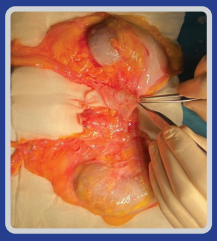
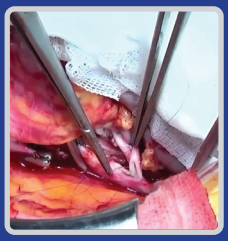
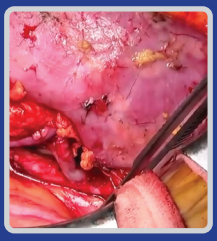
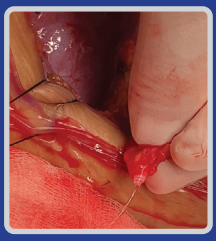
RENAL TRANSPLANTASYON CERRAHİSİ

Editörler

Doç. Dr. Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU
Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 61

Bu kitap SANDOZ'un koşulsuz eğitim desteğiyle basılmıştır.

RENAL TRANSPLANTASYON CERRAHİSİ

Editörler

Doç. Dr. Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Üroloji ve Böbrek Nakli Kliniği

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 61

© 2024 Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology
Tüm hakları saklıdır.

RENAL TRANSPLANTASYON CERRAHİSİ

Editörler:
Doç. Dr. Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU
Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

ISBN: 978-605-335-851-0

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 61

Yayımcı	*:*	Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. Millet Cad. No:111 34104 Fatih-İstanbul 18/2 34382 Şişli - İstanbul
Yayımcı Sertifika No	*:*	50192
Baskı / Cilt	*:*	Özgür Matbaacılık Basım 1250 Cad. No: 25 OSTİM OSB Yenimahalle/Ankara
Matbaa Sertifika No	*:*	46821
Sayfa Tasarımı - Düzenleme	*:*	Nobel Tıp Kitabevleri / Hakkı Çakır
Baskı Tarihi	*:*	Ocak 2024 - İstanbul

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology
Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul
Tel/Phone : +90 212 232 46 89
Faks/Fax : +90 212 233 98 04
www.uroturk.org.tr

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden 'Renal Transplantasyon Cerrahisi' isimli kitap meslektaşlarımız ve tıp fakültesi öğrencilerinin kullanımına sunulmuştur. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin tıp fakültesi öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Endoüroloji' de "Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi", "Robotik Üroloji Güncelleme", "Ürolojide Lazer Kullanımı", "Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını" Nöroüroloji'de "Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi", "Pratik Ürodinami El Kitabı", "Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler", Rekonstrüktif Cerrahi'de "Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu", "Uretra Darlıklarına Yaklaşım", Androloji'de "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı", "Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri", 'Sorularla Erektil Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi", "Tribulu Terrestis (TT)'in Erektil Disfonksiyon Tedavisinde Kullanım", "Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu", "Rosgenyl Man'in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi" "Sorularla Tadalafil", Üroonkoloji'de, "Üroonkoloji El Kitabı", "Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler Kılavuzu", "Mesane Kanseri Güncelleme", "Böbrek Kanseri Güncelleme", "Testis Kanseri", "Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Kılavuzu", "Mesane Kanserinde İntravezikal Tedaviler Kılavuzu", "Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Tedavi Kılavuzu", "Prostat Kanserinde Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biopsi Kılavuzu", "Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseröz Lezyonlar "Üroonkoloji Operatif Atlas ", "Pediatrik Üroloji'de "Çocuk Ürolojisi Güncelleme Kitabı", Genel Üroloji'de "BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı", "Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası", "Ürolojide Tıp Hukuku", "TÜAK / Türkiye ESRU Asistan El Kitabı", "Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi", "Üroloğlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?", "Genital Siğil Kılavuzu", "Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri", "Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri", "Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi", "Ürolojik Aciller", 2014, 2015, 2016, 2017, 2018 ve 2019 EAU Güncelleme kılavuzlarını, Güncel Üroloji 2017, 2018 ve 2022 , "Ürolojide Ameliyat Notları ", "Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu Teşhis ve Tedavi" kitaplarını kullanıma sunmuştur.

"Renal Transplantasyon Cerrahisi" kitabı Doç. Dr. Erkan Ölçücüoğlu, Prof. Dr. Ateş Kadıoğlu editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitapçığın meslektaşlarımız ve tıp fakültesi öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonları da oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur. Saygılarımızla.

Saygılarımızla.

Dr. Ateş Kadıoğlu
Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Volkan Tuğcu
Türk Üroloji Derneği Başkanı

Önsöz

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden "RENAL TRANSPLANTASYON CERRAHİSİ" kitabını kıymetli meslektaşlarımız ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Böbreğe ait tüm cerrahi işlemleri gerçekleştiren üroloji branşının renal transplantasyon konusundaki birikimi uzun yıllara dayanmaktadır. Bu birikimin sonucu olarak Türk Üroloji Derneği bünyesinde renal transplantasyonla ilgili kitap yayınlanarak ihtiyacın karşılanması amaçlanmıştır.

Renal transplantasyon son dönem böbrek yetmezliğinin tedavi seçenekleri içinde hastalara en büyük faydayı ve konforu sağlayan tedavi yöntemidir. Renal transplantasyon hasta seçimi, ön hazırlık, cerrahi ve post-operatif takip gibi birbiri içine geçmiş kompleks süreçlerden oluşmaktadır. Tüm bu kompleks süreçlerde multidisipliner yaklaşım renal transplantasyonun başarısını doğrudan etkilemektedir. Transplantasyon konusunda alanının deneyimli hocalarımızın kitaba yaptıkları katkıdan dolayı teşekkürü bir borç biliriz.

Bilginin çok hızlı yenilendiği günümüzde renal transplantasyonu tüm yönleriyle ele aldığımız kitabımızı Cumhuriyetimizin 100. yılında tüm meslektaşlarımızın istifadesine sunmaktan kıvanç duymaktayız.

Doç. Dr. Erkan Ölçücüoğlu

Prof. Dr. Ateş Kadıoğlu

İçindekiler

Bölüm 1
Organ Nakli Mevzuat 1
Abdullah GÖLBAŞI, Mert Ali KARADAĞ

Bölüm 2
Organ Nakli Koordinatörlüğü ve Görevleri 27
Aynur ÇAVUŞ ÖZER

Bölüm 3
Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Tedavisi 31
Müge ÜZERK KİBAR, Fatih DEDE

Bölüm 4
Renal Transplantasyon ve Genetik İlişkisi 45
Bora ERGİN

Bölüm 5
Renal Transplantasyonda Alıcı Hazırlığı 49
Yusuf KASAP, Emre UZUN

Bölüm 6
Böbrek Naklinde Canlı Donör Hazırlığı 59
Davut KAMACI, Samet ŞENEL

Bölüm 7
Transplantasyon İmmünolojisi ve Testleri 67
Muhammed Emin POLAT, Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU

Bölüm 8
Renal Transplantasyonda İmmünsüpresif İlaçlar ve Protokoller 73
Mine Şebnem KARAKAN

Bölüm 9
Renal Transplantasyon Öncesi ve Sonrası Radyolojik Değerlendirme 79
Esin ÖLÇÜCÜOĞLU

Bölüm 10
Donör Nefrektomi Cerrahisi 99
Ferhat Yakup SUÇEKEN, Eyüp Veli KÜÇÜK

Bölüm 11
Kadavra Nefrektomisi 111
İsmet YAVAŞÇAOĞLU, Yavuz Mert AYDIN

Bölüm 12
Renal Transplantasyonda Bench (Back Table) Cerrahisi 117
Çağlar SARIOĞLU, Mehmet Emin ŞİRİN

Bölüm 13
Renal Transplantasyon – Alıcı Cerrahisi 123
Hasan Anıl KURT, Cabir ALAN

Bölüm 14
Pediatrik Böbrek Nakli Cerrahisi 127
Serkan AKINCI

Bölüm 15
Robotik Renal Transplantasyon 139
Kamil Gökhan ŞEKER, Volkan TUĞCU

Bölüm 16
Renal Transplantasyonda Zor Olgulara Yaklaşım 149
İsmet NANE, M.İrfan DÖNMEZ

Bölüm 17
Böbrek Naklinde Harvesting Cerrahisi 155
Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU, Kazım CEVİZ, Muhammed Emin POLAT

