafif olanlar da hastanın kullandığı anti platelet ajanlara veya anti-koagülanlara bağlı sızmalarla gelişir. Taşikardi, hipotansiyon, drenlerden kanama ve hemoglobin düşüşü görülür. Bu bulguların şiddeti, kanamanın yavaş, sürekli veya şiddetli olmasına bağlı olarak değişir. Şiddetli kanamalarda tekrar eksplorasyon, cerrahi ile yarayı açmak gerekir. Şiddetli kanamalarda hipotansiyon ve şok gelişebilir, bu durumda allogreftin iskemik hasarı bile söz konusu olabilir (34).

Greft Arter Trombozu:

Nadir görülen, %1 den az, bir komplikasyondur. Teknik bir sorundan olmuş ise ve kısa süre içinde müdahale edilmezse greft kaybı kaçınılmaz olabilir. Akut arter trombüsü ameliyat esnasında gelişebileceği gibi ilk günlerde ve haftalar sonra da olabilir. Teknik hataların (Hatalı anastomoz, greft kötü yerleştirilince arterin torsiyonu veya kink olması) yanı sıra alıcıda mevcut bulunabilecek hiperkoagülabilitate durumlarına bağlı olabilir (anti-kardiyolipin sendromu, Faktör V Leiden mutasyonu ve benzeri durumlar).

Yetersiz hazırlık, yetersiz crossmatch sonucu olarak hiperakut tip bir rejeksiyonun sonucu olarak da trombüs olabilir. Ateroskleroz, hipotansif alıcı, volüm açığı (Ameliyat öncesi gereksiz yoğun ultrafiltrasyon), diyabet thrombus riskini artırır.

Klinikte idrar miktarında ani azalma ve anüri görülür. İdrar kateteri açık, hastada ani ve yoğun kanama ve ürolojik bir komplikasyon da yoksa akla renal vasküler thrombus gelmelidir. Hemen Doppler renkli ultrasonografi yapılmalı ve ardından hızla hasta ameliyata tekrar alınmalıdır. Renal arter postop trombüsü kötü bir prognozudur. Ameliyatta gelişen ve hemen fark edilen greft damar teknik komplikasyonlarında greftin kurtarıma ihtimali daha yüksektir.

Geç dönemlerde gelişenlerde veya birden fazla renal arteri olan greftlerde, segmental arter trombüsleri daha sessiz seyredebilir. LDH ve Kreatinin artışı ile yeni ortaya çıkan veya kötüleşen hipertansiyon görülebilir (9, 31, 33).

Renal Ven Trombozu:

Arter trombüsünden daha sık görülür. Böbrek nakillerinin %1-6 sında görülür. Genellikle transplant

ameliyatı sırasındaki cerrahi teknik hataya bazen de immün nedenlere bağlı olmakla birlikte nakilden 3-9 gün sonrasında daha sık görülür. Anastomoz işlemleri bittikten sonra greft yerleştirilirken venin kıvrılması, bükülmesi ile ya da anastomozda teknik hata ile olur. Anüri, greftte şişme, lokal ağrı, kreatinin artışı klinik bulgulardır. Trombüze zamanında müdahale edilmezse thrombus o taraftaki iliak venöz sisteme ve ardından femoral vene doğru ilerleyebilir. O taraftaki uyluk ve bacakta DVT ve şişme görülür. Bazen lezyon kronik tip olup sadece kreatinin artışı ve oligüri ile seyredebilir. Doppler renkli ultrasonografi tanı koydurucudur. Sağ böbrek, periton diyalizi yapan alıcı, tromboza eğilim yapan trombofilik durumlar venöz trombüze eğilim yapabilir(1,9, 31, 33). Erken tanı konulmuş, henüz greft böbrek içinde akım alınan vakalarda cerrahi olarak trombus çıkarılabilir. Trombüs yerleşmiş veya enfark meydana gelmişse greft çıkartılmalıdır. Anti-trombotik ajanların (Heparin, ürokinaz, streptokinaz ve doku plasminojen aktivatör (tPA)) kullanımı ile ilgili eldeki veriler yetersizdir (9)

Ürolojik Komplikasyonlar

Böbrek naklinden sonra görece sık görülen bir cerrahi komplikasyondur, insidensi % 5-14 arasında değişmektedir. Genellikle greft sağkalımını ve mortaliteyi etkilemez. Bu komplikasyonlar, çoğu kez, transplant greft üreterinin kan akımının etkilenmesiyle gelişir (7,35).

Üreter Kaçağı :

Çoğu kez transplante böbreğin toplayıcı sisteminin her hangi bir bölgesindeki iskemik nekroza bağlı meydana gelir. En sık olarak distal üreterde, daha az olarak böbrek pelvisinde ve üreterin orta kısmında olur. Organ alımı esnasında, kaza ile doğrudan üreter zedelenmesiyle de oluşabilir. Postop ilk günlerde ortaya çıkar, bazen daha geç de görülür. İlk bulgusu transplantasyon dikiş hattından idrar sızması şeklindedir, bazı vakalarda ürinoma bağlı grefte bası sonucu oligüri de görülür. Bölge ağrılıdır, bazen ateş ve enfeksiyonla beraber olabilir. Bu sızıntının biyokimyasal incelenmesinde üre ve kreatinin düzeyinin yüksekliği ile lenfoselden ayrılır. Transplant ameliyatı sırasında double J kateter (pig-tail) kullanmak kontrolsüz üreter kaçağı riskini azaltabilir. Eğer girişimsel müdahale olacaksa; ultrasonografide girişimsel yöntemlerle greft pelvikalisijel sisteme önden (antegrad) pelvise perkutan girilerek üretere stent kateter (PTK) konulur. Pelvis ve kaliksler genişlemişse stent daha kolay yerleştirilir. Sistoskopi yapılarak retrograd yaklaşımla üreter orifisini bulmak, double J kateter yerleştirmek daha zordur. Pratikte en iyi ve başarılı yaklaşım erken dönemde olur, uzun dönemde görüldüğünde böbrek ve üreter çevresinde fibrozis artmışsa zordur, yeniden açıp cerrahi onarım yapmak tekrar ureteroneosistostomi gerekir (10,15).

Üreter Darlığı :

Üreterde darlık böbrek naklinden sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Akut greft fonksiyon bozukluğunda ayrıca tanıya girer. Ultrasonografi yapıldığında kolaylıkla ayırt edilebilir. Erken dönemde daha çok teknik bir probleme bağlı iken uzun dönemde daha çok vesikoüreteral veya pelviüreteral kavşak bölgelerinde kronik iskemiye bağlı olarak meydana gelir. BK virus üreter epitelinde hipertrofi, proliferasyon ve enflamasyon yaratarak, geç dönemde üreter obstrüksiyonu yapabilir. Bazen akut rejeksiyon ataklarını takiben üreteral fibrozis gelişerek üreter obstrüksiyonuna da neden olur. Bazen normal allogreftlerde de ultrasonografide genişlemiş pelvikalisijel sistem görülebilir. Darlığa bağlı dilatasyonun obstrüksiyondan ileri gelip gelmediğini anlamanın yolu ya retrograd -ki çoğu kez mesaneden üreter orifisi kateterize edilemez- ya da perkütan nefrostomi ile antegrad piyelografi çekmektir. Geçişin normal olduğu görülür pelvikalisijel sistem de boşalırsa darlık yoktur anlamına gelir. Darlık varsa antibiyotik baskısı altında ultrasonografi ile perkütan nefrostomi ve ardından piyelografi çekilir. Ortaya çıkan üreter darlığına göre; konservatif yaklaşım, dilatasyon, stent veya yeni cerrahi girişim planlanır (10,35).

Nefrotoksisite:

Transplante böbrekte rejeksiyon dışında greft fonksiyonlarını bozarak kreatinin artışı neden olan bir diğer komplikasyon nefrotoksisitedir. Kalsinörin inhibitörleri, m-TOR inhibitörleri, kullanılan antibiyotiklere bağlı olabilir. Kronik kalsinörin toksisitesi daha ileriki bölümlerde anlatılacaktır. Kalsinörin inhibitörleri takrolimus ve siklosporin A'nın yan etkileri profilleri oldukça benzerdir (Tablo). Akut olarak afferent arteriyolü vazokonstrikt ederek glomerülden geçen kanı azaltır, greft GFR ni düşürürler. Yine akut olarak tubülülere toksik etki ederek tüp hücrelerinde bozulma, izometrik vakuolleşmeye neden olurlar. Klinikte serum kreatinininde artış görülür. Ürik asitin proksimal tüpten sekresyonunu engellediklerinden kreatinin artışına hiperürisemi ve Tip 4 renal tübüler asidoza neden olduğundan hiperpotasemi de eşlik edebilir. Oligüri beklenmez. Tedavi düzeylerinin üstüne çıkmış ilaç kan düzeyi tespiti ile ortaya çıkarılıp kolaylıkla tanınabilir. Ancak normal düzey aralığında da ilaç toksisite si disfonksiyona neden olabilir. Allogreft fonksiyon bozukluğunda böbrek biyopsisi yapıldığında tipik bulguların görülmesiyle ayırt edilebilir (1,10, 11, 14).

Erken ve geç dönemde ortaya çıkabilen, az görülen, en tehlikeli CNI komplikasyonu trombotik mikroanjiopati (TMA). Akut greft fonksiyonlarında bozulma, LDH artışı ve trombositopeni, immün nedenle olmayan hemolitik anemi ile akla gelmelidir. İlaça bağlı olarak gelişende her zaman periferik yaymada şistositler bulunmaz, bazen organa özel olarak kalabilir. Özellikle nedeni bilinmeyen SDBY ile böbrek nakli olanlarda böyle bir tablo ortaya çıktığında nüks etmiş TTP veya atipik HÜS akla gelmeli, unutulmamalıdır. Plazmada ADAMTS 13 düzeyi, aktivitesi ve inhibitör tayini istenmeli, kalsinörin inhibitörü kesilerek insan plazması ile plazmaferez tedavisi – ilk 3 seans 1,5 plazma değişimi - başlanmalıdır. Eğer ilaca bağlı toksisite ise plazmaferez ve ilaç kesilmesinden oldukça iyi sonuç alınır. Ortalama 5 seans sonrası cevap alınmıyor, ve ayrıca ADAMTS 13 test normale atipik HÜS için genetik inceleme ve eculizumab ile tedavi için hasta değerlendirilmelidir. Greft biyopsisinde TMA tanısı konulabilir. Eğer tipik CNI toksisitesi bulguları eşlik etmiyorsa TMA etyolojisini ayırt etmede biyopsi yeterli olmaz (1,14, 36). Uygun tedaviye rağmen yine de greft kaybı ile sonuçlanabilir. M-TOR inhibitörleri de TMA ya neden olabilirler. M-TOR inhibitörleri geç dönemde proteinüriye neden olmaktadır, erken dönemde ise akut tübüler hasar yapabilirler. Kadavra alıcılarında iyileşmeyi geciktirip DGF uzamasına neden olabilirler (11).

Akut Piyelonefrit:

İdrar yolları enfeksiyonları böbrek alıcılarında en sık görülen enfeksiyon olup normal toplumdan çok daha sık görülür. En sık görülen etken normal toplumdaki gibi E.coli'dir. Gram negatif bakteriler, Candida türleri ve enterokok gibi gram pozitif bakteriler de etken olabilir. Ürolojik komplikasyonlar, ürolojik girişim ve asemptomatik bakteriüri önemli risk faktörleridir. Böbrek naklinden sonraki ilk 6 ayda asemptomatik de olsa bakteriüriler etkili bir şekilde tedavi edilmelidir (37,38).

Akut piyelonefrit yayınlanan serilerde farklı olmakla birlikte ortalama % 13 civarındadır. Akut piyelonefrit allogreft fonksiyonlarını akut olarak bozmak dışında kalıcı hasara interstisyel fibrozis neden olabilir. Ayrıca akut piyelonefrit sonrası enflame greftin immünojen hale geldiği ve buna bağlı akut veya kronik rejeksiyon olasılığının arttığı da gösterilmiştir (37, 39).

İdrar kültürü alarak etkeni üretmek, önce ampirik daha sonra antibiyograma uygun bir antibiyotik başlamak gereklidir. Yapısal bir idrar yolları bozukluğunun olmadığı, eşlik etmediği durumlarda 7 gün yapısal bir problemin olduğu durumlarda ise 2-3 hafta tedaviyi sürdürmek uygun bir tercih olacaktır(37).

İlk Hafta İçinde Nüks Edebilen Primer Hastalıklar

Böbrek naklinden sonra bazı hastalıklar allogreftde erken ve geç dönemde nüks edebilirler. Erken dönemde yani ilk hafta içinde nüks olasılığı yüksek olan hastalıklar Primer okzalozis

1. Pirmer fokal segmental glomerüloskleroz
2. Membranoproliferatif glomerülonefrit (Dense Depozit Disease)
3. TMA (TTP, atipik HÜS)

Primer Okzalozis:

Böbrek naklinden sonra yüksek oranda nüks eder. Primer okzalozis Tip 1’de zemindeki hastalığı düzeltici olarak karaciğer nakli yapılmadan böbrek nakli yapılırsa, nüks oranı yüksek greft sağkalımı kötüdür. Ancak Tip 2 de tek başına böbrek nakli yapılabilir. Nüks durumunda pridoksin, idrar alkalizasyonu, probiyotikler (*O. formigenes*) kullanılabilir. Ancak genelde greft kaybı zaman içinde sık olasılıkla gerçekleşir (40).

Fokal Segmental Glomerulosklerosis (FSGS):

Saatler günler içerisinde nüks edebilir. Genç yaştaki alıcılar, akraba vericiler, anamnezde kendi böbreğinin fonksiyonları hızlı bozulanlar, biyopside mezangiyal proliferasyonun eşlik ettiği vakalarda nüks olasılığı daha yüksektir. Erken dönemde kreatinin artışı ve proteinuria ile ortaya çıkar. Allogreft biyopsisi incelemesiyle tanınır. Primer hastalığın bilinmediği durumlarda idamesi daha zor olabilir. Primer hastalık biliniyorsa transplant öncesi başlanan ve daha sonra sürdürülen plazmaferez tedavisi faydalı olabilir. Nüks durumunda da plazmaferez yapılmalıdır. Cevap elde edilemezse Rituximab denenebilir (1,2, 41).

Membranoproliferatif Glomerulonefrit (MPGN):

Yeni sınıflama ile her ne kadar adı değişmiş ve patogenezi ile ilgili yeni bilgiler edinilmişse de (42),MPGN böbrek naklinden sonra erken dönemde ve yüksek oranda nüks ettiği gerçeği değişmemiştir. Nüks için risk faktörleri monoklonal immünglobulinler varlığı, düşük C3 düzeyi, yüksek proteinüri, alıcıda HLA B8, DR3, B49 ve DR4 antijenlerin bulunması, ilk biyopside kresentlerin varlığıdır. En sık nüks eden DDD yani eski sınıflama ile MPGN Tip 2 dir. Nüks için kesin bir yaklaşım olmamakla birlikte plazmaferez, steroid ve kompleman sistemi bozukluğu söz konusu olduğundan Eculizumab kullanılması etkili olabilir (43).

Trombotik Mikroanjiopatiler (TMA):

TMA transplant sonrası ortaya çıkan tehlikeli komplikasyonlardan biri olup trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS) olarak greftte nüks edebilirler. Oldukça erken dönemde görülebilecek bu nüksler greft kaybı ile sonuçlanabilir. CNI toksisitesi bölümünde bahsedildiği gibi ilaca bağlı veya akut antikor aracılı rejeksiyonda da TMA görülür. Nadiren antifosfolipid antikor sendromlu hastada da ortaya çıkabilir. Her iki durumda da endotel hasarı olup klinikte çoğu kez immün olmayan hemolitik anemi, trombositopeni, greft fonksiyon bozukluğu ile kendini gösterir. LDH yüksekliği önemlidir. ADAMTS düzeyi araştırılması için örnek yollanmalıdır. Mümkünse greft biyopsisi yapılmalı; ayrıca tanı için flow-cross match tekrarı, donör spesifik antikor (DSA) bakılmalıdır. Taze donmuş insan plazması ile plazmaferez, dirençli TTP için Rituximab, aHÜS için Eculizumab tedavisi verilebilir (36,44).

Ek Bilgi için:

1. A Wilkinson The “First Quarter” The First Three Months After Transplant. In:Handbook Of Kidney Transplantation 5th. Edition. Lippincott Williams & Wilkins Handbook Series. GM Danovitch (Ed).2010. ISBN-13: 978-0781793742. PP: 198 -216.
2. S J Knechtle, S Pastan. Early Course Of The Patient With A Kidney Transplant. In: Kidney Transplantation: Principles And Practice . 7th Edition Peter J. Morris, Stuart J. Knechtle

- .Saunders Elsevier 2014 ISBN: 9781455740963 PP: 204-15.
3. D Srivastava ,S Sahu ,T Tiwari,A Chandra, S Kumar , PK Singh. Effect of intraoperative transesophageal Doppler-guided fluid therapy versus central venous pressure-guided fluid therapy on renal allograft outcome in patients undergoing living donor renal transplant surgery: a comparative study. *J Anesth*.2015 ;29(6):842-9.
 4. D Severs MB Rookmaaker, EJ Hoorn. Intravenous solutions in the care of patients with volume depletion and electrolyte abnormalities. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jul;66(1):147-53.
 5. K F Hofmann-Kiefer, D Chappell, T Kammerer, M Jacob, Mi Paptistella, P Conzen, M Rehm. Influence of an acetate- and a lactate-based balanced infusion solution on acid base physiology and hemodynamics: an observational pilot study *European Journal of Medical Research* 2012, 17:21
 6. J-L Vincent. Fluid challenge revisited *Crit Care Med* 2006 34(5) 5 :1333-7
 7. E Potura, G Lindner, P Biesenbach, GC Funk, C Reiterer, B Kabon, Ch Schwarz, W Druml, E Fleischmann. An Acetate-Buffered Balanced Crystalloid Versus 0.9% Saline in Patients with End-Stage Renal Disease Undergoing Cadaveric Renal Transplantation: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg*. 2015 ;120(1):123-9
 8. A Segal. Potassium and the Dyskalemias. In: *Core Concepts in the Disorders of Fluid, Electrolytes and Acid-Base Balance*. D B Mount, A K Singh, M H Sayegh. Springer Science+Business Media New York 2013 ISBN 978-1-4614-3769-7. PP:49-102.
 9. A Granata, S Clementi, F Londrino, G Romano, M Veroux F, Fiorini, P Fatuzzo. Renal transplant vascular complications: the role of Dopplerultrasound. *J Ultrasound*. 2014;18(2):101-7.
 10. R J Goldberg, F L Weng, P Kandula. Acute And Chronic Allograft Dysfunction In Kidney Transplant Recipients .*Med Clin N Am* 100 (2016) 487–503
 11. GM Danovitch. Immunosuppressive Medications And Protocols For Kidney Transplantation. In: *Handbook Of Kidney Transplantation* 5th. Edition. Lippincott Williams & Wilkins Handbook Series. GM Danovitch (Ed).2010. ISBN-13: 978-0781793742. PP: 77-126.
 12. G Malat, C Culkin, The ABCs Of Immunosuppression :A Primer For Primary Care Physicians. *Med Clin N Am* 100 (2016) 505–518
 13. C Almeida, MRSilveira, vede Araújo, LLde Lemos, J de Oliveira Costa, CA Reis , Fde Assis Acurcio, d Mas Gracias Braga Ceccato. Safety of Immunosuppressive Drugs Used as Maintenance Therapy in Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis .*Pharmaceuticals* 2013, 6, 1170-1194
 14. J C. Mejia, A Basu, R Shapiro. Calcineurin Inhibitors In: *Kidney Transplantation: Principles And Practice*. Seventh Edition. PJ Morris, S J Knechtle (Eds). Saunders 2014. ISBN: 9781455740963. PP: 231-49.
 15. R G Morris .Cyclosporin Therapeutic Drug Monitoring - An Established Service Revisited. *Clin Biochem Rev* 2003; 24: 33-46
 16. C-E Vari, A Tero-Vescan, S Imre, D L Muntean Therapeutic Drug Monitoring Of Cyclosporine In Transplanted Patients. Possibilities, Controversy, Causes For Failure. *Farmacia*, 2012; 60(5): 595-601
 17. B Díaz, F González Vilchez, L Almenar, JF Delgado, N Manito, MJ Paniagua, MG Crespo, E Kaplinsky, DA Pascual, J Fernández- Yáñez, S Mirabet, J Palomo; MITOS Study Group Gastrointestinal complications in heart transplant patients: MITOS study. *Transplant Proc*. 2007 ;39(7):2397-400
 18. A D Kirk. Induction Immunosuppression Transplantation 2006;82: 593–602.
 19. K L Hardinger. Rabbit Antithymocyte Globulin Induction Therapy in Adult Renal Transplantation. *Pharmacotherapy* 2006;26(12):1771–1783
 20. MW van den Hoogen, LB Hilbrands. Use of monoclonal antibodies in renal transplantation. *Immunotherapy*. 2011 ;3(7):871-80.
 21. B Thomas, M R Weir. The Evaluation And Therapeutic Management Of Hypertension In The

- Transplant Patient. *Current Cardiology Reports*. November 2015, 17:95
22. M R Munagala, A Phancao. Managing Cardiovascular Risk In The Post Solid Organ Transplant Recipient .*Med Clin N Am* 100 (2016) 519–533
 23. Jill Neale, Alice C Smith Cardiovascular Risk Factors Following Renal Transplant. *World J Transplant* 2015; 5(4): 183-195
 24. P. Carta' B Bigazzi, E Buti, G Antognoli, L Di Maria, L.Caroti, E E Minetti Anemia And Immunosuppressive Regimen In Renal Transplanted Patients: Single-Center Retrospective Study. *Transplant Proceed* 2016;48:337-9.
 25. Y Chang, T Shah , D I Min, J W Yang Clinical Risk Factors Associated With The Post-Transplant Anemia In Kidney Transplant Patients. *Transplant Immunology* Doi: 10.1016/J.Trim.2016.07.006
 26. J Werzowa, M Säemann , M Haidinger , M Krebs M Hecking Antidiabetic therapy in post kidney transplantation diabetes mellitus *Transplant Review* 2015; 29: 145–153
 27. S.A. Fischer, K Luand the AST Infectious Diseases Community of Practice. Screening of Donor and Recipient in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 9–21
 28. R R Razonable, A Humarand the AST Infectious Diseases Community of Practice Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation *Am J Transplant* 2013; 13: 93–106
 29. S Apaydin, MR Altiparmak, K Serdengecti, R Ataman, R Ozturk, E Erek. Mycobacterium tuberculosis infections after renal transplantation. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(5):501-5.
 30. AH Saad , DD DePestel , PL Carver. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy*. 2006;26(12) 1730-44.
 31. CR Ingraham, M Montenovio. Interventional and Surgical Techniques in Solid Organ Transplantation. *Radiol Clin North Am*. 2016; 54(2):267-80.
 32. C Lefaucheur, A Loupy, D Vernerey, JP Duong-Van-Huyen, C Suberbielle, D Anglicheau, et al Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *Lancet*. 2013 ;381(9863):313-9.
 33. Loupy A, Jordan SC. Transplantation: Donor-Specific HLA Antibodies And Renal Allograft Failure *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(3):130-1.
 34. S Pavord, B Myers. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev*. 2011 Nov;25(6):271-8.
 35. HN Di Carlo, FS Darras. Urologic considerations and complications in kidney transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015 Jul;22(4):306-11.
 36. AE Eskazan, A Salihoglu .Treatment And Outcome Of Primary And Secondary Thrombotic Microangiopathies .*Am J Nephrol* 2015;41:427–428
 37. R Singh , SE Geerlings , H Peters-Sengers , MM Idu , CJ Hodiament , IJ Ten Berge , FJ Bemelman . Incidence, risk factors, and the impact of allograft pyelonephritis on renal allograft function. *Transpl Infect Dis*.2016 .doi: 10.1111/tid.12568.
 38. Jay A. Fishman Infection In Kidney Transplant Recipients. . In: *Kidney Transplantation: Principles And Practice* . 7th Edition Peter J. Morris, Stuart J. Knechtle .Saunders Elsevier 2014 ISBN: 9781455740963 PP:491-509.
 39. D H Shin, E J Kim, S Lee, S J Kim, J Oh. Early-Onset Graft Pyelonephritis Is Predictive Of Long-Term Outcome Of Renal Allografts. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2015 July, 236 (3), 175-183.
 40. B Bhasin, H M Ürekli, M G Atta. Primary And Secondary Hyperoxaluria: Understanding The Enigma .*World J Nephrol* 2015 ; 4(2): 235-244
 41. Michael Rudnicki FSGS Recurrence In Adults After Renal Transplantation *Biomed Res Int*. 2016;2016:3295618. Doi: 10.1155/2016/3295618

42. M Salvadori, G Rosso .Reclassification Of Membranoproliferative Glomerulonephritis: Identification Of A New GN: C3GN World J Nephrol2016 ; 5(4): 308-320
43. SAlasfar , NCarter-Monroe, AZRosenberg, RA Montgomery , N Alachkar. Membranoproliferative Glomerulonephritis Recurrence After Kidney Transplantation: Using The New Classification. BMC Nephrol. 2016;17:7.
44. J Zuber, M Le Quintrec, H Morris, V Frémeaux-Bacchi, C Loirat, C Legendre Targeted Strategies In The Prevention And Management Of Atypical HUS Recurrence After Kidney Transplantation. Transplant Review 2013; 27: 117–125

BÖBREK NAKİLLİ HASTALARIN POLİKLİNİKTE UZUN DÖNEM TAKİBİ

DR. MUSTAFA CANBAKAN

Posttransplant hastaneden çıkacak duruma gelen hastalar poliklinik takibi programına girerler. Hastalar nakil sonrası hastaneden çıkarıldıkları ilk gün ve haftalarda daha sık, zamanla daha seyrek aralıklar ile poliklinik takiplerine çağrılırlar. Poliklinik kontrol araları erken dönemdeki seyre bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Komplikasyonsuz seyir gösteren hastalar

- İlk 3 ay haftada bir kez,
- 4-6. aylarda iki haftada bir kez,
- 7-12. aylarda dört haftada bir kez,
- 12. aydan sonra 2-3 ayda bir kez kontrol edilirler.

Her hangi bir komplikasyon gelişmesi durumunda hasta eğer ayaktan takibi mümkün değilse, üniteye yatırılarak her gün yakın takibe alınır.

Yakınması olmayan hastalar bile her poliklinik kontrolünde ayrıntılı sistemik muayene (özellikle cilt incelenmesi, patolojik lenfadenomegali ve hepatosplenomegali aranması) yapılır.

Fizik muayene ile biyokimyasal incelemeler, kan sayımı, tam idrar tahlili, immunosupressif ilaç düzeyi ve gereken diğer laboratuvar incelemeleri yenilenir ve sonuçlar daha sonraki takiplerde kullanılmak üzere poliklinik izleme formlarına kayıt edilir.

Her 6 ayda bir kontrol akciğer grafisi çektirilmelidir.

Poliklinik takiplerinde bazen serum kreatinin düzeylerinde artışlar ortaya çıkabilir.

Bu duruma yol açabilecek ilaçların

- Angiotensin konverting enzim inhibitörleri,
- Diüretikler,
- Sulfonamidler,
- Kan düzeyi hedeflenenenden yüksek ise siklosporin A veya takrolimus

doz ayarlanması veya kesilmesi planlanabilir.

Bu hastalar fazla miktarda su içmeleri önerilerek çok yakın bir tarihte tekrar kontrole çağrılır.

Serum kreatinin değeri yine yüksek ise veya artmakta ise transplant böbrek Doppler ultrasonografisi ve dinamik-statik sintigrafi tetkiki yapılır, klinik durumuna göre hasta yatırılarak, endikasyon varlığında allograft biyopsisi yapılarak tanıya yaklaşıp, gerekli uygun tedaviler uygulanır (1).

İmmunosupressif Tedavinin Azaltılması:

Uzun dönem takiplerdeki, mortalitenin sık görülen nedeni allograft yetersizliğidir. Temel hedef hastanın yaşamının sonuna kadar fonksiyon gören graft ile diyalize girmeden yaşamını idame ettirmesidir.

Kardiyovasküler hastalık, kanser ve enfeksiyon geç posttransplant dönemde görülen başlıca ölüm nedenleridir ve immunosupressif ajanlar bu komplikasyonların patogeneğinde büyük rol oynarlar. Her immunosupressif ajanın immun ve nonimmun toksik etkisi vardır. İmmun toksisite, belli bir zaman dilimi içinde verilen tüm immunosupressif ilaç miktarının neden olduğu kümülatif spesifik olmayan aşırı immunosupresyon toksik etkidir. Hastada transplante böbreğe reaksiyon az olduğu kanaati oluştuğunda çok dikkatli ilaç doz ayarı ile immun toksisite azaltılabilir. İmmunosupressif tedavinin tamamen kesilmesi doğru değildir, immün sistemin kontrolü zordur, rejeksiyon gelişebilir. Rejeksiyonu önleyebilen mümkün olan en az miktarda ajan ile tedaviye devam edilmelidir. Prensipten hastanın ihtiyacı kadar immüsupresyonu yapmaktır. Akut rejeksiyon atağı varsa, immunosupressif tedavinin azaltılmasına engel teşkil eder.

İlaç düzey azaltıcı manuplasyonlara immün rizki az olan hastalarda girişilmelidir.

Canlı akrabadan yapılan HLA uyumlu böbrek nakillerinin uzun dönem sonuçları daha iyidir. Kadavradan yapılan böbrek nakillerinde majör histokompatibilite antijen uyumsuzlukları geç allograft yetersizliğindeki nedenlerden biridir. Klas II antijen HLA-DR uyumsuzluğu olan hastalarda kalsinörin inhibitörleri kesilmesinden sonra daha sık akut rejeksiyon geliştiği görülmektedir. Daha önceden nakil yapılmış, tekrar nakil olan retransplantlı hastalarda greft HLA uyumlu da olsa daha önceki sensitizasyonlar nedeniyle kronik graft yetersizliği gelişme riski artmış bulunmaktadır. Genç hastalarda akut rejeksiyon gelişme oranı daha yaşlılar arasındaki hastalardan daha fazladır ve daha düzenli ve yeterli immunosupressif tedavi almaları gerekir.

Yaşlı hastalarda ise immunosupressif ajanların sistemik komplikasyonlarına bağlı mortalite daha yüksektir ve bu yüzden bir çok merkez yaşlı alıcılara daha az immunosupressif tedavi verirler. Yaşlıların immün reaksiyon yetenekleri azalmıştır.

Kontrolü zor akut rejeksiyonlar, kronik allograft nefropatisinin kuvvetli bir habercisidir. Fakat erken tanı, tedavi edilmiş bir kez akut rejeksiyon hemen graft yetersizliğine götürmez. Akut rejeksiyonu önleyecek en uygun miktarda immunosupressif tedavi seçiminde hastanın ihtiyacına göre en etkili, en az toksik olan ajanlar kombinasyonları seçilmelidir.

Hiperlipidemisi olan ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksek olanlarda siklosporin, prednisone ve sirolimus kullanımı azaltılmalıdır. Bu ajanlar yan etki olarak hiperlipidemi gelişmesine neden olurlar.

Siklosporin'den takrolimusa geçildiğinde LDL kolesterol düzeyi, HMG-CoA redüktaz inhibitörü kullanılmış kadar azalabilir.

Siklosporin ve prednison dozlarının kontrollü azaltılması da kan basıncının kontrolüne yardımcı olur. Ağır tremor gelişenlerde (Nörotoksisite) şayet mümkün ise takrolimus ve siklosporin'in azaltılması veya kesilmesi uygun olur.

Kan şekeri kontrolü zor olanlarda da prednison dozunu minimal düzeye indirmek gerekir. Takrolimus alan hastalarda diyabet gelişme riski oluşuyor ise diyabetojenik özelliği daha az olan siklosporin'e geçilebilir.

Kemik iliği baskılandığı şüphesi oluştuğu takdirde azathioprin, mikofenolat mofetil veya sirolimus'un dozları azaltılabilir.

Marjinal böbrek fonksiyonu olan kronik allograft yetmezliği sınırına yaklaşan hastalarda tartışmalı da olsa kalsinörin inhibitörleri azaltılarak veya kesilerek kötüye giden laboratuvar değerleri geçici olarak düzeltilebilir. Tartışmalı olan bu durum subklinik redlere bağlı erken greft kaybı nedeni de olabilir. Karaciğer hastalığı olanlarda azathiopirin'in azaltılması veya kesilmesinden fayda görebilirler.

Allopurinol azathiopirin'in kan düzeyini dramatik olarak artırabilir. Gut hastalığı olanlarda azathioprin kesilebilir veya mikofenolat mofetil'e geçilebilir (2).

Sirolimus ve Mikofenolat mofetil verilen nakilli hastalarda risk düşükse steroidler erken dönemde kesilerek steroidlere bağlı yan etkiler azaltılabilir.

Kardiyovasküler hastalığa neden olan risk faktörleri, greft fonksiyonları etkilenmeden azaltılarak, hastaların yaşam süreleri iyileştirilebilir (8).

Böbrek Fonksiyonlarının İzlenmesi Ve Hastanın Tedaviye Uyumu:

Geç posttransplant dönemde böbrek fonksiyonlarının sık olarak takibi, hastaların immunosupressif tedaviye uyumlarını takip ve buna rağmen gelişen akut rejeksiyon ataklarının saptanmasını sağlar. Düzenli olarak yapılan serum kreatinin takipleri ve bunun sonuçlarının transplantasyon merkezine bildirilmesi, kaydedilip arşivlenmesi hastanın tedaviye uyumunun da takip edilmesine olanak tanır. Hastalar da eğitim programları gereği, kendi serum kreatinin değerlerini kayıt ederek önemli olabilecek değişiklikleri takip etmeyi öğrenirler. Düzenli olarak serum kreatinin düzeyi takip edilmeyen hastalar ile irtibata geçilerek greft yetersizliğinin önlenmesinde yakın takibin önemi hatırlatılmalıdır. Geç posttransplant dönemde akut rejeksiyon ataklarının nadiren belirti ve semptom gösterdiği hasta ve takip edenler tarafından bilinmelidir.

Serum kreatinin değerinin düzenli takibi akut rejeksiyon atağının tanısında en pratik yöntemdir. Hastaların verilen tedaviye uyumsuzluğu, allogreft yetersizliğinin önemli ve önlenebilir nedenidir.

Tedavi uyumsuzluğunun önlenmesi için önerilen yaklaşımlar şunlardır:

- Günlük verilen ilaçların sayıları mümkün olduğunca azaltılmalı, mümkünse günde bir kez verilebilen ilaçlar ve dozlar tercih edilmelidir.
- Hastalar eğitilmeli, ilaçların immunosupressif etkilerinin yalnız doz aralıkları arasındaki sürede devam ettiği ve ilaçların alınmadığı takdirde red reaksiyonları nedeniyle greft yetersizliğinin gelişebileceği hatırlatılmalıdır.
- Hastalara ilaçlarını almalarını hatırlatabilecek akılcı bir sistem kurmaları için yardım edilmeli, aile bireylerinin veya arkadaşlarının yardımcı olmaları sağlanmalıdır.
- Nakil sonrası hastalar yakın şekilde sistemli takip edilmeli, aranmalı, takiplere gelmeyenler tespit edilmelidir. Düzenli aralıklarla hastaların takiplere gelmeleri sağlanmalıdır.
- Hastaların sağlık güvencelerinin olması sağlanmalı, sağlık güvencesi olmayan veya süresi dolan hastalara bir şekilde ilaç temini için yardımcı olunmalıdır.
- Uyumsuzluğa bağlı yüksek riskli hastalar tespit edilmelidir. Genç yetişkin hastalar prednison ve siklosporine bağlı kozmetik yan etkilerden dolayı daha fazla risk altındadırlar. İyi eğitilemeyen hastalarda uyumsuzluk yüksek risk nedeni demektir. Yapılan çalışmalarda nakil öncesi diyaliz tedavisi esnasında diyet, diyaliz ve ilaç tedavisi ile uyumsuz olan hastaların nakil sonrası da tedaviye uyumsuz oldukları saptanmıştır. Uyumsuzluğu bilinen hastaların nakillerinde ilave dikkat şarttır.

Senede birkaç kez (en az bir kez) 24 saatlik idrarda proteinüri bakılmalıdır.

Günde 1 gr ın üzerindeki proteinüri artmış greft yetersizliği riski ile ilişkilidir.

Spot idrarda protein/kreatinin oranı da proteinürinin saptanmasında uygun bir yöntemdir. Yüksek düzeyde proteinürisi olanlarda, gerekli diagnostik çalışmalardan sonra, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri veya reseptör antagonistleri (ARB) proteiürinin azaltılmasında, nefrotik düzeyde proteinüri ile ilişkili serum kolesterol düzeyinin ve metabolik anormalliklerin düzeltilmesine yardımcı olurlar.

Proteinürinin böbreğe hasar vererek kronik allograft nefropatisine sebep olduğu var sayılmaktadır (11).

Graft Disfonksiyonuna Neden Olan Patolojinin Doğru Tespiti:

Graft fonksiyonu azalan hastalarda patolojinin doğru tanısı önemlidir.

Düşük dereceli tubulit'in (borderline akut rejeksiyon) subklinik olay olarak, kronik allograft nefropatisi riskini artırdığı öne sürülmektedir.

Randomize kontrollü çalışmalarda, nakil sonrası yapılan protokol biyopsiler yapılan ve patoloji bulunduğu akut rejeksiyon tedavisi uygulanan hastalarda 2. yıl serum kreatinin değerlerinin, protokol biyopsi yapılmayan ve artan kreatinin değerlerine göre biyopsi ve tedavi yapılanlardan daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Az sayıda merkez protokol biyopsisi uygulamaktadır. Biyopsi komplikasyonu yüzünden çekinerek biyopsi yapmamak gecikmeye greft ömrünün kılmasına neden olur. Akut rejeksiyon şüphesi varsa her zaman biyopsi düşünülmeli ve allograft biyopsisinden kaçınılmamalıdır.

Akut artan serum kreatinin değeri ciddiye alınmalı, hemen değerlendirilmelidir.

Düzenli yükselen serum kreatinin değerleri takip edilerek kısa sürede yapılan böbrek biyopsisi neticesinde akut rejeksiyon erken tedavi edilir ise sonuç başarılı olur.

Rejeksiyon olmayan nonimmün nedenlerle greft disfonksiyonunda gereksiz yoğun immunosupressif tedaviden de kaçınılmış olunur.

Primer hastalık nüksü, kalsinörin inhibitör toksisitesi, poliyoma virüs enfeksiyonu ve posttransplant lenfoma gibi beklenmeyen tanılar farklı tedavi yaklaşımları gerektirir.

Kronik allograft nefropatisi tanısı konmuş ise hastaya tekrar biyopsi yapmak, farklı bir tedavi seçeneği olmadığından, kronik reddin ise tedaviye cevap vermediğinden gereksizdir (2).

Hipertansiyon:

Böbrek nakilli hastalarda %60 ile %80 oranında hipertansiyon görülmektedir. Hipertansiyon greft yetersizliği oluşma riskini artırır. Yapılan araştırmalarda antihipertansif ajanlar ile hipertansiyonu tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığı tespit edilmiştir.

Hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır.

Proteinürisi olan hastalarda daha da düşük değerler hedeflenebilir. Böbrek nakilli hastalarda tüm antihipertansif ajanlar kullanılabilir ve hiçbir sınıfın diğerine üstünlüğü yoktur. Bu hastalarda oluşabilecek potansiyel ilaç etkileşimleri bilinmelidir.

Böbrek nakilli hastalarda farklı sınıf antihipertansif ilaçların kullanımının avantaj ve dezavantajları olabilir:

- Nakil sonrası ödem sık olarak görüldüğünden diüretikler ilk olarak tercih edilebilir.
- Diğer taraftan diüretikler serum kreatinin değerlerinin artmasına neden olurlar.
- Kalsiyum kanal blokerleri genel olarak emniyetli ve etkilidirler, fakat ödem gelişmesine neden olurlar.
- Nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri siklosporinin kan düzeyini artırabilir ve siklosporin A dozunun azaltılması gerekebilir. Bu da dolaylı olarak siklosporin A kullanım maliyetinin azalmasını sağlar.
- Böbrek nakilli hastalarda anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri de etkili antihipertansif ajanlardır. Bunlar hiperpotasemi ve anemi gelişmesine, serum kreatinin değerinin artmasına neden olurlar.
- Beta blokerler de etkilidir, ayrıca bilinen koroner arter hastalığı olan hastalarda özellikle fayda sağlarlar.
- Vazodilatörler ve bu grup diğer ajanlarda etkili antihipertansif tedavi sağlarlar.
- Kan basıncının etkili kontrolü için sıklıkla birkaç ajanı kombine etmek gerekebilir.
- İlaç tedavisi ile kan basıncı kontrol edilemez ise greft arter stenozu veya anastomoz öncesi iliak arter stenozu olabileceği düşünülmelidir.
- Nativ böbreklerde hipertansiyona neden olabilir. Kan basıncı her şeye rağmen kontrol edilemez ise nefrektomi planlanabilir (3).

Dislipidemi:

Dislipidemi kronik böbrek yetersizliği hastaları için önerilen kılavuzlara göre tedavi edilmelidir. Yüksek trigliserid düzeyleri, nadir olarak görülebilen pankreatit oluşmasını önlemek amacı ile medikal tedavi edilirler.

Yüksek total kolesterol değerlerine LDL kolesterol artışı eşlik eder.

Yapılan bir çok çalışmada nakil sonrası hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalık arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Yüksek LDL kolesterolün tedavisi ile iskemik kalp hastalığı riskinin ve mortalitenin azaldığı tespit edilmiştir. Kardiyovasküler hastalık, diyabet ve diğer risk faktörleri olan hastalarda LDL kolesterol düzeyi >130 mg/dl' den yüksek ise ilaç tedavisine başlanmalıdır.

Erken posttransplant dönemde metabolik sendromu olan kilo alan hastaların tespiti, yaşam biçiminin düzenlenmesi ve ilaç tedavisine başlanması yönünden önemlidir.

Nakil sonrası görülen proteinüri greft disfonksiyonunun önemli bir belirtisidir. Transplant biyopsisi neticesinde verilen uygun tedavi ile greft sağ kalımı iyileştirilebilir (9).

Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda ACE inhibitörü veya reseptör antagonistleri ile protein atılımı azaltılarak lipid düzeylerinin düşürülmesi sağlanabilir.

Dislipidemi de, Siklosporin A, sirolimus veya prednison dozları azaltılarak veya kesilerek kan lipid düzeyleri düşürülebilir. Diyet yapılarak da kolesterol ve LDL düzeyleri az da olsa düşürülebilir

Yapılan bir çok çalışmada HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin böbrek nakilli hastalarda LDL kolesterol düzeylerini emniyetli ve etkin olarak düşürdüğü tespit edilmiştir.

Siklosporin tedavisi gören hastalarda, HMG-CoA redüktaz inhibitör plazma düzeyleri artmış olduğundan, genellikle antikolesterol ilacın normal dozunun yarısı verilmelidir. Siklosporin alanlarda ve yüksek trigliserid düzeyi olanlarda safra asit çözücüler verilmemelidir.

Fibratlar (gemfibrozil), HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile beraber verilebilir.

Bazı fibrat preparatlarının serum kreatinin değerini yükselttiği tespit edilmiştir.

Kombinasyon tedavileri dikkatle uygulanmalıdır, çünkü miyozit ve rabdomiyoliz oluşma riski artmıştır (2, 3).

Diyabet:

Böbrek nakli sonrası verilen kümülatif prednisolon dozu ve ileri yaş (50' nin üzeri) glukoz intoleransı gelişmesi ile kuvvetli ilişkilidir (5, 6).

Diyabet mevcut klasik kılavuzlara göre tedavi edilmelidir.

Böbrek naklinden sonra kullanılan ilaçlar nedeniyle diyabeti kontrol etmek zor olabilir.

Nakilden sonra ortaya diyabetin tedavisi, mevcut diyabet tedavisine benzer.

Oral antidiyabetik ajanlar etkilidirler. Thiozolidinedionlar nakilden sonra kullanılabilir, fakat ödem ve konjestif kalp yetersizliğine neden olabilirler.

Kan şekeri kontrolünde efektif ajan olan metformin, diyabete bağlı komplikasyon oranlarını azaltır.

Metformin böbrek fonksiyonları azalmış olanlarda laktik asidoza neden olabilir. Böbrek nakilli hastalar akut böbrek yetersizliği gelişimine meyilli olduklarından, metformin'in kontraendike olduğu düşünülebilir.

Diyabet'in insülin gerektiren tedavisinde sıklıkla kısa ve uzun etkili insülin kullanımı endikasyonu vardır.

Nakil sonrası yeni gelişen diyabet, artmış kardiyovasküler olay gelişme riski ile ilişkilidir. Tüm hastalar nakil sonrası diyabet gelişme riski için uyarılarak, nakil sonrası periyodik olarak takip edilmelidir.

Obezite'nin önlenmesi ve tedavisi, immunosupressif ajanların seçimi, yüksek riskli hastalarda diyabet gelişme riskini azaltır. Nakil sonrası gelişen diyabet, tip 2 diyabet için önerilen mevcut kılavuzlara göre tedavi edilmelidir (4).

Nakil öncesi ve sonrası sigara kesinlikle bırakılmalıdır. Sigara bırakma programları, nikotin replasmanı ve diğer tedaviler uygulanmalıdır (3).

Yüksek tromboz riskli nakillilerde aspirin profilaktik olarak verilmelidir (3). Bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda veya kardiyovasküler hastalık riski yüksek olanlarda kontrendikasyon yoksa verilmelidir.

Tedavi edici yaşam tarzı değişikliklerinin yapılması teşvik edilmelidir. Düzenli egzersiz, mevcut kılavuzlara uygun diyet, vücut ağırlığının korunması, ölçülü alkol kullanımı önerilmelidir (3).

Anemi:

Böbrek nakilli hastalarda böbrek fonksiyonları glomerüler filtrasyon hızına (GFR) göre, aynı böbrek yetersizlikli hastalarda olduğu gibi, beş evre'ye ayrılır.

Fakat yine de evre 1 böbrek yetersizliği olan hasta ile evre 1 böbrek yetersizliği olan böbrek transplantlı hastayı eşit olarak görmemek gerekir.

Evre 1 böbrek yetersizliği olan hastada parathormon normal sınırlar içinde olabilirken, evre bir böbrek nakilli hastada son dönem böbrek yetersizliğinin sonucu hala sekonder hiperparatiroidi olabilir.

Yine de böyle bir gruplandırma anemi gibi beklenen patolojik değişikliklerin önceden tahmin edilerek tedavisi için yararlı olabilir.

Dünya Sağlık Örgütü aneminin tanımını erkeklerde hemoglobinin <13 g/dl, kadınlarda <12 g/dl' nin altında olması olarak tanımlamıştır.

Bu düzeylerin altındaki hemoglobin değerlerinde, hastada nakil öncesi anemiye neden olabilecek etkenler araştırılmalıdır.

Bunlar

- 1- Hemoglobinopatiler, orak hücreli anemi, talassemi, malarya;
- 2- Nutrisyonel eksiklikler (demir eksikliği, folik asit eksikliği, B12, alüminyum toksitesi);
- 3- Kullanılan ilaçlar (anjyotensin konverting enzim inhibitörleri, anjyotensin reseptör blokerleri, steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar);
- 4- Kanama anamnezi (menstrual , gastrointestinal kanamalar, koagulopatiler);
- 5- Son dönem böbrek yetersizliğine neden olan sebepler (HUS hemolitik üremik sendrom, polikistik böbrek hastalığı, HIV nefropatisi);
- 6- Endokrin bozukluklar;
- 7- Önceden uygulanmış olan sitotoksik tedaviler;
- 8- Eritropoetin kullanım öyküsü (Kırmızı kan hücre aplazisi).

Anemi nakil sonrası ilk 6 hafta içinde ve nakilden sonra ilk 1 ile 5. yıllar arasında görülebilir. Nakil sonrası günlerde kan eritropoetin düzeyi artmıştır.

Eritropoetin düzeyi ikinci kez, 20 ile 50. günler arasında artar ve daha sonra normal düzeylere (4-26 Ü/l) ulaşır.

Hemoglobin düzeyi ise normal düzeylere ulaşmak üzere artmaya devam eder. Hemoglobin değeri <11 g/dl' nin altına düştüğünde tedaviye başlanmalıdır. Tedaviye ihtiyaca göre B12, folik asit ilave edilir.

Eritropoetin alfa veya beta başlama dozu 50 ünite/kg haftada 2 kez subkutan olarak verilir. Son dönem böbrek yetersizliğinde eritropoetin haftada 2 kez verilmesine karşılık, nakilli hastalarda allograftın da eritropoetin yapabileceği de düşünülerek haftada bir kez olarak verilebilir.

Darbepoetin'in başlama dozu 40 mcg/hafta subkutandır.

Oral demir replasmanı ile transferin satürasyonu (TSAT) >%20, ferritin 100-800mcg/l olmalıdır.

Eritropoetin kullanımında demir ihtiyacı artar. Oral demir tedavisi ile TSAT >%20' ye ulaşamıyor ise parenteral demir tedavisine başlanmalıdır. Demir dekstran, demir glukonat veya demir sukroz intra venöz olarak verilebilir. Demir dekstran intra venöz verildiğinde akut reaksiyonlar gelişebileceğinden test dozu yapılmalıdır. Parenteral demir 25-150mg/hafta olarak verilir. Nadir olarak daha yüksek dozlarda da (200-500mg iv) verilebilir.

Yaşı 50'nin üzerindeki erkek hastalarda androjenler verilebilir.

Karnitin tedavisi rutin olarak önerilmez.

Akut kan kaybı durumunda, eritropoetin direnci ve anemi semptomları olanlara kan transfüzyonu yapılır. Devamlı olarak >300 İU/kg'ın üzerinde eritropoetin, veya >1,5 mcg/kg'ın üzerinde darbepoetin ihtiyacı olan demir replasmanı yapılmış hastalarda eritropoetin direnci düşünülmelidir.

Böbrek nakilli hastalarda operasyon sonrası erken dönem anemiye neden olan bir çok neden vardır. Bunlar:

- İmmunosupresif tedavi;
- Enfeksiyon (CMV, parvovirüs, parazitler);
- Rejeksiyon;
- Eritropoetin yapım eksikliği;
- Eritropoetin direnci;
- Kullanılan diğer ilaçlar (gansiklovir, bactrim, allopurinol);
- Malignite;
- Kırmızı kan hücre aplazisi (eritropoetin alfa sc, darbepoetin, takrolimus, rapamisin);
- Hematofaji;
- Düşük glomerüler filtrasyon hızıdır.

Böbrek nakilli hastalarda hemoglobın değeri, dünya sağlık örgütünün anemi tanımlaması yaptığı değerlerin üzerine çıkarılmalıdır.

Anemi, kronik böbrek yetersizliği hastaları ve böbrek nakilli hastalarda sol ventrikül hipertrofinin artmasına neden olan bir risk faktörüdür. Böbrek nakli sonrası artan hemoglobın değerleri sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düzelmesini sağlar.

Anemi tedavisi ile uyku düzensizlikleri, zihinsel fonksiyonlar, egzersiz kapasitesinin düzeldiği, yaşam kalitesinde artma olduğu tespit edilmiştir.

Anemi tedavisi ile tubulointerstisyel değişikliklerin azaldığı, kronik allograft disfonksiyonunun ilerlemesinin yavaşlatıldığı gösterilmiştir (3).

Böbrek Nakli Sonrası Eritrositoz:

Bir çok böbrek nakilli hastada posttransplant eritrositoz görülebilir. Önce buna neden olan sekonder nedenler araştırılmalıdır.

- Pulmoner hastalıklar,
- Hepatit,
- Renal kanser,
- Transplant renal arter stenozu,
- Polisitemi vera eritrositoza neden olabilir.

Hasta normotansif ise, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri verilerek hemoglobın <17,5 g/dl'nin altında tutulmalıdır.

Hemoglobın değeri daha da yüksek ise tromboz riski yüzünden flebotomi ile kan alma önerilir.

Posttransplant Kemik Hastalığı:

Böbrek nakilli hastalarda kemik fraktür riski, sağlıklı bireyler ve diyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında, artmıştır.

Genel olarak kemik mineral dansite skoru kemik dayanıklılığının göstergesidir.

Fakat böbrek nakilli hastalarda durum böyle değildir. Bu hastalarda osteoporozla ilave olarak kemik mukavemetini etkileyen farklı kemik patolojisi vardır. Bu da değişmiş kemik döngüsünün sonucudur. Hastalar kemik biyopsisi yaptırmaya gönüllü olmadıklarından kemik döngüsünün durumunun tespiti kolay değildir.

Kemik mineral yoğunluğunun azaldığı bireylerde fraktür riskinin artmasına rağmen, böbrek nakilli hastalarda fraktür riskini doğru olarak tespit edecek ölçüm yöntemleri yoktur.

Diyabetik hastalarda, geçmişte fraktür öyküsü ve mevcut kemik hastalığı olanlarda fraktür riski vardır. Nakil öncesi vitamin D analogları, steroidler, diğer immunosupresif ajanlar veya antikonvulsan ilaçlar kullananlarda nakil sonrası kemik hastalığı görülme riski artmıştır. İmmobilizasyon öyküsü, malnütrisyon, hipogonadizm ve kas-iskelet sistemi hastalığı olanlarda da fraktür riski artmıştır. Nakil sonrası glomerüler filtrasyon hızı düşük olan, glukokortikoid ve kalsinörin inhibitörleri alanlarda sebat eden sekonder hiperparatiroidi, hiperkalsemi ve hiperfosfatemi ve hipomagnesemi olabilir. Loop diüretikler ile tedavi edilenler veya sebat eden hipogonadizmi olanlarda kemik hastalığı riski artmıştır.

Hastanın kemik sağlığını değerlendirirken kişinin almış olduğu kalsiyum, menstrüel öyküsü, tiroid hastalıkları, sigara tiryakilik öyküsü de riskin tespitinde önemlidir.

Fraktür riskinin tespiti için kalsiyum ve fosfor kan düzeyleri; nakilden sonra 6 ay süre ile en az ayda bir, birinci yıl sonuna kadar her 2 ay da bir ve sonra normal sınırlar içinde ise her yıl izlenmelidir. Parathormon düzeyleri ölçümleri en az postop 6. ve 12. ay da takip edilmeli, sonra kalsiyum düzeyleri yüksek veya fosfor düzeyleri düşük ise her yıl izlenmelidir.

Düşük kan fosfor düzeyi (<1,0 mg/dl) olanlar yüksek fosfor içeren diyet ile, eğer yeterli değil ise oral fosfor ve vitamin D ile tedavi edilmelidirler.

Nakil öncesi osteopeni ve osteoporoz tespit edilen hastalarda nakil sonrası ilk aylarda kemik kaybı gelişeceğinden, nakilden hemen sonra preventif tedaviye başlanmalıdır. Bifosfonatlar nakil sonrası gelişen osteoporozun önlenmesinde umut verici olabilir (7).

Nakil sonrası hastada fraktür profilaksisi için:

- Nakil öncesi oluşabilecek kemik hastalıkları riskini azaltabilmek amacı ile hastaya preemtif nakil yapılması önerilir;
- Steroid kullanımı dikkatlice sınırlandırılır;
- Kalsiyum replasmanı yapılır (1000 ile 1500 mg/gün erkeklerde ve menopoz öncesi kadınlarda, 1500 ile 2000 mg/gün menopoz sonrası kadınlarda);
- Normal vitamin D düzeyleri sağlanır, kontraendike değil ise vitamin D replasmanı yapılır (1200 ile 2000 İU/gün ergokalsiferol veya eş değer 0,25 ile 1 mcg/gün kalsitriol veya diğer aktif analoglar kan kalsiyum düzeyi izlenerek verilir);
- Hastalara hafif egzersiz; aerobik yürüyüş yapmak, kilo alımını engellemek amacı ile spor önerilebilir. Steroid alanlarda mücadeleci sporlar, müsabaka, aşırı egzersiz yapılmasından kaçınmak gerekir;
- Sigaranın bırakılması teşvik edilmelidir.

Nakil sonrası fraktür tedavisi için:

- Düşük doz 25-hidroksi vitamin D replasmanı yapılır;
- Yüksek parathormon düzeyi olanlarda, baskılamak için kalsiyum düzeyi takip edilerek aktif vitamin D verilir;
- Hiperkalsemi ve yüksek parathormon düzeyi sebat eder ise 1-2 yıl sonra subtotal paratiroidektomi planlanabilir.

Posttransplant Kontrasepsiyon

İdeal olarak kontrasepsiyona nakil öncesi başlanmalıdır. Aynı tedaviye nakil sonrası da devam edilebilir, fakat östrojenlere bağlı böbrek nakli ve diğer cerrahi girişimler sonrasında derin ven trombozu riski artabileceğinden, haftalar öncesi tedavinin kesilmesi gerekir.

Oral kontraseptif ajanlar ve depo-provera kullanılabilir.

İntrauterin araçlar daha az etkilidirler ve bunların yerleştirilmesi esnasında sepsis, endometritis ve pelvik enflamatuar hastalık riskini azaltmak amacı ile antibiyotik tedavisi verilmesi gerekir.

Diyafram, kapsül, jel ve kondom genellikle az etkilidirler, çünkü bu yöntemler olması gerektiği gibi uygulanmazlar. Ayrıca diyafram kullanımında idrar yolu enfeksiyonları olasılığı artar.

Posttransplant Gebelik

Son dönem böbrek yetersizliği gelişen kadınlarda üremi nedeniyle gebe kalma ihtimali böbrek nakli olana kadar azdır.

Nakil sonrası 18 ile 49 yaş arasındaki kadınların %60' ında menstrual siklus tekrar başlar ve doğurganlık çağındaki kadınların %2 ile %25' inde yaşa, önceki renal tedaviye, immunosupressif tedaviye ve sosyal duruma bağlı olarak gebelik gelişir.

Anne ve çocuk için gebeliğin seyrini annenin böbrek fonksiyonları ve kan basıncı belirler. Gebelik hastaların yaklaşık %30' unda tedavi amaçlı abortus ve ektopik gebelik nedeni ile sonlanır.

Gebelik yaklaşık 34 ile 37 hafta kadar sürer.

Nakilli gebelerdeki komplikasyonlar hipertansiyon (%50-70), preeklampsi (%30), intrauterin gelişme geriliği (%20) ve erken doğumdur (%50).

Diğer olası riskler anemi, üriner sistem enfeksiyonları, diyabet (%5-10) ve annenin böbrek fonksiyonlarının azalmasıdır.

Anneye verilen siklosporin (veya takrolimus), azathioprine ve prednison içeren immunosupressif ajanlar ile konjenital malformasyon olasılığı artmaz.

Vajinal doğum yakın takip ve yeterli monitorlama imkanları varsa tercih edilir, fakat steril şartlarda yapılan hızlı bir sectio da (greft ureter yaralanması riskine dikkat) gebe için yüksek risk oluşturmaz.

Yeterli veri olmamasına rağmen Sirolimus' un gebelerde kullanılması onaylanmamıştır, önerilmez.

ACE inhibitörleri, ARB ler, statinler ve trimetoprim-sulfametoksazol gebelik esnasında kullanılmamalıdır.

Bebeğin anne sütüne geçen immunosupressif ajanlara maruz kalabileceği nedeni ile annelerin çocuklarını emzirmeleri önerilmez.

Böbrek Nakli Sonrası Poliklinik Takipte Enfeksiyon:

Sitomegalovirus (CMV) profilaksisi:

- Alıcı CMV IgG negatif / donör CMV IgG negatif olan hastalarda primer enfeksiyona neden olabilecek viral testleri yapılmamış ve filtre edilmemiş kan ürünlerinden kaçınılmalıdır.
- Donör CMV IgG pozitif / alıcı CMV IgG negatif böbrek nakilli hastalara nakil sonrası 3 ay süre ile antiviral profilaksi yapılmalıdır.
- Valgansiklovir, gansiklovir ve yüksek doz valasiklovir uygun ajanlardır.
- T-hücre baskılayıcı endüksiyon tedavisi (ATG / ALG / OKT3 / Campath) alan alıcılar yüksek CMV hastalığı olma riskine sahiptirler. Profilaktik antiviral tedavi veya preemtif önleyici yöntem uygulanır.
- Alıcı IgG pozitif olanlara profilaksi uygulanabilir, verilen immunosupressif tedaviye ve CMV hastalığı riskine bağlı olarak preemtif tedavi veya yalnız klinik gözlem yapılabilir.

CMV hastalığı tedavisi:

- CMV hastalığı tespit edilenlere immunosupressif tedavi yoğunluğu azaltılarak antiviral tedavi (intravenöz gansiklovir klirens hesabına göre doz ayarlanarak) verilir.

BK virus nefropatisi;

BK virus nefropatisi oranının %1-10 arasında olduğu bildirilmiştir. İmmunosupressif tedavinin yoğunluğu risk faktörüdür. İmmunosupressif tedavinin azaltılması dışında alternatif tedavi yaklaşımları tam olarak belirlenmemiştir.

Pnömosistis Jiroveci Pnömonisi (Pnömosistis Karini);

Profilaksi uygulanmayanlarda hastalık oranı yaklaşık %5 tir. İmmunosupressif tedavinin yoğunluğu risk faktörüdür. Tüm böbrek nakilli hastalar en az 6 ay süre ile profilaktik olarak trimetoprim/sulfametoksazol, pentamidin (aerosol olarak) veya dapson (trimetoprim ile veya trimetoprim verilmeden) almalıdırlar.

Üriner sistem enfeksiyonları;

Pnömosistis profilaksisi için verilen trimetoprim/sulfametaksazol aynı zamanda üriner antiseptik olarak üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesini sağlar.

Bütün hastalarda rutin idrar kültürü takibi genelde uygulanmaz, semptomatik olan idrar yolu enfeksiyonlarında kültür ve tedavi yapılması önerilir.

Üriner sistem anomalisi olan, idrar yolu enfeksiyonuna yatkın yetişkin ve çocuklarda tanı ve tedavi için agresif yaklaşım gerekir.

Mikobakteriyum Tüberkülozis;

Pretransplant tüberküloz hikayesi olanlarda nakil sonrası sık olarak görülür. Görülme sıklığı değişkenlik gösterir. Tüberkülozun endemik olarak yoğun görüldüğü bölgelerdeki hastalarda ve daha önceden tüberküloz öyküsü olanlarda tedavi seçimi hastanın yaşadığı bölgede etkili ilaç teminine tedavinin süresi ise nüks gelişimi ve ilaç direncini önleyecek faktörlere bağlı olarak belirlenir.

En az 6 ay süre ile antitüberküloz tedavi yapılması istenir. Tedavide sitokrom p450'yi indükleyici ajanlar kullanıldığında farmakokinetik ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır.

Siklosporinli red profilaksi uygulaması, nakil sonrası erken dönem Tbc gelişmesi ile ilişkilidir.

Dişabet ve kronik karaciğer hastalığı nakil sonrası gelişen Tbc' nin risk faktörleridir (10).

Hepatit C virüsü;

Nakil sonrası erken dönem hasta sürvisi enfekte olmayan hastalar ile aynı olsa da, uzun dönem HCV lilerin sonuçları iyi değildir.

Nakil sonrası interferon içeren immünmodülasyon tedavi yöntemleri iyi tolere edilmez ve allograft rejeksiyonuna neden olur. Nakil öncesi HCV eradikasyonuna yönelik girişimler yapılmalıdır, greft kaybı riski ve immünsupresyon olmayan ortamda faydalıdır. Yeni antiviral ilaçların kullanımının faydalı olduğu görülmektedir.

Hepatit B virüsü;

Bağışıklığı olmayan bütün hastalar nakil öncesi aşılmalıdır, fakat diyaliz hastalarının yanıt oranı düşüktür.

Bağışıklığı olmayan aşılanmamış alıcılar düşük yanıt oranına rağmen nakil sonrası aşılanmalıdır.

HBsAg pozitif böbrek nakilliler profilaktik antiviral tedavi (lamivudin) almalıdırlar.

Bağışıklığı olmayan alıcılarda, HepBc Ab pozitif donörden greft alan nakillilerde %2 oranında HepB serokonversiyon riski vardır ve hastalar HBs Ag bakılarak izlenmelidir.

İdeal olanı bu organların doğru eşleştirilmeleri, HepB Ab pozitif olan alıcılara takılmasıdır.

Uygulanan yonteme bağlı olarak HepBc antikor serolojik olarak yanlış pozitif saptanabilir. HebBsAg pozitif olan donörlerin böbrekleri HebBsAg pozitif alıcılara takılmalı veya bazı durumlarda HepBsAb pozitif olan hastalara hastanın onayı ile antiviral tedavi verilerek takılmalıdır.

Böbrek Nakli Sonrası Uzun Dönem Takipte Malignite

Böbrek alıcılarında yeni oluşan veya tekrarlayan nüks eden malignite gelişme olasılığı her zaman düşünülmelidir. Transplantlı hastalarda malignite görülme sıklığı bulunduğu toplumun oranından birkaç kez daha fazladır. Tarama programları en az diğer toplum bireylerinde yapılan yaşlarda ve aynı aralıklar ile yapılmalıdır. En çok cilt ca görülmektedir.

Nakil sonrası hastalarda yeni kanser oluşumunu önlemek için hastalara şunlar önerilmelidir:

- Güneş ışınlarından (ultraviyole) korunmalı,
- Cilt ve meme kanseri gibi premalign veya in situ kanserlerin hastanın kendisinin tespit ederekten tedaviye olanak tanınması ve sigaranın bırakılmasıdır.
- Nakil sonrası kanser geliştiği tespit edilen hastalarda, hastanın yaşamı greftin yaşamından önce gelir, prognozuna göre immunosupressif tedavi azaltılmalıdır.

Nakil sonrası erken kanser oluşumunda şurisk faktörleri dikkate alınmalıdır:

- Donör greft kaynaklı kanser: aynı malignitenin donör ve alıcıda tespiti
- Alıcıda tekrarlayan kanser: Daha önce var olan, tedavi olduğu zannedilen hastalık
- Alıcıda yeni oluşan kanser: Yaş ve cinsiyet
- Donör kaynaklı yeni oluşan malignite: Donör yaşı, alıcının EBV durumu

Nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık (PTLD) ve Kaposi sarkoma oluşumu için şu risk faktörleri dikkate alınmalıdır:

- PTLD: EBV pozitif donör / EBV negatif alıcı eşleşmeleri risklidir
- Yoğun immunosupressif tedaviler (ATG/OKT 3) riski arttırır
- CMV/Hepatit C koenfeksiyonu
- Kaposi sarkoma: KNI ve derin immüsupresyon riski arttırır. Akdeniz, Afrika veya Orta Doğu kökenli hastalarda siktir

Kolon, prostat ve göğüs kanserlerinin nakil sonrası ilk yıl içinde görülme sıklığı iki, üç kez artmıştır. Serviks kanseri, virüsle endüklenme (HPV ilişkili) nakilli hastalarda daha yaygın olarak görüldüğünden, 18 yaşından büyük bayan hastalarda her yıl bir kez pelvik muayene veya PAP smear yapılmalıdır.

Böbrek nakli sonrası anogenital kanserler sık olarak görülür. Her yıl fizik muayene ve kadınlarda pelvik muayene anogenital lezyonların tespit edilmesinde yararlıdır.

Cilt kanserleri de böbrek nakli sonrası sık olarak ortaya çıkar. Hastanın kendisi ve yıllık hekim tarafından kontrolü skuamöz hücreli karsinom ve malign melanomun tespiti için gereklidir. Şüpheli lezyonlara biyopsi ya da eksizyon yapılması gerekir.

Kanser gelişen hastaların tedavisi zor olduğundan her vaka bireysel olarak riskine göre değerlendirilmelidir.

Yüksek CNI düzeyle giden hastalarda, siklosporin A yüksek kan düzeylerinde malignite görülme olasılığının daha çok olacağı düşünülmelidir.

Siklosporin in kanser metastazlarının büyümesine neden olduğu deneysel olarak tespit edilmiştir. Bu muhtemelen yalnız siklosporine özgü olmadığından, aşırı immunosupressif tedavinin azaltılması ve bazı durumlarda kesilmesi gerekir.

Antiproliferatif ajan olarak Sirolimus içeren immunosupressif tedavinin verilmesi teorik olarak uygun olsa da, bu yaklaşımın yararı henüz pratik olarak ispatlanmamıştır (3, 12).

Kronik Allogreft Nefropatisi

Kronik allogreft nefropatisi terim olarak kronik red yerine tercih edilir, çünkü etiolojisinde sadece immun veya alloantijen bağımlı faktörler yoktur, immun olmayan alloantijen bağımsız faktörler de rol oynar.

Kronik allogreft nefropatisi risk faktörleri:

Alloantijen bağımlı immün nedenli risk faktörleri

- Akut rejeksiyonlar
- Histokompatibilite uyumsuzluğu, kronik antijenik uyarılma
- Önceden kazanılmış sensitizasyonlara bağlı humoral aktivite
- Yetersiz immunosupresyon planı
- İlaç alımına uyumsuzluk

Alloantijen bağımsız nonimmün risk faktörleri

- İskemik (I/R) hasar ve gecikmiş greft fonksiyonu
- İleri donör greft yaşı
- Donör ve alıcı vücut boyutları, fonksiyone greft kitesinin hacim uyumsuzluğu
- Kalsinörin inhibitörü toksisitesi
- Hiperlipidemi
- Hipertansiyon
- Hiperhomosisteinemi

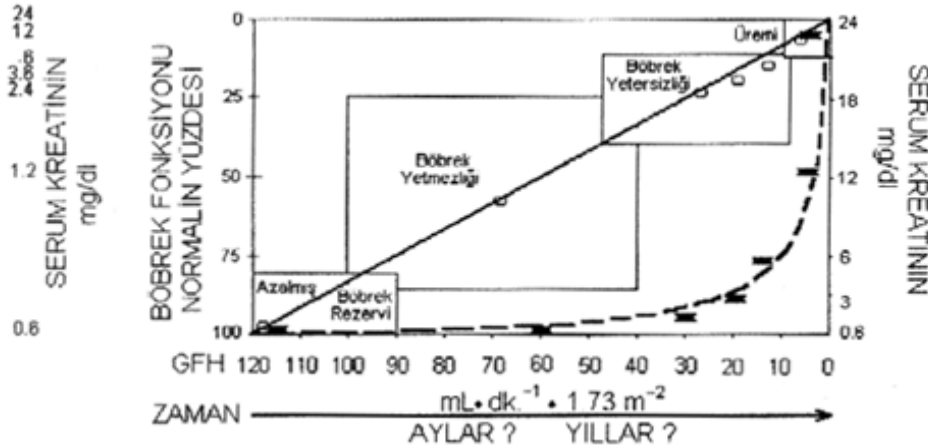
- Üriner Enfeksiyonlar
- Proteinüri
- Sigara kullanımı

Kronik allogreft nefropatisi, özellikle geç dönemde greft kaybının majör nedenlerinden biridir. Böbrek nakillilerde ilk yıl içinde görülme olasılığı düşük, uzun dönemde 10 yıl sonra ise çok yüksektir. Histopatolojik olarak parankim kaybı, glomerulopati, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofik değişiklikler görülür.

Histolojik olarak subklinik rejeksiyon bulguları, transplant glomerulopatisi veya subendotelyal düz kas hücre proliferasyonunun neden olduğu greftte zamanla kronik iskemiye yol açan bir tablo mevcuttur. Tubuler fonksiyonel yapıların sayısının giderek azalmasıyla nefron kaybı, daha sonraki dönemlerinde geri dönüşümü olmayan greft kaybına neden olur.

Kronik allogreft nefropatisinin nedenlerinin erken dönemde tespiti, mümkünse düzeltilmesi ve immunosupresif tedavide yapılan akılcı değişiklikler ile hastalığın ilerlemesi geciktirilebilir. Hastalığın kesin tanısı biyopsi ile konur. Biyopsi, kronik allogreft nefropatisinin tanısında en güvenilir yöntemdir ve subklinik bir hastalığın erken tespitinde faydalı olur. Bir strateji olarak, nakil sonrası 1.ay, 3.ay ve bir sene sonra yapılan protokol biyopsileri ile kronik hastalığın gidişi monitorlanarak erken tanısı konabilir, fakat girişimin invaziv, riskli ve maliyetli olması nedeni ile genelde kaçınılır. Uzun dönemde çoğu klinisyen anlamlı ve güvenilir olmasa da kan kreatinin düzeyi değişikliklerini takip ederek gerekli gördüklerinde kronik allogreft nefropatisi şüphesi ile biyopsi yapmaktadırlar.

GFR ölçümleri güvenilir ve stratejik anlamlı sonuçlar verir. GFR de olan bozulma, kan kreatinin düzeyi değişikliklerinden daha önce olur. Kan kreatinin düzeyi değişiklikleri ancak GFR 30ml/dak'ın altına düştüğünde görülür.



(Bak. ek bilgi için 21)

Nakilden sonraki ilk 3 ay içinde böbrek fonksiyonlarında görülen %10' dan fazla azalma, on yıllık greft kaybetme riskinin 2,5 misli artmasına ve uzun dönem greft sürvisinin %15 oranında azalmasına neden olmaktadır (Ek Bilgi). GFR'yi tespit eden bir çok formül olmasına rağmen, 24 saatlik idararda ölçülen GFR daha doğru sonuç verir.

Protokol biyopsisi rutin yapılmadığı ve kan kreatinin düzeyinin takibiyle kronik allogreft nefropatisini erken dönemde tespit edilemediği göz önüne alınırsa, erken tanı için ölçülen GFR' nin nakil sonrası programlı takip edilmesi daha doğru sonuç verir gözükmektedir ve rutin olarak bakılması önerilir.

GFR' nin ölçümü için farklı teknikler kullanılır. İnulin ile klirens ölçümü değerli bir standarttır. Fakat iyodin işaretli iyotalamat, kromyum etilendiamin-tetra-asetik asit ve teknesyum dietilen-triamin-

penta-asedik asit gibi alternatif maddelerde GFR' nin ölçümünde kullanılırlar. Endojen proteaz inhibitörü sistatin C'de renal fonksiyonun ölçülmesinde kullanılabilir. Bu teknikler için tecrübeli nükleer tıp birimine ve hastanın işbirliğine ihtiyaç vardır.

Kolay olan bir alternatif yaklaşım ise düzenli aralıklarla hastanın 24 saat süre ile kendi idrarını toplayarak laboratuvara getirmesi ve idrarın biyokimyasal analiz ve GFR ölçümüdür.

Non immün nedenlerle olan kronik allogreft nefropatisinin tedavisinde fark edilen nedenlerin aradan çıkarılması, şüphe varsa ve eğer doz ayarı da bit türlü iyi yapılamıyorsa kalsinörin inhibitörlerinin azaltılması (KNI) veya yerine başka bir ajan seçilmesi ile yapılır.

Everolimus ve sirolimus gibi sinyal 3 inhibitörü yeni güçlü proliferasyon sinyal bozucular (PSI) ile KNI lerin dozları azaltılabilir veya uygun hastalarda tamamen kesilebilir.

Everolimus düşük doz siklosporin ile de beraber kullanılabilir.

Yapılan çok merkezli klinik çalışma modellerinde nakil sonrası erken dönemde, postop 3 ay sonra KNI ler kesilerek sirolimusa ya da everolimus a geçilmesi çalışılmaktadır. Bu çalışmaların 2 yıllık takiplerinde kronik allogreft nefropatisinin histolojik değişikliklerinin daha az görüldüğü ve her ne kadar yetersiz immünsupresyon nedeniyle akut rejeksiyon oranlarının daha fazla olmasına rağmen hastaların renal fonksiyonlarının KNI leri kullananlara nazaran daha iyi olduğu tespit edilmektedir. Sirolimus ve everolimus kronik allogreft nefropatisi gelişen ancak proteinürisi düşük hastalarda kullanılabilir ve renal fonksiyonlarda kısmen iyileşme görülebilir. Geri dönüşümü olmayan histolojik değişikliklerin gelişmiş olduğu, ağır kronik allogreft nefropatisi gelişenlerde ise, renal fonksiyonlarda düzelme görülmez. Aksine çok merkezli çalışmalarda >800mg/gün proteinürisi düzeyinde olan hastalarda PSI lere geçilmesi daha kötü sonuçlar vermektedir. Kreatinin klirensi <40ml/dak olanlarda da KNI lerden PSI lere geçildiği takdirde beklenenden daha kötü böbrek fonksiyonları elde edilmektedir.

Geçirilmiş akut rejeksiyon ataklarının sayısı ve zararı direkt olarak kronik allogreft nefropatisi gelişimine kötü yönde etki eder.

Sirolimusa erken geçiş yapan tedavi protokollerinde, KNI lerin erken olarak kesilmesi akut rejeksiyon görülme oranını artırmaktadır ve değişimin nakil sonrası ilk 3 ay içinde yapılması önerilmemektedir. PSI bazlı tedavilerde PSI lerin tedavi edici kan düzeylerine ulaşılan kadar beklenmeli sonra KNI lerin dozları azaltılmalıdır. KNI ler erken dönemde kesilirler ise hastalar akut rejeksiyon atakları ihtimali yönünden dikkatlice izlenmelidirler.

Everolimus için yeterli immunosupressif tedavinin idame ettirilebildiği kan ilaç düzeyi 3-8 ng/ml dir ve genellikle oral uygulamalarda 4-5 gün içinde ulaşılabilir. Bu değer sirolimus için 8-12 ng/ml dir ve genellikle 6-8 gün içinde bu değerlere ulaşılır. Sirolimus un yarılanma süresi everolimusa göre uzundur, toksisite oluştuğunda bu özellik önemlidir ve uygulamalarda dikkate alınır.

Yapılan klinik çalışmalarda PSI lerin bazı istenmeyen yan etkileri olduğu gösterilmiştir.

Bunlar antiproliferatif özelliği nedeniyle yara iyileşmesinin gecikmesi, proteinüri, dislipidemi ve kemik iliğine supresif etkileridir. Bu yan etkiler genellikle doz ayarlamaları gibi basit yöntemler ile düzeltilebilirler.

Yara iyileşme komplikasyonu insizyonel herniye yol açabilir, dikkatli cerrahi teknikler ile tedbir alınarak risk en aza indirilebilir. Yara kapatılırken absorbe olmayan sütürler kullanılarak ve cilt klipsleri daha geç olarak alınarak istenmeyen yara açılması, herni oluşması komplikasyonu azaltılabilir.

Proteinüri ve hipertansiyon anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACE) ve/veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ile tedavi edilebilirler.

PSI ler, kalsinörin inhibitörleri kadar nefrotoksik değildirler, fakat beraber kullanıldığında sinerjistik toksik etki görülebilir.

KNI lerin kronik allogreft nefropatisi gelişmesini azaltmak amacı ile, mikofenolik asid bazlı tedavide KNI lerin kesilmesi denenmiş ve CsA nın kesilmesi ile akut rejeksiyon ataklarının arttığı görülmüştür. Sirolimus ile MMF in beraber kullanıldığı tedavi protokollerinde, KNI + MMF tedavisi verilen böbrek nakilliler ile karşılaştırılabilecek kadar bir profilaktik etki tespit edilmiştir.

Kronik allogreft nefropatisi için risk faktörleri olan hipertansiyon ve hiperlipidemi lipid ve kan basıncı düşüren tedaviler ile agresif olarak tedavi edilebilirler.

PSI ler statinler ve anti-hipertansif ajanlar ile birlikte verilebilir ve PSI lerin antiproliferatif etkileri statinlerin beraber kullanımı ile artar.

Everolimus ve sirolimusun her ikisinin antiproliferatif etkileri düz kas hücresi proliferasyonunu önlediği gösterilmiştir. Subendotelyal düz kas hücre proliferasyonu, greft parenkiminin kronik iskemisi patolojik manzarası kronik allogreft nefropatisinin gelişiminin temel faktörüdür. PSI lerin antiproliferatif etkisi kronik allogreft nefropatisi gelişmesini kısmen önleyebilir. Dislipidemi , diyet - yaşam tarzının değiştirilmesi ve statinler ile tedavi edilir. Semptomatik anemi geliştiği takdirde hastayı desteklemek için eritropoetinler kullanılabilir.

KNI ile kronik allogreft nefropatisi gelişme olasılığı yüksek olan yaşlı donörlerden organ alan yüksek immün riski olmayan hastalarda erken dönemde PSI lerin kullanılması planlanabilir (13).

Greft Yetersizliği Sonrası Diyaliz Tedavisine Dönüş

Greft kaybı sonrası diyaliz tedavisine başlayan hastalarda en fazla ölüm oranı greft yetersizliği geliştikten sonraki diyaliz döneminde görülür. Greft kaybı yaşayan hastaların mortalitesi, organ bekleme listesindeki hastalardan yaklaşık %80 daha fazladır. Bu hasta grubunda temel mortalite risk faktörleri immunolojik olmayan faktörlerdir.

Kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyonlar, greft kaybı sonrası diyalize başlayan hastaların mortalitesinin artmasına neden olan temel nedenlerdir. İleri yaşlılarda, kadınlarda, diyabetiklerde, periferik vasküler hastalığı olanlarda, konjestif kalp yetersizliği olanlar ve düşük albumin düzeyi olan hastalarda diyalize dönüşte mortalite riski artmıştır.

Bu hastalarda mortalite artışının önemli nedenlerinden biri de anemidir. Diyalize dönen hastalarda gelişen anemi de mortalitenin artmasına neden olan önemli bir faktördür. Bu hastalarda çeşitli nedenlerle relativ eritropoetin direnci olur.

Diyalize Ne Zaman Başlanmalı?

Greft yetersizliği sonrası diyalize başlanacak en uygun zamanı gösteren bariz endikasyon olmadığından, diğer kronik böbrek yetersizliği hastalarında uygulanan diyalize başlama kriterlerinin uygulanması prensipleri kabul edilmektedir.

İlk diyalize başlamak için yeni düzenlenen K/DOQI önerileri kabul edildiğinde, hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <15ml/dak olduğunda diyaliz tedavisine başlanabilir.

Greft yetersizliği gelişenlerde diyaliz tedavisi, ölçümlerde GFR düzeyinin önerilenin daha altında olduğu zaman başlatılmaktadır. Greft kaybı sonrası diyalize geç başlanması morbitide ve mortaliteyi kötü yönde etkiler. Böbrek nakilli hastalarda kas kitlesi ekseriyetle azalmış olduğundan kan kreatinin düzeyi iyi bir rehber değildir, GFR' nin azalması ile kan kreatinin düzeyi ilişkisi düşük değerdedir. Diyalize geç başlanmasında doktor ve hastanın geri dönüşümü olmayan greft yetersizliği başladığının kabul edilmesinin isteksizliği de, psikolojik faktörler önemli rol oynar.

Ayrıca üremik semptomlara tolerans her hastada farklılık gösterir.

Diyaliz tedavisine erken başlanması önemlidir, morbitide ve mortaliteyi olumlu yönde etkiler.

Hangi Diyaliz Yöntemi Seçilmelidir?

Yapılan bazı araştırmalarda greft yetersizliği sonrası periton diyalizine başlayan hastalarda mortalitenin, diğer primer periton diyalizi yapan hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmüştür. Çok merkezli çalışmalarda, greft kaybı sonrası periton diyalizine başlayan hastalar ile greft kaybı sonrası hemodiyaliz tedavisi gören hastalar arasında hasta sürvisi yönünden anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. Her iki diyaliz yöntemi de greft kaybı sonrası seçilebilecek tedavi yöntemleridir.

İmmunosupressif Tedavi, Diyalize Dönen Hastada Nasıl Verilmeli Nasıl Kesilmelidir?

Greft yetersizliği gelişen hastalarda immunosupressif tedavinin tamamen kesilmesi her zaman olmasa da akut rejeksiyona neden olabilir. Bu da greftin gelişen ödemle büyümesine, rüptürüne ve loju içine yaşamı tehdit edebilecek kanamaya neden olabilir ve acil olarak greftin çıkarılmasını gerektirebilir. Steroidlerin de tam kesilmesi ateş, greftte ağrı ile rejeksiyon semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur.

Red görülmeyen hasta grubunda immunosupressif tedavi kısmen azaltılarak devam edilerek hastanın kan volüm ayarı için yardımcı olan reziduel idrar miktarı korunabilir.

Diğer taraftan diyaliz hastalarında immunosupressif tedaviye hala devam edilmesi de yüksek oranda enfeksiyonlar görülmesine, kardiyovasküler risk faktörlerinin ve malignensi riskinin artmasına neden olur ve kemik metabolizmasına menfi etki eder (11). Takip eden doktorun en uygun tedavi ayarını sağlaması gerekmektedir.

Greft yetersizliği sonrası immunosupressif tedavinin azaltılması ve diyalize başlanması:

- Antiproliferatif ajanlar hemen kesilir (AZA, MPA/MMF; SRL)
- Greft yetersizliği nonimmün nedenlerden kronik ve yavaş ilerleme göstermiş ise kalsinörin inhibitörleri(CNI) kısa sürede azaltılarak kesilir (1-3 hafta)
- Greft yetersizliği akut immunolojik olaylar nedeni ile gelişmiş ise CNI' ler uzun dönemde azaltılarak kesilirler (4-8) hafta
- Steroidlerin yavaş olarak azaltılarak kesilmesi (birkaç hafta)
 1. Diyalize başlanarak 1 ay süre ile aynı steroid dozunu verilir
 2. Steroidler tamamen kesilmeden evvel her ay aynı dozun yarısını verilir
 3. Semptomlar gözlenir (ateş, ağrı, greftin büyümesi), red belirtileri kontrol edilir (CRP, WBC, US, görüntüleme)
 4. Daha yüksek dozda steroid verilmesini gerektiren semptomlar ortaya çıktığı takdirde greft nefrektomisi planlanmalıdır
 - 5.

Greft Yetersizliği Geliştiğinde Allogreft Ne Yapılmalıdır?

Greft yetersizliği geliştiğinde greftin çıkarılması ve bunun ne zaman ve hangi şartlarda yapılması gerektiği tartışma konusudur.

Greft yetersizliği sonrası eğer varsa az da olsa rezidüel böbrek fonksiyonunun korunması ve faydalanılması önemli bir husustur. Ayrıca transplant greft nefrektomisi mortalitesi düşük olsa da transplant nefrologları ve cerrahlar için sıkıntılı bir işlemdir. Bazen çıkarması zor, kanlı olabilir ve transfüzyon gerekebilir.

Diğer taraftan greftin çıkarılmaması da hasta için olumsuz olabilecek immün problemdir immunosupressif tedaviye devam edilmesini gerektirebilir. Ayrıca hastaların muhtemel greft rüptürüne neden olabilecek akut rejeksiyon atakları yönünden izlenmesi gerekir.

Ayrıca, yetersiz greftin alıcıda bırakılması herhangi bir semptom gelişip, gelişmemesinden bağımsız olarak alıcıda kronik bir enflamasyon odağı nedeni olur.

Diğer bir tartışma konusu ise greft nefrektomisi sonrası, dolaşımdaki mevcut antigreft antikörleri absorbe eden allogreft doku kalmadığından serum anti-HLA antikör düzeyinin artması yani sensitizasyonun manifest olmasıdır. Bu da bekleme listesinde daha sonra bulunan donörle yapılacak eşleştirmeleri zorlaştıracak, hastanın ikinci şansını olumsuz etkileyebilecek bir nedendir.

Bu verilere göre greft yetersizliği sonrası greftin çıkarılması veya insitu bırakılması hususunda farklı görüşler vardır.

Posttransplant hiperakut nedenle greft kaybı kanama riski nedeniyle mutlak endikasyondur.

Kronik nedenle greft kaybı olduğunda genelde, bariz akut rejeksiyon veya enfeksiyon odağı nedeni olmadığı takdirde greftin çıkarılması önerilmemektedir.

Retransplantasyon:

Greft yetersizliği gelişenler ve diyalize dönmek zorunda kalan hastalarda belki de en ciddi temel sorun, bu talihsiz olayın hasta tarafından kabullenilmesi meselesidir.

Eğer greft kısa süreli çalışmış ve erken dönem komplikasyonlar yüzünden diyalize geri dönmek gerekmişse durum hastayı derin depresyona sokabilir. Bu durum günlük rutin içinde genellikle nefrologlar tarafından gözden kaçırılmakta ve hastalara psikiyatrik yardım akla gelmemektedir.

Yeni bir naklin planlanması bu negatif hissi azaltabilir, psikolojiyi olumluya çevirebilir.

Diyalize dönen hastaların donör azlığı nedeniyle az bir kısmına ancak %15-20' sine retransplantasyon yapılabilmektedir. Diyaliz tedavisinde kalan hastalar ile kıyaslandığında retransplantasyon yapılan hastaların sürvileri bariz olarak daha iyidir.

Bu durum göz önünde bulundurularak tekrar böbrek nakli mümkün olan tüm hastaların transplantasyon listesine alınmaları gerekir (11).

Ek bilgi için:

- 1) Sever MŞ: Böbrek transplantasyonu protokolu. İstanbul Tıp Fakültesi Transplantasyon Programı 2016.
- 2) Danovitch GM: Long-Term Posttransplant Management and Complications. Handbook of Kidney Transplantation. Fifth Edition.2010; 217-250.
- 3) A Report of the Lisbon Conference on the Care of the Kidney Transplant Recipient. Transplantation 2007; 83:S1-S22.
- 4) American Diabetes Association (ADA).: Standards of medical care in diabetes-2006. Diabetes Care 2006; 29: S4.
- 5) Hjelmsaeth J, Hartman A: Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. Transplantation 1997 Oct 15; 64(7): 979-83.
- 6) Numakura K, Satoh S: Clinical and genetic risk factors for posttransplant diabetes mellitus in adult renal transplant recipients treated with tacrolimus. Transplantation 2005 Nov 27; 80(10): 1419-24.
- 7) Ebeling PR: Transplantation Osteoporosis. Curr Osteoporos Rep. 2007 Mar; 5 (1): 29-37.
- 8) Josep M. Grinyo: Steroid sparing strategies in renal transplantation. Nephrology Dialysis Transplantation 2005 20(10): 2028-2031.
- 9) Kang CM, Kim GH, Lee CH: Analysis of allograft biopsy specimens in renal transplants with proteinuria: is proteinuria a culprit og graft loss? Transplant Proc. 2005 Mar; 37 (2): 984-6.
- 10) John GT, Shankar V, Abraham AM: Risk factors for post-transplant tuberculosis. Kidney Int. 2001 Sep; 60 (3): 1148-53.
- 11) Messa P, Ponticelli C, Berardinelli L: Coming back to dialysis after kidney transplant failure. Nephrology Dialysis Transplantation 2008 Sep 23: 2738-2742.
- 12) Fischereder M: Cancer in patients on dialysis and after renal transplantation. Nephrology Dialysis Transplantation 2008 Aug 23: 2457-2460.
- 13) Seron D, Arns W, Chapman JR: Nephrology Dialysis Transplantation 2008 Aug 23: 2467-2473.
- 14) Dr.A.Özdemir, Dr.I.Yeğenağa, Dr.D.Güzey, Dr.F.Türkmen, Dr.M.İ.Titiz, Dr.B.Güven, Dr.Z.Bicik, Dr.P.Seymen, Dr.M.Aydın, Dr.Y.Özel: Renal transplantasyon sonrasında olguların renal tubuler asidoz yönünden incelenmesi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi Cilt 5 Sayı:1 1996.
- 15) Dr.T.Yaltı, Dr.M.İ.Titiz, Dr.F.Türkmen, Dr.N.Köksal, Dr.O.Krand, Dr.Ç.Aydın, Dr.M.Aydın: Yaşlı canlı vericiler kullanılarak yapılan böbrek transplantasyonlarının sonuçları. Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi Cilt 5 Sayı: 3 Temmuz 1997.
- 16) Dr. G.Şahin, Dr.M.Canbakan, Dr.Ç.Aydın, Dr.İ.Berber, Dr.B.Yiğit, DR.G.Altaca, Dr.M.İ.Titiz: Renal transplantlı hastalarda HCV enfeksiyonunun greft fonksiyonlarına etkisi Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi Sayı 1 2002 Ek.

- 17) Dr.F.Türkmen, Dr.P.Seymen, Dr H.O.Seymen, Dr.S.Çakın, Dr.M.İ.Titiz: Posttransplant hiperlipidemide siklosporin takrolimus değişiminin HDL 2/3, Lipoprotein A1/B, ve diğer lipid parametreler üzerine etkisi Türk Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi Sayı 2 2003
- 18) Dr İ.Berber, Dr C.Aydın, Dr B.Yiğit, Dr M.Kara, Dr M.Yıldar, Dr C Düzyol, Dr F.Türkmen, Dr M.İ.Titiz, Dr.G.Altaca: Blood pressure and graft outcome in renal transplantation Transplantation Proceedings 37, 997-998 2005-
- 19) Dr B.Yiğit, Dr M.Kara, Dr İ.Berber, Dr G.Telliöğlü, Dr F.Türkmen, Dr M.İ.Titiz: A comparison of C0 and C2 monitoring in renal transplant patients Advances in Molecular Medicine Vol 1 No 4 Dec 2005
- 20) KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Sv-Sv
- 21) Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım Humoral Sorunlar Ed.M.İ.Titiz İstanbul Tıp Kitapevi 2013

POSTTRANSPLANT DİYARE:

DR. M.İZZET TİTİZ

Posttransplant dönemde bütün dikkat renal allogreft fonksiyonlarının yeterliliğine ve bir an evvel kronik renal yetersizliğin parametrelerinin düzeltilmesi ve bunların monitorlanmasına verilmektedir.

Ancak:

- İmmünsupresif ilaçların büyük kısmının oral kullanılıyor olması,
 - İlaçların mide-ince barsak sisteminden absorbe olması
 - İlaçların karaciğerde metabolize oluyor olması
 - Alıcıların beslenmesi ve hidrasyonunun genelde oral yolla olması
 - Gastrointestinal komplikasyonlarda, absorpsiyon ve metabolizma problemleri nedeniyle immünsupresyonun suboptimal olacağı gerçeği
- gastrointestinal sistemin iyi çalışmasının sağlanması ve korunmasını gerektirmektedir.

En sık karşılaşılan posttransplant GIS problemler;

- 1- Diyareler
- 2- Enfeksiyonlar: bakteriyel, viral, fungal, parazit
- 3- GI Mukozal hasar- ülserasyonlar
- 4- Safra yolları hastalıkları ve pankreatit
- 5- Divertiküler hastalıklar
- 6- Perforasyon
- 7- Malignite
- 8- PTLD dir.

Diyare:

En sık rastlanan gastrointestinal problemlerle ilgili semptom diyaredir.

Yeni immünsupresif ilaçların kullanıma girmesiyle daha sık görülmektedir. Dışkılama sıklığı günde 5 den fazla ise, kaybedilen miktar 500 cc yi geçiyorsa, süresi 2-3 günü geçmişse sebebi araştırılmalı ve tedavi edilmelidir.

Hastalar genelde kusma, ishal ve idrar azalması şikayeti ile gelmektedirler. Kilo kaybı vardır ve kan kreatinini yükselmiştir. Hastanın hastaneye yatırılması, dehidratasyonun tahmin edilerek IV sıvı

replasmanı sıklıkla gerekmektedir. Prerenal nedenlerle oluşmuş kreatin yükselmesi sıvı replasmanı ile hızla düzelir.

Diyarenin febril ya da afebril olması önemlidir. Febril diyare tedavisi daha kolay ve başarılıdır. İmmüsupresyon rejiminde bir değişiklik yapmayı gerektirmez. Gayta muayenesi ve kültürü yapılır. Enfekte eden ajana yönelik tedaviye başlanır.

Diyare sebepleri:

- 1- Pretrans mevcut hastalılar: Diyabet, amiloidoz, üremi, kolestatik karaciğer hastalıkları
- 2- Posttransplant enfektif hastalıklar
- 3- İlaçların yan etki ve toksisite (antibiyotikler, immüsupresiflerin toksisite-sitostatik etkileri, allopurinol, kolşisin, hipoglisemikler, proton pompa inhibitörleri)

Diyare şikayeti ile gelen transplantlı hastada, nedenlere göre metodolojik yaklaşılmalıdır. Febril semptomlu, GI enfeksiyon da olabileceği düşünülen diyareli hastada, akla ilk gelen ilaç toksisitesi olmamalıdır. Yanlış tanı ile ilaçların azaltılması yetersiz immüsupresyona ve akut allograft reddine neden olabilir. Tedavi edilebilir enfeksiyon ekarte edildikten sonra ilaç toksisite ve ilaç yan etkileri düşünülmeli doz ayarlamalarına gidilmelidir.

Diyare düzeldikten ve hasta oral alıma başladıktan sonra eski ilaç dozlarına kademeli olarak dönülür.

Dirençli diyarelerde,

- Gastrointestinal motilite, absorpsiyonun incelenme ve değerlendirilmeleri,
- Endoskopi,
- Viral araştırmalar, CMV seroloji
- Bakteriyoloji (Aside dirençli bakteri, Clostridium difficile) araştırılmalıdır.

Febril diyarede enfeksiyon saptanması halinde, diagnostik araştırmalara başlanırken tahmin edilen ajana yönelik ampirik tedaviye de başlanır. Kültür sonuçlarına göre tedaviye devam edilir. İmmüsupresyon rejiminin değiştirilmesine gerek yoktur.

Sebebi enfeksiyöz değilse, çok hayati önemi olmayan ilaçlar kesilir.

Diyare sebebi olduğu düşünülen immüsupresif ilaçların önce kan düzeyleri kontrol edilmelidir.

Tacrolimus ve RAPA düzeyleri yüksek ise ilaç dozu azaltılır.

Yine de diyarede düzelme olmazsa MMF dozu azaltılır.

Mümkün olduğu kadar iki ana ilaç aynı anda azaltılmaz.

Diyare, akut allograft reddine ve olası greft kaybına göre daha selim bir klinik tablodur.

İlaç nedenli diyare ise, toplam günlük dozu azaltmadan aynı dozu 12 saat(2*1) yerine 6(4*1/2) saat ara ile bölerek vermek işe yaramaz.

Diyarenin düzelmesiyle beraber kademeli olarak eski ilaç dozlarına dönülmelidir.

Ek Bilgi için:

- 1- Helderman JH., Goral S.: Gastrointestinal complications of transplant immunosuppression. J.Am.Soc.Nephrol. 13: 277-287 2002.
- 2- Rubin RH.: Gastrointestinal infectious disease complications following transplantation and their differentiation from immunosuppressant- induced gastrointestinal toxicities. Clinical Transpl. 15 (Suppl. 4) 11-22 2001.

RENAL TRANSPLANTASYONDA ÜROLOJİK KOMPLİKASYONLAR:

DR. BÜLENT YİĞİT

Üreter Komplikasyonları:

Renal transplantasyonda teknik açıdan en sık komplikasyon çıkan kısım üreter ile mesane arasındaki anastomozdur (üreteroneosistostomi).

Transplantasyon cerrahi uygulamaları yıllar içinde yaşanarak oluşmuş, komplikasyonlardan üzüntülerden, pişmanlıklardan dersler çıkarılarak gelişmiş uygulamalardır.

Yıllardır denenmiş cerrahi ve ürolojik yöntemlere ve prensiplere sıkı sıkıya bağlı kalmak rizki azaltacaktır.

Komplikasyon olasılığını azaltmak için dikkat edilecek noktalar şunlardır:

Üreteral İskemiye Bağlı Komplikasyonların Önlenmesi:

Renal transplantasyonun ekskresyon kanalını oluştururken en çok dikkat edilecek işlem böbrek ve alıcının üriner sistemi arasında reflüye izin vermeyen, sızdırmaz bir bağlantı sağlamaktır. Böbreğin greft olarak alınmasından sonra üreterin kan akımı yalnızca greft renal artere bağımlı olduğundan, üreter kan akımını iyi korumak gerekir. Organ alınırken disseksiyon sırasında greft böbrek alt kutup beslenmesine dikkat etmeli ve üreter adventisiyasındakivasküler yapısı korunmalıdır. Adventisiyal damarlara dikkat edilmezse, zarar görürse; distal üreterde iskemi, bazen de total üreter iskemisi oluşabilir. Greft üreterin kanlanması böbrek alt polüne giden ayrı bir arterden olabilir. Bu nedenle disseksiyon sırasında arterlerin zedelenmemesine özen gösterilmelidir.

Üreteroneosistostomi (UNC) Tekniği:

RTx sırasında UNC için hem intravesikal, hem ekstrasvesikal teknikler kullanılmakla birlikte bir çok cerrah daha hızlı yapılabilmesi, sistotomi gerektirmemesi, daha kısa bir üreter kullanılarak distal üreterin beslenme sorununun önüne geçilebilmesi nedeniyle ekstrasvesikal UNC yi tercih etmektedir. Anastomozda antireflü mekanizmanın gerekliliği tartışılrsa da, RTx sonrası vezikoüreteral reflü gelişimi allogreftte üriner enfeksiyon ve transplant piyelonefrit insidansını arttırmaktadır. Reflü aynı zamanda, fiziksel sıvı basınç farkı dinamikleri gereği greft disfonksiyonuna neden olabilir.

Anastomozdan önce distal iskemi riskini azaltmak ve angulasyon, katlanmayı önlemek için üreter mümkün olduğunca kısaltılmalı ancak "gergin olmayan", düzgün bir şekilde anastomoz yapılmalıdır. Erkeklerde greft üreter spermatik kordun altından geçirilmekte ise ve kordun bası yapmasını önleyecek şekilde mesanenin mümkün olduğunca az hareket edecek bir bölümüne anastomoz edilmelidir. Böylece mesanenin dolma ve boşalma periyodları arasında yer değişikliğine bağlı aralıklı obstrüksiyon gelişmesi önlenir.

Üreter alt ucunda periüreteral yağ dokusundaki geniş üreter damarları dikkatli bağlanarak veya koagüle edilerek tünel içerisinde hematoma oluşması önlenmelidir. Zira distal üreter nekrozuna kadar yol açabilir.

Anastomoz sırasında üreter mümkün olduğunca az travmatik ve dikkatli manipüle edilmelidir. Sütür materyali olarak sentetik absorbable sütürler, polydioxanone veya maxon kolay manuplasyonları nedeniyle avantaj sağlar. Genelde tercih edilen, 5-0/6-0 sütürler minimal doku reaksiyonu ve iyi bir gerilme direnci sağlar.

Kısa yada iskemik özellikli allograft üreterlerinde zorunlu olarak, çok sınırlı mesane kapasitesi olanlarda ve bazende cerrahın tercihine bağlı olarak üreteroüretrostomi yada üreteropyelostomi yapılabilir.

Stent Kullanımı:

Stentlerin rutin kullanılmasının üreter komplikasyonları oranını düşürdüğü gösterilmiştir.

Teorik olarak stentler;

- Teknik yetersizlikten kaynaklanan kaçakları önlemek ve iyileşmeyi kolaylaştırmak
- Distal üreterin ödem nedeni ile geçici obstrüksiyonu ve proksimalde görülebilecek rüptürleri önlemek,
- Düzgün bir üreter yerleşimi sağlamak,
- Bükülme ve angulasyonu önlemek için kullanılırlar.

Stent uygulamalarının bizatihi kendisi de potansiyel olarak komplikasyonlara yol açabilir.

- Taş oluşumu,
- Stentin migrasyonu ve
- Kopması bunlar arasındadır.

Pediyatrik tip double J stentler (4.8F ve 12cm) transplantasyona uygun ölçülerdedir.

Özellikle mesane duvarı ince olan çocuklar ve aşırı obez erişkinlerde stent koymak yararlı olabilir.

Benoit ve arkadaşları, 194 RTx li hastalarda stent kullanımını randomize ederek çalışmışlardır.(Ek bilgiler)

- Stentli grupta:
- 1 hastada idrar kaçağı, 35 hastada üriner enfeksiyon görülmüş, 2 stent kopması ve 1 stent migrasyonu ve taş oluşumu bildirilmiştir.
- Stent konulmayan hastalarda ise: 6 hastada idrar kaçağı , 4 obstrüksiyon ve 32 üriner enfeksiyon görülmüştür.

Renal fonksiyon ve greft yaşamı açısından stent kullanımı uzun dönemde anlamlı bir fark yaratmamaktadır.

Kendi grubumuzda yaptığımız bir çalışmada double j stent kullanılan hastalarda idrar kaçağı oranı daha düşük çıkarken, üriner enfeksiyon görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Renal Transplantasyondan Sonra Sık Görülen Ürolojik Komplikasyon Tedavisi:

Kanama:

Mesane kanama ve pıhtı retansiyonu nadir de olsa görülür, ancak çıkışta obstrüksiyon yaparak greft kaybına yol açabilecek potansiyel bir tehlikedir. Çoğunlukla drenaj ve irrigasyona yanıt verir. Kanama devam ettiği takdirde endoskopik olarak kanayan yerin tespiti ve elektrokoterle fulgurasyon - hemostazı yapılabilir.

Mesane içine kanama, intravesikal üreteroneosistostomi - Politano anastomoz için açılan mesanelerde daha sık görülür. Çocuklarda küçük ve nonfonksiyone mesanelerde frajil mukoza kanamaya eğilim gösterir.

Geç posttransplant dönemde görülen hematüri, greftteki medikal hastalıklar, enfeksiyon, taş veya malignite nedeniyle olabilir. Bu durumda dismorfik eritrositlerin morfolojisi, kanamanın anatomik menşei açısından faz kontrast mikroskopu ile incelenmelidir.

Eğer gerekirse native ve transplante böbrekler ultrasonografi ve BT ile görüntülenebilir. Ayrıca sistoskopi ile alınan örneklerde idrar sitolojisi ve üretelyal biopsiler incelenmelidir.

Enfeksiyon:

Renal Tx alıcılarında üriner enfeksiyona yol açan özel bir çok risk faktörleri vardır.

Stentlerin rutin kullanımı, mesaneden grefte reflü insidansında artmaya yol açmaktadır.

Özellikle diabetik nöropatisi olanlar üriner enfeksiyon açısından rizktedirler.

Genel pratik olarak, posttransplant ilk 6 ay süre ile trimetoprim-sulfametoksazol (TMS antibakteriyel profilaksi kullanılarak fırsatçı pnömonilerin yanı sıra, üriner enfeksiyon insidansında azalması sağlanmaktadır.

İmmünoşüpresyonun kümülatif etkisi vardır ve sistemik olarak zaman içinde derinleşerek enfeksiyona meyil yaratır, ayrıca gözlemlerde immünoşüpresif ilaçlar tam da bilinmeyen mekanizmalar ile ürotelioma bakteriel yapışmayı arttırmaktadır.

Aynı anda böbrek-pankreas nakli yapılan hastalarda, ekzokrin salgıların mesaneden drenajı ürotelium üzerindeki koruyucu glikozaminoglikan tabakasının enzimlerle sindirilmesi enfeksiyon riskini arttırabilir.

Transplantlı hastalarda immünoşüpresifler ile iltahabi enflamatuvar reaksiyon baskılandığı için, üriner enfeksiyon asemptomatik ve piyürisiz atipik olabilir. Poliklinik takiplerde rutin alınan idrar kültürleriyle monitorize edilmesi uygundur. Düşük koloni sayılarında (10000/ml'den az) gram pozitif bakteriüri varlığında bile bakterilerin transplant hastalarda zararlı olabileceği gözönünde tutulmalıdır.

Eğer kontaminasyon şüphesi varsa steril kateterizasyon ile idrar örneği alınabilir. Eğer hala mikroorganizmalar mevcut ise tedavi edilmelidir.

Tekrarlayan enfeksiyonlar mutlaka predispozan faktörler varlığı açısından detaylı incelenmeyi gerektirir. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve hala posttransplant hiperparatiroidi varlığı renal taş gelişimine yol açabilir.

Donör greft denerve olduğu için ağrı olmayacağından, taş varlığı, ya enfeksiyon veya kreatinin seviyesinde yükselme ile kendini belli edebilir.

İdrar yolları enfeksiyon profilaksisi için verilecek nitrofurantoinin, greft kreatinin klirensi 25ml/dk altındaysa, düşük dozlarda bile toksik olduğu göz önünde tutulmalıdır.

Kandida sistitleri oral ketokanazol veya flukanazol ile birlikte veya yalnızca % 5'lik amphotericine B ile mesane irrigasyonuna sık olarak iyi cevap verir.

Oral flukanazol ve ketokanazol tedavisi sırasında CyA ve Tacrolimus dozları, ciddi ilaç etkileşimleri nedeniyle takip edilmelidir. Çünkü bu ilaçlar karaciğerde immünoşüpresan ilaçların metabolizması enzim yollarıyla kompetitif ilişkilidirler.

Doku invazif kandida enfeksiyonlarında ise intravenöz amphotericine B tedavisi gerekebilir.

Adenovirüs subtipleri olan 11 ve 35, renal Tx'li hastalarda nadiren hemorajik sistite neden olabilir.

Hastalık genellikle kendi kendine birkaç hafta içinde iyileşir.

Tedavide, hastada oral ya da İV hidrasyon uygulamaları ile diürez forse edilmelidir.

Bu

hastalık daha çok derin immünoşüpresyon uygulamalarında, örneğin kemik iliği

transplantasyonlarında görülmekte ve antivirallerin, intravenöz ribavirin tedavisinin faydalı olduğu ileri sürülmektedir.(Ek bilgiler)

BK polyomavirüs, alıcıların % 10-40 ında mevcut bulunur, immünoşüpresyonun derinleşmesi ile ortaya çıkar. Enfekte hastaların % 6 sında nefropatiye yol açan, yeni tanımlanmış bir üropatojendir.

Donörden greftle geçebilir ya da yoğun immünoşüpresyon nedeniyle alıcıda reaktive olabilir. Tanısı ve tedavisi güçtür ve semptomlar rejeksiyon krizini taklit edebilir. Akut red sanılarak yapılan, antirejeksiyon tedavi ile immünoşüpresyonun derinleştirilmesi hastalığı arttırabilir. Kronik enfeksiyon sürecinde üreterde fibrosis nedeniyle üreteral stenoz, obstrüksiyon gelişebilir.

Tanıda PCR yöntemleriyle çalışmalarda kan ve idrarda virus proteinleri saptanabilir.

Tedavide immunosupresyonun azaltılması esastır, çelişkili sonuçlara rağmen, MMF yerine leflunomide ya da antiviral tedavi cidofovir kullanılmaktadır.

Üreteral Obstrüksiyon ve Kaçak:

Üreteral kaçak postTx ciddi bir durumdur. Yara dreninden idrar geldiği fark edilerek saptanır. Mutlaka düzeltilmesi gerekir.

Şüpheli vakalarda,

- Perkütan nefrostomi yerleştirilerek antegrad kontrast verilmesi ile görüntüleme yapılarak,
- Üreteral devamlılığı olan ancak küçük yan kaçaklarda (kontrast madde mesaneye geçmişse) konservatif tedavi,
- Devamlılık olmayanlarda, tam ayrılmalarda mutlaka cerrahi tedavi uygulanması önerilmektedir.

Fistülün iyileşmesi için 6 hafta gibi uzun süreli drenaj ve yakın takip gerekebilir.

Hastanın genel durumu iyi ise beklemeden direkt cerrahi müdahale daha doğrudur.

Obstrüksiyonların tedavisinde eğer uygulanabilirse, endoskopi ile iyi sonuçlar alınmaktadır.

Aksi takdirde düzeltici açık cerrahi müdahale zorluklar olsa da en hızlı çözümdür.

Transplant dışındaki hastalarda, benign üreteral striktürlerde endoüreterotomi ile kalıcı başarı %62 olarak bildirilmiştir.

Endoüreterotomi eğer başarısız olursa biraz daha fazla idrar kaçağı ve periüreteral fibrozisle sonuçlanabilir, endoüreterotomiden öncesine göre daha uzun bir segmentte daralma olabilir. Ancak kabul edilebilir başarı oranı ve bazı striktürlerde açık cerrahinin güçlülüğü gözönüne alınacak olursa endoskopik tedavi ilk seçenek gözükmemektedir.

Endoürolojik Tedavi:

Üreteral Obstrüksiyon:

Üreteral obstrüksiyon RTx'in genellikle geç bir komplikasyonudur.

Görülme oranı %5'in altındadır ve renal transplantasyonda görülen tüm ürolojik komplikasyonların 1/3'üne yakınına teşkil eder.

Erken postoperatif dönemde

- Teknik hatalar,
- Ödem,
- Kan pıhtısı,
- Şüpheli donör böbrek greftinde taş
- Perigraft sıvı kolleksiyonu nedeniyle dıştan bası ile obstrüksiyon olabilir.

Her ne kadar perkütan yaklaşımlar başarılı olsa bile, cerrahi teknik hatalar sonucu oluşanlarda düzeltici yeni bir üreteroneosistostomi yapmak daha akılcıdır.

Ödem birkaç gün içinde kendi kendine iyileşir ve üreteral kan pıhtılarında doğal idrarda bulunan ürokinase ile erir, çözülür, atılır.

Perigraft sıvı kolleksiyonuna bağlı ise bu sıvı girişimsel yöntemlerle drene edilmelidir.

Üreteral obstrüksiyonun geç nedenleri arasında

- Periüreteral fibrosis,
- Taş,
- Tümör,
- Fungus topları

- Lenfosel ve
- Distal üreterin geçirilmişhasara bağlı kronik iskemisi bulunur.

Tanı, sıklıkla progresif azotemi dışında başka semptomu olmayan hastada, akla gelen etyolojilerin sistemik olarak araştırılması sırasında konulur.

Ultrasonografi bu hastalarda erken tanı konmasını kolaylaştırmıştır, obstrüksiyonun yeri hakkında da bilgi de verir.

Renal fonksiyon yeterli ise ki, intravenöz pyelografi İVP, BT ürografi ya da MR ürografide tanıya yardımcı olabilir.

Obstrüksiyon bölgesini saptamada retrograd piyelografi bir alternatif gibi görülse de ekstravesikal mesane tavanına anastomozu yapılmış üreter orifisinin endoskopik kateterizasyonu zor olduğu için yerini perkütan nefrostomi ve antegrad piyelografiye bırakmıştır.

Perkütan nefrostomi obstrüksiyonun yerini kesin olarak belirleyen antegrad kontrast çalışmalara izin verdiği gibi aynı zamanda azoteminin düzelmesine ve enfeksiyon mevcut ise tedavisine de katkıda bulunur. Bu nedenle obstrüksiyon saptanan ya da şüphelenilen hastalarda perkütan nefrostomi tanı ve tedaviye yönelik ilk basamak olabilir.

Perkütan stent traktı, tanıdan sonraki definitif tedavide de kullanılabilir. Transluminal üreter balon dilatasyonu ve direkt endoskopik insizyonel üreterotomi bu yolla yapılabilir.

Genelde balon dilatasyonu için en uygun hastalar üreterovezikal anastomozda kısa darlığı olanlardır. Üreter orta kısmındaki kısa darlıklar ekstrensek bası nedeniyle de olabilir.

Uzun darlıklarda neden iskemidir ve ciddi fibrozis mevcut olması muhtemeldir ve iskemik lezyonların üreteral dilatasyon ile tedavi ihtimali zayıftır.

Perkütan nefrostomi konulup böbrek fonksiyonu düzeltildikten ve enfeksiyonun tedavisinden sonra, antegrad piyelografi yapılır. UNC anastomoz bölgesindeki striktürlerde antegrad balon dilatasyonu ve üreterotominin başarısı yüksektir.

Perkütan yolla konan "Floppy-tip guidewire" obstrüksiyon bölgesinden geçirilir. Antegrad dilatasyon 6-8 mm angioplasti kateteri ile yapılır ve 4-6 hafta süre ile stent yerinde bırakılır.

Stent alındıktan sonra hastalar sık olarak serum kreatinini ölçümleriyle takip edilir.

Bir ay sonra ultrasonografi ve nükleer tıp renografi çalışmasıyla görüntüleme yapılır. Rekürren obstrüksiyon görülmediği takdirde takipte zaman aralıkları açılır, takip hayat boyu devam eder.

Bazen üreter mesane orifisi retrograd olarak kanüle edilebilir ve endoürolojik tedavi bu yoldan yapılabilir. Retrograd yolla obstrüksiyonların tedavisinde guidewire işlem sırasında sürekli üreterde tutulmalıdır. Dilatasyon ve stent yerleştirilmesi bu kılavuz üzerinden yapılır.

Üreteral obstrüksiyonun endoürolojik tedavisinde komplikasyonlar nadirdir ve çoğunlukla perkütan girişime aittir.

En sık kanama görülse de ciddi kanama nadirdir. Barsak perforasyonu kazası da bildirilmiş olup bunu önlemek için, USG ve radyoskopi ile görüntüleme eşliğinde yapılmalı ve perkutan girişimde trakt mümkün olduğunca lateralden başlatılmalıdır.

Stent uygulamaları, immünoşüpresif tedavi altındaki hastalarda artan enfeksiyon riski yaratmaktadır. Profilaksi ve uygun antimikrobiyal tedaviyle enfeksiyon kontrol altında tutulabilir.

Dilatasyon tedavisinden sonra rekürrens genellikle ilk 12 ay içinde görülür.

Benoit ve arkadaşları, perkütan endoluminal dilatasyondan sonra uzun süreli başarı %70 olarak bildirmişlerdir. En yüksek başarı kısa anastomoz darlıklarında elde edilmiştir.

Altı ay süren başarı genellikle kalıcı olur.

Başarıda stent çapının da önemli olduğu ve 10F internal stent in 2 ay süre ile kaldığı hastalarda daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir.

Yine erken dönemdeki striktürlerde (<3 ay posttransplant) perkütan balon dilatasyonla olan %71 başarı, geç dönemdeki %29 oranına göre daha yüksektir.

Cold-knife ve Acucise ile endoüreterotomi sınırlı sayıda vakada kullanılmıştır. Cold-knife endoüreterotomi uygulanan 11 hastada 2.5 yıllık izlemde %82 başarı bildirilmiştir. Distal transplant üreteral stenoz nedeniyle Acucise endoüreterotomi uygulanan 6 hastanın 5'inde stenoz düzelmiştir. Transplant üreterinde UPJ obstrüksiyonu, RTx öncesinde donör hazırlık döneminde tanısı konulmamış, grefte ait intrinsek bir problem olabileceği gibi, transplantasyon sırasında üreterin angulasyonu nedeniyle de olabilir.

Her iki durumda da piyeloplasti kontrendike kabul edilir. Zira üreter daha önce reimplantasyon için distalden kesilmiştir. Bu durumda standart tedavi, hastanın kendi üreteri kullanılarak stent üzerinden üreteropyelostomi yapılmasıdır.

Transplant üreteral obstrüksiyonda drenaj için konulan perkütan nefrostomi traktı kullanılarak transplant endopiyelotomi yapılabilir.

İdrar Kaçağı:

İdrar ekstrevasyonu posttransplant erken dönem bir komplikasyonudur. Üreter fistül değişen şiddette vakaların %0.5-30'unda görülmektedir.

Klinikte greft üzerinde şişme, ağrı, hassasiyet, aynı tarafta bacadaki ödem, greft fonksiyonunda azalma ve insizyondan idrar drenajı ile kendini gösterir.

İnsizyondan gelen sıvıda ya da perkütan aspirasyondan yapılan biyokimyasal elektrolit analizi, üre ve kreatinin seviyeleri ölçümü idrar, serum veya lenf sıvısının ayırımına yardımcı olur.

Ekstrevasyon bölgesini belirlemek için görüntüleme çalışmaları olarak nükleer tıp renografi, sistografi, USG ve CT yapılabilir.

Renal fonksiyonun yeterli olduğu durumlarda, kontrastlı BT görüntüleme ile idrarı diğer perinefritik sıvı kolleksiyonlarından ayırmak mümkündür. Kontrast verildikten sonra IVP'nin verebileceği tüm görüntü bilgileri elde edilebilir. Renal fonksiyonlar bozuk ise kontrast madde verilmesine izin verilmeyebilir.

Yine retrograd pyelografinin zorluğu gözönünde tutulursa perkütan nefrostomi yolu ile antegrad piyelografi ekstrevasyon seviyesinin kesin tespitini sağlar aynı zamanda renal fonksiyonları da düzeltir.

Hastanın klinik durumu stabilize edildikten sonra ekstrevasyonun yerine göre tedavi yöntemine karar verilir.

Üreteral İdrar Kaçağı:

Allogreft periüreteral kan akımının öneminin anlaşılmasından sonra ve ekstrevezikal anastomoz UNC'nin rutin kullanılması nedeni ile üreteral kaçaklar azalmıştır.

Üreteral fistüllerde etyolojik neden hemen daima iskemiye bağlı distal üreter nekrozudur.

UNC yapımı ile ilgili kötü cerrahi teknik faktörlerde kaçığa yol açabilmekle birlikte nadir görülmektedir.

İdrar kaçaklarının cerrahi tedavisi; distalde lokalize olanlar için stent kullanılarak reimplantasyon veya nativ üreter kullanılarak üreteroüreterostomi veya üreteropyelostomidir. Preoperatif diagnostik perkütan nefrostomi konulmuş olanlarda stent yerinde bırakılarak postop. antegrad kontrast görüntüleme çalışmalarında takip için kullanılır.

Perkütan nefrostomi üreteral fistüllerin tanı ve tedavisinde son zamanlarda önem kazanmıştır.

Perkütan nefrostomi adayları, antegrad kontrast çalışmalarda ekstrevasyonun distal üreterde veya UNC'de, anastomozda sınırlı olduğu ve antegrad piyelografi sırasında mesaneye kontrastın geçtiği hastalardır.

Daha proksimal ekstrevasyonlarda daha büyük ve yaygın üreter nekrozu mevcuttur ve tek başına perkütan tedavinin başarılı olma şansı azdır.

Antegrad piyelografi sırasında mesaneye kontrast geçmeyen hastalarda da üreterovazikal anastomozun tam ayrılmış olması muhtemeldir ve tek başına perkütan nefrostomi tedavide yeterli değildir.

Perkütan nefrostomiden tedaviye aday olan hastalarda bir "floppy tip guide wire" üzerinden stent ekstravazasyon bölgesinden geçirilerek mesaneye ilerletilmeye çalışılmalıdır.

Müdahaleyi takiben hastanın klinik durumu stabil olduktan sonra kontrastlı görüntüleme çalışmaları yapılır. Radyografik olarak ekstravazasyon kaybolduktan sonra 3-4 hafta internal stentin yerinde bırakılması önerilmektedir.

Üriner ekstravazasyonla birlikte ürinoma eğer büyük ve semptomatik ise, enfeksiyon da varsa perkütan olarak drene edilmelidir. Patoloji kontrol altına alındıktan, stent ve drenler çıkarıldıktan sonra fonksiyonel ve anatomik durum yakından takip edilmelidir. Sık kreatinin ölçümleri, renogram ve USG ile takip durum düzeldikçe seyrelen aralıklarla yapılarak kontrole devam edilir.

Streem ve arkadaşları üreter fistüllerinde perkütan tedavi ile 4 yıllık takipte %36 başarı bildirmişlerdir.

Kaliseal Fistül:

Kaliseal fistül nadir görülen bir komplikasyon olup hemen daima segmental renal enfarktüse bağlıdır. Eskiden standart tedavi, debridman ve toplayıcı sistemin primer kapatılması idi.

Bu işlem yüksek oranda greft kaybı ve mortaliteye yol açabilmekteydi. Son zamanlarda kaliseal fistüllerin de eksternal drenajla tedavi edilebileceği gösterilmiştir. Böyle bir komplikasyon görüldüğünde ekstravazasyon bölgesine perkütan dren yerleştirilmeli, kaliseal fistül ile birlikte eğer obstrüksiyon da varsa perkütan nefrostomi drenajı ve internal stent kullanılmalıdır. Yeterli drenaj ile kaliks fistülleri açık operasyona gerek kalmadan iyileşebilmektedir.

Vezikal Fistül:

Transvezikal UNC yapılan hastalarda doğal olarak görülme riski daha fazladır.

Tanı için sistogram çalışması yapılır ve genellikle ekstravazasyon görülür.

Mesaneden ekstravazasyon tespit edildiğinde mesaneye üretral foley kateter konur.

Eğer kateter drenajı ile ekstravazasyon düzelmez ise o zaman eksplorasyon, debridman ve tamir gerekir.

Ekstravezikal UNC mesane fistüllerinin insidansında azalmaya sebep olmuştur.

Bu hastalarda sistogram sırasında idrar ekstravazasyonu görülür ise bu üreteroneostomi nin kendisinden bir kaçak olduğunu düşündürür. Böyle vakalarda sadece mesanenin kateterle drenajı başarılı olmayabilir.

Cerrahi Tedavi:

Kaçaklar ve obstrüksiyonlar için cerrahi yaklaşım aynıdır.

İyi bir görüntüleme çalışması ile patolojinin boyutları saptandıktan sonra üriner sistem devamlılığının sağlayıcı gerekli girişim yapılır.

Seçenekler arasında

- Transplant üreterin reimplantasyonu,
- Transplant üreterin alıcının doğal üreterine uc-yan anastomozu (üreteroüreterostomi veya üreteropiyelostomi)
- Vezikopiyelostomi,
- Mesane flepleri ile tamir
- Barsak segmenti kullanılarak mesane rekonstrüksiyonu yer alır.

En basit ve en etkili olduğu düşünülen operasyon her zaman faydalıdır ve önce tercih edilmelidir.

İnsizyon genellikle RTx insizyonunun tekrar açılması ile loja ulaşma şeklindedir. Aşırı skar oluşumu mevcudiyetinde, ya da böbreğin diseksiyonla aşırı mobilizasyonu gerekiyor ise transabdominal girişim, orta hat insizyonu yapılabilir.

Greft üreteri diseksiyonu sırasında iliak arter veya greft arterini ya da venini zedelememeye dikkat edilmelidir.

Greft üreterine önceden stent konması diseksiyonu kolaylaştırabilir, ancak endoskopik olarak ureteroneosistostomiden stent yerleştirmek her zaman kolay değildir.

Eğer nativ üreter kullanılacaksa sistoskopik olarak nativ üretere stent koymak kolaydır ve operasyon sırasında alıcının kendi üreterinin bulunmasına yardımcı olur.

Greft normal yerleşiminde, üreter renal hilustan mesaneye giderken iliak venin üzerinden ve erkekte spermatik kordun altından geçer.

Kontralateral yerleştirilen böbreklerde renal pelvisin anteriorda olacağı (sağ greft böbreğin sola, sol greft böbreğin sağa konduğu durumlar), eğer ipsilateral yerleştirilirse (sağ böbrek sağa, sol böbrek sola) renal pelvisin posteriorda olacağı gözönünde tutulmalıdır.

RTx'ten hemen sonra görülen kaçaklarda üreteri bulmak kolaydır. Aşırı skar ve enflamasyon olan vakalarda bazen üreteri bulmak gerçekten güç olabilir. Bu durumda kaza ile iliak ve greft renal damarlara zarar verme riski vardır. Transplant üreterin, renal ven anastomozunun distalinde iliak veni çaprazladığı ve erkekte spermatik kordun altından geçtiğinin bilinmesi yerinin bulunmasında fayda sağlar. Bu nedenle bazen iliak veni bularak yukarıya doğru takip etmek daha güvenlidir.

Transplant üreteri bulunduktan sonra patolojinin tespiti ve tamiri için gerekli minimum diseksiyonu yapmalıdır. Zira üreterin kanlanması sadece greft renal arterden gelir ve adventisya yoluyla. Ciddi fibrozis olan vakalarda diseksiyon planı retroperitoneal fibroziste olduğu gibi belirgin olmayabilir.

Operasyondan önce nefrostomi tüpü yerleştirilmiş olması, operasyon sırasında kontrast madde veya metilen mavisi kullanılarak patolojinin ortaya konması diseksiyona yardım edebilir.

Foley kateter sayesinde mesanenin gereğinde doldurulması veya boşaltılması manevraları operasyonda gerekli olabilir.

En basit problem RTx'ten 1-2 gün sonra ortaya çıkan erken idrar kaçaklarıdır. Bu tür kaçaklar hemen daima cerrahi tekniğe bağlıdır ve ekstravezikal implantasyonlardan sonra daha fazla görülür.

Tedavide reanastomoz tercih edilir.

Üreter uzunluğunun yetersiz olması, dolayısı ile anastomozda gerginliğe bağlı kaçaklar olmadığı sürece reanastomoz problem yaratmaz. RTx sırasında dikkatli bir anastomozdan sonra şüphe varsa mesanenin doldurulup boşaltılarak kaçak olup olmadığı kontrol edilir ise bu tür problemler nadir görülür.

İdrar kaçağının diğer bir nedeni ise genellikle RTx'ten 5-10 gün sonra görülen ve üreter iskemisine bağlı olandır. Eğer greft fonksiyonu gecikirse, kaçağında fark etmenin geç olacağı gözönünde tutulmalıdır. Hastada iyileşen greftin fonksiyonu başlarken oluşan mecburi poliüri nedeniyle insizyon veya drenden yoğun idrar gelebilir. İnsizyon üzerinde ani başlayan ağrı, ateş, periton irritasyonuna bağlı yaygın abdominal ağrı ve hassasiyet olabilir.

Üreteral iskemi genellikle akut obstrüksiyona yol açar ve fonksiyon yapan bir greft varlığında obstrüksiyon seviyesi üzerinden üreter rüptür olabilir. Bu iskeminin proksimal sınırından olabileceği gibi daha yukarıdan kaliks forniksinden de olabilir. Birinci seçenekte rüptür cerrahi sırasında kolaylıkla görülür. İkinci seçenekte ise üreter nekrotiktir, ancak kaçak yeri belirgin değildir.

Üreterdeki nekrozun derecesi, üreterin devamlılığını sağlamak için yapılacak cerrahi işlemi belirler.

İskemik segment sadece distalde ise tekrar UNC mümkün olabilir.

Geç fistüllerde reimplantasyon erken, teknik problemlere bağlı kaçaklara göre daha zordur. Zira perirenal alana kısa süreli de olsa idrar kaçacağı olması enflamatuar reaksiyona yol açar, üreter ödem nedeniyle kalınlaşır. Bu etkili bir antireflü mekanizmanın yapılmasını zorlaştırır ve mesanenin mobilizasyonu gerekebilir. Aslında antireflü mekanizmalı anastomoz sağlamak için gereken neyse yapılmaya çalışılmalıdır ancak "pragmatik" olarak üriner traktın devamlılığın sağlamak daha çok öncelik taşır. Bu nedenle vakaların bir kısmında üreterin basit olarak mesaneye anastomozu söz konusudur.

Bu durumlarda "Psoas hitch tekniği" genellikle mümkün olmaz, zira greft genellikle "hitch" in yapılacağı bölgede psoas üzerine uzanmıştır. Genellikle alt polün distalinde küçük bir bölgede mesanenin fikse edilebileceği bir yer vardır. Ancak burada sağlanacak yer anastomoz gerginliğini önlemeye ve mesane üreter arasındaki mesafeyi azaltmaya uygun olmayabilir.

Üreterin büyük kısmının nekrotik olduğu vakalarda problem daha büyüktür. Nekroz bütün üreter boyunca ve hatta pelvisin bir kısmını da içine alabilir. Total üreteral nekrozda etyolojik neden; üreter kan akımının üreter adventisiasının organ alımı sırasında travma ile soyulması bozulması veya üreteri besleyen polar arterin hasaridir. Canlı üreterin nerede başladığı renginin pembe olması ve kesince kanama görülmesi ile anlaşılabilir.

Büyük defektlerin giderilmesinde seçeneklerden biri mesanenin direkt olarak renal pelvise anastomoz edilmesidir.

Mesane kapasitesinin uygun olduğu durumlarda bu klasik Boari Flap hazırlanarak uygulanabilir. Mesane karşı tarafından mobilize edilerek direkt olarak pelvise anastomoz edilebilir. Enfeksiyon profilaksi ile önlenmesi sürece reflü ciddi bir soruna yol açmayacaktır.

Küçük nonfonksiyone mesane varlığında, posterior renal pelvis varsa ve böbrek mobilize edilemiyor ise piyelovezikostomi mümkün olmayabilir. Geniş bir anastomoz yapılsa dahi, gergin şartlarda ise anastomoz striktür ile sonlanabilir.

Büyük greft üreteri kayıplarında alıcı nativ üreteri idrar yolu olarak kullanılabilir.

RTX'te başlangıçta mesaneye anastomozun tercih edilmesi, alıcının kendi üreterin öncelikle kullanılmama nedenlerinden biri de daha sonra ortaya çıkacak bir ihtiyaçtan kullanma ihtimali için saklamaktır.

Nativ böbreğin hala idrar yapmaya devam ettiği vakalarda hastanın kendi üreteri kullanılırsa proksimal kısmının nasıl halledileceği önemli bir sorundur.

Bir alternatif yöntem, nativ üreterin doğal devamlılığını bozmadan onu greft pelvisine uç-yan anastomoz etmektir. Pelvis anteromedial pozisyonda ve doğal üretere yakın ise bu yöntem uygulanabilir. Pelvis her zaman bu pozisyonda olmayabilir.

Diğer alternatif ise nativ böbreği gözden çıkarmak, nefrektomi yapmaktır.

Üçüncü seçenek ise doğal üreterin proksimalini bağlamaktır. Bunun morbiditesi KRY li hastanın böbreğinde idrar olmadığından, çok az ya da yoktur.

Nefrektomi yapılmadan uygulanan tamirlerde, ortalama 22 ay takip edilen 23 hastada reflü ve enfeksiyonla ilgili bir problem saptanmamıştır. Eğer tamirden bir süre sonra ağrı veya enfeksiyon meydana gelir ise nefrektomi veya anjiyografik renal arter ablasyonu yapılabilir.

Nativ üreter ile üretero piyelotominin kullanımının kontrendikasyonları, üreterin atrezik ve kısa olmasıdır. O taraftaki nativ üreter yok ise zor da olsa karşı taraftaki nativ üreter mobilize edilerek aort önünden greft tarafına alınabilir.

Total üreter kaybında greft böbrek çıkışı ve alıcı üreteri anastomozu doğal bir vesikoureteral antireflü bağlantısı sağlayabileceği için nativ üreterin kullanılması ilk seçenektir. Total üreter kaybının nadir olması nedeni ile bu tür seriler yayınları az sayıdadır. 25 vakalık bir seride tüm vakalar sonuçta iyileşmişlerdir. Yine 12 vakalık bir seride, 11 başarılı uzun takip mevcuttur.(Ek bilgiler)

Üriner traktta kaçığın olabileceği diğer bir yer de mesanedir. Mesaneyi açmadan ekstravezikal reimplantasyon tekniklerinin daha sık kullanılması nedeni ile günümüzde bu komplikasyona daha az rastlanmaktadır. Bazı hastalarda sadece Foley kateterle mesane drenajı yeterli kalırken, bir kısmında ise açık operasyon gerekir. Üreterokalikostomi, Boari flap, ileal üreter gibi diğer tekniklerde total üreter ve pelvis kayıplarında kullanılabilir.

Eğer nativ üreter yoksa ve mesane aradaki defekti kapatmak için yeterli kapasiteye sahip değilse barsak interpozisyonu veya nefrostomi tüpü konması uygulanabilecek seçeneklerdir.

Obstrüksiyon için uygulanan cerrahi girişimler de kaçakta olduğu gibidir. Distal obstrüksiyonlar çoğunlukla iskemiye sekonderdir ve reimplantasyon, mümkün olduğunda en iyi yöntemdir. Daha yüksek seviyedeki obstrüksiyonlar ekstrensek kaynaklı olup skarlaşmaya bağlıdır ve üreterolizis ile tedavi edilebilir. Lizisten sonra obstrüksiyonun etkili olarak giderildiğine karar vermek güçtür. Bu nedenle masada nefrostogram veya basınç testleri yapmak yardımcı olabilir. Yüksek seviyeli obstrüksiyonlarda, kısa ise eksizyon ve nativ üretere anastomoz yapılabilir.

Taş Hastalığı:

RTx'ten sonra taş insidansı %0.5-1.5 arasındadır.

Potansiyel predispozan faktörler arasında

- Kadaverik böbrekte bulunan taşın greftle birlikte geçmesi,
- Posttransplant sekonder hiperparatiroidinin devam etmesi,
- Renal tubuler asidoz,
- Reflü ile birlikte rekürren üriner enfeksiyonlar olması,
- Üriner konduite RTx yapılması,
- Nonabsorbable sütür ve stapler kullanılması,
- Hiperkalsüri ve
- Hiperoksalüri
- Uzun süreli nefrostomi tüpleri ve üreteral stentler taş hastalığı için predispozisyon yaratır.

Bazen taşlar kadaverik renal transplantasyonlarda farkında olmadan donör böbrekle beraber gelebilmektedir. Bu nedenle kadaverik donör adaylarına da yoğun bakımda beklerken ultrasonografik batin muayenesi yapılması yararlı olabilir. Masaüstü cerrahisi esnasında da ultrason ile varlığı araştırılabilir. Ancak günümüzde RTx'ten sonra görülen taşların tedavisinde de, doğal böbreklerdeki taş tedavisinde olduğu gibi noninvaziv tekniklerin uygulanabilmesi mümkün olmaktadır.

Transplant hastalarda taş olsa dahi böbrek denerve olduğu için tipik renal kolik görülmeyebilir.

Hastada ağrı olmayabilir, şüpheli abdominal ağrı, üriner enfeksiyon veya akut rejeksiyonun klinik tablosu olabilir.

Bu hastalarda açık operasyonlar yoğun peripelvik ve periüreteral fibrozis nedeni ile güç olabilir. ESWL (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy) prone pozisyonda ve su banyosu gerektirmeyen yeni ESWL makinaları ile yapılabilir.

ESWL:

Transplant böbreklerde de en az invaziv tedavi yöntemi olan ESWL güvenle uygulanabilir. ESWL monoterapi küçük taşlarda ve obstrüksiyon olmayan hastalarda uygundur. Böylece tedavi sonrası üreter obstrüksiyon riski azaltılmış olur. Internal stentlerin kullanımı emniyet açısından faydalıdır. Obstrüksiyon gelişen hastalarda geçici perkütan nefrostomi, hastanın durumunu düzeltmede yararlıdır.

ESWL sonrasında dökülen taşlar üreteral obstrüksiyona yol açabilir bu durumda retrograd stent takmak oldukça zor olabilir.

ESWL'nin uygulanmasında en büyük engel, bu hastalarda böbreğin pelviste lokalize olması ve taşların sakroiliak kemik üzerine süperpoze olabilmesidir. Bu nedenle RTx hastaların çoğunda prone pozisyonda tedavi gerekir.

Kendi serimizde de 10mm ye kadar olan taşlar, ESWL ile prone pozisyonda fragmente olup dökülmüşlerdir.(Ek bilgiler)

Perkütan Nefrolitotripsi:

Büyük taşı olan transplant hastalarında veya distal obstrüksiyon şüphesi olanlarda standart perkütan teknikler uygulanabilir. Nativ böbreklerde yapılanın aksine perkütan yaklaşım, trakt dilatasyonu ve nefrolitotripsi, hasta supin pozisyonda iken yapılır.

Prosedürün immünoşüpresif ve tek böbrekli hastalarda ve supin pozisyonda yapılması dışında sonuçları ve potansiyel komplikasyonları diğerleri ile aynıdır.

Kombine ESWL ve PCNL (Perkutan Nefrolitotripsi):

Standart cerrahi operasyon gereğini ortadan kaldırmak için kombine ESWL ve PCNL tedavisi gerekebilir. Kombine yaklaşım büyük, staghorn veya başka bir deyişle komplike taşlara uygulanır. Bu tür vakalarda önce perkütan olarak taş kitlesi azaltılır. Daha sonra geride kalan, ulaşılamamış infundibulokaliseal taş uzantılarına ESWL uygulanır.

Retrograd İntrarenal Cerrahi (RIRC) :

Fleksible üreteroskopi kullanılarak üreter ve böbrek içindeki taşlar Holmium laser litotripsi ile tedavi edilebilir. Bununla birlikte transplante böbreğe retrograd giriş üreter anastomozunun anterior lokasyonda olması ve tortüöz karakteri nedeniyle zordur.

Renal Arter Stenozu:

RTx'ten sonra hipertansiyon problemi uzun süredir fonksiyon gören greftleri olan alıcıların yaklaşık %50-60'ında görülür. RTx sonrası hipertansiyon greft yaşam süresi ile ters orantılı bir gidiş gösterir ve kardiovasküler hastalıkların ilerlemesi ve komplikasyon için bir risk teşkil eder.

Kadaverik renal transplantasyonda renal arter stenozu daha sık görüldüğü için etyolojide organ alma, saklama ile ilgili teknik ve immün faktörlerin yol oynayabileceği düşünülmektedir.

Pediyatrik kadaverik böbreklerin yetiştirilmesine tek ünite olarak transplantasyonundan sonra damar boyutları uyumsuzluğu gereği, renal arter stenozu görülme sıklığı oldukça yüksektir (%13.2). Bunun sorumlusu küçük donör renal arterinde artan kan akımı ve türbülans, hatalı anastomoz tekniği veya donör renal arterinde mekanik hasar olabilir.

Renal arter stenozu uç-üca ve uç-yan donör-alıcı arter anastomozları arasında aynı oranlardadır.

Ancak uç-yan grupta anastomoz distalinde, uç-üca ise anastomoz hattında görüldüğü bildirilmiştir.

RTx'ten sonra takiplerde görülen hipertansiyon çeşitli nedenlere bağlı olabilir.

Bunlar arasında:

- Akut ve kronik rejeksiyon,
- Steroid tedavisi,
- Cyclosporin A, yüksek doz uygulamaları,
- Nativ böbreklerin hastalığı,
- Original renal hastalığın tekrarlaması,
- Esansiyel hipertansiyon ve
- Transplant renal arter stenozu yer alır.

RTx sonrası renal arter stenozu %1-12 arasında bildirilmiştir.

Arteriyel anastomoz yerine göre stenozların oluşumu:

- Stenoz proksimalde ise, alıcının aterosklerotik arteriyel hastalığına bağlıdır.
- Anastomoz distalinde ise, donör renal arterinde problem vardır.
- Anastomoz hizasında görülen darlıklar ise genellikle cerrahi teknik ve/veya postoperatif fibrozise bağlıdır.

RTx sonrası transplant renal arter stenozu için 3 adet tedavi alternatifi mevcuttur.

- 1- İlaç tedavisi, hipertansiyonu kontrol etmekte etkili olabilir ancak böbrek fonksiyonu üzerindeki uzun dönem etkisi bilinmemektedir.
- 2- Perkütan transluminal renal anjioplasti (PTRA) diğer bir alternatif olup, renal fonksiyon ve kan basıncı kontrolü üzerine uzun dönemde etkileri de iyi bilinmemektedir. Genellikle ilk denenen metoddur.
- 3- Bunun başarılı olmadığı veya uygulanmadığı vakalarda cerrahi revaskülarizasyon diğer bir alternatif olup, ancak ciddi ve morbiditesi olan zor bir ameliyattır. Endovasküler stentler gelecekte diğer bir alternatifi teşkil edebileceklerdir.

Enkontinans:

Renal transplantasyondan sonra mesanede geçici olarak idrar retansiyonu ve/veya enkontinans görülebilir. Enkontinans devam ederse nedenine göre medikal, cerrahi tedavi veya TAK(Temiz sonda ile aralıklı kateterizasyon) düşünülür.

Eğer fonksiyon ve görüntüleme çalışmalarında mesane kapasitesi iyi ise çıkış direncini arttırmak için mesane boynu rekonstrüksiyonu veya her ne kadar tecrübe çok az olsa da plastik cerrahi artifisyonel sfinkter oluşturma uygulanabilir. TAK, Tx'den sonra iyi bir eğitimle, ciddi yan etkileri olmaksızın kullanılabilir.

Veziko Üreteral Reflü (VUR):

Transplante böbreğe,mesaneden reflü oranı %1-44 arasında bildirilmiştir.

RTx sonrası reflü nedenleri arasında; mesane duvar dokusunun özelliğini kaybetmesi, yetersiz özensiz cerrahi teknik, UNC de teknik bir problem ve akut rejeksiyonun neden olduğu ciddi bölgesel enflamatuvar ataklar sırasında geçici reflü olması yer alır.

- 1- Üriner sistem enfeksiyonu olan RTx hastalarında reflü mevcudiyetinde semptomatik piyelonefrit görülme insidansı %82 iken, reflü olmayan RTx hastalarında bu oran %14 civarındadır(Ek bilgiler).
- 2- VUR olan RTx hastalarında greft yetmezliği %48 iken olmayanlarda %16'dır.
- 3- RTx hastalarında mevcut reflü zamanla azalacağına artma eğilimi gösterebilir. RTx'ten 4 ay sonra reflü insidansı %33 iken, 16 ay sonra %48 bulunmuştur.
- 4- Hastada nativ böbreklere reflü olması, RTx'ten sonra üriner enfeksiyon insidansını arttırmaktadır.
- 5- Eğer reflü yüksek basınçlı işeme nedeniyle oluyorsa, mesane çıkış obstruksiyonunun giderilmesi veya temiz aralıklı kateterizasyonla (TAK) birlikte augmentasyon sistoplasti gerekebilir.
- 6- Masif reflü ve rekurrent piyelonefrit atakları geçiren hastalarda greft fonksiyonlarını korumak için reimplantasyon yapmak gerekebilir. Ancak şiddetli periüreteral ve perirenal fibrozis hali operasyonu güçleştirmektedir. Üreterin intravezikal mobilizasyonu ve ilerletilmesi, ektravezikal disseksiyon gereğini ortadan kaldırdığı için grefte, damarlarına ve üst toplama sistemine zarar verme riskini azaltmaktadır.

- 7- Reimplantasyonun kompliyansı normal olan mesanelere yapılması gerekir. Bu şekildeki hastalara sistometri yapılarak, gereğinde antikolinerjik tedavi veya augmentasyon uygulanmalıdır.

Reflü'nün endoskopik enjeksiyonla tedavisi, en sık politetrafluoroetilen veya kollajen ile yapılmaktadır.

Renal Transplantasyon Sonrası Ürolojik Malignite:

İmmunosüpresyonlu hastalarda malignite gelişmesi riski vardır. Genelde virüsle endüklene malignitelere rastlanır. RTx'ten sonra en sık görülen kanser cilt kanseridir. Ürolojik maligniteler %8 oranında görülür.

Toplam 2355 RTx sonrası tümör gelişen hastada (Ek bilgiler);

- 52 mesane transizyonel hücreli tümörü,
- 71 penil veya skrotal tümör,
- 72 primer renal tümör saptanmıştır.

Bu hastalarda tedavinin başarı beklentisi az olmaktadır.

Renal Tx sonrasında prostat ca tanısı ve tedavisi genel popülasyonla aynıdır.

İnfertilite ve Empotans:

Greft sağkalımın yeni ve daha selektif immünoşpresif ilaçlarla uzaması dikkatleri renal fonksiyonların normale dönmesinin sekonder ölçütleri olabilen fertilitte ve seksüel potensin restorasyonunda yoğunlaştırmıştır.

Üremik hastaların %85'i infertilidir ve yine erkek diyaliz hastalarının %20-100'ü empotandır.

İnfertilite:

Son dönem böbrek hastalıklı (ESRD) hastalarda hipogonadizm yaygındır ve bu erkeklerde seksüel disfonksiyon ve infertilite, kadınlarda da anovulasyon ve amenore olarak karşımıza çıkar.

Birçok araştırmacı gonadal defektin, primer olarak üremik toksinlere bağlı olduğuna inanmakla birlikte, gonadotropin sekresyonunun regülasyonundaki santral nöroendokrin bozukluklar da olayla ilişkilidir. Üremi, erkeklerde serum testosteron düzeylerinde düşmeye neden olur ve bu testosteronunda büyük bir kısmı proteine bağlıdır, bu nedenle fizyolojik aktivite için gerekli olan etkin miktar oldukça düşer.

Bu da hipotalamus ve anterior hipofiz bezini, feed-back mekanizmasıyla etkileyerek serum LH ve FSH düzeylerinde yükselme meydana getirir. Normalde LH ve FSH GnRH ile stimülasyonu takiben yükselir. Stimülasyon sonrası testosteronda yükselme olmaması üremili hastalarda direkt testiküler defektin bir kanıtıdır. Yine matür spermatozoidlerin, spermatidlerin, spermatozoaların ve total germinativ hücrelerin sayısının azalması üremik hastalarda ESRD'ye eşlik eden spermatojenik toksinlerin diğer kanıtlarıdır.

Erken spermatogenez, testosterona bağımlı değildir ama spermatidlerin maturasyonunun olamaması, kronik böbrek yetersizliği nedeniyle meydana gelen infertilitede, androjen sentezinin anahtar rolü olduğunu düşündürmektedir.

Transplantasyondan 6 ay sonra erkek hastaların %50'sinde sperm sayı ve motilitesinde düzelmeler gözlenmektedir. Aynı zamanda allogreft fonksiyonundaki düzelmeye birlikte serum testosteron düzeylerinin normale dönmesi, LH ve FSH'ın düşmesi de eşlik etmektedir.

FSH'ın yeterli greft fonksiyonuna rağmen düşmemesi irreversibl spermatojenik hasarı düşündürmelidir.

Allogreftin fonksiyonel kalitesindeki artışın erkeklerde transplantasyonu takiben seminal parametreler üzerinde oldukça etkili olduğu görülmektedir.

Kadın hastalarda da transplantasyonu takiben allogreft fonksiyonundaki düzelmeye birlikte, hastaların endokrin durumları ve libidoları normalleşmekte, ovulasyonla birlikte menseleri başlamakta ve seksüel fonksiyonları normale dönmektedir.

Transplantasyon alıcılarında şu ana kadar yaklaşık 5000 den fazla incelenmiş hamilelik bildirilmiştir. Davidson'un derlemesinde transplantasyon ve konsepsiyon arasındaki intervalin yaklaşık olarak 30 ay olduğu bildirilmiştir (Ek bilgiler).

Transplantasyon sonrası hamilelik; immünsupresif ilaçlarkullanımı nedeniyle, hem annede hem de fetusta bazı riskler taşımaktadır. Yaklaşık komplikasyon oranı %49'dur.

Eğer hipertansiyon, böbrek fonksiyonunun azalması veya rejeksiyon gibi komplikasyonlar gestasyonun 28. haftasından önce oluşursa fetal mortalite oranı %30, daha sonra olanlarda ise %7'dir.

Kreatinin düzeyi 1.4mg/dl'nin üzerinde ise hamilelikteki problemlerin insidansı %82, allogreftte uzun süreli problem olasılığı %27, renal fonksiyonu iyi olanlarda ise bu oranlar sırasıyla %30 ve %7'dir.

Penn ve arkadaşları, hamile kadın transplant alıcılarındaki majör risklerin; preeklampsi %27 ve kalıcı böbrek bozukluğu %7 olduğunu ve bunlarında önceden hipertansiyonu veya bozulmuş böbrek fonksiyonu olanlarda daha fazla görüldüğünü bildirmektedir.

Aynı zamanda prematüre düşük veya doğum insidansının %49 olduğu ve prematüre doğanların %30'unda da neonatal periyotta bir veya daha fazla komplikasyonun çıktığına dikkat çekilmektedir.

İmmunosüpressif İlaçların Fertilite Üzerindeki Etkisi:

Günümüzde renal allogreft rejeksiyonunu önlemek amacıyla kullanılan immünosüpressif ilaçlar fertilite potansiyelini de etkilemektedir. Yüksek doz steroidler normal semen parametreleri gösteren erkeklerde spermatojenik arreste neden olabilir. Steroidlerin bu etkileri doza bağlıdır.

Oogenesisin pubertede tamamlanması nedeniyle immünosüpressif ilaçların kadın hastaların fertilitesi üzerindeki etkisi özellikle çocukluk çağında önemlidir.

Azathioprine'nin spermatogenezde geçici depresyona ve sperm canlılığında ve sayısında düşmeye neden olduğu farelerde gösterilmiştir.

Cyclosporin A'nın periferal androjen/ östrojen oranlarındaki imbalansa bağlı olarak hirsutizm ve jinekomastiye neden olduğu bildirilmiştir. Terapötik dozlarda serum testosteronunda azalma ve buna bağlı olarak gonadotropin düzeylerinde artma olabilmektedir.

Yüksek dozlarda ise doza bağımlı olarak serum testosteron, serum LH ve intratestiküler testosterondaki düşme cyclosporin A'nın hipotalamus-hipofiz-testis aksındaki santral etkisini düşündürmektedir.

mTOR inhibitörü kullanan bazı hastalarda testosteron seviyelerinin düştüğü, LH ve FSH seviyelerinin yükseldiği ve buna bağlı olarak infertilite gelişebileceği gösterilmiştir.

Renal Transplantasyonlu İnfertil Erkek Hastanın Değerlendirilmesi:

Normal hastalarda olduğu gibi transplantasyonlu infertil hastalarda da değerlendirmeye dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile başlamalıdır.

- 1- Kriptorşidizm, torsiyon, travma gibi çocukluk hastalıkları,
- 2- Konjenital hastalıklar (Renal agenesi, posterior üretral valv, Alport veya Beckwith-Weideman sendromu),
- 3- Enfeksiyon hastalıkları (Tüberküloz, kabakulak, venereal hastalıklar),
- 4- Kronik hastalıklar (Diyabet, hipertansiyon, kardiyak, nörolojik, tümör, artrit),

- 5- Radyasyon tedavisi, cerrahi tedaviler (TURP, mesane boynu YV plastisi, jinekolojik cerrahi),
- 6- Renal transplantasyon operasyonunun detayları (Spermatik kordun, gonadal ve hipogastrik arterlerin ligasyonu),
- 7- Sosyal davranış durumu (Alkol ve sigara kullanımı) ve daha önceki fertilitte durumu sorgulanmalıdır.
- 8- Lubrikanların kullanımını da içeren tam seksüel hikaye (Bazıları spermatotoksik olabilir), cinsel ilişkinin zamanlaması ve sıklığı, libido, potens ve menstrüasyonların düzenliliği de araştırılmalıdır.
- 9- Simetidin ve Makrodantin gibi spermatogenesisi bozabilecek ilaçlar, retrograd ejakulasyona neden olabilecek alfa blokerler ve fertilitte potansiyelini etkileyebilecek immünoşüpresif ilaçlar anamnezde araştırılmalıdır.
- 10- Fizik muayenede vücut yapısı, kıllanması, jinekomasti (Hiperprolaktinemiye düşündürür) ve trunkal obesiteye dikkat edilmelidir
- 11- Testislerin hacmi ve simetrisi muayene edilmelidir. Skrotal muayene sırasında bilateral epididimlerin ve vaz deferensin varlığı belirlenmelidir.
- 12- Prostatın parmakla rektal muayenesiyle yapısına ve simetrisine bakılmalıdır.
- 13- Laboratuvar çalışmalarında, serum testosteron, FSH ve LH düzeyleri belirlenmeli ve en az iki kez 2-3 günlük abstinans periodunu takiben 2 saat içinde sperm analizleri yaptırılmalıdır.
- 14- Eğer hasta azospermik ise ejakülasyon sonrası idrarda sperm aranarak retrograd ejakülasyon ihtimali elimine edilmelidir.

İnfertil Erkek Transplantlı Hastanın Tedavisi:

Genel Faktörler:

Normal fertilitenin restorasyonu için en önemli faktör optimal greft fonksiyonudur.

Imuran (azothioprine) ve steroidlerin spermatogenezis üzerine pek etkileri olmadığı düşünülmekte, cyclosporin A ise santral veya direkt testiküler toksisitesiyle spermatogenezisi bozabilmektedir.

Hayvan çalışmalarında, bu etkiler gonadotropinlerin birlikte verilmesiyle düzelmektedir. Sirolimus da spermatogeneze etki yapar.

Tacrolimus ve mycophenolate mofetil gibi yeni immünoşüpresif ajanların spermatogenezis üzerindeki etkileri henüz belirlenmemiştir.

Erkek İnfertilitesinde Spesifik Tedaviler:

Hiperprolaktinemi:

Renal fonksiyonlardaki düzelmeye rağmen prolaktin düzeyleri halen yüksek kalıyorsa dopamin reseptör antogonisti olan Bromokriptin günlük 5-10mg dozlarında verilebilir. Bromokriptin farmakolojik immünoşüpresyonda azalmaya yol açabilir.

Enfeksiyon:

Piyospermi varsa invitro kültür yapılmalı ve uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Klamidia veya üreaplasma şüphesi durumunda mümkün ise eritromisin den kaçınılmalıdır, çünkü cyclosporin ve tacrolimus metabolizma enzimlerini baskılayarak bu ilaçların kan düzeyini ve nefrotoksik etkilerini arttırabilir ve renal fonksiyonlarda bozulmaya yol açabilir.

Retrograd Ejekülasyon:

Eğer retrograd ejakülasyon tespit edilirse mesane boynu tonusunu arttırabilen sempatomimetik ajanlar (pseudoephedrine , imipramine veya phenylephrine) antegrad ejakülasyonu teşvik etmek amacıyla verilebilir. Eğer başarısız olunursa idrar alkalize edildikten sonra ejakülasyon sonrası idrarın santrifijüyle elde edilen spermier artifiyel inseminasyonda kullanılabilir.

Obstrüksiyon:

Eğer semen analizinde fruktoz (-) ise ve transrektal ultrasonografide ejakulatuvar kanal obstrüksiyonu belirlenirse, ejakulatuvar kanalların transüretal rezeksiyonu (TUR-ED) yapılmalıdır.

Normal semen fruktozuyla birlikte azospermi saptanırsa testiküler veya vasal patoloji düşünülerek testis biyopsisi ve bunu izleyen vasogram ile değerlendirilmelidir.

Eğer vasal veya epididimal obstrüksiyon saptanırsa vasovasostomi veya epididimovasostomi yapılabilir. Eğer bu işlemler başarısız ya da mümkün değilse mikromanipülasyon (epididimal veya testiküler sperm) düşünülmalıdır.

Son zamanlarda yumurtaya, intrasitoplasmik sperm injeksiyon teknikleriyle başarılı bir şekilde fertilize edilebilmektedir. Her ne kadar transplant alıcılarında bu teknikler henüz yayınlanmamış olsa bile immünosüpresyon rizki minimal olmalıdır. Serum FSH düzeyinde normalin 3 katı üzerinde olmasıyla birlikte olan azospermi primer testiküler yetersizlik için diagnostiktir. Bu testis biyopsisiyle doğrulanabilir.

Hipogonadotropik Hipogonadizm:

Düşük FSH ve anormal semen analizli erkeklerde hipogonadotropik hipogonadizm söz konusudur. Bunlar haftada 3 kez 2000IU HCG ile tedavi edilmelidirler. Alternatif olarak insan menapozal gonadotropini 75IU haftada üç kez spermatogenez üzerinde benzer etkileri gösterir. Clomiphene, tamoxifen ve testolakton'un da bu grup hastalarda yararlı etkileri olabilir.

Varikosel:

Eğer pretransplant hazırlık döneminde, klinik olarak belirgin varikosel varsa ligasyonla cerrahi tedavi yapılır.

Empotans:

Diyalize giren hastaların %45-80'nde empotans oluşmaktadır.

Transplantasyon sonrası ise hastaların yarısında seksüel fonksiyonlar düzelmektedir.

Transplantasyon alıcılarında erektil disfonksiyonun etyolojisi multifaktöryeldir.

Bunlar:

- Psikojenik,
- Nörolojik,
- Vaskülojenik
- Endokrin menşelidir.

Bu hastaların değerlendirilmesinde Bary'nin modifiye cinsel değerlendirme soru formu uluslararası erektil fonksiyon indeksi değerlendirme formu (IIEF) ile yapılabilir.

Buna göre skoru 6-10 arasında olanlar ağır, 11-16 arasında olanlar orta ve 17-25 arasında olanlar hafif erektil disfonksiyon olarak değerlendirilir.

Vasküler hastalık genel olarak anamnez ve fizik muayene ile belirlenir.

Uzun süreden beri renal yetersizliği olan hastalarda (Aterosklerotik vasküler hastalığa bağlı) penil vasküler hastalık insidansının yüksek olduğunu gösterilmiştir (Kavernöz arter tıkanması %78, veno-

okluziv disfonksiyon %90). Bunun patofizyolojisi büyük olasılıkla; yetersiz kan akımı nedeniyle, erektil dokunun kontraktıl (düz kaslar) ve yapısal (kollajen/elastin) komponentlerindeki hipoksidir.

Daha önce böbrek transplantasyonu yapılmışsa, ameliyatların vasküler operasyon raporları incelenmelidir, çünkü ikinci nakilde de renal arter, internal iliak artere anastomoz edilmişse bilateral internal iliak arterin ligasyonu impotansın nedeni olabilir.

Günümüzde tanıda kullanılan intrakavernosal ajanlar, test dozunda 0.1ml trimiks (Prostoglandin E1. 5.µg/ml, fentolamin 0.6 mg/ml ve papaverin 17.6 mg/ml) veya Prostoglandin E1, 5-20 µg/ml dozunda kullanılmaktadır. Vasküler patoloji yoksa enjeksiyon sonrası 5. dk içinde sert bir ereksiyon oluşmakta ve en azından 30 dakika devam etmektedir.

Günümüzde penisin vasküler yapısı renkli Doppler Ultrasonografi ile de değerlendirilmektedir. Venöz kaçak düşünülen ve dorsal ven ligasyonunun faydalı olabileceği düşünülen hastalarda kavernosometri yapılabilir.

Hastalarda libido kaybı, atrofik testis, jinekomasti, galaktore, ejakülat volümünün azalması ve tiroid hastalıklarının belirtileri yoksa rutin endokrin inceleme gerekli değildir.

Bu hastalarda hipogonadizmi ekarte etmek amacıyla sabah erken serum testosteron düzeyleri belirlenmelidir. Eğer serum testosteronu düşüğe LH ve FSH düzeylerine de bakılmalıdır. Sirolimus kullanan hastalarda düşük testosteron seviyeleri ve yüksek FSH ve LH düzeyleri gösterilmiştir. Kronik renal yetmezliği, primer hipotiroidizmi ve karaciğer sirozu olan hastalarda hiperprolaktinemi hem üretimin artması hem de renal klirensin azalması nedeniyle sık olarak görülür. Eğer baş ağrıları veya görme ile ilgili semptomlarda varsa hipofiz adenomu olasılığı nedeniyle bilgisayarlı beyin tomografisi veya beynin magnetik rezonans görüntülenmesi istenmelidir. Bromokriptin, hipotansiyon yapabileceğinden kan basıncını izlemek kaydıyla verilebilir. Başarılı renal transplant alıcılarında impotans tedavisinin amacı allogreft fonksiyonunu etkilemeden ve minimal enfeksiyon riskiyle hem hastayı ve hem de partnerini tatmin edebilecek bir ereksiyon fonksiyonunu kazandırmaktır.

Hastalara alkol ve sigara kullanımından vaz geçmeye teşvik edilmelidir.

Empotansa yol açabilen merkezi etkili antihipertansif ilaçlar; kalsiyum kanal blokerleri veya α-1 adrenerjik antagonistlerle değiştirilmelidir.

Hiperprolaktinemiye neden olabilen cimetidine kesilmeli veya diğer H2 reseptör antagonistleriyle değiştirilmelidir.

Eğer hastanın immün durumu izin veriyorsa psikojenik yan etkileri azaltmak için, mümkünse steroid kullanımı kesilmeli ve immünoşüpresif tedavi düşük terapötik dozlarla sürdürülebilir.

Hipotiroidizm, uygun tiroid hormon replasman tedavisiyle düzeltilmelidir.

Eğer serum testosteron düzeyi düşüğe, testosteron intramüsküler enjeksiyon olarak verilmelidir, çünkü oral testosteronun hepatotoksisite riski vardır ve aynı zamanda etkileşimle immünoşüpresif medikasyonu etkileyebilir.

Hastanın kardiyak fonksiyonları normal ise ve nitrat grubu antihipertansif kullanmıyorsa öncelikle oral bir ajan olan tip 5 fosfodiesteraz inhibitörleri denenebilir.

Sildenafil, siklosporin A veya Tacrolimus kan düzeylerini değiştirmedeği ve böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olmadığı gösterilmiştir. Buna karşılık Tacrolimus sildenafilin peak konsantrasyonunu artırdığı ve eliminasyon yarı ömrünü uzattığı gösterilmiştir. Bu nedenle sildenafilin günlük kullanımı transplant alıcılarında kan basıncını düşürebilir. Yine Vardenafil seksüel aktiviteden 60 dk. önce ve Tadalafil 3e0 dak önce uygun hastalarda kullanılabilir. PDE5 inhibitörleri nitrat grubu ilaç kullanan hastalarda kontrendikedir. Yine birlikte koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve antihipertansif kullananlarda potansiyel olarak tehlikeli olabilir.

Bu başarısız olursa veya kullanmak kontrendike ise, intrakavernöz enjeksiyon doyurucu ereksiyonlarla sonuçlanıyorsa, kendi kendine enjeksiyon teknikleri hastaya öğretilir veya vakum ereksiyon cihazları kullanılabilir.

Intrakavernöz enjeksiyon tedavisi immünoşüpresif hastalarda emniyetli bir şekilde kullanılmakta ve %60 -70 oranında başarı sağlanmaktadır.

Eğer ciddi vasküler hastalık varsa ve hasta en az 6 aydır rejeksiyon krizi olmadan stabil allogreft fonksiyonuna sahipse, düşük doz immunosüpresyon tedavisi alabiliyorsa, protez cerrahisi düşünülebilir.

Allograft Nefrektomi:

Allograft nefrektomi endikasyonları:

- 1- Semptomatik, ağrılı ruptüre giden, medikal tedaviye dirençli ciddi akut redler
- 2- Erken greft kayıplarında, immünoşüpresif ilaçlar kesileceğinden uzun dönemde kalıcı Anti-HLA antikörlerinin oluşumunu önlemek
- 3- Kronik allogreft nefropatili hastalarda immünoşüpresyonu kestikten sonra greft reddi olduğunda yapılır.

Genel olarak orijinal ensizyon yeri kullanılır. Genellikle 4-6 haftadan sonra transplante böbreğin etrafında fibröz reaksiyon oluşur bu nedenle subkapsüller nefrektomi tekniği kullanılır.

Ek bilgi için:

- 1- Koyle MA, Pfister RR, Woo H ve ark: Management of the lower urinary tract in pediatric transplantation. Seminars in Urology, Vol XII, No 2 (May), 1994: pp 74-83
- 2- Rosenthal JT: Surgical management of urological complication after kidney transplantation. Seminars in Urology, Vol XII, No 2 (May), 1994: pp 114-12
- 3- Reinberg Y, Burngardner GL, Aliabadi H: Urological aspect of renal transplantation. J. Urol, Vol 143, pp 1087-10
- 4- Streern SB: Endourological management of urological complications following renal transplantation. Seminars in Urology, Vol XII, No 2 (May), 1994: pp 123-133
- 5- Benoit G, Blanchet P, Eschwege P : Insertion of a double pigtail ureteral stent for the prevention of urological complications in renal transplantation: A. prospective randomized study. J Urol, Vol 156(3), 1996: pp 881-884
- 6- Yiğit B, Aydın Ç, Berber I, Yaltı T, Titiz I: Renal transplant hastalarında double J stent kullanımının ürolojik komplikasyon oranına etkisi. Türk Üroloji Dergisi, 26, 2000 : 236-238
- 7- Serrano D P, Flechner S M, Modlin C S ve ark: Transplantation into the long-term defunctionalized bladder. J Urol, Vol 156, 1996: pp 885-888
- 8- Wyner L M: The evaluation and management of urinary tract infections in recipients of solid organ transplants. Seminars in Urology, Vol XII, No 2 (May), 1994: pp 134-139
- 9- Conrad S, Schneider AW, Tenschert W, Meyer Moldenhauer WH, Huland H: Endo-urological cold knife incision for ureteral stenosis after renal transplantation. J. Urol 1994, 152: 906-909
- 10- Pardalidis N P, Waltzer WC, Tellis VA, Jarrett TW, Smith AD: Endourologic management of complications in renal allografts J. Endourol 1994, 8: 321-327
- 11- Campbell SC, Streem SB, Zelch M, Hodge E, Novich AC: Percutaneous management of transplant ureteral fistulas: patient selection and long term results J. Urol 1993 150: 1115-1117

- 12- Yiğit B, Tellioglu G, Berber I, Aydın C, Kara M, Yanaral F, Titiz I: Surgical Treatment of Urologic Complications After Renal Transplantation. Transplant Proceedings,2008,40:202-204
- 13- Yiğit B, Aydın I, Titiz I , Berber O, Sinanoglu O, Altaca G: Stone Disease in Kidney Transplantation. Transplant Proceedings 2004,36:187-189
- 14- Hatch D: Kidney transplantation in patients with an abnormal lower urinary tract Urol. Clinics of N. America 1994, 21(2) 311
- 15- Kashi SH, Wynne KS, Sadek SA, Lodge JPA: Anevaluation of vesical urodynamic before renal transplantation and its effect on renal allograft function and survival Transplantation 1994, 57: 1455-1457
- 16- Landau EH, Jayanthi VR, Khoury AE, et al: Bladder augmentation ureterocystoplasty versus ileocystoplasty. J Urol 1994, 152: 716-719
- 17- Griffin PJA, Stephenson TP, Brough S, Salaman JR, Transplanting partients with abnormal lower urinary tract. Transpl Int 1994, 7: 288-291
- 18- Killion D and Rajfer J: The evaluation and management of male infertility following solid organ transplantation: Seminars in Urology , Vol XII, No 2,1994, 140-146
- 19- Bary J.M : The evaluation and treatment of erectile dysfunction following organ transplantation seminars in Urology, Vol XII, No 2 (May), 1994: pp 147-153
- 20- Klinger HC, Kromer G, Loddem and Marberger M : Urolithiasis in allograft kidneys Urology , 59 (3), 2002 ,344-348.
- 21- Castro PRM, Cursdo AFJ. Lonet JCR, et al : Treatment with sildenafil citrate in renal transplant patients with erectile dysfunction BJU 88, 2001 ,241-243.
- 22- Barry J.M, Jordan M.L,Conlin M.J; Renal Transplantation in Campbell-Walsh Urology ninth edition, Saunders Elseiver,2007,volume:2;1295-1359

GEBELİK ve RENAL TRANSPLANTASYON

DR. NURETTİN AKA

Gebelikte, diğer birçok sistemde olduğu gibi üriner sistemde de bazı değişiklikler görülmektedir (1). Bunlar; böbreklerdeki anatomik değişiklikler, fonksiyonel değişiklikler, toplayıcı sistemdeki değişiklikler ve hormonal değişiklikler olarak 4 ana başlıkta toplanabilir.