Bölüm 18
Renal Transplantasyonda Erken Dönem Sıvı Elektrolit Tedavisi 161
Sedat TAŞTEMUR, Lütfi İhsan BOYACI

Bölüm 19
Böbrek Naklinin Cerrahi ve Medikal Komplikasyonları 167
M. Murat ŞAMLI, Mahmut Esat DANIŞOĞLU, Hüseyin ÇELİK

Bölüm 20
Marjinal Donör ve Donör Havuzunun Genişletilmesi 191
A. Bülent OKTAY, Mahmut Esat DANIŞOĞLU, Hüseyin ÇELİK

Bölüm 21
Xenotransplantasyon 201
Muhammed Emin POLAT, Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU

Bölüm 22
Böbrek Naklinde Anestezi Yönetimi 209
İsmail AYTAÇ, Oya KILCI

Bölüm 23
Böbrek Nakli ve Enfeksiyonlar 215
İmran HASANOĞLU

Bölüm 24
Transplant Böbrek Patolojisi 219
Aysel ÇOLAK

Yazarlar*

Op. Dr. Serkan AKINCI
İstanbul Memorial Hizmet Hastanesi

Prof. Dr. Cabir ALAN
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Yavuz Mert AYDIN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. İsmail AYTAÇ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

Dr. Lütfi İhsan BOYACI
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Üroloji ve Böbrek Nakli Kliniği

Dr. Kazım CEVİZ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Üroloji ve Böbrek Nakli Kliniği

Aynur ÇAVUŞ ÖZER
Böbrek Nakil Koordinatörü
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Organ ve Doku Nakli Koordinatörü

Uzm. Dr. Hüseyin ÇELİK
Acıbadem Bursa Hastanesi
Nefroloji ve Böbrek Nakli Bölümü

Uzm. Dr. Aysel ÇOLAK
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Patoloji Bölümü

Op. Dr. Mahmut Esat DANIŞOĞLU
Acıbadem Bursa Hastanesi
Üroloji ve Böbrek Nakli Bölümü

Prof. Dr. Fatih DEDE
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Nefroloji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu

Doç. Dr. M.İrfan DÖNMEZ
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Bora ERGİN, PhD
İntergen Genetik ve Nadir Hastalıklar
Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi
Ar-Ge Müdürü

Dr. Abdullah GÖLBAŞI
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Doç. Dr. İmran HASANOĞLU
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Op. Dr. Davut KAMACI
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Üroloji ve Böbrek Nakli Kliniği

*Soyadı Sıralamasına Göre

Doç. Dr. Mert Ali KARADAĞ
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Eğitim ve İdari Sorumlusu

Prof. Dr. Mine Şebnem KARAKAN
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Nefroloji Bölüm Başkanı

Doç. Dr. Yusuf KASAP
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Oya KILCI
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

Doç. Dr. Hasan Anıl KURT
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Eyüp Veli KÜÇÜK
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Prof. Dr. İsmet NANE
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. A. Bülent OKTAY
Acıbadem Bursa Hastanesi
Organ Nakli Merkezi

Doç. Dr. Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Üroloji ve Böbrek Nakli Kliniği

Uzm. Dr. Esin ÖLÇÜCÜOĞLU
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Radyoloji Kliniği

Dr. Muhammed Emin POLAT
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Üroloji ve Böbrek Nakli Kliniği

Op. Dr. Çağlar SARIOĞLU
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Üroloji ve Böbrek Nakli Kliniği

Op. Dr. Ferhat Yakup SUÇEKEN
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Prof. Dr. M. Murat ŞAMLI
Acıbadem Bursa Hastanesi
Üroloji ve Böbrek Nakli Bölümü

Uzm. Dr. Kamil Gökhan ŞEKER
Liv Hospital Vadistanbul
Üroloji Kliniği

Op. Dr. Samet ŞENEL
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Üroloji ve Böbrek Nakli Kliniği

Op. Dr. Mehmet Emin ŞİRİN
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Üroloji ve Böbrek Nakli Kliniği

Doç. Dr. Sedat TAŞTEMUR
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Üroloji ve Böbrek Nakli Kliniği

Prof. Dr. Volkan TUĞCU
Liv Hospital Vadistanbul Üroloji Kliniği,
İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Emre UZUN
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Müge ÜZERK KİBAR
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Nefroloji Kliniği

Prof. Dr. İsmet YAVAŞÇAOĞLU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Organ Nakli Mevzuat

1

Abdullah GÖLBAŞI, Mert Ali KARADAĞ

GİRİŞ

Organ nakli, modern tıptaki en başarılı gelişmelerden biridir. Tıp dünyasında yaşanan hızlı gelişmelerle, son dönem organ yetmezliği olan hastaların organ ve doku nakilleriyle iyileşme imkanı bulması ve artık bir çok organ ve doku naklinin tıbben mümkün olması, organ ve doku naklinin önemini giderek arttırmaktadır. Organ naklin yaygınlaşması beraberinde kanunsal ve etik birçok soruyu da beraberinde meydana getirmiştir. Ülkelere göre mevzuatlar değişiklik göstermektedir. Bu bölümde organ naklinin ülkemizdeki mevzuatından bahsedilecektir (1,2).

TARİHÇE

Organ nakli eski çağlardan beri bilim adamlarının odak noktalarından biri haline gelmiştir. Modern tıp literatüründe ilk böbrek nakli operasyonu 1902 yılında gerçekleşmiştir. Nakil üzerine ilk çalışmalar, damar ve organ nakli üzerine düşünülürken, zaman içinde immünolojisi de önem kazanmıştır. Organ nakilleri ile bazı çalışmalar tarih de nobel tıp ödülü de almıştır.

Ülkemizde organ naklinin tarihçesine bakacak olursak, ilk nakil 1962 yılında Dr. Kemal Beyazıt tarafından yapılan kalp naklidir. İlk başarılı canlıdan canlıya böbrek nakli ise 3 Kasım 1975'te Dr. Mehmet Haberal tarafından 12 yaşındaki erkek hastaya anneden alınması yoluyla uygulanmıştır. Kadavra böbrek nakli ise 10 Ekim 1978'de yine Dr. Mehmet Haberal tarafından gerçekleştirilmiştir (3,4).

ORGAN NAKLİNİ MEVZUATININ ÜLKEMİZDEKİ GELİŞİMİ

Ülkemizde İlk böbrek nakillerinin gerçekleştirilmesinin yanı sıra Dr. Haberal aynı zamanda böbrek nakli mevzuatının gelişmesinde de büyük katkıları olmuştur. İlk böbrek naklinde henüz ülkemizde mevzuat olmadığı için nakil, vericinin ve alıcının yazılı onayı ile basitçe gerçekleştirilmiş ve ilk kadavra donörden böbrek naklindeki organ da bu sebeple Eurotransplant International Foundation'a başvurularak temin edilmiştir (3).

Çoğu ülkede organ nakli mevzuatları 1990' lı yıllardan itibaren başlasa da ülkemizde ilk olarak 3 Haziran 1979'da 2238 sayılı Organ ve Dokuların Toplanması, Saklanması, Aşılanması ve Nakli Hakkında Kanun TBMM'de kabul edildi. Ölen donörlerden nakil sayısını artırmak için 21 Ocak 1982 tarihinde organ ve doku nakli kanununda değişiklik (2594 sayılı Kanun) yapıldı. Bu yasa, bir trafik kazası veya doğal afet sonrasında, ölen kişinin yakınlarına ulaşılamaması halinde, yakınlarından izin alınmaksızın organlarının alınabileceğini belirtmektedir.

GÜNÜMÜZDEKİ ORGAN NAKLİ YÖNETMELİĞİ

Organ nakli yönetmeliği en son hali 9 /12/ 2022 tarihinde 32038 sayılı resmi gazetede yayınlanmıştır. Yeni yönetmelik 8 bölüm 38 maddeden oluşmaktadır ve son derece kapsamlı olup , kişisel yoruma açık bir yer bırakmayacak şekilde hazırlanmıştır (5).