1. **Anatomik değişiklikler:** Gebelikte böbreklerin uzunluğunda yaklaşık 1 cm lik , hacminde ise %30 artış izlenmektedir.
2. **Fonksiyonel değişiklikler:** Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 'nda %50 , renal plazma akımı (RPF)'nda ise %60-80 artış izlenir. Bu artışlar sonucunda BUN ve kreatinin seviyeleri, gebe olmayanlara göre azalmıştır. Dolayısıyla serum kreatinin seviyesi 0.8 mg/dl 'den fazla ise gebelikte renal hastalıktan şüphe edilmelidir. Ayrıca artan ürik asit klirensi nedeniyle serum ürik asit seviyeleri düşmüştür. Ayrıca renal tubuler fonksiyonlardaki değişiklikler sonucunda tubuler glikoz reabsorbsiyonunda azalmaya bağlı olarak glikozüride artış, üriner kalsiyum ve ürik asit atılımında artış, 130mEq/l'nin altına düşmeyen hiponatremi ve 3.3mEq/l'nin altına düşmeyen hipokalemi normal olarak değerlendirilir (1). Gebelikte eritropoietin, aktif vitamin D ve renin salınımı da artmaktadır. Ancak bu artış diğer diğer değişiklikler nedeniyle maskelenmektedir. Plazma hacmindeki %40 artış,eritrositlerin eritropoietine bağlı artışından daha fazla olduğundan fizyolojik anemi görülmektedir. Benzer şekilde plasental aktif D vitamini yapımı gebelik öncesi seviyelerinin 2 katına çıkar fakat eş zamanlı olarak Paratiroid Hormon etkisinin yarıya inmesi nedeniyle hiperkalsiüri oluşur ve fetal ihtiyaçları karşılayacak maternal plazma iyonize kalsiyum seviyesi değişmeden korunur(2).

3. Toplayıcı sistemdeki değişiklikler: Gebe uterusun dekstrorotasyonuna bağlı olarak sağ tarafta daha belirgin olmak üzere toplayıcı sistemde %80 oranında dilatasyon izlenir.
4. Hormonal değişiklikler: Gebelikte artan progesteronların etkisi nedeniyle üriner dilatasyon ve staz görülmekte ve asemptomatik bakteriüri insidansı gebe olmayanlara göre artmaktadır.

Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Gebelik:

Kronik böbrek yetmezliği, doğurganlık çağıdaki kadınlarda nadir görülen bir sağlık problemidir. Maternal kronik hastalık varlığı hem anne, hem de fetus için risk taşımakta ve kötü gebelik sonuçlarına yol açmaktadır (3).

Primer renal hastalık ve gebelik arasındaki ilişki 2 faktöre bağlıdır:

1. Mevcut renal hastalığın gebelik üzerine olan etkisi
2. Gebeliğin renal hastalık üzerine olan etkisi (3,4).

Gebeliğin renal hastalığın seyrine olan etkisi çok net değildir (5). Renal fonksiyonlarda hafif bozulmalar gebeliğin seyrini kötü etkilememekte ve ciddi böbrek yetmezliği ile kıyaslandığında fetal sonuçlar üzerinde olumsuz etkiler görülmemektedir(4,6).

Mevcut renal hastalığı olan bir kadında prekonsepsiyonel danışmanın amacı, renal fonksiyonlarda bozulmanın derecesini belirlemek ve gebeliğin bu hastalık üzerine etkisini değerlendirmektir(7,8).

Renal fonksiyonları iyi olan ve kan basıncı normal seyreden kadınlardaki gebelik sonuçları genellikle iyidir. Ancak ciddi renal yetmezlik ve hipertansiyonu olan kadınlarda maternal sağlık ve perinatal sonuçlar ciddi olarak bozulmaktadır(7). Bazal serum kreatinin seviyeleri ≥ 2 mg/dl olan kadınlarda gebelik relatif olarak kontrendikedir. Gebelik öncesi serum kreatinin değeri < 2 mg/dl ve diastolik kan basıncı < 90 mmHg ise gebeliğe izin verilebilir. Bu hastaların antenatal takipleri 2 hafta aralıklarla, renal fonksiyon testleri, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve proteinüri takipleri ise aylık yapılmalıdır. Piyelonefrit riskini azaltmak için asemptomatik bakteriüri taraması ve tedavisi yapılmalıdır.

Antepartum fetal izlem testleri ise 28. haftada başlatılmalı ve hipertansiyon medikal olarak (Metil Dopa, Klonidin, kalsiyum kanal blokerleri) kontrol edilmelidir.

Kontrol edilemeyen hipertansiyon, süperempoze preeklampsi, renal fonksiyonlarda bozulma ve antenatal fetal iyilik testlerinde bozulma olması durumunda doğum planlanmalıdır. Mevcut verilere göre renal hastalığı olan kadınlarda gebelik doğru zamanda planlanırsa %90 oranında başarılı gebelik sonuçları elde edilmektedir (4,9,10).

Renal hastalığı olan bir gebede oluşabilecek obstetrik komplikasyonlar şunlardır;

1. Preeklampsi
2. Preterm doğum
3. Gestasyonel yaşa göre beklenenden düşük doğum ağırlıklı (SGA) bebekler

Bu komplikasyonlar renal yetmezliğin derecesiyle doğru orantılıdır (5). Serum kreatinin seviyeleri < 1.4 mg/dl olan gebelerde ciddi komplikasyonlar daha az görülür ve postpartum düzelme eğilimindedir(6).

Orta veya ciddi renal yetmezlikte, özellikle serum kreatinin seviyesi > 3 mg/dl, diastolik kan basıncı > 100 mmHg ve nefrotik proteinüri > 3 g/gün ise, sonuçlar her zaman iyi olmamaktadır(3). Bu hastalarda renal fonksiyonlarda bozulma, hipertansiyon ve superempoze preeklampsi riski yüksektir (11).

Kronik renal yetmezlikte, akut renal yetmezlikteki böbrek fonksiyonlarında ani reversibl yetmezliğin aksine, böbrek fonksiyonlarında yıllar içinde artan yetmezliğe neden olan bir hastalık söz konusudur(3,11).

Renal yetmezlikli hastalarda anemi, hasarlı böbrek tarafından eritropoietin üretiminde azalma sonucunda görülmektedir ve bu da renal yetmezliğin derecesi ile doğru orantılıdır(12). Cunningham

ve ark. anemi sıklığını, orta derecede kronik renal yetmezlikte %73, ağır yetmezlikte ise %100 olarak bildirmiştir(5). Gebelik esnasında eritropoietin kullanılarak aneminin düzeltilmesi Hou ve ark. tarafından güvenilir bir yöntem olarak bildirilmiştir(12).

Her ne kadar insan çalışmaları yapılmamışsa da, hayvan deney modellerinde malformasyon oranında artış saptanmamıştır. Ancak eritropoietin verilenlerde gerek direkt vazopressör etkiden, gerekse artan kan viskozitesinden dolayı birkilkte hipertansiyon daha sık görülmüştür.

Kronik Diyaliz Hastalarında Gebelik:

Kronik diyalize giren son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda gebelik nadir olarak görülmektedir(13). 7 yıllık bir çalışma sonucunda kronik diyaliz hastalarında gebelik görülme oranı %1-7 olarak bildirilmiştir(14). Bu gebeliklerin sadece %30-50 sinde başarılı, sağlıklı doğum bildirilmiştir.

Diğer bir yandan gecikmiş gebelik teşhisi de kronik diyaliz hastalarında sık görülmektedir. Çünkü bu hastalar sıklıkla irregüler ve anovuluar menstrüel sıklusa sahip olduklarından gebeliklerinin farkına varmakta gecikirler(15).

Ayrıca bu hastalarda böbrek yetmezliğine yol açan Diyabet, Kollajen doku hastalığı gibi gebeliği ve genel sağlık durumunu olumsuz etkileyecek sistemik hastalıklar mevcuttur.

Eğer hasta gebe kalmış ve gebeliğin devamını istiyorsa, kendi sağlığı ve bebeğin sağlığı açısından riskler anlatılarak gebelik takip edilebilir. Bu gebeliklerin sadece %30-50 sinde başarılı, sağlıklı doğum bildirilmiştir.

Diyaliz hastalarında görülen obstetrik komplikasyonlar şunlardır (14):

1. Preterm doğum
2. Polihidramnios
3. Hipertansiyon
4. Plasentanın erken ayrılması (plasenta dekolmanı)
5. İntrauterin gelişme geriliği (IUGR)

Son yıllarda yüksek kalitedeki diyaliz ünitelerinin varlığı, etkili eritropoietin tedavisi , vitamin ve eser element desteklerinin iyi sağlanmasıyla ve yakın obstetrik monitorizasyon sayesinde optimum doğum zamanlaması yapılmasıyla başarılı sonuçlar elde edilmektedir(16).

Gebelikte periton diyalizinin hemodiyalize pek çok teorik üstünlüğü vardır.

1. Hemodiyalizde diyaliz membranının oluşturduğu kompleman aktivasyonuna bağlı lökopeni, trombositopeni ve hipoksemi, hipotansiyon atakları ve buna bağlı plasenta dekolmanı görülebilmektedir.
2. Hemodiyaliz sırasında antikoagülan tedavi kullanma zorunluluğu da bir diğer dezavantajdır.
3. Hemodiyaliz hastalarında yüksek proteinli diyet alımı ile serum albumin seviyesinin 3g/dl üzerinde tutulmaya çalışılması sağlanmalıdır.
Gebelik süresince serum BUN <40-50mg/dl, kreatinin de <4 mg/dl tutulmaya çalışılmalıdır.

Periton diyalizinin avantajları ise

1. Hipotansiyon ataklarının olmayışı
2. Antikoagülan tedavi gerektirmemesi
3. İntraperitoneal insülin verilerek diabetik hastalarda kan şekeri regülasyonun sağlanması,
4. İntraperitoneal magnezyum verilerek de preterm doğum ve preeklampsi tedavisinin uygulanabilir olmasıdır.

Periton diyalizinin gebelerde en önemli komplikasyonu, normal popülasyonda olduğu gibi peritonittir. Bu da erken doğuma neden olabilmektedir. Literatürde başarılı gebelik oranları açısından periton diyalizinin hemodiyalize üstünlüğü gösterilememiştir(17,18).

Sonuç olarak, gebeliğinde diyalize başlanacak hastalarda diyaliz tipinin seçimi nefroloğun tercihinine bırakılmalıdır. Bazı hastalarda gebeliğin renal transplantasyon sonrasına ertelenmesi, başarılı gebelik şansının diyaliz hastalarından daha yüksek olması nedeniyle daha avantajlıdır.

Transplantasyon Sonrası Gebelik:

Son dönem organ yetmezliği olan hastalarda transplantasyon uygun bir tedavi seçeneğidir. Son yıllarda transplantasyon cerrahisindeki gelişmeler ve yeni immünsüpressif ajanlar sayesinde solid organ transplantasyonu sonrası gebelik oranları artmaktadır.

Transplantasyon sonrası renal ve endokrin fonksiyonlar hızla geri dönmekte ve normal seksüel aktivite kazanılarak gebelik oranları 1/50'ye yükselmektedir(19,20). Ancak konsepsiyonların %35'i, ilk trimesterden öteye gidememekte ve spontan veya terapötik abortusla sonuçlanmaktadır. İlk trimesteri tamamlayan gebeliklerin ise %90'ından fazlası canlı doğumla sonlanmaktadır(21,22).

Renal transplantasyon sonrası gebelik ilk kez 1963 yılında Murray ve ark. tarafından yayınlanmıştır(23). Bu hasta ikizinden nakledilen böbrek ile 1958 yılında sağlıklı bir bebek dünyaya getirmiştir. Sonraki 50 yıl içinde 14.000'den fazla transplantasyon sonrası gebelik bildirilmiştir(24). Reprodüktif çağıdaki kadınlarda ve çocuklarda solid organ transplantasyon sayısı her yıl artmakta ve transplantasyon sonrası gebelik sıklığı da buna paralel olarak artmaktadır(24,25).

Her ne kadar transplante hastalarda gebelikler daha sık renal transplantasyon sonrası bildirilmiş olsa da, karaciğer, karaciğer + böbrek, pankreas + böbrek, kalp, kalp+ akciğer , akciğer ve barsak transplantasyonu sonrası da gebelikler bildirilmiştir(26).

Gebelik Öncesi Danışma :

Bütün gebeliklerde olduğu gibi , transplantasyon yapılan kadınlarda da gebelik öncesi danışma, gerek anne , gerekse fetüs sağlığı için oldukça olumlu sonuçlar sağlamaktadır.Ancak transplantasyon yapılmış bir kadında gebelik zamanlaması konusunda sınırlı klinik tecrübeler olsa da, başarılı gebelik sonuçları elde edebilmek ve greft fonksiyonunun devamını sağlayabilmek için kabul edilen bazı kriterler mevcuttur(21,27).

Bunlar:

1. Transplantasyon üzerinden 18-24 ay geçmiş olmalıdır: Bu süre içinde cerrahi iyileşme ve greft fonksiyonunda stabilizasyon sağlanmaktadır. Bu nedenle hastalar bu süre zarfında uygun kontrasepsiyon yöntemi açısından bilgilendirilmelidir.
2. İmmünsüpressif tedavi idame dozunda olmalıdır: Prednizon \leq 15mg/gün, Azathioprin \leq 2mg/kg/gün, Siklosporin $<$ 5mg/kg/gün olmalıdır.
3. Renal greft fonksiyonları iyi olmalı ve rejeksiyon belirtileri olmamalıdır: Serum kreatinin seviyesi $<$ 1.5mg/dl olmalı, proteinüri olmamalıdır.
4. Orta veya ciddi derecede hipertansiyon olmamalıdır.
5. Aktif enfeksiyon odağı bulunmamalıdır.
6. Hastanın genel vücut yapısı obstetrik uygunluk taşımalıdır.

Karaciğer transplantasyonundan sonra ise gebelik için genellikle tavsiye edilen süre 9-12 aydır. Ayrıca hastaların opportunistik enfeksiyonlar açısından postoperatif tedaviyi tamamlamış olmaları ve genel olarak renal, hepatik, kardiyak, pulmoner ve kemik iliği testlerinin gebelik öncesi yapılmış olması gerekmektedir.

Solid organ transplantasyonu yapılan gebelerin çoğunda ya önceden veya immünsüpresyon sonrası diyabet öyküsü mevcuttur(28,29,30). Optimal glisemik kontrol (HbA1c: 5-6 %) prekonsepsiyonel dönemde ve gebeliğin özellikle ilk trimesterinde sağlanmalıdır. Aksi takdirde abortus ve konjenital anomali riski mevcuttur (31).

Gebelik öncesi normal sistolik kan basıncı ve serum kreatinin seviyeleri başarılı gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir (32,33). Hipertansiyon kontrol altında tutulamazsa greft fonksiyonları olumsuz etkilenmektedir. ACE inhibitörleri ve Anjiotensin reseptör blokerleri fetal komplikasyonları nedeniyle gebelik öncesi kesilmelidir(34).

Transplantasyon sonrası ilk 1 yılda hastalar osteopeni ve osteoporoz açısından risk altındadırlar. Bu nedenle 1000mg/gün kalsiyum ve 0.25µg/gün D vitamini kullanımı ile kemik kaybı azalmaktadır. Bu tedaviye gerekirse gebelik öncesi başlanmalıdır(35).

Gebelik Esnasında Yönetim:

Transplantasyon sonrası gebe kalan hastalar yüksek riskli gebelik kategorizasyonda değerlendirilmeli ve takipleri multidisipliner (nefrolog, obstetrisyen ve pediatrist) yaklaşım gerektirmektedir(26). Bu gebelerin takibinde seri renal fonksiyonlar değerlendirilmeli, kan basıncı kontrolü sağlanmalı, rejeksiyon açısından teşhis ve tedavi planlanmalı , aneminin teşhis ve tedavisi yapılmalı ve fetal iyilik hali değerlendirilmelidir. Bu amaçla antenatal testler 32. gebelik haftasına kadar 2 haftada bir, daha sonra ise haftada bir yapılmalıdır.

Aylık yapılması gereken testler şunlardır(36):

1. Tam kan sayımı
2. BUN, kreatinin,ürik asit, elektrolitler
3. Tam idrar tetkiki ve kültürü
4. 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve proteinüri

Karaciğer fonksiyonları , plazma proteinleri, kalsiyum ve fosfat düzeyleri ise 6 haftada bir bakılmalıdır. İmmünsupressif tedavi her ne kadar gebelik öncesi idame dozlarda tutulsa da, maternal lökosit ve trombosit sayılarına göre doz ayarlaması yapılmalıdır. CMV ve HSV her trimesterde bakılmalıdır.

Hepatit, tetanoz, pnömokok ve influenza aşılı ise gebelik öncesi veya gebelik esnasında yapılabilmektedir (37,38)

Transplantlı gebe kadınlarda görülebilen obstetrik komplikasyonlar şunlardır:

1. **Hipertansiyon ve preeklampsi:** Transplantlı gebelerde preeklampsi oranlarının %30'a kadar çıktığı bildirilmiştir(22,27). Ancak bu gebelerde preeklampsi tanısı koymak zordur çünkü artan kan basıncı, ödem, proteinüri ve ürik asit seviyeleri, renal fonksiyonlarda bozulma durumunda da görülebilmektedir. Bu nedenle renal biyopsi yapılması gerekebilir(27). 28. gebelik haftasından önce görülen hipertansiyon kötü perinatal sonuçlarla birliktedir(21,22). Dolayısıyla yüksek kan basıncı seviyeleri erken dönemde tedavi edilmeli ve TA<140/90 mmHg 'da tutulmalıdır. Proteinüri eğer hipertansiyon ile birlikteyse ve postpartum devam ediyorsa renal fonksiyonlarda bozulmayı işaret etmektedir(27). Siklosporin A veya diğer nefrotoksik veya hepatotoksik ilaçlar etkilerinden dolayı preeklampsiyi taklit edebilmektedir. Bu yüzden doğum kararı almadan önce gebeler iyi değerlendirilmelidir.
2. **Gestasyonel diyabet:** İmmünsupressif tedavi alanlarda (Steroid ve Takrolimus) diyabet sık görülmektedir. Bir derlemede karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda diyabet insidansı %37.5 olarak bildirilmiştir. Bu hastaların yarısında da gestasyonel diyabet görülmüştür(29). Diğer çalışmalarda ise gestasyonel diyabet görülme sıklığında artış bildirilmemiştir(39,40,41). Glisemik kontrol için 50 gr glikoz tolerans testi kortikosteroid veya takrolimus alanlarda daha erken dönemde yapılmalıdır. Eğer normal çıkarsa 24-28. gebelik haftalarında tekrarlanmalıdır(31).

3. **Preterm membran rüptürü ve preterm doğum:** Genel popülasyonda %5-15 görülen preterm doğum oranı transplantlı gebelerde %45-60'a çıkmaktadır. Özellikle steroidli tedavi alanlarda preterm membran rüptüründeki artış buna eşlik etmektedir(21,42).
4. **Düşük doğum ağırlığı ve fetal büyüme kısıtlılığı:** Organ transplantasyonu sonrasında oluşan gebeliklerde düşük doğum ağırlığı (<2500gr) görülme oranı yüksek olarak bildirilmiştir(26,43). Fetal büyüme kısıtlılığının sebebi ise altta yatan maternal hastalık veya immüsupressif tedaviden kaynaklanabilmektedir. Bu nedenle gebeliğin erken dönemlerinde ultrasonografi ile gebelik yaşı tayini , 20. haftada fetal anatomik inceleme yapılmalı ve 24-26. haftadan sonra da 4 haftada bir seri USG kontrolleri ile fetal büyüme takip edilmelidir.
5. **Enfeksiyon:** Transplantlı hastalar immüsupressif tedavi almaları nedeniyle artmış enfeksiyon riski altındadırlar. Üriner sistem enfeksiyonu görülme sıklığı %40'a kadar yükselmiştir. Bu nedenle bu kadınlar aylık idrar kültürü ile takip edilmelidirler(36). Gebe kadınlarda yapılan invazif işlemler transplantlı hastalarda mümkün olduğunca yapılmamalı, gereğinde invazif işlem öncesi profilaktik antibiyotik tedavisi mümkün olan en düşük dozda uygulanmalıdır(21,27). Transplantlı gebeler hem primer , hem de reaktivasyon açısından CMV enfeksiyonu riski taşımaktadırlar. Genellikle CMV enfeksiyonunun en yüksek olduğu dönem transplantasyon sonrası ilk 1-3 aydır ve bu dönemde hastalar genellikle profilaktik CMV enfeksiyonu tedavisi alırlar. CMV enfeksiyonu transplantlı gebelerin yenidoğanlarında %0.2-2.2 oranında görülmüştür. Bunların ise sadece %10'u semptomatiktir. Eğer, transplantlı bir gebede primer CMV enfeksiyonu belirlenmişse, gebelik terminasyonu genellikle önerilmez çünkü sadece çok az sayıda infantlar etkilenmektedir(27). Her ne kadar CMV enfeksiyonu için kabul edilen bir tedavi olmasa da ,immüsupresse kadınlarda en sık uygulanan tedavi intravenöz Gansiklovir'dir. CMV enfeksiyonu tedavisinin uzun dönem nörolojik sekelleri önlemedeki başarısı ise henüz kanıtlanamamıştır(44).
6. **Diğer medikal problemler:** Anemi, transplantasyon sonrası immüsupresyona bağlı kemik iliği depresyonu, altta yatan hastalığa veya beslenme bozukluğuna bağlı olarak sık görülebilmektedir. Anemi sebebini araştırmaya yönelik serum demir ve demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi, folik asit ve B12 vitamini seviyeleri, retikulosit sayısı, eritropoietin seviyesi ve gaitada gizli kan araştırılması yapılmalıdır. Ayrıca steroid alımına bağlı olarak peptik ülser ve dispepsi görülebilmekte, tedavisi ise proton pompa inhibitörleri veya H2 reseptör blokerleri ile yapılmaktadır.

Gebeliğin Transplante Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi:

Gebelikte hiperfiltrasyon ve glomeruler filtrasyon hızında artış, normal renal fonksiyonlu kadınlarda olduğu gibi renal transplantasyonlu kadınlarda da görülmektedir.

Uzun dönemde bu hiperfiltrasyonun renal allogreftin glomerullerinde hasara sebep olabileceği ve renal fonksiyonlarda azalmaya yol açabileceği düşünülmüştür(21). Gebeliğin son trimesterinde GFR'de geçici düşmeler görülmekte ancak greft fonksiyonunda bozulmaya neden olmamaktadır. Proteinüri terme yakın hastaların %40'ında görülmekte ancak postpartum kaybolmaktadır ve eğer hipertansiyon yok ise belirgin görülmemektedir(21).

Renal transplantlı hastaların yaklaşık %12 'sinde renal fonksiyonlarda belirgin bozulma görülebilmekte ve doğum sonrası bile devam edebilmektedir.

Görülen bu düşüş, gebe olmayan transplantlı hastalarda da izlenebildiğinden gebeliğin bu konudaki etkilerini değerlendirmek zordur. Retrospektif bir çalışmada gösterilmiştir ki gebe olmayanlara oranla gebelikte greft fonksiyonunda bozulma görülmemiştir(45).

Literatürde eğer gebelik öncesi renal fonksiyonlarda bozulma yok ise, gebeliğin renal allogreft üzerine olumsuz etkisinin izlenmediği bildirilmiştir(27). Ancak birçok çalışmada eğer renal fonksiyonlarda orta-ağır şiddette bozulma görülmüşse, gebelik renal fonksiyonlardaki bozulmayı hızlandırmaktadır(27). İngiltere'deki bir transplantasyon merkezinin verilerine göre konsepsiyondan 3 ay öncesi serum kreatinin seviyeleri başarılı gebelik sonuçlarını etkilemektedir. Serum kreatinin seviyesi ≥ 2.5 mg/dl olanlarda greft kaybı olasılığı < 1.5 mg/dl olana göre 3 kat daha sık görülmektedir

(46). Toma ve ark. transplantasyon yapılan kadınlarda doğum sonrası greft fonksiyonlarında bozulma oranının %20 olduğunu, bunların da %10'unun postpartum greft kaybı ile sonuçlandığını bildirmiştir(47).

Gebelikte Transplant Rejeksiyonu:

Ciddi renal allogreft rejeksiyonları gebeliklerin yaklaşık %9'unda görülmektedir. Bu oran gebe olmayan populyasyondan daha fazla değildir(21). Gebelikte rejeksiyon teşhisini koymak zordur ancak şu klinik bulgulardan herhangi birisi görülürse tanıda düşünülmelidir (21);

1. Ateş (>37.5°C)
2. Oligüri
3. Renal allogreftde büyüme ve hassasiyet
4. Renal greft fonksiyonlarında bozulma.

Bu durumda renal biyopsi yapılarak ayırıcı tanıda diğer hastalıklar (akut piyelonefrit, rekürren glomerulonefrit, preeklampsi veya siklosporin A nefrotoksitesisi) düşünülmelidir(21). Eğer akut rejeksiyon veya siklosporinA toksitesisi görülmüşse gebelik sonlandırılmak zorunda değildir ancak fetus sıkı monitorize edilmelidir. Gebelik sonlandırılması veya doğum, renal fonksiyonların stabilizasyonu veya iyileşeceğini garanti etmez. Eğer renal fonksiyonda bozulma kan basıncında yükselme olmadan olursa gebelik prognozu iyidir(21).

Eğer hepatik transplantlı bir hastada rejeksiyondan şüphelenilirse karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Renal transplantlı hastalarda olduğu gibi, hepatik allogreft rejeksiyonda da steroid tedavisi sıklıkla uygulanmaktadır (48). Peripartum dönemde bazı pankreas+böbrek, kalp, kalp+akciğer transplantlı hastalarda greft kayıpları bildirilmiştir(32,46,49).

Maternal kardiyak greft rejeksiyonu %20-26 görülmektedir. Ancak gebe kalp transplantlı hastalarda, gebe olmayanlara göre mortalitede belirgin artış görülmemektedir(50,51). Ancak gebelikteki hemodinamik değişiklikler kalp transplantlı hastalarda hasara yol açabilmekte ve allogreft rejeksiyonu için kateterizasyonla invazif sağ ventrikül biyopsisi gerektirmektedir(51).

Akciğer transplantlı hastalar hakkında veriler yetersiz olmakla birlikte, gebelikte veya erken postpartum dönemde rejeksiyon oranı %36 , maternal mortalite oranı ise %30 olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu hastalarda iyi belirlenmiş bir tedavi protokolleri belirlenmemiştir(46).

Gebelikte İmmünosupressif Tedavi:

Transplantasyon yapılan hastalar gebe kaldıklarında en çok korkulan durum gelişen fetus üzerinde immünosupressif ilaçların olumsuz etkilerinin olabileceğinin endişesidir. Bu hastaların gebelik öncesi farmakolojik rejimlerinin ayarlanması, iyi bir greft fonksiyonu ve dolayısıyla başarılı gebelik sonuçları açısından önemlidir(21). Obstetrisyenler immünosupressif tedavinin idamesi konusunda hastaları uyarmalıdır; çünkü bazı kadınlar gebelik esnasında tedavilerini yarım bırakmaktadır(32).

Birçok immünosupressif ilaç USA da FDA tarafından gebelikte kategori C olarak kabul edilmektedir. Çünkü potansiyel fetal riskleri hakkında yeterli veri yoktur. Yapılan hayvan deneylerinde farelerde bu ilaçların teratojenik etkisi gösterilmiştir. Ayrıca bu ilaçların hepsinin insan plasentasından geçerek fetuse diffuze olduğu ispatlanmıştır(52). Ancak diğer gebelerle kıyaslandığında %3 olan malformasyon riskinin transplantlı gebelerde artmadığı saptanmıştır(32, 52).

Bazı araştırmacılar siklosporin A ile doğumdan 10 aya kadar infantlarda geçici immünosupresyon olduğunu ve 24 ay sonra bunun normalin alt seviyelerine döndüğünü bildirmiştir(53,54).

Intrauterin Azathioprine maruz kalanlarda normal veya artan Ig seviyeleri bildirilmiştir(32,54).

Kortikosteroid, takrolimus ve mikofenolat mofetil ile ilgili yenidoğanda immünosupressif bir etki bildirilmemiştir(53).

Gebelik esnasında maternal kan akımı ve vücut yağ oranı artmakta ve serum albumini azalmaktadır. Bu da ilaçların maternal dokuya dağılımını etkilemektedir(52). Ayrıca artan glomeruler filtrasyon hızı

ile immünespressif ilaçların renal eliminasyonu artmaktadır. Dolayısıyla, immünespressif ilaçların gebelik boyunca seviyeleri iyi monitorize edilmelidir(52,55).

Transplantasyon sonrasında kullanılan immünespressif ilaçlar ve gebelik üzerine olan etkileri şu şekilde özetlenebilir:

1. **Kortikosteroidler:** Transplantlı hastalarda idame tedavide uzun yıllardır kullanılmaktadır. Çoğu transplantlı hasta uzun dönem idame tedavisi olarak yüksek dozda steroid almaktadır(30mg/gün). Eğer sezaryen planlanıyorsa stress dozu (50-100 mg iv) hidrokortizon her 8 saatte uygulanmalı ve oral steroid alımına kadar devam edilmelidir. Birçok araştırmacı kotrikosteroid tedavisine bağlı artan kemik kaybını bildirmiştir(56,57). Kemik dansitesi ölçüm sıklığına yönelik bir öneri net olmasa da, uzun dönem steroid rejimlerinde prekonsepsiyonel ve postnatal kemik dansitesi ölçümü önerilmektedir. Ayrıca kalsiyum 1000mg/gün kullanımı ile kemik mineral dansitesi üzerinde olumlu etkiler izlenmiştir(56). Kortikosteroid kullanan 468 gebe kadın incelenmiş ve fetal malformasyon oranı %3.5 olarak bildirilmiştir ki bu da genel populyasyondan fazla değildir(32). Bazı yazarlar infantta adrenal yetmezliğe yol açtığını bildirmişlerdir(27). Ayrıca kortikosteroidlerin prematür membran rüptürüne yol açtığı ve maternal hipertansiyon ve hiperglisemiyi agra ve ettiğini bildirilmiştir(27,32).
2. **Azathioprin:** Birçok çalışmada fetuslarda anomali artışına yol açmadığı belirtilse de , bazı yazarlar doza bağımlı olarak konjenital anomali oranında hafif bir artış bildirmiştir. Ancak Azathioprine spesifik bir konjenital anomali bildirilmemiştir. Organogenez aşamasında fetusta bu ilacı aktif metabolitine dönüştüren inosinat pirofosforilaz enzimi eksik olduğundan yan etkilerinden korunmaktadır. İnfantlarda ise lökopeni, trombositopeni ve anemi sıklığında artış bildirilmiştir(32).
3. **Siklosporin A:** Plasentadan hızla geçer ancak intruterin siklosporine maruz kalan fetuslarda konjenital anomali oranı genel populyasyondan farklı değildir(27,32,58). Potent bir immünespressif olduğundan kan seviyeleri aylık takip edilmelidir. Siklosporin büyük oranda sitokrom p-450 sistemi le metabolize olduğundan bazı ilaçlar siklosporinin kan seviyelerini azaltırken(Fenitoin, fenobarbital, rifampin, ve karbamazepin), bazıları arttırmaktadır (Ketakonazol, diltiazem, eritromisin ve verapamil). Ayrıca bazı ilaçlarla sinejistik etkileşime girerek nefrotoksisite riski artmaktadır(Gentamisin, amfoterisin-B, trimetoprim-sulfometaksazol ve simetidin).
4. **Tacrolimus:** Potent bir immünespressiftir. Maternal-fetal toksisite doza bağımlı olmakla birlikte, en belirgin yan etkisi nörotoksisite, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve trombotik trombositopenik purpura (TTP)'dir. Yapılan çalışmalarda belirgin bir fetal malformasyon bildirilmemiştir(32).
5. **Mikofenolat Mofetil:** Gebelikte güvenilirliğine dair bir epidemiyoşojik çalışma yoktur. Hayvan çalışmalarda fetal gelişim üzerine toksik etkisi bildirilmiş ve fetal ölüm ve malformasyonlar(Anoftalmi, agnati, hidrosefali ve diyafragmatik herni) gösterilmiştir(59,60). FDA kriterlerine göre kategori C 'den D'ye alınmıştır. Gebelik planlayan hastalarda mümkünse prekonsepsiyonel daha az potansiyel ajanlara geçilmelidir.

6. **Sirolimus:** Kategori C grubu ilaçlardandır. Düşük doğum ağırlığı ve gecikmiş iskelet ossifikasyonuna yol açtığı ancak spesifik bir fetal malformasyona neden olmadığı bildirilmiştir(36,59).

Transplantlı Gebelerde Doğum ve Postpartum Bakım:

Transplantasyon sonrası gebeliklerde eğer daha erken komplikasyonlar görülmezse doğum için terme kadar beklenmelidir.

Vaginal doğum tercih edilmeli ve sadece billinen obstetrik endikasyonlar için sezaryen önerilmelidir. Ancak bu gebelerde sezaryen daha sık uygulanmaktadır çünkü obstetrik komplikasyonlar daha sık görülmektedir(61,62).

Transplante edilen organın yeri çok iyi belirlenmeli ve dokümanite edilmelidir. Çünkü sezaryen ile doğumu gerçekleştirilen gebelerde operasyon esnasında transplante böbreğe hasar bildirilmiştir(63). Böbrek genellikle pelvik yan duvarda retroperitoneal alana transplante edilmektedir. Bu hastalarda üreter uterin arterin superiorunda olabilir ve mesaneye alt uterin segment hizasından girebilir.Vaginal doğum planlananlarda da vaginal, servikal ve üretral laserasyonlara dikkat edilmeli, renal hasarlar açısından dikkatli olunmalıdır.

İmmüsupressif tedavi ye doğum esnasında da devam edilmelidir(43). Kan değerleri postpartum 1. ayda tekrar değerlendirilmelidir.

Kardiyotorasik transplantasyon yapılan kadınlar intrapartum devamlı elektrokardiografik monitorize edilmelidir çünkü aritmi riski yüksektir. Epidural anestezi ağrıya bağlı sempatik cevapları azaltır ve doğum esnasında akut kan basıncı oynamalarını azaltır.(65).

Akciğer transplantasyonu yapılan gebelerde, transplante akciğerin denervasyonu nedeniyle öksürük refleksi olmadığından aspirasyon açısından sıkı monitorize edilmelidir(66).

Transplantlı gebelerde doğum sonrası depresyon görülme riski daha fazladır. Bu semptomlar açısından dikkatli takip edilmelidirler(67).

Doğum sonrası emzirme konusunda da tartışmalar mevcuttur. Bir grup çalışmada fetusta terapötik seviyelere kadar çıkan farklı ilaç seviyeleri ölçülmüştür(68,69). Her ne kadar emzirmenin faydaları bilinse de bazı klinisyenler anne sütüne geçen düşük dozlardaki toksik ilaçların bile fetüse geçişine karşı emzirmeyi önermemektedir. Eğer anne emzirmeyi isterse bu konuda yeterli bilgilerin sınırlı olduğu hakkında bilgilendirilmeli ve infantlarında immüsupressif ilaç seviyeleri kontrol edilmelidir. Hangi ajanların emzirmede daha güvenli olduğu konusuna ilave çalışmalara ihtiyaç vardır(26,70).

Transplantlı Hastalarda Kontrasepsiyon:

Transplantasyon sonrası 1-6 yıl içinde konsepsiyon başarı ile gerçekleşmektedir. Ancak transplantasyon sonrası ilk 2 yıl içinde gebelik önerilmemektedir(71). Çünkü bu dönemde akut rejeksiyon riski yüksektir ve immüsupressif tedavi yüksek dozda verilmektedir. Ayrıca renal fonksiyonları zayıf olan, kontrol edilemeyen Diabetes mellitus ve hipertansiyonu olan hastalarda da gebelik kontrendikedir. Bu yüzden bu hastalarda ve daha fazla çocuk sahibi olmak istemeyen çiftlerde aile planlaması danışmanlığı transplantasyon öncesi verilmelidir.

Kontraseptif yöntemler:

1. **Kalıcı yöntemler:** Tuba ligasyonu ve vazektomidir. Hastalar transplantasyon öncesinde bilgilendirilmeli ve bu yöntemi tercih ediyorlarsa transplantasyon anında yapılması mümkün olmaktadır. Diğer kontraseptif yöntemlere oranla başarısızlık oran düşüktür. Ancak tuba ligasyonu sonrası ektopik gebelikler bildirilmiştir.
2. **Geçici yöntemler:**
 - Bariyer metodlarının (Kondom, diyafram,sünger, spermisidler,servikal başlık) yan etkileri çok düşüktür ve bakterisidal etkileri sayesinde cinsel yolla bulaşan hastalıklar

- görülme oranını azaltır. Ancak sadece kondomun potansiyel HIV enfeksiyonunu azaltma etkisi vardır(72).
- Oral Kontraseptifler: İlk kez 1960'lı yılların başında kullanılmaya başlanan OKS'ler bugün tüm dünyada yaygın kullanılan kontrseptif yöntemlerdendir. Hem östrojen, hem de progesteron içerirler. Ancak siklosporin ile etkileşirler ve serum konsantrasyonlarını arttırmaları. Dolayısıyla karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının monitorizasyonu gerekir. Oral kontraseptiflerin mutlak kontrendikasyonları ; tromboemboli ,derin ven trombozu, östrojen bağımlı tümörler ve ciddi karaciğer hastalığıdır. Hipertansif ve kontrol edilemeyen diyabetik hastalarda, sigara içenlerde, migren tipi baş ağrısı olanlarda ve depresyonda ise relatif kontrendikedir(73). Sadece progesteron içeren minipill östrojene bağlı risklerden korur ancak günlük düzenli olarak alınmalıdır. Enjeksiyon şekli ise 3 ay ara ile yapılabilir. Bıraktıktan sonra ovulasyonda gecikmeye neden olabilir. Tekrar gebelik isteyenlerde nadiren tercih edilmektedir. Yan etkileri de sıktır. Bunlar; siklosporin A metabolizması ile reaksiyona girmesi, anormal kanama veya amenore, kilo artışı, lipid metabolizmasında değişiklikler, saç dökülmesi, vaginal atrofi ve depresyondur.
 - İntrauterin araçlar (RİA): Bakırlı ve progesteronlu olmak üzere 2 tiptir. RİA uygulaması genellikle enfeksiyon ile birlikte ve profilaktik antibiyotik kullanımı gerektirir. Ayrıca bu hastalarda tubal oklüzyon da bildirilmiştir(74). Daha önceki pelvik inflamatuvar hastalık ve ektopik gebelik öyküsü olanlarda RİA uygulanmamalıdır(75). Renal transplantasyon sonrası intrauterin araç uygulamasındaki başarısızlıklar muhtemelen immünsupresyonun ve antiinflamatuvar ajanların lökosit cevabı üzerine olan değişiklikten kaynaklanmaktadır. RİA uygulaması, yüksek enfeksiyon riski nedeniyle renal transplantlı hastalarda popüler bir kontrseptif yöntem değildir.

Transplantasyon Öncesi ve Sonrası Jinekolojik İnceleme:

Transplantasyon planlanan hastalarda planlanan tarihten 6 ay önce ve transplantasyon sonrası 6. ayda rutin jinekolojik yönden değerlendirilmelidir. Muayeneye basit, hızlı, ucuz ve sensitivite ve spesifitesi yüksek bir test olan Pap-smear testi ile başlanmalıdır.

Eğer Pap-smear (+) ise 2. basamak olarak kolposkopi ve gereğinde biopsi alınarak inceleme sürdürülmelidir.

Transplantasyon sonrası HPV enfeksiyonları ve servikal neoplazi gelişme oranı bir çalışmada %11 olarak bildirilmiştir(76). Bu tümör greft öncesi ve sonrası taranabilen tek tümördür.

Transplantasyon planlanan hastalarda operasyondan önce vaginal kültür testi için örnek alınarak enfeksiyon varlığı gözden geçirilip tedavisi planlanmalıdır

Jinekolojik muayeneye ultrasonografi de eklenerek uterus ve adneksler iyi değerlendirilmeli ve özellikle endometrium kalınlığı not edilmelidir. Çünkü karaciğer transplantlı hastalarda karaciğer metabolizmasındaki yavaşlamaya bağlı olarak relatif hiperöstrojenizm söz konusu olduğundan endometrial karsinom için risk faktörü olan endometrial hiperplazi görülebilmektedir.

Transplantasyon öncesi ve sonrası meme muayenesi de jinekolojik muayenin bir parçasıdır. Özellikle transplantasyon sonrası meme kanserinde normal popülasyona göre 2 kat arttığından bu hastalar mamografi ve meme ultrasonografileri ile takip edilmelidir.

Transplantasyon planlanan hastalarda immünizasyon da önemlidir. Varicella, Rubella aşılı canlı virüs aşılı olduğundan gebelerde ve immünsupresif tedavi alanlarda kontrendikedir .Bu nedenle transplantasyon önce yapılması önerilmektedir.

Ayrıca Hepatit, tetanoz, pnömokok ve influenza aşılı da gebelik öncesi veya gebelik esnasında yapılabilir ancak ideal olan transplantasyon öncesi yapılmasıdır.

Son dönem organ yetmezliği olanlarda ve transplantasyon sonrası ilk 6 ayda serokonversiyon azaldığından immün konversiyon, aşı uygulamasından sonra kontrol edilmelidir(37,38).

Transplantasyon Sonrası Jinekolojik Maligniteler:

Yeni immünyosüpresif tedavi rejimleri sayesinde akut rejeksiyon görülme sıklığının azalması ve beklenen yaşam süresinin artmasıyla birlikte , transplantasyon sonrası malignite önemli bir mortalite sebeplerinden birisi olmuştur. Gelecek 20 yıl içinde kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı ölümlerin bile önüne geçeceği tahmin edilmektedir.

Transplantasyon sonrası malignite etyolojisinin multifaktoriyel olduğu düşünülmektedir ve antiviral immün aktivitenin azalması ile ilişkilendirilmektedir.

Transplantlı hastalarda kronik bir immünolojik depresyon olduğundan lenfoproliferatif kutanöz ve jinekolojik tümörlere yatkınlık söz konusudur. Bu hastalarda servikal neoplazi görülme oranı %11 olup virüse bağlı bir tümördür(76). Hastalar HPV enfeksiyonu açısından yıllık Pap-smear testi ve gerekirse kolposkopi+ biyopsi ile takip edilmelidir.

Transplantasyon yapılan hastalarda malignite dağılım oranı genel popülasyondan farklı olup ortalama risk 3-4 kat artmıştır. Renal transplantasyon sonrası over, meme kanseri 2 kat, servikal ve vulvovajinal kanserler ise 5 kat daha fazla görülmektedir. Bu kanserlerin daha fazla görülmesi ile ilişkili sebepler olarak immünyosüpresif ajanların DNA hasarına yol açması ile normal DNA tamir mekanizmalarında bozulma düşünülmüştür.

Karaciğer transplantasyonu sonrasında da endometrial karsinom gelişme riskine sahip endometrial hiperplazi görülebilmektedir.

Yapılan bir çalışmada 13.000 renal transplantlı hasta incelenmiş ve serviks vulva ve vajen kanserinde 4 kat ve üzeri artış bildirilmiştir. Meme ve kolon kanserinde ise genel popülasyona göre hafif bir artış görülmüştür. Transplantasyon yapılan hastalarda 20 yılın sonunda ise en az 1 kanser görülmesinin kumulatif riskinin ise yaklaşık %30 olduğu bildirilmiştir(77).

Ek bilgi için:

- 1- Ayhan A, Durukan T, Günalp S, Gürkan T, Önderoğlu L, Yaralı H, Yüce K. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 2. Baskı, 2008: Gebelik ve Genitoüriner Sistem Hastalıkları, Bl. 23 , Sayfa 297.
- 2- David C, Jones. Pregnancy complicated by chronic renal disease. Clin Perinatol 1997;24(2): 483-496
- 3- Abe S . An overview of pregnancy in women with underlying renal disease. Am J Kidney Dis 1991;17(2): 112-115
- 4- Cunnigham FG, Cox SM, Harstad TW et al. Chronic renal disease and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1990;163(2)453-459
- 5- Al Katz, Lindheimer MD. Does pregnancy aggravate primary glomerular disease ? Am J Kidney Dis 1985; 6:261-265
- 6- Holley JL, Bernardini K, Quadri HM, Greenberg A, Laifer SA. Pregnancy outcomes in a prospective matched control study of pregnancy and renal disease. Clin Nephrol 1996;45(2):77-82
- 7- David CJ, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. N Engl J Med 1996;335: 226-232
- 8- Hou SH, Grossman SD, Madias NE. Pregnancy in women with renal disease and moderate renal insufficiency. Am J Med 1985;78:185-194
- 9- Jungers p, Forget D, Houiller P, Labruine M, Skhiri H, Giatras I. Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. Lancet 1995;346:1122-1124
- 10- Hemmeler MH, de Zeeuw D, Fidler V, Paul de J. Proteinuria; a risk faktor for pregnancy related renal function decline in primary glomerular disease. Obstet Gynecol Surv 1996;51(3):145-146
- 11- Hou SH, Oriowski J, Pahl M, Ambrose S, Hussey M, Wong D. Pregnancy in women with end stage renal disease: treatment of anemia and premature labor. Am J Kidney Dis 1993;21(1): 16-22
- 12- Hou SH. Conception and pregnancy in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 2001;21(3):290-292

- 13- Holley JL, Reddy SS. Pregnancy in dialysis patients: a review of outcomes, complications and management. *Semin Dial* 2003;16: 384-388
- 14- Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F, Schiff M. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997;29:685-690
- 15- Haase M, Morgera S, Bamberg C. A systematic approach to managing pregnant dialysis patients- the importance of an intensified haemodiafiltration protocol, *Nephrol Dial Transplant* 2005;20: 2537-2542
- 16- Romao JE, Luders C, Kahhale S. Pregnancy in women on chronic dialysis. A single center experience with 17 cases. *Nephron* 1998;78:416-422
- 17- Okundaye I, Abrinko P, Hou SH. Registry of pregnancy in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:766-773
- 18- Thompson BC, Kingdon EJ, Tuck SM, Fernando ON, Sweny P. Pregnancy in renal transplant recipients: the Royal Free Hospital Experience. *Q J Med* 2003;96: 837
- 19- Tan PK, Tan AS, Tan HK, Vathsala A, Ty SK . Pregnancy after renal transplantation: experience in Singapore General Hospital. *Ann Acad Med Singapore* 2002;31:285
- 20- Davison JM. Towards long- term graft survival in renal transplantation: Pregnancy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 85-8921,
- 21- Sturgiss SN, Davison JM et al. Perinatal outcome in renal allograft recipients: prognostic significance of hypertension and renal function before and during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991: 78: 573-577.
- 22- Murray JE, Reid DE, Harrison JH, Merrill JP. Successful pregnancies after human renal transplantation. *N Eng J Med* 1963; 269:341-343.
- 23- Mc Kay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs-effects on mother and child. *N Eng J Med* 2006; 354:1281-1293.
- 24- Mastrobattista JM, Katz AR. Pregnancy after organ transplant. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31:415-428.
- 25- Armenti VT, Daller JA, Constantinescu S, Silva P, Radomski JS, Moritz MJ. Report from National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2006; 57-70.
- 26- Hou SH. Pregnancy in transplant patients. *Med Clin North Am* 1989;73:667-683.
- 27- Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Gulati R, Mc Gregory CH. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2005:69-83.
- 28- Nagy S, Bush M, Berkowitz R, Fishbein T, Gomez-Lobo V. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol* 2003;102:121-128.
- 29- Armenti VT, Moritz MJ, Cardonick EH, Davison JM. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. *Drugs* 2002;62:2361-2375.
- 30- ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists: Number 60; March 2005. Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005;105:675-685.
- 31- Armenti VT, Moritz MJ, Davison MJ. Drug safety issues in pregnancy following transplantation and immunosuppression: Effects and outcomes. *Drug Safety* 1998;19:219-232.
- 32- Davison JM, Bailey DJ. Pregnancy following renal transplantation. *J Obstet Gynecol Res* 2003;29:227-233.
- 33- Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev* 2006;82:23-28.
- 34- De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH, Wetzels JF. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1608-1614.
- 35- Cardonick E, Moritz M, Armenti V. Pregnancy in patients with organ transplantation: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:214-222.

- 36- Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2004;4:160-163.
- 37- Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ. Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:357-364.
- 38- Naqvi R, Noor H, Ambareen S, Khan H, Haider A, Jafri N. Outcome of pregnancy in renal allograft recipients: SIUT experience. *Transplant Proc* 2006;38:2001-2002.
- 39- Jain AB, Reyes J, Marcos A, Mazariegos G, Egtesad B, Fontes PA. Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression: a single center's experience update at 13 years. *Transplantation* 2003;76:827-832.
- 40- Ghanem ME, El-Baghdadi LA, Badawy AM, Bakr MA, Sobhe MA, Ghoneim MA. Pregnancy outcome after renal allograft transplantation: 15 years experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:178-181.
- 41- Bar J, Fisch B, Wittenberg C et al. Prednisone dosage and pregnancy outcome in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:760-763.
- 42- Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Pregnancy after organ transplantation: a report from the U.K. *Transplant Pregnancy Registry*. *Transplantation* 2007;83:1301-1307.
- 43- Perinatal Viral and Parasitic Infections. *ACOG Practice Bulletin* 2000;20:1-5.
- 44- Rizzoni G, Ehrich JHH, Broyer M et al. Successful pregnancies in women on renal replacement therapy: Report from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:279-287.
- 45- Armenti VT, Moritz MJ, Radomski JS et al. Pregnancy and transplantation. *Graft* 2000;3:59-63.
- 46- Toma H, Kazunari T, Tokumoto T et al. Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan: A nationwide survey. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1511-1516.
- 47- Pruvot FR, Declerck N, Valat-Rigot AS et al. Pregnancy after liver transplantation: Focusing on risks to the mother. *Transplant Proc* 1997;29:2470-2471.
- 48- Laifer SA, Guido RS. Reproductive function and outcomes of pregnancy after liver transplantation in women. *Mayo Clin Proc* 1995;70:388-394.
- 49- Armenti VT, Wilson GA, Radomski JS et al. Report from the national transplantation registry (NTPR): Outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 1999;111-119.
- 50- Scott JR, Wagoner LE, Olsen SL et al. Pregnancy in heart transplant recipients: Management and outcome. *Obstet Gynecol* 1993;82:324-327.
- 51- Albengres E, Louet HL, Tillement JP. Immunosuppressive drugs and pregnancy: Experimental and clinical data. *Transplant Proc* 1997;29:2461-2466.
- 52- Little BB. Immunosuppressant therapy during gestation. *Semin Perinat* 1997;21:143-148
- 53- Ersay A, Oygur N, Coşkun M et al. Immunologic evaluation of a neonate born to a immunosuppressed kidney transplant recipient. *Am J Perinat* 1995; 12: 413-415.
- 54- Thomas AG, Burrows L, Knight et al. The effect of pregnancy on cyclosporine levels in renal allograft patients. *Obstet Gynecol* 1997;90:916-919
- 55- Stempfle HU, Werner C, Ehtler S et al. Prevention of osteoporosis after cardiac transplantation. A prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. *Transplantation* 1999;68:523-530.
- 56- Işıklar I, Akın O, Demirağ A et al. Changes in bone mineral density after renal transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:814-815.
- 57- Pruvot FR, Declerck N, Valat-Rigot AS et al. Pregnancy after liver transplantation: Focusing on risks to the mother. *Transplant Proc* 1997;29:2470-2471.
- 58- Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006;82:1698-1702.
- 59- Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, Saenz P, Roma E, Poveda JL et al. In utero exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype? *Am J Med Genet A* 2008;146A:1-7.
- 60- Oliveira LG, Sass N, Sato JL, Ozaki KS, Medina Pestana JO. Pregnancy after renal transplantation-a five-yr-single center experience. *Clin Transplant* 2007;21:301-304.

- 61- Jabiry-Zieniewicz Z, Bobrowska K, Pietrzak B, Kaminski B, Wielgos M, Durluk M et al. Mode of delivery in women after liver transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:2796.
- 62- Shrestha BM, Throssell D, McKane W, Raftery AT. Injury to a transplanted kidney during cesarean section: a case report. *Exp Clin Transplant* 2007;5:618-620.
- 63- Wu D, Wilt J, Restaino S. Pregnancy after thoracic organ transplantation. *Semin Perinatol* 2007;31:354-362.
- 64- Higenbottam T, Jackson M, Woolman P, Lowry J. The cough response to ultrasonically nebulized distilled water in heart-lung transplantation patients. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:58-61.
- 65- Scott JR, Wagoner LE, Olsen SL, Taylor DO, Renlund DG. Pregnancy in heart transplant recipients: management and outcome. *Obstet Gynecol* 1993;82:324-327.
- 66- Munoz-Flores-Thiagarajan KD, Easterling T, Davis C, Bond EF. Breast-feeding by a cyclosporine-treated mother. *Obstet Gynecol* 2001;97:816-818.
- 67- Gardiner SJ, Begg EJ. Breast-feeding during tacrolimus therapy. *Obstet Gynecol* 2006;107:453-455.
- 68- McKay DB, Josephson MA, Armeenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:1592-1599
- 69- Yıldırım Y, Uslu A. Pregnancy in patients with previous successful renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90(3):198-202.
- 70- Feldblum PJ, Morrison CS, Roddy RE, Cates W Jr. The effectiveness of barrier methods of contraception in preventing the spread of HIV. *AIDS* 1995;9(suppl A):85-93.
- 71- Chengalvala MV, Meade EH Jr, Cottom JE, Hoffman WH, et al. Regulation of female fertility and identification of future contraceptive targets. *Curr Pharm Des* 2006;12(30):3915-3928.
- 72- Merki-Feld GS, Gosewinkel A, Imthurn B, Leeners B. Tubal pathology: the role of hormonal contraception, intrauterine device use and chlamydia trachomatis infection. *Gynecol Obstet Invest* 2006;63(2):114-120.
- 73- Urwin J. Contraception: Choice advice. *Nurs Times* 1994;90(26):56-58.
- 74- Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 2000;7:147.
- 75- Chapman J, Ebster AC, . Cancer report: ANZDATA Registry 2004 report: 99.

TRANSPLANT ALLOGREFT BİYOPSİSİ:

DR. M.İZZET TİTİZ

Allogreft biopsi uygulamaları, pretransplant, peritransplant, posttransplant dönemlerde diagnostik amaçla yapılmaktadır.

Biyopsi, problemleri gidişte greftte gizli kalan patolojiyi ortaya çıkarmakta ve uygun tedaviyi seçerek greft yaşamını uzatmaya yardım etmektedir:

- Pretransplant dönemde, özellikle marjinal ve yaşlı donörlerden alınan greftlerin durumlarını değerlendirmek amacıyla yapılmakta, greftin transplante edilip edilmeyeceği kararı vermede kullanılmaktadır.
- Peritransplant dönemde, reperfüzyon sonrası greftin prognozunu etkileyecek olayların reperfüzyon hasarı, şüphe varsa akut alloantikör hasarı değerlendirilmesinde kullanılır.
- Posttransplant dönemde, greft disfonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. En sık beklenmeyen kreatinin yükselmesi ve proteinüri için yapılmakta, akut red ve eski hastalığın nüksü ya da denovo hastalık tanısında faydalanılmaktadır.
- Protokol biyopsileri ise genelde araştırma amaçlı yapılan, önceden tayin edilmiş zaman aralıklarında, klinik gidişe bakılmaksızın yapılan biyopsilerdir.

Posttransplant biyopsiler genelde ayaktan yapılan işlemlerdir.

Greft denerve olduğundan işlemde ağrı olmaz, anestezi gerekmez. Sadece iğnenin uygulanacağı deri bölgesine lokal anestezi yapmak yeterlidir.

Greft yeri inguinal bölgede cilde yakın olduğundan kolay palpe edilir. Ultrason kılavuzluğunda yapılıyor ise yer ve derinlik de kolay değerlendirildiğinden komplikasyon çok azdır.

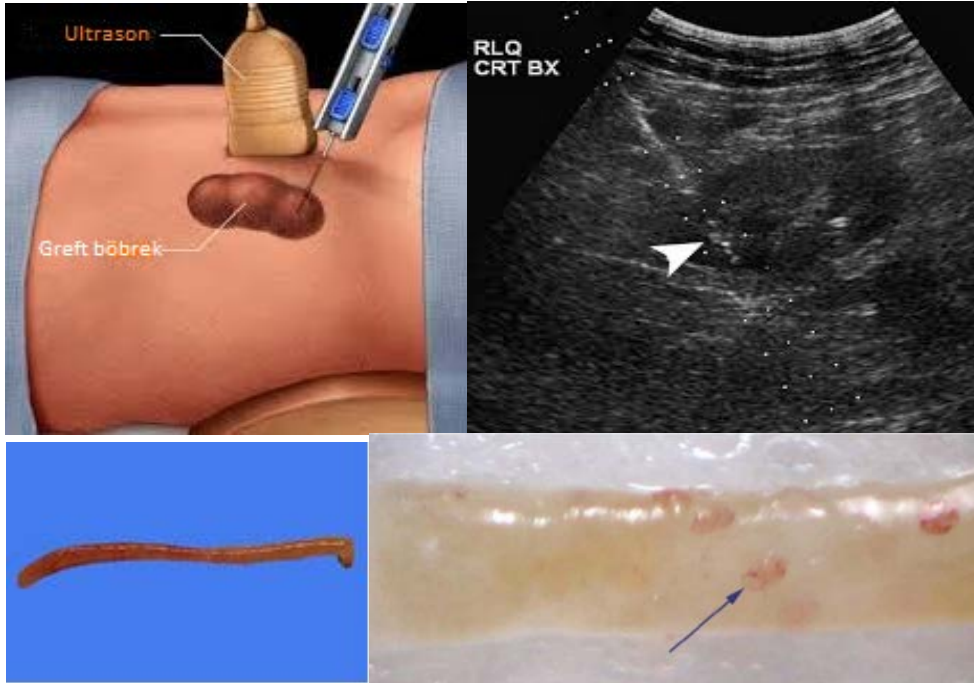
Perkutan iğne biyopsi ilk kez 1944 de Nils Alwal tarafından hastaların kendi böbreklerinden biyopsi amacıyla 13 hastalık bir seride uygulanmış ancak kanama nedeniyle bir hastanın kaybedilmesi yüzünden çalışma durdurulmuştur.

Iverson ve Brun 1951 de 7 hastalık bir seriyi yayınlamışlardır.

Daha sonra perkutan biyopsi sayıları zaman içinde artmıştır. Geçen zamanda, ciddi komplikasyonlar ve 15 mortalite vakası bildirilmiştir.

Ultrason eşliğinde biyopsi yöntemi gelişmesiyle işlem çok daha güvenli hale gelmiştir.

Trucut iğneler kullanımı yaygınlaşmış, yeni geliştirilen bioptigon otomatik trucut kor biyopsi cihazı ile ultrason eşliğinde iğnenin ulaşacağı derinlik tahmini yapılabildiğinden biyopsi ile alınan doku miktarı da bir standarta ulaşmıştır.



Yeterli biyopsi de mikroskop alanında 7 civarı glomerül ve en az 1 arter görüntüsü olmalıdır.(medscape.com)

Günümüzde otomatik biyopsi cihazları ile yöntem 16-18 G iğnelerle ultrason eşliğinde güvenli uygulanmakta ve transplant biopsiler yapılmaktadır. Her ne kadar daha az travmatik olduğu düşünülerek 18 G kullanımı önerilmekteyse de 16 G kullanımı çok daha yeterli biyopsi parçası sağlamak ve komplikasyon olarak da anlamlı bir fark yaratmamaktadır.

Eğer protokol amaçlı biyopsi ise immünohistokimya çalışmaları için, iki kor alınmaktadır.

Biyopsi sonrası genel prensip olarak hasta 4 saatlik bir yatak istirahatine alınır, biyopsi yerinde hematoma ve hematüri olmadığı görüldükten ve greftin Doppler US ile kontrolden sonra komplikasyon yoksa taburcu edilir.

Eğer hasta aspirin ya da kumadin kullanmakta ise, biyopsi yerinden kanama riski nedeniyle, antikoagülan ilaç işlemden 1 hafta önce kesilmeli yerine düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamasına geçilmeli, biyopsi sonrası komplikasyon olmazsa tekrar eski rejime dönmelidir.

En sık rastlanılan biyopsi komplikasyonları:

- Hafif kanama
- Peritransplant hematom
- Hematüri
- A-V fistül (US ile yapılan biyopsilerde az önemde)
- Transfüzyon, embolizasyon, cerrahi girişim gerektiren greft kanamaları ve A-V fistülleridir.

Kanama ile ilgili komplikasyonlar daha ziyade fibroz dokunun artmış olduğu kronik transplant nefropatili hastaların biyopsilerinde oluşmaktadır.

Protokol amaçlı biyopsilerde rastlanılan komplikasyonlar, endikasyonlu biyopsilerdekine benzer.

Bazı özel durumlarda trucut biyopsi rizikli ise açık cerrahi ile, görerek biyopsi yapmak da gerekebilir.

Ek bilgi için:

- 1- Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, Radermacher J, Mengel M, Halle H: Safety and adequacy of renal transplant biopsy protocols. Am.J. Transplant. 5(8): 1992-1996 2005.
- 2- Preda A, Van Dijk LC, Van Oostaijen JA, Pattynama PM: Complication rate and diagnostic yield of 515 consecutive ultrasoundguided biopsies of renal allograft and native kidneys using 14 G Biopty gun. Eur. Radiol. 13:527-530 2003.
- 3- Mano C, Strippoli GF, Arnesano L et al.: Predictors of bleeding complications in percutaneous ultrasound-guided renal biopsy. Kidney Int. 66:1570-1577 2004.
- 4- Anke Schwarz; Wilfried Gwinner; Markus Hiss; Joerg Radermacher; Michael Mengel; Hermann Halle: Safety and adequacy of renal transplant biopsy protocols. American Journal of Transplantation. 2005;5(8):1992-1996

RENAL TRANSPLANT BİYOPSİSİ PATOLOJİ LABORATUAR ÇALIŞMALARI:

DR. GÜLISTAN GÜMRÜKÇÜ

Renal biyopsiler greft fonksiyon bozukluğunun nedeninin tesbit edilmesinde altın standart olma özelliğini korumaktadır. Biyopsiler; özellikle belirsiz klinik durumlarda, akut rejeksiyonu, akut tubular nekroz, viral enfeksiyon (poliyoma virüs enfeksiyonları), greftte tekrarlayan primer hastalıklar kalsinörin inhibitör ilaç toksisiteleri ve kronik rejeksiyondan ayırmada yol belirleyicidir.

Biyopsi uygulamaları, erken ve geç posttransplant dönemde "stratejik tedavi" yi değiştirir. Biyopsi bulguları, hastaların 1/3 ünde klinik tanısında ve 2/3 ünün tedavisinde değişikliğe neden olur. Renal biyopsilerin çoğu biyopsi tabancası ile 16-18 nolu iğneler kullanılarak ultrason eşliğinde yapılır. Biyopsi deneyimli ellerde yapıldığında güvenlidir. Geniş serilerde biyopsi nedeniyle çok az greft kaybı olsa da hasta ölümü görülmemiştir. Tabanca tekniğiyle yapılan biyopsilerde, el ile yapılan biyopsilere göre greft kaybı daha azdır. 16 nolu iğnelerle daha iyi tanı, sonuç elde edilir. 16 nolu iğnelerle yapılan biyopsilerde korkulacak istenmeyen travmatik major komplikasyon olmamaktadır ve 18 nolu iğnelerle elde edilene göre daha yeterli doku elde edilir (7 den çok glomerül ve bir veya daha çok arter) .

Ancak 16 nolu iğnelerle biyopsilerde çocuklarda hematom daha yüksek oranda rastlanmaktadır.

Biyopsi spesifitesi için standardize bir veri olmamakla birlikte, biyopsi sonuçları % 80-89 vakada klinik durumlarla ve sonuçlarla uyumludur.

Biyopsilerin sensitivitesi biyopsinin boyutuna ve kor sayısına bağlıdır.

Tek bir kor sensitivitesi % 90, iki kor sensitivitesi % 99 olduğundan, konvansiyonel yaklaşım olarak 2 kor alınması önerilmektedir. İki kor biopsi örneği immunfloresan ve ışık mikroskopi çalışması için bölünüp ayrılır. Elektron mikroskopisi için doku, eğer glomerüler hastalıktan şüphe varsa ayrılır.

Patoloji laboratuvarında biyopsi materyelinde;

- H&E, PAS, Masson-Trikrom, Silver ve Kongo Red boyaları yapılır.
- Her bir kesitte glomerüller, intersitium, tubulus ve vasküler yapılar değerlendirilir.
- C4d varlığı (immunhistokimya /immunfloresan) değerlendirilir.
- Ayrıca SV40 ve CMV antijenleri immunhistokimya ile değerlendirilir.
- Primer/ De novo glomerülo nefrit tanısı için IgA-IgG-IgM, C3, C1q, lambda, kappa, albümin ve fibrinojen (immunfloresan/ immunhistokimya) çalışılır.
- Frozen kesitlerin değeri, ışık mikroskopisi için sınırlıdır. Acil durumlarda yapılabilir, ancak hata olasılığı vardır. 2-4 saatlik hızlı takipler ile pek çok merkezde iyi sonuçlar elde edilebilmektedir.

Değerlendirilebilir anlamlı bir biyopsi için,

- Sklerotik olmayan en az 7 glomerül
 - Media takabası olan iki veya daha çok arter gereklidir.
- Biyopsi yeterliliği lezyonların görünümüne de bağlıdır.

Biyopsi hiç glomerül içermese bile endarteritli bir arter kesiti görülmesi akut rejeksiyon tanısı için yeterlidir. İmmunfloresan ve elektron mikroskopisinde ise tek bir glomerülde bile membranöz glomerülo nefrit görülmesi tanı için yeterlidir. Buna mukabil 10 glomerül içeren bir kortekste görülen minimal infiltrasyon da akut rejeksiyonu ekarte ettirmez.

Akut İskemik Zedelenme:

Genelde Transplantasyon karmaşık işlemlerinin yüzünden, organ alma ve saklama yöntemi özelliklerinden kaynaklanan nonimmün nedenlerle meydana gelir. Transplantasyonda, özellikle kadavralardan alınan allogreft genel olarak sıcak/soğuk iskemik periyoduna maruz kalır, bu durum greft zedelenmesi ile sonuçlanabilir. Posttransplant ilk haftada greft iyileşmesine yardım ve hastaya metabolik destek olarak geçici birkaç diyaliz gerekebilir. Hastanın anamnezinde bu durum varsa gecikmiş greft fonksiyonu tanımı kullanılır.

Gecikmiş greft fonksiyonu klinik bir terimdir. Başlangıç nedeni, genellikle donöre yapılan yoğun bakımdaki resusitasyonlar, donör ameliyatı esnasındaki travma ve soğukta saklamada oluşan sıcak veya soğuk iskemik ile ilgilidir, akut iskemik bir zedelenmedir (Akut tubular nekroz, ATN).

Yoğun bakımda uygun yöntemlerle korunmuş kalbi çarpan kadavra donörden alınan organlarda, usulüne uygun soğuk şartlarda saklanmış iseler, gecikmiş greft fonksiyonu daha az olmaktadır.

Gecikmiş greft fonksiyonu kalbi durmuş kadavradan(Nonheart beating) asistolik donörlerden alınan greftlerde çok daha yaygındır.

Ancak gecikmiş greft fonksiyonu sadece nonimmün nedenlerle değil, özellikle sensitize hastalarda humoral immün sebeplerle de meydana gelebilir.

T-HÜCRE ARACILI REJEKSİYON

Akut T- Hücre Aracılı Rejeksiyon

Akut rejeksiyon; Edinsel immün sistemin aktivasyonu ile greftin reperfüzyonunu takiben antijenik uyarı, aktive olmuş ve proliferen olan T hücrelerce başlatılan selüler yolaklarla ve B lenfositlerce başlatılan, humoral nedenlerle gelişen graft hasarı, fonksiyon bozulması ve/veya kaybı olarak tanımlanır.

Akut T hücre ilişkili rejeksiyon (akut hücresel rejeksiyon) Tip 4 bir immün reaksiyondur. Posttransplantasyon erken döneminde, en yaygın olarak ilk birkaç hafta içinde erken dönemde immünsupresyonun relatif olarak yetersiz kalması sonucu gelişen akut hücresel ağırlıklı ya da humoral ağırlıklı bir rejeksiyon olayıdır.

Akut rejeksiyon episodlarının sıklığı, alıcıda ve greftte enflamasyonun artık soğumaya başladığı 6 aydan sonra azalmaya başlar, ancak stabil greftte immün sistemi tetikleyen viral enfeksiyon gibi bir nedenle uzun dönemde herhangi bir zamanda da akut red meydana gelebilir.

Donör histokompatibilite antijenlerine karşı gelişen sitotoksik T hücre antigreft reaksiyonu özellikle greft böbrekte antijenik hedef bölgeler olarak intersitium, tubulus, reaksiyon şiddetli ise glomerül ve damarların tek tek veya tümünü etkiler.

Genel major bulgular;

- Ödemli intersitiumda ve tubuluslarda aktive T lenfosit ve monosit infiltrasyonu vardır,
- Ciddi ve şiddetli reaktif vakalarda benzer infiltrasyonun vasküler yapılarda, arteryel intima, duvarda ve glomerüllerde de görülür.
- Endotelial şişme ve kayıp, tubular hücre apoptozu ve interstisyel ödem tabloya eşlik eder.
- Hemoraji ve greft dokuda nekroz çok ciddi vakalarda bulunabilir.

Akut hücresel rejeksiyonda biyopsilerin % 10 dan fazlasında glomerüllerde de mononükleer hücreler görülür ve hafif fokal endotelial zedelenmeye eşlik eder. Hafif glomerülitiste primer olarak T hücre ve seyrek olarak nötrofiller vardır. Bu değişiklikler T hücre ilişkili cevabın glomerülde oluşturduğu değişikliklerdir, ancak tek başına görüldüklerinde diğer red bulguları yoksa akut rejeksiyon için tanı koydurucu değildir.

Transplant sonrası, cerrahi prosedür travması ve saklama ve reperfüzyon süreci nedeniyle ilk 1-4 aydaki biyopsilerin % 2-4 ünde tipik olarak baskın histolojik infiltrasyon paterni ve ciddi glomerüler zedelenme görünümü olabilir.

Akut hücresel rejeksiyon varlığında aktive makrofajlar ve T hücreleri, antijenik hedef doku olarak tubulus epitel hücreleri arasına yavaşça girer, greft tubulusları invaze eder. Bu durum en iyi PAS boyası ile gösterilebilir.

Tubulitis; tubulusta “koyu renkli” küçük hücrelerin sayıca artışı ya da çekirdeklerin düzensiz dağılması olarak kolayca tanınabilir.

Normal tubulus epitel hücreleri farklı olarak, lenfositlerden daha büyük ve daha açık renklidir. Zaman zaman, infiltre eden “aktive” mononükleer hücrelerin çevresinde bunu gösteren açık renkli bir halo görülür.

Anti-CD3 immünohistokimya boyası PAS ile birlikte tubuliti tanımlamada kullanılır.

Proksimal ve distal tubulusların her ikisi de etkilenebilmekle birlikte distal tubuluslar daha sıklıkla infiltridir. Proksimalde tubulit derecesi intersitisyel infiltrasyonun yoğunluğu ile paralel seyrediyor iken distalde böyle değildir.

Medullada da tubulit görülebilir. TBM (Basal membran) rüptürü PAS boyası ile görülür. Zaman zaman rüptüre tubuluslarla ilişkili olduğu düşünülen granülomlar izlenir.

Akut “hücrel rejeksiyon”da mikroskopik tablo; ödem ve bazen hemorajinin eşlik ettiği pleomorfik interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonudur. Mononükleer hücrelerin çoğu T hücre ve makrofajlardır.

İnfiltrate eden T hücreleri tipik olarak “aktive olmuş özellikte boyanır”, artmış bazofilik sitoplazmalı, zaman zaman nükleollü ve mitotik figürler içeren lenfositler koyu kromatinli ve dar sitoplazmalıdır. Makrofaj/monositler infiltrate eden hücrelerin yarıdan fazlasını oluşturur.

Uzun süre B hücreleri graft rejeksiyonunun akut fazında görülmesi “yaygın değildir” zannedilmekteydi. Ancak güncel çalışmalarda akut rejeksiyonun başlangıcında CD20+ B hücreler infiltrasyonu varlığı gösterilmiştir ve kötü prognozla ilişkilidir. Plazma hücreleri belirgin olabilir, özellikle birkaç ay sonra subakut dönemde meydana gelen akut rejeksiyonlarda mast hücrelerinin sayısı interstisyumda ödemle orantılı olarak artabilir.

Granülositler de ortamda olabilir, fakat nadiren infiltrasyonun büyük kısmını oluşturur.

Nötrofiller fazla miktarda ise, muhtemel humoral rejeksiyon veya piyelonefrit düşünülmelidir.

Eozinofiller akut rejeksiyonlu biyopsilerin % 30 unda vardır, ancak infiltrasyonun nadiren % 2-3 den fazlasını oluşturur. Abondan miktar eozinofil (% 10 dan fazla) sıklıkla endarterit (Vaskülit) ile birlikte.

Arteriyel ve arterioller endotel altında mononükleer hücre infiltrasyonu ciddi akut hücrel vasküler rejeksiyonun patognomonik özelliğidir. Endotelialitis, endotelitis, endovaskülit, intimal arterit ve endarterit gibi değişik isimlerle adlandırılmıştır. Endarterit, farklı serilerde akut hücrel rejeksiyonlu vakaların % 18-56 sında vardır. Öncelikle geniş arterler etkilenebilmekle birlikte, arteriol da olmak üzere değişen çaplarda arterler de tutulabilir. Endarterit sıklığı arterlerde arteriollerden 2 kat daha fazladır. Arteriyel endotelial hücrelerinde parçalanma artışı vardır ve enflamatuvar hücreler tarafından destek doku stromadan ayrıldıkları görülür. Bir mononükleer hücrenin arteriyel endotel altında görülmesi endarterit tanısı için yeterlidir. Endotelial hücrelerin bazal membrandan ayrılması görülmesi durumunda eğer mononükleer hücrelerin infiltrasyonu yoksa tablonun artefaktan ayrılması güçtür.

Arterlerde akut intimal lezyonlar arteriosklerozun öncül bulguları olabilir. Bu tablo zaman zaman transplant arteriopatinin kronik lezyonları ile karışabilir. Media tabakasında çok az değişiklik olur.

Ciddi red vakalarında transmural mononükleer infiltrasyon media tabakasını etkileyebilir. Bunlar Tip III akut rejeksiyonun özellikleridir. Fibrinoid nekroz genellikle akut humoral rejeksiyona eşlik eder.

Akut hücrel rejeksiyonda peritübüler kapillerlerde artmış sayıda mononükleer hücre görülür bazen az sayıda nötrofil de içerir.

Kronik T- Hücre Aracılı Rejeksiyon

İmmun ve nonimmün mekanizmaların her ikisi de posttransplant geç dönem greft hasarı ve fonksiyon kaybına katkıda bulunur. Kronisite, aylar ya da yıllar içinde subklinik devam eden ya da tekrarlayan

red aktiviteleri nedeniyle yavaş ilerleyen süreç olarak tanımlanır. Bu tanımlama için T hücrelerinden dolayı oluşan immunolojik aktivite bulgularının biyopside izlenmesi gerekir.

Kronik allograft nefropati (CAN), 1993 te BANFF sınıflamasında ayrı bir kategori olarak bulunmaktadır.

CAN kapsam olarak; biyopsi ile tümüyle ayırt edilemeyen kronik rejeksiyon, kronik kalsinörin toksisitesi, hipertansif vasküler hastalıklar ve kronik enfeksiyon/ vezikoureteral reflüyü ve sonuçlarını içeren az dört antiteyi ifade etmektedir. Kronik allograft hasarın sebebi veya sebeplerini tam saptamak sıklıkla imkansız olduğundan kronik rejeksiyon terimi yerine “ kronik sklerozan allograft nefropati” kullanımı tercih edilmiştir.

Bu sıralanan antiteler eğer biyopside ayrı ayrı tanımlanabilirse CAN yerine daha spesifik tanı kullanılabilir.

CAN , sıklıkla kronik renal allograft disfonksiyonu ve fibrozis veya kronik rejeksiyon yerine aslında yanlış bir kavram olarak kullanılmıştır. Bu durumda CAN tanımı donörün önceden var olan kronik böbrek hastalıklarının nüksünü de içermektedir. CAN, gerçek tanı ve altta yatan patogenetik bulguları örten, tüm fibrozisli vakalar için ayırıcı bir tanım yapmadan genel kullanılmaktadır. Bu nedenle tartışılan CAN tanımı giderek sınırlandırılmış ve 2005 BANFF konferansında CAN tanımı oy birliği ile kaldırılmıştır.

Yerine durumu çok açık ve belirleyici ‘İnterstisyel fibrozis ve tübüler atrofi’ tanımı sınıflamaya dahil edilmiştir. Spesifik bir tanı bulunamadığında yerine bu terminolojinin kullanımı gereği pek çok çalışma ve tartışmalar sonucunda ortaya çıkmıştır.

Akut T hücre ilişkili rejeksiyon için kullanılan kriterler, rejeksiyonda aktif T hücre komponentini tanımlama, selüler özelliği vurgulama için kullanılmaktadır.

Kronik olayda greftte red hasarı, kalıcı hasar, zedelenme sonuçları fibroz, sklerozun histolojik bulguları vardır. Kronik allograft red değişiklikleri sonuçlarında, hücreyel red, T hücre varlığı izleri de olmalıdır (Arteryel intima, glomerül, tubulus ve intesitisyumda infiltrasyon) . Greftde T hücre reaktivitesini tanımlama önemlidir, ancak varlığı şart da değildir.

ANTİKOR ARACILI REJEKSİYON

Alloantikorlar akut ve kronik rejeksiyonun en önemli mediatörleri olarak kabul edilmektedir. Humoral rejeksiyon, T hücre ilişkili akut hücreyel rejeksiyondan yapı ve patogeneze olarak farklıdır. Hedef doku allograft endotelidir. T hücrelerinin karakteristik tubulus ve arteriyel endotel duvar infiltrasyonunun aksine, alloantikorlar hedef olarak endoteli, peritubular ve glomerüler kapillerleri tercih ederler.

1970 ler ve önceleri antikor aracılı rejeksiyonlar tam olarak tanımlanamamıştı. Bu nedenle neredeyse tüm akut red epizodları geçmişte hücreyel rejeksiyon olarak yorumlanmıştı. Humoral teorinin ortaya çıkmasıyla antikorlarla ilgili olan konuya özel dikkat çekildi.

Antikor aracılı rejeksiyonun tabiatı gereği prognozunun daha kötü olması, tedavisinin akut hücreyel rejeksiyondan farklı olması, genelde hasarın tedavi ile düzeltilememesi, bilinen hücreyel fonksiyon bozucu immünsupresif tedavilerin başarısız oluşu, daha farklı spesifik ve sensitif tanı yöntemlerinin gereği nedeniyle özel bir önem kazandı.

1960 lı yılların başlarında da antikorların zarar verici etkileri bilinmekteydi, ancak uzun yıllar boyunca graft patolojisi ile ilişkisi tanımlanamamıştı. 1970li yıllarda donöre karşı oluşmuş “de novo” anti HLA

antikorların varlığının fark edilmesi ile akut ve kronik rejeksiyon ile korelasyonu olduğu ve daha sonra yoğun anti red immünsupresif ilaçla tedaviye rağmen kısa sürede kötü gidiş gösteren hastaların dolaşımlarında donör HLA class I antijenine karşı gelişmiş anti HLA antikorlar bulunduğu gösterildi.

Anti HLA antikorları bulunan olgularda belirgin morfolojik özellikler (peritubuler kapillerde nötrofil varlığı, trombus, fibrinoid nekroz) daha sık izlenmekle birlikte patolojik olarak mevcut greftte dolaşımla gelen antikoru işaretleyen spesifik veya sensitif markör bulunamadığından gerçek tanısı konulamamıştı.

1990 ların başında kompleman aktivasyon kaskadı ürünü, C4d üzerine yapılan çalışmalar, transplant patolojisinde büyük değişikliklere neden oldu. Klasik antijen –antikor-kompleman aktivasyon yolunda C4' ün ayrışması ile elde edilen C4d 'nin immünhistokimya ile ortaya çıkarılan pozitifliği "allograft için yüksek immunolojik risk" olarak yorumlandı. Disfonksiyon gösteren greftlerde posttransplant biyopsilerde anti-HLA class I ve/ veya class II alloantikorların varlığı ve kompleman aktivasyonu mevcut olduğu saptandı, ancak henüz C4d pozitifliği ile serumda allo-HLA antikor arasındaki ilişki henüz belirtilmemişti.

Sonraki çalışmalarda, peritubuler kapillerlerde yaygın ve diffüz C4d birikimi ile, biyopsi sırasında hastanın dolaşımında bulunan de novo anti-HLA ab, DSA düzeyi arasındaki korelasyon varlığı değerlendirildi. Çok merkezli çalışmalar ile, renal greft biyopsideki patolojik bulgular, C4d depolanması ve dolaşımdaki donör-spesifik antikorlar arasındaki ilişki varlığı akut antikor-aracılı rejeksiyonun bulgusu olarak kesinleşti ve bu durum selüler red den farklı bir klinikopatolojik antite olarak kabul edildi.

C4d immünhistokimya boyanmasının keşfini izleyen yıllarda klinikopatolojik gözlemler, akut antikor aracılı rejeksiyonun histopatolojik özelliklerinin bilimsel tanımlanmasına önderlik yaptı. Dünyanın önde gelen transplant merkezleri immünhistokimya C4d çalışmasını tanısıl amaçla yaygın olarak kullandı ve deneyimlerinin sonuçlarını, C4d nin değerli bir tanısıl araç olduğu yönünde yorumlayarak sundu.

Günümüzde birçok merkezde C4d immünhistokimya yöntemi allograft disfonksiyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda, uzun takipli çalışmalarda C4d+lığı ve donör spesifik antikorlar (DSA) ile ilişkisi ve kronik antikor aracılı rejeksiyon nedeniyle oluşan geç greft kayıpları daha sık tanımlanmaktadır.

DSA : Donör Spesifik Antikorlar

Transplantasyon alanında son yıllarda antikorlarla ilgili, DSA nın allograft kronik humoral hasardaki rolünden daha ilgi çekici bir gelişme olmamıştır. DSA nın özellikle sensitize hastalarda transplantasyondan önce ve sonraki her herhangi bir zamanda % 20-30 oranında bulunabileceği bilinmektedir. Alıcı dolaşımında DSA mevcut olsa da, ilginç olarak greftte hiçbir görünür patolojik hasar oluşturmadan bulunabilir.

"Antikor aracılı greft hasarı ya klasik yol ile kompleman aktivasyonu, sitoksisite ya da optimizasyon yolu ile oluşur.

" Olayların gelişimi ve şiddeti, immünsupresyon miktarına, hastanın hafıza özellikli sensitizasyonun derecesine ve oluşan antikorların miktarına, antikorların reaktif özelliklerine bağlıdır."

Antikor aracılı zedelenme donör HLA antijenlerine ve/veya allograft endoteli antijenlerine bağlanan antikorlar ile başlar. Kompleman aktivasyonu her zaman belirgin olmayabilir. Genelde sık rastlanan durum olarak, hasarın kompleman aktivasyonundan çok antikorla opsonize allograft endotelde - natural killer- (NK) hücrelerin ADCC aktivasyonu ile olduğu düşünülmektedir.

Antikorlar bazen reaktif özellikleri farklı alt gruplar gereği , allograftta akut ya da kronik zedelenmeye neden olmadan HLA antijenlere ve diğer hedeflere bağlanır ve kompleman yetersiz ya da inkomplet aktive olur. Bu yavaş süreç endotelde sitoprotektif, koruyucu direnç genlerinin aktivasyonuna yol açabilir. Bu süreç koruyucu sitokinler ile antikor hasarına direnç, [akomodasyon](#) olarak tanımlanır.

Büyük merkezlerin çok Tx li hasta ile yapılan çalışmalarında, dolaşımdaki donör spesifik antikorların /DSA varlığı ya da yokluğunun renal greft sağ kalımı ile büyük oranda ilişkili olduğu gösterilmektedir. DSA lar, transplant glomerulopati olarak da adlandırılan, uzun dönemde vasküler dokuda kronik antikor hasarına, fonksiyone doku kaybına neden olur, istenmeyen sonuç olan kronik rejeksiyon formundan sorumludur.

Pretransplant hazırlıkta crossmatch çalışmalarında en çok DSA ların varlığı araştırılır, alıcı serumunda donör lenfositlere karşı pozitif crossmatch oluşturan DSA varlığı sensitizasyon olarak adlandırılır, miktarına bağlı olarak hiperakut ya da akselere antikor aracılı rejeksiyon riski nedeniyle nakil için kontrendikasyondur .

Bu sensitize durumda olan alıcıya yapılacak transplantasyonlarda nakil sonrasında anamnestik reaksiyonlar yüzünden, güçlü T hücre fonksiyon bozucu ilaçlarla immünsupreyona rağmen tekrarlayan antijenik uyarılarla mutlaka grefti bozan akut, subakut humoral aktivite olacaktır.

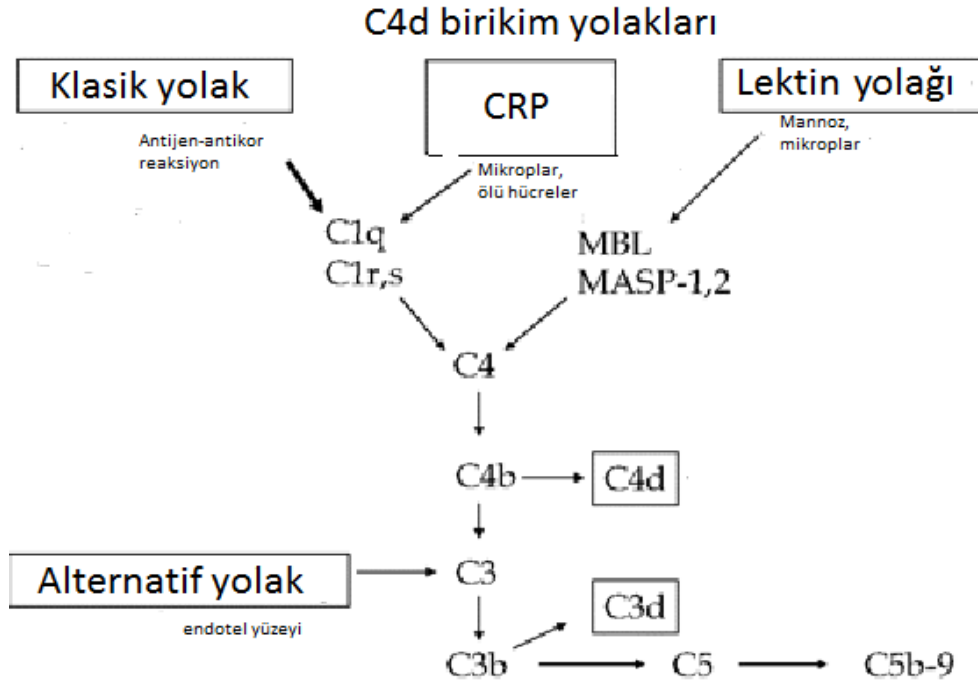
C4d : Sihirli Markör

C4 bir glikoproteindir ve kompleman kaskadın bir komponentidir. Kaskad esnasında Cd daha düşük dereceli bir ürünü olan C4d' ye dönüşür. C4d, diğer C4 ayrışma ürünlerinden farklı olarak C4' ün en uzun süre dokuda varolabilen ürünü olarak bir süre bozulmadan kalır.

C4d kompleman kaskadlarından lektin ve klasik pathway tarafından üretilir.

Klasik yol, Ig G ve / veya IgM den oluşan immun komplekse bağlanmış C1q tarafından tetiklenir.

IgG3 alt grubu komplemanı en güçlü aktive eden immunglobulin iken sonrasında IgG1 ve IgG2 sıra ile kompleman sistemini daha zayıf aktive eder. Kompleman ile birleşmiş antikorlar hücre yüzeyinde C1qrs kompleksini kuvvetlendirir. C1qrs C4 ve C2 ' yi ayırır ve aktifleştirir. C4b bu yolla oluşur ve hücre yüzeyine kovalent bağ ile bağlanır ve C3 convertaz sayesinde C4b, C2a' nın C4b2a formuna dönüşümüne eşlik eder. C4b2a C3 ve C5 ayrışmasını katalizler, kompleman aktivasyonunu genişletir. C3 konvertaz birçok mekanizma tarafından kontrol edilir. Bu mekanizmalardan birinde C4b' den C4d oluşumunda faktör I ve MCP proteini kofaktör olarak yer alır. Sonuçta inaktif bir ürün olan C4d meydana gelir ve C4d ancak B lenfositlerdeki ve foliküler dendritik hücrelerdeki reseptörleri ile birleşince aktifleşirler. Takip eden süreçte aktif C4d endotelial hücre yüzeyine ve vasküler bazal membran ekstraselüler matriksine bağlanır .



Kompleman Aktivasyon Yolları(1)

C4d dinamik bir markördür, dokuda 4.- 8. günler arasında birikir ve sonrasında kaybolur. Bazen aylarca da kalabilir. C4d bazal membranda proteinlerle çapraz bağlantı kurar ve bu bölgede kompleman aktivasyonuna neden olur.

C4d yapısal proteinlere bağlandığı için alloantikorların kaybolmasından günler sonra bile hala dokuda kalmaya devam eder. Antikor ise hücre yüzeyi antijenine bağlanır, endotel dökülme veya hücre ölümü ile bağlanma sona erer. Antikorum uzun süre görülmemesi durumunda C4d birikimi sabit kalmaz.

Nitekim tekrarlayan biyopsilerde pozitif biyopsiden 7-8 gün sonra C4d kaybının olduğu görülür. C4d pozitifliğinin saptanması için frozen biyopsi kesitlerde; monoklonal antikor immunfloresan yöntemi, parafin kesitlerde poliklonal antikor immunoperoksidaz yöntemi kullanılmaktadır. İmmunfloresan yöntemde immunohistokimyasal yöntemle göre daha az oranda artefakt izlenir. Formalinle fikse edildiği süreçte kapiller içindeki plazma da fikse olur ve C4d ile pozitif boyanır, yanlış olarak pozitif bir görünüm verir. Sıklıkla C4d damar dışına çıkar ve damar çevresi bağ dokuya yayılır. Bu da kapiller duvar birikimi gibi değerlendirilip yanlış pozitifliğe neden olabilir. Bu artefakt durumu yaygınrsa, değerlendirme yapılmamalıdır. Nekrotik ve skatrize alanlarda boyanma başarılı değildir.

İmmunfloresan veya immunohistokimyasal analizde korteks ve medullada skar ve nekrotik alanlar dışındaki küçük, oval ve halka tarzında, dilate peritubular kapillerlerde yaygın, güçlü çepeçevre lineer boyanma görülmesi pozitif boyanma olarak tanımlanmıştır.

Pozitif ve negatif kontrole göre boyanmanın şiddeti, fokal ya da diffüz olması yorumlanır. Granüler boyanma paterni anlamlı değildir.

Pozitif sonuç demek için peritubuler en az 10 kapillerde boyanma olmalıdır.

C4d nin glomerullerde, arter ve arteriollerin endotelial yüzeyinde ve atrofik tubullerde boyanmasının eğer PTC de pozitiflik yoksa antikor aracılı rejeksiyon için bir anlamı yoktur.

Antikor aracılı rejeksiyonlu hastaların biyopsilerinde C4d boyanma varlığı/ yokluğunun patogenezi tümüyle aydınlatılabilmemiş değildir. Endotelial hücre zedelenmesi ve onarım ilişkili heterojenitenin C4d boyanmasında etkisi olabilir. Benzer şekilde, farklı DSA IgG alt tipleri komplemanı farklı olarak bağliyabilirler. (IgG1 ve IgG3 komplemanı şiddetli bağlar) Son yıllardaki çalışmalarda arteriolar C4d boyanmasının antikor aracılı rejeksiyonda bağımsız bir prediktif faktör olup / olmadığı yönünde çeşitli araştırmalar mevcuttur .

Nativ böbreklerde de son yıllarda membranöz glomerülonefrit ayırıcı tanısı başta olmak üzere C4d boyama yaygın olarak kullanılmaktadır. Granüler peritubular kapillerler veya non-endotelial glomerular boyanma lupus nefritinde tanımlanmıştır ve diğer pek çok glomerülonefritte immunkompleks depolanması ile ilişkili olarak C4d depolanması gösterilmiştir. Ancak peritubuler kapillerlerde lineer çepeçevre boyanma izlenmez.

[Peritubuler kapillerde bu lineer boyanma paterni yalnızca transplantasyon için spesifiktir.](#)

C4d pozitifliği ile dolaşımdaki anti-HLA antikorları arasında yakın ilişki vardır. Çalışmalara göre C4d pozitif olguların %5-90 ında dolaşımda anti HLA antikor pozitif iken, C4d negatif olguların ekserisinde dolaşımda grefte karşı antikor saptanmamıştır.

Bununla beraber alıcıların biyopsilerinde C4d pozitif olmamasına rağmen dolaşımda anti donör HLA antikor görülebilir. Dolaşımdaki antikor tespitinin farklılığın nedeni antikor sensitiviteinin değişkenliğidir. Ayrıca C4d pozitif akut red vakalarının %10-40 ında dolaşımda antikor bulunmaz. Bunun nedeni HLA antikorun saptanmasına duyarlılığın olmaması veya miktarla orantılı olarak graft tarafından antikorun adsorbe olmasıdır .

C4d' nin diğer solid organlardaki birikimi hakkında böbreğe göre az bilgi vardır. Kalp transplantlarında da gözlemlenenler böbrek biyopsilerindeki gibidir. Erken dönem posttransplant endomyokardial biyopsilerde endotelde C4d+ izlenir ise kötü prognozu gösterir. Disfonksiyone akciğer biyopsilerinde C4d septal kapillerde görülür. Karaciğer nakillerinde akut antikor aracılı rejeksiyon tanısı için de C4d tanısaldır .

C4d artık günümüzde, antikor aracılı doku zedelenmesinin bir ayak izi olarak kabul edilmiştir ve çok sayıda çalışma ile peritubular kapillerlerde C4d nin diffüz lineer depolanmasının spesifik bir patern olarak tanısaldır .

Günlük pratikte C4d nin 90 ılı yılların sonlarında kullanılmaya başlamasıyla allograft rejeksiyonda antikor aracılı mekanizmaların rolüne olan ilgide fazla bir artış oldu. Çalışmaların sonuçlarına göre C4d, anti-donor antikor ve antikorun bağlandığı alanda doku zedelenmesi arasındaki direk bağlantıyı gösterebilen bir markör olarak kabul edildi. C4d, antikor aracılı rejeksiyon ile güçlü ilişkisinin istikrarı nedeniyle sihirli “ magic” markör olarak adlandırıldı. Banff sınıflamasına antikor aracılı rejeksiyon için gerekli tanı kriterleri arasında üç ana bulgudan biri olarak girdi.

Dünyada transplantasyon patolojisi çalışmalarında C4d nin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte yöntemde ve sonuçlarda açıklanması gereken pek çok eksik konu olduğu da fark edildi . Ayrıca moleküler çalışmalar, komplemandan bağımsız antikor aracılı rejeksiyon veya C4d negatif antikor aracılı rejeksiyon formlarının varlığını ortaya koydu. Araştırmalarda fokal boyanmanın yorumlanmasındaki zorluklar, geç-kronik allograft biyopsilerinde antikor aracılı rejeksiyon için C4d nin relatif olarak düşük sensitiviteye sahip bir markör olması ve ABO-uyumsuz allograftlarda antikor

aracılı rejeksiyon için faydalı bir “markör” olmayışı C4d nin son yıllarda sihri biraz kaybettiğini göstermektedir.

C4d nin biyomarkör olarak kullanımındaki artılar :

- C4d immünohistokimya boyaması relatif olarak ucuzdur
 - C4d basittir, laboratuarlarda kolayca uygulanır
 - Diffüz boyanma paterni relatif olarak kolay yorumlanır
 - C4d çok az yanlış pozitif sonuç verir (relatif olarak spesifik)
 - C4d kompleman sistemin tutulduğunu gösterir: Kompleman hedefli tedaviler gelecekte tedavi yöntemlerinin bir parçası olabilir. Böyle pahalı tedaviler için hastaların belirlenmesinde C4d gibi bir belirleyiciye ihtiyaç vardır
- Bugün alternatif olacak değerlendirilebilen daha değerli bir test yoktur.

C4d nin biyomarkör olarak kullanımında eksiler:

- C4d skorlaması subjektiftir ve fokal boyanma , C4d/ DSA uyumsuzluğu gibi konularda olayı çözümleremez
- C4d kronik (veya kronik aktif) antikor aracılı rejeksiyon için sensitif değildir.
- C4d ABO- uyumsuz greftlerde yararlı olmaz
- C4d yönteminin alternatifleri gelişmektedir (genetik çalışmalar, moleküler tanı yöntemleri, endotelial transkripsiyonlar) ve eğer yararlı bulunursa, bu tekniklerin geliştirilmesi ve pratik testler olarak kullanılması için zaman ve çaba gereklidir .

Bu nedenle ilk tanımlandığının aksine C4d nin zamanla daha az spesifik bir markör olduğu görüldü ve tanısal bir araç olarak tüm vakalarda sabit bir yardımcı olamayacağı gösterildi.

C4d pozitifliğinin artık antikor aracılı rejeksiyon için gerekli olmadığı Banff 2013 konferansının en önemli sonuçlarından biridir.

Halbuki Banff 2005 sınıflamasına dahil edildiğinden bu yana, C4d pozitifliği akut ve kronik antikor aracılı rejeksiyon tanısı için en temel özellik olarak kabul görmekteydi.

C4d , negatif antikor aracılı rejeksiyon için yeni verilerin elde edilmesi ile birlikte, DSA ile etkileşen endotel aktivasyonu gösteren markör bulgulardan yalnızca biri olarak düşünülmektedir. C4d pozitifliği için eşik değeri modifiye edilmiştir.

Frozen ve parafin kesitte pozitiflik derecesi (0 – 3+) 4 basamakta değerlendirilmekteydi.

Parafin kesitte 2+ değeri pozitifliği şüpheli görülüp frozen kesit ile değerlendirilmesi önerilirken, frozen kesitte 2+ değeri klinik önemi bilinmiyordu.

Banff 2013 de, C4d pozitifliği parafin kesit için >0 ve frozen kesit için ise 2+ ve 3+ olarak revize edildi. Ancak frozen kesitte C4d “1+” değeri pozitif olarak oy birliği ile kabul edilmedi.

Frozen kesitte minimum düzeyde pozitif boyanmanın klinik ve biyolojik önemi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulandı.

C4d boyanmasının değerlendirilmesi renal korteksteki peritubular kapillerlerin yoğunluğundan da etkilenebilir. Renal allograftta zamanla progressif intersitisyel fibrozis ve tubular atrofi geliştiği için, peritubular kapillerler sklerotik matriksin birikimiyle oblitere olur ve C4d skorunun düşük değerlendirilmesine yol açar. İleri derecede tubular atrofi/intersitisyel fibrozis varlığında C4d pozitifliği daha dikkatli değerlendirilmelidir. Peritubular kapillerlerin C4d boyanma skorunun doğru belirlenmesinde CD34 ile “double immun boyama” uygulanabilir.

Antikor Aracılı Rejeksiyonda Patogenez:

Dolaşımdaki donör-spesifik antikorlar (DSA) endotel hücrelerinde büyük değişikliklere yol açarlar. Antikorların endoteli hedefleyerek graft hasarı oluşturduğu moleküler çalışmalarla da gösterilmiştir. Bu değişiklikler hızlı gelişen endotel hücre nekrozundan adaptif değişikliklere kadar değişen bir dizi reaksiyonu kapsar .

Antikor aracılı rejeksiyonun patogenezine ışık tutan endotel hücrelerindeki değişiklikler; litik lezyonlar, sublitik lezyonlar, prokoagulan ve proenflamatuar değişiklikler olarak tanımlanmıştır. Mikrodolaşımda DSA ilişkili endotel hücre zedelenmesi sonucu meydana gelen rejeksiyonun patogenezinde, mikrovasküler endotel hücre düzeyi lezyonlarındaki heterojenite yatmaktadır. Endotel hücrelerde meydana gelen litik, sublitik, prokoagulan ve proenflamatuar değişikliklere bağlı olarak farklı morfolojik paternler ortaya çıkmaktadır.

Glomeruler ve peritubular kapillerlerde oluşan endotel hücre zedelenmesi elektron mikroskop ile kolayca belirlenebilir. Elektron mikroskobik incelemede glomerüllerdeki endotel, peritubular kapillerdeki endotele göre morfolojik olarak daha uniform olduğundan , bu değişiklikler glomerül endotelinde daha kolay tanımlanır.

Endotel Hücrelerinde Litik Lezyonlar:

Yüksek DSA düzeyleri akut olarak endotel hücrelerini etkiler ve endotel hücre ölümüne , lizisine neden olur. Anti –HLA antikorlar endotele bağlanır ve komplemanı aktive ederler.

Sonuç , çok sayıda membran atak kompleksinin (MAC) oluşmasıdır. MAC ile savaşan endotel hücreleri için, tamir kapasitelerini aşan bir döngüde hasara maruz kalma ve osmotik olaylara karşı karşıya kalındığında ölüm kaçınılmazdır.

Endotel hücre parçalanması sonucu, vasküler yapı olan glomerülde mezangiolizis ve mikrodolaşımda mikrotrombüsler meydana gelir. Kompleman aktivasyonu sonucu kemotaktik faktörlerin üretimi ile enflamatuar hücre marjinasyonuna yol açar.

Işık mikroskopik incelemede antikorlarla oluşan hiperakut rejeksiyonda, trombus ve diffüz vasküler nekroz endotel lizisinin en karakteristik örneğidir. Erken dönem akut rejeksiyonda ise, hafif derecede endotel lizisi ile lokalize mikrotrombüs odakları görülür. Erken –akut antikor aracılı rejeksiyonda diffüz yaygın C4d pozitifliği mevcuttur. Antikor aracılı rejeksiyonda , reaksiyonun ciddiyetine göre çok sayıda mikrotrombüs odakları, trombotik mikroangiopati , global glomerüler nekroz ve damar duvar hasarına bağlı intersitisyel hemoraji odakları izlenir.

Endotel Hücrelerinde Sublitik – Litik Lezyonlar:

Sensitizasyon anamnezi olan, yüksek riskli hastalarda transplantasyondan sonra erken-akut antikor aracılı rejeksiyon gelişebilir. Transplantasyondan sonra artmış DSA düzeyleri, anamnestic mekanizma ile gelişen erken akut antikor aracılı rejeksiyon ile ilişkilidir, genellikle antikor azaltıcı yoğun tedaviye cevap verebilir veya reaksiyon zayıfsa spontan olarak gerileyebilir. Yüksek düzey sensitize hastaların % 40 dan fazlasında kronik antikor aracılı rejeksiyon ilerleyerek devam eder.

Klinik ve morfolojik açıdan yüksek sensitize hastalarda kronik DSA- ilişkili antikor aracılı rejeksiyon ile klasik transplant nefropati ve de novo DSA gelişen geç-kronik antikor aracılı rejeksiyon olgularını birbirini mikroskobik incelemede ayırmak olası değildir. Her iki süreçte de ana komponentler aynı

olmakla birlikte (DSA, kompleman ve mikrovasküler zedelenme) geç antikor aracılı rejeksiyon formunda erken-akut rejeksiyondan farklı bir patogenezele olduğu bilinmektedir. Bu fark DSA ve endotel hücreleri arasında meydana gelen farklı zamanlı olayların etkileşimleri nedeniyledir. DSA ve kompleman hasarına kronik maruziyet, reaktif olarak endotel hücre fonksiyonlarında fenotipik modifikasyonlar ile zedelenmeye duyarlılığın hemen hemen azalmasıyla sonuçlanabilir .

Endotel Hücrelerinde Sublitik Lezyonlar:

Endotel hücre şekil değişiklikleri ve proliferative –reperatif fonksiyonlar DSA ve komplemana sublitik miktarda maruziyet endotel hücre iskeletinde adaptasyonel değişikliklere yol açar. Stres, hücre şeklinin poligonal yassı formdan kasılmış ve çıkıntılı forma dönüşmesine neden olur.

Bu değişiklikler hücreler arası boşlukların yapısında değişikliğe yol açar ve doğal endotel bariyeri bozulur. Kompleman reaksiyonları tarafından uyarılan hücreler arası boşluk yapısındaki değişiklikler erken dönemde geri dönüşlüdür.

Endotel hücre onarımı, hücre ve matriks adhezyon molekülleri ve junktional –kompleks molekülleri ile olur. Matriks yapısı oluşumu şekil ve fonksiyonu etkiler. Sitabil endotel hücresi ile karşılaştırıldığında onarılan endotelin gelişmesi benzer değildir, bozulmuştur.

Terminal kompleman kompleksine maruz kalan endotel hücresi, heparan sulfat ve platelet-derived büyüme faktörlerini sekrete eder. Mitojenik ve proliferatif etkileri olan bu büyüme faktörleri, renal mikrodolaşımda görülen mezangial matriks artışı, glomerüler bazal membranda çift kontur, peritubular kapiller bazal membranda tabakalanma artışı gibi aşırı reperatif olaylar sonucu kronik değişikliklerin en azından bir kısmını açıklar.

Sitoplazmik şişme ve nükleer büyüme ile görünür hale gelen endotel hücre aktivasyonu, glomerüler kapiller lümeninde daralmaya yol açar ve glomerülit tabloyu tamamlar. Morfometrik çalışmalar glomerüler endotel hücre büyümesi ile peritubular kapillerlerde C4d boyanmasının arasında korelasyon varlığını göstermiştir ve ayrıca antikor aracılı rejeksiyon ile ilişkisini doğrulamıştır. Işık mikroskobu ile sadece, ileri dönem olan yeniden şekillenmenin yol açtığı glomerüler bazal membranda reduplikasyon (transplant glomerulopati) görülebilir.

Endotel Hücrelerinde Prokoagulan Değişiklikler:

Kompleman aktivasyonu ve MAC' a sublitik konsantrasyonlarda maruz kalan endotel hücrelerinde doku faktörleri, proenflamatuvar hücreler (p-selectin) ve integrinlerin (İnterselüler ve vasküler adhezyon molekülleri) artmış ekspresyonları güçlü prokoagulasyona ve trombositlerde adhezyon artışına neden olur. Endotel hücre hasarı ve mikrotrombüs nedeniyle meydana gelen dokuya azalmış kan akımı interlökin -1 yoluyla endotel hücre aktivasyonunu artırır.

Geç-kronik antikor aracılı rejeksiyonda ultrastruktürel değerlendirmede glomerüler kapiller lümenler içinde artan sayıda trombositler görülebilir, ışık mikroskopi ile ise görülemez.

Trombotik mikroanjiopati ve erken –akut antikor aracılı rejeksiyon arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. Bu trombojenik ortamın önemi “geç-kronik antikor aracılı rejeksiyonda” da küçüksenmemelidir.

Endotel Hücrelerinde Proenflamatuar Değişiklikler:

Sublitik MAC a maruz kalan endotel hücrelerinden kumulatif miktar ve geçen zamana bağlı olarak adhezyon molekülleri salınır (ELAM-1, ICAM-1, and VCAM-1) . Ayrıca terminal kompleman kompleksi proenflamatuar aktiviteye sahiptir (IL-8 ve monosit kemotaktik protein MCP-1) . Antikora maruziyet endotel hücrelerinde özellikle enflamatuar sitokinlerin (IL-6 and MCP-1) üretimine neden olabilir. Bu da sitokinler ve Fc reseptörleri yoluyla makrofaj aktivasyonunu artırır. Makrofajlar kompleman parçalanma ürünleriyle aktive olur.

Antikor aracılı rejeksiyonda, özellikle makrofajların mikrovasküler enflamasyon tablosunun sabit bir komponenti olduğu ışık mikroskopik değerlendirmelerde gösterilmiştir. Benzer değişiklikler T –hücre aracılı rejeksiyonun küçük bir kısmında bulunmakla birlikte, mikrovasküler enflamasyonun antikor aracılı rejeksiyonla güçlü ilişkisi yönünde genel bir fikir birliği vardır.

Rutin ışık mikroskopi tetkiklerde glomerülit ve kapillerit , sıklıkla birlikte ancak alınan örneğin yerine bağlı olarak bağımsız da bulunabilirler. Glomerüllerde hemen göze çarpmayan endotel hücre şişmesi ve minimal enflamatuar infiltrasyon erken glomerüliti gösterir.

Aslında çok sayıda enflamatuar hücre ile glomerüler yumaklarda oluşmuş obliterasyon transplant glomerülopatiye doğru progresyonu gösteren tipik bulgudur.

Geç-kronik antikor aracılı rejeksiyon biyopsilerinde; akut T-hücre aracılı rejeksiyonun endotel dışında diğer karakteristik özellikleri sık görülür ve tübülite rastlanmasa bile artmış intersitisyel enflamasyon görülebilir. Klinik çalışmalarda, mikrovasküler enflamatuar birikimle ilişkili antikor aracılı rejeksiyonda primer baskın component olarak makrofajlar gösterilmiştir. Bu hücre tipi geç-kronik antikor aracılı rejeksiyon formunda baskındır

Aslında transplanta edinsel immune cevap, ne tam selüler ne de tam humoral değildir, karışmış durumdadır, manzarada ikisinden hangisi baskınsa tablo öyle adlandırılır. Bu iki süreç, tipik olarak birlikte olmakla birlikte, zedelenme mekanizmalarından biri, her bir birey için farklı derecede baskın olabilir. Bu durum klinik seyirde ya çok hızlı graft kaybına (Endotel hasarı, trombotik anjiyopati) yada yavaş kronik allograft nefropati gelişimine (Pauciselüler transplant glomerulopati) neden olabilir .

Antikor Aracılı Graft Zedelenmesinin Patolojik Spektrumu:

Hiperakut rejeksiyon 1960 lı yılların başlarında antikorların önemi bilinmeden önce tanımlanan böbrek transplantasyonunun talihsiz bir komplikasyonu idi. Graft implantasyonundan sonra, dakikalar içinde böbrekte ani başlayan ödem ve tromboz - nekroz hiperakut rejeksiyonun karakteristik özelliğiydi. Patolojik incelemede, tüm endotelial hücrelerde yoğun pozitif immunglobulin boyanma ve lizisin neden olduğu masif tromboz görülmekteydi.

Humoral teorinin gelişmesiyle, etkin cross-match teknikleri sayesinde, hiperakut rejeksiyon giderek azalmıştır. Bu nedenle güncel Banff sınıflamalarından çıkarılmıştır. Antikor aracılı rejeksiyonun çok şiddetli, florid tiplerin çoğu formu elenmiş, yerini yeni tanımlanan daha hafif subklinik formları almıştır.

Desensitizasyonların az da olsa başarılı sonuçlar vermesi, cross pozitif alıcı hastalara uygulanan desensitizasyon protokolleri sayesinde klinikopatolojik tanımlamalar da değişmiştir.

Sonuç olarak antikor aracılı rejeksiyon günümüzdeki görünümü, zedelenme ve onarımın birlikte işlediği allograft yetmezliğine olumsuz katkı sağlayan , dinamik ve progressif bir süreçtir.

Akut /Aktif Antikor Aracılı Rejeksiyon:

Akut antikor aracılı rejeksiyon, sıklıkla transplantasyondan sonra ilk birkaç hafta içinde akut graft doku kaybının söz konusu olduğu bir tablodur. Klinik olarak akut hücresel rejeksiyona benzer, ayrımı zordur. İmmünsüpresyonda yetersizliğin tetiklemesiyle transplantasyondan yıllar sonra da gelişebileceği bildirilmektedir. Presensitizasyon major risk faktörüdür, ancak hastaların çoğunda anamnezlerinde muhtemelen doğruluğu sorgulanması gereken negatif cross-match vardır. Tüm etkin immünsüpresyon tedavi rejimlerinde bu tablo meydana gelebilir.

Akut rejeksiyon tablosuna neden olan klinik bulgulara ilk ipucu, graft disfonksiyonu ve dolaşımda anti-class HLA antikorlarının varlığıdır. Peritubuler kapillerler ve glomerüler kapillerlerde nötrofil varlığı, dolaşımdaki anti-dönör HLA antikorları ile ilişkilidir. Arterlerde fibrinoid nekroz ve mikrotrombüsler gibi yaygın olarak görülen nonspesifik özelliklerin nedeni yalnızca dolaşımdaki anti HLA antikorlar olmayabilir ve dolayısıyla önemli bulgu olsa da antikor aracılı rejeksiyona spesifik değildir.

Akut antikor aracılı rejeksiyon patolojisi geniş bir spektruma sahiptir ve yalnızca histolojik kriterlere bakılırsa kolayca yanlış tanı verilebilir. Renal biyopsilerde akut hücresel rejeksiyon paterni, akut tubular zedelenme veya trombotik mikroangiopati olarak zannedilebilir.

Kapillerler içinde nötrofil varlığı karakteristiktir, ancak tüm olgularda yoktur. Yaygın intrakapiller hücreler olarak makrofajların varlığı tanımlanmıştır.

Tipik olarak peritubular kapillerler dilatedir. Fibrinoid nekroz, vakaların % 10-20 sinde bulunabilir. Akut hücresel rejeksiyonun bir komponenti olan belirgin mononükleer infiltrasyon, tubulit ve endarterit de görülebilir.

Mikrotrombüsler ve mikrovasküler hasar intersitisyel hemoraji zaman zaman olabilir. Peritubular ve glomerüler endotelde çeşitli ultrastruktürel değişiklikler görülebilir; bunlar fenestrasyon kaybı, bazal membranda ayrışmalar, lizis, apoptoz, kapillerlerde komplet destrüksiyon ve bazal membranlarda kalınlaşmalar şeklinde sıralanabilir .

Akut tubular nekroz (ATN) benzeri değişiklikler akut antikor aracılı rejeksiyon için spesifik bir bulgu değildir.

Banff sınıflamasında, klinik olarak az öneme sahip bir lezyon olarak görülen glomerülit “g” lezyonları sınıflamadan çıkarılmıştı. Ancak güncel çalışmalarda glomerülitin, mikrodolaşımda enflamasyonun en önemli belirteçlerinden biri olduğu ve sınıflamanın değişmez bir parçası olması gerektiği gösterildi.

Son yıllarda tanımlanan C4d negatif antikor aracılı rejeksiyonda glomerülit varlığı, peritübüler kapilleriti destekleyen en önemli anlamlı bulgu olarak gösterildi.

2013 Banff sınıflamasında; komplet veya inkomplet ≥ 1 glomerüler kapiller endotelial hücre büyümesi ve lökosit infiltrasyonu glomerülit olarak tanımlandı. Bu durum C4d skoru için bildirilen inter-observer değerlendirmeler ile korele bulundu.

Önceki yıllarda antikor aracılı rejeksiyon tanısı için gerekli olan peritübular kapillerlerde C4d boyanmasının yerini, “vasküler endotel ile antikorun yakın zamanda reaksiyona girdiğinin kanıtı” aldı.

Son olarak, akut antikor aracılı rejeksiyon için histolojik kriterlere intimal arterit eklendi.

İntimal arterit akut antikor aracılı rejeksiyonda prognozu kötü etkilemektedir. Aynı zamanda bu lezyon yaygın olarak pür antikor aracılı rejeksiyondan çok mikst akut antikor aracılı rejeksiyon/ T-hücre aracılı rejeksiyonla ilişkilidir ve DSA yokluğunda pür T-hücre aracılı rejeksiyonda da görülebilir.

Ek olarak, DSA varsa intimal arterit, glomerülit ve peritübüler kapillerit olmadan da izlenebilir.

DSA varlığı çalışmaları, optimal sensitivite, spesifite, iç ve dış laboratuvar koşulları valide edilmiş bir metod olarak değerlendirilmelidir. HLA class I ve II antikor sonuçları için “ solid phase assay” Lumines yöntemleri popülerdir. Bu uygulamalar yalnızca renal allograflarda değil tüm solid organ transplantlarında olası akut antikor aracılı rejeksiyon için değerlendirilmelidir.

Akut/aktif antikor aracılı rejeksiyon (update Banff 2013) tanısı için üç kriter de beraber olmalıdır.

1-Akut doku zedelenmesinin histolojik kanıtları, bir veya fazlasını içermelidir.

- Mikrovasküler enflamasyon (g>0 ve/veya ptc>0)
- İntimal ve transmural arterit (v>0)
- Akut trombotik mikroanjiyopati, (diğer sebepler olmadan)
- Akut tubular zedelenme, (diğer sebepler olmadan)

2-Vasküler endotel ile antikorun yakın zamanda reaksiyona girdiğinin kanıtları, en az biri olmalıdır

- Peritübular kapillerlerde lineer C4d boyanması,
- Frozen/IF: C4d2 veya C4d3, parafin IHC:C4d>0
- En az orta derecede mikrovasküler enflamasyon (g+ptc)>=2
- Dokuda endotel aktivasyonunu gösteren gen transkripsiyon

faktörlerinin artışı, (Genetik Lab. Olanakları varsa yapılmalıdır)

3-Serolojik olarak DSA varlığı (DSA abs) (donör HLA ve diğer antijenlere karşı)gösterilmelidir.

Kronik Antikor Aracılı Rejeksiyon:

İlk tanımlandığı 2001 den beri antikor aracılı graft fonksiyon bozukluklarının spektrumu, deneysel hayvan modelleri ve çok merkezli protokol- bazlı biyopsi çalışmaları ile uzun yıllar içinde aydınlatılmış, kronik antikor aracılı rejeksiyonun gelişimini anlamamızı kolaylaştırmıştır.

De novo veya HLA moleküllerine daha önce maruziyetten dolayı oluşmuş donör spesifik antikorlar (DSA) , doğaları gereği graft mikrodolaşımındaki endoteldeki allojenik hedeflere bağlanır, ya klasik kompleman yolu aktive eder (sitotoksikite CDCC) ya da ADCC yi başlatır ve endotel biyolojisini bozar, yavaşlatır.

Bu süreçlerle açıklanan lezyonlar (peritubular kapiller multilaminasyonu ve transplant glomerülopati gibi) süreç içinde giderek irreversible hale gelir ve graft fonksiyonu yetersizliği kalıcı olur.

Geç- kronik antikor aracılı rejeksiyon iki ana kategoride tanımlanabilir:

- a) Kronik mikrovasküler zedelenme, erken / akut humoral rejeksiyon öyküsü olsun yada olmasın yüksek oranda sensitize hastalarda gelişen
- b) Kronik mikrovasküler zedelenme, de novo DSA gelişen yüksek oranda sensitize olmayan hastalarda gelişen

Her iki durumda da hastaların çoğunda giderek ilerleyen graft fonksiyon kaybı söz konusudur, fakat ilerlemenin hızı ve histolojik bulgular bir hastadan diğerine ve hatta aynı hastada bile seri protokol biyopsilerde çok farklılıklar gösterebilir.

Kronik Aktif Antikor Aracılı Rejeksiyon tanısı için 3 kriter de olmalıdır (Banff 2013):

1.Kronik doku zedelenmesinin morfolojik kanıtı (bir veya fazlasını /fazlası)

- Transplant glomerülopati (TG) > 0
(kronik trombotik mikroanjiyopati bulgusu yok)

- PTK bazal membranda ciddi tabakalanma (EM)
- Arteriyeel intimal fibrozis (Transplant vaskülopati) , (diğer nedenler olmadan)

2. Vasküler endotel ile antikorun yakın zamanda reaksiyona girdiğinin kanıtları, en az biri olmalıdır.

- PTK'de lineer C4d boyanması (C4d>0 İHK)
- En azından orta düzeyde mikrovasküler enflamasyon (g + PTK > 2)
- Dokuda gen transkripsiyonunun artmış ekspresyonu, endotel zedelenmesini gösterir (ENDAT) (olanak varsa yapılmalıdır)

3. Serolojik olarak DSA varlığı (HLA ve diğer antijenlere karşı)

İntersitisyel fibrozis/ tubular atrofi ve arterlerde fibröz intimal kalınlaşma genel bir bulgu olup kronik antikor aracılı rejeksiyon için spesifik bulgular değildir.

Kronik humoral rejeksiyon ile ilişkili kronik glomerüler değişiklikler için gradeleme yapılırken mezangial matriks artışı ve bazal membran kalınlaşması detaylı bir şekilde değerlendirilmiştir. Kapiller luplarda çift kontür görünümü kronik transplant glomerülopati için en spesifik değişikliktir. Mezangial matriks artışı da çok önemli, ancak spesifik olmayan bir bulgudur.

Transplant glomerülopati tablosu mezangiolyz ve progresif sklerozan değişiklikler içerir, membranoproliferatif glomerülonefrit ve bazı vakalarda fokal segmental glomerülosklerozdan ayrımı zor olabilir.

Kronik rejeksiyonda spesifik kronik vasküler değişiklik elastikanın parçalanmasıdır.

En iyi özel boyalarla görülür. Genişlemiş intimada myofibroblastların proliferasyonu ve ikinci "neointima" formasyonu değerlendirmede yararlı özelliklerdir. Bu özellikler olmadan damarlarda fibrointimal kalınlaşma da önemli bir bulgudur, ancak kronik rejeksiyon için spesifik değildir. Son olarak arteriolar hyalen değişiklikler, özellikle nodüler ise ilaç nefrotoksitesi, siklosporin veya tacrolimus toksitesinin önemli bir belirtisi olabilir.

Kronik allograft hasarın kesin neden veya nedenlerini saptamak sıklıkla imkansız olduğundan dolayı kronik/skleroze allograft nefropati terimi kronik rejeksiyon terimine tercih edilmektedir.

Kronik/skleroze allograft nefropati;

- 1 (hafif),
- 2 (orta) ve
- 3 (ağır) olmak üzere 3 grade olarak değerlendirilir.

Antikor Aracılı Rejeksiyonda Görülen Diğer Tablolar:

Antikor aracılı rejeksiyonun bu spektrumu içinde yer alan farklı klinik formlarının karakteristik özellikleri de tanımlanmış, farklı başlıklar altında şu şekilde sıralanmışlardır.

1- İndolent / Belirgin Olmayan Antikor Aracılı Rejeksiyon

Kronik rejeksiyonda lezyonların gelişimi önceden klinik olarak en az bir kez tanımlanmış akut antikor aracılı rejeksiyon atağının varlığıyla tipik olarak ilişkilidir. Modern immünsupresif tedavi rejimlerine rağmen tedaviye dirençli greft fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilir. Bu durum güçlü immünsupresyonla genellikle dalak yada kemik iliğinde yerleşmiş antikor üreten plazma hücre

sayısının azalmasına rağmen gelişebilir. Sonuç olarak, dolaşımda tesbit edilebilen DSA'nın varlığına bağlı sessiz ve süreç içinde yavaş ilerleyen antikor aracılı rejeksiyon formu meydana gelir. Bu tablo, glomerülit, peritubular kapiller inflamasyon ve peritubular kapiller C4d depolanmasının sürekliliği ile karakterizedir. Sensitize hastalardaki antikor aracılı rejeksiyon ataklarının aksine, de novo DSA gelişen böbrek transplant alıcılarında rastlanarak tanımlanmıştır. Sıklıkla akut graft fonksiyon kaybı riski veya belirgin proteinüri oluşturmaksızın, indolent/ belirsiz patolojik özelliklerle ve yavaş progresif mikrovasküler anormallikler göstererek gelişen bir durum söz konusudur.

2- C4d Negatif Antikor Aracılı Rejeksiyon

Böbrek transplant alıcılarının klinik tedavi yönetiminde yaygın kullanımına rağmen, C4d'nin antikor aracılı rejeksiyonun tanısında ne tümüyle spesifik ne de yeterli sensitiviteye sahip olmadığı ve C4d+ pozitifliğinin antikor aracılı rejeksiyonda buz dağının yalnızca görünen tepesi olduğu zamanla ortaya çıkmıştır.

Bu fikir, güncel Banff tanı kriterleri ile antikor aracılı rejeksiyonun kesin tanısı için gerekli olan peritubular kapiller C4d boyanmasının, bazı hastalarda dışlanabilme düşüncesinin gelişmesine yol açmıştır.

C4d- negatif antikor aracılı rejeksiyon ilk olarak 2009'da Paris-Fransa ve Kanada-Edmonton grup çalışmalarıyla ortaya konmuştur.

Mikrovasküler enflamasyon ve DSA varlığında, biyopside C4d depolanması olmayan hastalarda transplant glomerülopatiye progresyon olduğu gösterilmiştir. C4d negatif olmasına rağmen hastalar, yüksek graft içi endotelial gen ekspresyonu aktivasyonu, alloantikorlar mevcudiyeti, kronik antikor aracılı rejeksiyonun histolojik bulguları (daha az sıklıkla akut) ve graft kaybı ile karakterize bir tabloya sahiptir. C4d negatif vakaların çoğu transplantasyondan 1 yıldan sonra görülmekte ve kronik veya kronik zeminde akut rejeksiyon tablosu olarak ortaya çıkmaktadır.

Ayrıca, desensitizasyondan sonra transplantasyon yapılan primer olarak yüksek sensitize hastalarda da C4d negatif antikor aracılı rejeksiyon meydana gelebilir.

Standart morfolojik ve moleküler yaklaşımları uygulayan, farklı merkezlerden rapor edilen çok sayıda çalışma, peritubular kapillerlerde negatif veya minimal C4d boyanması olmasına rağmen antikor aracılı rejeksiyon varlığını kuvvetle desteklemektedir.

DSA varlığında mikrovasküler zedelenme (MVI), (MVI: glomerülit, peritubular kapillerit ve trombotik mikroangiopati) ile tanımlanan C4d-negatif antikor aracılı rejeksiyon protokol biyopsileri ve graft disfonksiyonu nedeniyle yapılan biyopsilerde rapor edilmektedir.

Mikrovasküler zedelenme bulguları ve DSA pozitifliği olan olgularda, daha sensitif olan direkt immunfloresan yöntemiyle yapılan incelemelerde bile, biyopsilerin yaklaşık % 20'sinde C4d boyanması görülmemektedir.

Bu nedenle renal allograft antikor aracılı rejeksiyon için 2013 Banff sınıflamasına C4d- negatif antikor aracılı rejeksiyon tanımlaması dahil edildi.

Banff toplantısından sonra konu ile ilgili tartışmalar ve grup içinde alınan ortak kararlar doğrultusunda, veriler tekrar değerlendirilerek antikor aracılı rejeksiyon kriterleri yeniden revize edildi.

Önceleri "antikor aracılı rejeksiyon tanısı için gereken immunohistopatolojik bulgular"ın yerini (C4d boyanması) "endotelin antikor ile etkileşimini gösteren güncel bulgular" ifadesi aldı.

Yeni kategoride C4d pozitivitesi yerini korurken , aynı zamanda en az orta derecede mikrovasküler zedelenme veya biyopside doku gen transkripsiyon faktörlerinin yüksek değerleri endotel zedelenmesini göstergesi olarak nitelendirildi.

Orta derecede mikrovasküler zedelenme için eşik değer ($g+ptc \geq 2$) , DSA varlığında, C4d negatif vakalarda bile, aşikar transplant glomerülopati gelişimi ile ilişkili bulundu.

ENDAT ekspresyonu, C4d yokluğunda bile, tansplant glomerülopati gelişimi ve survey üzerine etkili tek moleküler belirteç olarak valide edildi.

3- Aterosklerozun Antikor Aracılı Akselerasyonu

Arteriyel lezyonlar 1990 da Banff sınıflamasında (v1,v2,v3) olarak tanımlandı.

- v1 ve v2 lezyonlar hafif –orta ve ciddi intimal arterit (İntimada monositik ve lenfositik infiltrasyon, lümenin giderek daralmasına neden olan myofibroblast proliferasyonu ve ekstraselüler matriks birikimi , en az % 25),
- v3 lezyonlar ise medial düz kas nekrozu ve arteriyel fibrinoid değişiklik/ transmural arterit olarak tanımlanmıştır.

Bu lezyonlar genelde hücrel rejeksiyonda görülmekte olup nadiren hiperakut rejeksiyonda bildirilmiştir.

2003 Banff sınıflamasına antikor aracılı rejeksiyon eklenince, önceleri yalnızca v3 lezyonların antikor aracılı rejeksiyonda görülebileceği tanımlanmıştı . Ancak, güncel çalışmalardan, v1 ve v2 lezyonların da antikor aracılı rejeksiyonda görülebileceği biliniyordu.

Ayrıca DSA pozitif hastalarda vaskülitik lezyonlar görülme bile, arteriosklerozda belirgin akselerasyon olduğu gösterildi .

“ İzole v-lezyonları “ veya “İzole endarterit” tubulointersitisyel lezyonların yokluğunda görülen endarterit olarak ifade edilmektedir.

İzole v-lezyonlarındaki endarterit genellikle v1 içinde sınıflandırılır, aksine intersitisyel enflamasyon ve tubulit grade $i \leq 1$ ve $t \leq 1$ dir. Mikrovasküler enflamasyon (g+ptc) toplam skor için 1 ile 5 arasında gradelenir.

2011 toplantısında izole v –lezyonları, antikor aracılı rejeksiyon, T hücre aracılı rejeksiyon ve iskemik değişiklikleri de içeren heterojen hastalık grubu içinde değerlendirilmiştir.

Sonraki genomik çalışmalar T hücrelerinin antikor aracılı redde daha az etken olduğunu göstermiştir.

2014 de Banff çalışma grubu; izole v-lezyonları olan hastalar, rejeksiyon tanısı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında uzun dönemde 3.5 kat daha fazla renal yetmezlik riski taşıdığını rapor ettiler.

Sonuç olarak izole v-lezyonları, grefti uzun dönem yetmezlikten korumak için akut rejeksiyon olarak tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir, olarak değerlendirildi.

5- Akomodasyon /Uyum

Akomodasyon, antikor aracılı rejeksiyona karşı kazanılmış dirençtir.

Antikor aracılı rejeksiyona güncel yaklaşımda, endotel hücre aktivasyonu patofizyolojinin en merkezi yeri olmuştur. Akomodasyon kavramı 1990 larda da kullanılmakla birlikte, 1980 lerde Pober ve arkadaşları tarafından ilk olarak ABO –uyumsuz renal transplantlarda tanımlanmış bir fenomendir. C4d depolanması ve DSA pozitif olan olgularda, morfolojik olarak mikrovasküler zedelenme veya klinik olarak graft disfonksiyonu bulgusu yoksa, graft akomodasyonu mevzubahistir.

Bu durum deneysel modellerde gösterilmiştir. Günümüzde hala allograft endotel akomodasyonu hayvan modellerinde değerini korumaktadır. Araştırmacılar farklı canlı türlerinde çalışmalarını sürdürmektedirler.

Üç mekanizma akomodasyonunu açıklamaktadır.

1. Transplant sonrası dönemde düşük düzey hasarlarda, iyileşme ve endotel hücrelerde zedelenmeye direniş gelişir
 2. Transplantasyon sonrası gelişen antikorların, transplant öncesinde mevcut olanlara göre grafta karşı afinite ve/ veya spesifiteleri bozulur
 3. Graft endotel üzerindeki antijenik epitoplara posttransplant dönem süresince değişiklik gösterir
- 1 ve 3 nolu değişiklikler donör organda meydana gelen değişikliklerdir (Graft akomodasyonu). 2 nolu değişiklik alıcıda meydana gelir (Konak akomodasyonu) ve farklı immun anti-dönör cevap için bir örnektir.

Organ bulmada zorluklar nedeniyle ABO transplant sayısındaki artış nedeniyle akomodasyon olayı yaygın olarak farkedilmeye başlamıştır.

Anti HLA desensitizasyondan sonra nakillerde akomodasyon 1990 lardan sonra küçük hasta serilerinde tanımlanmaya başlamıştı. Grafta ait biyopside C4d- yokluğunda insanda akomodasyonu belirlemede değerli ve anlamlı bir marker olmadığı için, akomodasyon tanısı koymak bir problem olarak önemini korumaktadır .

Kalsinörin İnhibitör Toksikitesi:

Kalsinörin inhibitörü ilaçlar, tüm transplante organlarda allograft uzun dönem prognozunda büyük öneme sahiptir.

Aynı gruptaki ilaçların benzer yan etkileri vardır.

Toksikite iki ana formda karşımıza çıkar:

- Fonksiyonel (morfolojik değişiklik olmaksızın vazospazm)
- Yapısal (fonksiyonel toksisiteye eşlik eden erken ve geç histolojik bulgular)

Fonksiyonel toksisite doz azaltılmasıyla tamamen geri dönüşlüdür.

Kalsinörin inhibitörlerinin yapısal nefrotoksik etkileri arter ve glomerüllerde farklı paternlerde ve "grade" lerde trombotik mikroangiopatinin belirtileri olarak düşünülebilir.

Bu bulgular hyalen arteriopati gibi sınırlı formlardan florid hemolitik üremik sendroma kadar değişebilir.

Kalsinörin inhibitör toksisitesi ile ilişkili tubüllerde görülen en yaygın morfolojik değişiklik izometrik vakuolizasyondur.

İzometrik vakuolizasyon; eşit boyutta küçük vakuollerle dolu hücreler olarak tanımlanır.

Bu vakuoller tubulus epitel hücrelerinin sitoplazmalarında bulunur ve zaman zaman hücre yüzey fırçası kenar kaybı tabloya eşlik eder. Vakuoller çekirdekte çok küçüktür ve içleri H&E ve PAS ile boyanmayan berrak sıvı ile doludur.

Vakuolizasyonun derecesi kalsinörin inhibitörlerinin kan düzeyi ile iyi korele değildir. Ancak doz azaltılmasıyla geri dönüşüm görülür.

Erken kalsinörin inhibitör ilişkili değişiklikler düz kas hücrelerinde normal yapıyı silen ' ballooning' olarak adlandırılan belirgin şişmedir. Medial hücrelerin sitoplazmaları çok büyük berrak vakuoller içerir. Bu erken değişiklikler doz azaltılmasıyla tümüyle geriler.

Ancak kalsinörin inhibitör arteriopatisi intimal hyalen birikimlere ilerleyebilir. Kalsinörin inhibitör toksisitesinin erken bulgusu olarak bilinen arteriolar medial şişme yalnızca normal görünümlü parenkimal zonda değerlendirilmelidir. Çünkü ciddi iskemik renal değişiklikler (ATN) ve nefrotik sendromla kendini gösteren bazı vakalarda da histolojik görünümde benzer değişiklikler olabilir.

Geç kalsinörin inhibitörünün klasik morfolojisi medianın düz kas hücreleri ile yer değiştiren nodüler protein birikimlerdir (hyalen depozitler) .

Hyalen nodüller adventisya boyunca çok belirgindir

PAS ile şiddetli boyanır. Bazı damarlarda hafif hyalen birikimler varken diğerlerinde medial düz kas hücrelerinin tam kaybı ve stenoz ile sonuçlanan segmental veya çepeçevre hyalen nodüller görülür.

Çok ciddi vakalarda kalsinörin inhibitörleri yaygın trombotik mikroangiopati (TMA/ HÜS) oluşumuna neden olabilir. TMA da arterioller tipik olarak fokal olarak etkilenir, glomerüllerin vasküler polünde fibrin ve trombüs plakları çok belirgindir. Trombüsler glomerül kapillerleri içine doğru ilerleyebilir. Medial düz kas hücreleri tek hücre nekrozları gösterir. Arterioller intimal mukoid kalınlaşma ve ödematöz şişlik olabilir, ancak yaygın değildir.

Glomerüller endotel zedelenmesi ve trombozdan ciddi etkilenebilir veya kalsinörin inhibitörlerinin toksik etkisi olan arteriopatinin geç etki olarak glomerüloskleroz ile sonuçlanabilir.

Kalsinörin inhibitörlerinin neden olduğu tekrarlayan glomerüler endotel zedelenme, subendotelyal yeni bazal membran formasyonu ve GMB dublikasyonu ile sonuçlanabilir. GBM duplikasyonu segmental ve fokaldır. Mezangial bölge hafif olarak mezangial matriks artışı ile genişlemiştir. Bu durum “kalsinörin inhibitör glomerülopatisi” olarak adlandırılır. Glomerüler kapiller lümenlerde seyrek mononükleer hücreler olabilir. Arteriolopati bulgusu olmayan hastalarda glomerülopati bulunmaz.

Kalsinörin inhibitör ilişkili diğer glomerüler lezyonlar FSGS dir.

Sıklıkla hyalen arteriolopati ve glomerülopati olan vakalarda görülür, aşırı filtrasyon ve yüklenmenin sekonder etkisi olarak kendini gösterir.

Akut toksisitede intersitisyum genelde normaldir veya fokal minimal ödem izlenir. İntersitisyel hücre infiltrasyonu çok seyrek, tübülit yoktur veya varsa da minimaldir.

Eğer belirgin intersitisyel enflamasyon ve tübülit varsa akut hücresel rejeksiyon atağı olduğu düşünülmelidir.

Kalsinörin inhibitör toksisitesi tarif olarak, intersitisyel fibrozis, tubular ve global glomerüler atrofi ve skleroz tanımlanmıştır.

Ayırıcı tanıda;

- Nefrotik sendromda görülen yağlı değişiklikler, osmotik nefroza yol açan plazma solüsyonları, kontrast maddeler, hiperimmün immünglobülin, IVIG solüsyonları aynı izometrik tübüler vakuolizasyonlara neden olabilir. İzometrik olmayan ve düzensiz sitoplazmik farklı çaplardaki tubular vakuoller toksik tubulopati olarak yorumlanmamalıdır. Bu bulgular yaygın olarak tubuler zedelenmenin ve esas olarak “ iskeminin” değişik formlarında görülebilir.
- Arteriolar hyalinozis yalnızca kalsinörin inhibitörleri ile oluşmaz. Uzun süreli hipertansiyon ve diyabet öyküsü olan hastalarda da sıklıkla görülür. Hipertansiyonda görülen arteriolopati kalsinörin inhibitörlerinin neden olduğu arteriolopatiden farklıdır, çünkü baskın olarak subendotelyal hyalen depositler görülür. Transmural hyalen depositler yaygın değildir.

Arterioskleroz, hipertansiyon komplikasyonu de novo lezyon olarak da meydana gelebilir.

- Arteriyolar intimal skleroz ve/veya enflamasyon, kalsinörin inhibitör toksisitesinin neden olduğu yapısal toksisitenin özelliği değildir. Ayırıcı tanıda kronik rejeksiyon veya hipertansiyonun neden olduğu arterioskleroz yer alır.

Enfeksiyonlar:

Poliyomavirüs Nefropatisi (PVN)

Poliyomavirüs çift iplikli , kapsülsüz bir DNA virüsüdür, idrar yollarına yerleşir. Normal sağlıklı immün sistemli hastalarda rastlanmayan hastalık yalnızca uzun süre yüksek doz immünyüpresyon alan hastalarda görülür. İnsanlarda patojenik olan tipleri BK ve JC virüslerdir. Poliyo virüs böbrek transplantlarında görülen allograft surveyini olumsuz etkileyen en önemli ciddi enfeksiyonlardandır.

BKV nefropati tanısı zordur, altın standart biyopsidir. Enfekte renal epitel hücrelerindeki viral etkiyi immunhistokimyasal incelemede anti-smian virüs (SV) 40 ile tesbit edilir.

Merkezler arasındaki pozitif tekrarlanabilirliği düşük olduğundan , 11. Banff toplantısında SV40 boyanma ve değerlendirilmesi için çok merkezli çalışma planlandı.

BIFQUIT (The Banff Initiative for Quality Assurance in Transplantation) raporuna göre her laboratuvar için boyanma protokülü (Isı etkisinde antijen retrieval > 30 dk, sitrat pH 5-7) ve EDTA (pH 7-9) tampon, monoklonal antikör SV40 large T antijen (PAb416) , <1.100 dilüsyonda, otomatize cihazda çalışmak kaydıyla) sunuldu.

SV40 pozitif hücre sayısı, renal graftin sağ kılımını öngörmede stratejik histolojik bir belirteç olarak düşünülmektedir.

PVN nun tanısında en önemli değişiklik tübüllerdedir. Viral replikasyon tübül hücrelerde inklüzyon dökülme ve bazal membranın soyulması ile sonuçlanır. Belirgin epitelyal hasara rağmen tübül bazal membran genellikle korunmuştur. Nadiren PVN tübül rüptür ve büyük nonnekrotizan granülomlar oluşabilir.

Nükleer değişiklikler 4 farklı paternde görülebilir;

Tip1: En sık görülen formudur, amorf bazofilik görünümde inklüzyon varlığı,

Tip2: CMV benzeri tip, santral, eosinofilik, çoğu tam olmayan halo ile çevrili granüler inklüzyon varlığı,

Tip3: Halo içermeyen ince granüler tip,

Tip4: Kümeleşmiş düzensiz kromatinli, bazen nükleollü vesiküler tip.

Olguların hemen hepsinde viral replikasyon nedeniyle meydana gelen nükleer değişiklikler bulunur, ancak bulgular medulla ve toplayıcı duktuslarda sınırlıdır.

PVN da değişen derecelere intersitisyel enflamasyon ve fibrozis görülür.

Erken PVN fazında intersitisyum normal veya hafif enflamedir.

Gelişmiş PVN da belirgin tübül zedelenme ile karakterizedir. Tübül bazal membranda soyulma intersitisyel ödem ve mikst iltihabi infiltrasyon vardır. Nötrofiller ciddi zedelenen tübüllere komşu alanlarda belirgindir. Tübülitis inflamasyona eşlik eder.

Geç PVN nin fazında belirgin fibrozis ve atrofi vardır.

Glomerül ve damarlarda lezyon görülmez. Zaman zaman paryetal epitelde küçük kresentler ve viral inklüzyonlar olabilir.

Ayırıcı tanıda herpes simpleks, adenovirus ve sitomegalovirus enfeksiyonu gibi diğer viral enfeksiyonlar da düşünülmelidir.

PVN un tanısı immunhistokimya ile doğrulanır.

In situ hibridizasyon ve / veya elektron mikroskopisi tanıya katkı sağlayabilir.

PCR teknikleri uygulanabilir.

Sitomegalovirus (CMV)

Sitomegalovirus bir herpes virustur. Renal transplant alıcılarında, yoğun immüsupresyon ile ilişkili en yaygın rastlanan patojenlerden biridir. Tipik olarak yoğun immüsupresyon kullanılan hastalarda transplantasyon dan ilk 2-3 ay sonra ateş, lökopeni, viremi ve hepatit veya pnömoni gibi belirtilerle kendini gösterir. Semptomatik hastaların % 25-30 unda direk allograft böbrek hasarı yapar. Günümüzde etkili hasta tarama ve erken tedavi yöntemleri ile CMV enfeksiyonu daha nadir olarak görülmektedir.

CMV enfeksiyonun sitopatik etkileri tipik olarak çok fokaldır ve sıklıkla tübüler epitel hücrelerinin sitoplazma ve çekirdeklerinde görülür, zaman zaman endotelial hücrelerde ve yine bazen enflamatuar hücrelerde görülür. CMV ile enfekte hücrelerin tipik olarak ortasında yuvarlak inklüzyon içeren ve çepeçevre halo ile çevrili büyümüş bir çekirdek vardır (baykuş gözü görünümü). Bazen çamur görünümlü intranükleer inklüzyonlar da görülebilir. Küçük bazofilik sitoplazmik viral inklüzyonlar sık olmayarak vardır. Tübülüs değişikliklerine bazen nodüler, granümatöz görünümlü intersitisyel enflamasyon eşlik eder.

Adenovirus

Renal allograftlarda adenovirus enfeksiyonu son derece nadir görülür, ancak fark edilme insidansı artış göstermektedir. Adenovirus enfeksiyonlarında fokal tübülointersitisyel nefrit görülür. Karakteristik değişiklikler; tübüler epitel hücre çekirdeklerinde viral inklüzyonlar , çoğunlukla buzlu cam görünümünde, tübüler bazal membran rüptürü ile giden ciddi tubular dağılıma, sıklıkla nodüler veya granümatöz belirgin intersitisyel mononükleer ve plazma hücre infiltrasyonu , fokal intersitisyel hemoraji ve intratübüler kırmızı kan hücre birikimleri olarak ' cast' lardır. Nötrofiller nekroz alanlarında yoğun olabilir. 'Wedge' şeklinde kortikal enfarktlar görülebilir. Viral replikasyon tubular epitelyum hücre çekirdeklerinde buzlu cam görünümünde inklüzyonlara yol açar. Glomerül ve kan damarları genellikle etkilenmez. İmmunhistokimyasal olarak tübüler epitel hücre çekirdeklerinde viral partiküller kolayca tesbit edilebilir.

Akut Piyelonefrit

Piyelonefrit transplantasyonun yıkıcı bir komplikasyonudur, ancak iyi takip yöntemleri ve etkin tedavi ile yaygın görülmemektedir.

Vesiköüretal reflü önemli bir risk faktörüdür.

Piyelonefrit nedeniyle son dönem böbrek bulguları gelişen hastalarda yapılan renal transplantasyondan sonra tekrarlama riski çok yüksektir.

Piyelonefrit ortaya çıktığında akut renal yetmezlik oluşturabilir ve hatta graft kaybı ile sonuçlanabilir. E.coli en yaygın mikroorganizmadır.

Akut piyelonefrit yama tarzında yayılım gösteren bir süreç olmakla birlikte biyopside görüldüğünde tanınabilir. Biyopside eğer tübülüsler içinde nötrofil ve tübüler cast var ise tanı bu yönde kuvvetlidir.

Nötrofiller tipik olarak tübülüs epiteli ile komşu ödemli intersitisyum arasında bulunur.

Denovo ve Rekürren(Tekrarlayan) Renal Hastalıklar:

Nativ böbreklerde meydana geldiği bilinen tüm kazanılmış glomerüler hastalıklar, renal allograftlarda da “de novo” veya “rekürren” olarak meydana gelebilir.

Tanıda histolojik kriterler, nativ böbreklerde tanımlananlara eşdeğerdir.

Bununla beraber klinik seyir, zaten nefrolojide de tedavisi benzer olan, allograftı rejeksiyondan korumak için verilen immunsuppresif tedavi rejimlerinden dolayı nispeten farklı olabilir.

Transplantasyondan sonra meydana gelen glomerüler hastalıklar, kalsinörün inhibitör toksisitesi veya rejeksiyon gibi diğer değişikliklerin üzerine eklenebilir.

Renal allograft alıcısında, özellikle transplantasyondan 1 yıl sonra görülen proteinüri varlığı, sıklıkla rekürren (%15) veya de novo glomerülo nefritten çok (%10), aslında gelişmekte olan kronik allograft nefropatinin (%60) belirtisi olması daha fazladır.

Rekürren ve de novo glomerülo nefrit, transplant glomerüliti tanısı için tuzak olabilir.

Örneğin; rekürren aktif IgA nefropatide intraglomerüler enflamatuvar hücre birikimi ve endotel hücre şişmesi görülebilir ve transplant glomerüliti taklid edebilir.

İmmunkompleks ilişkili glomerülo nefrit ile transplant glomerüliti ayırıcı tanısında kompleman yanında immunglobulinlerin glomerüler birikimini göstermek yararlıdır.

Patolojik bulgular, klinik ve laboratuvar veriler ve immünfloresan C4d çalışmalarının birlikte değerlendirilmesi doğru tanıya varılmasında esastır.

De Novo Glomerüler Hastalıklar

Membranöz Glomerülopati (MGN)

Allograftlarda de novo MGN sıklıkla aslında stabil giden transplant fonksiyonlu hastalarda fark edilerek rapor edilmiştir. Hastalarda tipik olarak transplantasyondan yaklaşık 2 yıl sonra nefrotik proteinüri vardır.

Işık mikroskopisinde vakaların % 33 ünde hafif GBM değişikliklerine nonspesifik mezangial hiperselülerite eşlik eder.

Tanı genellikle immünfloresan , immünohistokimya ve/ veya elektron mikroskopi ile konur.

De novo MGN, “hepatit C” enfeksiyonuna eşlik edebilir.

Anti GBM Glomerülo nefriti ve Alport Sendromu

Transplantasyondan sonra Anti GBM antikorları nedeniyle meydana gelen de novo kresentik veya nekrotizan glomerülo nefrit yaygın değildir. Tipik Alport sendromlu erkek erişkin renal transplant alıcılarda % 5 oranında görülür. Anti GBM glomerülo nefritinin başlangıç zamanı postTx birkaç gün ile aylar arasında değişir. Replantasyon bazı hastalarda başarılı olabilir, ancak hastalık bunlarda da tekrarlayabilir.

Morfoloji nativ böbreklerle benzerdir. Ekstraselüler kresent formasyonu, segmental fibrinoid nekroz, belirgin endokapiller poliferasyonun olmayışı ve kapiller tuftların tutulmayışı karakteristik özellikleridir. Tübülüslerde akut zedelenme bulguları ve “eritrosit cast” ları vardır.

İmmünfloresan mikroskopide diffüz ve global kapiller bazal membranlar boyunca IgG ve daha az C3 boyanması vardır. Lineer boyanma hafif veya yoktur. GBM boyunca IgG depositleri transplant

glomerülitinde, diyabetes mellitus glomerülopatisinde de olabilir. Anti GBM glomerülonefriti ile karıştırılmamalıdır.

De Novo FSGS

De Novo FSGS, allograftlarda postTx pek çok durumda tanımlanmıştır:

- Uzun dönemde, greftlerde glomerular hiperfiltrasyon zedelenmesi nefron kaybı ve fibrozis ile sonuçlanır.
- Pediatrik böbreklerin erişkin alıcılarında hiperfiltrasyon zedelenmesi meydana gelir.
- Ciddi vasküler hastalıklı graftlarda glomerüler hipoperfüzyon ve sekonder FSGS oluşumu.
- Diğer glomerüler lezyonları olan graftlarda
- Nadiren yeni başlayan primer FSGS olarak.

Sekonder FSGS sıklıkla renal transplantasyondan aylar veya yıllar sonra alınan biyopsilerde görülür. Sekonder FSGS geç yapısal kalsinörin inhibitör toksik değişiklikleri, nefron kaybı ve fibrozis vakalarında da bulunur. Bununla birlikte, FSGS nin bazı histolojik subtipleri sekonder FSGS tiplerinde çok yaygındır. Primer mi yoksa sekonder mi ayırımı morfolojik zeminde yapılamayabilir.

Rekurren Glomerüler Hastalıklar

Rekurren hastalıklar azdır, ancak renal allograftlarda önemli problem oluşturur (%1-8)

Primer Tip FSGS

Primer tip FSGS transplante greftlerin % 30 dan fazlasında tekrarlayabilir ve tabloya artmış glomerüler filtrasyon hızı eşlik eder. Tanı zamanı cerrahiden sonra ortalama 7.5 aydır. Bazen rekürrens çok hızlı ve dramatik gelişebilir, cerrahiden hemen sonra idrar çıkışıyla proteinüri de başlayabilir. Rekürrens için risk faktörü orginal hastalığın hızlı progresyonudur. Çocuklarda rekürrens 5 kat daha hızlıdır. FSGS nin kollaps türü alt tipinde rekürrens daha sık görülür.

Membranoproliferatif Glomerülonefrit Tip I

MPGN Tip I idyopatik olarak meydana gelir ve bazen hepatit C gibi enfeksiyonlara eşlik edebilir. Transplantasyondan sonra rekürrens hızı farklı sebeplere göre değişir. İdyopatik MPGN ilk 4 yıl içinde hastaların genellikle % 20 -50 sinde proteinüri ile rekürrens gösterir. Graft yetersizliği genelde tanıdan sonra 1 yıl önce yaygın olarak görülür. Rekürrent MPGN –I genellikle morfolojik olarak global ve diffüz glomerüler hastalıkla kendini gösterir. Bazı vakalarda belirgin kresent vardır. İmmunfloresan ile C3 ve bazen IgG ile global ve diffüz boyanma izlenir. Ayırıcı tanıda transplant glomerülopati, kalsinörin inhibitör toksisitesi, ve diğer trombotik mikroangiopati nedenleri yer alır. MPGN-I e zıt olarak sayılan durumlarda endokapiller belirginleşme ve mezangial proliferasyon; GBM duplikasyonu ve kresent formasyonu daha azdır. İmmundepozit minimal olarak saptanır.

Membranoproliferatif Glomerülonefrit Tip –II

Renal transplantasyondan sonra hemen tüm daha önce tanımlı hastalarda rekürrens gösterir.

C3 düzeyleri hastaların % 35 inde normaldir. Tipik olarak C3 birikimi hem mezangial hem de glomerüler kapiller duvarda görülür.

Hemolitik Üremik Sendrom (HUS) / Trombotik Mikroangiopati

Daha çok familial formlarda rekürrens görülür. Rekürren hastalık ilk 1 yılda belirgin hale gelebilir. Rekürren HUS/TMA tanısı, de novo olanlarla aynı patolojiye sahip olduğundan zordur. Fokal yayılım paterni ve akut humoral rejeksiyonu dışlayan C4d- oluşu, birikiminin olmayışı kalsinörin inhibitör toksisitesi tanısı lehinedir. Kalsinörin inhibitörü ve / veya sirolimus ile tedavi yapıp yapılmadığı sorgulanmalıdır. Eğer hasta bu ilaçları kullanmıyorsa açıkca rekürrens hastalıktan şüphelenilmelidir.

IgA Nefropatisi

Hastaların % 37-60 ında rekürrens gösterdiği rapor edilmiştir. Sıklığı zamanla artmaktadır, graft ömrü uzadıkça glomerüler IgA birikimi daha belirgin hale gelir. Hastaların büyük çoğunluğunda yalnızca hafif patolojik değişiklikler vardır, kresent nadirdir ve diffüz tutulum graft yetmezliğine neden olur. IgA glomerülopati rekürrensinde etkilenen greftin ömrünün ne kadar olacağı tahmin edilemez. 8 yıl sonra bile renal yetmezlik pek yaygın değildir (hastaların % 2-12).

Membranöz Glomerülonefrit (MGN)

Rekürrens sıklığı % 10-30 dur. İlk 1 hafta içinde bile ciddi proteinüri ile ortaya çıkabilir. Geç vakalar de novo hastalıktan ayırt edilemeyebilir. Hastaların % 10-50 sinde rekürrensten sonra 10 yıl içinde graft kaybı meydana gelir.

Diğer

Anti –GMB hastalığı , transplantasyondan sonra sirkülasyonda dolaşan antikorlar varsa rekürrens meydana gelir.

SLE de transplantasyondan 1-6 yıl sonra hastaların % 1,8 inde rekürrens görülebilir. Histolojik olarak sıklıkla mezangial hücrel artış (class II) belirgindir. Rekürrense sıklıkla klinik olarak ANA ve dsDNA(Double stranded DNA) antikor titreleri artışı, serum kompleman seviyelerinin düşüklüğü , hematüri, proteinüri, rash ve Raynaud fenomeni eşlik eder.

Amiloidoz; transplantasyon dan 1-10 yıl sonra hastaların % 10- 30 unda rekürrens gösterir. Rekürrens amiloid tipine ve progresyon ise altta yatan hastalığa bağlıdır.

Diyabetik nefropati hastaların çoğunda rekürrens gösterir. Arteriolar hyalinozis en yaygın belirtidir (% 100). GBM kalınlaşması % 64 ve nodüler glomerüloskleroz yalnızca % 14 tür. Klinik bilgi yetersiz ve proteinüri düzeyleri düşükse rekürren diyabetik nefropati tanısı zordur. Ayırıcı tanıda en önemli problem arteriolar hyalinozis'tir. Hipertansiyona bağlı ve kalsinörin inhibitör toksisitesine bağlı gelişebileceğinden ayırıcı tanıda sorun oluşturur. Afferent ve efferent arteriolde hyalinozis varlığı , GBM ve TBM boyunca lineer IgG birikimi varsa rekürrens diyabetik nefropati tanısı lehinedir.

Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalıklar (PTLPD):

Böbrek allograft alıcılarında immünsüpresyon ile bazı neoplazilerin görülme riski normal popülasyona ve hemodiyaliz hastalarına oranla artmıştır.

Transplantasyondan sonra 20 yıl devamlı immünsüpresyon kullananlarda hastaların % 70 inde bir veya daha çok malignite görülmektedir.

Sıklıkla cilt ca , kaposi sarkomu ve B-hücreli lenfoproliferatif hastalıklar görülür.

PTLPD hastaların % 30 dan fazlasını etkiler. En erken postTx 5 ay içinde meydana gelir.

PTLPD tanısı koymak kolay değildir, özellikle donör organa sınırlı ise histolojik değişiklikler akut rejeksiyon ile karışabilir. Rejeksiyon ve PTLPD da mononükleer hücreler büyümüştür ve nükleoller vardır, mitotik aktivite gösterebilir. Mitoz ve blast PTLPD da tipik olarak çok belirgindir. Ayrıca tübülit ve endarterit PTLPD özelliği olabilir.

Asıl rejeksiyon PTLPD ile birlikte ise sorun olabilir.

Granülosit ve makrofajlar olmaksızın yoğun, nodüler , geniş aktive lenfoid hücre elemanlarının varlığı PTLPD için çok yararlıdır.

Nekroz PTLPD için bir işaretdir, ancak ciddi rejeksiyon ataklarında da hemorajik nekroz olabilir. Tanı immunhistokimya ve insitu hibridizasyon ile doğrulanır. Çoğu vakada PTLPD de CD20 ile % 85-90 boyanma görülürken, hücrel rejeksiyonda daha çok CD3 ve CD68 ile boyanma baskındır.

Transplant Böbrek Biyopsilerinin Değerlendirilmesi ve "GRADE" leme

Renal biyopsi, graft rejeksiyonu için en tanımlayıcı ve en değerli tanısal testtir. Allograft biyopsi en sensitif ve spesifik bir test olarak, klinik tanı ve tedaviyi etkiler, değiştirir.

Biyopside:

- Korteks (Glomerül, tubulus, intersitisyum ve vasküler yapılar)
- Medulla detaylı bir şekilde değerlendirilir.

Korteks:

Glomerüllerde:

- Sayı (toplam, global skleroz, segmental skleroz)
- Nekroz
- Ekstrakapiller proliferasyon
- Bazal membranlar
- Mezangial matriks
- Mezangial hücre
- Madde birikimi
- Glomerülit varlığı değerlendirilir.

Tubular ve intersitisyel alanda:

- İntersitisyel enflamasyon
- Enflamasyonu oluşturan hücrelerin türü
- İntersitisyel fibrozis
- Tubular atrofi
- Tubular hasarlanma bulguları
- Tubulit
- Tubular cast, tiroidizasyon, kalsifikasyon varlığı değerlendirilir.

Vasküler yapılarda;

- Afferent arteriollerin çeperi
- Arteriollerde noduler hyalen materyal birikimi ve medya tabakasının bulunmaması
- Sadece 1 damarda
- Birden çok damarda
- Tüm damar çeperinde
 - İki ya da daha fazla medya tabakası bulunan arter
 - Arterlerin çeperi
 - Endotelialitis
 - Arterial fibrinoid nekroz
 - İç elastik membranda tabakalaşma ile fibröz intimal kalınlaşma
 - İç elastik membranda tabakalaşma olmaksızın fibröz intimal kalınlaşma ile kronik arteriopati olması
 - Peritübüler kapillerit varlığı değerlendirilir.

Medüller alan:

Bulgular, intersitisyum için değerlendirilen kriterler açısından değerlendirilir.

İlk olarak 1967 de transplantasyonda allograft rejeksiyon sınıflaması yapıldı. Renal allograft rejeksiyon patolojisinde geçen yıllar boyunca çok sayıda “grade” leme sistemi önerilmiştir. İdeal tanı sınıflaması patogeneze dayalı olmalıdır. Tedavi üzerine etkili ve her laboratuvar tarafından tekrarlanabilir özellikleri içermelidir.

En iyi bilinen sınıflama uluslararası renal patolog, nefrolog ve transplant cerrahlardan oluşan gruplar tarafından formüle edilen “Banff sınıflaması”dır.

Banff sınıflaması kompleks bir sistem olmakla birlikte, klinik çalışmalar için avantajlıdır ve rejeksiyonun her elementinin kaydedilmesi ve skorlanması bakımından oldukça değerlidir.

Bu sınıflama giderek kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Düzenli aralıklarla toplanan grup (2 yılda bir) her toplantıda bu sınıflamayı, yeni çalışmalar ve gelişmelerin ışığında yenilemişlerdir.

Banff şemasında amaç dil birliği oluşturmak, çok merkezli çalışmaların standardizasyonunu sağlamak, yeni tanı ve tedavi yöntemleri geliştirmektir.

Çok merkezli yapılan sayısız çalışmada sınıflamanın uygulanabilirliği yüksek oranda bulunmuştur.

Sonuç olarak, Banff sınıflaması renal biyopsilerde karmaşık terim ve tanı kriterlerine standardizasyon getiren, uygulanabilirliği yüksek bir şemadır.

Uygulamadaki sorunlar takip eden toplantılarda tekrar gözden geçirilmektedir.

İlk olarak 1991 de yapılan ve 1993 de yayınlanan sınıflama ilk olarak 1997 de ve ardından ise 2005, 2013 ve en son 2015 yılında revize edilmiştir. Günümüzde en yaygın kullanılan skorlama sistemi olarak Banff sınıflaması yerini ve değerini korumaktadır.

İlk BANFF sınıflama primer T hücre aracılı rejeksiyon üzerine odaklıydı, antikör aracılı rejeksiyona yalnızca kısaca değiniliyordu. İnfiltrasyon, tubulit, endotelit ve glomerüler lezyonların derecelendirilmesi için ayrıntılı skor verilmişti.

Banff 93-95 Şemasında Akut/Aktif Rejeksiyon Üç Grade Halinde Bulunmaktaydı:

I: Hafif,orta derecede tubulit

II: Orta , IIa (belirgin tubulit) ve IIb (hafif-orta derecede intimal arterit)

III: Ağır, ciddi intimal arterit veya transmural arterit veya intramural nekroz

İlk Banff sınıflamasında , bilinen neden olmadan fokal enfarkt ve intersitisyel hemoraji Grade III olarak düşünölmekteydi.

İlk patolojik red sınıflamasının yapıldığı CCTT-NIH modifikasyonunda; akut/aktif rejeksiyon üç tipte değeriendirilmiştir.

Tip I: Belirgin tubulit

Tip II: Arteryal veya arteriolar endotelit

Tip III: Arteryal fibrinoid nekroz veya transmural enflamasyon

Banff 1997 de renal allograft tanısı için, 1993- 1995 Banff ve CCTT –NIH mevcut sınıflamalarındaki major değerişiklikler revize edilmiş ve güncel sınıflamanın da temelini oluşturmuştur. Bundan sonraki toplantılardaki sınıflama 1997 sınıflaması üzerinde değerişiklikler yapılarak yenilenmiştir. Bugün 2013 revizyonu kullanılmaktadır.

1997 de ilk modifikasyon biyopsi spesimen yeterliliği üzerine olmuştur.

- 10 veya fazla glomeröl,
- En az iki arter içeren biyopsiler yeterli olarak değeriendirilmiştir.
- Korteks içeren iki ayrı kor içermesi önerilmektedir.
- Ayrıca 3 H&E, 2 PAS veya silver, 1 Masson- Trikrom boyalı çok sayıda kesit içeren 7 lam değeriendirilmelidir.
- PAS boyası ve silver boyası ile glomerölit, tubölit ve tubular bazal membranlar değeriendirilir. Bu boyalar arteriolar hyalin, artmış mezangial matriks, glomeröl kapillerlerde çift kontur ve kalınlaşmış tubular bazal membranlar gibi kronik özellikleri tanımlamada kullanılır.
- Trikrom boyası ile interistisyel fibrozis değeriendirilmesinde yararlıdır. Kesitler 3-4 mikron kalınlığında olmalıdır.

Banff 97 sınıflamasında akut/aktif T hücre ilişkili rejeksiyon ile ilgili değerişiklikler ve Banff 93-95 ve CCTT ile karşılaştırmalı olarak aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Banff 97	Banff 93-95	CCTT
Akut rejeksiyon için şüpheli, borderline	Borderline	Tip I*
Tip IA (tubulointersitisyel t2 ve enaz i2)	Grade I	Tip I*
Tip IB (tubulointersitisyel t3 ve en az i2)	Grade IIA	Tip I*
Tip IIA (vasküler, v1)	Grade IIB	Tip II
Tip IIB (vasküler, v2)	Grade III	
Tip III –v3 (fibrinoid değerişiklikler, transmural arterit)	Grade III	Tip III

*En az 1 ve ek olarak sıralanan 3 özellikten 2 sinin olması gerekir: ödem, aktive lenfositler veya tubular zedelenme)

Banff 1997 de antikor aracılı rejeksiyon iki formda tanımlandı.

- Hiperakut
- Gecikmiş /akselere

Antikor aracılı rejeksiyon izole veya hücre aracılı rejeksiyon ile kombine olabilir.

Akut/Aktif Lezyonlar İçin Skorlama

Rejeksiyon sınıflaması için morfolojik temelini semikantitatif lezyonların skorlanması oluşturur. Akut/aktif T-hücreli rejeksiyon, akut/aktif antikor aracılı rejeksiyon ve mikst rejeksiyon tiplerinde tanıya yönlendirici elementer lezyonlar hesaplanır.

Tubulit Skoru (T), Banff 1997

- t0 – Tubulularda mononükleer hücre yok
- t1 – Bir tubulus kesitinde (ya da 10 tubul hücresi) 1-4 hücre
- t2 – Bir tubul kesitinde 5-10 hücre
- t3 – Bir tubul keitinde >10 hücre (ya da i2/i3 inflamasyonun eşlik ettiği en az 2 alanda TBM yıkımı ve başka bir alanda t2 tubulit

İntersitisyel İnfiltrasyon Skoru (i), Banff 1997

- i0 – İntersitisyel enflamasyon yok (<10% skarlaşmamış parenkimde)
- i1 – Parenkimin % 10-25 i enflame
- i2 – Parenkimin %26-50 si enflame
- i3 – Parenkimin % 50 den fazlası enflame

Glomerülit (G) Skoru – Banff 1997

- g0- Glomerülit yok
- g1- Glomerüllerin < % 25 glomerülit
- g2- Glomerüllerin % 25-75 inde segmental veya global glomerülit
- g3- Glomerüllerin >%75 glomerülit (çoğu global)

İntimal Arterit (V) Skoru – Banff 1997

- v0 – Arterit yok
- v1- Hafif- orta derecede intimal arterit , en azından bir adet arterde
- v2- Ağır derecede intimal arterit, en az bir arterin enine kesitinde lümenin >% 25 kaybı
- v3- Transmural arterit ve/ veya arteriyel fibrinoid değişiklikler ve damarda lenfosit infiltrasyonun eşlik ettiği medial düz kas nekrozu

Kronik /Skleroze Lezyonlar İçin Skorlama

Renal allogreftte kronik /skleroze değişiklikler; kronik veya tekrarlayan immun reaksiyonlara bağlı gelişebileceği gibi iskemi, hipertansiyon, ilaç toksisite etkisi, enfeksiyon, artmış transplant üreteral basınç VUR , immun olmayan enflamatuar süreçlere bağlı olarak da gelişir.

Kronik değişiklikler aynı oranda olmamakla birlikte glomerül, tubulus, intersitisyum ve vasküler yapıları etkiler. Allograftların çoğu klinik olarak yavaş ve sesizce skleroza doğru gider. Doğru tanımlanan tubulointersitisyel değişiklikler allograft böbreğin uzun dönem ömrü hakkında bize doğru veriler sunar.

Kronik intersitisyel fibrozis ve tubular atrofi ve/veya kaybı Banff 93-95 sınıflamasındaki gibidir.

İntersitisyel Fibrozis Skoru (Ci)- Banff 97

-
- ci0 – Kortikal alanın %5 den fazlasında intersitisyel fibrozis
 ci1 – Hafif, kortikal alanın %6-25 inde intersitisyel fibrozis
 ci2- Orta, kortikal alanın % 26-50 sinde intersitisyel fibrozis
 ci3- Ağır, kortikal alanın % 50 den fazlasında intersitisyel fibrozis

Tubular Atrofi Skoru (Ct) - Banff 97

-
- ct0- Tubular atrofi yok
 ct1- Kortikal tubulların % 25 ine kadar tubular atrofi
 ct2- Kortikal tubulların %26-50 sinde tubular atrofi
 ct3- Kortikal tubulların % 50 den fazlasında tubular atrofi

Allograft Glomerülopati Skoru (Cg) -Banff 97

-
- cg0- Glomerülopati yok – ağır etkilenen çoğu glomerülde kapiller lupların<% 10 unda çift kontur
 cg1- Nonsklerotik etkilenen glomerüllerin çoğunda periferel kapiller lupların en fazla % 25 inde çift kontur
 cg2- Nonsklerotik etkilenen glomerüllerin periferel kapiller lupların % 26-50 sinde çift kontur
 cg3- Nonsklerotik etkilenen glomerüllerin periferel kapiller luplarında > % 50 çift kontur

Mezangial Matriks Artışı (Mm) Skoru - Banff 97

-
- mm0- Mezangial matriks artışı yok
 mm1- Nonsklerotik glomerüllerin % 25 inde en az orta derecede matriks artışı
 mm2- Nonsklerotik glomerüllerin % 26-50 sinde en az orta derecede matriks artışı
 mm3- Nonsklerotik glomerüllerin > % 50 sinda en az orta derecede matriks artışı

Vasküler Fibröz İntimal Kalınlaşma Skoru (Cv) -Banff 97

-
- cv0- Kronik vasküler değişiklik yok
 cv1- Arterlerde fibrointimal kalınlaşma ile lümenin % 25 ine kadar vasküler daralma, internal elastik laminada parçalanma veya köpüksü hücreler ya da nadir mononükleer hücreler
 cv2- Arter lümenin % 26-50 oranında daralması ve yukarıda tanımlanan değişikliklerin artmış görünümü
 cv3- Lümeninde % 50 den fazla daralmaya neden olan ciddi vasküler değişiklikler

Arteriolar Hyalin Kalınlaşma Skoru (“ah”) -Banff 97

-
- ah0 - PAS pozitif hyalin kalınlaşma yok,
 ah1 – En az bir arteriolde hafif-orta derecede PAS-pozitif hyalin kalınlaşma
 ah2- Birden çok arteriolde orta-ağır derecede PAS-pozitif hyalin kalınlaşma
 ah3- Çok sayıda arteriolde ağır PAS-pozitif hyalin kalınlaşma

Banff 1997- Renal Allograft Biyopsilerde Tanı Kriterleri

-
- 1- Normal
 - 2- Antikor aracılı rejeksiyon

En azından bir kısmı anti-donor antikor aracılığı ile olan rejeksiyon

- A. Ani gelişen / hiperakut
- B. Gecikmiş / hızlanmış akut

3- Borderline Değişiklikler: Akut rejeksiyon için şüpheli

Bu kategori intimal arteritin yokluğunda kullanılır, fakat bu kategoride hafif tubülit odakları vardır (Tubülüsün enine kesitinde 1-4 mononükleer hücre, en az 1)

4-Akut/Aktif Rejeksiyon

Tip (Grade) Histopatolojik değişiklikler:

- IA Önemli intersitisel infiltrasyon (Parenkimin > % 25 etkilenmiş) ve orta derecede tubülit odakları (Tubülüs enine kesitinde >4 mononükleer hücre veya 10 tubüler hücre grubu)
- IB Önemli intersitisel infiltrasyon (Parenkimin >% 25 etkilenmiş ve ciddi tubulit (Tubülüs kesitinde >10 mononükleer hücre veya 10 tubüler hücre grubu)
- IIA Hafif veya orta derecede intimal arterit (v1)
- IIB Ciddi intimal arteritli vakalar, lümenin >% 25 fazlası tutulmuş
- III Transmural arteritli ve/ veya arteriyel fibrinoid değişiklikler ve lenfositik enflamasyonun eşlik ettiği medial düz kas hücre nekrozu (v3)

5-Kronik/Sklerozan Allograft Nefropati

“Grade “ Histopatolojik değişiklikler

- Grade I (hafif) Hafif intersitisel fibrozis ve tubular atrofi
(kronik rejeksiyonun spesifik değişiklikleri olsun (a) veya olmasın (b))
- Grade II (orta) Orta derecede intersitisel fibrozis ve tubular atrofi (a) veya (b)
- Grade III (ağır) Ağır derece intersitisel fibrozis ve tubular atrofi (a) veya (b)
- Diğerleri Rejeksiyon nedeniyle olduğu düşünülmeyen değişiklikler

Banff 97 de rejeksiyon ilişkili değişikliklere odaklanmakla birlikte allograftı etkileyebilen ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklar da değerlendirilmiştir.