BİRİNCİ BÖLÜM

Başlangıç Hükümleri

Amaç

MADDE 1- (1) Bu Yönetmeliğin amacı, organ nakli hizmetlerinin düzenlenmesi, organ nakli merkezlerinin ve organ kaynağı merkezlerinin tesis, hizmet ve personel standartlarının belirlenmesi, bunların açılması, eğitim vermeleri, denetlenmeleri, kapanmaları ve organ nakli ve bağışı ile ilgili diğer bütün faaliyetlerin yürütülmesinde uyulması gereken usul ve esasları düzenlemektir.

Kapsam

MADDE 2- (1) Bu Yönetmelik; üniversiteler, kamu kurum ve kuruluşları ile özel sağlık kurum ve kuruluşlarını kapsar.

Dayanak

MADDE 3- (1) Bu Yönetmelik; 29/5/1979 tarihli ve 2238 sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılanması ve Nakli Hakkında Kanuna, 7/5/1987 tarihli ve 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun 3 üncü maddesi ile 9 uncu maddesinin (c) bendi ve ek 11 inci maddesine, 1 sayılı Cumhurbaşkanlığı Teşkilatı Hakkında Cumhurbaşkanlığı Kararnamesinin 355 inci maddesinin birinci fıkrasının (b) ve (c) bentleri ile 508 inci maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4- (1) Bu Yönetmelikte geçen;

a) Alıcı: Organ, organların veya organ parçasının nakledildiği kişiyi,

b) Bağış: Nakil amacıyla yapılan organ bağışını,

c) Bakanlık: Sağlık Bakanlığını,

ç) Başhekim: Organ bağışı ve nakli hizmetlerini sunan hastane başhekimini,

d) Başhekimlik: Organ bağışı ve nakli hizmetlerini sunan birimlerin bulunduğu hastane yönetimi kademesini,

e) Beyin ölümü: Tüm beyin ve beyin sapı fonksiyonlarının tam ve geri dönüşümsüz kaybını,

f) Bölge Koordinasyon Merkezi (BKM): Kendisine bağlanan illerde bölgesel koordinasyonu yürütmekle sorumlu birimi,

g) BKM sorumlusu: Organ nakli bölge koordinasyon merkezlerinin faaliyetlerini yürütecek personeli,

ğ) Canlı verici hakları koruyucusu: Canlı verici adaylarının tıbbi, etik açıdan haklarının korunması ve savunulması amacıyla görevlendirilmiş personeli,

h) Ciddi istenmeyen olay: Bağıştan nakile uzanan zincirin herhangi bir aşaması ile ilgili olarak nakil yapılan hastaya bulaşıcı hasta-

lıkların geçmesine, ölüme, hayati tehlikeye, kalıcı ve belirgin sakatlığa, iş göremezliğe, hastaneye yatma veya hastanede kalma süresinin uzamasına neden olabilecek istenmeyen durumları,

ı) Ciddi istenmeyen reaksiyon: Bağıştan nakle uzanan zincirdeki herhangi bir aşamada alıcıya ya da vericiye bulaşıcı bir hastalığın geçmesi de dâhil olmak üzere, ölümcül, hayatı tehdit edici, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe veya hastaneye yatma veyahut hastanede kalma süresinin uzamasına neden olacak hadiseleri,

i) Çapraz nakil: Uygunsuz canlı vericisi olan ve bekleme listesinde bulunan hastalar arasında vericilerin değiştirilmesi suretiyle yapılan nakil türünü,

j) Eğitim merkezi: Organ nakli uzman hekim eğitimi vermek üzere yetkilendirilen organ nakli merkezlerini,

k) Genel Müdür: Sağlık Hizmetleri Genel Müdürünü,

l) Genel Müdürlük: Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünü,

m) İmha: Vericiden elde edilen ve gerekçesi rapor tutularak belirtilmek şartıyla nakil amacıyla kullanılamayacak organın imhasını,

n) İzlenebilirlik: Vericinin, organ çıkarım ekibinin, alıcının, nakil merkezinin, organla temas eden ürün ve materyallerle ilgili olan ve kişisel olmayan tüm ilgili bilgilerin tespiti, yerinin belirlenmesi de dâhil olmak üzere, bağıştan nakile veya imhaya kadarki tüm aşamalarda organın tespiti ve yerinin belirlenmesini,

o) Kanun: 29/5/1979 tarihli ve 2238 sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılanması ve Nakli Hakkında Kanunu,

ö) Kombine nakil: Çoklu organ naklini,

p) Müdürlük: İl sağlık müdürlüğünü,

r) Organ: İnsan vücudunda bulunan, farklı dokularca oluşturulan, yapısını, vaskülarizasyonunu ve fizyolojik fonksiyonlarını gerçekleştirme yeteneğini devam ettiren ayrımlaşmış parçayı,

s) Organ çıkarım ekibi: Beyin ölümü gerçekleşen vericiden organların çıkarılması, paketlenmesi, taşınması ve organın naklinin yapılmasına kadar olan süreçte Bakanlıkça yetkilendirilmiş olan vazifeli personeli,

ş) Organ kaynağı merkezi: Beyin ölümü tespit edebilecek donanım ve personele sahip hastaneleri,

t) Organ koruma protokolü: Beyin ölümü teşhisi ile ölümü kesinleşen bedendeki organların nakil için kullanılabilmesi amacıyla korunması işlemlerini,

u) Organ nakli: Fonksiyonunu mevcut hiçbir tedavi seçeneği ile yerine getiremeyen organın yerine, ölü veya canlı vericiden alınan organın tedavi amacıyla alıcıya nakledilmesi işlemini,

ü) Organ nakli merkezi: Bakanlık tarafından yetkilendirilmiş, organ nakli yapabilme kapasitesini haiz hastane bünyesindeki üniteyi,

v) Performans izlemi: Organ nakli merkezlerinin ve bu merkezlerde görevli personelin Bakanlık tarafından belirlenmiş olan nicel ve nitel veriler ışığında izlenmesini,

y) Tercihli bağış: Ölmüş kimsenin, bir organının organ nakli bekleme listesindeki belirli bir kişiye takılması şartıyla verici olarak bağışlanması işlemini,

z) Ulusal Koordinasyon Merkezi (UKM): Ölüden bağışlanan organların dağıtım organizasyonunu yapan merkezi,

aa) Ulusal Koordinasyon Sistemi: Ölüden bağışlanan organların bağış süreçlerinin her adımının düzenlendiği kurumsal organizasyonu,

bb) Ulusal Organ Nakli ve Bağışı Koordinasyon Sistemi Uygulama Rehberi: Organ çıkarım, taşıma, dağıtım kriterleri ve bu süreçlerde nakil merkezlerinin uyması gereken kriterlerin ve Ulusal Koordinasyon Sistemi içerisinde bulunan birimlerin çalışma usul ve esaslarının belirlendiği Bakanlıkça yayınlanan rehberi,

cc) Yazılım sistemi: Bakanlıkça oluşturulan, ülke genelinde tüm organ ve doku bağışları ile nakil bekleyen hasta bilgilerini, verici kayıtlarını, verici ve alıcı eşleştirmeleri ile gerçekleşen nakillere ait alıcı ve verici izlem bilgilerini içeren bilgi yönetim sistemini,

çç) Verici: Bir veya birkaç organı nakil işleminde kullanılan kişiyi,

ifade eder.

İKİNCİ BÖLÜM

Bilimsel Danışma Komisyonları ve Koordinatörler Komisyonu

Bilimsel Danışma Komisyonları ve Koordinatörler Komisyonunun yapısı ve üyeliklerin belirlenmesi

MADDE 5- (1) Bakanlık kalp nakli, kalp-akciğer nakli, akciğer nakli, karaciğer nakli, böbrek nakli, pankreas nakli bilimsel danışma komisyonları ile koordinatörler komisyonunu oluşturur. Komisyonlara seçilecek üyeler alanında uzman, ulusal ve uluslararası yayınları ve çalışmaları olan uzman hekimler ve koordinatörler arasından belirlenir.

(2) Genel Müdür veya görevlendireceği en az daire başkanı düzeyinde bir yetkili komisyonların başkanlığını yürütür. Komisyonlar başkan hariç Bakanlıkça belirlenen en az altı üyeden teşkil olunur.

(3) Bakanlıkça üyelerin belirlenmesini müteakip ilk mesai günü itibarıyla üyelik başlar. Üyelerin görev süresi 2 yıldır. Yeni üyeler belirleninceye kadar eski üyelerin görevi devam eder. Süresi bitenler, yeniden üye olarak belirlenebilir. Herhangi bir nedenle boşalan üyelik yerine yeni bir üye belirlenir ve bu üye boşalan üyelik süresini tamamlar.

(4) İhtiyaç duyulması halinde, birinci fıkrada yer alan komisyonlar haricinde, Bakanlık tarafından ayrıca bilimsel danışma komisyonları ya da alt komisyonlar oluşturulabilir.

Bilimsel Danışma Komisyonları ve Koordinatörler Komisyonunun görevleri

MADDE 6- (1) Bilimsel Danışma Komisyonlarının görevleri şunlardır:

a) Görev aldıkları organ türüne ait organ nakli merkezlerinin açılma başvurularının değerlendirilmesi, merkezlerin denetlenmesi, denetleme sonucunda faaliyetinin durdurulması veya faaliyetten men edilmesi ile ilgili Bakanlığa görüş bildirmek.

b) Organ nakli merkezlerinin çalışma ve performans izlemlerini değerlendirmek, Bakanlığın gerekli gördüğü hallerde bunların denetimine ve incelemesine katılmak.

c) Görev alanları ile ilgili organların dağıtım prensiplerinin oluşturulması ve güncellenmesi için Bakanlığa görüş bildirmek.

ç) Görev alanları ile ilgili organ nakilleri konusunda belirlenmesi gereken stratejiler, alınması gereken önlemler, hizmetin gelişimine yönelik plan ve programlar hakkında görüş ve öneri bildirmek.

d) Organ nakli merkezlerinin faaliyetleri sırasında, mevzuata göre uygun olmayan durumların veya yanlış işlem uygulamalarının tespit edilmesi halinde, bu merkezlere uygulanacak müeyyideler hakkında görüş bildirmek.

e) Bilimsel konularda ulusal ve uluslararası gelişmelere ilişkin yapılması gereken değişiklikler ve organ nakli etiği hususunda Bakanlığa görüş bildirmek.

f) Bakanlıkça verilen diğer görevleri yerine getirmek.

(2) Koordinatörler Komisyonunun görevleri şunlardır:

a) Organ nakli hizmetlerinde karşılaşılan problemlerin tespit edilmesi, çözüm bulunması ve organ bağışının artırılması amacıyla çalışmalar yürüterek görüş bildirmek.

b) Bölge Koordinasyon Merkezlerinin yıllık olarak faaliyet değerlendirmesini yaparak Bakanlığa görüş bildirmek.

c) Koordinasyon sisteminin gelişimi için öneride bulunmak ve organ ve doku nakli koordinatörleri arasında iletişimi sağlamak.

ç) Organ ve doku nakli koordinatörlüğü hakkında eğitim, sempozyum, kongre ve benzeri faaliyetleri düzenlemek.

d) Bu Yönetmelikte yer alan ve Bakanlıkça verilecek diğer görevleri yerine getirmek.

Bilimsel Danışma Komisyonları ve Koordinatörler Komisyonunun çalışma usulü

MADDE 7- (1) Komisyonlar her yıl en az bir defa Bakanlığın çağrısı ile toplanır. Toplantıların gündemi Bakanlık tarafından belirlenir. Her bir komisyon üyesi toplantıdan en az bir gün önce toplantı gündemine eklenmesi gereken hususları bildirebilir.

(2) Bakanlık, toplantıya gerek duyulmayan hallerde komisyon üyelerine danışılması gereken hususları resmi elektronik posta hesabından elektronik ortamda danışabilir. Bu sebeple komisyon üyeleri Bakanlığa bildirdikleri elektronik posta adreslerinde değişiklik olması durumunda güncel adreslerini gecikmeksizin Bakanlığa bildirmekle yükümlüdür.

(3) Toplantılara kabul edilebilir bir mazereti olmaksızın üst üste iki kez katılmayan üyenin üyeliği sona erer. Yerine, boşalan üyelik süresini tamamlamak üzere Bakanlıkça yeni bir üye belirlenir.

(4) Komisyonlar üye tam sayısının salt çoğunluğu ile toplanır ve toplantıya katılan üyelerin salt çoğunluğu ile karar alır. Oylamalarda çekimser oy kullanılamaz. Oyların eşitliği halinde başkanın bulunduğu taraf çoğunluğu sağlamış sayılır. Toplantı tutanakları Bakanlığın onayı olmadan çoğaltılamaz, dağıtılamaz ve yayınlanamaz, toplantı kararları da Bakanlığın bilgisi ve onayı olmadan üçüncü kişiler ile paylaşılamaz.

(5) Komisyon toplantıları çevrimiçi ortamda yapılabilir. Toplantıya katılan üyeler çevrimiçi toplantılara ilişkin veri güvenliği ve gizliliğine ilişkin gerekli dikkat ve özeni göstermek zorundadır. Çevrimiçi toplantılar Bakanlığın izni ve bilgisi olmadan kayıt edilemez, yayınlanamaz ve üçüncü kişiler ile paylaşılamaz.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Beyin Ölümü, Organ Dağıtım Hizmetleri ve Esasları, Ölü Vericiden Organ Bağışı ve

Nakli, Ulusal Koordinasyon Merkezi ve Bölge Koordinasyon Merkezleri

Beyin ölümü

MADDE 8- (1) Beyin ölümüne ek-1'de yer alan kriterler ile Ulusal Organ Nakli ve Bağışı Koordinasyon Sistemi Uygulama Rehberinde yer alan kriterlere uygun olarak biri nöroloji uzmanı veya beyin ve sinir cerrahisi uzmanı, biri de anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı veya yoğun bakım uzmanından oluşan iki

hekim tarafından kanıta dayalı tıp kurallarına uygun olarak oy birliği ile karar verilir.

(2) Birinci fıkrada yer alan hekimlerin aynı hastane kadrosunda yer alması zorunlu değildir.

(3) Beyin ölümü teşhisi koyulan vakalar, vakanın bulunduğu hastanede yer alan organ ve doku nakli koordinatörü tarafından yazılım sistemine kayıt edilir ve Bölge Koordinasyon Merkezine bildirilir.

(4) İlgili hastanede organ ve doku nakli koordinatörü bulunmaması durumunda başhekimlik tarafından Bölge Koordinasyon Merkezine bildirim yapılır. Bu durumda ilgili bildirim ve kayıt işlemlerinden Bölge Koordinasyon Merkezi sorumludur.

(5) Beyin ölümü teşhisi konulan vakalarda organ bağışlanmasına ilişkin aile veya yasal vasi onayı olmaması durumunda uygulanan organ koruma protokollerine son verilir. Aile veya yasal vasi tarafından organ bağışında bulunulması durumunda ise organın bekleyen hastaya nakledilmesine kadar geçen süre içerisinde, verici bakımı için ihtiyaç duyulan organ koruma protokolleri devam ettirilir.

(6) Beyin ölümü teşhisi konulurken konsültasyon ihtiyacı olması durumunda başka hastanelerden ihtiyaç duyulan bütün branşlardan konsültasyon hizmeti alınabilir. Beyin ölümü teşhisi sırasında işlemlerin hızlı ve verimli gerçekleştirilmesi için müdürlük, konsültasyon hizmetleri dahil bütün tedbirleri almakla yükümlüdür.

Organ dağıtım hizmetleri ve esasları ile Ulusal Koordinasyon Sistemi

MADDE 9- (1) Ülke genelinde organ nakli hizmetleri alanında çalışan kurum ve kuruluşlar arasında gerekli koordinasyonu sağlamak, çalışmaların verimliliğini ve ölüden bağışlanan organ sayısını arttırmak, bilimsel kurallara göre ve tıbbi etik anlayışına uygun, adaletli organ dağıtımını sağlamak üzere Ulusal Koordinasyon Sistemi oluşturulur.

(2) Organların adaletli dağıtımı esastır. Dağıtıma ilişkin hususlarda şahıslara münferit düzenleme ve işlem yapılamaz. Organ dağıtımına ilişkin süreçlerde usulsüzlük yaptığı tespit edilen personel hakkında ilgili mevzuata göre işlem yapılır ve bu personel bir daha organ, doku nakli ve bağışına ilişkin hiçbir iş veya süreçte görev alamaz.