Renal Allograft Biyopsilerinde Diğer Non-Rejeksiyon Tanıları-Banff 97

Post-transplant lenfoproliferatif hastalıklar

Nonspesifik değişiklikler

Tubulit olmadan fokalintersitisel inflamasyon

Reaktif vasküler değişiklikler

Venülit

Akut tubular nekroz

Akut intersitisel nefrit

Siklosporin veya FK506-ilişkili değişiklikler, akut ve kronik

Subkapsüler zedelenme

Pretransplant akut endotel zedelenmesi

Papiller nekroz

De novo glomerüler hastalıklar

Rekürren hastalıklar

- İmmunkompleks glomerülonefritleri

- Fokal segmental glomerüloskleroz
- Diyabet
- Hemolitik-üremik sendrom

Pre-existing hastalıklar

Viral enfeksiyon

Obstrüksiyon/ vesiköüretal reflü,

Diğer

Enflamatuvar değişiklikler akut rejeksiyon ayırıcı tanısında sıkıntı oluşturabilir.

İntersitisyumda polimorf nüveli lökosit ve özellikle tubulus lümenleri içinde ise bakteriyel enfeksiyonları işaret edebilir.

Polimorf nüveli lökositler peritubular kapillerler ve glomerüler kapillerlerde sınırlı ise ağır akut endotel zedelenmesini ve olası antikor aracılı rejeksiyonu düşündürmelidir.

Çok sayıda eozinofil lökositin varlığı alloantijenlere enflamatuvar cevap olabileceği gibi, hipersensitivite reaksiyonu da olabileceği ayırıcı tanıda akılda yer almalıdır.

Enflamatuvar infiltrat tipik olarak mononükleer ve tübülit belirgin ise, viral enfeksiyonlar her zaman akla gelmelidir.

Biyopsi viral sitopatik etki açısından dikkatlice incelenmelidir. Megalik hücreler, nükleer kirlenme (smudging), intranükleer ve sitoplazmik inklüzyonlar aranmalıdır. Sitomegalovirüs, poliyoma virüs (BK virüs) ve adenovirüs renal allografları etkileyebilir.

Plazma hücreleri rejeksiyonda cevabın önemli bir komponentidir, enfeksiyon belirtici değildir.

Plazma hücreleri geniş yer tutuyor ve normal yapıların yerini alıyor ve atipikse, post-plant lenfoproliferatif hastalıklar (PTLPD) düşünülmelidir.

Tacrolimus ve siklosporinin nefrotoksik etkileri tanıda önemlidir. Tacrolimus ve siklosporine birbirine benzer yan etkiler gösterir. Tubular vakuolizasyon taktolimus toksisitesinde en yaygın biyopsi bulgusudur. Tubular vakuolizasyonlar distal tubuluslar yanısıra proksimal tubuluslarda da yer alır ve sıklıkla izometriktir.

Aynı zamanda mikrovasküler tokssite ile ilişkili glomerüler kapillerlerde ve renal arteriollerde hasar oluştururlar. Endotel şişmesi, mukoid intmal kalınlaşma, mediada eozinofilik globüller ve fokal medial nekroz ile karakterize akut arteriolopati görülür.

Belirgin tubulointersitisyel enflamasyon ve vaskülit, denovo ve rekürren glomerülofritlerde de görülebilir.

Antikor aracılı rejeksiyonlar renal allograftlarda giderek artan oranda tanımlanmaya başlayınca, ilgili araştırmalar arttı ve antikor aracılı rejeksiyon tedavi ve önlenmesi için başarılı tedavi rejimleri geliştirildi. Dolayısıyla antikor aracılı rejeksiyonun patolojik tanısı için standardize kriterlerin geliştirilmesi kritik hal aldı. 97 Banff sınıflamasında antikor aracılı rejeksiyon sınıflaması patolojik bulgulara dayanmıyordu.

2001de “VI. BANFF” toplantısında antikor aracılı rejeksiyonun patolojik sınıflaması ve bunun için geliştirilen kriterler üzerine konsensusa odaklanıldı.

Antikor aracılı rejeksiyon için tanısal spesifik patolojik özellikler;

- Ağır vaskülit,
- Glomerülit,
- Fibrin trombüsleri, fibrinoid nekroz,
- Enfarkt ve peritubular kapillerit

- Glomerül ve peritubular kapillerlerde monosit ve makrofaj varlığı antikor aracılı rejeksiyonda daha spesifik bulundu.

Antikor ve T- hücre aracılı rejeksiyonla sınıflamadaki diğer kategorilerin birlikte olabileceği vurgulandı. Çoğu vakada akut hücresele rejeksiyon ile kategori 2 ve 3 ün birlikte görüldüğü ve bu olguların kombine hücresele ve antikor aracılı rejeksiyon olarak sınıflandırılması gerektiği ve benzer şekilde akut antikor aracılı rejeksiyon kronik allograft nefropati/kronik rejeksiyon ile birlikte olabileceği bildirildi.

Banff 2001 Update - Renal Allograft Biyopsiler Tanı Kategorisi 1997

- 1- Normal
- 2- Antikor Aracılı Rejeksiyon

En azından bir kısmı anti-donor antikor/ DSA aracılığı ile olan rejeksiyon (DSA yoksa “ şüpheli “) 3, 4, 5 kategori ile birlikte olabilir

Tip (grade)

- I. ATN-like –C4d +, minimal inflamasyon
 - II. Kapiller marjinyasyon ve/veya trombozis,C4d+
 - III. Arteriyel –v3,C4d+
- 3- Borderline Değişiklikler, “akut hücresele rejeksiyon için şüpheli”

İntimal arterit olmadığında kullanılır, hafif tubulit odakları ve en az 1 i, kategori 2 ve 5 ile birlikte olabilir.

- 4- Akut/Aktif Hücresele Rejeksiyon

T hücre aracılı rejeksiyon kategori 2 ve 5 ile birlikte olabilir.

- Tip (Grade) IA, IB, IIA, IIB ve III (Banff 97 ile aynı)

- 5- Kronik/Skleroze Allograft Nefropati

Allograftta fibrozis, allograftta gerçek allomimmün değişiklikler olsun ya da olmasın, kategori 2, 3, 4 ile birlikte olabilir

- Grade I, II ve III (Banff 97 ile aynı)

- 6- Diğer, rejeksiyona bağlı olduğu düşünülmeyen değişiklikler, kategori 2, 3, 4 ve 5 ile birlikte olabilir.

Antikor aracılı rejeksiyonda giderek peritubular kapillerlerde C4d+ ile pozitif boyanma tanıda belirteç ve graft ömründe önemli bir prediktör faktör olduğunu gösteren raporlar yayınlanmaya başladı. Ayrıca C4d boyanmasının dolaşımdaki DSA lar ile korele olduğu gösterildi.

Renal Allograftlarda Antikor Aracılı Rejeksiyon İçin 3 Kardinal Özellikten Oluşan Kriterler;

1- Akut Doku Zedelenmesinin Morfolojik Bulguları

- a) Akut tubular zedelenme
- b) Peritubuler kapillerler ve glomerüllerde nötrofi/mononükleer hücre ve/veya kapiller tromboz
- c) İntimal arterit/fibrinoid nekroz/intramural iflamasyon

2- Antikor Reaksiyonunun İmmunopatolojik Bulguları

- a) Peritubuler kapillerlerde C4d ve/veya immunglobülin (nadiren) boyanması

b) Arteryal fibronoid nekrozda immunglobulin ve kompleman

3- Serolojik Olarak Donör HLA Ve Anti-Donör Endotelyal Antijenlere Karşı Dolaşımda Antikor Varlığı

2003 Banff toplantısında C4d ile pozitif boyanma antikor aracılı rejeksiyon için sensitif ve spesifik bir markör olarak kabul edildi ve bu konuda ortak kararlar alındı:

- C4d nin graft sonucunu etkileyen bağımsız bir prognostik marker olarak tüm biyopsilere uygulanması gerektiği vurgulandı.
 - Frozen kesitte IF incelemede skar ve nekrotik alanlar dışında korteks ve medullada güçlü çizgisel çepeçevre peritubular kapiller boyanma pozitif olarak kabul edildi.
 - Negatif sonuçları rapor etmek için pozitif kontrol zorunlu kılındı.
 - Boyanma şiddeti ve yaygınlığının raporda gerektiği belirtildi.
 - Parafin kesitte immunhistokimyasal incelemede ise skar ve nekrotik alanlar dışında , korteks ve medulla da diffüz çizgisel çepeçevre peritubular kapiller boyanma pozitif olarak değerlendirildi.
- Bu teknikle güçlü boyanma, pozitif boyanma şartı olarak aranmadı.

Peritubuler kapillerler de C4d boyanmasının dolaşımda donör spesifik antikorun (DSA) varlığının yanı sıra, kapiller zedelenme kapiller genişleme ve enflamatuar hücrelerin kapiller damar duvarına yapışması gibi patomorfolojik bulgularla korelasyon gösterdiği ve antikor aracılı rejeksiyon tanısı için altın standart olduğu açıklandı (26) . Peritubuler kapillerlerde skorlama yapıldı.

Peritubular Kapillarit Skoru (Ptc) - Banff 2003

ptc 0	Belirgin kortikal peritubuler enflamatuar değişiklikler yok
ptc 1	Kortikal ptc luminal 3-4 enflamatuar hücre *
ptc 2	Kortikal ptc de, luminal 5-10 enflamatuar hücre*
ptc 3	Kortikal ptc luminal > 10 enflamatuar hücre *

(*) Hücreler yalnızca mononükleer hücre ise değer verilmelidir.

Antikor aracılı rejeksiyon için peritubular kapillerde polimorföz hücre birikiminin en spesifik bulgu olduğu gösterildi.

Enflamatuar hücreler polimorf nüveli lökosit, lenfosit ve monosit/makrofaj olarak belirlendi. Subkapsüler korteks ve nekroz/enfarkt çevresindeki alanların skorlanmasından kaçınılması gerektiği vurgulandı. Peritubular kapillerler görüntüsü karakteristik olarak dilatedir. Skorlama PAS veya Silver boyasında yapılmalıdır.

2005 Banff toplantısından çıkan ana sonuç;

- Nonspesifik terminoloji olan “kronik allograft nefropati /CAN” Banff sınıflamasından çıkarıldı ve yerine geç veya kronik antikor aracılı rejeksiyon tanımlandı ve kriterleri belirlendi.
- Glomerüler kapillerlerde çift kontur veya peritubuler bazal membranlarda tabakalanma artışı ve/veya intersitisyel fibrozis ve tubular atrofi ve/veya arterlerde internal elastik laminanın duplikasyonu olmaksızın fibröz intimal kalınlaşmanın morfolojik bulguları, peritubular kapillerlerde diffüz C4d boyanması olarak tanımlandı.

Antikor aracılı rejeksiyonda spesifik tanı kriteri olan C4d+ boyanma skorlaması standardize edildi. Peritübüler kapillerlerde enflamatuar hücre marjınasyonun antikor aracılı rejeksiyonda histolojik bir özellik olarak önemi vurgulandı ve enflamasyonun skorlanması için öneri sunuldu. Kortikal alanda fokal (< % 50) yada diffüz (> % 50) yayılımın rapor edilmesi istendi. Eşlik eden peritubular kapiller dilatasyonunun varlığı rapor edilmedi. Akut pyelonefrit veya nekroz alanları ve subkapsüler kortekste izlenen nonspesifik enflamasyon skorlanmadı. 2005 te ayrıca B hücrelerinin allograft rejeksiyonda ve iskemik zedelenmedeki rolü dikkatle vurgulandı .

Banff 2005 Update-Renal Allograft Biyopsiler Tanı Kategorisi 1997

- [Normal](#)
- [Antikor Aracılı Rejeksiyon](#)

Anti- donör antikor aracılığı ile olan rejeksiyon (DSA gösterilemezse “ şüpheli “, 3-6 kategori ile birlikte olabilir

- [Akut Antikor Aracılı Rejeksiyon \(Aynı\)](#)

Kronik antikor aracılı rejeksiyon

Glomerüler double kontur ve/ veya peritubular kapiller bazal membran tabakalanması ve/ veya intersitisyel fibrozis/ tubular atrofi ve/ veya arterlerde fibröz intimal kalınlaşma, C4d (+)

Borderline değişiklikler: akut T hücre aracılı rejeksiyon için şüpheli (aynı)

T hücre aracılı rejeksiyon

- [Akut T Hücre Aracılı Rejeksiyon \(Aynı\)](#)
- [Kronik Aktif T Hücre Aracılı Rejeksiyon](#)
- [Kronik Allograft Arteriopati \(Arteriyal intimal fibrozis + mononükleer hücre infiltrasyonu, neo-intima \)](#)

İntersitisyelfibrozis ve tubular atrofi , spesifik etyoloji bulgusu yok

Grade

Hafif intersitisyel fibrozis ve tubular atrofi(Kortikal alanın <25%)

Orta intersitisyel fibrozis ve tubular atrofi (Kortikal alanın 26-50%)

Ağır intersitisyel fibrozis ve tubular atrofi (Kortikal alanın >50%)

6- [Diğer](#)

[2005](#)

[2006](#) Banff toplantısından çıkan sonuçlar:

- Endotelial hücreler antikor aracılı rejeksiyonda primer hedef hücredir. Akut rejeksiyonda endotel hücre lizisi, koagülasyon, kompleman aktivasyonu ve makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu endotel hücreleri üzerine görülen etkilerin sonucudur.
- Transplant glomerülopati ve peritubuler kapiller bazal membranlarda tabakalanma artışı bazal membran kalınlaşması ve tabakalanma artışı olarak görülen bulgular olup endotel hücre zedelenmesinin geç dönem sonuçlarının morfolojik bulguları olarak düşünülmektedir.
- Bu toplantıda C4d- negatif olguların kronik antikor aracılı rejeksiyon ile ilişkisi olmadığı düşünüldü.

Sonuç olarak kronik antikor aracılı rejeksiyon tanısı için morfolojik değişiklikler; (Transplant glomerülopati ve/veya peritubular kapiller bazal membranlarda tabakalanma ve/veya IF/TA ve/veya kronik arteriyal değişiklikler), pozitif C4d+ boyanması, DSA nın serolojik olarak varlığı,

olarak değerlendirildi.

Rejeksiyonda doku zedelenmesine neden olan diğer kronik hastalıklarda sıralandı;

Etyoloji

IF/TA (non-rejeksiyon)

<u>Kronik hipertansiyon</u> :	Arterlerde fibrointimal kalınlaşma, arteriolar hyalinozis
<u>CNI toksisitesi</u> :	Nodülasyonlu arteriolar hyalinozis (diyabet ve HT) yokluğunda tubular izometrik vakuolizasyon
<u>Kronik obstrüksiyon</u> :	Belirgin tubular dilatasyon, intersitisyum ve/veya lenfatiklerde büyük Tamm-Horsfall protein castları

Bakteriyel piyelonefrit: İntratubular ve peritubular nötrofil, lenfoid folliküller

Viral enfeksiyon: Histoloji ve immunhistolojide viral inklüzyonlar

2007 Yılında 9. Banff Toplantısından Çıkan Major Revizyonlar:

- Peritubuler kapillerit gradelemesi,
- C4d boyanma skoru,
- Aktif rejeksiyonun morfolojik bulgusu olmaksızın C4d boyanmasının yorumu,
- Banff kriterlerine "0" saat ve protokol biyopsilerinin entegrasyonu ve
- Total intersitisyel enflamasyon " ti " için yeni skora.

Peritubular Kapillarit Skoru - Banff 2007

ptc 0	Belirgin kortikal ptc yok ya da ptc de < % 10 dan az enflamasyon varlığı
ptc 1	Kortikal ptc de >% 10 kapillarit , luminal enflamatuvar hücre en fazla 3-4
ptc 2	Kortikal ptc de > % 10 kapillarit, luminal enflamatuvar hücre en fazla 5-10
ptc 3	Kortikal ptc de > % 10 kapillarit, luminal enflamatuvar hücre sayısı> 10

- Kapillerit, peritubuler kapillerlerin (ptk) horizontal kesitlerinde değerlendirilmelidir.
- Kapillerit medullada skorlanmamalıdır.
- Piyelonefrit ve enfarktüse yakın renal parenkim alanlarında kapillerit skorlaması yapılmamalıdır. Skorlama yapılırken enflamatuvar hücre tipi (Mononükleer hücre, polimorf nüveli lökosit gibi) ve kapillarit yaygınlığının > % 50 (diffüz) veya < % 50 (fokal) raporda belirtilmesi önerilmektedir.

C4d Skoru - Banff 2007

IHK IF

C4d0	Negatif	% 0	Negatif	Negatif
C4d1	Minimal C4d boyanması	% 1-10	Negatif	Bilinmiyor
C4d2	Fokal C4d boyanması	%10-50	Bilinmiyor	Pozitif
C4d3	Diffüz C4d boyanması	>% 50	Pozitif	Pozitif

C4d skorlaması yapılırken, biyopsinin en az 5 büyük büyütme alanını içine alan korteks ve medullaya ait parenkimi içermelidir.

IF ve IHK ile değerlendirmelerde kapiller duvardaki lineer ve çepeçevre boyanma paterni değerlendirilmelidir. Değerlendirilecek alanda skar ve enfarkt olmamalıdır.

IF ve IHK incelemede diffüz pozitif C4d boyanması ile dolaşımdaki anti donör antikor varlığı arasında yüksek korelasyon bulundu .

IHK incelemede fokal C4d boyanması olasılıkla IF incelemedeki diffüz pozitif boyanmaya eşdeğer olarak açıklandı ve eğer mümkünse IF ile yeniden değerlendirilmesi önerildi.

Ancak IF incelemede fokal C4d boyanması veya IHK incelemede minimal C4d boyanmasının klinik öneminin bilinmediği vurgulandı.

2007 de ayrıca sınıflamaya aktif rejeksiyon bulgusu olmaksızın C4d depolanması, alt başlık olarak eklendi ve kriterleri tanımlandı.

2007 toplantısında; aktif rejeksiyonun morfolojik bulgusu olmaksızın C4d depolanması başlığı altında, eş zamanlı sınırdaki değişiklikler ya da ATN + ise tanı belirsiz (indeterminate) olarak belirtildi.

Bu olgularda C4d depolanmasının uzun süreli önemi kesin olmadığından, özellikle ABO uyumsuz graftlarda klinik izlem önerildi.

PTK de kompleman fiksasyonu (C4d),

Akut ya da kronik rejeksiyon bulgusu yok (Selüler ya da humoral),

Donör spesifik antikor (DSA) varlığı

Yeni bir kriter için skorlama “ Total intersitisyel enflamasyon skoru” Banff sınıflamasına eklendi. “ ti ”skoru için “ i ” skorundaki aynı kriterler değişmeden uygulanmakla birlikte, subkapüler korteks, perivasküler korteks ve IF/TA alanları da değerlendirmeye dahil edildi.

Total Parenkimde “ Ti ” Skoru - Banff 2007

Ti0- İntersitisyel enflamasyon yok veya önemsiz (< 10% parenkim)

Ti1- Parenkimin % 10-25 i enflame

Ti2- Parenkimin % 26-50 i enflame

Ti3- Parenkimin >%50 sinde enflame

Hyalen arteriolar kalınlaşma için “ ah ” skoru yerine daha objektif kriterler içeren alternatif “ aah ” skoru belirlendi.

“ aah ” Skoru – Banff 2007

Aah0- CIN arteriolopatinin tipik lezyonu yok

Aah1- Yalnızca bir arteriolde dejenere düz kas hücrelerin yerini hyalen depozitler almış, çepeçevre tutulum yok

Aah2- Birden fazla arteriolde dejenere düz kas hücrelerin yerini hyalen depozitler almış, fakat çepeçevre tutulum yok

Aah3- Çepeçevre tutulum ile dejenere düz kas hücrelerin yerini hyalen depozitler almış, tutulan arter sayısından bağımsız olarak; sıfıncı saat ve protokol biyopsilerinin, endikasyon biyopsilerinde olduğu gibi Banff kriterlerine göre skorlamasına karar verildi.

Banff 2007 Update - Renal Allograft Biyopsiler Tanı Kategorisi 1997

1. Normal

2. Antikor Aracılı Rejeksiyon (Kategori 3, 4 Ve 5 Ve 6 İle Birlikte Olabilir)

Dolaşımda antidonör antikor +

C4d +

Allograft patolojisi nedeniyle rejeksiyon

Aktif rejeksiyon bulgusu olmaksızın C4d depolanması

C4d +

Dolaşımda antidonör antikor varlığı +

Akut yada kronik T hücre aracılı yada antikor aracılı rejeksiyonun morfolojik bulgusu yok (g0, cg0, ptk0, ptk tabakalanması yok).

Eş zamanlı sınırdaki değişiklikler ya da ATN + ise tanı "indeterminate" olarak belirtilmeli

Akut antikor aracılı rejeksiyon

C4d+

Dolaşımda antidonör antikor +

Akut doku zedelenmesi olduğuna ilişkin morfolojik kanıt +

ATN-benzeri minimal enflamasyon

Kapiller ve/ veya glomerüler enflamasyon (ptk/g>0) ve/veya trombozlar

Arteriyel -v3 lezyonları

Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon

C4d +

Dolaşımda antidonör antikor +

Kronik doku zedelenmesi olduğuna ilişkin morfolojik kanıt +

(glomerüler çift kontur ve/veya PTKBM tabakalanması ve/veya intersitisyel fibrozi ve tubular atrofi ve/veya arterlerde fibröz intimal kalınlaşma)

10. Banff toplantısı 2009 da Kanada' da yapıldı. Antikor ilişkili mekanizmalar, fenotipler, prognostik faktörler, klinik yönetim major konular olarak tartışıldı.

Antikor aracılı rejeksiyonda; kompleman ve/ veya Fc reseptörleri yoluyla komplement ve lökositlerin aracılık ettiği mikrosirkülasyondaki endotelial hasarın egemen olduğunun altı çizildi.

2009 da aktif rejeksiyon bulgusu olmaksızın C4d depolanması için kriterler yeniden değerlendirildi.

Akut tubular nekroz benzeri "minimal enflamasyon" kriterlerden çıkarıldı ve eşzamanlı sınırdaki değişikliklerin görüldüğü vakalar "karar verilemeyen, belirsiz" olarak değerlendirildi.

Ayrıca, Banff 2007, C4d skorlamasında gösterildiği gibi, parafin kesitlerde immün histokimyasal inceleme ile fokal C4d boyanmasının antikor aracılı rejeksiyon ile artan ilişkisi teyid edildi.

Mikroarray çalışmaları, DSA tesbit edilen antikor aracılı rejeksiyon tanılı böbrek transplant biyopsilerinde; endotelial aktivasyon gen ekspresyonunun kötü graft sağ kalımın belirleyicisi olduğunu gösterdi.

Artmış endotelial transkripsiyon C4d- negatif graflarda da tanımlandı ve bu olgular DSA , transplant glomerülopati, intersitisyel fibrozis ve tubular atrofi gibi antikor aracılı rejeksiyonun belirgin morfolojik özelliklerine sahipti. Böylece bu olguların C4d negatif antikor aracılı rejeksiyon olduğu görüldü.

Moleküler parametreler ve histopatolojinin birlikteliğinin yakın gelecekte Banff sınıflamasında değişikliklere yol açacağına altı çizildi.

Banff 2009 Update- 1997 Renal Allograft Biyopsiler Tanı Kategorisi1- Normal2- Antikor ilişkili Değişiklikler (3,4 ve 5 ve 6 kategorileri ile birlikte olabilir)

Dolaşımda antidonor antikorlar, C4d¹ ve allograft patoloji

Aktif rejeksiyonun morfolojik bulgusu olmaksızın C4d birikimi

C4d +

Dolaşımda antidonor antikorların varlığı,

Akut veya kronik TMCR veya AMBR (g0, cg0, ptc0, no, ptc laminasyonu elektron mikroskopisinde <5 tabaka) ,

ATN- benzeri minimal inflamasyon yok) ,

Eş zamanlı borderline değişikliklere sahip vakalar şüpheli/ belirsiz olarak düşünülmeli (indeterminate)

Akut Antikor ilişkili Rejeksiyon²

C4d+

Dolaşımda antidonor antikorların varlığı

Akut doku zedelenmesinin morfolojik bulguları, (tip, grade)

ATN- benzeri minimal inflamasyon

Kapiller veya glomerüler inflamasyon (ptc/g>0) ve/veya tromboz

Arterial –v3

Kronik Aktif Antikor-İlişkili Rejeksiyon²

C4d+

Dolaşımda antidonor antikorların varlığı

Kronik doku zedelenmesinin morfolojik bulguları (glomerüler çift kontur ve/ veya peritubuler kapiller bazal membranda tabakalanma artışı ve/ veya intersitisyel fibrozis /tubular atrofi ve / veya arterlerde fibröz intimal kalınlaşma)

3- Borderline Değişiklikler: Akut T- hücre ilişkili rejeksiyon için şüpheli (2 ve 5, ve 6 kategorileri ile birlikte olabilir)

Bu kategori intimal arterit olmadığında kullanılır ,

Fakat minimal intersitisyel infiltrasyonla birlikte (i0 veya i1) tubulit odakları (t1,t2 veya t3) , veya hafif tubulitle (t1) birlikte intersitisyel infiltrasyon (i2, i3) vardır.

4- T-Hücre ilişkili Rejeksiyon (TCMR) , (2 veya 5 veya 6 kategorileri ile birlikte olabilir)

Akut T-hücre ilişkili rejeksiyon (Tip/grade)

IA. Belirgin intersitisyel infiltrasyonlu vakalar (Parenkimin > % 25 etkilenmiş, i veya i3) veya orta derecede tubulit (t2)

IB. Belirgin intersitisyel infiltrasyonlu vakalar (Parenkimin > % 25 etkilenmiş, i veya i3) veya şiddetli derecede tubulit (t3)

IIA. Hafif veya orta derecede intimal arteritli vakalar (v1)

IIB. Şiddetli intimal arteritli vakalar , luminal alanın >%25 etkilenmiş (v2)

III Transmural arterit ve/veya arterial fibrinoid değişiklikler ve lenfositik infiltrasyonun eşlik ettiği medial düz kas hücrelerinin nekrozu(v3)

Kronik aktif T-hücre ilişkili rejeksiyon

Kronik allograft arteriopati (Mononükleer hücre infiltrasyonlu intimal arteriyal fibrozis, neo-intima formasyonu)

5- İntersitisyel Fibrozis Ve Tubular Atrofi, herhangi bir spesifik etyoloji bulgusu yok (nonspesifik vasküler ve glomerüler skleroz içerebilir, fakat siddetli grade tubulointersitisyel özellikler)

Grade

- I. Hafif intersitisyel fibrozis ve tubular atrofi (Kortikal alanın >25i)
- II. Orta derecede intersitisyel fibrozis ve tubular atrofi (Kortikal alanın > 26-50 si)
- III. Şiddetli intersitisyel fibrozis ve tubular atrofi (Kortikal alanın >50 si)

6- Diğerleri: Akut ve/veya kronik rejeksiyona bağlı geliştiği düşünülmeyen değişiklikler (İzole g, cg veya cv lezyonları içerebilir ve 2, 3, 4ve 5 kategorileri ile birlikte olabilir)

Banff 2011 raporunda antikor aracılı rejeksiyonun tanı kriterleri üzerine yoğunlaşıldı, ancak 2009 Banff sınıflamasında değişiklik yapılmadı.

Elde edilen major sonuç transplant böbreklerde C4d(-) negatif antikor - aracılı rejeksiyonun kabul edilmesidir.

Böbrekte C4d bağımsız antikor aracılı rejeksiyonun tanı kriterlerini belirlemek için yeni bir Banff çalışma grubu kuruldu ve çok merkezli çalışmalar planlandı. Toplantıdan sonra grubun online yaptığı tartışmalarda antikor aracılı rejeksiyon için tanısal bir marker olan C4d nin önemli sınırlılıkları tanımlandı.

Güncel Banff sınıflamasına göre frozen kesitte immunfloresan boyama ile yalnızca diffüz C4d veya parafin kesitte immunhistokimya ile en az fokal C4d boyanması akut antikor aracılı rejeksiyon olarak tanımlandı.

DSA nın varlığında mikrodolaşımda enflamasyonun görüldüğü C4d negatif vakalar antikor aracılı rejeksiyon için şüpheli olarak tanımlandı. Çalışma sonuçların 2013 teki toplantıda sunulmasına karar verildi.

Moleküler çalışmalar ve protokol biyopsi çalışmaları yıllar sonra bile, hala DSA nın sağladığı etkinin yerini alabilecek bir bulgu verememiştir.

Banff sınıflaması referans alınarak yayınlanan yüzlerce makale, Banff sınıflamasının yaygın olarak kullanılabilirliğini göstermektedir.

Banff çalışma grupları, transplant biyopsilerini değerlendirirken histopatolojik değerlendirmenin tek başına , tartışılan problemleri göğüsleyemediği, ancak moleküler ve genomik teknolojilerin desteği ile birlikte yeni yaklaşımların gerekliliğini vurgulamaktadır.

Banff 2013 Sınıflamasındaki Revizyonlar

2013 banff toplantısı daha çok antikor aracılı rejeksiyon üzerine odaklıydı.

Daha detaylı incelemeler ile antikor aracılı rejeksiyon için fibrinoid nekrozdaki ziyade aktif arteriyel lezyonların (intimal arterit-endarterit) akut T hücre aracılı rejeksiyon ile birlikte veya daha çok antikor aracılı rejeksiyonun güçlü göstergesi olduğunu göstermiştir.

Banff 2013 Sınıflaması 2003 Ve 2007 Versiyonlarına Yedi Revizyon İçermektedir.

- 1- Antikor aracılı rejeksiyon tanısı için gereki olan C4d boyanmasının yerini vasküler endotelin antikor ile etkileşim gösterdiğinin bulgularının alması

- 2- C4d nin yokluğunda, antikor aracılı rejeksiyon tanısında, yanlış pozitif tanıyı sınırlandırmak için mikrovasküler zedelenme (Glomerülit ve /veya peritubular kapillerit) için eşik değerin yükseltilmesi
- 3- Frozen kesitte indirekt immunfloresan teknikle, pozitif C4d boyanmasını gösteren peritübular kapillerlerde fokal (10-50%) ve diffüz (>50%) C4d ve formalin fiske, parafine gömülü dokuda immunperoksidaz yöntemi ile peritubular kapillerde boyanma (Peritubular kapillerlerin 1-9%)
- 4- Akut doku zedelenmesinin histolojik bulgusu olarak arteryal fibrinoid nekroza ek olarak intimal arteritin yer alması
- 5- Banff glomerüler lezyonlar çalışma grubunun bulgularına dayanarak, glomerülit tanısında minör değişiklikler ve kronik glomerülopati için gözlemciler arasında tekrarabilirliği yükseltmek
- 6- Elektron mikroskobu bulgusu olan erken kronik glomerülopati; (cg1a) kategorisi için , PAS ve silver kullanılarak ışık mikroskobunda tanımlanamayacağı
- 7- Vasküler endotelin antikor ile etkileşimini gösteren son ve güncel moleküler bulgular dahil edilmesi, ancak bunun sınırlı merkezde yapılabildiğidir.

Çözümlemesi gereken diğer bir konu “cut-off düzeylerinin “ kılavuzlarda yeniden gözden geçirilmesidir.

Güncel Banff şeması çeşitli enflamatuar reaksiyonlar için minimum eşik değerleri baz almaktadır.

Tubulitis için, tek bir renal tubulus içinde en az 1 mononükleer hücre t1 tanısı için yeterlidir.

Kortikal peritubular kapillerlerin > %10 da 3-4 e kadar enflamatuar hücre hafif peritubular kapillerit skoru (ptc1) için gereklidir.

Transplant glomerüliti tanısı için glomerül içindeki minumum enflamatuar hücre sayısı tanımlanmamıştır.

Glomerülitis değerlendirilmesi üzerine yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda,

Batal ve arkadaşları WHO tanımını (glomerül başına ≥ 5 lökosit) kabul etmişlerdir. Tutulan glomerül yüzdesinin allograft prognozunda daha belirleyici olduğunu göstermişlerdir.

Enflamatuar hücreler için sayısal cut-off değer, gelecekteki çalışmalarda belirlenebilecektir.

Banff 2013 ün kafa karıştıran yönü , daha önce tanımlanan Banff Tip 2 T hücre aracılı rejeksiyon yanı sıra antikor aracılı rejeksiyon tanısı içinde kullanabilen , endarterit lezyonlarıdır.

İntimal lökosit varlığı antikor aracılı rejeksiyon için gerekli görülmesi de, benzer şekilde intimal lökosit ile arteryal neointimal fibrozis kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon ve kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyonun her ikisinin de özelliğidir.

Akut ve kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon için kriterler Banff çalışma grubu tarafından belirlenen kriterler göz önüne alınmasına rağmen, DSA varlığında çoğu biyopside endarterit gösterilmese bile olası mikst rejeksiyon olarak belirtilmelidir.

Banff 2007 de ki gibi, Banff 2013 te de akut rejeksiyon için morfolojik bulgu olmaksızın C4d boyanması kategorisi yer almaktadır.

Bu bulgular yaygın olarak ABO-uyumsuz allograft biyopsilerinde görülür.

Graft uyumunu, akomodasyonu gösterebilir ancak uzun dönem graft surveyinde azalma ile ilgili değildir. ABO uyumlu bireylerde yaygın değildir. DSA varlığında akut/aktif antikor aracılı rejeksiyonu gösterip göstermediği veya graft üzerine zararlı etkisi ile ilişkili bir bulgu olup olmadığı açık değildir.

Transplant Glomerüliti -Banff 2013

Histolojik olarak transplant glomerüliti glomerüller mikrovasküler enflamasyon ve endotel hücrelerinin büyümesi ile karakterizedir.

DSA ile etkileşen endotel hücrelerinde tetiklenen infiltratif değişiklikleri, kompleman aktivasyonu ve enflamatuvar hücrelerin alana geçmesi izler.

Renal allograftlarda glomerüller enflamasyondan yalnızca humoral alloimmun yanıt sorumlu değildir. Predominant T hücreleri ile oluşan akut T hücre aracılı rejeksiyon da glomerülitin potansiyel nedenidir.

Ayrıca C4d birikimi olmaksızın ve herhangi bir rejeksiyon bulgusu olmaksızın “ izole transplant glomerüliti” non-DSA renal allograftların protokol biyopsilerinde de görülebilir.

Tanıda bu tür tuzaklara rağmen, transplant glomerüliti akut antikor aracılı rejeksiyon şüphesi için potent histolojik ipuçlarından biri olarak düşünülmektedir.

Banff 2013 de, transplant glomerüliti gradelenirken Banff 97 sınıflamasında tanımlandığı gibi tutulan glomerül yüzdesine göre (1-25%, 26-50% ve > 50%; g1,g2,g3) sınıflandırılır.

Bu kriterlere ek olarak Banff 2013 de, “endotel şişmesi ve kapiller oklüzyon”, transplant glomerüliti tanımına eklenmiştir. Komplet veya inkomplet ≥ 1 glomerüller kapiller endotel hücre büyümesi ve lökosit infiltrasyonu glomerülit olarak tanımlanmış ve C4d skoru için inter-observer değerlendirmeler ile korele bulunmuştur.

Ancak, glomerüller kapiller duvara yapışmış hematopoetik hücrelerden şişkin endotel hücrelerin ayırımı zorluk oluşturabilir. Banff 2013 de Sis ve arkadaşları transplant glomerüliti için tekrarlanabilirlik oranını çok düşük olduğunu söyleyerek bu zorluğa vurgu yapmışlardır. Ayrıca immunhistokimyasal olarak CD68 in gözlemciler arasında transplant glomerüliti adına yararlı olmadığını söylemişlerdir. Transplant glomerüliti skorlamasında en değerli metod, antikor aracılı rejeksiyonun doğru patolojik değerlendirilmesine dayanmaktadır.

Transplant Glomerülopati (cg)- Banff 2013

Banff 97 sınıflamasında transplantglomerülopati şiddeti “cg0-cg3” skalasında 4 grade olarak sınıflanmıştır.

Banff 2013 de cg0 ışık mikroskopi ve elektron mikroskopide çift kontur görülmemesi olarak tanımlanmıştır.

Cg1 ise iki alt kategoride yeniden tanımlanmıştır. Cg1a, yalnızca elektron mikroskobu ile tesbit edilen subendotelial genişleme ile ilişkili çift kontur görülmesidir.

Halbuki cg1b ise, ışık mikroskobu ile görülen nonsklerotik glomerülde bir veya birden çok glomerülkapillerde çift kontur görülmesidir.

Cg kriterlerindeki bu revizyon transplant glomerülopatinin başlangıç fazının anlaşılmasına katkı sağlamıştır.

Wavamunno ve arkadaşları transplant glomerülopatinin erken patogenetik özelliklerini subendotelial aralığın genişlemesi, endotelial hücre vakuolizasyonu ve kalınlaşması, fenestrasyon kaybı ve yeni bazal membran oluşumu olarak rapor etmişlerdir.

Mikrovasküler “remodeling “, antikor aracılı rejeksiyon için spesifik değildir. Renal allograftın glomerüllerinde, kronik faz trombotik mikroanjiopati ve transplant glomerülopati benzer morfolojik özellikleri paylaşır. Işık mikroskobunda çift konturlu kalınlaşmış glomerüller kapillerler tanımlanır. Elektron mikroskobik düzeyde subendotelial aralığın aşırı genişlediği görülür.

Antikor aracılı rejeksiyon dışında renal allograftta trombotik mikroanjiopatinin ana nedeni kalsinörün inhibitörleri, mTOR inhibitörleri ve daha nadiren viral enfeksiyonlardır.

Kompleman aktivasyonun anormal kontrolü ile indüklenen rekürren hastalıklar post-transplant TMA ayırıcı tanısına girmiştir. Non- antikor aracılı rejeksiyon ile ilişkili kronik TMA dan transplant glomerülopatinin ayırımında , mikroskopik bulgular, DSA sonuçları ve diğer klinik bilgiler olmadan yalnızca endotel zedelenmesinin tanımlanması doğru değildir.

“cg” için en ciddi tutulan glomerülde kapiller lupların ≥ 10 eşik değeri ile karşılaştırıldığında, tutulan glomerül oranı ve tek glomerülde ≥ 1 kapiller lupta glomerül kapiller bazal membranda (GBM) çift (double) konturun düşük eşik değerine dayalı skor, inter-observer değerlendirmeler arasında en iyisi olarak gözlemlenmiştir.

Ayrıca class II DSA ve ENDATs ile düşük eşik değerlerin en iyi korelasyon gösterdiği görüldü.

Bu çalışmalarda cg skoru ışık mikroskopik değerlendirmelere göre verilirken, EM çalışmalarda erken dönemde tesbit edilen çift kontur ve endotel şişmesi ve subendotelyal genişlemeler DSA ile daha yüksek korelasyon gösterdi.

Sonuç olarak:

“cg” Skoru – Banff 2013

Cg0: Işık mikroskopi ve EM ile GBM da çift kontur yok

Cg1a: Işık mikroskopi ile GBM çift kontur yok, ancak EM ile en az üç glomerül kapillerde (İnkomplet veya circumferential) GBM da çift kontur ve ilişkili olarak endotel şişmesi ve/veya subendotelyal genişleme var

Cg1b: Non-sklerotik ≥ 1 glomerülde, bir veya birden fazla glomerül kapillerde ışık mikroskopide GBM da çift kontur var, EM değerlendirme yapılabiliyorsa doğrulama

Cg1a kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon tanımı için revize edilen kriterlere dahil edildi.

Bu toplantıda vurgulanan diğer önemli konu:

EM uygulayamayan merkezlerin renal allograft biyopsilerde EM aslında açıkça zorunlu olmadığına vurgulandığı ve EM uygulama olanağı olan merkezlerin de yalnızca rekürren / de novo glomerüler hastalıklar şüphesi olduğunda başvurduğudur.

Banff grup çalışmalardan çıkan sonuca göre, EM uygulayabilen merkezler, ultrastrüktürel çalışmaları, sensitize, posttransplantasyon herhangi bir zamanda DSA tesbit edilen kişilerde ve /veya ilk biyopside C4d boyanması, peritübuler kapillerit ve glomerülit saptanan kişilerden alınan tüm biyopsilere yapılmasını önermektedir.

Ayrıca posttransplant ≥ 6 , TG için erken değişiklikleri saptamak için posttransplant ≥ 3 yapılan endikasyon biyopsilerinin tümüne yapılmasına dikkat çekmektedir (DSA araştırılması).

Renal Allograftlarda Revize (Banff 2013) Antikor Aracılı Rejeksiyon Sınıflaması

Akut/Aktif Antikor Aracılı Rejeksiyon; Tanı İçin Üç Kriter De Olmalıdır.

1- Akut Doku Zedelenmesinin Histolojik Kanıtları, Bir Veya Fazlasını İçermelidir.

Mikrovasküler enflamasyon ($g > 0$ ve/veya $ptc > 0$)

İntimal ve transmural arterit ($v > 0$)

Akut trombotik mikroanjiopati, diğer sebepler olmadan

Akut tubular zedelenme, diğer sebepler olmadan

- 2- Vasküler Endotel İle Antikorun Yakın Zamanda Reaksiyona Girdiğinin Kanıtları, En Az Biri Olmalıdır

Peritübular kapillerlerde lineer C4d boyanması,
(frozen/IF:C4d2 veya C4d3, parafin İHK:C4d>0)
En az orta derecede mikrovasküler inflamasyon (g+ptc)>=2
Dokuda endotel aktivasyonunu gösteren gen transkripsiyon faktörlerinin artışı,
olanak varsa yapılmalıdır (Değerlendirme henüz yapılamadı)

- 3- Serolojik Olarak DSA Varlığı (DSAs) (HLA Ve Diğer Antijenler)

Kronik Aktif Antikor Aracılı Red (Tanı İçin 3 Kriter De Olmalıdır.

- 1- Kronik Doku Zedelenmesinin Morfolojik Kanıtı (Bir Veya Fazlasını /Fazlası)
Transplant glomerülopati (TG) > 0 (Kronik trombotik mikroanjiyopati bulgusu yok)
PTK bazal membranda ciddi tabakalanma (EM)
Arteriyel intimal fibrozis (Tx vaskülopati) , diğer nedenler olmadan
- 2- Vasküler Endotel İle Antikorun Yakın Zamanda Reaksiyona Girdiğinin Kanıtları, En Az Biri Olmalıdır.

PTK'de lineer C4d boyanması (C4d>0 İHK)
En azından orta düzeyde mikrovasküler inflamasyon (g + PTK > 2)
Dokuda gen transkripsiyonunun artmış ekspresyonu endotel zedelenmesini gösterir
(ENDAT) (Olanak varsa yapılmalıdır)

- 3- Serolojik Olarak DSA Varlığı (HLA Ve Diğer Antijenler)

Rejeksiyon kanıtı bulunmaksızın C4d boyanması (tanı için 3 özellik de bulunmalı)

- 1- PTK'de lineer C4d boyanması (C4d>0 İHK)
2- g=0, PTK=0, cg=0 (ışık mikroskopi ve varsa EM), v=0, PTK bazal membran tabakalanması yok, akut tübüler zedelenme yok
3- Akut hüresel rejeksiyon yok (Banff 97 Tip1a veya fazlası veya borderline değişiklikler)
(histopatolojik incelemede 2 ölçüt değerlendirilmiştir: var, yok)

Antikor Aracılı Rejeksiyon İçin Revize Banff (2013) Sınıflamasında Konsensusun Kazanımları:

- 1- Antikor aracılı rejeksiyon (akut ve aktif/kronik) C4d birikimi varlığında tanımlanabilir. Ancak, C4d yokluğunda tanı için, vasküler endotelin yakın zamanda antikorla reaksiyona girdiğinin kanıtı olmalıdır; bu antikor aracılı rejeksiyon tanısının aşırı konulmasından korur.
2- Bu bulgular morfolojiktir; en az orta derecede mikrovasküler enflamasyon veya moleküler test verileri yapılmış olmalıdır.
3- Endikasyon ve protokol biyopsilerinin her ikisi için de tabloda belirtilen kriterler uygulanabilir, çünkü benzer biyopsi bulguları içerir.

2015 (Son Güncel) Banff Sınıflamasının Getirdikleri:

XIII. Banff konferansı 2015 de Kanada 'da yapıldı.

Tartışmalar antikor-aracılı rejeksiyon, T- hücre aracılı rejeksiyon ve mikst rejeksiyon üzerinde yoğunlaştı. Antikor aracılı rejeksiyonun klinik yansımalarının heterojen bir yelpazede yer aldığı ve tanı zorlukları vurgulandı. Güncel verilerin özellikle subklinik antikor aracılı rejeksiyonun önemli klinik tanı zorluğu oluşturduğu gösterildi.

DSA'nın varlığının doğru test edilmesi ve sonuçların doğru yorumlanmasının önemi çalışma grubu tarafından önemli verilerle sunuldu.

Endotel zedelenmesinin moleküler olarak değerlendirilmesinin sınıflamaya potansiyel tanı kriteri olarak eklenmesi, 2015 toplantısının tartışma konularından birini oluşturmakla birlikte, bu konuda konsensus sağlanamamıştır.

Sonuç olarak Banff sınıflaması oluşturulduğundan beri hala uluslararası kabul gören tanı standartıdır. Klinik pratikte uygulamalar ile biyopsilerdeki subjektivitenin azaltılması arasındaki uyumlu ilişkiyi oluşturmak Banff sınıflamaları için kritik ana konu başlıklarındandır.

BANFF SINIFLAMASI – 2015 UPDATE

Kategori 1- Normal Biyopsi veya Nonspesifik Değişiklikler

Kategori 2- Antikor Aracılı Değişiklikler

Akut / antikor Aracılı Değişiklikler: Tanı için üç özellik de olmak zorundadır. Biyopsi, C4d veya DSA ile birlikte histolojik özellikleri göstermelidir, ancak ikisinin de yokluğunda akut/aktif antikor aracılı rejeksiyon için şüpheli olarak düşünülebilir. Lezyonlar klinik olarak akut veya subklinik olabilir,

Lezyon C4d+ pozitif veya C4d- negatif ise belirtilmelidir, aşağıdaki kriterler sıralanmalıdır:

1- Akut Doku Zedelenmesinin Histolojik Bulguları, Bir Veya Fazlasını İçermelidir:

- Mikrovasküler enflamasyon (Rekürren veya de novo glomerülonefrit yokluğunda $g>0$, ve/veya $ptc>0$)
- İntimal veya transmural arterit ($v>0$)¹
- Akut trombotik mikroanjyopati, diğer herhangi bir nedenin yokluğunda
- Akut tubular zedelenme, diğer nedenlerin yokluğunda

2-Vasküler Endotel İle Antikoron Yeni Etkileşime Girdiğinin Kanıtları, En Az Biri Olmalıdır:

- Peritubuler kapillerlerde lineer C4d boyanması (C4d2 veya C4d3 frozen- IF ile, veya C4d>0 parafin -IHK)
- En az orta derecede mikrovasküler enflamasyon ($(g+ptc)>=2$, akut T-hücre aracılı rejeksiyon, borderline infiltrat veya enfeksiyon varlığına rağmen, yalnızca $ptc>2$ yeterli değildir, $g>1$ olmalıdır)
- Biyopside değerlendirilebiliyorsa, endotel zedelenmesini gösteren gen transkripsiyonunun artmış ekspresyonunun gösterilmesi,

3-Donör Spesifik Antikoron Serolojik Bulgusu (DSAs) (HLA Veya Diğer Antijenler)

Biyopside kriter; 1 ve 2 ye dayanarak tanı koymak antikor aracılı rejeksiyon için şüphelidir, DSA test sonucu beklenmelidir.

Kronik -Aktif Antikor Aracılı Rejeksiyon²:

Tanı için üç özellik de olmalıdır. Akut/aktif antikor aracılı rejeksiyon için, biyopsi C4d veya DSA ile birlikte histolojik özellikleri de göstermelidir, ancak ikisinin yokluğunda kronik/aktif antikor aracılı rejeksiyon için şüpheli olarak düşünülebilir, C4d-pozitif veya C4d- negatif ise belirtilmelidir, aşağıdaki kriterler sıralanmalıdır:

1-Kronik Doku Zedelenmesinin Histolojik Bulguları, Bir veya Fazlasını İçermelidir:

- Transplant glomerülopati (TG) (cg>0), kronik trombotik mikroanjiopati bulgusu yoksa; yalnızca EM ile saptanan bulguları içeren değişiklikler (cg1a)
- Ciddi peritubular kapiller bazal membranda tabakalanma artışı (EM gerekir)³
- Yeni başlamış arteryal intimal fibrozis, diğer nedenler dışlanmalıdır; öncesinde biyopside arteryal tutulumlu T-hücre aracılı rejeksiyon öyküsü yoksa sklerotik intima içinde lökositler kronik antikor aracılı rejeksiyon lehinedir,

2-Vasküler Endotel ile Antikoron Yeni Etkileşime Girdiğinin Kanıtları, En Az Biri Olmalıdır:

- Peritubuler kapillerlerde lineer C4d boyanması (C4d2 veya C4d3 frozen- IF ile, veya C4d>0 parafin -IHK)
- En az orta derecede mikrovasküler enflamasyon ((g+ptc)>=2, akut T-hücre aracılı rejeksiyon, borderline infiltrat veya enfeksiyon varlığına rağmen, yalnızca ptc>2 yeterli değildir, g>1 olmalıdır)
- Biyopside değerlendirilebiliyorsa, endotel zedelenmesini gösteren gen transkripsiyonunun artmış ekspresyonunun gösterilmesi,

3-Donör Spesifik Antikoron Serolojik Bulgusu (DSAs) (HLA Veya Diğer Antijenler)

Biyopside kriter 1 ve 2 ye dayanarak tanı koymak antikor aracılı rejeksiyon için şüphelidir, DSA test sonucu beklenmelidir.

Rejeksiyon Bulgusu Olmadan C4d Boyanması; Tanı İçin Üç Özellik de Olmalıdır⁴.

- Peritubuler kapillerlerde lineer C4d boyanması (C4d2 veya C4d3 frozen- IF ile, veya C4d>0 parafin -IHK)
- g=0,ptc=0,cg=0 (Işık mikroskopi ve eğer değerlendirilebiliyorsa EM ile) , v=0; TMA yok, peritubuler kapiller bazal membranda çoklu tabakalanma yok, akut tubuler zedelenme yok (Diğer bilinen nedenlerin yokluğunda)
- Akut hücre-ilişkili rejeksiyon yok (BANFF 97 tip 1A veya daha büyük) ve borderline değişiklik yok

Kategori 3- Bordeline Değişiklikler: Akut T-Hücre Aracılı Rejeksiyon İçin Şüpheli

- Tubulit odakları (t1,t2 veya t3) ve hafif intersitisel enflamasyon (i0 veya i1) veya intersitisel enflamasyon (i2,i3 ve hafif tubulit (t1); Banff 2005 te borderline için uygun görülen eşik değer korundu
- İntimal arterit yok (v=0)

Kategori 4: T-Hücre Aracılı Rejeksiyon

IA- Önemli intersitisel enflamasyon (Nonsklerotik kortikal parenkimin >% 25, i2 veya i3) veya orta derece tubulit (t2) odakları

IB- Önemli intersitisel enflamasyon (Nonsklerotik kortikal parenkimin >% 25, i2 veya i3) veya ağır derecede tubulit (t3) odakları

IIA- Hafif- orta derecede intimal arterit (v1) , intersitisel enflamasyon olsun veya olmasın

IIB- Ağır derecede intimal arterit (v2, lümenin >%25), intersitisel enflamasyon olsun veya olmasın

III- Transmural arterit ve/ veya arteryal fibrinoid değişiklik ve lenfositik enflamasyonun eşlik ettiği, medial düz kas hücrelerinin arteryal fibrinoid nekrozu (v3)

Kronik, aktif T-hücre aracılı rejeksiyon:“Kronik allograft arteriopati” (Mononükleer hücre infiltrasyonu ile arteriyel intimal fibrozis, neo-intima formasyonu); bazı lezyonlar T-hücre aracılı rejeksiyon tanısı yanında kronik-aktif antikor aracılı rejeksiyonu yansıtabilir, ikincisi tubulointersitisyel alanda belirgin olabilir.

Kategori 5: İntersitisyel Fibrozis ve Tubular Atrofi

Grade I. Hafif intersitisyel fibrozis ve tubular atrofi (kortikal alanın <%25 i)

Grade II. Orta intersitisyel fibrozis ve tubular atrofi (kortikal alanın % 26-50 si)

Grade III. Ağır intersitisyel fibrozis ve tubular atrofi (kortikal alanın > 50 si)

Kategori 6: Akut veya Kronik Rejeksiyon Düşünülmemeyen Diğer Değişiklikler

- BK virüs nefropati
- Posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar
- CNI toksisitesi
- Akut tubular nekroz
- Rekürren hastalıklar
- De novo glomerülopati (transplant glomerülopatiden hariçler)
- Piyelonefritler
- İlaç-ilişkili intersitisyel nefritler

¹ Arteriyel lezyonların antikor aracılı rejeksiyon, T-tücre aracılı rejeksiyon veya mikst rejeksiyonu işaret edebileceği bilinmelidir. “v” lezyonları yalnızca iki veya daha çok düz kas tabakasına sahip media tabakası içeren arterlerde skorlanmalıdır.

² Kronik, aktif antikor aracılı rejeksiyon lezyonları, yalnızca EM (cg1a) bulguları ile tanımlanan erken “TG “ içeren primer aktif lezyonlardan, ilerlemiş TG ve diğer kronik değişikliklere sahip aktif mikroenflamasyonlu lezyonlara kadar değişebilen aralıkta yer alır. Antikoronun endotel ile yeni etkileşime girdiğine dair aktivasyon bulguları yoksa, aktif ifadesi kullanılmamalıdır; bazı vakalarda DSA biyopsi anında veya transplantasyondan sonra önceki herhangi bir anda bakılmış olabilir .

³ Bir kortikal peritubular kapillerde 7 veya daha fazla tabaka ve iki ayrı kapillerde 5 veya daha fazla tabakalanma, tanjansiyel kesitlerden kaçınmalıdır.

⁴ Bu bulguların klinik önemi farklı kan grubu antikorları (ABO-uyumsuz allograftlar) ile karşılaşan graftlarda farklı olabilir. Graft zedelenmesi görünür olmayabilir ve akomodasyon da olabilir. Anti-HLA antikorları ile bazı lezyonlar kronik antikor aracılı rejeksiyona progresyon gösterebilir .

BANFF LEZYONLARINDA GRADE (2015):

ENFLAMASYON “i “ SKORU

İ0- Enflamasyon yok veya enflamasyon skarlanmamış kortikal parenkimin % 10 dan azında

İ1- Enflamasyon skarlanmamış kortikal parenkimin % 10- 25 inde

İ2- Enflamasyon skarlanmamış kortikal parenkimin % 26-50 sinde

İ3- Enflamasyon skarlanmamış kortikal parenkimin % 50 den fazlasında

TUBULİT “t” SKORU

- t0- Tubuluslarda mononükleer lökosit yok
- t1- Tubulus enine kesitinde (veya 10 tubular hücre) 1-4 lökosit
- t2 - Tubulus enine kesitinde (veya 10 tubular hücre) 5-10 lökosit
- t3- Tubulus enine kesitinde (veya 10 tubular hücre) 10 dan fazla lökosit

İNTİMAL ARTERİT “ v ” SKORU

- v0- Arterit yok
- v1- En az bir arter enine kesitinde hafif-orta derecede intimal arterit
- v2- En az bir arter enine kesitinde lümenin en az % 25 inde ağır derecede intimal arterit
- v3- Transmural arterit ve /veya arteriyal fibrinoid değişiklik ve damarlarda lenfositik infiltrasyonlu medial düz kas nekrozu

GLOMERÜLİT “ g ” SKORU

- g0- Glomerülit yok
- g1- Glomerüllerin % 25 den azında glomerülit
- g2- Glomerüllerin % 25-75 inde segmental veya global glomerülit
- g3- Glomerüllerin % 75 den fazlasında glomerülit

PERİTUBULER KAPİLLERİT “ ptc ” SKORU

- ptc0- Kortikal peritubuler kapillerlerin < % 10 en az bir lökosit, ve/ veya maksimum lökosit sayısı <3
- ptc1- Çoğu ağır şekilde tutulmuş peritubuler kapillerlerde 3-4 lökosit ve kortikal peritubuler kapillerlerin >%10 en az bir lökosit
- ptc2- Çoğu ağır şekilde tutulmuş peritubuler kapillerlerde 5-10 lökosit ve kortikal peritubuler kapillerlerin >%10 en az bir lökosit
- ptc3- Çoğu ağır şekilde tutulmuş peritubuler kapillerlerde >10 lökosit ve kortikal peritubuler kapillerlerin >%10 en az bir lökosit

TOTAL ENFLAMASYON “ ti ” SKORU

- ti0- İntersitisyel enflamasyon yok veya önemsiz (total kortikal parenkimin <%10)
- ti1- Total kortikal parenkimin %10- 25 i enflame
- ti2- Total kortikal parenkimin % 26-50 si enflame
- ti3- Total kortikal parenkimin > % 50 si enflame

İNTERSİTİSYEL FİBRÖZİS VE TUBULAR ATROFİ ALANINDA ENFLAMASYON “ i-IFTA ” SKORU

- i-IFTA0- Enflamasyon yok veya skarlanmış kortikal parenkimin < %10 ında inflamasyon var
- i-IFTA1- Skarlanmış kortikal parenkimin %10- 25 inde enflamasyon var
- i-IFTA2- Skarlanmış kortikal parenkimin % 26-50 sinde enflamasyon var
- i-IFTA1- Skarlanmış kortikal parenkimin > % 50 enflamasyon var

C4d SKORU

C4d0- Ptc boyanması yok (%0)

C4d1- Minimal C4d boyanması (>0 fakat <%10 ptc)

Cd42- Fokal C4d boyanması (% 10-50 ptc)

C4d3- Diffüz C4d boyanması (>50 ptc)

“ DOUBLE ” ÇİFT KONTUR “ cg ” SKORU

cg0- Işık mikroskopi veya EM ile glomerüler bazal membranlarda (GBM) çift kontur yok

cg1a- Işık mikroskopi ile GBM çift kontur yok, fakat EM ile en az üç glomerüler kapillerde GBM çift kontur (inkomplet veya komplet)

cg1b- Işık mikroskopi ile etkilenen non-sklerotik glomerüllerin çoğunda kapiller lupların % 1-25 inde GBM çift kontur, EM ile mümkünse doğrulanmalı

cg2- Etkilenen glomerüllerin çoğunda periferel kapiller lupların % 26-50 sinde çift kontur

cg3- Etkilenen glomerüllerin çoğunda periferel kapiller lupların % 50 den fazlasında çift kontur

MEZANGİAL GENİŞLEME “ mm ” SKORU

mm0- Glomerüllerin hiçbirinde hafif mezangial genişlemeden fazlası yok

mm1- Nonsklerotik glomerüllerin % 25 ine kadar en az orta orta derecede mezangial matriks artışı

mm2- Nonsklerotik glomerüllerin % 26-50 sinde en az orta orta derecede mezangial matriks artışı

mm3- Nonsklerotik glomerüllerin >% 50 sinde en az orta orta derecede mezangial matriks artışı

ARTERİOLAR HYALİNOZİS “ ah ” SKORU

Aah0- PAS(+) Hyalen arteriolar kalınlaşma yok

Aah1- En az bir arteriolde hafif- orta derecede PAS (+) hyalen kalınlaşma

Aah2- Birden fazla arteriolde orta -ağır derecede PAS (+) hyalen kalınlaşma

Aah3- Çoğu arteriolde orta- ağır derecede PAS (+) hyalen kalınlaşma

HYALEN ARTERİOLAR KALINLAŞMA “ aah ” SKORU

aah0- Kalsinörin inhibitör ilişkili toksisitenin tipik lezyonu yok

aah1- Yalnızca bir arteriolde dejenere düz kas hücrelerinin yerini hyalen depozitlerin alması, çepeçevre tutulum yok

aah2- Birden fazla arteriolde dejenere düz kas hücrelerinin yerini hyalen depozitlerin alması, çepeçevre tutulum yok

aah3- Arteriol sayısı dikkate alınmadan, dejenere düz kas hücrelerinin yerini çepeçevre hyalen depozitlerin alması

VASKÜLER FİBRÖZ İNTİMAL KALINLAŞMA “ cv ” SKORU

cv0- Kronik vasküler değişiklik yok

cv1- Vasküler lümenin % 25 ine kadarı fibröz intimal kalınlaşma ile daralması

cv2- Vasküler lümenin % 26-50 sin fibröz intimal kalınlaşma ile daralması

cv3- Vasküler lümenin % 50 den fazlasının fibröz intimal kalınlaşma ile daralması

İNTERSİTİYEL FİBROZİS “ci” SKORU

ci0- İntersitisyel fibrozis kortikal alanın % 5 ine kadarında

ci1- İntersitisyel fibrozis kortikal alanın % 6-25 nde

ci2- İntersitisyel fibrozis kortikal alanın % 26-50 sinde

ci3- İntersitisyel fibrozis kortikal alanın > 50

TUBULAR ATROFİ “ct” SKORU

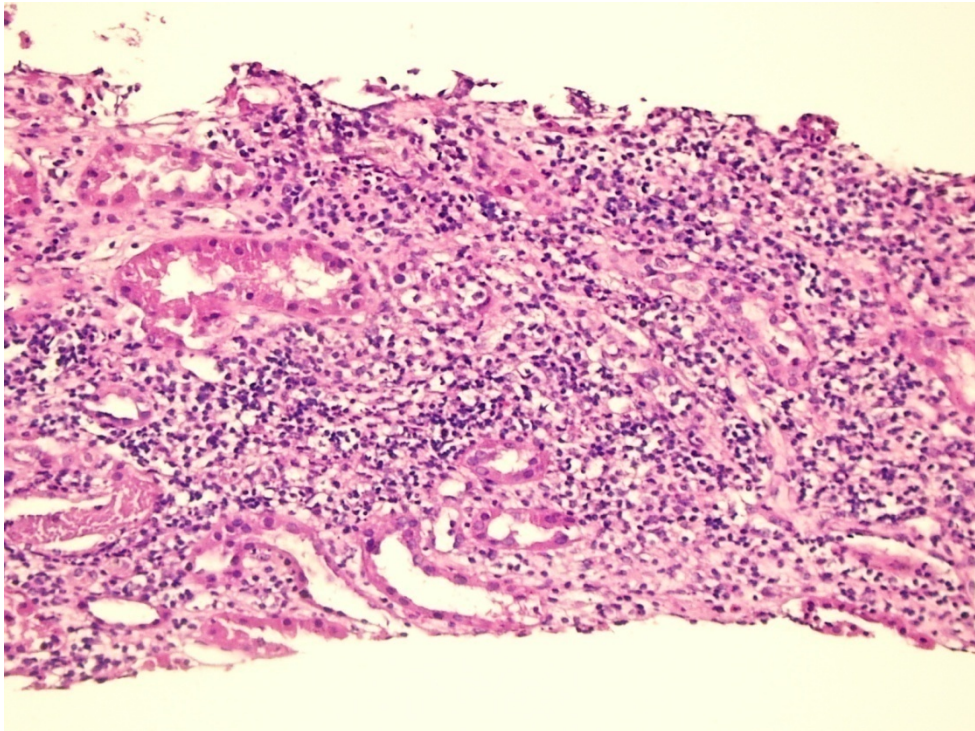
ct0- Tubular atrofi yok

ct1- Kortikal tubullerin % 25 ine kadar tubular atrofi (hafif tubular atrofi)

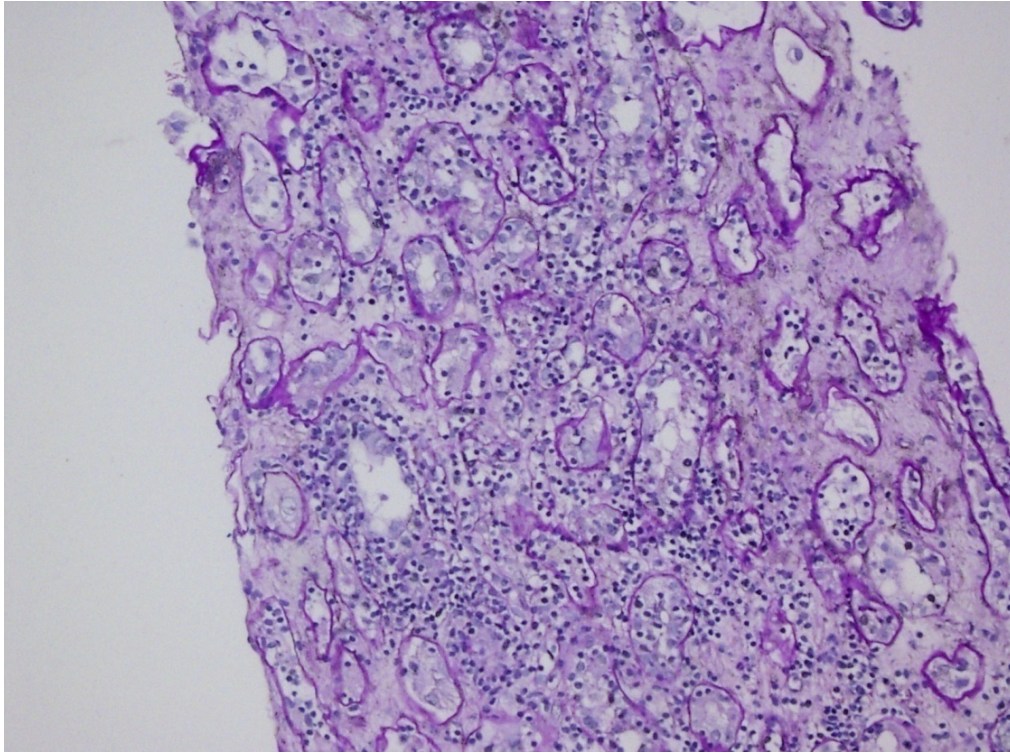
ct2- Kortikal tubullerin % 26-50 sinde tubular atrofi (orta tubular atrofi)

ct3- Kortikal tubullerin > % 50 sinde tubular atrofi (ağır tubular atrofi)

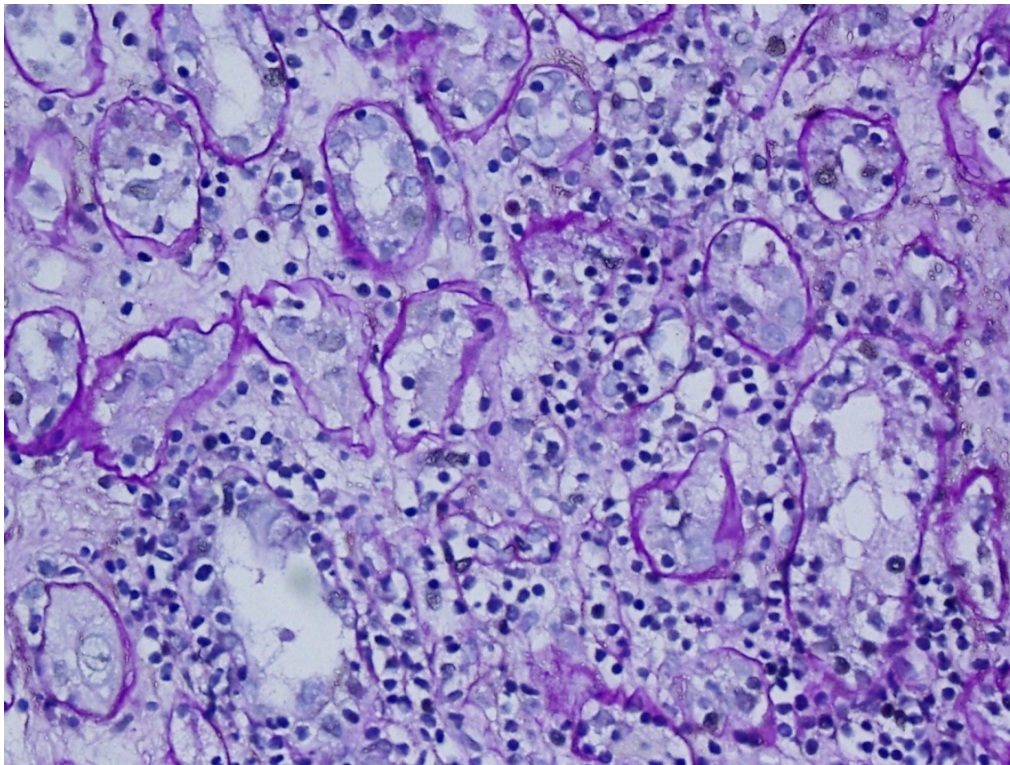
Resim1. Akut hücresel rejeksiyon, tip 1, tubulit HE x 40



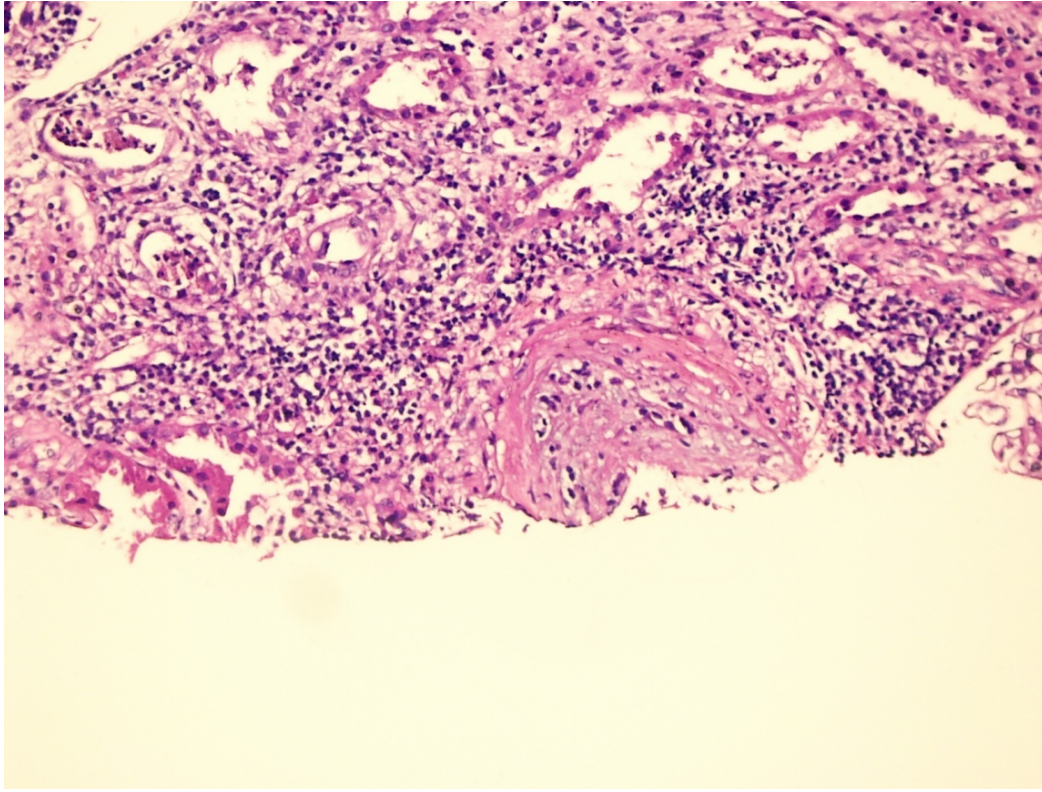
Resim 2. Akut hücresel rejeksiyon, tip1 tubulitis PAS x 40



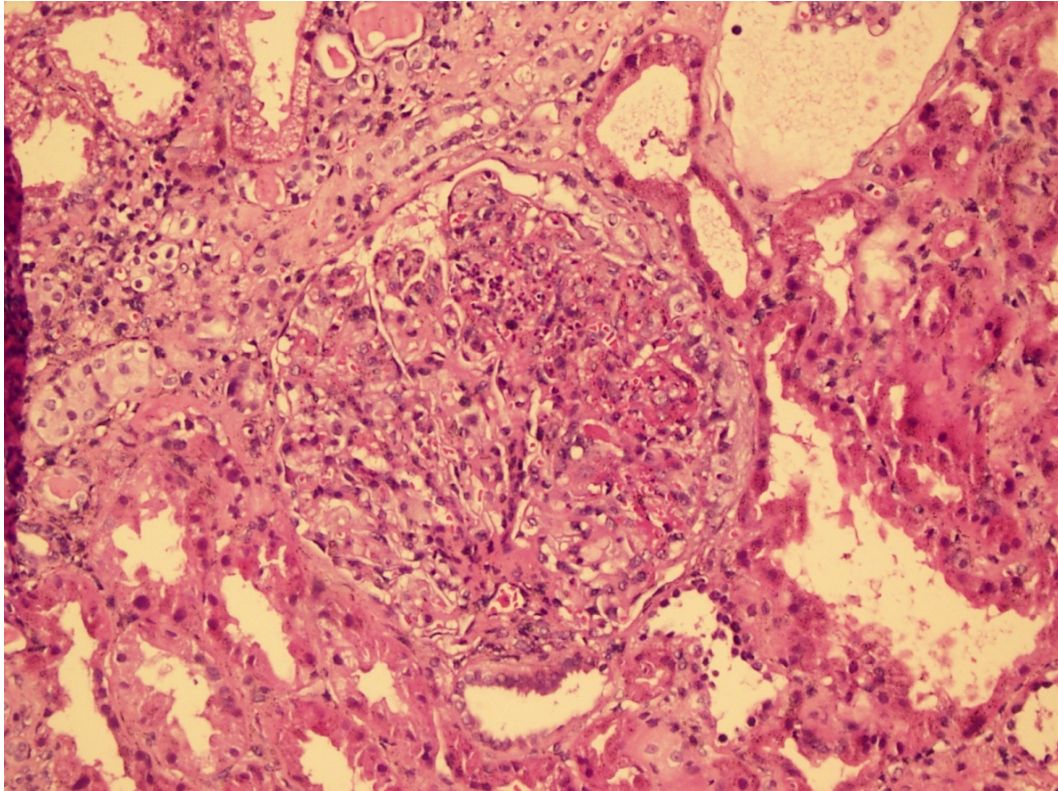
Resim 3. Akut hücresel rejeksiyon, tip1 tubulitis PAS x100



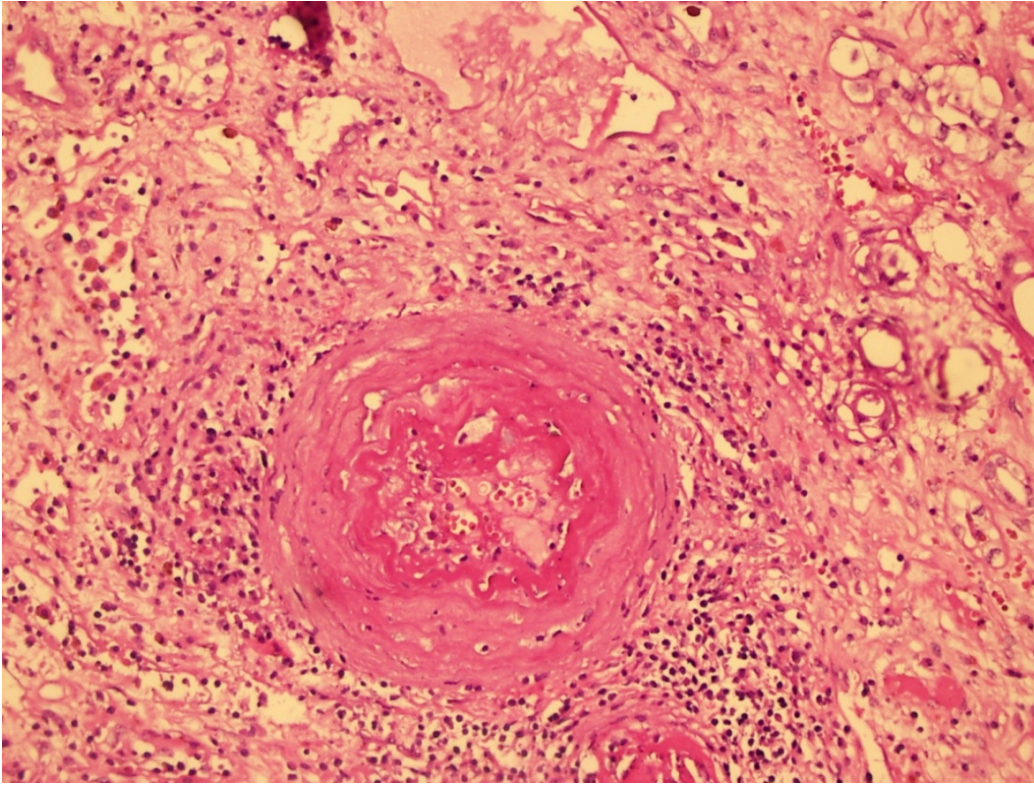
Resim 4. Akut hücresel rejeksiyon tip 2 , vaskülit HE x40



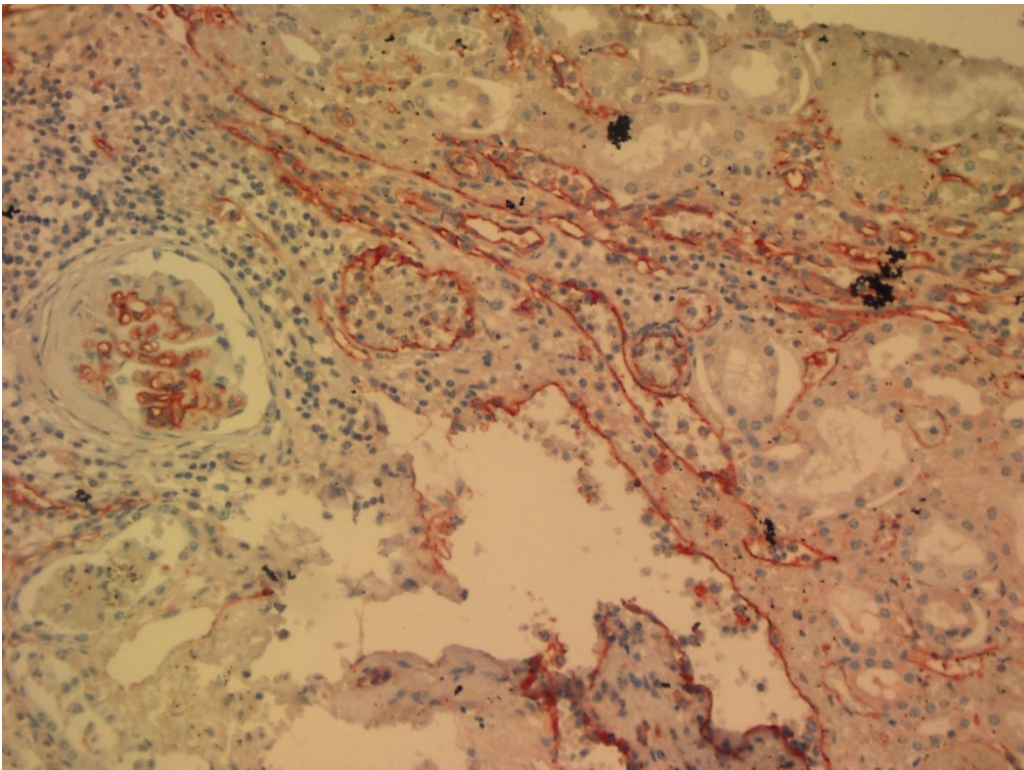
Resim 5. Akut humoral rejeksiyon glomerulit HE x200



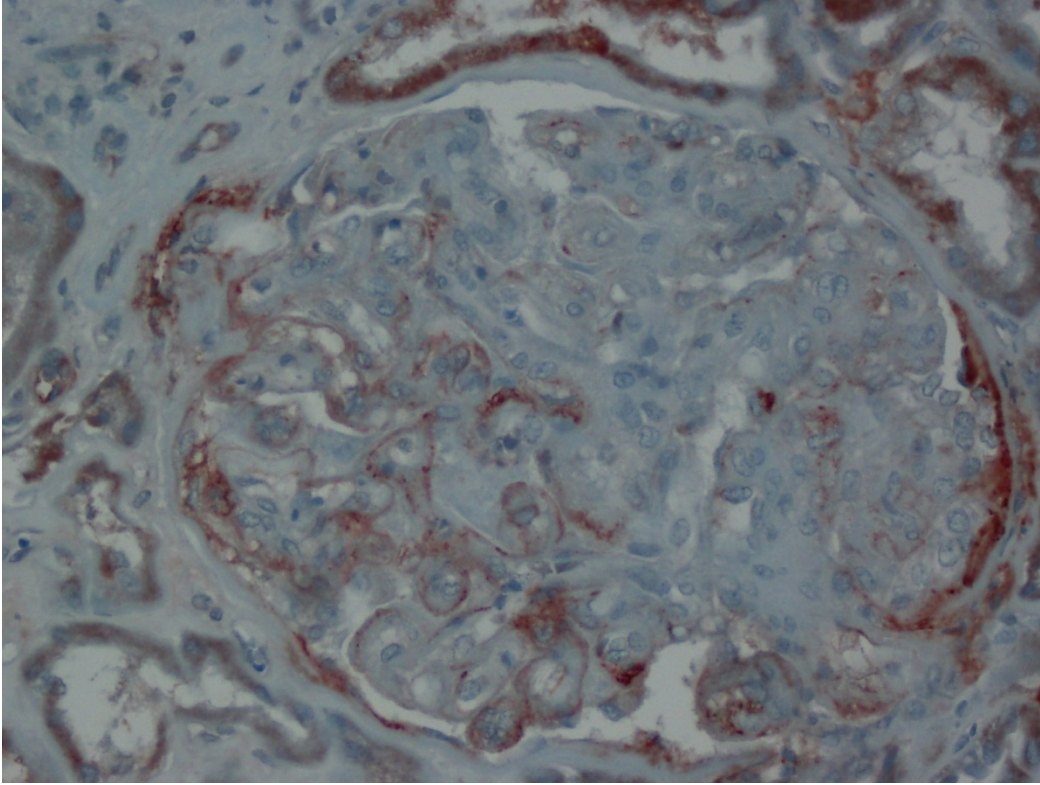
Resim 6. Akut humoral rejeksiyon arterde fibrinoid nekroz ve çevre kapillerlerde nötrofil varlığı HE x200