(3) Ölü vericiye ait tüm organlar yazılım sistemi vasıtası ile dağıtılır. Yazılım sisteminde kaydı olmayan hastalara, ölü vericiden organ dağıtımı ve nakli ile canlı vericiden organ nakli yapılması yasaktır.

(4) Bakanlık, tercihli bağış, çapraz nakiller ve kombine nakil ile ilgili esasları Ulusal Organ Nakli ve Bağışı Koordinasyon Sistemi Uygulama Rehberinde belirler. Bunlara ilişkin genel hükümler aşağıda belirtilmiştir:

a) Tercihli bağış ölü vericinin eşine veya dördüncü dereceye kadar (dördüncü derece dâhil) kan ve kayın hısımlarına yapılabilir.

b) Çapraz nakil, Bakanlık tarafından kurulan yazılım sisteminde hastalar ve verici adaylarının Bakanlığın belirleyeceği algoritmalar vasıtası ile eşleştirilmesi suretiyle gerçekleştirilir. Eşleştirme, merkez, il, bölge veya ulusal bazlı olarak yapılabilir. Bu nakil türü vericinin eşi veya dördüncü dereceye kadar kan ve kayın hısımlarından alınacak organ bağışı yolu ile yapılır. Bakanlığın kurduğu sistem dışında çapraz nakil eşleştirmesi ve sair uygulamalar yasaktır. Bu yasağa uymadığı tespit edilen merkezin faaliyet izni iptal edilir.

c) Kombine nakil bekleyen hastaların or-

gan dağıtım sisteminde öncelik sıralaması Bilimsel Danışma Komisyonlarının belirleyeceği kriterlere göre düzenlenir.

(5) Organ naklinde kullanılacak insan organ ve dokularının, organ kaynağı merkezinden organ nakil merkezine taşınması ve taşınması sırasında korunması, etiketlenmesi ve diğer tüm aşamaları Ulusal Organ Nakli ve Bağışı Koordinasyon Sistemi Uygulama Rehberi ile belirlenen usul ve esaslara göre yapılır.

(6) Ulusal Koordinasyon Sistemi, Bakanlığın koordinasyonunda Ulusal ve Bölge Koordinasyon Merkezleri vasıtası ile yürütülür. Ulusal koordinasyon, Ulusal Koordinasyon Merkezi (UKM) tarafından, bölgesel koordinasyon, Bölge Koordinasyon Merkezi (BKM) tarafından yapılır.

(7) Sosyal Güvenlik Kurumu ile sözleşmesi bulunmayan organ nakli merkezlerine Ulusal Koordinasyon Sistemi dâhilinde organ dağıtımı yapılmaz.

Ulusal Organ Nakli ve Bağışı Koordinasyon Sistemi Uygulama Rehberi

MADDE 10- (1) Organ dağıtım prensipleri ve genel esasları, Bakanlık tarafından hazırlanan Ulusal Organ Nakli ve Bağışı Koordinasyon Sistemi Uygulama Rehberinde belirlenir ve Bakanlığın resmi internet sitesinde yayınlanır. Ulusal Organ Nakli ve Bağışı Koordinasyon Sistemi Uygulama Rehberi, organ çıkarım, taşıma, dağıtım kriterleri ile bu süreçlerde nakil merkezlerinin uyması gereken kriterlerin ve Ulusal Koordinasyon Sistemi içerisinde bulunan birimlerin çalışma usul ve esaslarının belirlendiği rehberdir.

(2) Rehber her organ türüne göre adaletli organ dağıtım ilkeleri esas alınarak tıbbi kaideler doğrultusunda Genel Müdürlük bünyesinde oluşturulan komisyon tarafından hazırlanır ve yayınlanır.

(3) Rehbere ilişkin değişiklikler bilimsel gelişmelere bağlı olarak Bakanlık tarafından Bilimsel Danışma Komisyonlarının önerisi ile yapılır. Rehberde yapılan değişiklikler Genel Müdürün onayı ile yürürlüğe girer ve Bakanlığın resmi internet sitesinde yayınlanır.

(4) Rehberde UKM personeli, BKM personeli, organ nakli merkezinin faaliyete esas personeli, organ kaynağı merkezi personelinin eğitim, çalışma usul ve esasları belirlenir.

(5) Rehberde yer alan hususlara aykırı işlem yaptığı tespit edilen merkezler ve kişiler hakkında bu Yönetmelik ve ilgili mevzuat gereği işlem yapılır.

(6) Rehberde yer almayan olağandışı durumlar ve yazılım sisteminden kaynaklanan aksaklıklar ile ilgili olarak Bilimsel Danışma Komisyonlarının görüşleri doğrultusunda işlem yapılır.

Ulusal Koordinasyon Merkezi ve Bölge Koordinasyon Merkezi

MADDE 11- (1) Ülke genelinde organ dağıtımı Bakanlık bünyesinde yer alan UKM tarafından sağlanır. UKM'nin çalışma esasları aşağıdaki şekildedir:

a) UKM resmi tatil günleri de dâhil olmak üzere yirmi dört saat kesintisiz olarak görev yapar.

b) UKM personeli, organ ve doku kaynağı merkezinde veya organ nakli merkezinde aktif olarak çalışmış organ ve doku nakli koordinatörleri arasından Bakanlıkça seçilir ve sorumlu koordinatör dışında en fazla on iki koordinatör görev yapar.

c) Sertifikalı koordinatörün bulunamaması hallerinde öngörülen sayının yarısını aşmayacak şekilde organ ve doku nakli ko-

ordinatörlüğü eğitimi alabilecek donanıma sahip sağlık personeli çalıştırılabilir. Bu şekilde çalıştırılan sertifikasız personel, düzenlenecek olan ilk sertifikasyon eğitimine dâhil edilir. Bu şekilde görevlendirilen personel tek başına nöbet tutamaz.

ç) UKM'nin çalışma usul ve esasları Ulusal Organ Nakli ve Bağışı Koordinasyon Sistemi Uygulama Rehberinde Bakanlıkça belirlenir.

(2) Rehberde yer almayan hususlar nedeniyle veya olağandışı durumlarda ortaya çıkacak aksaklıkların doğmasını önlemek amacıyla, acil organ nakillerinin değerlendirilmesinin yapılması için Genel Müdürlük uhdesinde, UKM'nin yirmi dört saat kesintisiz danışabileceği, her organ nakli türünde acil bilimsel danışma alt komisyonları teşkil olunur.

(3) Organ nakli hizmetlerinin ülke çapında etkin bir biçimde yürütülmesi amacıyla BKM'ler oluşturulur.

(4) BKM ve sorumlusu doğrudan bulunduğu ilin il sağlık müdürüne bağlı olarak faaliyet gösterir.

(5) BKM'lerde personelin görevlendirilmesi, personel görevlendirmelerinin iptal edilmesi ve yer değişiklikleri Genel Müdürlüğün onayı ile yapılır. Müdürlük, Genel Müdürlüğün uygun bulduğu personeli BKM sorumlusu olarak görevlendirir.

(6) Müdürlük, BKM'ye asgari uygun bir çalışma mekânı, şehirlerarası görüşmeye açık telefon, ayrıca nöbet telefonu olarak kullanılacak cep telefonu, faks ve sabit IP adresli internet bağlantılı bilgisayar sistemi ile il içi ve il dışı görevlerde kullanılmak üzere, üzerinde 7/12/2006 tarihli ve 26369 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Ambulanslar ve Acil Sağlık Araçları ile Ambulans Hizmetleri Yönetmeliğinde yer alan standartlara uygun olacak şekilde Organ Taşıma Aracı yazılı olan, nakil ekiplerinin ve organ taşıma çantalarının taşınabileceği bir araç dâhil olmak üzere, organ ve doku nakli ile ilgili hizmetin yürütülmesini kolaylaştıracak imkânlarla organ bağışı farkındalık faaliyetlerinde kullanılacak her türlü lojistik desteği vermekle yükümlüdür.