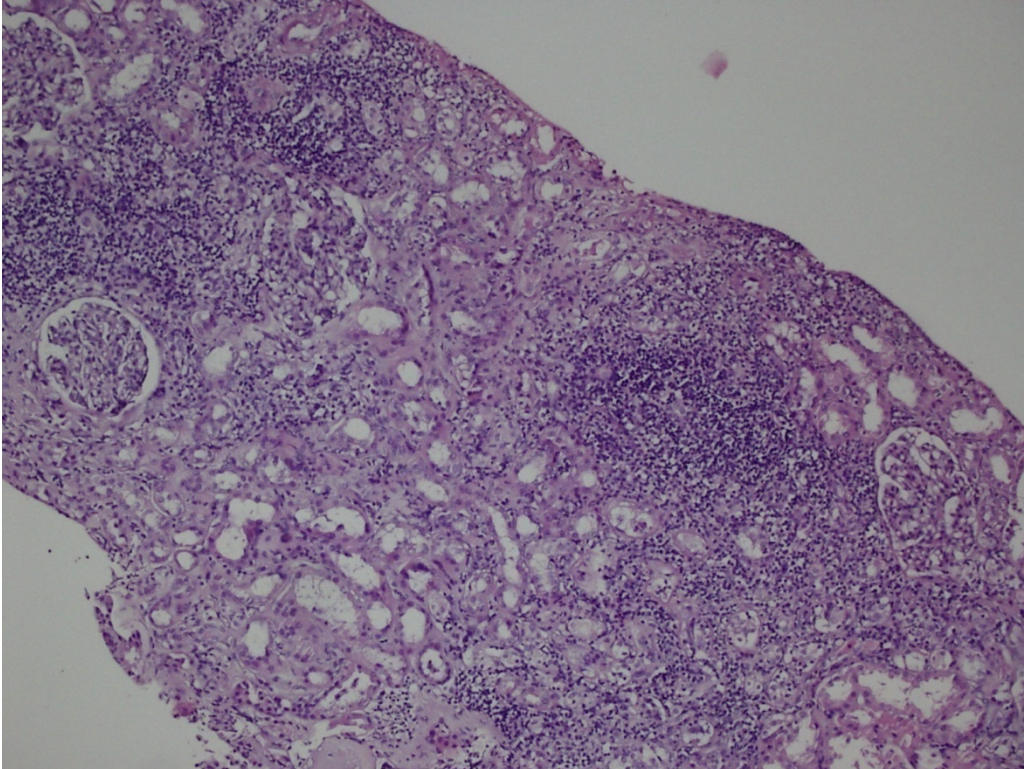
Resim 7. Akut humoral rejeksiyon, glomerüllerde ve peritubuler kapillerlerde C4d boyanması IHK x100



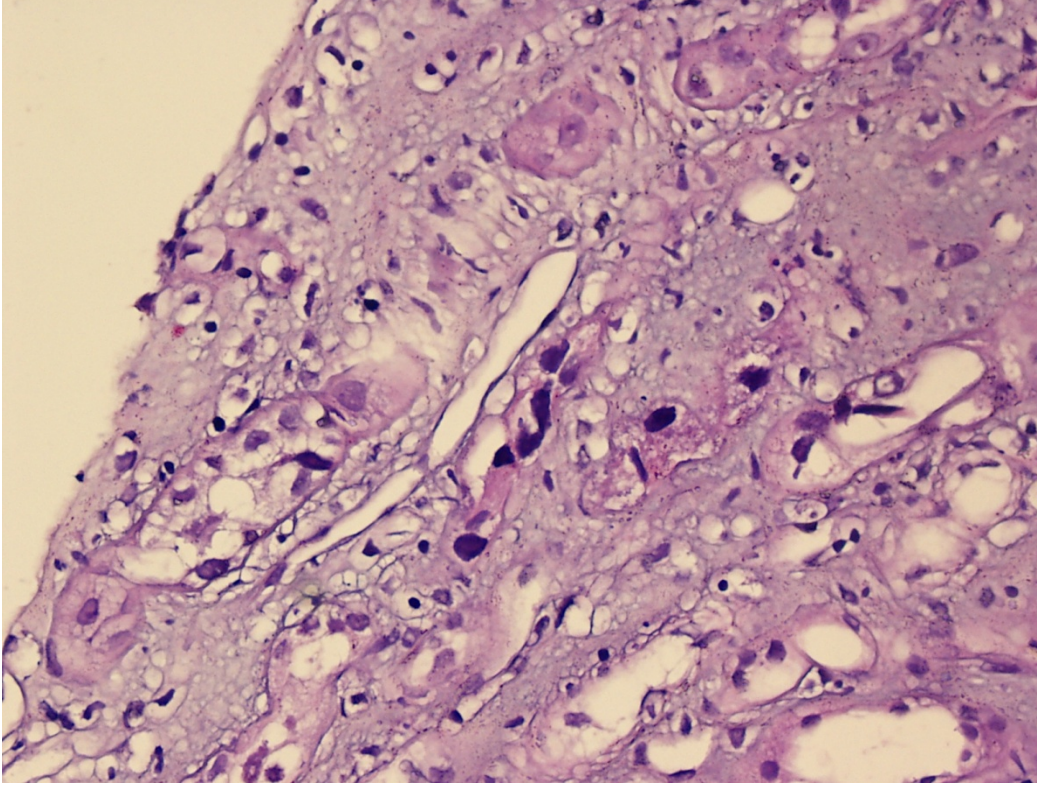
Resim 8. Transplant glomerulopatisinde C4d boyanması, glomerüllerde boyanma izlenirken, Çevre kapillerlerde boyanma yok. IHK x400



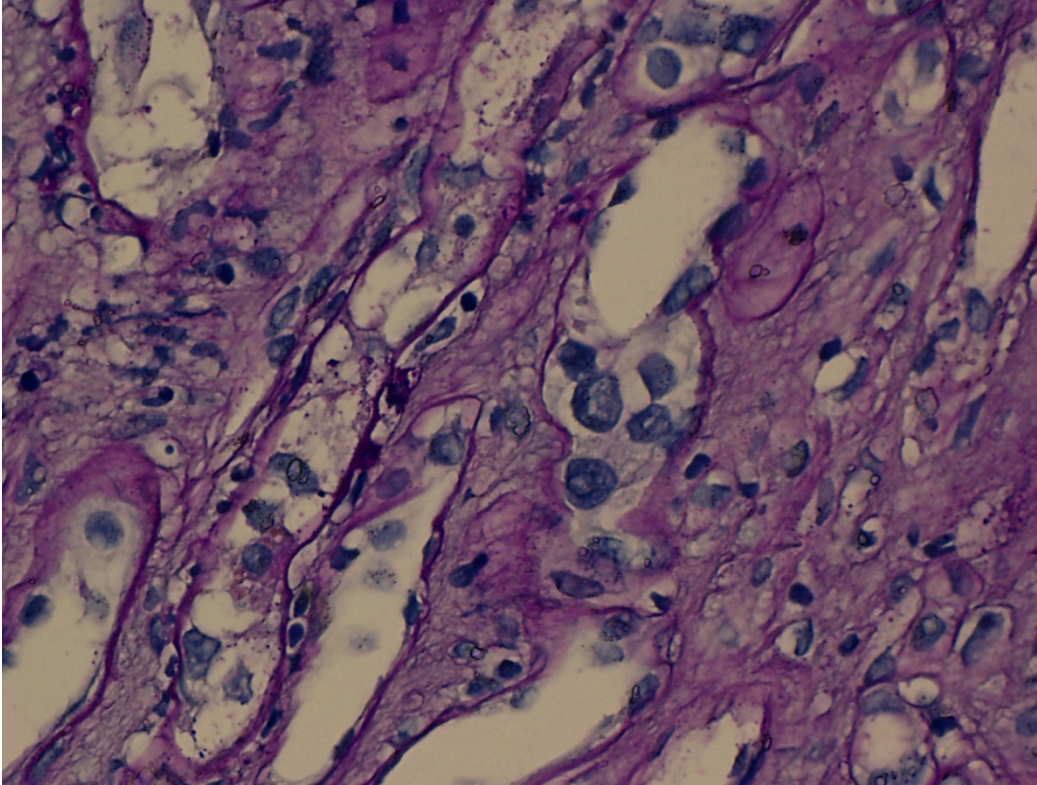
Resim 9. Viral enfeksiyon, akut rejeksiyonda görüldüğü gibi belirgin tubulointestisyel enflamasyon HE x40



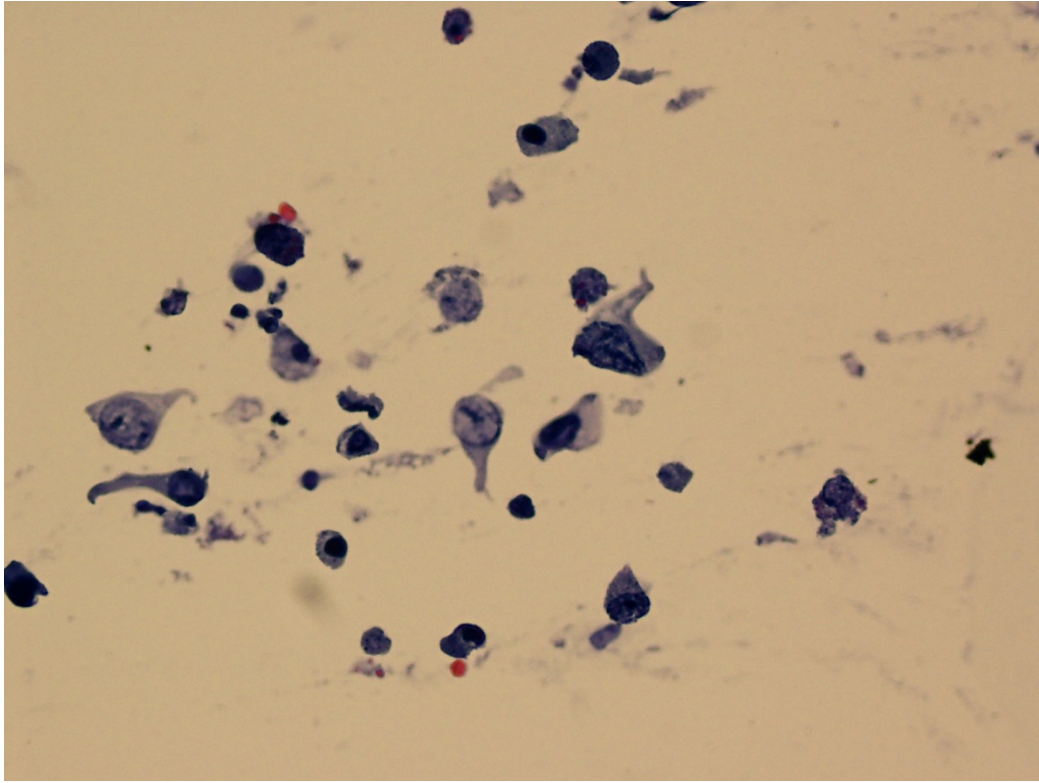
Resim 10. Tubulus epitelinde viral etki, nükleer hiperkromazi ve vasküler değişiklikler PAS x 200



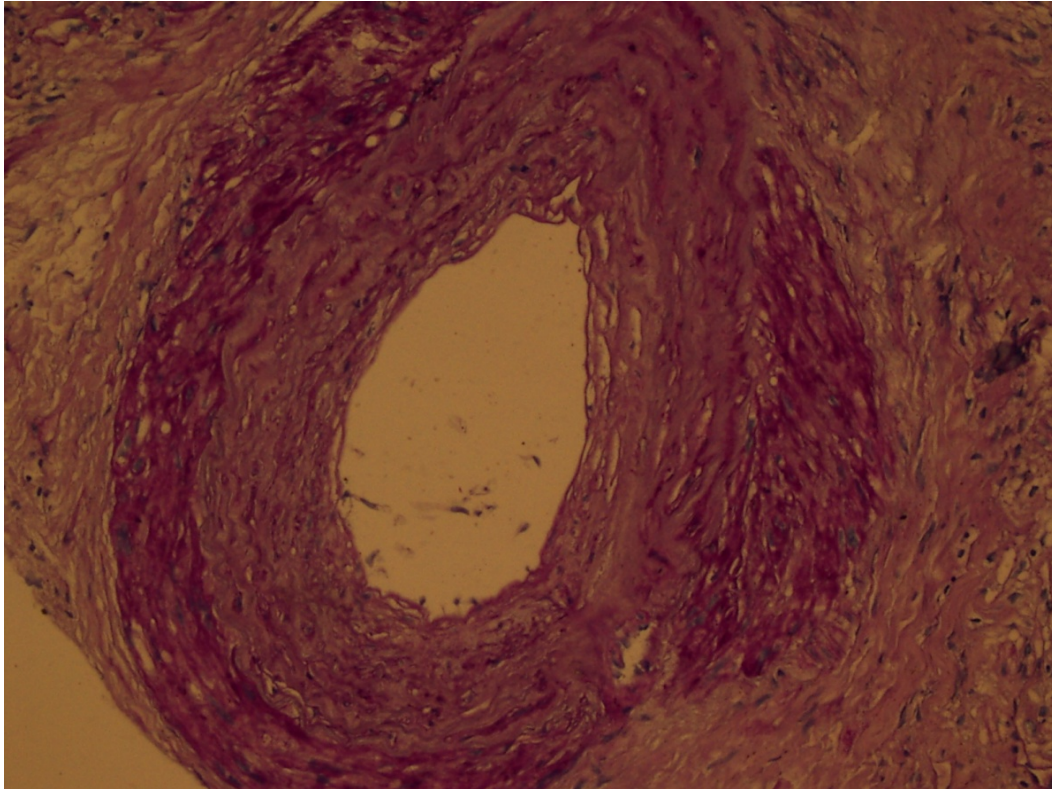
Resim 11. Viral enfeksiyonda belirgin tubulointerstisyel enflamasyon PAS x200



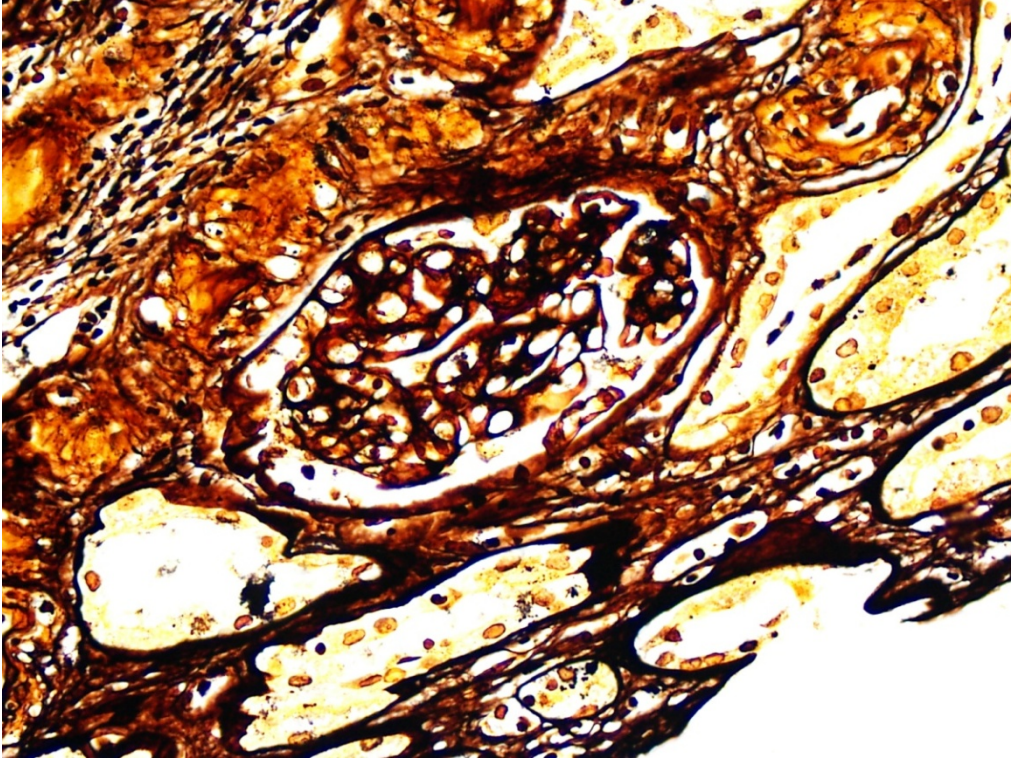
Resim 12. İdrarda decoy hücreleri, viral inklüzyon varlığı ve nükleer hiperkromazi PAP x40



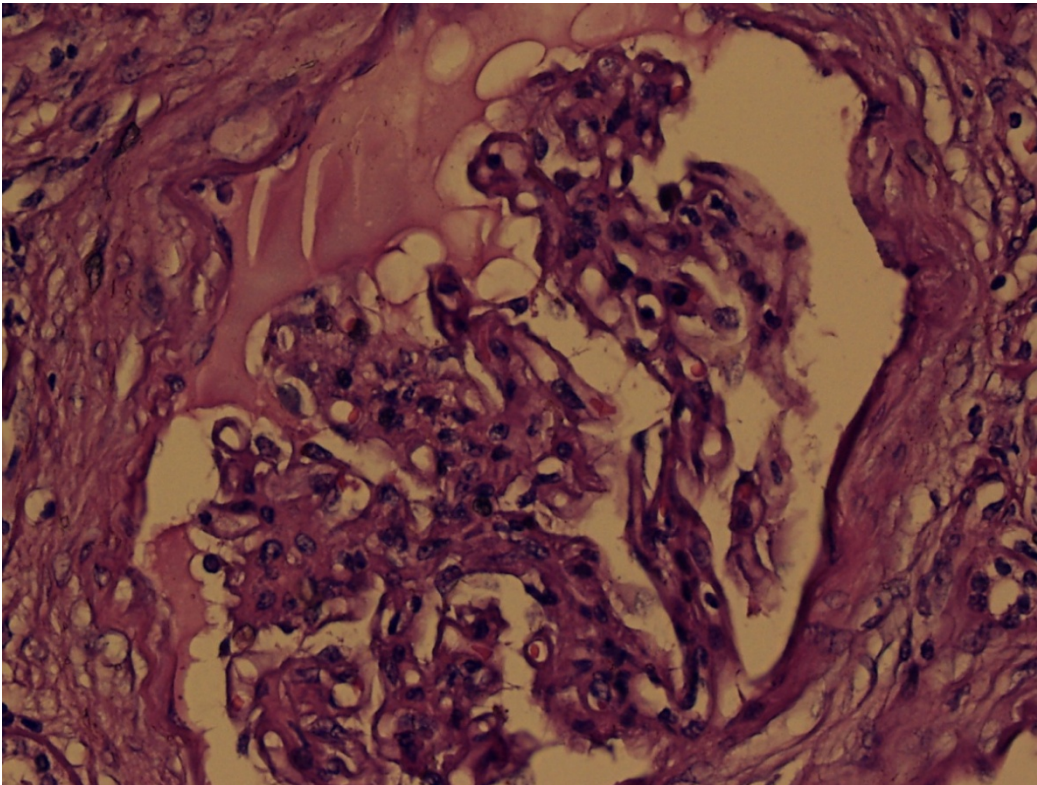
Resim 13. Transplant arteriopati, intimada belirgin elastik lif artışı olmaksızın fibroz kalınlaşma HE x200



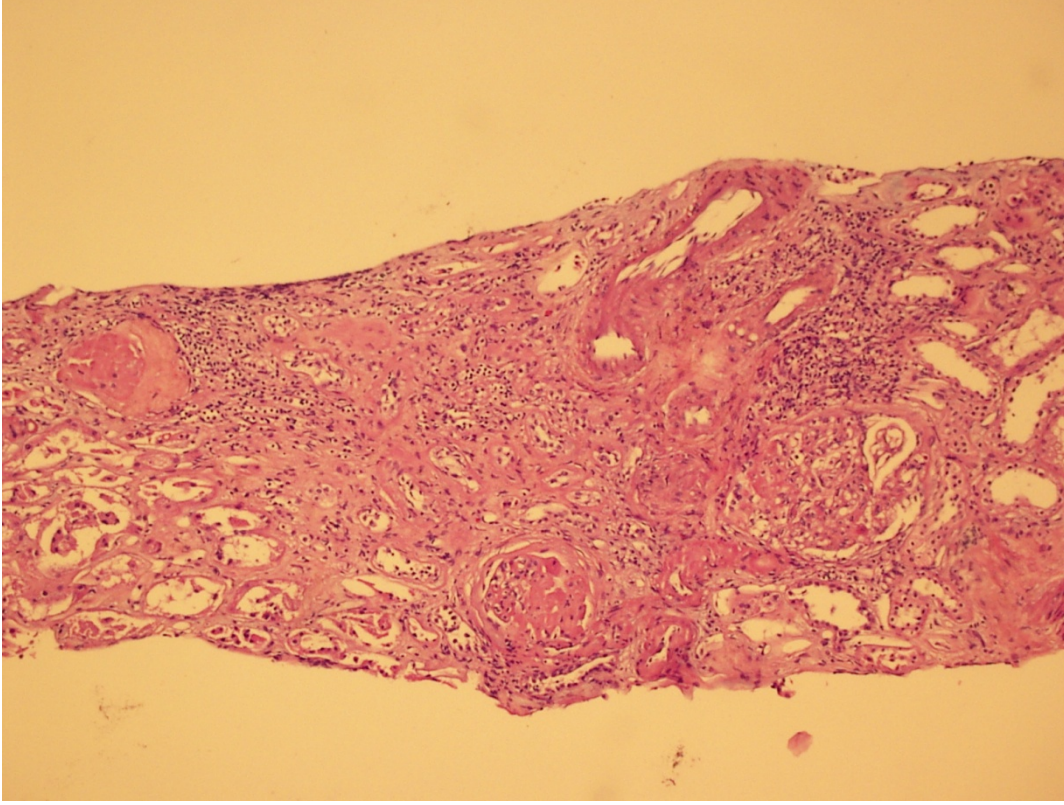
Resim 14. Transplant glomerulopatisi, glomerül kapillerlerinde rijid görünüm, çift kontur ve kalınlaşma Silver x200



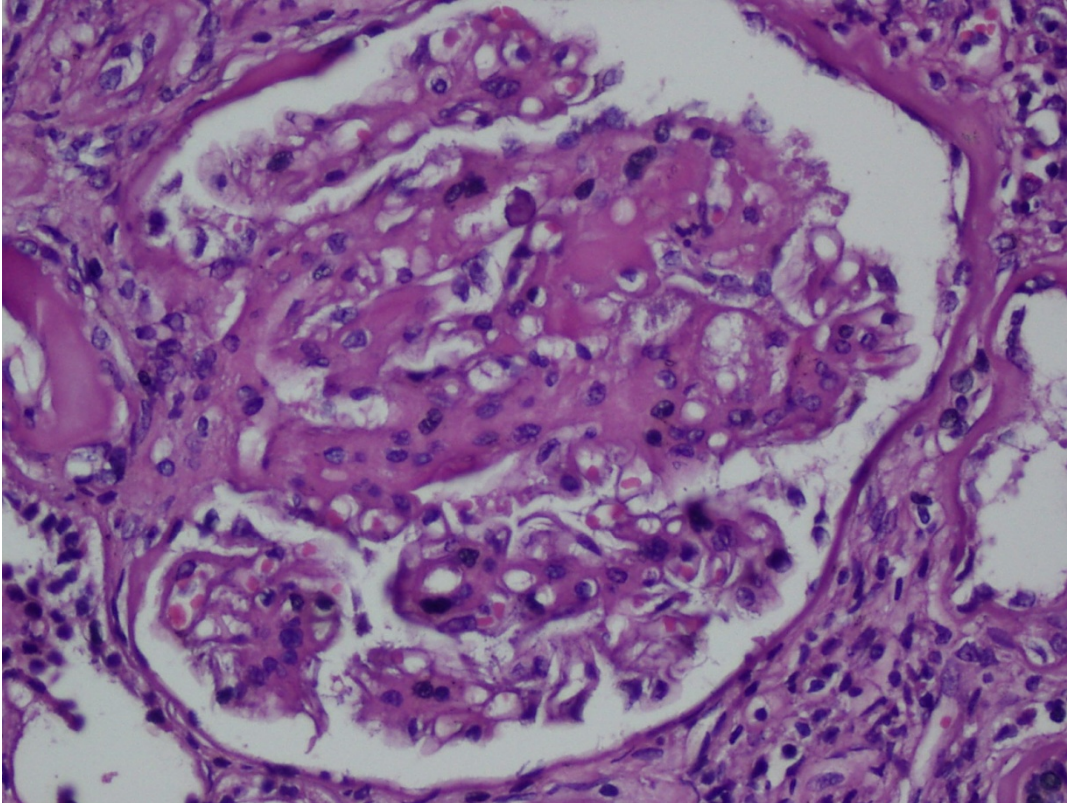
Resim 15. Transplant glomerülopati, glomerülde hafif mesangial hücre artışı, kapiller duvarlarda kalınlaşma ve çift kontur görünümü PAS x400



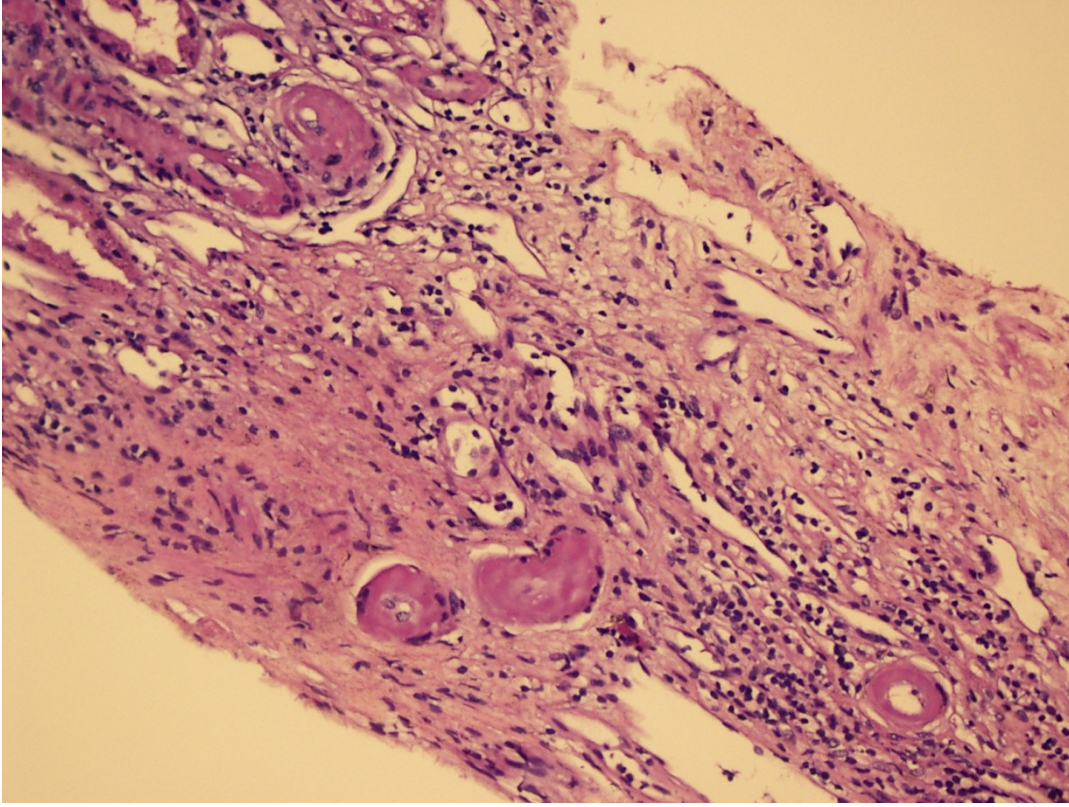
Resim 16. Kronik değişiklikler, belirgin tubuler atrofi ve glomerüllerde skleroza gidiş.
HE x40



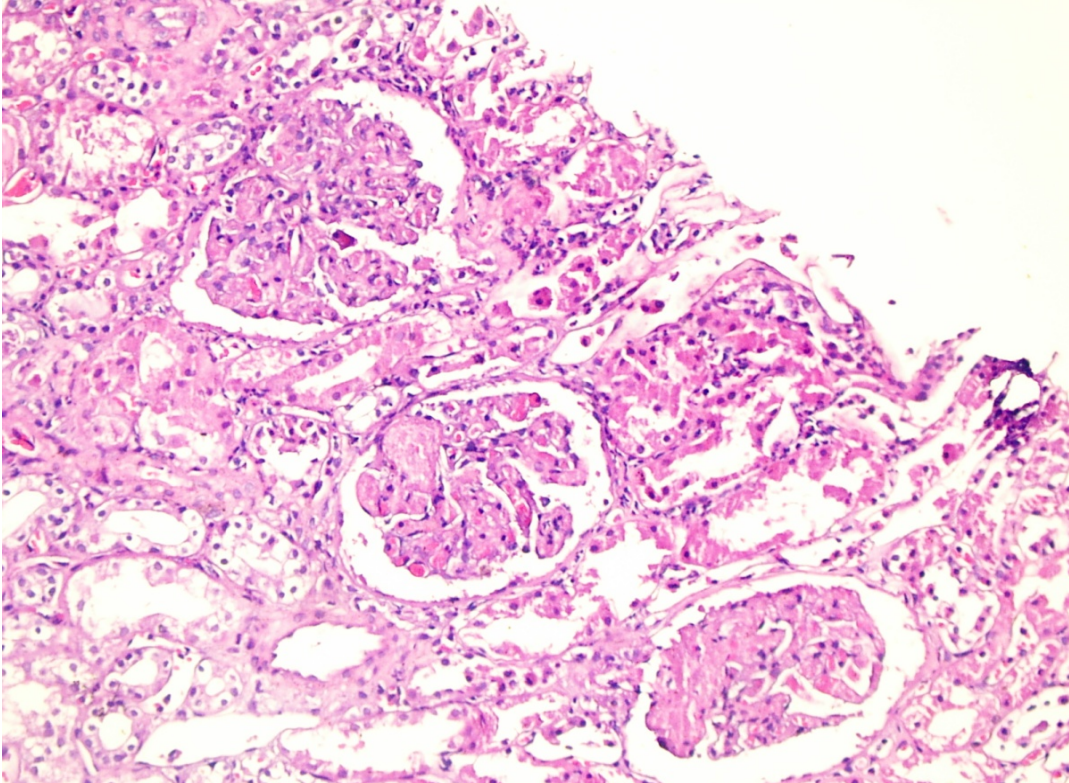
Resim 17. Kronik değişiklikler, glomerülde mezangial matriks artışı ve affarent arteriolde belirgin hiyalinozis HE x400



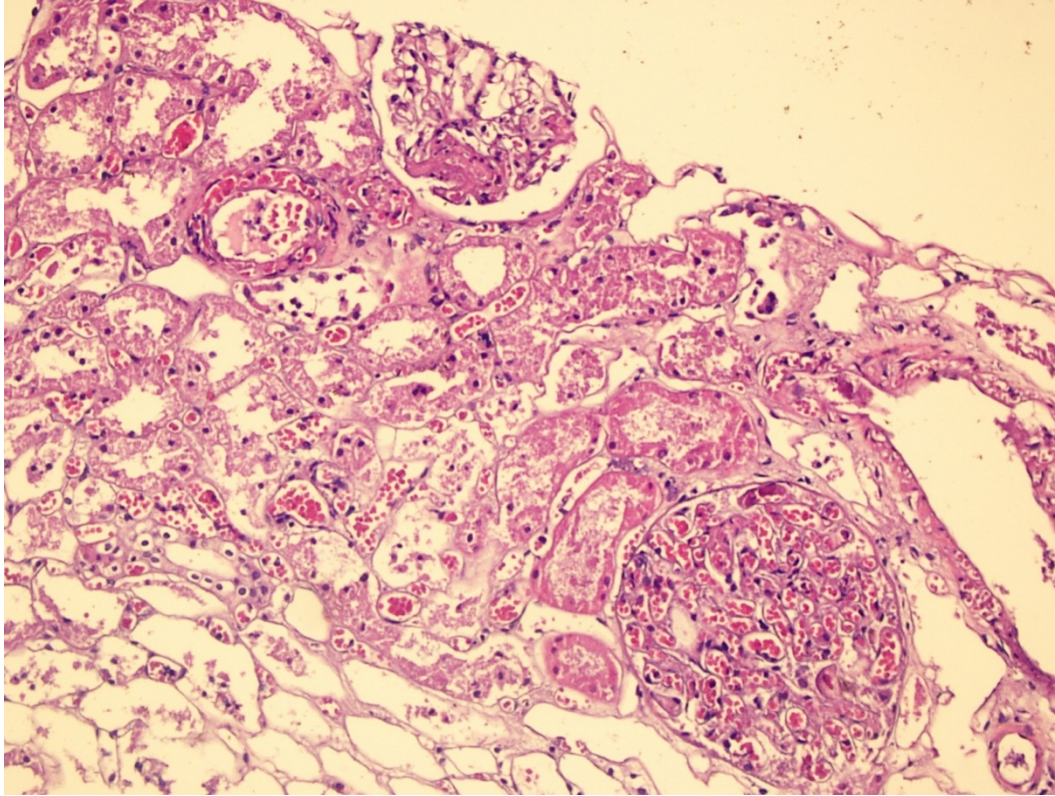
Resim 18. Kronik değişiklikler, arteriollerde belirgin hiyalinozis HE x100



Resim 19. Trombotik mikroanjiopati, kalsinörin inhibitörü toksisitesi, florid dönemle uyumlu değişiklikler, glomerül kapillerlerinde fibrin trombüsleri HE x100



Resim 20. Trombotik mikroanjiopati, hemolitik üremik sendrom, glomerül kapillerleri ve glomerül vasküler polündeki arteriolde fibrin trombüsleri HE x200



Ek Bilgi için:

- 1 -Robert B.Colvin. Antibody –Mediated Renal Allograft Rejection: Diagnosis and Pathogenesis. J Am Soc Nephrol 18:1046-1056, 2007.
- 2 -Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB, Colvin RB . Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. J Am Soc Nephrol.1999 Oct;10(10):2208-2214.
- 3 -Helmut e. Feucht, Helmut Schneeberger, Gunther Hillebrand, Klaus Burkhardt,Max Weiss, Gert Riethmuller, Walter Land, and Ekkehard albert. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. Kidney international, Vol. 43 (1993), pp. 1333-4338.
- 4 - Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Tolkoff-Rubin NE, Williams WW, Delmonico FL, Cosimi AB, Colvin RB .Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification.JAm Soc Nephrol. 2002 Mar;13(3):779-87.
- 5 - Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldberg JC, Grande J, Halloran PF, Hansen HE, Hartley B, Hayry PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, Yamaguchi Y, et al.The Banff97 workingclassification of renal allograft pathology.Kidney Int. 1999 Feb;55(2):713-23
- 6- Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, Solez K, Baldwin WM 3rd, Bracamonte ER, Broecker V, Cosio F, Demetris AJ, Drachenberg C, Einecke G, Gloor Glotz D, Kraus E,

- Legendre C, Liapis H, Mannon RB, Nankivell BJ, Nickleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Rodriguez ER, Seron D, Seshan S, Suthanthiran M, Wasowska BA, Zachary A, Zeevi A. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant*. 2010 Mar;10(3):464-71.
- 7-Nickleit V, Mihatsch MJ: Kidney transplants, antibodies and rejection: Is C4d a magic marker? *Nephrol Dial Transplant* 18: 2232–2239, 2003
- 8-Georg A. Böhmig, Markus Exner, Antje Habicht, Martin Schillinger, Ursula Lang, Josef Kletzmayer, , Marcus D.S, Walter H.H, Bruno W, H.Regele. Capillary C4d Deposition In Kidney Allografts: A Specific Marker of Alloantibody-Dependent Graft Injury. *J Am Soc Nephrol* 13:1091-1099. 2002
- 9-Dicken D.H.Koo, Ian S.D.Roberts, Isabel Quiroga, Jeanette Procter , Martin C.N.M.Barnardo, Margaret Sutton, Lucia Cerundolo, David R.Davies , Peter J.Friend, Peter J.Morris, Susan V.Fuggle. C4d Deposition in Early Renal Allograft Protocol Biopsies. *Transplantation* 2004; 78: 398-404.
- 10- Heinz Regele, Georg a. Böhmig, Daniela Gollowitzer, Martin Schillinger, Susanne Rockenschaub, Bruno Watschinger, Dentscho Kerjaschki, and Markus Exner. Capillary Deposition of Complement Split Product C4d in Renal Allografts is Associated with Basement Membrane Injury in Peritubular and Glomerular Capillaries: A Contribution of Humoral Immunity to Chronic Allograft Rejection. *J Am Soc Nephrol* 13: 2371–2380, 2002
- 11- Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, Cecka MJ, Cosyns JP, Demetris AJ, Fishbein MC, Fogo A, Furness P, Gibson IW, Glotz D, Hayry P, Hunsicker L, Kashgarian M, Kerman R, Magil AJ, Montgomery R, Morozumi K, Nickleit V, Randhawa P, Regele H, Seron D, Seshan S, Sund S, Trpkov K. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant*. 2003 Jun;3(6):708-14.
- 12- Imai N, Nishi S, Alchi B, Ueno M, Fukase S, Arakawa M, Saito K, Takahashi K, Gejyo F. Immunohistochemical evidence of activated lectin pathway in kidney allografts with peritubular capillary C4d deposition. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Sep;21(9):2589-95. Epub 2006 Apr 27.
- 13- [Magil AB](#), [Tinckam KJ](#). Focal peritubular capillary C4d deposition in acute rejection. [Nephrol Dial Transplant](#). 2006 May;21(5):1382-8.
- 14-Racusen [LC](#), [Haas M](#). Antibody-mediated rejection in renal allografts: lessons from pathology. [Clin J Am Soc Nephrol](#). 2006 May;1(3):415-20.
- 15- [Troxell ML](#), [Weintraub LA](#), [Higgins JP](#), [Kambham N](#). Comparison of C4d immunostaining methods in renal allograft biopsies. [Clin J Am Soc Nephrol](#). 2006 May;1(3):583-91.
- 16-Herzenberg AM, Gill JS, Djurdjev O, Magil AB. C4d deposition in acute rejection: an independent long-term prognostic factor. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jan;13(1):234-41.
- 17- Matthias Lorenz, Heinz Regele, Martin Schillinger, Markus Exner, Susanne Rasoul –Rockenschaub, Markus Wahrmann, Josef Kletzmayer, Gerd Silberhumer, Walter H.Hörl Georg A. Böhmig. Risk Factors for Capillary C4d Deposition in Kidney Allografts: Evaluation of a Large Study Cohort. *Transplantation* 2004, 78:447-452
- 18-Alexander J. Howie. The Association Among C4d Staining in Renal Transplant Biopsies, the Production of Donor-Specific HLA Antibodies, and Graft Outcome. *Transplantation*. Volume 83, number 4, February 27, 2007.
- 19-Lorraine C. Racusen, Heinz Regele. The pathology of chronic allograft dysfunction. *Kidney International* 119, 27-32, 2010.
- 20-Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Apr 17;8(6):348-57

- 21-Colvin RB, Nicheleit V: Renal transplant pathology .In: Heptinstall's Pathology of the Kidney.& th Edition , 2006,pp 1347-1490
- 22-Racusen LC, Halloran PF, Solez K.Banff2003meeting report: New diagnostic insights and standards.Am J Transplant. 2004 Oct;4(10):1562-1566.
- 23- Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nিকেleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN, Valente M. Banff07classification of renal allograft pathology: updates and future directions.Am J Transplant. 2008 Apr;8(4):753-60.
- 24-Željko Kikic, Heinz Regele, Veit Nordmeyer, Markus Wahrmann,Josef Kletzmayer, Gregor Bartel,and Georg A. Bohmig. Significance of Peritubular Capillary, Glomerular, andArteriolar C4d Staining Patterns in Paraffin Sections of Early Kidney Transplant Biopsies. Transplantation 2011;91: 440–446)
- 25-Joh K, Morozomi K, Kitamura H.Symposium :Evaluating the reproducibility of pathological diagnosis using the 1997 Banff classification update . Clin Transplant 2006;20: 53-60
- 26-Mengel M, Sis B, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, Solez K, Cendales L, Demetris AJ, Drachenberg CB, Farver CF, Rodriguez ER, Wallace WD, Glotz D; Banff meeting report writing committee. Banff2011 Meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection.Am J Transplant. 2012 Mar;12(3):563-70
- 27- Danielle Cohen, Robert B Colvin, Mohamed R Daha, Cinthia B Drachenberg, Mark Haas, Volker Nিকেleit, Jane E Salmon, Banu Sis, Ming-Hui Zhao, Jan A Bruijn, Ingeborg M Bajema. Pros and Cons for C4d as a Biomarker. Apr 04, 2012 Kidney Int. 2012;81(7):628-639.
- 28- B. Sis., G. S. Jhangric, J. Riopela, J. Changb,d, D. G. de Freitasb,d, L. Hidalgoa,b, M. Mengela,b, New Diagnostic Algorithm for Antibody-Mediated Microcirculation Inflammation in Kidney Transplants. American Journal of Transplantation 2012; 12: 1168–1179
- 29-Cinthia B. Drachenberg and John C. Papadimitriou,Endothelial Injury in Renal Antibody-MediatedAllograft Rejection: A Schematic View Based on Pathogenesis. Transplantation . 2013
- 30-Liise K.Kayler, Lawrence Kiss, Vivek Sharma, Ravi Mohanka, Adriana Zeevi, Alin Girnita, Ron Shapiro , Parmjet S.Randhawa. Acute Renal Allograft Rejection: diagnostic Significance of Focal Peritubular Capillary C4d. Transplantation 2008 ;85: 813-820
- 31- Solez K, Racusen LC. The Banff Classification revisited . Kidney International . 83, 201-206, 2013.:110-21
- 32-Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, Campbell PM, Cascalho M, Collins AB, Demetris AJ, Drachenberg CB, Gibson IW, Grimm PC, Haas M, Lerut E, Liapis H, Mannon RB, Marcus PB, Mengel M, Mihatsch MJ, Nankivell BJ, Nিকেleit V, Papadimitriou JC, Platt JL, Randhawa P, Roberts I, Salinas-Madriga L, Salomon DR, Seron D, Sheaff M, Weening JJ.Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN').Am J Transplant. 2007 Mar;7(3):518-26
- 33-Dorling .Transplant Accomodation-Are the Lessons Learned From Xenotransplantation Pertinent for Clinical Allotransplantation?. Am. J. of Transplantation 2012, 12: 545-553.
- 34-Elias D.N., Elisangela P.,Abram B., Carlucci G.V., Sheila A.C.S., James H., Francine B.C.,Neila A.S., William C.N.,Luiz E.I., Daisa R.D. C4d –Positive Chronic Rejektion ; A Freguent Entity With a Poor Outcome. Transplantation 2007 ; 84:1392-1398.
- 35-Colvin RB. Getting out of flatland: into the third dimension of microarrays. Am J Transplant. 2007;7 (12) : 2650 -1.

35- Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, Castro MC, David DS, David-Neto E, Bagnasco SM, Cendales LC, Cornell LD, Demetris AJ, Drachenberg CB, Farver CF, Farris AB, Gibson IW, Kraus E, Liapis H, Loupy A, Nickleit V, Randhawa P, Rodriguez ER, Rush D, Smith RN, Tan CD, Wallace WD, Mengel M; Banff meeting report writing committee. Banff 2013 meeting report: Inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. Am J Transplant. 2014 Feb;14(2):272-83. doi: 10.1111/ajt.12590.

36- Haas M.: The Revised (2013) Banff Classification for Antibody-Mediated Rejection of Renal Allografts: Update, Difficulties, and Future Considerations. -Am J Transplant. 2016 May;16(5):1352-7. doi: 10.1111/ajt.13661. Epub 2016 Feb 4.

37 -Hara S.: Banff 2013 update: Pearls and pitfalls in transplant renal pathology. Nephrology (Carlton). 2015 Jul;20 Suppl 2:2-8. doi: 10.1111/nep.12474.

38- A. Loupy, M. Haas, K. Solez, L. Racusen, D. Glotz, D. Seron, B.J. Nankivell, R.B. Colvin, M. Afrouzian, E. Akalin, N. Alachkar, S. Bagnasco, J. U. Becker, L. Cornell, C. Drachenberg, D. Dragun, H. De Kort, I.W. Gibson, E.S. Kraus, C. Lefaucheur, C. Legendre, H. Liapis, T. Muthukumar, V. Nickleit, B. Orandi, W. Park, M. Rabant, P. Randhawa, E F Reed, C Roufosse, S. V. Seshan, B. Sis, H. K. Singh, C. Schinstock, A. Tambur, A. Zeevi, M. Mengel. The Banff 2015 Kidney meeting report: Current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology. Am J Transplant. 2017 Jan;17(1):28-41. doi: 10.1111/ajt.14107. PMID: 27862883. doi: 10.1111/ajt.14107

RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA ENFEKSİYON PROBLEMİ

DR SEVGİ ŞAHİN
DR SİMİN GORAL

Transplantasyon pratiğinde kullanmakta olduğumuz immunosupresif ajanların gücü arttıkça transplant organ rejeksiyonu sıklığı azalmakta, fakat buna karşılık hastaların fırsatçı enfeksiyonlara ve kanser gelişmesine eğilimi artmaktadır (1,2).

Aynı zamanda transplantasyon sonrasında görülen fırsatçı enfeksiyonların şekli, CMV ve Pnömosistis için verilen rutin antimikrobial profilaksiye bağlı olarak değişmekte, bunların yerini BK virüs gibi yeni klinik sendromlar ve antimikrobial direnci gelişen mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar almaktadır (3).

Transplantlı hastalar enfekte oldukları halde almakta oldukları antiinflamatuvar immunosupresif tedavi nedeni ile, çok gürültülü bir klinik tablo göstermeyebilirler.

Öte yandan ateş yüksekliği olan transplantlı hastada enfeksiyon- akut rejeksiyon ayırımı yapılması ayrı bir önem taşır.

Enfeksiyonlar post-transplant erken dönem morbidite ve mortalitesinden sorumlu olup hastaların %80'i post-transplant birinci yılda en az bir enfeksiyon atağı geçirirler (4).

Kullanılan immunosupresif ilacın cinsinden çok, hastanın aldığı indüksiyon ve idame tedavisi ile birlikte akut rejeksiyon ataklarının tedavisi, posttransplant dönemdeki enfeksiyonların gelişmesinde major risk faktörüdür (5).

Enfeksiyon Riskini Etkileyen Diğer Faktörler Arasında:

- Enfeksiyon ajanına çevresel faktörler nedeni ile maruz kalma, daha önceden var olan latent enfeksiyonun tekrar aktif hale geçmesi, veya nadiren mevcut aktif enfeksiyonun allogreft ile nakledilmesi
- IV, üriner kateter varlığı

- Beslenme durumu, üremi ve kontrolsüz hiperglisemi gibi metabolik faktörler
- CMV, EBV, HBV, HCV ve HIV gibi immunomodülatör virüsler ile enfeksiyon
- Transplantasyon öncesinde uygulanan diyaliz yöntemi (hemodiyaliz ile karşılaştırıldığında cerrahi sonrası enfeksiyon riski periton diyalizinde bariz olarak fazladır) sayılabilir (1, 4, 6)

Enfeksiyon Epidemiyolojisi

Posttransplant dönemde enfeksiyonların kaynağı 4 ana başlık altında incelenebilir.

- Donörden kaynak alan enfeksiyonlar
- Alıcıdan kaynaklanan enfeksiyonlar
- Nosokomial enfeksiyonlar
- Toplum kaynaklı enfeksiyonlar

Donörden kaynak alan enfeksiyonlar

Sık olarak sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu ve tüberküloz, transplant dokusunda latent olarak bulunabilir. Enfeksiyon geçişi organ alımı sırasında var olduğu halde saptanamamış bakteriyemi, viremi gibi aktif donör enfeksiyonuna bağlı olabilir.

Ayrıca organ donörleri rutin cerrahi antimikrobial profilaksiye yanıt vermeyen nosokomial organizmalar ile enfekte olabilirler ve bu mikroorganizmaları alıcıya geçirmiş olabilirler.

Kadavra vericide bulunan lenfositik koriomenenjit virüs enfeksiyonu, enfeksiyöz ensefalit ve kuduz akut nörolojik olaylar tarafından maskelenebileceğinden tanı konulamayabilir (7). Normal konakçıda bu enfeksiyonlar konağın immun defansı ile sınırlanabilir. Buna karşın transplant alıcısında söz konusu enfeksiyonlar hızla ilerleyebilir, kalıcı nörolojik hasar bırakabilir ve immun yanıtın yetersizliği sonucu ölüm sık görülebilir (7, 8).

Bilinç değişikliği veya karaciğer fonksiyon testlerinde anormal değişiklikler olması klinisyeni donör kaynaklı enfeksiyonların araştırılmasına yöneltmelidir.

Kadavradan transplantasyon donörlerinin enfeksiyon açısından değerlendirilmesi, sürenin ve uygun tekniklerin sınırlı olması nedeni ile yetersizdir.

Donörlerin enfeksiyon açısından rutin incelenmesinde sık rastlanan virüslere ait serolojik tetkikler başta gelir . (Tablo 1)

Tablo1. Transplantasyon Donör Adayı İçin Enfeksiyon Taraması

Serolojik testler	VDRL, HIV, CMV, HCV, HBV, EBV, HSV, VZV
Mikrobiyolojik testler	Kan ve idrar
Radyolojik tetkikler	PA-Akciğer grafisi
Özel serolojik testler, nükleik asit ölçümleri, epidemiyolojik faktörlere göre antijen tayini	Toksoplazma, HCV, HIV
Bilinen enfeksiyon varlığında	Uygun antibiyoterapi veya antiviral tedavi
Muhtemel enfeksiyonlar	Ensefalit, Sepsis, hepatit.. vb

Transplant Alıcısından Kaynak Alan Enfeksiyonlar

İmmunosupresyon enfeksiyon durumunu alevlendireceği için, transplant alıcısında aktif enfeksiyon varlığı transplantasyondan önce eradike edilmelidir.

Epidemiyolojik öykünün bireyselleştirilmesi, koruyucu stratejiler geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. En sık rastlanan alıcı kaynaklı enfeksiyonlar; M. Tuberculosis, bazı parazitler, virüsler (CMV, HSV, EBV, HCV, HBV), ve bazı mantar enfeksiyonlarıdır.

Nazokomiyal Enfeksiyonlar

Ciddi antimikrobial direnci gelişmesi nedeni ile nozokomial enfeksiyonlar, giderek önem kazanmaktadır. Vankomisin dirençli enterokoklar, metisilin dirençli stafilokoklar, flukonazol dirençli kandida türleri bu grup enfeksiyonlara örnek olarak gösterilebilir.

Her nazokomial enfeksiyonda kaynağın kesin olarak saptanması, koruyucu stratejiler üretilmesine katkıda bulunacaktır.

Toplumdan Köken Alan Enfeksiyonlar

Toplumda enfeksiyon ajanına maruz kalma; kontamine yiyecek ve içeceklerin tüketimi, yaşanan ortamda enfekte çocuklar veya çalışanlar ile karşılaşma, seyahat veya iş ortamında enfeksiyon etkeni ile karşılaşma yolu ile olur.

İnfluenza, respiratuar sinsisyal virus (RSV) ve adenovirus gibi ajanlara bağlı solunum sisteminin viral enfeksiyonları, viral pnömoni riski taşıdığı gibi, bakteriyel süperenfeksiyon riskini de arttırmalar.

Yeni kullanılan immunosupressif ajanların enfeksiyon zamanı ile ilgili özelliği değiştirip değiştirmediği iyi bilinmemekle birlikte, bazı enfeksiyonlar posttransplant dönemde genel bir temporal patern takip ederler. Bu nedenle transplantasyon sonrası dönemde enfeksiyonun görülme zamanına göre ayırıcı tanı yapılması pratik ve mantıklı bir yaklaşımdır (4, 9)

Transplantasyon Sonrası Enfeksiyon Zamanlamasının Değişimi

Enfeksiyon Profilaksisi

Antimikrobial profilaksi posttransplant enfeksiyonların sıklığını ve ciddiyetini anlamlı oranda değiştirmiştir.

- Aşılama
- Ünlversal korunma
- Preemptif tedavi

olmak üzere 3 genel koruyucu yaklaşım vardır.

Posttransplant her yıl influenza aşısı, 3-5 yıl ara ile Pnömonokok aşısı önerilmektedir.

Canlı ve canlı-atenue aşılardan kaçınılmalı, diğer aşılar özellikle seyahat edilen bölgelerde endemik ajanlara karşı uygulanmalıdır.

Bunun dışında hastaların yaşam tarzını hijyenik doğrultuda düzenlemek (yiyecek-içeceklerin seçimi, el yıkama prosedürü eğitimi, pastörize olmayan gıdalardan kaçınılması şeklinde), bazı patojenlere maruz kalmayı engelleyebilir.

- Yara enfeksiyonundan korunmak amacı ile, perioperatif cerrahi antibiotik profilaksisi (transplantasyon yapılan organa ve lokal epidemiyolojik faktörlere göre) tercih edilir.
- Üriner enfeksiyon, sepsis, Pnömosistis carini pnömonisinden korunmak amacı ile en az 3 ay süre ile olmak üzere genellikle 6 ay Trimetoprim-sulfametoksazol kullanımı önerilmektedir (10). Trimetoprim-sulfametoksazol alerjisi olan hastalarda kinolonlar (siprofloksasin veya norfloksasin), dapsone yada atovaquone oral yoldan kullanılabilir (11-13).
- CMV profilaksisi bazı klinik koşullarda elzemdir. Burada amaç CMV + donörden organ alan CMV – alıcıda primer enfeksiyon gelişmesini önlemek, anti-lenfosit serum ile endüksiyon ya da dirençli vakalarda antirejeksiyon tedavisi alanlarda korunma ve CMV + alıcılarda ise enfeksiyonun reaktivasyonunu önlemektir. (14). Genelde önerilen oral valganciclovir ile 3-6 ay civarında değişen profilaktik tedavidir.
- Profilaksi süresinin uzun olması (100 gün), hastalarının %3-18'inin geç dönemde CMV hastalığı geçirebilmesi ve antiviral tedaviye direnç oranının yüksek olması, CMV profilaksisi ile ilgili aşılması gerekli problemlerdir (15).

- Genellikle invaziv fungal enfeksiyonlar; non-albicans candida ve aspergillus türleri ile gelişir. Bu nedenle anti-fungal profilaksi risk ve epidemiyolojik faktörler bazında değerlendirilmelidir.

Posttransplant Erken Dönem

İmmüsupresyonun etkisi henüz tam olarak oluşmadığından posttransplant ilk ayda genellikle fırsatçı enfeksiyonlar görülmez. Viremi ve kandidemi erken dönemde saptanırsa bu durumun donör kaynaklı olabileceği düşünülmelidir. Bu dönemde görülen enfeksiyonlar, sık rastlanan genel cerrahi enfeksiyonlarıdır (kateter enfeksiyonu, yara enfeksiyonu gibi) (11).

Posttransplant Orta Dönem

Transplantasyondan sonraki 1. ay ile 6. ay arasındaki dönemdir.

Bu dönemde karşılaşılan febril ataklardan viral ve bakteriyel patojenler sorumlu tutulur. Genellikle Trimetoprim-Sulfometoksazol profilaksisi üriner enfeksiyon ve pnömosistis enfeksiyonlarından korusa da hastalarda en çok idrar yolu enfeksiyonu görülmektedir.

Antiviral profilaksi nedeni ile Herpes virüs enfeksiyonları nadir olarak görülmekle birlikte, BK virus enfeksiyonları ve adenovirus enfeksiyonları çok önemlidir.

Posttransplant Geç Dönem

Transplantasyonu izleyen ilk 6 ay sonrası, posttransplant geç dönem olarak kabul edilir.

Bu dönemde hastaların hemen hepsinin böbrek fonksiyonu stabil ve immüsupresif tedavi dozları oldukça minimal düzeydedir.

Hastaların çoğunda gelişen enfeksiyonlar genel popülasyondakilere benzer olma özelliğindedir (influenza, pnömokok, benign idrar yolu enfeksiyonları, vb.).

Bu dönemde üriner sistem enfeksiyonları sık, fakat selim özelliindedir.

Buna karşın hastaların %10-15'inde CMV korioretiniti, EBV ile ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar, kronik hepatit gibi kronik viral enfeksiyonlar, bu dönemde klinik olarak aşikar hale gelebilir.

Hastaların %5-15'inde, akut rejeksiyon ve yüksek doz immüsupresyon kullanım öyküsü görülebilir.

Bu hastalar Pnömosistoz, Listeria ve Nokardia gibi morbidite ve mortalitesi yüksek olan ciddi fırsatçı enfeksiyonlar içinde yüksek risk taşırlar.

Sitomegalovirus (CMV) Enfeksiyonu:

Sitomegalovirus, çift-sarmallı DNA içeren β-herpesvirüs ailesine bağlı bir virustur. Aynı zamanda HHV5 (human herpes virus 5) olarak da adlandırılır. CMV transplant alıcılarını en sık enfekte eden virustür. Genel popülasyonda yaş ile birlikte görülme sıklığı artar ve renal transplant alıcılarının ve donörlerinin 2/3'ünde anti-CMV IgG antikorları pozitif olarak saptanır. CMV kan transfüzyonları veya tranplante böbrek yolu ile donörden alıcıya taşınır.

Transplant hastalarında CMV enfeksiyonunun üç formu vardır.

- Primer enfeksiyon
- Sekonder enfeksiyon (veya reaktivasyon)
- Süperenfeksiyon
- [Primer enfeksiyon](#), en ciddi formdur. Seropozitif donörden böbrek transplantasyonu yapılan seronegatif transplant alıcısında görülür. Semptomatik hastalık gelişme riski %50'dir (4).
- [Reaktivasyon](#) seropozitif alıcıda görülür. Sessiz durumdaki virüsün anti-lenfosit antikor kullanımı veya yoğun immüsupresifler kullanımı sonrası reaktive olması, ciddi sistemik enfeksiyonlar ile veya alloimmün reaksiyonlar gibi bazı özel durumlarla endüksiyonu sonucunda gelişir. Sistemik enflamasyon CMV virüsünü reaktive edebilir.

•**Süperenfeksiyon** ise hem donör hem de alıcının seropozitif olmasına rağmen ortaya çıkan ciddi özel durumlarda görülür.

Klinik pratikte CMV hastalığının, CMV aktif enfeksiyonundan ayırt edilmesi büyük önem taşır (14). CMV aktif enfeksiyonu; antijenemi veya nükleik asit bazlı ölçüm testleri ile virüsün replikasyonunun gösterilmesi anlamına gelirken, CMV hastalığı ise CMV enfeksiyonuna ait enflamasyon semptomlarında eklenmesi olarak tanımlanır.

Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar

Tipik CMV hastalığı; ateş, iştahsızlık, halsizlik, kas ağrıları, baş ağrısının eşlik ettiği, anemi, lökopeni, trombositopeni, karaciğer enzimlerinde artma ile birlikte ve genellikle transplantasyon sonrası 1-4 ay arasında görülür.

Fakat, profilaktik amaçlı IV Gansiklovir veya Valgansiklovir alan hastalarda CMV hastalığı daha geç görülebilir.

Bazı hastalarda pnömoni, gastrointestinal komplikasyonlar, hepatit, ensefalit, veya miyokardit görülebilir.

Nadiren primer enfeksiyon veya reaktivasyonda hastalar asemptomatik olabilir, ancak bununla beraber hastayı P. Carini pnömonisi veya invazif aspergilloz gibi diğer fırsatçı enfeksiyonlara yatkın hale gelebilirler (16).

Güçlü anti-rejeksiyon tedavileri CMV virusunun replikasyonunu arttırırken, CMV enfeksiyonu allogreftte akut rejeksiyon gelişmesini destekleyebilir (17).

CMV enfeksiyonu immün mediatörlerin, sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretimini arttırmak yolu ile kronik allograft nefropati gelişme riskini arttırabilir (18).

Onkojenik etkisi olarak; CMV lenfoproliferatif hastalık gelişmesinin kolaylaştırabilir ve EBV enfeksiyonu gelişme olasılığını arttırabilir (1).

Tanı

CMV enfeksiyonu tanısı; klinik semptomlarının yanısıra virusun kanda gösterilmesi ve viral yükün sayısal olarak ölçülmesi temeline dayanır.

Koruyucu tedbirleri almak ve tedavi stratejilerini belirlemek amacı ile CMV enfeksiyonunun erken ve kesin tanısı, CMV antijenemi tayini ve viral genetik materyalin PCR ile saptanması ile mümkündür.

CMV antijenemisi; periferik kanda polimorf nüveli lökositlerde CMV pp65 matriks proteininin erken dönemde saptanmasına olanak sağlar. Genellikle 24 saat içinde sonuç verir ve mevcut viral yükle uyum gösterir.

Preemptif tedavide; pp65+ pozitif hücre sayısının yanında hastanın risk durumu da önem taşır.

CMV viral yük ile hastalığın ağırlığı her zaman korelasyon göstermez ama yüksek kopya sayısı genelde CMV enfeksiyonu tanısı koydurur. Bununla birlikte viral yükteki artış hızı trendi CMV hastalığı için risk göstergesinde sayılabilir.

Tedavi

Geliştirilen koruyucu stratejiler CMV hastalığı görülme sıklığını %5'lere kadar düşürmüştür.

CMV korunmasında iki temel yaklaşımdan bahsedilebilir.

- CMV enfeksiyonu için yüksek riskli hastalarda profilaktik antiviral ajanların kullanımı
- Aralıklı olarak yapılan PCR ile CMV viremi tayini ile enfeksiyonun erken tanınması ve erken tedavisi (Preemptive)

Preemptif veya profilaktik tedavi yaklaşımının birbirine üstünlüğü konusunda çalışmalar devam etmektedir. Transplant alıcısında, CMV için risk belirlenmesi ile profilaksi halen en yaygın olarak kullanılan yaklaşımdır.

CMV – alıcı, CMV– donör durumu: Sadece herpes virüs enfeksiyonu profilaksisi amacı ile 3 aylık Asiklovir tedavisi önerilmektedir.

CMV – alıcı, CMV + donör: Valgansiklovir 900 mg/gün x 6 ay

CMV + alıcı, CMV - donör: Valgansiklovir 450 mg/gün x3 ay

CMV + alıcı, CMV + donör: Valgansiklovir 450 mg/gün x3 ay

Valgansiklovir dozu hastanın GFR düzeyine göre ayarlanmalıdır.

CMV hastalığının tedavisinde; bazı merkezler tedavi süresinin daha uzun tutulmasını tavsiye etmekle birlikte, minimum 2-4 hafta iv gansiklovir verilmesi önerilmektedir. Gansiklovir dozu 12 saat ara ile 5mg/kg olup, GFR'ye göre doz ayarlaması gereklidir.

Genelde önerilen IV tedavinin CMV PCR en az iki kez negatif olana kadar (birer hafta ara ile) sürdürülmesi yönündedir.

EBV (Epstein-Barr virus) (HHV-4)

EBV enfeksiyonu genel toplumda özellikle adolesanlarda, enfeksiyöz mononükleoz sendromuna yol açar.

Böbrek transplantlı hastalarda ise kanda EBV viral yükünün saptanması ile tanımlanan asemptomatik EBV enfeksiyonu olabileceği gibi, aktif enfeksiyonun belirti ve bulguları ile birlikte tanımlanan EBV hastalığı şeklinde de görülebilir.

EBV enfeksiyon ajanı olarak etkisi dışında, onkogenik potansiyelinin yüksek olması nedeni ile transplant hastalarında ayrı bir önem taşır.

EBV enfeksiyonu sonucu replikasyon ile artarak oluşan virus, B hücrelerinde transformasyona yol açar.

Normal kişilerde EBV ile transforme olan B hücreleri sitotoksik lenfosit hücreler tarafından yok edilir. Immunsupresyon tedavisi altındaki transplant hastalarında bu mekanizma bozulduğundan B hücrelerinin kontrolsüz çoğalması malign lenfoproliferatif hastalıkla (PTLD) sonuçlanabilir.

EBV ile ilgili gerek donör gerekse alıcıya ait serolojik durumun transplantasyondan önce bilinmesi önerilmektedir.

Özellikle seropozitif vericiden organ alan seronegatif alıcıda endüksiyon tedavisi, immunsupresyon ve antiviral profilaktik stratejinin belirlenmesi önemlidir, strateji bu bilgi doğrultusunda şekillendirilir.

Posttransplant antiviral profilaksi alanlarda lenfoproliferatif hastalık görülme sıklığı daha düşüktür (19).

İmmunsupressif ajanlar arasında m-TOR inhibitörlerinin (sirolimus ve everolimus) EBV ile enfekte lenfoma hücrelerinin gelişmesini engellediği gösterilmiştir (20).

(BK) Virus Enfeksiyonu

BK virusu DNA virusu olup polyomavirus ailesine bağlıdır. Primer enfeksiyon genellikle subklinikaldır ve nonspesifik viral solunum yolu enfeksiyonu şeklindedir.

BK genomu JC virusu ile % 72, SV40 virusu ile %70 nükleotid homolojisi göstermektedir. BK virüsün 6 subtipi mevcuttur-en sık olan genotip 1 (%80). Latent olarak üroepitelde ve renal tubular hücrelerde bulunur.

Transplantasyon sonrası immunsupresyonun etkisi ile BK virusu transplante böbrekte reaktif olur ve tedavi edilmezse olguların yaklaşık yarısında interstisyel nefrit ile greft kaybına yol açar (21).

BK viruse bağlı interstisyel nefrit, tacrolimus ve miklofenolat (MMF) bazlı rejimlerde ve anti-rejeksiyon tedavisi almış olan hastalarda, ameliyat sırasında üretere stent takılmış olanlarda, ve bir önceki greftini BK nedeniyle kaybetmiş hastalarda daha sık görülmektedir (22).

Graft fonksiyonunda bozulma dışında hastalığın tanısına yönelik herhangi bir özel belirti ve bulgusu yoktur. Genellikle transplantasyonu izleyen 6-12 ay arasında görülür. Üreteral stenoz/ülserasyon, hemorajik sistit, interstisyel nefrit ve progresif multifokal lökoensefalopati (PML)'e neden olabilir.

Tanı; idrar sitolojisi (İdrarda **Decoy hücre**si olarak adlandırılan intraselüler viral inklüzyon cisimcikleri), plazmada viral yük tayini ve greft biyopsisi ile konur. Plazmada PCR ile viral yük tayini aynı zamanda hastalığın klinik seyrinin takibinde de önem taşır.

Hastalığın prognozu oldukça kötüdür. Hastaların çoğunda greft kaybına kadar gidebilen renal fonksiyonlarda tedrici bozulma görülür.

Genel tavsiye edilen yaklaşım, postransplant 1. aydan başlamak üzere, en az her 3 ayda bir, BK viral yük tayini yapılması ve BK pozitif olursa dikkatli bir şekilde immunsupresif ilaçların azaltılması şeklindedir.

Tedavisi de immunsupresyonun azaltılmasından ibarettir, fakat bu durumda da akut rejeksiyona eğilim gelişmesi kaçınılmazdır. O nedenle hastaların çok yakinen takibi gerekmektedir-hem böbrek fonksiyonlarının ve donör spesifik antikorların, hemde BK viral yükün periyodik olarak monitor edilmeleri önerilir.

İmmunsupresyonun azaltılmasında tacrolimus dozunun yarıya düşürülmesi ve/veya MMF'in kesilmesi öncelikle önerilmektedir. Leflunamid, cidofavir, ve levofloksasin kullanımının faydası kanıtlanmamıştır. IV immunglobulin kullanımının faydalı olduğu bir kaç ufak çalışmada gösterilmiş olsada şu an için her hastada kullanımı tavsiye edilmemektedir. (23,24).

Ek Bilgi İçin:

1-Fishman JA, Rubin RH: Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-1751

2- Halloran PF: Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-2729

3- Fishman JA: Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2007; 357:2601-2614

4- Rubin, RH: Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993; 44:221

5- Jamil B, Nicholls K, Becker GJ, Walker RG: Impact of acute rejection therapy on infections and malignancies in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68:1597

6- Passalacqua JA, Wiland AM, Fink JC, et al: Increased incidence of postoperative infections associated with peritoneal dialysis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68:535

7- Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, et al: Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N Engl J Med*. 2006; 25;354(21):2235-2249

8- Wilck, M, Fishman, JA: The challenges of infection in transplantation: donor-derived infections. *Curr Opin Transpl* 2005; 10:301

9- Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, et al: Infections in the renal transplant recipient. *Am J Med* 1981; 70:405

10- Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, et al: A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: Clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on microflora, and the cost benefit of prophylaxis. *Am J Med* 1990; 89:255

11- Bakir N, Surachno S, Sluiter WJ, et al: Peritonitis in peritoneal dialysis patients after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:3178

12- Johnson DW, Isbel NM, Brown AM, et al: The effect of obesity on renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002; 74:675

- 13- Kamath NS, John GT, Neelakantan N, et al: Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006; 8:140
- 14- Humar A, Michaels M: AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 262-274
- 15- Singh N, Yu VL: Severing the Gordian knot of prevention of cytomegalovirus in liver transplant recipients: the principal is the sword. *Liver Transplant* 2005; 11: 891-894
- 16- Paya CV: Indirect effects of CMV in the solid organ transplant patient. *Transplant Infect Dis* 1999; 1 (Suppl 1):8-12
- 17- Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al: The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2002; 2:850-856
- 18- Tong CY, Bakaran A, Peiris JS, et al: The association of viral infection and chronic allograft nephropathy with graft dysfunction after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 27:576-578
- 19- Funch DP, Walker AM, Schneider G, et al: Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5:2894-2900
- 20- Majewski M, Korecka M, Joergensen J, et al: Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses. *Transplantation* 2003; 75:1710-1717
- 21- Hirsch HH. Polyomavirus BK nephropathy: a reemerging complication in renal transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 25-30
- 22- Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2145-2151.
- 23- Bjorng O, Tveitan I, Midvedt K, et al. Treatment of polyomavirus infection with cidofavir in renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2023-2025
- 24-Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(2): 209-217

POSTTRANSPLANT DİYABETES MELLİTUS

DR SEVGİ ŞAHİN DR SİMİN GORAL

Transplantasyon sonrası alıcıda yeni gelişen diyabet; solid organ transplantasyonlarından sonra görülen metabolik bir komplikasyondur. Böbrek transplant alıcılarında % 2-53, karaciğer transplant alıcılarında % 2.5-25 sıklıkta görülür (1-3).

Posttransplant diyabet tanısı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabet tanı kriterleri ile;

- Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl veya
- 75g OGTT'de 2. saat kan şekeri ≥ 200 mg/dl bulunması ile konur.

Açlık kan şekeri 110-125 mg/dl arasında ise bozulmuş açlık glukozu (IFG) veya 75g OGTT'de 2.saat kan şekeri 140-199mg/dl arasında olduğunda bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olarak adlandırılır(4).

Açlık plazma glukozunun normal değerleri; Amerikan Diyabet Derneği'ne (ADA) göre ≥ 100 mg/dl ve WHO'ya göre ≥ 110 mg/dl olarak farklılık göstermektedir, posttransplant diyabet gelişimi için risk altında olan transplant alıcılarının belirlenmesinde ADA kriterlerinin kullanılması önerilmektedir (5).

Risk Faktörleri

- Irk (zenciler ve latin ırkı),
- Obezite (BMI ≥ 30 kg/m²),

- 40 yaşından büyük olmak,
- Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü varlığı veya gestasyonel diyabet öyküsü
- Transplantasyon öncesinde bozulmuş glukoz toleransı veya metabolik sendroma ait diğer kriterlerin varlığı,
- Kadavradan transplant alıcıları,
- HCV (Hepatit C virüs) enfeksiyonu,
- Kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörü içeren immunosupresif tedavi kullanımı,

transplantasyon sonrası diyabet gelişimini hızlandıran faktörler olarak bildirilmektedir.

İmmunosupresif ajanlardan antimetabolitler (Azathioprin ve Mikofenolat) ile ilgili diyabetojenik bir yan etki bildirilmemiştir (6).

Tacrolimus un doza bağlı diyabet yapıcı yan etkisi vardır. Sirolimus ile ilgili olarak insülin duyarlılığını azalttığı ve kompanse edilebilir β -hücre yanıtında defekt yaratması sonucu diyabetojenik etkisinin geliştiğini gösteren yayınlar vardır (7,8).

Bunun dışında

- Bazı HLA antijenlerinin varlığı (A30, B27, B42),
- HLA mismatch sayısının fazla olması,
- Akut rejeksiyon öyküsü,
- CMV (sitomegalovirüs) enfeksiyonu,
- Alıcının erkek cinsiyetinde olması, vericinin erkek cinsiyetinde olması potansiyel risk faktörleri arasında sayılabilir .

Ayrıca son yıllarda polikistik böbrek hastalığının da risk faktörü olduğu bildirilmektedir (9-11).

İmmunosupresif İlaçların Etkisi

- **Steroide bağlı yeni gelişen diyabetes mellitus:**

Steroid dozunda günlük 0.01mg/kg artış post-transplant diyabet gelişme riskini %5 oranında artırır (12). Günlük prednisolon dozunun ilk yılda 5mg'a düşürülmesi glukoz metabolizmasında düzelmeye neden olur (13). Steroide bağlı gelişen insülin direnci multifaktöriyeldir. İnsülin reseptör sayısının azalması, iskelet kaslarından glukoz alımının bozulması, endojen insülin yapımının inhibisyonunun bozulması, glukozla bağımlı olmayan yağ asiti siklusunun aktivasyonu ve glikojen sentezinin azalması steroide bağlı gelişen insülin direncinden sorumlu tutulan faktörlerdir (14,15).

- **Kalsinörin inhibitörü kullanımına bağlı gelişen diyabetes mellitus:**

Kalsinörin inhibitörüne bağlı diyabet gelişiminden bozulmuş insülin sekresyonu sorumlu tutulmaktadır (16). Her iki kalsinörin inhibitörü pankreas adacık hücrelerinde geri dönüşümlü toksisiteye neden olur ve insülin ekspresyonunun transkripsiyonel regülasyonunu etkiler. Pankreas transplantasyonu yapılmış hastalarda hem takrolimus hem de siklosporinin pankreas adacık hücrelerinde geri dönüşümlü toksisiteye neden olduğu ve adacık hücre hasarının kalsinörin serum düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17).

- **Hepatit C ile ilişkili diyabetes mellitus:**

Hepatit C virüsünün diyabetojenik etkisinin potansiyel mekanizmaları arasında; insülin direnci, glukogenez ve glukozun hepatik alımının azalması ve pankreas beta hücreleri üzerine virüsün doğrudan sitopatik etkisi sayılabilir (18). HCV varlığı, bağımsız olarak insülin direncini %62 oranında artırır (3). Transplantasyon öncesi dönemde HCV tedavisine yanıt alınmasının, transplantasyon sonrasında gelişen diyabet riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır (19).

- **Sitomegalovirus ile ilişkili diyabetes mellitus:**

Asemptomatik CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı, transplantasyon sonrası diyabet gelişimi riskini artırır (20). CMV; pankreas β hücrelerinden insülin salgılanmasını bozarak, diyabetojenik etki gösterir. CMV; proenflamatuvar sitokin salgılanmasını endükleyerek, apopitoza ve buna bağlı olarak fonksiyonel β hücre bozukluğuna yol açabilir (21).

Post-Transplant Diyabetes Mellitus'un Hasta ve Greft Sağkalımı Üzerine Etkisi

Transplantasyon sonrası diyabet gelişen hastalarda fatal ve non-fatal kardiyak olay görülme sıklığı, transplantasyon sonrası diyabet gelişmeyen hastalara göre 2-3 kat fazladır (22,23). Transplantasyon sonrası diyabet gelişmesi hasta sağkalımını olumsuz etkilediği gibi, enfeksiyon gelişmesi, akut rejeksiyon ve greft kaybı riskini de artırır.

USRDS veri analizi ile, transplantasyon sonrası diyabet gelişmesinin, greft yetmezliği riskini %63, mortalite riskini %87 arttırdığı gösterilmiştir (6).

Karaciğer transplantasyonundan sonra da durum benzer görünmektedir. Karaciğer transplantasyonu sonrası diyabet gelişen hastalarda da morbidite ve mortalitede artış söz konusudur.

Özellikle HCV + olup transplantasyon sonrası diyabet gelişen hastalarda, HCV + olup diyabet gelişmeyenlerle kıyaslandığında mortalite oranı anlamlı yüksektir.

Solid Organ Transplant Alıcılarında Diabetes Mellitusun Tanısı ve Tedavi Yaklaşımları

Transplantasyon hazırlık döneminde alıcı değerlendirmesi sırasında diyabet açısından hasta sorgulanırken, aile öyküsü de alınmalıdır (4).

Bozulmuş glikoz toleransı saptanan veya glikoz tolerans testi sonucu anormal olarak saptanan hastalarda, kilo kontrolü, diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmeli, HCV pozitifliği saptanan hastalarda transplantasyon öncesi antiviral tedavi verilmelidir.

Transplantasyon sonrasında diyabet gelişen hastalarda tedavi yaklaşımı, klinik kılavuzlar doğrultusunda olmalıdır.

İmmünyüpresyonun yeni duruma göre modifiye edilmesi ve diyabeti tedavi etmenin amacı, HbA1c düzeyinin < %6.5 sınırında tutulmasını sağlamaya yöneliktir.

Bu amaçla, kortikosteroid dozunun azaltılması transplantasyondan bir yıl sonra glikoz toleransında anlamlı düzelmeye neden olur (6).

Steroidden kaçınma ve steroid kesme rejimleri transplantasyondan sonra diyabet gelişen her hasta için bireysel olarak ayrı ayrı düşünülmelidir.

Glisemik kontrol hedefine ulaşılamayan veya diyabet regülasyonu sağlanamayan hastalarda tedavide tacrolimus'tan siklosporin A'ya değiştirme düşünülebilir.

Bununla birlikte immünyüpresyon dozunda değişiklik yapılırken, akut rejeksiyon açısından alınan riskler mutlaka göz önünde tutulmalıdır.

Yaşam tarzı değişiklikleri ve immünyüpresyon dozu ve cinsinde yapılan değişikliğe rağmen glisemik kontrol sağlanamıyor ise tıbbi tedavi gündeme gelmelidir.

Genellikle oral anti-diyabetik ajanlar, transplantasyon sonrası gelişen diyabetin tedavisinde etkili olsalar da, post-transplant erken dönemde hastaların %40'ında mecburen insülin kullanımına ihtiyaç gelişir (24).

Medikal DM tedavisi seçiminde ilaçların avantaj ve dezavantajları göz önüne alınarak bireyselleştirme esastır.

Örnek olarak kilolu hastalarda metformin (Biguanid türevi oral anti-diyabetik) iyi bir seçenek olmakla birlikte, greft fonksiyonu iyi olmayan hastalarda laktik asidoz riskini arttıracığından, bu grup ilaçtan kaçınılmalıdır.

Sülfonilüre türevleri reçetelenirken de greft fonksiyon bozukluğu olan veya yaşlı hastalarda hipoglisemiye yol açabileceği akıldan bulundurulmalıdır. GFR <50 ml/dk olan hastalarda Sülfonilüre grubundan glipizide veya glimepiride tercih edilebilir.

Genellikle oral antidiyabetik ilaçlara düşük dozda başlanarak 1-2 haftada bir doz titre edilir. 'Non-sülfonilüre' grubu olarak bilinen Meglitinidler'in etki mekanizması, sülfonilüreler gibi insülin sekresyonunu arttırmak yönünde olmasına karşın, hipoglisemi ve kilo artışı gibi yan etkileri sülfonilürelerden çok daha düşük olması ve etkilerinin daha erken başlayıp daha kısa sürmesi ile sülfonilürelerden ayrılırlar (24). Meglitinidler (repaglinide) karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği hastalarında, yaşlı hastalarda ve greft fonksiyonu bozuk olanlarda kullanılabilirler. Tiazolidindionlar, insülin duyarlılığını arttıran ajanlardır. Dolayısı ile insülin ihtiyacını azaltabilirler. Fakat bu ilaçların yan etki potansiyeli oldukça yüksektir. Periferik ödem, kilo artışı, anemi, akciğer ödemi, konjesitif kalp yetmezliği sık görülen yan etkiler arasında sayılabilir. Özellikle, tiazolidindionlara ilave olarak insülin kullanan hastalarda periferik ödem görülme sıklığı artar (25). Postmenopozal kadınlarda tiazolidindion kullanımı kemik fraktür riskini arttırabilir (26). Meglitinidler sitokrom P-450 sistemi ile metabolize edilirler. Bu nedenle aynı enzim sistemini kullanan ilaçlarla (gemfibrozil, siklosporin A,..) birlikte kullanıldığında, hastalarda etkileşim yüzünden hipoglisemi gelişebileceği göz önüne alınmalıdır (27). Sülfonilüre veya meglitinidleri kullanamayan hastalarda dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri veya inkretin mimetikler kullanılabilir. Bu gruptan Sitagliptin'in (Januvia) renal transplantlı hastalarda kullanımı ile ilgili yapılmış etkinlik-güvenlik ile ilgili çalışmalarda, ajanın hipoglisemiye neden olmadığı fakat, siklosporin A kullanan hastalarda QT intervalini uzatabildiği bildirilmiştir (28). Hasta takibinde ilk 3 aydan sonra, 3 ayda bir HbA1c ölçümü ve diyabet komplikasyonlarının taranması (mikroalbuminüri tayini, oftalmolojik muayene, ayak bakımı vb..) önerilmektedir. Lipid profili yılda bir kez mutlaka ölçülmeli, risk faktörleri varlığında ise klinisyenin uygun gördüğü sıklıkta tekrarlanmalı, LDL hedefi < 100 mg/dl düzeyinde tutulmalıdır. Transplantasyon pratiği ile uğraşan klinisyene düşen görev, transplantasyona hazırlık döneminde post-transplant diyabet için risk grubunu saptayarak yaşam tarzı değişikliği önermek ve transplantasyon sonrasında bu hasta grubunu sıkı takip ederek greft ve hasta sağkalımını arttırmaktır.

Ek Bilgi için:

- 1- Davidson J, Wilkinson AH, Dantal J, et al: New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 2003;7:SS3–24.
- 2- Montori VM, Velosa JA, Basu, et al: Post-transplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002;25:583–592.
- 3- Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, et al: Post-transplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* 2001;72:1066–1072.
- 4- Wilkinson AH, Davidson J, Dotta F, et al: Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:291–298.
- 5- Walderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, et al: Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009; 88(3):429-434.
- 6- Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3(2):178–185.
- 7- Teutonico A, Schena PF, Di Paolo S: Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3128–3135
- 8- Johnston O, Rose CL, Webster AC, et al: Sirolimus is associated with new onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (7):1411-1418
- 9- Hamer RA, Chow CL, Ong ACM, et al: Polycystic kidney disease is a risk factor for newonset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2007;83(1):36–40
- 10- Ducloux D, Motte G, Vautrin P, et al: Polycystic kidney disease as a risk factor for post transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:244–246

- 11- de Mattos AM, Olyaei AJ, Prather JC, et al: Autosomal dominant polycystic kidney disease as a risk factor for post-transplant diabetes mellitus following renal transplantation. *Kidney Int* 2005;67:714–720
- 12- Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al: Tapering off prednisolone and cyclosporine the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:829–835
- 13- Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al: Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997;64(7): 979–983
- 14- Jindal RM, Revanur VK, Jardine AG: Immunosuppression and diabetogenicity. In: Hakim N, Stratta R, Gray D, editors. *Pancreas and islet transplantation*. 1st edition. New York: Oxford University Press; 2002. pp. 247–275
- 15- Venkatesan N, Davidson MB, Huchinson A: Possible role of the glucose-fatty acid cycle in dexamethasone-induced insulin antagonism in rats. *Metabolism* 1987;36:883–891
- 16- Crutchlow MF, Bloom RD: Transplant-associated hyperglycemia: a new look at an old problem. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:343–355
- 17- Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999;68(3):396–402
- 18- Bloom RD, Lake JR: Emerging issues in hepatitis C virus-positive liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:2232–2237
- 19- Kamar N, Toupance O, Buchler M, et al: Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after a-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2092–2098
- 20- Hjelmsaeth J, Sagedal S, Hartmann A, et al: Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk for new-onset diabetes and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia* 2004;47(9):1550–1556
- 21- Hjelmsaeth J, Muller F, Jenssen T, et al: Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset post-transplant diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced b-cell damage. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2311–2315
- 22- Ojo AO: Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82:603–611
- 23- Redmon JB, Olson LK, Armstrong MB, et al: Effects of tacrolimus (FK506) on human insulin gene expression, insulin mRNA levels, and insulin secretion in HIT-T15 cells. *J Clin Invest* 1996;98:2786–2793
- 24- Jindal RM, Hjelmsaeth J: Impact and management of post-transplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2000;70(Suppl 11):S58–63
- 25- Cheng AYY, Fantus IG: Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2005;172(2):213–226
- 26- Hampton T: Diabetes drugs tied to fractures in women. *JAMA* 2007;297:1645–1647
- 27- Hatorp V, Hansen KT, Thomsen MS: Influence of drugs interacting with CYP3A4 on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of the prandial glucose regulator repaglinide. *J Clin Pharmacol* 2003;43(6):649–60.
- 28- Strom Halden TA, Asberg A, Vik K, et al: Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(4):926-933.

RENAL TRANSPLANTASYON ALICILARINDA DERİ BULGULARI

DR. ZEHRA AŞIRAN SERDAR

Renal transplantasyon (RT) alıcılarında viral, fungal ve bakteriyel deri enfeksiyonlarının artışı yanı sıra melanom dışı deri kanserlerinin insidansında da artış bildirilmektedir(1,2). RT alıcılarında deri bulgularının epidemiyolojik özelliklerini anlamaya yönelik çalışmalar incelendiğinde, bazılarında HPV (3,4) enfeksiyonlarının, bazılarında ise fungal enfeksiyonların (5,6,7) en sık deri bulgusu olarak saptandığı görülmektedir. İmmünsüpresif tedavi (İT) protokolü ve transplantasyon sonrası geçen süreye bağlı olarak verrü insidansı %6-92 arasında değişmektedir.(4,8,9)

- Literatürde verrülerin genellikle İT başlandıktan 5-6 yıl sonra ve güneş gören alanlarda ortaya çıktığı belirtilmektedir.(9,10)
- Verrülerin güneş gören alanlara yerleşmesi; güneşe maruz kalan deride langerhans hücrelerinin sayıca azalması ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir.(11) Seçkin ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları çalışmada HPV enfeksiyonlarını %48 oranında tespit etmişlerdir.(3)
- Formicone ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada viral enfeksiyonlar % 17.5, fungal enfeksiyonlar %20.8, melanom dışı deri kanserleri %22 ve İT ilişkili deri bulguları %23.8 olarak değerlendirmişlerdir.(12)
- Demirgüneş ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada; HPV enfeksiyonları %45.5 , fungal enfeksiyonlar %39.8 , bakteriyel enfeksiyonlar %15.9, premalign ve malign lezyon % 13.6 olarak saptanmıştır.(13)

RT hastalarının deri bulguları ile ilgili yapılan çalışmalarda hastalıklar belli gruplar altında toplanmış ve en sık İT ilişkili deri bulgularının görüldüğü belirtilmiştir.(3,12,14)

İT ilişkili deri bulgularının genellikle erken dönemde ortaya çıktığı saptanmıştır.(4,5)

İT ilişkili deri bulgularından özellikle telenjiyektazi, ekimoz ve deri atrofisi gibi uzun süre kullanılan sistemik steroidlere bağlı gelişen bulguların daha çok geç dönemde ortaya çıktığı ve sebat ettiği, akne gibi doza bağımlı bulguların ise zamanla dozlar azaldıkça gerilediği bildirilmiştir.

- RT alıcılarında görülen diğer bir bulguda melanom dışı deri kanserleridir. Genellikle transplantasyondan 5 yıl sonra ortaya çıkmaktadır.(15,16)
- Normal popülasyonda en sık görülen melanom dışı deri kanseri bazal hücreli karsinomdur(17) 2. sırada skuamöz hücreli karsinom gelir. RT alıcılarında ise en sık melanom dışı deri kanseri insidansı normal topluma göre 65-250 kat artmış olan skuamöz hücreli karsinomdur.(18) Deri kanserleri sıklıkla atipik özellikler gösterdiğinden keratoakantoma ve verrüler ile ayırıcı tanıya alınmalıdır.(19)
- Kaposi sarkomu insidansı RT hastalarında maliniteler içinde %3.4'ünü oluşturmaktadır ve genel popülasyona göre 400-500 kat daha fazla görülmektedir.(20)

Sonuç olarak; RT alıcılarında deri bulguları açısından düzenli bir şekilde kontrollerinin yapılması, verrü ve premalin lezyonların yakından takip edilmesi, ayırıcı tanıda herhangi bir şüphe varsa histopatolojik incelemeye başvurulması gerekmektedir.

RT alıcılarında deri kanseri insidansında artış olması nedeniyle güneşten koruyucular mutlaka önerilmelidir.

Ek Bigi İçin:

1. Moloney FJ, Keane S, O'Kelly P, et al. The impact of the skin disease following renal transplantation on quality of life. Br J Dermatol 2005; 153: 574-8.

2. Hampton T. Skin cancer's ranks rise: immunosuppression to blame. JAMA 2005; 294: 1476-80.
3. Seckin D, Gulec TO, Demirag A, et al. Renal transplantation and skin diseases. Transplant Proc 1998; 30: 802-4.
4. Alper S, Kilinc I, Duman S, et al. Skin diseases in Turkish renal transplant recipients. Int J Dermatol 2005; 44: 939-41.
5. Lugo-Janer G, Sanchez JL, Santiago-Delphin E. Prevalence and clinical spectrum of skin diseases in kidney transplant recipients. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 410-4.
6. Vijayakumar R, Fernando E, Rajendran S, et al. Dermatological manifestations in renal transplant recipients Transplant Proc 1998; 30: 3136.
7. Haim S, Friedman-Birnbaum R, Better OS, et al. Skin complications in immunosuppressed patients: follow-up of kidney recipients. Br J Dermatol 1973; 89: 169-73.
8. Barr BB, Benton EC, McLaren K, et al. Human papilloma virus infection and skin cancer in renal allograft recipients. Lancet 1989; 21; 1: 124-8.
9. Dyall-Smith D, Trowell H, Dyall-Smith ML. Benign human papillomavirus infection in renal transplant recipients. Int J Dermatol 1991; 30: 785-9.
10. Barba A, Tessari G, Boschiero L, et al. Renal transplantation and skin diseases: review of the literature and results of a 5-year-follow-up of 285 patients. Nephron 1996; 73: 131-6.
11. Sontheimer RD, Bergstresser PR, Gailiunas P Jr, et al: Transplantation 1991; 37: 168.
12. Formicone F, Fargnoli MC, Pisani F, et al. Cutaneous manifestations in Italian kidney transplant recipients. Transplant Proc 2005; 37: 2527-8.
13. Demirgüneş FE, Ersoy Evans S, Yılmaz R, ve ark. Renal transplantasyon hastalarında gözlenen deri bulguları. Turkderm 2008; 42: 18-21.
14. Taşkapan O, Şener O, Yenicesu M, ve ark. Renal transplantlı olgularda deri bulgularının değerlendirilmesi. Diyaliz, Transplantasyon ve Yanık (Başkent Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi) 1995; 8: 27-31.
15. Moloney FJ, de Frietas D, Cohlon PJ, et al. Renal transplantation, immunosuppression and the skin: an update. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2005; 21: 1-8.
16. Lindelhof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, et al. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. Br J Dermatol 2000; 143: 513-9.
17. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. Br J Dermatol 2002; 146: 1-6.
18. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. N Engl J Med 2003; 348: 1681-91.
19. Penn I. Arch Dermatol 1997; 133: 221.
20. Penn I. Transplantation 1981; 27: 8.

TRANSPLANTASYON VE MALİGNİTE

DR.M.İZZET TİTİZ

Modern immünespresif teknikler sayesinde posttransplant erken dönem komplikasyonları nedeniyle greft ve hasta kaybında belirgin azalma elde edilmiş, artık günümüzde transplantasyonun uzun dönem problemleriyle ilgili çalışmalar; kardiyovasküler komplikasyonlar ve malignite gündemdedir. Malignite, posttransplant hastalarda mortalite nedeni olarak ikinci sıradadır.

Transplantasyon sonrası uygulanan immünespresif tedavi ile alıcı hastada oluşan ortam, tümör gelişimine ve pretransplant dönemde var olan kanserin nüksüne uygun görünmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği olan ve diyaliz desteği ile yaşamını sürdüren KRY li hastalarda da dikkat çeken bir istatistik olarak malignite oluşumuna 3-5 misli daha fazla rastlanmaktadır.

Zaten bu grup hastalara renal transplantasyon yapılmaktadır.

Yani beklendiği gibi, transplantlı hastalarda malignitenin seyri ve mortalite, böbrek hastalığı olmayan kanserli hastalardaki seyrine göre daha ağır olmaktadır.

Pretransplant kanser hikayesi olan her hastada transplantasyon mutlak bir kontrendikasyon nedeni değildir. Kanser türüne göre tedavi sonrası en az 2-5 sene arası bekleme süresinde nüks olmadığında transplantasyona izin verilebilmektedir.

Diğer dikkat çeken bir özellik olarak; transplantasyon sonrası yaratılan immünsupresif ortam toplumda sık rastlanan primer kanserlerden farklı, ikinci tür bir kanserin gelişmesine de sebep olabilmektedir. Posttransplant dönemde immünsupresyon ile oluşan ortamda ortaya çıkan malignitelere "De novo" adı verilmektedir.

En çok posttransplant malignite torasik organ nakillerinden sonradır. En sık akciğer nakillerinden sonra malignite çıkmaktadır. Sonra kalp, karaciğer ve böbrek nakli gelmektedir. Akciğer ve kalp naklinde, organın fonksiyonunun önemi nedeniyle daha çok immünsupresyon ve daha agresif red tedavisi yapılmaktadır. Yaratılan ortam De novo malignite için uygun hale gelmektedir.

Posttransplant uzun dönemde malign tümörlere rastlanma sıklığının arttığı, 1970 lerden beri bilinmektedir. Transplantasyon çalışmalarının ilk yapıldıkları dönemlerde, tolerans konusunun iyi tanınmaması yüzünden şiddetli akut redler ve enfeksiyonlarla uğraşmak zorunda kalınmaktaydı. Hastaların ve greftlerin uzun dönem sonuçları görülemeden, erken dönemde kayıplar yüzünden, malignite meselesi üzerinde çok durulmayan bir problemdi.

İlk kez Avustralya-Yeni Zelanda kayıtları (ANZDATA), daha sonra USRDS, Cincinnati Tumor Registry - Israel Penn Institute (IPITTR) Collaborative Transplant Study(CTS) kayıtlarının incelenmesi ve konuyla ilgili yayınlar bu probleme dikkatleri çekmiştir.

Günümüzde bile her ne kadar artık konu ciddi araştırmalar içinde olmasına rağmen hali hazır kayıt ve takip sistemleri henüz yeterli olmayıp, uniform değildir, posttransplant maligniteler muhtemelen olduğundan az gösterilmektedir.

CTS verilerine göre; transplant alıcılarında ilk 5 yıl içinde istatistiklerdeki tümörlerin yaklaşık %45 i, ilk 10 yıl içinde de %70i, 20. yılda ise %90 fazlasında, neredeyse her transplant hastasında malignite ortaya çıkmaktadır. USA istatistiklerine göre, posttransplant 10. yılda malignite bildirisi %20 gözükmektedir. ANZ kayıtlarına göre ise %80 dir. Burada Avustralya'nın aşırı güneşli bölge olması ve cilt C anın sık görülmesi etkili olmuş olabilir.

Bu sonuçlar; henüz işin başında olduğumuzu, daha çok ortak çalışmalara ihtiyacın olduğunu bildirimlerin gerçeğin çok altında ve kayıtların da yetersiz olduğunu göstermektedir.

Transplantasyon ile malignite ilişkisine dikkat çeken başka bir istatistik veri olarak, erken posttransplant dönemde hastalarda malignite görülme sıklığı, ilginç olarak içinde bulunulan toplum ortalamalarına göre daha fazladır. Halbuki normalde toplumda populasyon yaşlandıkça tümör görülme sıklığı artar.

Bütün transplantlı hastalar, her türlü tümörlerin görülmesi açısından, genel populasyona göre 10-20 misli risk vardır, bazı tip cilt kanserlerde ise neredeyse 500 misli civarındadır. Greftle yaşam uzadıkça, rizik yukarı çıkmaktadır.

Artık daha yaşlı hastalarda da renal transplantasyonların yapılması, bu grubun zaten yaş nedeniyle malignite riziki altında bulunduğunu da bu yoruma eklemek gerekir.

Posttransplant malignite çıkan hastaların greftle beraber yaşam süreleri diğer toplum kesimine göre kötüdür. Posttransplant yaratılan ortam bu gidişten sorumludur. Tanının konulmasından sonra kayıtlara göre 5 yıl içinde hastaların %50 si, 10 sene sonra ise %90 ı kaybedilmektedir.

Transplant alan hastalar malignite riski bakımından 3 gruba ayrılırlar;

- 1- Yüksek kanser rizikli hastalar
 - 2- Donör organ vasıtası ile farkedilmeden geçen kanserler
 - 3- De novo kanserler
- Yüksek kanser riziki olan hastalar grubuna, geçmişinde kanser hikayesi olan hastalar pretrans uzun süre diyaliz tedavisi almış hastalar, kronik Hep C, kronik Hep B li hastalar, HPV + kadın hastalar girer.
 - Donör renal greft de makroskopik muayenede görünmeyen “minimal RCC”, beyin Tm nedeniyle kadavra donör olmuş hastalardan alınan greftler ile tümör geçişi olabilir.
 - De novo kanserler, posttransplant hastalarda en sık rastlanan kanserlerdir. Genelde derin immüsupresyon uygulamalarında, yaratılan ortamda virüslerle endüklenen kanserlerdir. En sık rastlanan cilt Ca ve lenfoproliferatif hastalıklar (PTLD) dir.

Kanser nüksü ve De novo kanser gelişen transplantlı hastalarda malignitenin seyri primer tümöre göre daha kötü olmaktadır. Kemoterapi bu tür hastalarda daha az etkilidir. Pretransplant malignite hikayesi olan hastaların mevcut biyolojilerinin genetik predispozisyonu, ilaçlarla baskılanmış ortamda immünolojik faktörlerin görev yapamaması bu kötü gidişatın nedenlerindedir.

Extended criteria donors(Marjinal donör) kavramı ile yaş sınırı ötesinde, daha da yaşlılardan alınan greftlerde malignite riziki de daha fazla olmaktadır. Donör greftten farkedilmeden nakille geçen tm fark edildiğinde greftin geri alınması ve immüsupresyonun kesilmesi doğru seçenektir.

De novo kanserler, toplumda sık rastlananlardan farklı olarak genelde immüsupresyonlu ortamın derecesi ile orantılı olarak virusların endüklediği, “cofaktor” olarak yol açtığı malignitelerdir. Hücre içine yerleşen virusla enfekte hücreler edinsel immün sistem ile tanınır. Allogreftin tanınmasını engellemek için kullanılan immüsupresif ilaçlar virusların da tanınmasını engellemektedir. Virüslerin etkisi ile malignite; virüsün hücre çoğalması siklusuna katılması, hücreyi çoğalmaya zorlaması, apoptozu engellemesi ve immüsuprese ortamda viral markör taşıyan hücrelerin denetimden kaçabilmesi ile oluşmaktadır. En çok HPV ile cilt Ca, serviks Ca, EBV ile PTLD, HCV ile HCC, human herpes virüs HHV-8 ile Kaposi sarkom görülmektedir.

Viral enfeksiyonlar ve karsinogenez

EBV	Hodgkin’s Disease, non-Hodgkin’s lenfoma, PTLD
HHV8	Kaposi sarkom
HPV	Anogenital Ca; serviks, vaginal,vulva, penis, anal Ca
HBV, HCV	Hepatoselüler Ca (HCC)

Kronik immüsupresyonun yarattığı ortamın yanı sıra zaten KRY li hastaların kendi böbreklerinin kronik hastalığı da malignite potansiyeli taşımaktadır. Renal transplantlılarda kendi böbreklerinde sık görülen renal cell Ca (RCC) en çok rastlanan örnektir.

Transplant ile ilişkili maligniteler; immün ve nonimmün faktörleri de içeren kompleks bir yapıdır. Çok hücre "turnover" ı olan dokularda; cilt, lenf, mukoza ile örtülü vagina, kolon da posttransplant malignite daha sık görülmektedir.

Posttransplant onkogeneze ile kullanılan kümülatif immünsupresif miktarı ile, oluşturulan ortamda antitümör immün denetim yetersizliği ve antiviral immün aktivite bozukluğu beraber ilişkili seyretmektedir. Kronik immünsupresyona uzun süre maruz kalmak, alıcıda NK hücreler gibi neoplastik hücreleri temizleyen önemli spesifik immün komponentleri ciddi deprese etmektedir.

Transplante organın alıcıda kronik antijenik uyarıya neden olması, tekrarlayan enfeksiyonlar ile sık sık oluşan enflame ortam ve sık kan ve kan ürünleri transfüzyonları kronik olarak deprese immün sistemi devamlı uyarmakta; teorik olarak şartlar uygunlaştığında lenfoproliferatif malignitelere neden olabilmektedir.

Lenfosit sayısını azaltıcı ilaçlar uygulamalarında teorik olarak, ATG ile endüksiyon ve T lenfositler hedefli red tedavileri yapılanlarda T/B lenfosit oranlarında B lenfosit lehine değişiklikler olmakta, EBV gibi proliferasyonu zorlayan virüslerin etkisiyle lenfoproliferatif hastalıkların gelişme ihtimali de daha çok artmaktadır.

Çevre faktörleri olarak coğrafi bölge gereği aşırı ultraviyoleye maruz kalma cilt ca için ekstra risk yaratmaktadır.

İmmünsupresif ajanlar ve posttransplant malignite

Güçlü immünsupresif ilaçların kullanıma girmesiyle, özellikle kalsinörin blokleri grubu ilaçlar kullanımı sayesinde belirgin olarak daha başarılı transplantasyonların sayılarında artma olmuştur.

Yeni generasyon güçlü immünsupresif ilaçların kombine olarak uzun süreli kullanılması ile oluşan kronik immünsupresyon, teorik olarak posttransplant malignite gelişme riskini de arttırmaktadır. İmmünsupresif ortamda maligniteler biyolojik olarak daha agresif seyretmektedirler.

İmmünsupresif ilaçlar rutinde, allogreft hasta üzerinde kaldıkça zorunlu olarak red profilaksisi için kesintisiz kullanılmaktadır. Toplam immünsupresif ilaç kullanım miktarı ve idame süresi uzadıkça malignite rizki istatistik olarak yükselmektedir.

Steroidler özellikleri ile aslında bir çok onkolojik tedavi protokollerinde, özellikle lenfoma tedavisinde yer almaktadır. Ancak sık akut redler yüzünden steroidlerin yüksek dozda kullanımı alıcıda immünsupresyonu derinleştirdiğinde yaratılan ortamın maligniteye de fırsat vereceği düşünülmelidir.

Azathioprine(Aza), lenfositlerin pürin sentezini bozarak proliferasyonu engelleyen, DNA sentezini ve DNA tamir mekanizmalarını bozan, DNA yı instabil hale getiren bir ilaçtır. En çok cilt ca ile ilişkisi incelenmiştir. Cildi, UV ye sensitize hale getirdiğinden, özellikle güneşli ülkelerde Aza kullanımı ile cilt tümörlerine fazla rastlanmaktadır.

Mycophenolate mofetil (MMF), De novo protein sentez inhibitörü (IMPDH inhibitörü) olarak, antijenle uyarılmış lenfositlerin klonize olarak de novo çoğalmasını engeller, anti neoplastik etkilere de sahip olduğu düşünülmektedir.

Lösemi, lenfoma ve bazı solid tümörlerde de (Kolon ca, prostat ca) bu enzimde aşırı artış vardır. MMF ayrıca tümör yayılımında teorik olarak önemli olan LFA ve adhezyon molekülleri yapımını suprese eder, tümör hücrelerinin endotel e tutunmasını, metastazını engeller.

MMF kullanımında Aza ya göre istatistik olarak daha az cilt ca, Kaposi sarkomuna rastlanılmaktadır.

Kalsinörin inhibitörleri(KI); Kalsinörin inhisyonu ile immünsupresyon yapan ilaç grubu ile posttransplant De novo maligniteler, lenfoma ve solid tümörler arasında hep ilişki kurulmuştur. Kumülatif doz arttıkça teorik olarak rizk de artar. Kan düzey takipleri ile optimum ilaç kullanımı elde

etmek bu yüzden önemlidir. Bu grup ilaçlar immünsupresif etkilerini, IL-2 inhibisyonu ve TGF- β 1 growth faktörünü arttırarak göstermektedir. CsA kullanan hastalarda DNA tamir mekanizmalarında bozulmalar olabilmektedir. Tümör büyümesini destekleyen growth faktör sitokinlerin artışı (TGF) ve anjiogenez artışı üzerinden (VEGF) maligniteye zemin hazırlarlar.

Bu grup ilaçların kullanımında IL-6 sitokin yapımında da artış olmaktadır. B hücrelerin proliferasyonunda stimulan etkisi olan bu sitokin arttığı durumlarda, kronik immünsuprese ortamda EBV ile enfekte B hücrelerinde virüsle endüklenen çoğalma kolaylaşmaktadır.

Vasküler endotel growth faktör VEGF in stimülasyonunda da artış (Kaposi sarkom) gözlenmekte, alıcılardaki mevcut vasküler malignitelerin seyri de daha agresif olmaktadır.

Proliferasyon sinyal inhibitörü (MTOR inhibitörleri) ilaç grubunda, daha çok antineoplastik yan etkisinden faydalanmak için çalışmalar yapılmış, ancak çalışmaların trendi daha çok immünsupresif özelliklere, kalsinörin inhibitörü ilaçlar kombine edilerek doz azaltıcı, greft böbreği KI lerin nefrotoksik etkiden koruyucu özellikleri üzerine olmuştur. İmmünsupresif etkileri ile antiproliferatif etkileri birbirine yakın dozlarda ortaya çıkmaktadır. De novo tm gelişimi diğer protokollere göre daha az ortaya çıkmaktadır.

Antiproliferatif etkilerinden olan yara iyileşme problemleri daha çok dikkat çekmektedir.

Hücre siklusunda G1 fazının geç döneminde supresör etkili bu ilaçlar deneysel çalışmalarda EBV ile enfekte B hücrelerinin apaptozuna yol açmaktadırlar. Bu grup ilaçlar VEGF yapımını baskılamakta VEGF in endotel üzerindeki stimulan etkisini bozmakta ve anti-anjiogenetik tedavi protokollerinde kullanılmaktadır. Kaposi sarkom vakalarında CsA nın sirolimus ile replasmanı lezyonların kısa sürede silinmesine yol açmaktadır.

Uzun dönemde PSI lerin antineoplastik özelliklerinin malignansi profilaksisinde de faydalı olacağı düşünülmektedir.

Antilenfosit immünglobulinler ile lenfositlerin sayısını azaltıcı endüksiyon uygulamalarında daha derin immünsupresyon ortaya çıktığından PTLD çıkma rizki daha da artmaktadır.

İlk kez OKT3 ile lenfopeni elde etme uygulamalarında fark edilmiştir. En sık rastlananlar posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar (PTLD)dir. Steroide resistan red tedavilerinde bu ajanlarla derinleştirilen immünsupresyonda uzun dönemde posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar görülmesi (PTLD) %40 artmaktadır(USRDS 1994-2000, IPITTR).

Anti IL-2R monoklonal Ab lerde (Simulect, Zenepax) etki IL-2 reseptör blokajı ile sınırlı olduğundan maligniteyle ilgili bir etki görülmemektedir.

İmmünsupresif ilaçlar ve maligniteye meyil:

CsA, Tacrolimus	Growth faktörler \uparrow : TGF β ,... Metastaz Anjiogenez
Azathioprine	DNA repair bozukluğu Lenfoma Cilt Ca Mesane Ca
MMF	Anlamli bir etkisi yok
MTORi	Antineoplastik özellikler, daha düşük de novo kanser rizki
Anti lenfosit antikolarlar	EBV ye bağlı PTLD rizkinde artma

Transplantasyonu takiben izlenen hastalarda kanser gelişimi, transplantasyon sonrası geçen zamanla doğru orantılı olarak bir artar (Kumulatif alınan immüsupresif tedavi miktarı !).

Özetle,

Posttransplant immüsupresyon uygulamaları ile uzun dönemde artan malignite insidansının muhtemel nedenleri:

- 1- Sistemik kronik immüsupresyon; NK ve T hücreleri fonksiyonlarının kronik baskılanması tümör hücrelerinin immün sistem denetiminden kaçabilmeleri
- 2- Allogreft antijenik yapısının alıcı immün sistemini kronik stimüle etmesi TGF β 1, IL10, VEGF gibi growth faktör sitokinlerin kronik uyarması,
- 3- Çevre faktörleri (UV, genetik predispozisyon, alıcıların pretransplant üremik geçen bekleme süresinin uzunluğu)
- 4- İmmüsupresif ilaçların DNA hasarı ve DNA tamiri bozuklukları yapmaları nedeniyle oluşan mutajenik yan etkileri
- 5- Viral enfeksiyonlar dır.

Allogreftle Malignite Naklinin Önlenmesi

Organ bağışının beklentilere yetişmemesi nedeniyle marjinal, yaşlı donörlerden “Extended (Genişletilmiş) kriterler” programlarıyla alınan organlarda gözden kaçan donör kaynaklı malignite olması mümkündür.

Kadavra donörler mutlaka organ alımını takiben kalan dokularda “rutin otopsi” çalışmasına gönderilmelidir. UNOS verilerine göre bu durum % 0.2 sıklıktadır ve oldukça az görünmektedir. Ancak rastlandığında mortalitesi yüksek bir durum ortaya çıkacağından mutlaka dikkate alınmalıdır.

Melanom, koriokarsinom, pankreas adenoCa, lenfoma, akciğer, böbrek, kolon Ca patolojilerinin, farkına varılmadan, kadavra donör greftle alıcıya taşınma vakaları yayınlanmıştır.

Alıcıya maligniteli donörlerden greft nakledildiği takdirde, hem allogreft organda hem de donörde muhtemel metastatik sistemik malignite gelişimi sebebiyle;

- Glioblastoma multiforme,
- Medullablastoma ve daha önce kraniotomi yapılmış intraserebral maligniteler
- Düşük dereceli, metastaz olasılığı çok az bazal cilt kanserleri dışında

malignite saptanmış hastalar, donör kaynağı olarak kullanılmamalıdır.

- İnsitu Serviks Ca,
- Tesadüfen rastlanan çapı 2 cm den küçük vasküler ve kapsül envazyonu yapmamış Fuhrman grade 1-2 Renal Cell Ca (RCC) lı böbrek allogreftler düşük rizikli donör olarak kabul edilmektedirler.

Gerek canlı donör gerekse kadaverik donörler “metastatik neoplazm” açısından detaylı tetkik edilmelidir. Canlı donörlerde zaman kısıtlaması olmadığından detaylı arama çok daha kolaydır.

Böbrek yetersizliğinin sebebi, multipl myeloma gibi doğrudan böbreği tutan bir malignite olabileceği gibi; malignitenin tedavisi için mecburen fonksiyone böbrek dokusunun çıkartılması mecburiyeti de olabilir.

Analjezik nefropatisi, polikistik böbrek hastalığı, kazanılmış kistik hastalık ve tüberosklerozda da malignite riski yüksektir.

Uzun süreli diyaliz tedavisi gören kronik üremili hastalarda malignite riski genel popülasyonda görülenden en az iki misli yüksektir.

Her canlı donör ya da kadavra donör olası neoplazmlar açısından pretrans donör değerlendirme ekibince dikkatle taranmalıdır.

- 1- Anamnez donör yakınlarından da alınmak üzere iyi alınmalı, özgeçmiş, daha önce malignite nedeniyle tedavi görüp görmediği, geçirdiği enfeksiyonlar sorulmalı
- 2- Fizik muayene detaylı ve tam yapılmalı
- 3- Laboratuvar yöntemleriyle detaylı diagnostik çalışma yapılmalı;
- 4- Gereğinde şüpheli lezyondan örnek alınmalı, karaciğerden biyopsi gibi (örnekler donör resustasyonundan önce, hidrasyon başlamadan alınmalıdır).
- 5- Donör kadavra otopsi, postmortem histopatolojik muayene mutlaka yapılmalı, test sonuçları hata şansını azaltmak için birden fazla kişi tarafından değerlendirilmeli gereğinde tekrarlanmalıdır.

Anamnezinde şüphe olan donörde tümör markörlerinin varlığının araştırılması, elektroforez (Monoklonal gammopatiler), tomografi – MR görüntülemeler, lenf nodüllerinin tam değerlendirilmesi, organ alımında şüpheli kitlelerden biyopsi alınması tümör nakli rizikini azaltmada faydalı olur.

Serebral hemorajiden ölen kız çocuk donör adaylarında, tanı konmamış bir koryokarsinom metastazı olabileceğinden, serum koriyonik gonadotropin düzeylerinin ölçülmesi gerekli olabilir. Bu çalışmalarla ortaya çıkarılan her malignite, potansiyel donörü mutlak şekilde organlarının alımına kontraendikasyon yaratmaz.

Düşük malignite dereceli metastaz yapmamış cilt kanserleri veya kraniotomi yapılmamış primer beyin tümörlü donör olabilir, primer beyin tm ler çok nadir olarak SSS dışına yayılırlar. Ancak, ölüme neden olan beyindeki kitle, vücutta gizli kalmış bir primer odaktaki neoplazmin beyin metastazı da olabilir.

Neoplastik yayılıma sistemik dolaşımda yol açabileceğinden, kalp septum defekti olan ventriküloperitoneal veya ventriküloatriyal şant yapılmış beyin tümörlü donörlerden veya geniş kraniyotomi uygulanmış hastalarda malignitenin sistemik dolaşıma kaçışı olabileceğinden, organ almaktan kaçınmanın yararlı olacağı bildirilmektedir.

Hikayesi yakınları bulunamadığı için sorulamadığı için tam anlaşılmamış, malignite riziki taşıdığı düşünülen donörlerden organların alınması ancak acil şartlarda düşünülebilir.

Akut fulminan karaciğer yetmezliği gibi durumlarda, alıcının durumunun nakil yapılmazsa daha rizikli olacağı düşünüldüğünde, fayda-rizik dengeleri göz önüne alınarak, çoklu konsültasyonlarla donör organ hakkında karar verilebilir .

Alınan karar alıcıya ve yakınlarına da bildirilmeli, onay alınmalıdır.

Transplantasyondan sonra fark edilen nakledilmiş malignitelerin tedavisi

Aslında posttransplant kullanılan immünsupresif ilaçların hemen hepsi onkolojik tedavi protokollerinden alınmış ilaçlardır. Çoğu antiproliferatif ve DNA sentez inhibitörüdür.

Daha önce şüphelenilmemiş fakat otopside geniş yayılım yapmış kanser saptanan kadaverik donörden alınmış bir böbrek transplante edildiği takdirde, cerrah derhal grefti çıkartmalıdır. Zira greft kanser hücreleri içerebilir.

Hasta greftin çıkarımını red edebilir. Bu durum resmi kayıt altına alınmalıdır.

Donör postmortem tetkikinde, patolojinin in situ Ca olduğuna karar verildiği durumlarda greft alıcıda bırakılabilir.

Hasta ve greft posttransplant sık aralıklarla değerlendirilmeli, klinik muayenenin yanı sıra endoskopi, BT veya MR ile görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır.

Koriyokarsinomlu donörden alınan organlarla transplantasyon olan vakalarda, erken dönemde serum HCG düzeyi takibi sık sık ölçümlerle yapılmalıdır.

Eğer Tx yapılmış hastada geç dönemde greftle beraber kanser de nakledildiği ortaya çıkarsa, genel prensip olarak greft çıkartılmalı, immünosüpresif tedavi kesilmeli ve hasta düzenli diyalize dönmelidir.

Rezidüel tümör; gerekirse radyoterapi, kemoterapi veya interferon, interlökin-2 gibi immünoterapi uygulamaları ile tedavi edilmelidir.

Proliferasyon sinyal inhibitörü olarak adlandırılan, yeni bir immünsupresif Sirolimus, özellikle vasküler tümörlerde, vaskülarizasyonu inhibe ederek ilerlemeyi durduran, Kaposi, renal cell ca (RCC) da tümörü gerileten bir etki yaptığı bildirilmektedir.

Tümör tedavi ile tam remisyona girdiği takdirde, yeni bir transplantasyon, türüne göre nüks olmadan en az 2-5 yıllık süre geçirinçeye kadar yapılmamalıdır.

Böbrek dışı hayati organlarda (Kalp, karaciğer, akciğer) bu uygulama zorunlu olarak farklı olmakta, allogreftte bir malignite tespit edildiğinde mecburi retransplantasyona gidilmektedir.

İmmunosüpresif tedavinin kesilmesi genelde allogreftin rejeksiyonu ile sonuçlanacaktır.

İmmünsüpresyonun kesilmesi, onkolojik kemoterapi başlanması ve greftin çıkartılmasına rağmen özellikle yaygın ve geniş metastazların bulunduğu bazı vakalarda neoplazm gerilemeyebilir.

Transplantasyon Öncesi alıcıda malignite durumunun değerlendirilmesi

- Kronik böbrek yetersizliği bulunan malignite tedavisi görmüş hastaların hangileri renal transplantasyon için doğru adaydır ve ne zaman transplantasyon yapılmalıdır?
- İmmünsüpresyon residüel tümör hücrelerinden tekrar nüksü nasıl etkilemektedir?

Bu sorular, gerek malignite hikayesi olan hastayı organ nakline hazırlamada, gerekse bekleme sürelerinin tespitinde anahtar rol oynamaktadır.

Teorik olarak türüne göre 2-5 yıllık bekleme süresi uygun vakalarda karsinom nüks risklerinin büyük bir çoğunluğunu elimine etmekte yeterlidir.

Ancak yaşlı hasta grubunda 2-5 yıl uygulaması, beklenen ortalama yaşam süresi kısıtlılığı sorunu nedeniyle oldukça güçtür. Erken tanısı konmuş tümörler 2 yıllık tedavi ile klinik olarak iyileşebilir. PTLD nedeniyle ilk transplantlarını kaybedenlerin, tam ve kalıcı remisyon durumunda oldukları gösterilebilirse ikinci kez nakilleri de mümkündür. Alıcıların malignitelerinin tam iyileşmesini beklerken, organ bekleme listesinde beklerken zaman içinde olası doğal mortalite riskinin de iyi dengelenmesi lazımdır.

Transplantasyonu gereksiz yere geciktirmemek için prognozu nispeten iyi olan;

- Taş, infeksiyon, polikistik böbrek gibi sebeplerle yapılan nefrektomide tesadüfen saptanan 2 cm den küçük kapsül ve vasküler invazyonu olmayan renal cell Ca,
 - Memenin in situ duktal karsinomu, Servikal displazi (HPV serotip 16-18 hariç), ileri displazi nedeniyle konizasyon yapılmış hastalar
 - Kolon in situ (Duke's A) karsinomu,
 - Fokal sınırlı prostat karsinomu,
 - Clark düzey 1 melanoma
- gibi bazı tümör kategorilerinde "2 yıldan fazla süre beklemek" gereksizdir.

Değişik organların in situ karsinomlarında (Prostat, uterus, düşük dereceli mesane tm. bazal hücreli karsinom gibi) ve küçük bir tek odakta mevcut (Prostat, uterus, düşük dereceli mesane maligniteleri gibi) fokal tümörlerde 2 yıllık bekleme süresi gerekliliği, uzman ve tecrübeli klinisyenlerin kanaatine bağlıdır. Ancak bazal hücreli karsinom; hem nüksler ve (Squamos hücreli karsinom, malign melanom, sebace hücreli karsinom gibi) hem de yeni lezyonlarla alıcıda posttransplant tekrar ortaya çıkabilmektedir.

Willms tümörü, semptomatik renal hücreli karsinom ve mesane karsinom hikayeli alıcı hastalarda, immünsüpresif tedavi ilk 2 yılda yüksek oranda nükse yol açmaktadır. Bu sebeple “5 yıl” nüks olmayan bir süre beklenmelidir.

Pretransplant dönemde 5 yıllık bekleme süresi tamamlandıktan sonra, klinik olarak karsinom mevcut olmayan hastalarda, transplantasyon sonrası immünsüpresyon uygulandığında gözden kaçan sessiz metastazlar stimüle olabilmektedir(IPITTR). İmmünolojik rizki yüksek sensitize hastalarda, transplantasyonun erken dönemlerinde uygulanan yoğun immünosüpresyon, malignitenin erken nüksüne yol açabilir.

Kanser tanısı ve transplantasyon arasındaki minimum olması gereken süreler:

Renal Cell Ca	Tesadüfen bulunan Semptomatik Büyük ve invazif	Rizk çok az! En az 2 sene beklemeli Kontrendike
Mesane Ca	İnsitu, noninvazif papilloma İnvazif	Rizk düşük! 2-5 yıl beklemeli
Meme Ca	Stage 0-2 Stage 3-4	Minimum 5 yıl beklemeli Genelde kontrendike
Kolorektal Ca	Duke A-B1 Duke C Duke D	2-5 yıl beklemeli Minimum 5 yıl beklemeli Genelde kontrendike
Uterus Ca	Uterus corpus Ca Serviks Ca insitu İnvazif serviks Ca	Minimum 2 yıl beklemeli 2-5 yıl beklemeli Genelde kontrendike
Prostat Ca	Lokalize İnvazif	Rizk çok az! Minimum 2 yıl beklemeli
Cilt Ca	Basal Cell Ca Skvamöz	Rizk düşük! Rizk düşük!
Lösemi		Minimum 2 yıl beklemeli
Lenfoma		2-5 yıl beklemeli
Multipl myeloma		Genelde kontrendike
Testis Ca		Minimum 2 yıl beklemeli
Tiroid Ca		Minimum 2 yıl beklemeli

De novo maligniteler

Transplant alıcılarında ortaya çıkan maligniteler çoğunlukla “De novo” (yeni) oluşur.

- 1- İmmünsupresif red profilaksisi için kronik ilaç kullanımı ve malign transformasyon immün denetlemede yetersizlik sebebiyle neoplastik mutasyona uğramış hücrelerin temizlenememesi (NK fonksiyon bozukluğu) ve hücrelerin ortamda otonomi kazanması (PTLD)
- 2- Malignite rizk faktörleri olarak bilinen; İleri yaş, sigara kullanımı, analjezik alışkanlığı (Ürotelial Ca çıkma olasılığı yüksek)
- 3- Onkojenik virüsler ile oluşan kronik viral enfeksiyonlar: Virüsler doğaları gereği enfekte ettikleri hücrelerin düzenli bölünme mekanizmasını ve p53 tümör supresör geninin fonksiyonunu bozar ve böylece normalde virüsle enfekte hücrenin apoptozu mekanizması çalışmaz. Proliferasyonun önü açılır ve immünsuprese ortamda üzerinde viral markörler taşıyan hücreler alıcının immün denetiminden de kaçabilmeleri nedeni ile kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açılır.
- 4- İlaçların direkt mutajenik veya kokarsinojenlerle birlikte karsinojenik etkileri
- 5- KRY li hastalarda uzun süren pretrans devrede üremik ortamda hücrel ve hümoral immünite bozukluğu
- 6- Genetik yatkınlık: Transplantasyondan önceki dönemde tümör hikayesi olanlarda De novo tm çıkma insidansı daha yüksektir. Von Hippel-Landau hastalığı olanlarda renal hücreli Ca (RCC) oluşma şansı fazladır. Genetik yatkınlığı olan alıcılarda posttransplant aynı dönemde birden fazla farklı tip tümör çıkma şansı vardır. En sık rastlanan sekonder tümörler, cilt tümörleridir.

Tabloda ANZ kayıtlarında; cilt kanserleri haricindeki kanserlerin 6596 hastanın 420'sindeki dağılımı gösterilmiştir. Bu kanser vakaları, genel popülasyondaki yaş grubu ile karşılaştırmalı olarak beklenen kanser sıklığı ile kıyaslanmış ve "risk oranı" hesaplanmıştır. Çalışma sonunda genel popülasyonda görülen tüm malignite türlerin, kronik immünosuprese transplant alıcılarında da olduğu görülmüştür. Dikkati çeken, transplantlı hastalarda tüm malignite çeşitlerinde artan bir risk mevcuttur.

Kadaverik Donör Böbrek Alıcılarında 6596 hastanın 420'sinde Görülen Cilt Kanseri Dışındaki Maligniteler (1,2,3,4,5)

Malignite tipi	Gözlenen Malignite	Beklenen Malignite	Risk Oranı
Genitoüriner	156 (%34)	35.9	4.3
Sindirim sist			
Organları	90 (%20)	35.8	2.5
Lenfoma	54 (%12)		>1000
-SSS	16	0	10.6
-Diffüz			
-Hodgkin Dışı	38	5.1	7.4
Solunum Sist.	40 (%9)	19.9	2.0
Lösemi	22 (%5)	3.9	5.6
Meme	26 (%6)	20.6	1.3
Kaposi Sarkom	14 (%3)	0	>1000
Endokrin	9 (%2)	0	289
Muhtelif	48 (%10)	10.5	4.6
Toplam	459	131.7	3.5

Beklenen malignite yaş kıyaslamalı genel popülasyondan hesaplanmıştır.

Transplant popülasyonunda, cilt ca dışında en sık rastlanan De novo maligniteler:

Genitoüriner sistem , sindirim sistemi maligniteleri ve lenfomalar dır.

Transplantlı hastalarda normal populasyona göre vulva ve vaginanın squamöz hücreli karsinomu 34 misli, in situ uterus/serviks karsinomu 3,5 misli ve invaziv uterus serviks karsinomu ise 3,9 misli rizk artmıştır.

Lenfoproliferatif tümörler(mononükleozis- lenfoid hiperplazi- lenfoma), posttransplant populasyonda tüm malign neoplazmların %12'sini teşkil eder.

Erken posttrans dönemde rastlanılan PTLD ni en sık nedeni EBV enfeksiyonlarıdır.

Daha geç dönemlerdeki PTLD lerde EBV etyolojisine rastlanmaz.

Çocuklarda EBV ve CMV, PTLD ile beraber en sık rastlanan viral enfeksiyonlardır.

İmmünsupresif ilaçların selektif olarak edinsel sistemde baskıladığı T lenfosit kontrolünün olmadığı ortamda; hastalık benign proliferasyon halinde iken tablo maligniteye gidiş gösterebilir. Kümülatif alınmış immünsupresif doz ile PTLD arasında bir ilişki kurulabilir.

Klinik olarak PTLD ortaya çıkış tabloları farklı olabilir.

Pediyatrik hastalarda tonsiller hiperplazi en çok görülen formdur. EBV+ li hiperplazilerde seyir agresifdir, birden fazla bölgede lenfomalar olarak ortaya çıkar. Bu grup PTLD hastalarında seyir ağırdır ve potansiyel olarak fatal tümörlerdir.

Lenfoproliferatif tümör gelişiminde, her bir immünosüpresif ajanın kendi başına yarattığı riskden ziyade oluşturulan total immünosüpresyonun miktarı daha anlamlıdır.

Malignitenin indüklenmesinde immünosüpresif tedavinin hem dozu hem de süresi önemlidir.

Posttransplant lenfomalar, transplantlı hastalarda normal toplumda beklenenden 10-29 kere daha sık görülürler.

İleri yaş, kötü genel durum, ektranodal hastalık varlığı bu grup transplantlı hastalarda mortaliteyi arttırmaktadır.

Kranial tutulumlu lenfomalarda ise lezyona ulaşım zorlukları yüzünden ve tedavi sadece radyoterapiyle yapılabildiğinden genelde hastalar kaybedilmektedirler (IPITTR).

Kaposi sarkomu görülme insidansı da özellikle erkeklerde daha çoktur.

Her iki malignitenin de etyolojisinde viral bir neden görülmektedir (EBV ve HHV 8).

PTLD ve Kaposi sarkomu "Transplantasyona spesifik malignite" olarak tanımlanmaktadır.

Tedavi olarak;

- Kitlenin cerrahi yöntemlerle çıkartılması,
- Tm ile infiltre olan allogreftin transplantektomisi,
- Kemoterapi, İnterferon uygulamaları, Anti CD20 Ab (Rituximab), proliferasyon sinyal inhibitörleri kullanımı uygulanmaktadır.

Bu tümörler posttransplant hastalarda, genel populasyonda rastlanılandan daha agresif seyirli ve tedavi sonrası nüks daha fazla görülür.

Cilt tm ve PTLD dışındaki tümörlerin transplantasyonla olan ilişkileri tartışmalıdır. Transplantlı hastalarda tm ortaya çıkma insidansı fazla olmakla beraber ilişkide mutlak uzlaşmış bir fikir birliği yoktur.

Ürolojik maligniteler olarak, Mesane karsinomu 4,9 misli, böbrek karsinomu 4,3 misli ve üreter karsinomları 168 misli artan yaklaşık risk oranına sahiptir(Genel posttx tm kayıtları).

Ürolojik nedenlerle allogreft alan alıcılarda daha sık rastlanılan ciddi nativ üriner traktus anomalilerinin yarattığı predispozisyon da bu orandan sorumludur.

Sindirim sistemi karsinomları totalin %20'si ile ikinci sık rastlanan major malignite grubu teşkil eder.

Tümör vakaların yarısı kalın barsak tutulumudur.

Risk artışı tüm gastrointestinal traktus ve sistemin aksesuar organlarında olmakla beraber, özofagusta 7,5 misli ve karaciğerde 6,5 misli risk artışı söz konusudur.

Renal transplant adayı diyaliz hastalarında özellikle sık kan transfüzyonu alanlarda rastlanılan, HCV ve HBV kronik hepatit enfeksiyonları uzun dönemde siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) ye yol açabilmektedirler.

Diğer karsinomlar içinde endokrin doku kanserlerinde büyük oranda risk artışı mevcuttur ve en çok %88 oranında tiroid glandında tümör gelişimi görülmüştür.

Akciğer karsinomları 2 ve lösemi de 5,6 misli olarak rastlanmakta, posttransplant greftle beraber geçen zamanla orantılı artış eğilimi göstermektedir.

Meme kanseri ise daha ziyade geç dönemde rastlanan bir malignitedir ve artış trendi göstermektedir. Genel popülasyonda bazı tümörlerde nüks için 5-20 yıl hatta daha fazla interval söz konusu iken transplantasyon sonrası nüks daha kısa zaman içinde olmaktadır.

Posttransplant erken dönemde malignite gelişenlerde, gelişmeyenlere göre greft fonksiyonlarının daha iyi seyredildiği görülebilmektedir. Bunun sebebi erken dönemde yoğun immünoşüpresif tedavinin immün cevabı aşırı baskılaması olarak yorumlanmaktadır.

Transplantasyon sonrası takip süresinin uzaması ile neoplazi çıkma insidensi de artmaktadır. A-NZ çalışması meta analizinde, kadaverik renal transplantlı hastada malignite gelişme olasılığı; Cilt kanserleri % 54 çıkmaktadır. Avustralya'da cilt kanserlerine rastlama sıklığı zaten normal popülasyonda da yüksek olduğu için bu çalışmada cilt Ca ile ilgili sonuçlar daha dikkatli yorumlanmalıdır.

Posttransplant maligniteler nispeten genç yaş grubunda, ortalama 42 yaş dolaylarında görülmektedir. Erkek/ kadın oranı 2:1 olarak bildirilmektedir.

İstatistik olarak, transplant almadan önce diyalizde geçen süre 3 yılı geçtiğinde malignite rizki artmaktadır (UNOS).

Transplant sonrası malignitelere yaklaşım

Cilt ve Dudak Kanserleri:

Cilt ve dudak karsinomları 6785 malignite olgusunun 2531'inde %37 oranında görülen en sık malignitedir. A-NZ çalışmasında gösterildiği gibi takip süresinin uzunluğu ile lineer bir artma gösterir ve 20 yıllık takipte % 54 e erişir.

Genel popülasyondaki emsallerinin aksine transplantasyon hastalarındaki cilt kanserleri bazı beklenenden farklı özellikler gösterir. Genel popülasyonda bazal hücreli karsinom skuamoz hücreli karsinoma göre 5 misli fazla gözükürken, transplant alıcılarında skuamoz hücreli karsinom siktir; bazal hücreli karsinoma göre 2 misli görülür (IPITTR).

Tx popülasyonunda cilt ca dan etkilenen yaş grubu daha ziyade 30'lu yaşlar olup daha genç yaşlardır. Güneş ışığına yoğun maruz kalındığı coğrafi bölgelerde multipl cilt ca insidensi genel popülasyondan belirgin olarak yüksektir.

Tümör biyolojik olarak; lokal nüks, metastazlar daha agresif seyretmekte mortalite yükselmektedir. Malign melanoma biyolojik olarak immünresponisif bir tümördür. ABD.'de cilt karsinomu popülasyonda %2,7'sini teşkil ederken tx popülasyonunda cilt karsinomunun %5,1'ini teşkil eder(UNOS). Ancak klinik olarak genel popülasyondaki seyrine göre daha agresif seyreder.

Posttransplant cilt tm lerde yaklaşım; lezyonun cerrahi olarak tam çıkarılması ve Aza nın cilt ca ile ilişkisi akılda tutularak immünoşüpresyonun tekrar ayarlanması yönündedir. Mtor inhibitör ilaçlarla ilgili uygulamalar değerlendirme halindedir.

Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalıklar (PTLD):

Cilt tm den sonra en sık rastlanan malignitedir. PTLD aslında tek bir hastalık olmayıp aynı adla anılan bir lenfoproliferatif hastalıklar spektrumudur. EBV,CMV ile ilişkilendirilmektedir.

Özellikle lenfoid dokudan zengin donör organların nakillerinde, EBV ile enfekte olmuş B lenfositlerin kontrolsüz proliferasyonundan PTLD oluşmaktadır. Özellikle erken dönemde rastlanılan türünde, EBV negatif alıcıya EBV pozitif donörden alınan organ nakledildiğinde rizik fazladır. EBV ile enfekte B hücreler, immün cevabın yetersiz olduğu posttransplant immünsuprese hastalarda, primer EBV enfeksiyonu gibi ateş, halsizlik, terleme, lenfadenopati ile seyreden bir tabloya yol açarlar. İmmünsupresyonun dozunun posttransplant redlerle artması insidansı da arttırmaktadır. Endüksiyon kullanılan alıcılarda ve sık akut redler nedeniyle immünsupresyonun derinleştirildiği hastalarda PTLD daha sık olmaktadır. En çok ince barsak naklinden sonra 2. olarak da kalp naklinden sonra sık PTLD görülmektedir.

Posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar, immün yeterliliği olan hastalardaki lenfomalardan farklıdır. Rizik normal popülasyona göre 28-49 kez (CTTR) daha fazladır. PTLD nin transplantlı hastalarda EBV nin primer hastalığı ve reaktivasyonu ile ilgisi vardır.

PTLD, spektrum olarak, enflamatuvar ve reaksiyonel, anormal hiperplazik ya da neoplastik lenfositik özellikleri ön planda görülen bir tümör olarak kabul edilir.

İmmünsupresif ilaçların azaltılması, immün sistemin güçlendirilmesiyle kendi kendine düzelebilen lenfositik bir proliferasyondan, agresif seyirli, dissemine lenfomaya kadar varan bir spektrumda değerlendirilerek sınıflanır.

Lezyonlar, bir ucunda benign poliklonal B hücre hiperplazisi, diğer ucunda belirgin monoklonal B hücreli lenfomanın yer aldığı bir spektrumda değişmektedirler.

Lezyonlar %90ı B lenfosit orijinli olup hastalar EBV (+) dir. EBV enfeksiyonu B lenfositlerde proneoplastik bir hasar oluşturmaktadır. Normal şartlarda teorik olarak T hücreler, anormal B hücre proliferasyonu "eko denge" ile inhibe etmektedir. Posttransplant immünsupresyon nedeniyle T hücre fonksiyonlarının bozulması da teorik olarak PTLD ye zemin hazırlamaktadır.

Posttransplant lenfomalar genel popülasyonda rastlanılana göre bazı farklılıklar gösterir. Toplumda %24-48 oranında ektranodal tutulum görülürken transplant hastalarındaki oran %70 dir. Genel popülasyonda %1'i beyin parankimini etkilerken transplant alıcılarında santral sinir sistemi %25 oranında tutulur. Genellikle beyinde, lezyonlar çoğunlukla multisentrik dağılımlıdır. Spinal kord tutulumu nadirdir. Diğer dikkat çekici bir özellik, SSS tutulumu olan hastaların en az %60'ında sadece beyine lokalize iken genel popülasyonda serebral lenfoma çoğunlukla diğer organ tutulumları ile birlikte dir.

Alıcının EBV enfeksiyonu geçirmiş olup olmadığı, pediyatrik alıcı olması, immünsupresyonun miktarı ile PTLD çıkma riziki arasında ilgi vardır. Otoimmün hastalıklar nedeniyle organ yetmezliği olup transplant alanlarda rizik daha fazla olmaktadır.

Antilenfosit globulinler, OKT3 monoklonal anti T antikörler endüksiyonda kullanılmışsa aşırı immünsupresyon PTLD rizikini arttırmaktadır(IPITTR).

Klinikte genelde, rutin takiplerde şüphe nedeniyle yapılan görüntüleme çalışmalarında lokal ya da sistemik organ tutulumu olarak tesadüfen rastlanılmaktadır.

Bunlar:

- Enfeksiyöz mononükleoz benzeri generalize lenfadenopati biçiminde
- Nodal ya da ektranodal (%26 Gastrointestinal, pulmoner, %27 santral sinir sistemi tutulumlu) yerleşimli tümör
- Dissemine tutulum olarak sınıflanmaktadır.

Hastaların çoğunda birden fazla nodül vardır. Semptomlar organ tutulumuyla uyumludur. Karın içi organ tutulumlarında; ağrı, kanama, perforasyon, kafa içi tutulumlarda ise nörolojik semptomlar ön planda vardır. Dissemine tutulum sepsis tablosu gibi seyreder.

Tanı, şüphe üzerine yapılan görüntüleme çalışmalarında iğne ya da endoskopik biyopsi ile konur. Her yapılan allogreft iğne biyopsisi incelenirken, özellikle akut red preparatındaki infiltrate etmiş hücrelerin histolojik karakterleri PTLD yönünden de değerlendirilmelidir. Allogreftde de lenfoma tutulumu olabilir.

Poliklonal ya da monoklonal hücre spektrumunun biyopsilerde iyi değerlendirilmesi, tanının erken konabilmesi prognoza etkilidir.

Enfeksiyöz mononükleoz tipi erken dönem lezyonlar, poliklonal karakterlidir, immünsupresyonun azaltılmasına cevap verebilir. EBV serolojik testleri de klinisyene endirekt bilgi verir.

PTLD tedavisi, hastalığın yerleşim yeri, histoloji, biyolojik aktivitesinin saptanması esasına göre tasarlanır. Bu amaçla viral seroloji çalışmaları, tomografik çalışmalar, allogreft biyopsisi tetkiki, nodal eksizyon, patolojik incelemede immünhistokimyasal markörler(CD20) en çok kullanılanlardır.

Tedavi olarak; erken tanı, kitlenin cerrahi çıkarılması ve immünsupresyonu azaltma, immün sistemin güçlenmesine izin verme yaklaşımı en pratik ve olumlu sonuç verendir.

İmmünsupresyon azaltılması organın tipine, HLA uyumuna, geçirilmiş redlerin sayısına bakılarak yapılır. Hayati organların transplantasyonlarında; kalp, karaciğer Txde immünsupresyon kesme ya da azaltma dikkatli yapılmalıdır.

Sistemik yüksek doz profilaktik antiviral tedavi, özellikle EBV+ donör EBV- alıcılarda, yüksek viral replikasyon oranlı vakalarda faydalı olabilir, EBV DNA replikasyonunu durdurabilir.

İnterferon gibi sitokinlerin kullanımı ile immünmodulasyon, immün supresyonun azaltılmasına ya da kesilmesine rağmen cevap vermeyen vakalarda, olabilecek akut rejeksiyon rizikini de kabul ederek kullanılmaktadır.

Kaposi Sarkomu(KS):

Human herpes virus 8 ile ilişkili olduğu düşünülen vasküler yapılı bir tümördür. Aynı etnik orijinli kontrol gruplarla karşılaştırıldığında renal tx alıcılarında KS sıklığında 400-500 misli artış görülmüştür. Genel popülasyonda KS 9/15 erkek/kadın oranına sahipken, tx popülasyonunda erkeklerde 2,8 misli daha fazla görülür.

Arap, musevi, siyahi ve akdeniz coğrafyasında yaşayan tx alıcılarında KS çok sık görülmektedir.

Ülkemizde de posttransplantasyon malignitelerde sık konuşulanlardandır.

Cilt dışında da tutulumları vardır, %40 visseral, %60 non-visseral (Konjunktiva veya orofaringeal mukoza) tutulum gösterir. İç organ tutulumu olarak GI traktus, akciğer, lenf nodları tutulur, diğer organlar da tutulum olabilir.

Lokal tutulumlarda KS, immünosüpresyonun azaltılmasıyla ya da kesilmesiyle tam remisyona olabilmektedir.

Visseral tutulumda ise ilaç kesilmesi ile 1/5 oranında remisyon görülmüştür.

Kalsinörin inhibitörü ilaçların kesilip yerine proliferasyon sinyal inhibitörü(PSI) ilaçlar Sirolimus, Everolimus kullanımı, Kaposi hastalığında etkilidirler.

Sonradan tekrar red profilaksisi için immünosüpresif ilaç başlanan sarkomu düzelmiş bazı hastalarda KS nüksü gelişebilmektedir. Organ KS'lu hastalarda bildirilen mortalite %60 lar civarındadır.

Renal Hücreli Karsinom (RCC):

KRY li hastalarda daha fazla rastlanmakta, edinilmiş kistik hastalıkta rizik daha da artmaktadır. Renal karsinomların %74'ü renal hücreli karsinom, hipernefroma, berrak hücreli karsinom veya adenokarsinom, % 13'ü transisyonel hücreli karsinom veya ürotelial karsinom ve % 13'ü üriner traktusun muhtelif yerlerindeki kanserlerdir. Önemli bir bulgu olarak, hastaların %10'unda, renal

yetersizlik etyolojisinde analjezik kullanım alışkanlığı hikayesi vardır. Analjezik kullanım alışkanlığının da renal pelvis, üreter veya mesane karsinomlarının gelişme nedeni olduğu bilinmektedir.

Farklı sebeplerle alıcılarda (Taş, enfeksiyon) yapılan nativ nefrektomi veya post mortem otopsilerde de nativ böbreklerde renal cell ca saptanmıştır. Kapsül ve damar envazyonu yapmamış, tesadüfen hastanın kendi böbreklerinin çıkarılmasında bulunmuş, çapı 2 cm den az olan vakalarda cerrahi tedaviden sonra nüks rizki az olmaktadır. Renal karsinomların böbrek alıcılarında daha yüksek oranda görülmesi analjezik nefropatisi ve böbreklerin kazanılmış kistik hastalıklarının renal malignitelere predispozisyon oluşturması nedeniyle olabilir.

Renal cell Ca immün tedaviye cevap veren "immünresponsive" bir tümördür. Fuhrman grade 1, 2 vakalara yaklaşım olarak, gretteki kitlenin mümkünse lokal eksizyonu, immüsupresif ilaç miktarının azaltılması, ajanın proliferasyon sinyal inhibitörü bir ilaca değiştirilmesi ve sık kontrol önerilmektedir. Daha kötü özellikli vakalarda graft eksizyonu doğru olur.

Mesane Ca:

Genelde alıcılarda pretransplant çalışmalarda ortaya çıkarılırlar. Mesane ca lokal toksinlerle, tütün ürünleri, anilin boyalar ile ilişkilidir. Hematüri dikkati çekmelidir. Mukozaya sınırlı lezyonlar lokal eksizyon ve lokal immünterapiye cevap verirler. Lokal lezyonların tedavisinden sonra 2 yıl semptomsuz takipten sonra transplantasyona karar verilir.

Prostat Ca:

En çok renal transplantasyon sonrası, nispeten toplumdaki beklenenden daha erken yaşta görülmektedirler. Radikal prostatektomi tedavisinden fayda görürler.

Meme Ca:

Genelde kadın alıcılarda pretransplant dönemde saptanmaktadır. Tümör tipi ve stage sınıflamasına bağlı olarak 5 yıl semptomsuz bir tedavi sonrası transplantasyon kararı verilebilir. Nüks meselesi akılda tutulmalıdır.

Vulva ve Perine Karsinomları:

Aşağı dış genital sistem de görülen tm ler daha ziyade cilt ca özellikte olurlar.

Viral etyoloji önemlidir, Serviks, vaginal Ca lar kondilom ve siğiller zemininde çıkarlar, özellikle HPV serotip 16-18 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Pretransplant dönemde aşılınmaların koruyucu etkisi olabilir.

CTTR'de kontrollerle kıyaslandığında renal tx alıcılarında 100 misli artmış oranda vulva, perine ,skrotum, penis, perianal cilt veya anüs karsinomuna rastlanmıştır. Diğer posttransplant kanserlere göre kadınlarda 2,3 misli fazla görülmektedir. Hastaların 1/3'ünde lezyonlar in situ'dur.

Genel popülasyondaki emsallerinin aksine invaziv lezyonlar daha genç yaş grubunda görülür (ortalama 42 yaş). Genel popülasyonda ise 50-70'li yaşlar söz konusudur.

Tx alıcılarının 1/3'ünde kondiloma aküminatam gibi premalign olarak bilinen bir HPV lezyon öyküsü vardır. Bazı hastalarda karsinom sadece vulvayı değil aynı zamanda vagina veya birlikte uterus serviksini tutabilir. Pek çok vulva-perine karsinomlu hasta lokal veya bölgesel yaygın eksizyona iyi cevap vermesine karşın, bazı vakalar abdominoperineal rezeksiyon veya radikal vulvektomiye rağmen metastazlarla kaybedilmiştir(IPITTR).

Post tx düzenli jinekolojik takipleri ile, kadınlarda rastlanan neoplazmların çoğu in situ durumda yakalanmalıdır.

Bu tip lezyonların ve aynı zamanda olası vulva perine karsinomlarının da tesbit edilebilmesi için tüm erişkin kadınlara düzenli jinekolojik muayenesi ve servikal “smear” incelemesi yapılması gereklidir.

Hepatobiliyer Tümörler:

Kontrollerle karşılaştırıldığında, epidemiyolojik araştırmalarda posttransplant alıcılarda hepatobiliyer tümör sıklığında 20-38 misli artış gösterilmiştir. Ekseriyeti hepatoma, HCC olup, geçmişlerinde kronik Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonu hikayesi bulunan transplantlı hastalarda rastlanmaktadır.

Kaposi Dışındaki Sarkomlar:

Sarkomların ekserisi yumuşak doku ve visseral organları tutar, kemik ya da kıkırdak tutulumu nadirdir. Çoğunlukla görülenler fibroz histiositoma, leiomyosarkom, fibrosarkom, rabdomiyosarkom, hemangiosarkom, mezotelioma, sinovial sarkom ve değişik sarkom tipleridir.

Konvansiyonel immünosüpresif tedavi (Aza+pred) verilen hastalara göre CyA ile tedavi edilmiş hastalarda farklı maligniteler tanımlanmıştır. CyA ile tedavi edilmiş hastalarda lenfoma, KS ve renal karsinom daha yüksek oranda, buna mukabil serviks ve vulva ca. daha düşük oranda bildirilmiştir. Cilt karsinom görülmesi ise her iki grubda da posttransplant geçen zamanla artış göstermektedir (AZN, IPITTR).

Posttransplant Malignitede Genel Yaklaşım

Posttransplant malign neoplazmaların tedavisine yaklaşımda öncelikle korunma, erken tanı için periyodik sistemik muayeneler ve koruyucu önlemler en pratik yaklaşımdır. AZA(Imuran) metabolitleri çoğunlukla metilnitrotyoimidazol ve ilişkili imidazol bileşikleri cildi güneş ışığına karşı hassaslaştırır ve cilt kanseri riskini artırır.

- Hastalarda güneş ışığına maruz kalma kısıtlanmalı, koruyucu giysi, koruyucu kremlerinin kullanılması önerilmeli ve sağlanmalıdır.
- Hastalar düzenli olarak malignite açısından eğitilerek kendi kendilerini muayene etmeyi öğrenmeli ve herhangi bir premalign lezyon bildirildiğinde hemen hekim tarafından tedavi edilmelidir.

Cilt kanserli hastalarda, AZA’dan CyA’ya kalsinörin inhibitörlerine geçmenin yararı kesin olarak gösterilememiştir. Retinoid türevlerinden büyük beklentiler mevcut olmasına rağmen, toksik etkilerinin fazla olması kullanımını kısıtlamaktadır.

Transplantlı hastanın malignite açısından takiplerinde:

- Rutin biyokimya ve mikrobiyolojik tarama testleri ve gaitada gizli kan tetkikine ek olarak en az yılda bir kez (Riskli hastalarda 6 ayda bir) dermatolojik, meme ve jinekolojik muayene yapılmalı,
- Her yıl servikal smear alınmalı, rektoskopi ile rektum ve ürolojik prostat muayenesi yapılmalıdır.
- Native böbreklerde düzenli her yıl ultrasonla kitle varlığı araştırılmalı, incelenmeli
- İki yılda bir kolonoskopik tetkik yapılmalıdır.
- Hastalar cilt lezyonları ve kadınlar da meme muayenesi yönünden eğitilmeli, anormal bir bulgu saptadıklarında haber vermeleri istenip detaylı muayeneleri sağlanmalıdır.

- Serum tümör markerlerinin periyodik ölçümü çok yol gösterici olmamakla birlikte, remisyon ve aktivite izlemi açısından yararlı olabilir. T ve B lenfosit alt gruplarındaki değişikliklerin EBV viral markörlerle birlikte izlenmesi lenfomaların erken tanısında yol gösterici olabilir.
- Malign neoplazmaların tedavisinde standart cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi yöntemleri kullanılmaktadır. İmmünoşüpresif tedavinin azaltılması ya da kesilmesi öncelikle düşünülmelidir. Malignite tedavisi esnasında rejeksiyon oluşursa renal allogreftten vazgeçilir, çıkartılır.
- Donörden farkına varılmadan alınan renal allograft ile birlikte transplante edilmiş malignitelerde, alıcıda tümör dissemine olsa bile immünoşüpresif tedavinin kesilmesi ve greftin çıkartılmasıyla tümör gerileyebilir. Kaposi'li hastaların çoğunda ve PTLD'lı hastaların yaklaşık 1/4'ünde immünoşüpresif tedavinin azaltılması ve kesilmesiyle regresyon görüldüğü ileri sürülmektedir. Ancak epitelial kaynaklı tümörlerde iyi sonuç nadirdir. Renal allograftın rejeksiyonuna ve hastanın diyalize dönmesi riskine rağmen immünoşüpresyonun azaltılması yüksek malignite veya yaygın ilerlemiş neoplazmlarda denenmelidir. İmmün sistemin gücünü tekrar toparlamasıyla malignitede kötüye gidiş düzelebilir. EBV ilişkili lenfomalarda yüksek doz antiviral ajanlar (Asiklovir/Gansiklovir) viral replikasyonu önleyici olarak kullanılabilir. Alfa-interferon bazı Kaposi sarkom ve PTLD de yararlıdır. Bazı B-Hücreli lenfomaları tedavi etmek için anti-B hücreli monoklonal antikorlar(Rituximab) iyi klinik sonuçlarla kullanılmıştır.

Yaygın tümörlerde, onkolojik sitotoksik tedavi gereken hastalarda kullanılan ajanlar genelde kemik iliğini deprese eder. Bu tedaviler esnasında beraberinde red profilaksisi için kullanılmakta olan antiproliferatif ajanların (AZA, MMF) azaltılması veya kesilmesi gerekebilir. Pek çok sitotoksik ajanın immünoşüpresif yan etkisinin yardımıyla, allograft fonksiyonları uzun süre devam edebilir. Bir çok kemoterapi rejiminde de önemli yer tuttuğundan, steroidler (prednison) ile tedavi devam ettirilmelidir.

Posttransplant malignite rizikinin azaltılması

Posttransplant malignite riziki alınan immünoşüpresif ilaç miktarı, beraberindeki viral enfeksiyon la beraber olduğundan, bütün dikkat immünoşüpresif tedavi dozlarının azaltılmasına, erken tanı ve tedavilere verilmektedir.

Kişiyeye özel, alıcının riziklerine göre immünoşüpresyon yaklaşımı bu yöden önem kazanmaktadır. Akut redler nedeniyle immünoşüpresif derinlik artacağından alıcı – donör eşleştirmelerinde antijenik farkları minimize etmek böylece akut redleri önleme için endüksiyon gereğini azaltmak akılcı durmaktadır.

İstatistik olarak MMF ve proliferasyon sinyal inhibitörleri (Sirolimus, everolimus) içeren protokollerin kullanımında malignite riziki azalmaktadır.

Riziki olan hastaların yakından ve sık kontrolleri erken tanı ve tedaviyi mümkün kılacaktır.

Ek Bilgi için:

- 1- Penn I.: The problem of cancer in organ transplant recipients; an overview. Transplant. Sci. 4:23 1994.
- 2- Penn I.: De novo malignancies in pediatric organ transplant recipients. Pediatric transplant. 2:56-63 1998.
- 3- www.ipittrc.uc.edu
- 4- www.medscape.com Management of posttransplant malignancies.
- 5- Australian Institute of Health and Welfare and Australian Association of Cancer Registries(AACR) 2004 Cat. No. CAN 19-23 Cancer series No.28
- 6- Agraharkar ML, Cinclair RD, Kuo YF, Daller JA, Shahinian VB. Risk of malignancy with long-term immunosuppression in renal transplant recipients. Kidney Int. 2004;66:383-389.

- 7- Buell JF, Gross TG, Beebe TM, et al. Cancer after renal transplantation. *Cancer and the Kidney*. Eds. Cohen E. New York: Oxford University Press, 2004.
- 8- Feng S, Buell JF, Cherikh WS, et al. Organ donors with positive viral serology or malignancy: risk of disease transmission by transplantation. *Transplantation*. 2002;74:1657-1663.
- 9- Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry: donors with a history of cancer. *Transplantation*. 2000;70:1747-1751.
- 10- Kauffman M.H., Cherikh W.S., McBride M.A., Cheng Y, Hanto D.W. posttransplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transplant International Journal compilation 2006 European Soc. For Organ Transpl.* 19 607-620 2006.
- 11- Workshop on Cancer Risk After Solid Organ Transplantation Suppl. To *Transplantation* April 27, 2008.
- 12- Demir T., Özel L., Gökçe.A.M., Ata.P., Kara.M., Eriş.C., Özdemir E., Titiz.M.İ. Cancer screening of renal transplant patients undergoing long term immunosuppressive therapy. *Transpl. Proceedings* 47, 1413- 1417 2015.
- 13- Viacelli AK.,LimWH., Macaskill P., Chapman JR., Craig JC., Clayton P., Cohney S., Carroll R., Wong G.: Cancer specific and all-cause mortality in kidney transplant recipients with and without previous cancer. *Transplantation* Dec. 2014
- 14- Morath C., Mueller M., Goldschmidt H., Schwenger V., Opelz G. Zeier M. Malignancy in renal Transplantation *J.Am.Soc. Nephro* 15:1582-1588 2004
- 15- Niller HH, Salamon D, Ilg K, et al. EBV-associated neoplasms: alternative pathogenetic pathways. *Med Hypotheses*. 2004;62:387-391
- 16- Morrison V.A., Dunn D.L., Manivel J.C., et al.: Clinical characteristics of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Am.J.Med.* 97:14-24 1997.
- 17- Mihalov M.L.,Gattuso P.,Abraham K., et al.: Incidence of posttransplant malignancy among 674 solid organ transplant recipients at a single center. *Clin. Transplant.* 10:248-255 1996.
- 18- Dror Y., Greenberg M., Taylor G.,et al.: Lymphoproliferative disorders after organ transplantation in children. *Transplantation* 67:990 1999.
- 19- Heslop H.E., Brenner M.K., Rooney C.M.: Donor T cells as therapy for EBV lymphoproliferation post bone marrow transplant *N.Engl.J.Med.* 331:679 1994.
- 20- Claire M.V, Stephen P.M, MargaretR.E.M, Marina T.vL, John H.S, Matthew L, Jeremy R.C, Angela C.W, John M.K, Andrew E.G.: Cancer incidence before and after kidney transplantation.
- 21- Pescovitz M.D. Rituximab, an Anti-CD20 monoclonal antibody: history and Mechanism of action. *Am. J. Transplant.* 6(5):859-866 2006.
- 22- Buell JF, TM Beebe, Gross TG, et al. Re-transplantation after post transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant.* 2003;(suppl 5)3:429.
- 23- Costa A.N, Grossi P.,Castiglione A.G., Grigioni W.F.: Quality and safety in the Italian Donor Evolution Process. Supplement to *Transplantation* April 27,2008 Vol 85 No 88.
- 24- Port FK, Ragheb NE, Schwartz AG, Hawthorne VM. Neoplasms in dialysis patients: a population-based study. *Am J Kidney Dis.* 1989;14:119-123. [Abstract](#)
- 25- Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ, et al. Transplantation for end-stage renal disease resulting from bilateral nephrectomies for renal cell cancer. *Am J Transplant.* 2002;2(suppl 3):461.
- 26- Buell JF, Beebe TM, Gross TG, et al. Can donor kidneys with small renal cell cancers be safely transplanted? *Am J Transplant.* 2003;3(suppl 5):176.
- 27- Potter SR, Woodle ES, First MR, et al. De novo renal cell cancer after solid organ transplantation. *Transplantation.* 2002;74(suppl 3):587.
- 28- Rogers CC, Gross TG, Hanaway MJ, et al. De novo renal cell carcinoma in solid organ transplant recipients: Site of origin (Native vs. transplanted kidney) influences biologic behavior. *Am J Transplant.* 2003;3(suppl 5):188.

- 29- Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A, Illner WD, Arbogast H, Graeb C, Jauch K-W, Guba M.: The Janus face of immunosuppression- de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Centre Munich. *Kidney International* 71, 1271-1278 2007.
- 30- Woodle ES, Hanaway M, Buell J, et al. Kaposi sarcoma: an analysis of the US and international experiences from the Israel Penn International Transplant Tumor Registry. *Transplant Proc.* 2001;33:3660-3661.
- 31- Yeğenağa I, Titiz MI, Türkmen F, Aydın M, Köksal N, Ayan I, Aker F. Kaposi sarcoma and gonadoblastoma dysgerminoma with gonadal dysgenesis following cadaveric renal transplantation. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* Vol.12, No:8 1997.
- 32- Berber I, Altaca G, Aydın C, Dural A, Kara VM, Yigit B, Turkmen A, Titiz MI. Kaposi's sarcoma in renal transplant patients: predisposing factors and prognosis. *Transplant Proc.* 2005 Mar; 37(2):967-8.
- 33- Serdar ZA, Eren PA, Canbakan M, Turan K, Tellioglu G, Gülle S, Ozgezer T, Kara M, Berber I, Titiz MI, "Dermatologic findings in renal transplant recipients: Possible effects of immunosuppression regimen and p53 mutations.", *Transplant Proc.* 42(7):2538-41. 2010
- 34- Guba M, Graeb C, Jauch K-W, Geissler E.: Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* Vol 77, 1777-1782 No 12 June 27, 2004.
- 35- Buell J.F., Gross T.G., Woodle E.S.: Malignancy after transplantation *Transplantation* 80:254-264 2005.
- 36- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. Proof of principle study investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002;347:1645-1651
- 37- Herman M, Weinstein T, Korzets A, et al. Effect of cyclosporin A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *Lab Clin Med.* 2001;137:14-20.
- 38- Amare D, Buell JF. Management of malignancy after renal transplantation. *Transplant Nephrology Community Outreach Program.* Available at: http://www-cme.erep.uab.edu/onlineCourses/transplant_nephrology/module7/ID0131.htm Last accessed July 13, 2004
- 39- Jeremy R. Chapman, Angela C. Webster, and Germaine Wong: Cancer in transplant patient. Editors: Laurence A. Turka and Kathryn J. Wood Additional Perspectives on Transplantation available at www.perspectivesinmedicine.org 2013 Cold Spring Harbor Laboratory Press
- 40- Christian Morath, Martina Mueller, Hartmut Goldschmidt, Vedat Schwenger, Gerhard Opelz, Martin Zeier: Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 15: 1582–1588, 2004
- 41- S. Yousuf Zafar, David N. Howell, Jon P. Gockerman: Malignancy After Solid Organ Transplantation: An Overview *The Oncologist* 2008;13:769–778 www.TheOncologist.com

TRANSPLANTASYONDA HEMŞİRELİK YAKLAŞIMLARI

DR. DENİZ ŞELİMEN

Organ ve doku transplantasyonu, yüzyılın en önemli tıp olaylarından birisidir. Tıp bilimi, bir bakıma “insana yeni bir hayat hediye etmek” anlamına da gelen organ nakli buluşuyla, yaşamsal hizmet sunumuna önemli bir boyut kazandırmıştır. Transplantasyonunun öncülüğünü kan transfüzyonunun başlaması oluşturmuş ve insanoğlu kanından ya da bedeninden bir şeyler vererek başkasını yaşatmanın, yaşam süresini uzatmanın yolunu bulmuştur. Birçok gelişmenin yanı sıra, immünoloji ve cerrahi teknolojideki ilerlemeler günümüzde organ naklinin terapötik kullanımına olanak sağlamaktadır. Ancak bu tedavinin başarısında ve yaygınlaşmasında, bilimsel ve teknolojik gelişmelerin yanı sıra, toplumun ve bireyin organ bağışına olan yaklaşımları da önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmakta olup, bu bağlamda etik ve hukuki sorunları da beraberinde getirmektedir.

Yaklaşık yarım yüzyıldır son dönem organ yetmezliğinin tedavi ve bakımında en önemli gelişmelerden birisi olan böbrek nakli yeni bir hayatın başlangıcı olduğu gibi, sürekli diyaliz programlarının hastaya, ailesine ve sağlık kurumlarına getirdiği mali yükü de en aza indirmektedir.

Sevgi, paylaşma, dayanışma, insana değer verme ve yaşam kalitesini yükseltmeyi amaçlama, transplantasyonun hukuksal ve mantıksal açıdan kabul görme yönünü oluşturur.

Bugün transplantasyon yapılan hasta sayısı, yaşama oranı hızla artmakta ve birçoğu normal ya da normale yakın bir yaşam sürmektedir. Bu sonuç bilimin, profesyonel sağlık disiplinlerinin ve üyelerinin ortak başarısı olarak kabul edilmektedir. Bu alanda başarıya ulaşmanın en etkin yollarından birisi iyi bir ekip organizasyonudur. Alıcı ve vericinin transplantasyon öncesinde fizyolojik ve psikolojik açıdan değerlendirilmesi yapılarak, tüm işlemlerin ciddi bir şekilde izlemi, girişim yönünden herhangi bir kontrendikasyon olup olmadığının saptanması, hastanın hikayesinin ve yaşam koşullarının çok iyi bilinmesi, transplantasyonun ameliyat sonrasındaki başarısı, yaşam süresi ve kalitesi açısından önem taşır ve bu dönemde doğru, dikkatli ve profesyonel bir yaklaşımın sonuca etkisi büyüktür.

Bütün bunların gerçekleşebilmesi için iyi organize edilmiş, koordinasyon içinde çalışan, multidisipliner bir yaklaşıma gereksinim vardır.

Bu multidisipliner ekibin üyelerini transplantasyon cerrahı, immunolog, nefrolog, hemşire, organ nakli koordinatörü, sosyal destek uzmanı, diyetisyen ve eczacı oluşturmaktadır.

Ekipte yer alan sağlık çalışanlarının aynı düzeyde eğitilmesi ve ekip içindeki rollerinin belirlenmesi gerekir. Çünkü transplantasyon uygulamalarında, organın transplante edilmesi kadar önemli olan bir diğer nokta da donör ve alıcının en iyi koşullarda bakımının sağlanması ve ileri dönemde yaşam kalitelerinin olabilecek en iyi düzeye getirilmesidir. Bu nedenle oldukça kompleks ve riskli bir cerrahi girişimi gerektiren transplantasyon ameliyatlarının değişik evrelerinde görev alan hemşireler, önemli sorumluluklar üstlenmektedirler. Transplantasyon hastasının hemşirelik bakımı, ileri bilgi ve beceriyi gerektiren oldukça karmaşık girişimleri içerir. Donörden alınan organ ya da dokunun başarılı bir biçimde alıcıya transplante edilmesi ve rehabilitasyonu; dikkatli bir hemşirelik tanımlaması, gereksinimlerin öncelik sırası göz önüne alınarak belirlenmesi, tedavi ve bakım gereksinimlerinin nitelikli bir biçimde uygulanması ve ameliyat sonrasının uygun koşullarda sürdürülmesi ile olasıdır.

Başlangıçtan itibaren donör ve alıcının belirlenmesi sürecine katılım, ameliyat öncesi bakım gereksinimlerinin saptanması, aileler ve sağlık bakım profesyonelleri ile işbirliği, belirlenen girişimlerin uygulanması ve hastaların en iyi durumda ameliyat ile karşı karşıya getirilmesi sonucun başarısını etkileyecektir.

Verici ve Alıcının Ameliyat Öncesi Hazırlığı:

Hastanın ameliyat öncesi hemşirelik bakımını iki aşamalı olarak düşünmek gerekir:

1. Psikolojik hazırlık
2. Fizyolojik hazırlık.

1. Psikolojik Hazırlık:

Organ yetmezliği ile sonuçlanan bir kronik hastalık yaşayan hastalar ve aileleri uzun süreli bir stres sürecinden geçmektedirler. Böbrek nakli bekleyen hastalarda genellikle ruhsal çöküntünün yüksek olduğu bilinmektedir. Nakil sonrası dönemde hastaların üçte ikisinde genellikle ameliyat sonrası erken dönemde ortaya çıkabilecek rejeksiyon kaygısına bağlı olarak psikolojik sorunlar uzun yıllar devam etmektedir.

Transplantasyon aşaması, genelde uzun süreli diyalizden daha az stres yaşanan bir dönem olmasına karşın, daha kompleks problemleri içerir. Uygun bir organın bulunmasını beklemek çok zordur ve bu durum diyaliz stresini daha da arttırmaktadır. Hastaların çoğu bir donörün bulunması halinde büyük bir heyecanla birlikte, korkuya kapılırlar ve durum açıklandığında inkar, kızgınlık, öfke, pazarlık ve kabul gibi aşamalar geçirirler. Bu aşamalar hastada sırasıyla görülmeyebilir ya da aynı anda birden fazla aşamanın bir arada yaşanması ya da bir aşamadan diğerine atlanması şeklinde oluşabilir. Psikolojik destek girişimleri, hastaya nakil aşamasında destek sağlanmayı ve bu dönemi daha kolay yaşanmasına yardım etmeyi hedeflemelidir.

İnkâr:

Hastanın stresli durumla başa çıkmasını sağlayan ve bilinç dışı bir savunma mekanizması olan inkar ilk aşamadır. Organ yetmezliği olan hastada inkar, sıklıkla kendilerinin transplantasyon gerektirecek kadar hasta olduklarına inanmadıklarından dolayı gerçekleşebilir.

Kızgınlık:

İlk anda inkar duygusunu yaşayan hastada bu durum yerini rasyonelize etme, kızgınlık, depresyon ve yas tutmaya bırakır. Organ yetmezliğinin son evre aşamasına gelmiş hasta fiziksel sınırlamalar, çalışmama, aile rollerinin değişmesi, seksüel fonksiyonsuzluk, hastalığın eşlik ettiği diğer kısıtlamalar nedeniyle kızgınlık duyabilirler. Hastalıkları ile ilgili olan kızgınlıklarını genellikle ailelerine, hemşireye ve transplantasyon ekibine yönlendirirler. Bu dönemdeki hastalar aldıkları bakımdan memnun olmadıklarından bakım vermek güç olabilir. Diyetleri, ilaçları hakkında tartışabilir, başka bir adayın başarılı nakil geçirdiğini duyduklarında düşmanca bir tavır takınabilir veya saldırgan olabilirler. Kızgınlıklarını gizledikleri zaman ise içe kapanır, deprese olabilirler. Destekleyici psikoterapik yaklaşım bu tür hastaların iç kızgınlıklarını dile getirmelerine yardımcı olabilir. Organ yetmezliği ve yaşamlarındaki değişikliklerle başa çıkamadıklarında depresyonları tekrarlayabilir.

İçinde bulunduğu durumun gerçek yüzü ile baş etmeye çalışan hasta, kızgınlık yaşarken aynı zamanda yas da tutmaya başlar. Transplantasyon hastaları sağlıklarını kayb ettikleri, bağımlı oldukları, mahremiyetlerini yitirdikleri, ölüm korkusu ve beden imajlarının bozulmuş olması nedeniyle yas sürecini yaşarlar. Bu nedenle hastalara mutlaka destekleyici yaklaşımda bulunulmalıdır.

Kabul:

Organ için bekleme sürecindeki son psikolojik aşama kabul aşamasıdır. Bu dönemde hasta, hastalığını gerçekçi olarak kabul eder ve beklemeye başlar. Hasta naklin potansiyel riskleri ve ameliyat süreci ile ilgili bilgilendirilmiş olmasına karşın, anksiyete ve korkusu devam eder.

Yukarıda tanımlanan her aşamayı her hasta aynı sırada geçirmeyebilir. Bazı hastalar inkar aşamasını yaşamazken, bazıları şiddetle yaşabilmektedirler. Organ yetmezliğini kabul eden ve psikolojik destek alan hastalar transplantasyon için iyi hazırlanmış hastalardır.

Kişilik Özelliklerine Göre Gösterilen Davranışlar:

Bu dönemde hastaların bireysel kimlik özellikleri önemle belirlenmelidir. Transplantasyon yaklaştıkça her potansiyel alıcı kendi bireysel özelliklerine göre farklı davranışlarda bulunurlar. Obsesif, paranoid, anti-sosyal davranışlar gösterebilirler.

Obsesif kişilik yapısındaki bireyler transplantasyonun başarı oranlarını gösteren istatistiksel verilerle, makalelerle, araştırmalarla ilgilenmeye başlarlar. Yansıtma mekanizmalarını kullanarak anksiyetelerini dışa vururlar. Hastalıklarını ve tedaviyi kontrol altında tutmak istemeleri ve transplantasyon sonrası yaşam hakkındaki bilgi yetersizliklerinden dolayı tedaviyi kabulde zorlanırlar.

Paranoid kişilik yapısındaki bireyler bekleme süresince daha şüpheli ve daha paranoid hale gelebilirler. Yapılacak her uygulamaya şüphe ile yaklaşır, cerrahi ekibe hasta seçiminde etik olmadıkları, yanlı tutum da buldukları konusunda suçlayıcı olabilirler. Kendilerini bir kurban gibi görüp her şeye şüphe ile yaklaşırlar. Çevreleri ile dürüst, açık iletişim kurmakta zorlanırlar.

Paranoid kişilik yapısındaki bireylere bakım vermek güç olduğundan, destekleyici terapi bu hastalara yardımcı olabilir. Transplantasyon ekibinin hasta ile durumu hakkında dürüst, açık bir iletişimi sağlaması bakımın daha kolay olması açısından önemlidir.