(7) Bu merkezlerde görevli personelin merkeze bağlı illerde organ nakli faaliyetleri kapsamında gerçekleştireceği faaliyetlerde, görevlendirilmelerine ilişkin iş ve işlemler vakit kaybetmeksizin yerine getirilir. İvedi durumlarda, müdürlüğün bilgisi dâhilinde görevlendirmelere ilişkin prosedürler beklenmeksizin, BKM sorumluları tarafından hizmetin gerekliliklerine ilişkin iş ve işlemler yerine getirilir. Bu durumda gerçekleştirilen her faaliyet müdürlüğe ve UKM'ye raporlanır.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Canlı Vericiden Organ Bağışı ve Nakli, Organ Nakli Değerlendirme Etik Komisyonu ve

Ulusal Organ Nakli Etik Kurulunun Yapısı, Görevleri ve Çalışma Usul ve Esasları ile

Canlı Verici Hakları Koruyucusu

Canlı vericiden organ bağışı ve nakli

MADDE 12- (1) Yaşayan bir kimseden nakil amacıyla organ alınması, sadece alıcının tedaviden istifadesi için ve ölmüş bir kimseden uygun organ bulunamadığı ve karşılaştırılabilir etkinlikte başka bir tedavi yöntemi seçeneğinin olmadığı durumlarda gerçekleştirilebilir.

(2) Canlı vericiden organ nakli, alıcının en az iki yıldan beri evli olduğu eşi ile dördüncü dereceye kadar (dördüncü derece dâhil) kan ve kayın hısımlarından yapılabilir. Organ nakli gereken hastalığın evlilikten sonra teşhis edildiği durumlarda eşlerin en az iki yıllık evli olması şartı aranmaz.

(3) Canlı vericiden organ nakli yapılabilmesi için alıcının ilgili merkezin organ bekleme listesinde kayıtlı olması gerekir. Nakil, acil haller dışında alıcı en az 3 gün bekleme listesinde bekledikten sonra yapılır.

(4) İkinci fıkrada yer alan hususların dışında kalan canlı vericiden organ nakillerinin etik açıdan uygunluğunun değerlendirmesi, organ nakli başvurusunun yapıldığı ilde oluşturulan Organ Nakli Değerlendirme Etik Komisyonu tarafından yapılır.

(5) Değerlendirme başvurusu naklin yapılacağı merkez tarafından yapılır ve başvuru yapılmadan önce nakil merkezi tarafından alıcı ve verici adayı yazılım sistemine kayıt edilir.

(6) Etik komisyonuna başvuru dosyasında komisyonun ek olarak isteyeceği evraklar dışında aşağıdaki belgelerin yer alması zorunludur:

a) Alıcı ve vericinin T.C kimlik numarası beyanı.

b) Vericinin mümeyyiz olduğuna dair rapor.

c) Vericiden alınmış, en az iki tanıklı ve hekim onaylı muvafakat belgesi.

ç) Verici ve alıcının hekim onaylı bilgilendirme formu.

d) Verici ve alıcının nâkile uygunluğunu bildiren sağlık raporu.

e) Alıcı ile vericinin yakınlığının nereden kaynaklandığını gösteren dilekçe ve mevcut ise fotoğraf, video, mektup, resmî evrak ve ilgili diğer belgeleri.

f) Alıcının ve vericinin gelir düzeyini gösteren beyanı.

g) Vericinin borcunun olup olmadığına dair beyanı.

ğ) Alıcının ve vericinin adres beyanı.

h) Vericinin evli olması halinde birlikte yaşadığı eşinin vericinin organ ve doku verme kararından haberi olduğuna dair yazılı beyanı.

ı) Komisyonun gerekli görmesi halinde ilgili diğer belgeler.

(7) Müdürlük komisyon kararlarını yazılım sistemine kayıt eder.

Organ Nakli Değerlendirme Etik Komisyonu

MADDE 13- (1) Komisyon, il sağlık müdürü veya görevlendireceği bir başkan başkanlığında her asıl üye için en az bir yedek üye belirlenecek şekilde aşağıdaki üyelerden oluşur:

a) Valilikçe görevlendirilecek il emniyet müdür yardımcısı ya da göçmen kaçakçılığıyla mücadele ve hudut kapıları şube müdürü.

b) Naklin yapılacağı hastane haricindeki bir kamu hastanesinden bir tabip.

c) Naklin yapılacağı hastane haricindeki sağlık kuruluşundan bir ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı.

ç) Baro tarafından görevlendirilecek bir avukat.

d) Valilikçe görevlendirilecek bir sosyal hizmet uzmanı.

(2) Komisyonun sekretaryası müdürlük tarafından yürütülür.

(3) Komisyon 15 günde bir mutat olarak, acil durumlarda ise derhâl toplanır. Komisyonun toplantıları gizli oturum şeklinde yapılır. Toplantılar, çevrimiçi ortamda yapılabilir.

(4) Komisyon, 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.

(5) Kararlar oy çokluğu ile alınır.

(6) Bir komisyonun uygun görmediği başvuru için başka bir komisyon karar alamaz.

(7) Mücbir sebepler dışında, uygun görülen nakillerde komisyon kararları 3 ay geçerlidir. Alıcı ve vericinin başka bir merkezde nakil olmak istemesi durumunda yeniden komisyon müracaatı gereklidir.

(8) Komisyon alıcı ve verici adayını veya üçüncü kişileri tek tek veya birlikte dinler. Bu görüşmeler tutanak altına alınır. Hem tutanak hem de edinilen sair bilgi ve belgeler, alıcı adayı, verici adayı ve bütün komisyon üyeleri tarafından imza altına alınır. Bu toplantılarda edinilen bilgi ve belgeler gizli olup adli merciler ve Bakanlık dışında hiçbir gerçek veya tüzel kişi ile paylaşılamaz.

(9) Organ nakli merkezleri komisyonun menfi kararlarına uymak zorundadır. Bu kararlara uymayan veya komisyon kararı bulunmaksızın nakil yaptığı tespit edilen merkezler ve nakil hekimi süresiz olarak faaliyetten men edilir.

(10) Ülkemizde 4/4/2013 tarihli ve 6458 sayılı Yabancılar ve Uluslararası Koruma Kanunu kapsamında ikamet eden kişilerden veya bu kişilere yapılacak canlıdan organ nakilleri, başvurucular akraba olsa dahi her halde Organ Nakli Değerlendirme Etik Komisyonu tarafından değerlendirilir.

(11) Bakanlık, sağlık turizmi kapsamında Türkiye'de canlıdan organ nakli hizmetinden faydalanmak isteyen ve organ ticareti veyahut organ kaçakçılığı şüphesi bulunan riskli bölgelerden gelen kişilere, akraba olsalar dahi etik komisyona başvuru şartı koyabilir veya bu kimselerin ülkemizde organ nakli hizmetlerinden faydalanmalarına ilişkin sınırlandırmalar getirebilir. Risk ihtiva eden bölgeler ve alınacak tedbirler Ulusal Organ Nakli Etik Kurulunun önerisi ile Bakanlık tarafından belirlenir.

(12) Komisyon kararlarını gerekçeli olarak verir. Karar gerekçesi ayrıntılı olarak vakayı özetleyecek biçimde hazırlanır.

Ulusal Organ Nakli Etik Kurulu

MADDE 14- (1) Kurul, Genel Müdür veya görevlendireceği en az daire başkanı düzeyinde bir yetkili başkanlığında aşağıdaki üyelerden oluşur:

a) Genel Müdür tarafından görevlendirilecek ilgili dairede görevli bir personel.

b) Bakanlıkta görevli bir hukuk müşaviri.

c) Ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı.

ç) Emniyet Genel Müdürlüğü Göçmen Kaçakçılığıyla Mücadele ve Hudut Kapıları Daire Başkanlığı tarafından görevlendirilecek en az şube müdürü düzeyinde bir yetkili.

d) Tıp etiği alanında çalışmaları olan bir hekim.

e) Sosyal hizmet uzmanı.

(2) Kurul sekretaryası Genel Müdürlük tarafından yürütülür. Kurulun organ nakli başvurularına dair verdiği kararları kesindir. Ulusal Organ Nakli Etik Kurulu haftanın iki günü mutat olarak, acil durumlarda ise derhâl toplanır ve katılanların oy çokluğu ile karar alır. Bu çoğunluk sağlanamadığında itiraz reddedilmiş sayılır.

(3) Her asıl üye için en az bir yedek üye belirlenir.

Organ Nakli Değerlendirme Etik Komisyonu kararlarına itiraz ve itirazın çözümü

MADDE 15- (1) Komisyon kararlarına karşı yapılacak itiraz için alıcı veya verici ya da bunların yasal temsilcileri kararın tebliğini izleyen 15 gün içerisinde müdürlüğe bir dilekçe vermek suretiyle kararın yeniden değerlendirilmesini talep etmek zorundadır. Bu başvuru yapılmadan itiraz yoluna gidilemez.