Sınırlı davranış sergileyen kişilik yapısındaki bireylere bakım vermek de oldukça güç olabilir. Bu hastalar oldukça rijit, yalnızca siyah ve beyazı ya da iyi ve kötüyü kabul edip aradaki gri ve ortaları kabul etmeyen, olaylara bu açıdan yaklaşan kişilerdir. Bu hastalarla iletişim kurmak ve olumlu kişilerarası ilişkilerde bulunmak oldukça zordur ve paranoid hastalar gibi kendilerini kurban olarak görürler. Transplantasyon ekibindeki bireyleri birbirlerine düşürerek, ekibi bölme girişiminde bulunabilirler. Sık sık kendilerine özel davranılması gibi istekleri olabilir ve bu istekleri reddedildiğinde kızgınlık gösterebilirler. Ekip üyelerinin tutarlı yaklaşımları bu tip hastalara bakım verirken uygulanması gereken zorunlu ve en önemli öğelerden biridir.

İlişkilerine aşırı sınır koyan kişilik yapısındaki bireyler durumları ile başa çıkmada yetersiz kaldıklarında ilaç veya alkol bağımlılığı ile kendilerine zarar verici davranışlarda bulunabilirler. Tedavi süresi uzadıkça ve alınan yarar azaldıkça sorunları, stresleri artar psikotik hale gelirler ve psikiyatrik hospitalizasyona gereksinimleri olabilir.

Antisosyal kişilik yapısındaki bireylerin geçmişlerinde ilaç, alkol bağımlılığı ve yasa dışı suçları vardır. Yasalara ve otoritelere karşı gelirler, düzene uyumsuzdurlar. Transplantasyona karşı çıkıcı girişimlerde bulunabilir ve transplantasyon ekibi ve hemşireye uyumsuz davranabilirler. Kriz atlatıldığında uysallaşabilirler.

Bağımlı kişilik yapısındaki bireyler, transplantasyon için bekleme süresinde daha da bağımlı hale gelirler. Çocuk gibi davranabilir, çok basit bakımları için bile olsa sorumluluk almak istemezler. Günün tümünü yatarak geçirirken bakım ve beslenme gereksinimlerinin aile üyeleri tarafından yerine getirilmesini isterler, tedavileri için karar verme sorumluluğunu başkalarına yüklerler. Transplantasyon sonrası dönemde de bakımları ile ilgili sorumluluğu almaktan kaçınarak, ölmekten çok yeni yaşamlarının kendilerine getireceklerinden korkarlar.

Gerçekdışı Beklentiler; Hastalığını kabul edip organ bekleyen hastalar gerçekçi olmayan beklentilere girerek transplantasyon işleminin bir an önce yapılmasını isterler. Ameliyattan sonra hemen seyahat planları yapmaya başlama gibi olağanüstü beklentilere sahiptirler. Mükemmel bir verici çıkacağına ve kendilerinin “süper iyi” olacaklarına, yeni organlarıyla beraber yaşam problemlerinin biteceğine evleneceklerine, finansal sorunlarının sonlanacağına inanırlar. Yeni organları onları yeni bir kişi yapacaktır. Bu durumundaki hastaya, düşlerini ve amaçlarını bozmadan, ancak durumunu gerçek yüzü ile kabul etmesine yardım edecek destek sağlanmalıdır.

Ameliyat Öncesi Dönemde Görüşme Sırasında Psikolojik Sorunlara Işık Tutabilecek Sorular:

- 1- Ana Sorunlar (Hastanın Kendi Kelimeleri İle): Niçin buradasınız?
- 2- Hastalığın Hikayesi: Organ yetmezliğinin nedeni, komplikasyonları, var olan şikayetleri, hastanın hastalığını anlama/kavrama düzeyi, tedavi ile ilgili şikayetleri.
- 3- Hastalığın Getirdiği Yaşam Kalitesindeki Değişiklikler: Eskiden yapabildiğiniz neleri yapamıyorsunuz?

- 4- Tıbbi Hikayesi: Geçirilen ameliyatları, hastalıkları, hastalığının başlangıcındaki başa çıkma mekanizmaları.
- 5- Cinsel hayatı : Önceki durumu “Hastalık cinsel yaşantınızı nasıl etkiledi”?
- 6- Alkol ve İlaç Kullanım Hikayesi: Alkol ve ilaç kullanım miktarı ve sıklığı.
- 7- Eğitim ve Mesleği
- 8- Destek Sistemleri: Aile, arkadaş, dinsel ve finansal Ek Bilgi.
- 9- Ekonomik Durumu: Gelir düzeyi, işi, statü/iş kaybı olup olmadığı,
- 10- Sosyal Durumu: Evli, boşanmış vb.
- 11- Yasal Hikayesi: Yasadışı suç varlığı vb.
- 12- Aile Hikayesi: Ailede tıbbi/psikiyatrik hastalık olup olmadığı, alkol ve ilaç bağımlılığı olan üyenin varlığı vb.
- 13- Aile Soy: Etnik köken, hastanın gelişimsel dönemlerine ilişkin bilgiler, anne-baba hakkında bilgi, aile ilişkileri,
- 14- Ruhsal Durumun Muayenesi.

Hemşire ve transplantasyon ekibinin diğer üyelerinin en önemli görevi kaygı ve anksiyetenin giderilmesine yardımcı olmaktır. Özellikle bu dönemde verici, alıcı ve bunların aileleri ameliyat sonrasında gelişebilecek komplikasyonlar hakkında iyice aydınlatılmalı, transplantasyondan sonra böbrek fonksiyonlarının yetersiz ya da olmama olasılığı ve rejeksiyon konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca immünoşüpresif ilaçların kullanımı, bunların sonuçları, ameliyat sonrasında yapılacak işler, ağrı kontrolü için uygulanacak girişimler, anestezi sonrasında yapılması gereken derin solunum ve öksürme egzersizleri, infeksiyondan korunması için gereken önlemler çok iyi anlatılmalı, ileriye dönük kaygılarını azaltmak için de transplantasyon sonrası yaşamı hakkında bilgi verilmelidir. Eğer canlı donör söz konusu ise genellikle alıcı ve verici arasında güçlü bir duygusal bağ oluşmaktadır. Verici ameliyatın başarısından ya da posttransplant problemlerden kendini sorumlu tutabilir. Özellikle aile içinde olan transplantasyonlarda, ailenin alıcı ile daha çok ilgilenmesi, vericide yalnızlık duygusuna neden olur. Hem organını hem de ailesinin ilgisini kaybettiğini düşündüğü için terk edilmişlik duygusu yaşayabilir. Ancak alıcının durumunun iyi olması ona bir yaşam kurtarmanın gururunu yaşatır. Bu nedenle ameliyat öncesi dönemde alıcı ve verici her konuda aydınlatılarak psikolojik açıdan güçlü olmaları sağlanmalıdır. Alıcıya ameliyattan sonra bazen diyalize gereksinim duyulduğu, özellikle kadavra nakillerinde böbreğin bazen bir kaç gün çalışmayacağı açıklanmalıdır. Bu dönemde alıcı-verici-aile ve hemşire arasındaki diyalog çok önemlidir. Çok iyi bir iletişim ve empati kurulması, hastaların ameliyat sonrasında ortaya çıkacak sorunlara karşı daha uyumlu olmalarını sağlayacaktır. Ameliyat öncesi dönemde anksiyetenin azaltılması ve detaylı bilgilendirme, hastanın ameliyat sonrası dönemdeki iyileşme hızı ve yaşama uyumunu arttıracaktır.

Fizyolojik Hazırlık:

Verici ve alıcının nakil hazırlığı, rutin ameliyat öncesi hazırlığın tamamını kapsar. Hasta ve ailelerine ameliyat yapılmadan önce kendilerinin hastanede ne tür hazırlıklardan geçeceği anlatılmalıdır. Ameliyat öncesinde hasta optimal fiziksel rahatlık içinde olmalıdır. Bu nedenle bu dönemdeki bakımın amacı; hastanın metabolik dengesini olabilecek en normal duruma getirmektir. Hastanın kan değerleri kontrol edilmeli, sıvı elektrolit dengesi düzenlenmeli ve etkin bir diyaliz sağlanmalı, özellikle bir infeksiyonun varlığı söz konusu ise kesinlikle sebebi araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Transplantasyon sonrasında başarıyı engellememesi için infeksiyon riski oluşturabilecek odaklar dikkatle incelenmeli ve bu konuda gerekli önlemler alınmalıdır.

Canlı donörden yapılan transplantasyonlarda hasta elektif şartlarda servise alınırken, kadavra böbreğinin kullanıldığı durumlarda işlem genellikle acil olarak gerçekleşir. Servise kabul edilen hasta ve ailesine ünite tanıtılmalı, izolasyon kuralları, kısıtlı ziyaret nedenleri açıklanmalı, hasta ve donörden aydınlatılmış onam alınmalıdır. Hasta ve donöre ameliyattan önceki geceyi rahat geçirmesi için sakin bir ortam sağlanmalıdır.

Ameliyathanedeki Hazırlık:

Başarılı bir transplantasyon için alıcı ve vericinin doku gruplarının birbirlerine uygunluğu ne kadar gerekli ise, ameliyat ekibinin de birbiri ile koordine çalışması ve bu ekipte önemli bir sorumluluğu olan hemşirenin de ameliyatla ilgili yeterli bilgi ve beceriye sahip olması o derece önemlidir.

Ameliyat için tam ve doğru olarak yapılan hazırlık ameliyatın seyrini olumlu yönde etkileyecek ve hastanın infeksiyondan korunmasını sağlayacaktır. Ameliyat öncesi hazırlıkta aseptik teknik kurallarına tam olarak uyulmalı, hemşire hasta ile ilgili verileri dikkatle kontrol etmelidir. Ameliyat süresince ekibin cerrahi aseptik teknik kurallarına tümüyle uyması şarttır.

Ameliyat İçin Hazır Bulundurulacak Malzemeler:

- Bir gün önceden steril torbalarda değişik miktarlarda SF buzdolabına konarak donması sağlanır. Ayrıca +4°C' de (buzdolabı) Ringer ve SF solüsyonları hazır bulundurulur.
- Ameliyat sırasında +4°C' de (buzdolabı) Ringer solüsyonu heparinize edilerek kullanılır. (1000 cc' ye 2 cc heparin)
- Perfüzyon için pompa hazırlanır.

Ameliyat Masası İçin:

- Batın bohçası
- Üroloji seti
- Anastomoz seti
- 11 -15 - 20 no bistüri ucu
- Koter
- Vasküler askı lastiği
- İrrigasyon enjektörü (20 ve 50 cc' lik enjektör)
- 4-5 no feeding tüp,
- 20 - 22 no angiocut
- 37C de sıcak SF
- 1/10 sulandırılmış Betadine yada Neomycin ampul hazırlanır ve mesane irrigasyonu için kullanılır.
- Büyük steril küvet, böbrek bezi, buz kırmak için metal çekiç hazırlanır.
- Steril vinlex örtü (perfüzyon masası için)
- Foley sonda (16-18 no)

Dikiş Materyalleri:

- 1 no serbest ipek
- 2/0 no serbest ipek
- 3/0 no serbest ipek
- 4/0 no serbest ipek
- 6/0 atravmatik prolene 18 - 20 mm
- Masada soğukta vasküler rekonstrüksiyon yapılacaksa 7/0 prolene
- 4/0 no vicryl 25 mm
- 3/0 no vicryl
- 4/0 deksan 20 mm
- 1 no prolene
- 1 no vicryl 50 mm
- 0 veya 1 no PDS loop
- İsteğe göre hemoklip

Ameliyathane Uygulamalarındaki Önemli Noktalar:

- Hazırlığın tam olup olmadığı kontrol edilmelidir.
- Hastanın fizyolojik ve psikososyal durumu ,operasyon bölge hazırlığı, değerlendirilmelidir.
- Böbrek transplantasyonunda canlı donör kullanıldığında iki ayrı ekip çalışır. Bir ekip alıcıyı hazırlarken, diğer ekip donör nefrektomi yapar. Bu iki ekibin ameliyata aynı anda senkron başlaması ve sirküler bir kişi yardımı ile birbirleri ile haberleşmesi sağlanır.
- Hastaya supine pozisyon verilmelidir. Hastanın yaralanmadan korunması, boyun ve basınç bölgelerinin yastıkla desteklenmesi sağlanmalı ve koter plağı uygun bölgeye yerleştirilmelidir.
- Kalıcı idrar yolu kateterinin alıcıya yerleştirilmesinde aseptik teknik kurallar tam olarak uygulanmalıdır. Drenaj torbası kolayca fark edilebilecek bir yere tespit edilmeli, hastadaki kateter bağlantısı güvenli olmalıdır.
- Mesane içine antibiyotik irrigasyonu uygulaması için gerekli solüsyonun doğru hazırlanması ve kayıt edilmesi önemlidir.
- Antimikrobiyal deri hazırlığı için varolan rutin protokol izlenir. Deri hazırlığı meme ucundan dizlere kadar uzanan bölgeyi kapsamalıdır. Ameliyat yerinin hazırlığı sırasında aseptik teknik uygulanmalıdır.
- Ameliyatın seyrini etkilememesi açısından tüm aletler ve medikal gereçler hazır olmalıdır.
- Donörden alınan böbreğin sıcak iskemi süresi sifıra yakın olmalı ve transplantasyona kadar soğuk ve sıcak iskemik zamanı minimumda tutulmalıdır. Hipotermik koşullarda koruma kısa dönem allogrefti saklamada en sık kullanılan yöntemdir. Organ yıkama ve saklama solüsyonu olarak günümüzde kadavra organlarda sıklıkla hiperosmotik moleküler içeren, kompleks, multielemanlı, onkotik özellikli University of Wisconsin (UW) solüsyonu kullanılır. Bu solüsyon ile böbrekler 72 saat kadar soğukta saklanabilir.
- Donör böbrek transport sırasında yarı erimiş kar halinde buz ile çevrilerek ısı izole edilir. Ameliyat salonunda küvette soğuk (+4°C) solüsyon içinde, steril olarak tutulmalı ve gerekli hazırlıklar sonrasında anastomozlar yapılarak alıcıya transplante edilmelidir.
- Transplant böbrek genellikle sağ ya da sol iliak fossaya yerleştirilir. Böbrek pelvisinin önde kalması için vericinin sağ böbreği alıcının sol fossa iliakasya, sol böbreği ise sağ fossa iliakaya vericideki duruşunun aksine böbrek ön yüzü arka yüz olacak şekilde konur.
- Anastomozu takiben vasküler klempler açılıp dolaşım (reperfüzyon) başladığında, allogreft gözlenmelidir. Allogreft pembe görünmeli, şişmeli, lenf yapmalı ve pulsasyonu olmalıdır. Akımın aniden azalması, greftte renk değişikliği siyanotik görünüm, arter trombozunu ya da hiperakut rejeksiyonu düşündürür.
- Hastanın aldığı - çıkardığı sıvı ve kan kaybı dikkatle monitörize edilmeli, anestezi ile işbirliği yapılmalıdır. Alıcının sıvı volümündeki oynamalar greftin fonksiyonunu arttırır ya da bozar.
- Ameliyat sırasında kullanılan heparin miktarı kayıt edilmeli ve aspiratör rezervuarı kanama miktarı yönünden kontrol edilmelidir.
- Ameliyatın bitiminde gazlı bez ve aletler dikkatle sayılmalı ve kayıt edilmelidir.
- Pansumanlar cerrahi aseptik teknik ilkelerine uygun olarak yapılmalıdır.
- Tüm kateterler, drenler kontrol ve kayıt edilmelidir.
- Hasta servise gönderilirken işlemlerle ilgili tüm bilgiler ve tüm kayıtlar tam olarak bildirilmelidir.

Ameliyat Sonrası Bakım:

Transplantasyon sonrası hemşirelik bakımının amacı, komplikasyonların önlenmesine, erken devrede tanınmasına, tedavi edilmesine ve organ fonksiyonunun en üst düzeyde sürdürülmesine, böbrek iyi fonksiyone olana kadar homeostazisin sağlanmasına yöneliktir. Ayrıca hemşire, iyi bir yaşam sürdürmede hastaya yardımcı olmalıdır. Bu prosedürün başarısında en önemli faktör vücudun

immünolojik cevabının kontrolüdür ve transplantasyon hastasının ve greftin sürvisi immünolojik reaksiyonları baskılamak için kullanılan tekniklerin başarısına bağlıdır.

Bu Dönemdeki Hemşirelik Girişimleri Aşağıdakileri İçerir:

- Böbrek transplantasyonu sonrasında hasta rejeksiyon belirti ve bulguları açısından dikkatle izlenmelidir (oligüri, ödem, kilo alma, ateş, kan basıncı artışı, greft yerinde şişlik ve hassasiyet).
- Hasta renal yetersizliği ve immünoşüpresif tedavinin sonucu olarak gelişebilecek enfeksiyonlar açısından dikkatle gözlenmelidir. Gözlem sırasında enfeksiyonla rejeksiyonu birbirinden ayırabilmek çok önemlidir. Örneğin ateş, hem enfeksiyon, hem de rejeksiyon durumunda görülür, ancak tedavisi farklıdır.

İmmünoşüpresif ilaçlar transplantasyon hastasını fırsatçı mikroorganizmalara karşı daha açık hale getirir (Candidiasis, citomegalovirus ve diğer virus hastalıkları, Pnömocystis carinii pneumonia). Bu nedenle hasta hastane çalışanlarından, ziyaretçilerden ve diğer hastalardan korunmalıdır. Dikkatli bir el yıkama ve maske kullanımı enfeksiyon taşıma riskini azaltacaktır. Septisemi (bakteremi ya da fungemi) böbrek transplantasyonu hastalarındaki ölümlerin başlıca nedenlerinden sayılabilir. Bu nedenle septiseminin klinik belirtileri olan titreme, ürperme, ateş, hızlı kalp atışı ve solunum (taşikardi, taşipne), lökositoz ve lökopeni durumlarında hemen önlem alınmalıdır. Transplantasyondan sonra ilk hafta yara, pulmoner ve İV enfeksiyonların, 1-6 hafta arası ise hastanın yaşamı için risk oluşturan ciddi enfeksiyonların sıklıkla görüldüğü dönemlerdir. Enfeksiyonun giriş kapısı idrar yolları, akciğerler, ameliyat bölgesi ya da diğer bir kaynak olabilir. Viral, fungal ve bakteriyel enfeksiyonların etkili olduğu hastada; lökopeni, lökositoz, BUN, kreatinin, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, anoreksia, halsizlik, eklem ağrısı, kas ağrısı, ateş, hipoksi, taşipne, pnömöni, GI hemoraji, perforasyon, oral lezyonlar,üriner sistemde yanma-ağrı gibi semptomlar görülür.

Transplantasyon Hastalarının Ameliyat Sonrası Bakımında Hemşirenin Önemli Sorumlulukları Vardır:

- Hastaların transplantasyon sonrası saatlik yaşam bulguları, santral venöz basıncı, aldığı çıkardığının izlenmelidir. Hipovolemi, düşük kardiyak output ve transplante edilen böbrek perfüzyonunun bozulmasına neden olacağından diürez takibinde dikkatli olunmalıdır.
- Sıvı desteğinin sağlanması vasküler dolum ve doku perfüzyonu için gerekli olduğundan sıvının gidiş hızı doğru ayarlanmalı ve sık sık kontrol edilmelidir.
- Üreteral anastomoz kaçağı cerrahi girişim gerektirebilir. Periton açılmışsa batın boşluğuna idrar kaçağı nedeniyle idrar çıkışında azalma yönünden hasta dikkatli izlenmelidir.
- Hemoglobün, Htc, BUN, kreatinin, trombosit değerlerinin, karaciğer fonksiyon testleri günlük izlenmeli ve normal dışı sapmalar olduğunda hekime bildirilmelidir. Elektrolit dengesinin düzelmesi transplante böbreğin fonksiyonlarının başladığının göstergesidir. Serum kreatin ve BUN düzeylerindeki yükselme yönünde değişiklik rejeksiyon ya da greft yetmezliğinin erken bulgularındandır.
- Arter ve ven anastomozları posttransplant enfekte olursa kanama olabilir. Operasyon alanında kızarıklık, morarma, abdominal gerginliğin artması, şok bulguları, yaşam bulgularında değişiklik yönünden hasta izlenmelidir. Hemoraji cerrahi için acildir ve acil girişim gerektirir.
- İdrarın birden kesilmesi, renal arter trombozunu düşündürür ve acil müdahale gerektirir. Hasta yakından izlenmelidir.
- Hemşire hasta odasına giriş ve çıkışlarda ellerini yıkamalıdır. Ellerin yıkanması enfeksiyon ajanları ile kontaminasyonunu hastane enfeksiyonunu önler.

- Hasta odasına gram (-) basillerin kaynağı olan çiğ sebze ve meyvalar sokulmamalıdır. Ayrıca toprak mantar enfeksiyonlarının, durgun sular ise özellikle Pseudomonas'ların büyüme ve gelişmeleri için uygun ortamlar olduğundan hasta odasında saksı çiçeği ve vazoda çiçek bulundurulmasına izin verilmemelidir.
- Hasta ünitesine koruyucu izolasyon uygulanmalı, ziyaretçi kısıtlanmalıdır.
- Hasta radyolojik incelemeler için başka ünitelere gönderilirken, maske takılıp, gömlek giydirilmelidir.
- Hastanın yara bakımında mutlaka cerrahi aseptik teknik uygulanmalıdır.
- Pulmoner enfeksiyonun erken tanısı için derin solunum, öksürme egzersizleri yaptırılmalıdır.
- Her gün kan tetkikleri yapılmalı, lökopeni ve nötropeni söz konusu olduğunda hekime bildirilmelidir.
- Hastanın nörolojik durumu değerlendirilmelidir.
- Her gün IV ve diğer enjeksiyon giriş yerleri, mukoz membran, rektum, vagina, deride kesik, çatlak, renk değişikliği, terleme, ağrı, pürülan drenaj gibi anormalliklerin olup olmadığı kontrol edilmelidir.
- Hastanın kan, idrar, yara drenaj kültürü ile enfeksiyon ajanı ve uygun antibiyotikler saptanarak tedaviye başlanmalıdır.
- Antibiyotik alan hastalar ilacın yan etkilerine karşı gözlenmelidir (allerjik reaksiyonlar, purpura, sarılık, hipotansiyon, böbrek yetmezliği, GİS rahatsızlıkları, anksiyete).
- Ameliyat sonrasında hemodiyaliz için vasküler yol A-V fistül mutlaka izlenmelidir. Bu dönemde transplante edilen böbrek iyi fonksiyon yapana kadar destek amacıyla hemodiyaliz gerekebilir. Canlı donörden alınan böbrek genelde hemen fonksiyone olur ve bol miktarda idrar dışarı atılır. Ancak kadavra böbreğinde bu süre 2 - 3 haftaya kadar uzayabilir. Verilen ve çıkarılan sıvı miktarı saatte bir bakılmalı, sıvı miktarı saatlik idrar miktarı ile uyumlu olmalıdır. Bunun mutlaka hekimle birlikte saptanması gerekir.
- Tercihan %5 Dextroz, İzotonik - NaCl dönüşümlü olarak verilmelidir. Vital bulguların 4 saat süreyle 30 dk. da bir, sonraki 24 saat içinde 2 saatte bir izlenmesi uygundur.
- Foley kateter genelde postoperatif 5. gün çıkarılır ve ucundan kültür alınır.
- Hastalar dehidratasyon belirti ve bulguları yönünden izlenmelidir (mukozanın kuruluğu, deri turgoru, Htc, idrar miktar ve yoğunluğu vb).
- İmmunosüpresif tedavi gören hastalarda sıklıkla stomatit geliştiğinden ve hasta nakil sonrası belli bir süre ağızdan beslenemeyeceğinden ağız hijyeni önemlidir. Ağız bakımında rutin temizlik ve antifungal solüsyonlar kullanılabilir.
- Hastanın günlük kilo izlemi yapılmalıdır.
- Hastalar transplantasyon sonrası kullanılan ilaç tedavisinin yan etkileri konusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir:
- Kronik steroid alımına bağlı aydede yüz, kilo artışı konusunda, hastanın beden imajı hakkında hissettiklerini söylemesi teşvik edilip, dikkatsiz diyetin şişmanlık hipertansiyona, glikoz intoleransına ve eklemlerde ağrıya neden olabileceği açıklanarak, aşırı karbonhidratlı ve yüksek kalorili yiyecekleri yememesi söylenir,
- Hipertansiyon; Hasta belirtiler açısından izlenir. Önerilen antihipertansifler uygulanarak, düzenli kan basıncı ölçüm ve kontrolünün önemi anlatılır,
- Katarakt; kronik steroid alan hastanın 6-12 haftada bir göz muayenesi olması sağlanmalıdır. Görme duyusunda bozukluk olursa gerekli önlemleri almada hastaya yardımcı olunur.
- Steroidlerin neden olduğu diyabet: Kan şekerinin yükselmesine bağlı hastada görülen poliüri, polidipsi ve polifaji gibi belirtiler izlenir. Hastaya kilo almaması önerilip, diyabet eğitimi yapılır. Gerekirse oral hipoglisemik ajanlar ya da insülin kullanılır.
- Hastaya merdiven çıkma, yürüme, yüzme gibi egzersizlerin zorlanmadan yapılması, mücadele sporları ndan kaçınması gerektiği açıklanır.
- Allerjik reaksiyonlarda acilen şüphelenilen ilacı kesilir, Epinefrin, antihistaminik verilerek hasta yatak istirahatine alınır.

- Saç dökülmesinin(Prograf yan etkisi) ya da aşırı kılınma(CsA yan etkisi) geçici olduğu söylenerek hasta alacağı önlemler konusunda bilgilendirilir.
- Böbrek ve karaciğerde ilaçların toksik etki monitorlanması için BUN, kreatin, serum elektrolitleri günlük olarak izlenir. Sıvı volüm değişiklikleri ve renal disfonksiyon belirtileri gözlenerek kayıt edilir.
- Ateş kontrolünde nonsteroid antienflamatuvar Parasetamol verilir ve soğuk kompres uygulaması ile semptomatik tedavi uygulanır.
- Kemik iliği depresyonu monitorlaması için günlük lökosit sayımı yapılır.
- Emosyonel bozuklukları önlemede hasta ile konuşarak sağlıklı bir iletişim kurulup endişe ve korkularını açıklaması için teşvik edilir. Hasta ve ailesine diyalog yardımı ile destek olunur.

Transplantasyonlu Hastanın Yaşam Kalitesinin Sürdürülmesi ve Eğitimi

Yaşam kalitesi mutluluk, doyum ve uyum olarak tanımlanabilir. Bir başka deyişle yaşam kalitesi kavramı, olumlu yaşam davranışları olarak ele alınabilir. Olumlu yaşam davranışları; yaşamı sevme, yaşama umuduna sahip olma, şu andaki yaşamına ve yaşamının her dakikasına değer verme, 5 duyunun tümü ile çevreyi duyumsayabilme, bedenini kullanabilme, kendini enerjik hissedebilme, bağımsız hissetme, insancıl duygularla donanarak kendini güçlü hissedebilme, kısaca yaşam sevinciyle dolu olabilme yeteneğidir. Özetle, yaşam kalitesi bireyin kendini iyi hissetmesidir.

Transplantasyon hastalarında yaşam kalitesi sınırlı bir faaliyet alanı olarak tanımlandığında, yaşamı devam ettirme süresi anlamına gelebilir ki bu, hastanın durumu ne olursa olsun yaşıyorsa, yaşamının kalitesini göz önüne alma anlamındadır. Bu görüş “yaşama” verilen önemi belirler ve yaşamın uygun bir şekilde devamlılığının sağlanmasına yönelik yapılan faaliyetleri kapsar.

Transplant alıcıları için yaşam kalitesi, “yaşama verdikleri değer” olarak tanımlanabilir. Transplantasyon öncesi dönemde fiziksel sağlık durumu veya aktivite kısıtlamaları, beden fonksiyonu kaybı ve bozulmuş beden imajı, artmış bağımlılık ve agresivite, ölüm tehlikesi, tedavi, ekibi-hasta ilişkilerindeki zorluklar, aile içinde değişen roller, iş fonksiyonu ve ekonomik güvencede bozulma, boş vakit, sosyal ve toplumsal aktivitelere azalmış katılım gibi sorunlardan dolayı hastaların yaşam kaliteleri azalır, transplantasyon sonrası, öncesi döneme kıyasla genelde daha sağlıklı olduklarından, yaşam kalitelerinde olumlu gelişme olduğu, hastaların daha mutlu, daha üretken ve yaşam değerlerinin daha da arttığı gözlenmektedir.

Sağlık alanında multi-disipliner ekip yaklaşımı ile transplantasyon hastalarında ortaya çıkabilecek patofizyolojik, psikopatolojik, davranışsal ve psikososyal sorunların tedavi ve bakımı üstlenilerek, transplantasyonun başarısı ve hastaların yaşam kaliteleri arttırılmaya çalışılmaktadır.

Bu nedenle transplantasyon sonrası yapılması gereken en önemli konulardan biri hastanın eğitimidir. Hasta eğitimi, transplantasyon öncesi dönemin değerlendirilmesi ile başlayarak, hastanın hastanede kaldığı dönem ve taburculuk sonrası evde bakımını kapsar. Bir bakıma böbrek transplantasyonunun başarısı hastanın ilaçları, kullanım amaçları, uygun zaman ve dozda kullanımı, etki ve yan etkilerini kavramasındaki başarıya bağlıdır.

Transplantasyon sonrası bakımda, bir çok transplantasyon merkezi hastanın kendi bakımı için gerekli aktiviteleri öğreten sistematik eğitim programları uygulamaktadır. Dikkatli, özenli bir yaklaşımla hastaya yönelik özelleşmiş, bireysel eğitim sağlanmaktadır. Eğitim planı uygulanırken, hemşire hastanın anlama/kavrama kapasitesini göz önünde bulundurmanın yanı sıra hastanın konsantre olma, bağlantı kurma kapasitesini azaltan veya engelleyen, öğrenme güçlüğü yaratan faktörleri de dikkate almalıdır.

Bu Faktörler:

- Psikolojik durum, huzursuzluk, uykusuzluk, kortikosteroidlere bağlı psikolojik dengesizlikler (aşırı karamsarlık veya aşırı iyimserlik, uyku bozuklukları),
- Hastanın yapılan transplantasyonun başarısı hakkındaki şüpheleri,
- Akut tubüler nekroz veya rejeksiyona bağlı üremik safhada bilgilendirme değildir.

Böbrek Transplantasyonu Olan Hastanın Eğitim Süreci 3 Aşamada Gerçekleştirilir:

1. İlk aşama hastanın eğitim gereksinimlerinin saptanması ve kendi bakımını başarmasını sağlayacak kısa vadeli amaçların eğitiminin hasta ile birlikte oluşturulmasıdır. Bu süreçte hemşire hastanın eğitim düzeyine uygun, etkin yöntemi belirlemelidir.

Kısa vadede ulaşılmaması amaçlanan hedefler:

- Hastanın her bir ilacın etki ve yan etkileri, uygulanma zaman ve dozunu kullanım amaçlarını bilmesi ve önemini kavraması,
- Günlük olarak aldığı-çıkardığını doğru izlemesi ve kayıt etmesi,
- Günlük kilo izlemi yapması ve kayıt etmesi,
- Ateş, nabız, tansiyon gibi ölçme yöntemlerini öğrenmesi, izlemesi ve kayıt etmesi,
- Laboratuvar bulgularını (kreatin, BUN, tam kan, kan şekeri, potasyum ve hematokrit değerlerini) izlemesi ve kayıt etmesi,
- Rejeksiyonun belirti ve bulgularını bilmesi,
- Olası enfeksiyon, malignite belirti ve bulgularını bilmesi
- Aktivite, diyet ile ilgili sınırlarını bilmesidir.

Eğitim sırasında hastanın kendi izlemelerini yapabilmesinde gerekli ölçüm yöntemlerinin (Ateş, nabız, tansiyon, kilo) öğretilmesi, kayıt tutacağı formların oluşturulması, uyması ve dikkat etmesi gereken aktivitelerin (ilaç uygulamaları, rejeksiyonun belirti ve bulguları, aktivite, diyet sınırlamaları vb.) yazılı listeler halinde sağlanması gerekmektedir.

2. Aşama belirlenen eğitim programının sürekli uygulanmasını ve hastanın kendi bakımındaki bağımsızlığını kazanıncaya kadar tekrar edilmesidir: Hastanın bağımsızlığını kazanmada gösterdiği gelişme ve sınırlılıklar günlük kontrol edilerek listelenmeli ve sürekli değerlendirilmelidir. Yine bu aşamada hastanın da katılımıyla uzun vadede ulaşılmaması hedeflenen amaçlar belirlenir.

Uzun Vadede Ulaşılmaması Hedeflenen Amaçlar:

Hastanın belirlenen konulardaki bakımını evde bağımsız olarak yapabilecek duruma gelmesi,

- Tavsiye edilen ilaçları uygulamayı
- Rejeksiyonun belirti ve bulgularını izlemeyi,
- İzlem ve ölçümlerinin kaydını doğru ve düzenli olarak yapabilmeyi,
- Belirlenen aktivite ve sınırlılıklara uymayı bilmesi.

Düzenli olarak poliklinik kontrollerine gelmesi, kontrollere gelirken tüm izlemlerini ve kayıtlarını yanında getirmesi,

Sağlığı ile ilgili herhangi bir sorun yaşadığında zaman kaybetmeden merkeze başvurmasının önemini içerir.

3. Üçüncü aşama hastanın multidisipliner bir yaklaşımla “evdeki yaşama” odaklanan destek grubuna katılımın sağlanmasıdır.

Destek grubu hekim, hemşire, diyetisyen, psikolog, sosyal hizmet uzmanı ve diğer gerekli meslek üyelerinden oluşur. Hastanın soruları ile yönlendirilen grup, daha sonra genel ve özel konulara odaklanır. Hastanın psikolojik yönden desteklenmesi, tıbbi izlemi, ilaç tedavisi, rejeksiyon riski, enfeksiyon riski ve korunma önlemleri, diyeti, egzersizleri, olası sağlık sorunları ve korunma yöntemleri, cilt bakımı,

cinsel yaşamı, yaşam stilindeki değişimler, günlük yaşamı, tedavi ile ilgili mali konular, aile içinde değişen rolü hakkında bilgilendirme yapılır.

Multidisipliner ekip yaklaşımı ile bu hastalarda ortaya çıkabilecek patofizyolojik, psikopatolojik, davranışsal ve psikososyal sorunların tedavi ve bakımı üstlenilir. Bu işbirliğinin amacı; transplantasyonun başarısını ve hastaların yaşam kalitelerini arttırmaktır.

Hastanın Psikolojik Yönden Desteklenmesi:

Transplantasyon adayı hastalarda depresif yelpaze içindeki bozukluklar (distimik bozukluk, depresif uyum güçlüğü) en üst düzeydedir. Transplantasyon sonrası ise Anksiyeteli Uyum Güçlüğü ve Somatik Belirtilerle Giden Uyum Güçlüğü en yaygın Psikiyatrik Sendromlar olduğu bildirilmiştir. Postoperatif en sıklıkla bildirilen “organ reddi endişesi” nin bu dönemin en yaygın stres kaynağı olduğu da bilinmektedir. Bu kaygılarından dolayı hastalar hastaneden ayrılmaya istekli olmalarına karşın, bir sorun olursa derhal tedavi girişiminde bulunulacağını bildiklerinden ve kendilerini güvencede hissettiklerinden taburcu olacakları gün yaklaştığında eve gitmek istememe gibi karmaşık duygular da yaşayabilirler

Gerek hastalar ve gerekse aileleri için transplantasyon “yeniden doğuş” olarak tanımlanmaktadır. Diyaliz dönemi; karamsar, umutsuz, çaresiz bekleme dönemi olarak kabul edilirken, transplantasyon sonrası ise bu kadar özlemlerle beklenen bu yeni organın reddi korkusu, transplantasyondan yıllar sonra bile sürmektedir. Yine akut dönemi takiben hastalarda psikoseksüel ve beden imajı endişeleri gibi sorunlar ortaya çıkmaktadır.

Ayrıca yeni ve başkasına ait organın, fizyolojik ve ruhsal olarak kabul edilmesi söz konusudur. Hastaların yeni organı, psikolojik kabullenışı, yeni objeye duygusal yatırım yapmaları kişiye göre değişen aşamaları içermektedir. Bir başkasına ait bir organı alma, kişinin bir başkasının ölümü ile yaşamını sürdürebilmesini, bilinç dışında birinin öldürülmesine dönük suçluluk duygularını çağrıştırabilir. Ya da kişinin transplantasyon için “hiç bir şey hissetmediğine” dönük inkarı, yaşamını sürdürebilmedeki suçluluk duygusu, bilinç dışı ikilemlerle ilişkili olduğu da bilinmektedir.

Ayrıca toplum içinde maske kullanımı, uzun süreli immünsüpresif ilaçların kullanılmasına (siklosporin A aşırı kılınma, tacrolimus saç dökülmesi, steroidler ay dede yüz, kılınma, akne ve kilo artışı) bağlı oluşan fiziksel görünümünde değişiklikler, hastanın kendini algılamasını etkileyerek; anksiyete, depresyon, öfke ve içe kapanıklılık gibi psikolojik problemlerin yaşanmasına neden olabilmektedir. Özellikle transplantasyon sonrası duygularını, kaygı ve korkularını ifade edemeyen hastalarda daha sık olarak “Yaygınlaşmış Anksiyete Bozukluğu” ve “Panik Bozukluk” görüldüğü ve bu durumun tıbbi bakımı ve tedaviyi zorlaştırdığı, hatta suisid girişimlerin yaşandığı bilinmektedir.

Bu Nedenle Liyezon- Psikiyatrisi Ekibi Tarafından;

Serviste yatan hastaların psikiyatrik muayeneleri;

- Transplantasyon öncesi
- Transplantasyon sonrası yapılır.

Transplantasyon sonrası çeşitli komplikasyonlarla yatan hastaların psikiyatrik muayenesi yapılarak gerekli görülen hastaların tedavisi ve izlenmesi

Haftada bir kognitif-supportif yönelimli grup terapileri;

Tıbbi durumu uygun olan servis hastalarıyla grup tedavi ile,

Taburcu olduktan sonra grup tedavisi için ayaktan gelen hastalarla olmak üzere psikopatoloji, psikososyal ve davranışsal sorunların tedavi ve bakımı sağlanmalıdır.

Taburculuk Sonrası İzlem ve İlaç Tedavisi:

Hemşirenin en önemli sorumluluklarından birisi transplantasyon hastalarının verilen ilaçların doğru ilacı, doğru zaman ve doğru dozda almasını sağlanması ve bu konuda eğitim verilmesidir. İlaç

alımında hastalara her ilacın adı, şekli, rengi ve boyutları ayrıntılı olarak anlatılmalı ve hastanın gördüğü farklılıklar sorulmalıdır.

Hastanın tedavisini düzenli biçimde sürdürebilmesi ve poliklinik kontrollerine geldiğinde hekimine ayrıntılı ve doğru bilgi verebilmesi için, eve döndüğünde bir sağlık dosyası veya tedavi not defteri ajanda tutmasının önemi açıklanmalıdır.

Bu Dosyaya;

- Her gün için, aldığı ilaçları ve tedavi saatlerini, ateş, nabız, tansiyon, kilo izlemelerini ve aldığı-çıkardığı sıvı miktarını kaydetmesi,
- İlk günlerde ateş, nabız, tansiyon ölçümlerini sabah ve akşam olmak üzere günde 2 kez yapması, iyileşme döneminin sonuna doğru ise günde 1 kez kontrolün genellikle yeterli olduğu, her şeyin normal gitmesi halinde 3 ay sonra günlük ateş ölçümü ile alınan ve çıkarılan sıvı miktarı izlemine son verilebileceği,
- Ancak, ateşli bir hastalık ortaya çıkarsa, tekrar ve daha sık aralıklarla ateş izlemine başlaması ve bu durumda hemen hekime gitmesi,
- Ayrıca, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik hissettiğinde tansiyon ölçümlerini sık olarak tekrarlaması, normal olmayan bir durum söz konusu olduğunda hekime danışması,
- İlaçlarının kullanım şekli, dozu ve zamanı konusunda verilen bilgileri aynen uygulaması gerektiği, poliklinik kontrollerinde, hekimin kullanılan ilaçlarda yapacağı değişiklikleri, doz ayarlamalarını, ekleyeceği tedavileri dikkatle dinleyerek, yanlarında bulunan sağlık dosyası ya da tedavi not defterine doğru olarak kaydetmesi ve uygulamasını
- Farklı bir ilacı hekime sormadan almaması,
- İlaçların yiyeceklerle etkileşime girebileceği ve ilaçlarını kontrollerde doğru ilaç düzey ölçümleri için hep aynı saatte ve tarzda almaları gerektiği
- Poliklinik kontrollerine düzenli gelmesi ancak, herhangi bir acil durum ortaya çıktığında, kendisine verilen randevu tarihini beklemeden, hemen transplantasyon ünitesine başvurması,
- Tedavisinde yer alan ilaçların kullanım amacı, kullanım şekli, etki ve yan etkileri vb konularda eğitilmesini içermektedir.
- Transplant hastası çocuk ise alınan ilaçların bölünerek yiyecek veya sıvılarla verilebileceği, ancak baz ilaçların etkinliğinin azalmaması için ezilmemesi gerektiği,
- Antibiyotik gibi bazı ilaçların sadece 7-14 gün, diğer ilaçların ise yaşam boyu alınacağı konusunda bilgi verilmelidir.
- İlaç yan etkilerinin olabileceği ancak her hastada görülmeceği, ilaç alımı unutulduğunda, geç kalındığında ya da kusma ile atıldığı durumlarda ise hemşire ve hekimine mutlaka haber vermesi konusunda açıklama yapılmalıdır.
- Hastaların ilaçları evlerinde tavsiye edildiği gibi serin, kuru, kapalı ve çocukların ulaşamayacağı yerde saklaması gerektiği anlatılmalıdır.

Rejeksiyon Riski:

Hastaya rejeksiyon riskini önlemenin en iyi yolunun önerilen ilaçları çok dikkatli bir şekilde kullanması gerektiği, tedaviye kısa bir süre için bile olsa ara vermesi veya ilaçlarını düzensiz kullanmanın rejeksiyona neden olabileceği açıklanmalıdır. Bazı durumlarda ise tedavinin düzenli uygulanmasına rağmen erken veya geç dönemde red sorunu ortaya çıkabileceği, bu durumda acil olarak ilave tedavi programlarının uygulandığı, rejeksiyonun bazen hafif ve geçici olmakla beraber bazen de uygulanan tüm tedavilere cevap vermeyebileceği ve organ kaybına neden olabileceği açıklanmalıdır. Rejeksiyonun erken dönemde fark edilmesi, takılan böbreğin tedavi ile kurtarılabilme şansını arttırdığı, hastanın rejeksiyon belirtilerini öğrenmeleri ve bunlardan birinin varlığını fark ettiği anda, zaman geçirmeden merkeze başvurması gerektiği belirtilmelidir.

Rejeksiyon Belirtileri;

- Yeni böbreğin üzerinde ağrı, hassasiyet, şişlik olması,
- Ateş yükselmesi,
- Tansiyon yükselmesi,
- Hızla kilo alınması (bir günde 1 kg, bir haftada 3-4 kg gibi)
- Nefes almada sıkıntı, elde ve bacaklarda şişlikler olması,
- İdrar miktarının azalması,
- Kanda üre ve kreatin değerlerinin artması,
- Halsizlik, iştahsızlık, yaygın vücut ağrıları, kendini iyi hissetmeme, bulantı, kusma gibi genel şikayetlerdir.

Bu şikayetlerin varlığı her zaman rejeksiyon geliştiği anlamına gelmez; ancak hastanın bir an önce takipte olduğu merkeze gitmesi konusunda uyarıcıdır.

Enfeksiyon Riski, Korunma ve Önlemler:

Hasta, rejeksiyonu önlemek için uygulanan tedavilerin vücut savunma sistemlerini baskı altında tuttuğu, bu nedenle bulaşıcı hastalıkların organ transplantasyonlarından sonra daha sık görüldüğü ve ciddi seyrettiği konusunda eğitilmelidir. Bulaşıcı hastalıklardan korunmak için, özellikle ameliyatı izleyen ve immunosupresif tedavinin en yoğun alındığı ilk 3-6 aylık zaman içinde, hastanın koruyucu önlemlere dikkat etmesinin önemi açıklanmalıdır.

Nakil olan hastalarda en yaygın görülen enfeksiyonlar

Bakteriyel enfeksiyonlar; bakteriyel enfeksiyonlar transplat cerrahisinden sonra erken dönemde ortaya çıkan ve santral ven kateteri enfeksiyonu, yara enfeksiyonu, yoğun bakım yatışı sırasında akciğer enfeksiyonu ya da üriner katater takılmasına bağlı üriner sistem enfeksiyonu şeklinde çıkabilir. Hastanede yapılan antibiyogram sonuçlarına göre IV ya da oral antibiyotikler verilir. Eğer transplantasyon sonrasında periton diyalizi yapılıyor ise kateter alanının temizliğinin yapılması konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

Mantar enfeksiyonları; transplantasyon sonrası ilk 3 hafta içerisinde ve red tedavisi gibi immünsupresyonun derinleştiği dönemlerde en yaygın görülen enfeksiyonlardır. Candida albicans ağız içinde ve dil bölgesinde mantar enfeksiyonlarına neden olur. Bu enfeksiyonlar tedavi edilmez ise özafagus, mide ve intestinal sisteme de yayılabilir. Transplant hastalarında alınan yoğun immunosupresyon ve steroid tedavisi mantar enfeksiyonuna zemin hazırlar. Tedavisinde IV ya da oral antifungal ajanlar kullanılır.

Viral enfeksiyonlar: Transplantasyon sonrası 2-3 ayda en yaygın görülen Citomegalovirüs (CMV) enfeksiyonudur. En fazla riskli hasta grubuna;

- CMV antikor negatif olup CMV pozitif böbrek yada kan ürünü alan hastalar
- Yüksek doz immunosupresyon ve ATG tedavisi alan hastalar girmektedir.

Bu enfeksiyonun öncelikli tedavisi önlemedir. Bunun için rizk grubuna giren hastalara profilaktik Ganciclovir ya da Valganciclovir verilebilir. Hasta enfeksiyonlu ise immünsupresyon azaltılır, 14 gün IV antiviral ajan sonra da 6-12 hafta oral antiviral ajan tedavisi uygulanır.

En yaygın görülen viral enfeksiyonlarından diğeri Ebstein – Barr virüs (EBV) enfeksiyonlarıdır.

Transplantasyon sonrası 1 yıl içerisinde görülebilir. En fazla riskli hasta grubu;

- EBV negatif olup EBV pozitif böbrek alan ,
- Yüksek doz immunosupresyon tedavisi alan,

- Antilenfositik ajanı, ATG alan hastalardır

Tedavisinde yoğun immunosupresyon tedavisi dozu indirilir ve virüs kontrolü için antiviral tedavi uygulanır.

Enfeksiyonun önlenmesinde dikkat edilmesi gereken durumlar:

El yıkama;

- Eller en az 1 dakika sıcak su ve sabun ile tırnak, avuç ve bileği içeren yıkanma şeklinde yapılması,
- Eller yemek öncesi ve sonrası, tuvaletten önce ve sonra, yiyecek hazırlamadan önce, ilaçlarını almadan önce, eğer besleniyorsa hayvanlarla ilgilendikten sonra ve yapılan her işlemten önce ve sonra mutlaka yıkanması yönünden hasta eğitilmelidir.
- Hasta, ailesi ve yakın arkadaş çevresi etkin el yıkama yönünden bilgilendirilmelidir.
- Ellerin yüze ve ağza yakın yerlere dokundurulmasından kaçınması gerektiği söylenmelidir.

Temas;

- Gribal ya da diğer enfeksiyonlu kişilere yakın temastan kaçınması,
- Bakteriyel ve fungal enfeksiyon riski nedeniyle enfeksiyonu olduğu bilinen tüm bireylerden uzak durması,
- Özellikle kalabalık ve kapalı alanlarda korunmasız durmaktan kaçınması,
- Tükrük ve mukusla viral ve bakteriyel hastalıkların taşınmasına neden olan çatal-bıçak, bardak, tabak gibi malzemelerin ortak kullanımda olmamasına dikkat etmesi,
- Kirli tuvaletlere girmemesi ve temas etmemesi gerektiği açıklanmalıdır.

Alınması gereken diğer önlemler:

- Hastane polikliniklerinde, otobüs, sinema gibi sıkışık ve kalabalık yerlerde maske takması,
- Ateşi yüksek olan, hastalığının tanısı konmamış ve henüz tedavisi yapılmamış kişilerle görüşmenin sakıncalı olduğu, aile içinde böyle bir sorun varsa günlük kullandığı eşyalarını ayırması ve olasılık varsa hastalık geçene kadar ayrı odalarda kalmaları,
- Ameliyatın üzerinden 3 ay geçtikten sonra evde, çevrede ateşli ve hastalık bulaştırma olasılığı olan kimseler yoksa maske kullanmasının gerekmediği,
- Boğaz ağrısı, öksürük, idrar yaparken yanma hissi, sık idrara çıkma, ishal, uzun süreli baş ağrıları, ciltte döküntülü sulu kabarcıkların ortaya çıkması halinde, ateşi olmasa bile hemen hekimine bildirilmesi,
- Kendi kendine rastgele kesinlikle bir antibiyotik kullanmaması,
- Bulaşıcı hastalıklardan korunmak için sık olarak kullanılan bir yöntem aşı uygulamalarıdır. İmmünsuprese hastalara Tetanoz gibi toxoid aşılardan gerekli olduğu zaman yapılabilir. Canlı virüs içeren kızamık, kabakulak, çocuk felci gibi aşılardan asla uygulanmamalıdır. Aşı uygulanmasının gerektiği durumlarda hastaya transplantasyon ekibini araması ve sorumlu hekimin önerisi doğrultusunda davranması konusunda eğitilmelidir.

Ayrıca hastanın ateş kontrolü yapmasının önemi açıklanmalıdır. Ateş hastalık değil, hastalık belirtisidir ve en basit hastalık ya da ciddi enfeksiyonun belirtisi olabilir. Böbrek transplantasyonlu hastalarda ateşin 37 C ın üzerine çıkması, hastane ye gitmesini gerektiren rejeksiyon belirtisi ya da ciddi bir enfeksiyon belirtisi olabilir. Ateşin 38 C üzerine çıktığı durumda antipiretik ilaçların alınmayacağı ve hemen hastaneye başvurulması konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

Diyet:

Transplantasyon sonrası hasta, diyeti ile ilgili kısıtlamalar ve uyulması gereken konular hakkında bilgilendirilmelidir. Hastanın kullandığı ilaçlardan biri olan kortizon, iştahı açıp, doyma hissini azaltıp

şişmanlık nedeni olabilir. Ayrıca vücutta su ve tuz tutulmasına neden olur; diğer ilaçlarla birlikte protein yıkımı artar ve kan şekeri düzeyi yükselir. Transplantasyon sonrası dönemde sürekli kortizon alındığı için hasta şu noktalara uyması konusunda eğitilir.

- İştahını olabildiğince frenlemesi, bunun için iştah açacak çok ayrıntılı ve özenli sofralar hazırlanmaması, yemekten yarım saat önce yeşil salata, salatalık, domates gibi kalorisi az sebzeler yiyerek açlığını bastırması, yemeğini küçük tabaklara koyması, küçük lokmalarla ve uzun süre çiğneyerek yemesi, yemek arasında su ve kalorisiz içecekler içmesi,
- Yemeklerin az tuzlu olmasına dikkat etmesi,
- Basit kalori hesabı yapmayı öğrenmesi, zayıflaması önerildiğinde aldığı kalori miktarının, yaktığı miktardan daha az olmasına özen göstermesi, çerez ve yemek arası atıştırmalardan kaçınması, yüksek kalorili gıdalardan uzak durması,
- Tatlandırıcı olarak kullanılan sofrta şekeri, reçeller, pelteler ve diğer tüm tatlı gıda maddelerini olabildiğince az alması,
- Hayvansal kaynaklı katı yağları kullanmaması, yemeklerinde daima zeytinyağı, mısırözü, ayçiçek, soya fasülyesi yağı gibi bitkisel yağları tercih etmesi, kızartma ve aşırı yağlı gıdalardan kaçınması,
- Vitamin ve mineral gereksinimini sebze ve meyvelerden sağlaması,
- Önerilen ve uygun olan bir egzersiz programını düzenli olarak uygulaması,
- Günlük diyetlerindeki gıdaların kilo başına en az 1-1.5 gr protein, geri kalan kalorinin yarısını karbonhidratlardan, diğer yarısını da yağlardan sağlaması gerektiği konularında eğitilmelidirler. Ayrıca pratik kalori hesapları ve diyetin düzenlenmesi, transplantasyon ünitesi görevlileri ve diyet uzmanı tarafından hastaya öğretilmelidir.

Hastaneden çıkmadan önce hastaya boyu için ideal olan kiloyu öğrenmesi ve bu kilonun % 10 alt veya üst sınırını geçmemeye çaba sarfetmesi konusunda eğitilmelidir. Diyaliz dönemine oranla diyetin oldukça serbest olması alışkanlığı ve kortizonun da yan etkilerine bağlı olarak transplantasyon sonrasında hastalarda genellikle kilo almaya eğilim vardır. Oysa şişmanlık; yeni böbrekle beraber tüm organların yükünü arttırıp, kan şekeri düzeyinin yükselmesine yol açar ve tansiyonun kontrolünü daha da güç hale getirir.

Egzersiz:

Egzersiz sağlığın sürdürülmesi ve yükseltilmesi için önemlidir. Kişinin kendini iyi hissetmesi, stresin azaltılması ve düzenli egzersiz yapmanın da kilo kontrolünde önemli yeri vardır. Yapılan her fiziksel egzersiz beden için faydalı olup, yürüme, yüzme, bisiklete binme, tenis ya da golf oynama, yoga ve ev işleri de egzersizdir. Transplantasyon sonrası yorgunluk, hasta hissi, uykusuzluk ay da uyku bozuklukları görülebilir. Bu nedenle yapılan düzenli egzersiz , dengeli beslenme, iş, okul ya da ev işlerinin yapılması hastaları rahatlatarak hayata bağlar.

Hastaya günlük yaşantısı dışında, fazladan ve düzenli olarak yapacağı egzersiz hareketlerinin şişmanlamayı önlemede, stresi azaltmada, kan yağlarının azalması ve kalpte yeni kılcal damarların açılmasını sağlayarak kalp krizi riskini azaltmada önemli rol oynadığı açıklanarak, düzenli uygulanacak olan egzersiz programlarının önemi belirtilmelidir.

Kronik böbrek hastalığında kemik komplikasyonları varsa posttransplant greft fonksiyonu yeterli değilse ve sık akut redler nedeniyle steroidler çok kullanılmışsa kemikler kırılmaya meyilli olabilir. Mücadele sporu yapılmamalıdır.

Transplantasyon hastasının ne zaman, nasıl ve hangi egzersizlere başlayacağı transplantasyon ekibi önerileri doğrultusunda yapılmalıdır. Ancak transplantasyon sonrası ilk 2-3 ay içerisinde ağır ve yorucu hareketlerden kaçınılması gerekmektedir. En iyi egzersiz hastanın transplantasyondan sonra ilk birkaç hafta sonra yürüyüşe başlamasıdır. Yaralanma ve düşmeye neden olacak futbol, mücadeleli su sporları, motorsiklet kullanma ya da güreş gibi sporlardan kaçınılmalıdır.

Egzersiz Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar İse Şöyle Özetlenebilir:

- Egzersiz programını uygulamaya başlamadan önce hekimine danışması,
- Egzersizlerin kesinlikle ağır ve yorucu olmaması,
- Egzersizlerin her gün düzenli bir şekilde yapılması,
- Tempolu yürüme, bisiklete binme gibi kendisine uygun ve yararlı olabilecek egzersiz türünü seçmesi.
- Konu ile ilgili ayrıntılı soru ve sorunlarını ekibe danışması konularında bilgilendirilmelidir.

Kalp Hastalıkları ve Korunma Önlemleri:

Transplantasyon yapılmış bireylerde kalp hastalıklarına yakalanma olasılığının daha fazla olduğu, risk faktörü olarak adlandırılan ve kalp hastalığına yakalanma oranını arttıran nedenlerin transplantasyondan sonra daha sık görüldüğü söylenmelidir. Bu nedenle hasta;

- Kesinlikle sigara içmemesi,
- Fazla kilolarını vermesi, kan kolesterol – lipid düzey takibi
- Önerilen diyeteye uyması,
- Tüm ilaçlarını titizlikle alması konularında eğitilmelidir.

Tarama Testleri:

Jinekolojik tarama; 18 yaş ve üzeri olan transplantasyonlu bayan hastaların her yıl düzenli jinekolojik ve meme muayenelerini yaptırmaları gerekmektedir. 18-39 yaş kadınlar, risk yok ise her 3 yılda bir hekim tarafından meme muayenesi ve her ay kendi kendine meme muayenesi yaptırmalıdır.

Prostat taraması; prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserlerdendir. Transplantasyonlu erkek hastaların 50 yaşından sonra her yıl prostat-spesifik antijen testi (PSA) ve dijital rektal muayene (DRE) yaptırmaları konusunda bilgi verilmelidir.

Kolorektal Tarama Testleri; Hem kadın hem erkek için 50 yaşından sonra kolorektal kanser görülme insidansı yüksektir. Kolorektal kanserlerde tedavi şansı erken tanıya bağlıdır. Hekim önerisine göre uygun zaman belirlenerek uygun test ve görüntüleme tanı yöntemleri yapılmalıdır.

Kemik Dansite Taraması; Transplantasyon hastalarında kullanılan antirejeksiyon ilaçları nedeniyle osteoporozis bir risktir ve kemik kırılmalarına neden olmaktadır. Osteoporozise alınan yoğun immunoterapik ajan kullanımı ilk 6-12 ay içerisinde sık karşılaşılır. Ayrıca kullanılan prednizol, siklosporin ve tacrolimus osteoporozise zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle transplantasyonlu hastalar;

- Diyetlerinde kalsiyum ve D vitamini içeren yiyecekler bulunması,
- Düzenli egzersiz yapması
- Sigara ve alkol kullanmamaları,
- Kemik mineral ölçümlerini yaptırmaları konusunda bilgilendirilmelidirler.

Maligniteler - Erken Belirti ve Bulguları:

Organ reddini önlemek için uygulanan tedaviler, vücut savunmasını zayıflattığından transplantasyon yapılan hastalarda kansere daha sık rastlanır. Ancak yakın hekim kontrolünde oldukları için belirtilerin erken dönemde fark edilebileceği ve kullanılan ilaçlarda gerekli doz ayarlamaları yapılarak, kanserin ilerlemesinin durdurulabileceği anlatılmalıdır.

Kanser tedavisinin en önemli noktasının erken tanı olduğu, bu nedenle kötü huylu tümör gelişimine işaret edebilen (ama çoğu zaman kanser dışı nedenlere bağlı olan) belirti ve bulguları yakından tanımanın önemi vurgulanmalıdır.

Kansere İşaret Edebilecek Belirtilerin;

- İyileşmeyen cild yaraları,
- Vücudun herhangi bir yerinde görülen normal olmayan kanamalar,
- Özellikle memelerde veya vücudun diğer bölümlerinde kitle veya renk değişikliği,
- Yutma güçlüğü veya hazımsızlık,
- Siğil veya benlerde farkedilen herhangi bir değişiklik,
- İnatçı öksürük veya ses kısıklığı, balgam, hemoptizi
- Vücudun herhangi bir yerinde, ancak özellikle bacaklarda ortaya çıkan, çürümeyi andıran, kahve-vişne renkli küçük veya yaygın renk değişiklikleri olduğu anlatılmalıdır.

Sıralanan belirti ve bulgulardan birini farketdiğinde zaman geçirmeden merkeze başvurmasının önemi açıklanmalıdır.

Diğer Sağlık Sorunları:

Ağız ve Diş Sorunları ve Bakımı

Böbrek transplantasyonu sonrasında sağlıklı diş ve diş etine sahip olmak çok önemlidir. Genel popülasyona göre böbrek transplantasyonlu hastalarda diş ve diş eti hastalıkları, diş eksiklikleri ve bozuklukları, ağız içi ülserler, kuru ağız ve ağız içi enfeksiyonlar daha sık görülür. Bazı diş sorunları transplantasyon sonrası alınan ilaçlara, enfeksiyonlar ise immun sistemin baskılanması nedeniyle oluşmaktadır. Ağız enfeksiyonlarının en yaygın nedeni bakterilerdir.

Önemli olan hastanın her 6 ayda bir düzenli ağız ve diş sağlığı kontrolünü ve düzenli diş temizliğini, eğer hastada ağız ve diş sorunu var ise her 3 ayda bir kontrolünü yaptırması gerekmektedir.

- Diş temizliğini diş fırçası veya ipliği ile günde en az iki kez, özellikle yemekten sonra ve uyumadan önce diş temizliği yapmaları söylenmelidir.
- Transplantasyon öncesinde diş tedavisi ayrıntılı biçimde yapılmadıysa, eve çıktıktan 2-3 hafta sonra diş hekimine muayene olmaları, önerilecek tedaviyi, transplantasyon hekimine danıştıktan sonra uygulamaları gerektiği konularında eğitilmelidir.

Göz Sorunları ve Bakımı

Göz ve görme muayenesi her birey için gereklidir. Göz uzmanı tarafından düzenli yaştan kaynaklanan ya da göze özel sorunlara yönelik göz taramasının yapılması gerekmektedir. Göz muayenesi sırasında çıkabilecek ciddi sorunlar, glökom, katarakt, görme bozukluğu, viral enfeksiyon ya da kanserdir.

Hastalar kullanılan ilaçların yan etkileri ve immun sistemin baskılanması nedeniyle görme sorunları ile karşı karşıyadırlar. Bu nedenle transplantasyonlu hastaların her yıl düzenli göz kontrollerini yaptırmaları gerekmektedir. Hasta diyabetik ise kontrol daha sık olmalıdır.

Transplantasyon sonrası görülen en sık göz sorunu katarakt, intraoküler baskı nedeniyle oluşan glökom, diyabet nedeniyle retinadaki kan dolaşımının bozulmasına bağlı diyabetik retinopatidir. Göz enfeksiyonları da sık görülen sorunlardandır.

Eğer hastada;

- Göz ağrısı
- Görmede değişiklik, çift görme ya da renk seçememe
- Işığa hassasiyet
- Eşyaları bozuk, şekilsiz ve bulanık görmek
- Gözlerde kurulukla beraber kızarıklık, yanma ya da kaşıntı belirtileri var ise mutlaka hekim ve hemşiresine haber vermesi gerektiği konusunda bilgi verilmelidir.

Posttransplant Diyabet:

Bazı hastalarda kortizon uygulanmasına bağlı olarak, kan şekeri düzeyinde yükselmeler görülebilir. Ameliyattan hemen sonra kullanılan dozlar yüksek olduğu için, bu dönemde diyabet daha sık görülür. Çoğu kez kortizonun azaltılması kan şekerinin normale dönmesi için yeterlidir; ancak bazı durumlarda kan şekerini düşürücü oral ilaçlar veya gerekiyorsa insülin kullanmak gerekebilir.

Eğer kan şekerini düzenlemek için insülin veya oral ilaçlar kullanılıyorsa, kortizon dozunun giderek azaltılması sırasında hastanın kan şekerinde ani düşmeler ortaya çıkabilir. Bu durum kendini halsizlik, baygınlık, fenalık hissi, çarpıntı, soğuk terleme ve titreme ile belli eder. Sözü edilen belirtilerin ortaya çıkması halinde, hasta derhal şekerli su hazırlayarak içmesi ve birkaç bisküvi yemesi ve derhal transplantasyon ünitesine başvurması konusunda eğitilmeli, kan şekerinin etkin biçimde kontrolünde, şişman hastaların zayıflamalarının da önemi vurgulanmalıdır.

Cilt Bakımı:

Kuru ciltte sıklıkla oluşan çatlaklar, vücuda bakterilerin girişini kolaylaştırdığından bu cilt yapısına sahip olan hastalara nemlendirici losyon ve krem kullanmaları, Nemli cilde sahip olan hastalara aşırı nem ve terlemenin cilt bütünlüğünü bozarak mikropların üremesi için uygun bir ortam oluşturduğu ve cilt çok nemli ise, olabildiğince kuru tutmak amacıyla talk pudraları kullanmaları ve seyrek dokunmuş kumaşlardan oluşan giysiler giymeleri önerilir.

Akne:

Kortizonlu ilaçlar, aknelere ve cilt döküntülerine, sandimmün da cildin yağlanması neden olacağından, hastalara ciltlerini katkısız, saf sabunla sık olarak yıkamaları ve gerektiğinde, sabunlanmış yumuşak bezlerle silinmeleri, cildi tahriş etmemek için keselenmemeleri ve değişik katkılı sabunları kullanmamaları, aknelere koparmamaları, makyaj malzemeleri ve yağlı kremlerden kaçınmaları, hiç bir koşulda kendi kendilerine akne tedavisi için önerilen merhem ve pomadları kullanmamaları, baş ve saçların yağlanmasını önlemek ve temiz tutulmasını sağlamak için sık yıkamaları, saçlarını sık aralıklarla boya ve perma yaptırmamaları önerilir.

Güneşte Kalmak:

Hastaların aldığı yoğun immunosupresyon tedavisi nedeniyle baskılanmış bağışıklık sistemi nedeniyle cilt kanseri görülme riski fazladır. Cilt kanserine neden olan diğer faktörler;

- Açık ya da kolay bronzlaşan cilt
- Çil fazlalığı
- Kızıl ya da sarı saç
- Mavi, yeşil yada ela göz
- Ailede cilt kanseri öyküsü
- Geçirilmiş cilt kanseri öyküsü ve
- Güneşe UV ye maruz kalmaktır.

Aşırı güneş ışını cildi kurutarak, güneş yanıklarına, cildin su toplamasına ve soyulmasına neden olabilir. Ayrıca, bazı cilt kanserleri güneş gören bölgelerde çok daha sıklıkla gelişebilir. Bu nedenle güneşli günlerde evden çıkıldığında uzun kollu giysileri tercih etmeleri ya da vücudun açıkta kalan yerlerine koruyucu losyonlar sürmeleri, sokağa çıkmak için güneş ışınlarının çok dik ve kuvvetli gelmediği sabah ve ikindi saatlerini seçmeleri konusunda bilgilendirilir.

Hastalara her ay cilt muayenesi yaptırması, ciltteki lekelerde değişiklik, büyüme, koyulaşma, kanama yönünden izlemesi gerektiği, güneşe çıkmadan önce en az 30 faktör korumalı krem kullanması, güneşten koruyucu giysi ve güneş gözlüğü takması konusunda bilgi verilmelidir.

Türlenme:

Kortizon ve cyclosporin A türlenmeyi arttırarak kadın hastalarda rahatsız edici bir görünüme neden olabilir. Bu durumda tüy dökücü kremler kullanılabilir ya da özel cihazlarla tüyler alınabilir. Ancak hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın cildi tahriş etmemeye özen göstermesi konusunda hasta eğitilmelidir.

Yaralanma:

Kesiklere neden olmamak için elektrikli makinelerle traş olunması, Küçük kesik ve yaraların, su ve sabunla temizlenmesi ve açık bırakılarak kuru kalması, İltihaplanma, kızarma ve ağrı olursa ve 2-3 gün içinde iyileşmezse veya yara çok büyükse transplantasyon ünitesine başvurması, eğer son tetanus aşısı yaptıranın üzerinden 10 yıl geçmişse, antikor titrasyonu düşükse tetanus aşısı yapılması önerilebilir.

Evcil Hayvan Bakımı:

Evcil hayvanların aşılarını düzenli yaptırmak kaydıyla transplantasyon sonrası evde kedi, köpek beslenebileceği, kedi tırmığı ve köpek ısırıklarından kaçınılması gerektiği, her türlü önleme karşın böyle bir durum oluşursa ısırık veya tırmık yerini temiz sabunlu su ile yıkayarak transplantasyon ünitesine başvurmaları konusunda eğitilmelidirler. Transplant hastalarının evlerinde kuş gibi kafes hayvanlarının beslenmesinin de sakıncalı olduğu bildirilmektedir.

Bahçe İşleri:

Transplantasyonlu hastalara, bahçe işleri ya da toz, toprakla uğraşıyorsa mutlaka eldiven kullanmaları, ellerini sık sık yıkamaları, solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olan yaş toprak, çürümüş organik maddelerden kaçınması gerektiği anlatılmalıdır. Transplantasyon sonrası immunsupresyon tedavisinin en yoğun alındığı ilk 3-6 ay içerisinde bahçe ve toprak işleriyle uğraşmamayı gerektiği konusunda bilgi verilmelidir.

Cinsel Yaşam:

Cinsel yaşam insan yaşamının bir parçasıdır. Üremik hastalarda libido ve ovulasyon, spermatogenez zayıftır. Transplantasyondan sonra hem kadın hem erkek hasta cinsel arzu, istek duymak ister. Cinsel yaşam için, greftin çalışması ve iyileşme hızı, genel sağlık durumu ve partnerlerin fizik ve psikolojik hazır olması gerekmektedir.

Başarılı bir transplantasyon sonrası erkek ve kadın hastaların cinsel sorunları, diyaliz dönemine göre önemli ölçüde azalır.

Cinsel yaşama yönelik;

- Erkek hastaların impotans sorunu, bu dönemde genellikle düzelir; eğer devam ederse söz konusu durumun psikolojik ya da kullanılan ilaçlara (özellikle tansiyon ilaçlarına) bağlı olduğu, iktidarsızlık sorununun, uygun ürolojik tedavi biçimleriyle çözümlenebileceği,
- Kadın hastalarda, diyaliz döneminde çoğu kez düzensiz olan adet kanamaları, transplantasyon sonrası düzene girer. Transplantasyondan sonraki ilk 2 yıl içinde hamile kalınmanın önerilmediği, 2 yıl sonra böbrek fonksiyonları iyi durumda olduğunda yapılan çeşitli incelemeler sonrası, hamilelik uygun bulunursa kullanılan ilaçlarda ve dozlarda gerekli değişiklikler yapılarak hamile kalmalarına izin verileceği,
- Transplantasyon sonrası ilk 1-2 ay süresince cinsel ilişkinin doğru olmadığı, bu süre sonunda hekimi ile görüşerek normal cinsel yaşama dönülebileceği,
- Aile planlaması yöntemi olarak kondom, diyafram ve köpük gibi kontraseptif yöntemleri kullanmaları, doğum kontrol haplarıyla bazı damar sorunlarının, rahim içi araçların enfeksiyon riskini arttırabileceği,
- Evlilik dışı ilişkilerde, enfeksiyon riskinin daha fazla olduğu konularında eğitilmelidir.
- Cinsel yolla bulaşan hastalıklar transplantlı hastalar için önemli olduğundan düzgün bir cinsel yaşamın sürdürülmesi, genital bölgede yara ya da enfeksiyonlu olan kişilerle cinselliğin paylaşılması gerektiği anlatılmalıdır.
- Partnerin Hepatit B aşısının ve diğer HPV gibi viral bulaşıcı hastalıklarla ilgili testlerin de yapılması gerekmektedir.

Günlük Yaşam:

Sosyal Yaşam

- Bulaşıcı hastalıkların yaygın olduğu mevsimlerde, transplantasyonu veya bir red tedavisini izleyen ilk aylar içinde, sinema, tiyatro gibi kalabalık eğlence yerlerine gidilmemesi,
- Eve çıktıktan sonra aile, akraba ziyaretlerinde bulunabileceği, toplantılara katılabileceği,
- İlk 2 ay içinde kesinlikle alkollü içki kullanılmaları, daha sonra ara sıra az miktarda içki içmenin böbrekler üzerinde zararlı bir etkisi olmadığı, ancak bazı durumlarda ilaçlara veya mikrobik olaylara bağlı karaciğer hastalığı gelişmişse, alkollü içki içmenin kesinlikle sakıncalı olduğu,
- Tatil veya iş amaçlı bir seyahate çıkmadan önce mutlaka merkezin görüşünü alması, yolculuk sırasında ilaçlarını yanına alması ve herhangi bir nedenle ilaç alımını aksatmaması, bir kaza anında, yardım edecek olanların haklarında bilgi sahibi olmaları için yanlarında kendilerini tanıtan bir kart bulundurmaları, bu kartta kan grubu, hastalığı, almakta olduğu ilaçları, izlendiği transplantasyon ünitesinin adres ve telefon numarası gibi bilgilerin bulunması. Ayrıca yolculuk sırasında kalacakları yere en yakın transplantasyon merkezinin yeri hakkında önceden bilgi edinmeleri konularında eğitilmeleri

İşe ya da Okula Dönüş:

Transplantasyon hastalarında iş ya da okula dönüşü iyileşme hızı, komplikasyonlar, yapılan işin yükü ve şekli ve hastanın genel durumu belirler.

- Ameliyatı izleyen ve sağlıklı geçen 2 aydan sonra tekrar çalışmaya başlayıp, topluma üretici olarak yeniden katkıda bulunabilecekleri ya da eğer isterlerse part time olarak çalışabilecekleri, ancak enfeksiyon açısından yaptıkları iş hakkında mutlaka hekime bilgi vermeleri,
- Öğrencilerin tekrar öğrenim yaşantılarını sürdürmelerinde bir sakınca olmadığı, ancak özellikle kış aylarında, hasta olan arkadaşları ile yanyana oturmamaları, okulda geçirdikleri süre içinde ilaçlarını zamanında almaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Araba Kullanmak:

Böbrek transplantasyonlu hastaların çoğu, iyileşme dönemi, komplikasyon ve aldığı tedaviye bağlı olarak transplantasyondan 2-3 ay hasta sonra araba kullanmaya başlayabilirler.

Ancak, transplantasyondan sonra, çok uzun mesafe olmamak koşuluyla, araba kullanabilecekleri ancak bazı tansiyon ilaçlarının uyku hali yaratabileceği ve ani hareket etme yeteneğini azaltabileceği, bu nedenle öncelikle hekimine danışıp, bilgi aldıktan sonra araba kullanmaya başlamaları söylenmelidir. Hastaların araba kullanırken emniyet kemeri takmaları gerektiği ve emniyet kemerinin insizyon bölgesine takılmasından kaçınmaları konusunda bilgi verilmelidir.

Denize Girmek ve Yüzmek:

Transplantasyonlu hastalar tüm direnler çıkarıldıktan ve insizyon bölgesi iyileştikten sonra temiz ve güvenilir havuzda yüzebilirler. Hastaların gölet ya da küçük su birikintilerinde enfekte olup mikroorganizmalar bulunacağından bu tür yerlerde yüzmekte kaçınması gerektiği, toplum için güvenli olan deniz yada büyük göllerde transplantasyondan 6 ay sonra yüzebileceği konusunda bilgi verilmelidir.

Çok sıcak olan öğle saatlerinde olmamak ve güneşten korunmak koşulu ile temiz bölgelerde denize girebilecekleri, suda uzun süre kalmamaya, ıslak mayo ile dolaşmamaya ve üşütmemeye özen göstermeleri konusunda eğitilmelidirler.

Hastanın aile içindeki değişen rolü hasta ve hasta ailesi ile birlikte tartışılmalıdır. Hastalık rolünden iyilik hali rolüne değişim, aile dinamiklerinin bozulmasına neden olabilmektedir. Aile üyeleri arasında açık bir iletişim yolu sağlanması konusunda hasta ve aile cesaretlendirilmelidir.

Transplantasyon Hemşiresinin Görevleri:

Transplantasyona özgü perioperatif hemşirelik bakımını en iyi şekilde vermek ve bunun için böbrek transplantasyonunun gerekliliğini anlamak, alıcı ve verici seçim kriterleri, kan grubu , doku tipi, cerrahi prosedür, transplantasyon immünolojisi, ilaç tedavisini bilmektir.

- Canlı donör, kadavra ve ksenogreft transplantasyonların etik yönü ve aydınlatılmış onam alınması hakkında bilgi sahibi olmak
- Transplantasyon olacak hasta hakkında yeterli bilgi edinmek ve yetkisi oranında bilgiyi hastaya aktarabilmek. Kadavradan yapılan transplantasyon larda açıklanması istenmeyen bilgileri hasta ve ailesine söylememek.
- Transplantasyon öncesi protokolü doğru uygulamak
- Alıcının seçim kriterleri hakkında bilgi sahibi olmak
- Transplantasyonun post - operatif erken döneminde bakımın teorik ve pratik yönü hakkında bilgi sahibi olmak
- Cerrahi, immünolojik, infeksiyon ve psikolojik komplikasyonların belirti ve bulguları hakkında bilgi sahibi olmak
- Acil ve rutin tanı protokolleri ve özel girişimlerdeki bakım içeriği hakkında bilgi sahibi olmak
- Değişik ilaç tedavileri ve bunların kısa ve uzun vadeli yan etkileri konusunda bilgi sahibi olmak
- Hasta ve ailesini ilaç tedavisi, ilaçların yan etkileri ve buna yönelik komplikasyonların tanınması ve önlenmesi konusunda eğitmek
- Rejeksiyonun ortaya çıkması halinde ve diyalize dönme olasılığı durumunda hasta ve ailesine destek vermek, korku ve anksiyetesini azaltmak
- Bilgi ve deneyimlerini hasta, ailesi, çevresi, diğer hemşireler ve multidisipliner ekiple paylaşmak.

- Empati yapabilme özelliklerine sahip olmak
- Taburcu etme hazırlık eğitimi yapmak
- Multidisipliner ekip anlayışını benimsemek.

Transplantasyon Hemşiresi Aşağıdaki Bilgi ve Becerilere Sahip Olmalıdır:

- Teorik bilgi ve pratik yoğun bakım becerileri
- Transplantasyon immünolojisi
- Kan örnek alma ve testleri, hemotoloji, biokimya, viroloji ve bakteriyoloji
- Transplantasyon cerrahisi
- Greftin çıkarılması, taşınması ve saklanması hakkındaki prosedür
- Transplantasyon hemşiresinin bakım planı
- İmmünoşüpresif ilaçların farmakokinetiği
- İmmünoşüpresif ilaçların birbirleriyle etkileşimleri ve yan etkileri
- Rutin ve acil protokol
- Hasta destek gruplarının rolleri ve hasta organizasyonu
- Transplantasyon koordinatörlüğü ve görevleri
- Teknik beceriler
- Perioperatif bakım
- Hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz uygulamaları teknik becerisi
- Post operatif acil durumlar
- Enfeksiyon kontrolü
- Diagnostik testlere hazırlık
- Gözlem ve kayıt becerileri
- Hastanın transplantasyona yönelik tutum ve davranışlarını değerlendirme
- Vital bulgular, sıvı ve elektrolit dengesi
- İlaçların yan etkileri
- Rejeksiyon belirtileri
- Kısa ve uzun dönem transplant komplikasyonları
- Hastanın öz bakım eğitimi becerileri
- İletişim becerileri
- Pre ve post operatif transplantasyon döneminde hasta ve ailesi ile iletişim
- Hastanın transplantasyon ile tedaviye adaptasyonu
- İlaç tedavisine uyumu kolaylaştırma
- Hastaya psikolojik destek sağlama
- Öğretim, eğitim becerisi
- Hastanın beceri ve gereksinimlerini fark etme, tanımlama
- Bireysel ve grup eğitim metodlarını uygulama
- Üniteye yeni katılanlara destek verme, eğitme
- Deneyimlerini paylaşma
- Koordinasyon becerisine sahip olma
- Transplantasyon öncesi aktivitelere ve koordinasyona katılım
- Taburculuk ve sonrasında planlanması

Hastanın Değerlendirilmesinde Aşağıdaki Noktalara Dikkat Etmek Gerekir:

- İdrar örnek alma analizi
- İdrar kültürü ve sonuçları
- Tüm kan biyokimya ve mikrobiyoloji tetkikleri
- Kardiopulmoner durum
- Sağlıklı deri
- Varolan enfeksiyonun takibi

Hasta Sonuçları:

Hastanın vücut sıvı ve elektrolit balansı

1. Laboratuvar çalışmaları normal sınırlarda olması
2. Aldığı-çıkardığı sıvı balansının dengelenmesi
3. Kardiopulmoner durumu
4. Etkili pulmoner solunum egzersizleri göz önüne alınarak ayarlanmalıdır.

Ameliyata İlişkin Bilgiler:

Transplantasyon hemşiresinin postoperatif bakım planını iyi yapabilmesi için perioperatif dönemdeki bilgileri içeren aşağıdaki gibi bir kontrol formu kullanılmalıdır:

Hemşire Girişimleri:	Evet	Hayır
1- Hasta değerlendirmesi uygulandı mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2- Doğru pozisyon verildi mi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3- Foley kateter uygulandı mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4- Mesane içine antibiyotikli serum uygulandı mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5- Kuruma ait protokol hazırlıkları yapıldı mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6- Özel donanım var mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7- Aldığı-çıkardığı kayıt edildi mi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8- İlaçlar kaydedildi mi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9- Laboratuvara numuneler gönderildi mi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10- Sayımlar doğru yapıldı mı ve kaydedildi mi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11- Pansumanlar aseptik olarak uygulandı mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12- Kateterler/ drenlerin güvenilir akışı sağlandı mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13- Post operatif beklentiler açıklandı mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

İlave edilen hemşirelik girişimleri / başlangıçtan beri olan kapsamlı bakım planlarını buraya kayıt edilmelidir.

Ek Bilgi İçin:

1. Bass M., Reilley JG, Twiss DE, et al: A diversified patient education pistogram for transplant recipients, ANNA Journal, 26 (3): 287-292, 1999.
2. Brunner, I.S., Suddart, D.S. : Medical - Surgical Nursing, 6 th Ed., J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1988.
3. Ekizler, H., Çınar, S. : Böbrek Transplantasyonunda Hemşirelik Bakımı. M.Ü. Hemşirelik Dergisi, Cilt 1, Sayı: 2, 1994.
4. Ekizler, H., Çınar, S.: Böbrek Transplantasyonundan Sonra Gelişebilecek Komplikasyonlara Yönelik Hemşirelik Bakım Planı. Çınar Dergisi, 2 (3) : 74 - 78, 1996.
5. Erdil, F., Elbaş, N.: Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği, Tasarım Ofset, Ankara, 1997.
6. Ilic S, Avramovic M. Psychological aspects of living donor kidney transplantation, Medicine and Biology, Vol 9, No 3, pp 195-200, 2002.
7. Long D, Kosmack B, Vellani S, Stein M, McGhee W, James M, Meliton G, Hudson J, Coscia L, Hiller J, Allen K, Kiger B. A Guide for your health care after kidney transplantation, Kidney Handbook, 2007.

8. Luvisotto MM, Carvalho RD, Galdeano LE. Renal transplantation: diagnosis and nursing intervention in patients during immediate postoperative period, *Einstein*, 2007;5(2):117-122.
9. Mates AJ, Halbert RJ, Barr ML et al (2002). Life satisfaction and adverse effects in renal transplant recipients: a longitudinal analysis. *Clin Transplant*, 16;113-121.
10. Özkan, S., Enderer, M., M. Turgay.: Diyaliz ve transplantasyonda Morbidite, *Psikososyal Uyum: Liyazon Psikiyatrisi Ekibinin Aktiviteleri*, *Aktüel Tıp Dergisi*, 1:1, 1996, s.21-6.
11. Perez LA, Morales SI, Diaz Hernandez A. Nursing care for patients with kidney transplants during the immediate postoperative period, *Rev Cubana Enferm*, 1995;11(2):95-101.
12. Phipps, W.J., Long, B.C., Woods, N.F. : *Medical - Surgical Nursing*. The C.V. Mosby Company St. Louis, 1987.
13. Pınar, R.: Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi, *Sendrom*, 9:9, 1997, s.117-23.
14. Quante M, Wiedebusch S. Overcoming the shortage of transplantable organs: ethical and psychological aspects, *Swiss Med Wkly*;136:523-528, 2006.
15. Rothrock, J.C. : *Perioperative Nursing Care Planning*, 2 nd Ed. Mosby Year book, Inc. Philadelphia, 1996.
16. Sağduyu, A, Erten, Y: Hemodiyalize Giren Kronik Böbrek Hastalıklarında Ruhsal Bozukluklar. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9 (1): 13-22, 1998
17. Sağduyu A, Şentürk V, Sezer S, Emiroğlu R, Özel S. Hemodiyalize giren ve böbrek nakli yapılan hastalarda ruhsal sorunlar, yaşam kalitesi ve tedaviye uyum. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006;17(1):22-31.
18. Sever, M.Ş.: "Yeni Bir Yaşam Yeni Bir Böbrek" *Transplantasyon Hastaları El Kitabı*. Watson,
19. Smith, S.L.: *Tissue and Organ Transplantation*, Mosby Year Book, St Louis, 1990.
20. Trzepacz P., Dimartini A: *The Transplant Patient Biological, psychiatric and ethical issues in organ transplantation*. Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
21. Watson, J.E., Royle, J.A. : *Watson's Medical Surgical Nursing and Related Physiology*. 3 rd. Ed. : Bailliere Tindal, London, 1987.
22. Wilmad Phipps, Virginia, L. Cossmayer, Judith, K., Sonds, Mary koy Lehman. *Medical - Surgical Nursing*, Mosby - Year Book, Inc. Philadelphia, 1995.
23. Voo TC, Combell AV, Castro LD. The ethics of organ transplantation: shortages and strategies, *Biomedical Ethics*, Vo. 38, No 4, April 2009.