(2) Dilekçe komisyon tarafından incelenir. Kararın yeniden değerlendirilmesi başvurusuna istinaden başvuruya konu vaka, başvuru tarihini izleyen tarihten sonraki ilk komisyon toplantısında öncelikli olarak değerlendirilir ve ikinci bir karar tutanağı hazırlanarak ikinci başvuruya ilişkin verilen karar ve gerekçesi ayrıntılı olarak yazılır.

(3) Başvuru uygun görülürse komisyon kararını değiştirebilir.

(4) Komisyonun kararın yeniden değerlendirilmesi başvurusu üzerine verdiği kararlarına karşı, kararın tebliğini izleyen 15 gün içerisinde, alıcı veya verici ya da bunların yasal temsilcileri tarafından müdürlük aracılığı ile Ulusal Organ Nakli Etik Kuruluna itiraz edilir. Müdürlük itirazı ve itiraza konu başvuruya ilişkin komisyon tarafından alınan bütün karar tutanaklarını ve sair bilgi ve belgeleri, gizlilik hükümlerine uygun olarak Bakanlığa gönderir.

(5) Kurul son karar aşamasında nihai kararını vermek üzere gerekirse bilgi ve belge talebinde bulunabilir.

(6) Kurul itiraz başvurularını dosya üzerinden inceler. Gerekli görüldüğü takdirde alıcı ve vericiyi veyahut ilgili tanıkları toplantıya davet edebilir. İncelemenin yapıldığı toplantı oturumları gizlidir. Toplantı üyeleri haricinde toplantı mekânında üçüncü kişilerin bulunması yasaktır. Toplantı karar tutanakları gizlidir paylaşılamaz, yayınlanamaz ve çoğaltılamaz.

(7) Kurul itiraz başvurusuna ilişkin komisyon kararlarını inceleyerek onaylar veya iptal edip iade eder veya komisyonun yerine geçip yeniden karar alır.

(8) Kurul kararlarını gerekçeli olarak verir. Karar gerekçesi ayrıntılı olarak vakayı özetleyecek biçimde hazırlanır.

(9) Kurulun komisyonun yerine geçip aldığı kararlar müdürlüğe tebliğ edilir. Müdürlük söz konusu kararın icrası için gecikmeksizin gerekli tedbirleri almakla yükümlüdür.

(10) Kurul tarafından iptal edilen komisyon kararları iptal gerekçesi ile birlikte komisyona iade edilir, komisyon başvuru yeniden yapılmış gibi kurul kararını da göz önünde bulundurarak yeniden karar alır.

(11) Reddedilen itiraz başvuruları müdürlüğe gönderilir. Müdürlük söz konusu kararları karar gerekçesi hariç ilgililere tebliğ eder.

(12) Bakanlık itiraz başvurusunun etkin ve etkili bir biçimde yapılmasını ve hızlı karar alınmasını sağlamak amacıyla itiraz başvurularının yapılacağı ve bu başvurulara ilişkin bilgi ve belgelerin elektronik ortamda muhafaza edilebileceği yazılım sistemini kurar.

Canlı verici hakları koruyucusu

MADDE 16- (1) Canlı vericili nakil yapılan bütün merkezlerde Bakanlık tarafından standartları belirlenen bir personel canlı verici hakları koruyucusu olarak görevlendirilir.

(2) Bu personel Bakanlık tarafından belirlenmiş eğitim standartları kapsamında sertifikalandırılmış olan aşağıda belirtilen niteliklerdeki kişiler arasından seçilir:

a) Ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı.

b) Psikolog.

c) Organ ve doku nakli koordinatörlüğü konusunda yüksek lisans yapmış sertifikalı organ ve doku nakil koordinatörü.

ç) Sosyal hizmet uzmanı.

(3) Bu personel çalışmalarında bağımsızdır ve Bakanlığa karşı sorumludur.

(4) Bu personelin göreve gelmesi ve görevden ayrılması yalnızca Bakanlığın uygun görüşü ile mümkündür.

(5) Organ nakli merkezleri bu personele iş ve işlemlerinde yardımcı olmak zorundadır.

(6) Canlı verici hakları koruyucusunun gerçekleştireceği faaliyetleri zorlaştırıcı tutumları tespit edilen ve işlemlerin aksamasına yol açan merkezin faaliyet izni ile ilgili bilimsel komisyonun kararına göre işlem yapılır.

BEŞİNCİ BÖLÜM

Organ Nakli Merkezlerinin Planlanması ve Ruhsatlandırma, Faaliyet, Fiziki Mekân,

Tıbbi Cihaz ve Personel Standartları

Nakil merkezi türleri

MADDE 17- (1) Merkezler, Bakanlıktan her birisi için ayrı ayrı faaliyet izni almak koşuluyla tek bir ruhsat ile aşağıdaki nakil türlerinde faaliyette bulunabilir:

a) Kalp nakli.

b) Karaciğer nakli.

c) Akciğer nakli.

ç) Kalp-Akciğer nakli.

d) Böbrek nakli.

e) Pankreas nakli.

(2) Faaliyet izinleri, her organ türü için Organ Nakli Merkezi Ruhsatına bağlı tek bir faaliyet izin belgesi üzerinde gösterilir.

Merkezlerin kuruluşu ve planlama

MADDE 18- (1) Organ nakli merkezleri, kamu kurum ve kuruluşları ile gerçek veya tüzel kişilere ait hastaneler bünyesinde bir ünite biçiminde kurulur.

(2) Bu Yönetmelikte belirtilen, organ nakli merkezleri ve bu hizmetlere yönelik faaliyet gösterecek diğer hizmet birimleri, Bakanlıkça belirlenen usule uygun olarak başvuru yapıp Bakanlıkça düzenlenecek ruhsat, mesul müdürlük ve faaliyet izin belgesini alarak faaliyet gösterebilir.

(3) Bakanlık tarafından, illerin demografik yapısı, organ bekleme listelerinde kayıtlı hasta sayıları, hastaların bölgesel dağılımı ve diğer epidemiyolojik özellikler ile merkezlerin kapasite kullanım durumu, bölgelere göre nüfus ve merkez sayıları, nakil yapabilecek hekim sayıları ve bunların ülke genelinde dağılımı gibi kriterler dikkate alınarak organ nakli merkezlerine dair planlama yapılır. Bu Yönetmelikte sayılan istisnalar dışında planlama haricinde organ nakli merkezi açılamaz, ruhsat ve faaliyet izni verilemez. Planlamaya ilişkin esaslar aşağıda belirtilmiştir:

a) Organ nakli merkezleri Türkiye İstatistik Kurumu tarafından yıllık olarak yayımlanan nüfus verilerine ve BKM nüfus dağılımına göre;

1) Böbrek nakli merkezi sayısı, 1,5 milyon nüfusa bir merkez,

2) Karaciğer nakli merkezi sayısı, 2,5 milyon nüfusa bir merkez,

3) Kalp nakli merkezi sayısı, 5 milyon nüfusa bir merkez,

4) Akciğer nakli merkezi sayısı, 7 milyon nüfusa bir merkez,

olacak biçimde planlanır.

b) Bir hastanede akciğer nakli merkezinin açılabilmesi için aynı zamanda nakil merkezi

açılması planlanan sağlık kuruluşunda aktif olarak açık kalp cerrahisi yapılıyor olmalıdır.

c) Pankreas nakli merkezleri, karaciğer ve böbrek nakli merkezi bulunan hastanelerde açılır. Pankreas nakli merkezi kurulabilmesi için karaciğer ve böbrek nakli merkezlerinde son iki yılda en az 30 böbrek, 15 karaciğer nakli yapılmış olması gerekir. Pankreas nakli sorumlu uzmanı, böbrek nakli ile karaciğer naklinde sorumlu uzman olabilme yetkinliğini haiz ve hepatobilier cerrahi konusunda deneyimli olmalıdır.

ç) Kalp-akciğer nakli merkezleri, kalp ve akciğer nakli merkezi bulunan hastanelerde açılabilir. Kalp-akciğer nakli olacak hastalar kalp nakli bekleme listesinde olacak şekilde yazılım sistemine kaydedilir. Kalp-akciğer nakli merkezi sorumlu uzmanı, kalp nakli merkezi sorumlu uzmanı olan kalp ve damar cerrahisi uzmanı, sorumlu uzman yardımcısı akciğer nakli merkezi sorumlu uzmanı olan göğüs cerrahisi uzmanı olmalıdır. Merkez konseyinde göğüs hastalıkları uzmanı ve göğüs cerrahisi uzmanı yer almak zorundadır. Bu merkezlerin planlaması bekleme listesinde yer alan hasta yoğunluğuna göre belirlenir.

(4) Planlama, Bakanlık tarafından önceki dönemlerde yaşanan gelişmeler ve ortaya çıkan ihtiyaçlara göre içinde bulunulan yılın kasım ayında yapılır, aralık ayı içerisinde Bakanlığın resmi internet sitesinde yayınlanır. İhtiyaç duyulmayan dönemlerde planlama yapılmaz.

(5) Planlamanın ilanından sonra, o yıl içerisinde yeni bir nakil türü veya hizmet bölgesi açılması ihtiyacı ortaya çıkarsa, bu husus planlamaya eklenir ve Bakanlığın resmi internet sitesinden yayınlanır.

(6) Planlamanın ilanından sonra, organ nakli merkezi açılması planlanan bölgelerde ruhsat ve faaliyet izin başvuruları Bakanlığın belirleyeceği süre içerisinde yapılır. Süresi içerisinde yapılmayan başvurular yapılmamış sayılır.

(7) Hizmetin sürekliliği, erişilebilirliği, etkin ve etkili sunumu açısından Bakanlığa bağlı eğitim yetkisi bulunan hastaneler ve üniversite hastaneleri planlamadan muaftır.

Planlamanın usulü ve ilanı

MADDE 19- (1) Bakanlık planlamanın usul ve esasları ile planlama kapsamında açılacak merkezlerin başvuru usul ve esaslarını planlamayla birlikte ilan eder. İlan üzerine Bakanlığın belirlediği süre içerisinde başvurular alınır.

(2) Planlama kapsamındaki bölgelerde yer alan hastanelerden, aynı organ türünde belirlenen sayıdan fazla müracaat olması halinde öncelik sırası şu şekilde belirlenir:

a) Başvuruculaların ölü verici bildirim sayısına bakılır ve bildirim sayısı fazla olan hastaneye açılış izni verilir.

b) Ölü verici bildirim sayısında eşitlik olması halinde, beyin ölümü bildirim sayısına bakılır ve bildirim sayısı fazla olan hastaneye açılış izni verilir.

c) Beyin ölümü bildirim şartlarında eşitlik olması halinde, ventilatörlü yoğun bakım yatak sayısı yüksek olan hastaneye açılış izni verilir.

ç) (a), (b) ve (c) bentlerinde eşitlik olması halinde ise noter huzurunda kura çekilerek asıl ve yedek hak sahipleri belirlenir.

(3) Planlama sonrasında hak sahibi hastaneler hak sahipliğinin tebliği tarihini müteakip 3 ay içerisinde ruhsat ve faaliyet izin belgesi alarak faaliyete başlamaz ise hak izni iptal edilir ve izin sıradaki hak sahibine verilir.

(4) Açılacak merkezler için hastanenin öncelikle kendi ruhsatlandırma mevzuatına uygunluğu aranır.

Ruhsat ve faaliyet izin işlemleri

MADDE 20- (1) Organ nakli merkezi açmak isteyen hastaneler Bakanlıkça belirlenen standartlara uygun olarak ruhsat ve faaliyet izni için bulundukları ilin müdürlüğü aracılığı ile Bakanlığa başvurur.

(2) Ruhsat başvurusu ve faaliyetine ilk başlanacak organ nakli türü için faaliyet izin başvurusu birlikte yapılır.

(3) Organ nakli merkezi ruhsat başvurusu sürecinde hastane tarafından açılması planlanan organ nakli merkezinin idari işlemlerini takip etmek üzere tam zamanlı bir hekim organ nakli merkezi mesul müdürü olarak görevlendirilir.

(4) Hastane idaresi ruhsat ve faaliyet izni almak üzere Bakanlıkça belirlenen birimlere, donanıma ve personele dair başhekimlik onaylı belgeleri ve mesul müdüre ait iki adet son altı ayda çekilmiş vesikalık fotoğrafı, T.C. kimlik numarası beyanını, diploma ve varsa uzmanlık belgesinin fotokopisi ile sorumlu uzman ve sorumlu uzman yardımcısına ait ek-2 puantaj tablosunda yer alan kriterlere ilişkin belgeleri ve Bakanlıkça istenilen sair bilgi ve belgeleri müdürlük aracılığı ile Bakanlığa gönderir.

(5) Başvuru dosyasında;

a) Planlamaya tabi merkezler için hak izni belgesi,

b) Nakil hizmetleri için ayrılan, girişlerinde organ nakli merkezi ibaresinin bulunduğu bölümlere ait 1/100 ölçekli, her kat için ayrı olmak üzere mimar tarafından düzenlenmiş, yerleşim ve kullanım alanlarını gösterir plan,

c) Ek-3'te yer alan personelin başhekimlik onaylı diploma ve varsa uzmanlık belgesi fotokopileri ve T.C. kimlik numarası beyanı,

ç) Özel hastane bünyesinde açılacak merkez için; merkezde görev yapacak personelin tamamı ile yapılan sözleşmeler, çalışma belgeleri ve müdürlük onaylı güncel hekim listesi,

d) Sorumlu uzman adayının eğitim aldığı merkez sorumlusundan bizzat alınmış, içeriğinde alınan eğitimin içeriği ve hekimin deneyimlerinin açıkça yazılı olduğu imzalı bir tavsiye mektubu,

yer alır.

(6) Organ türüne göre sorumlu uzman görevini yürütecek hekim, merkez açılış başvurusundan önceki 5 yıl içerisinde başka bir merkezde aynı nakil türünde sorumlu uzman olarak görev yapmış ise beşinci fıkranın (d) bendinde yer alan referans yazısı istenmez.

(7) Müdürlük tarafından yapılan inceleme sonucunda durumu mevzuata uygun olmayan başvuru dosyası, gerekçesiyle birlikte 7 iş günü içerisinde başvuru sahibine resmi yazı ile iade edilir. Dosyada eksikliklerin bulunması durumunda başvuru sahibine resmi bir yazı ile eksiklikler bildirilir ve bildirilen eksikliklerin giderilmesi için 10 iş günü süre verilir. Bu durumda dosya eksiklikler tamamlana kadar müdürlükte muhafaza edilir. Gönderilen belgelerde başhekimlik mührü, aslı gibidir onayı ve imzası bulunmak zorundadır. 10 iş günü içerisinde tamamlanmayan başvurular reddedilmiş sayılır ve müdürlük tarafından iade edilir.

(8) Uygun bulunan başvurulara ait dosyaların bir kopyası müdürlükte muhafaza edilir. Müdürlük tarafından, başvurunun uygun bulunduğuna dair resmi yazı ile birlikte dosya Bakanlığa gönderilir.

(9) Başvurular, nakil türü bakımından ilgili Bilimsel Danışma Komisyonları ya da Bakanlıkça komisyon üyeleri arasından seçilecek alt komisyonlar tarafından değerlendirilir.

(10) Değerlendirme sonucunda hazırlanan raporlar, Bakanlığa sunulur. Uygun görülen başvuruya istinaden ilgili Bilimsel Danışma Komisyonlarından seçilecek en az bir üye ve Bakanlıkça görevlendirilen en az bir personelden oluşan heyet tarafından yerinde değerlendirme yapılarak inceleme raporu hazırlanır.

(11) Heyet tarafından düzenlenen rapor uygun görüldüğü takdirde, hastane adına Organ Nakli Merkezi Ruhsatı, mesul müdür adına Mesul Müdürlük Belgesi ve öngörülecek personel adına Faaliyet İzin Belgesi düzenlenir.

(12) Düzenlenen belgeler müdürlük aracılığı ile ilgililere teslim edilir. Belgelerin teslim alınması ile birlikte merkez faaliyet göstermeye ve hasta kabulüne başlar aynı zamanda Ulusal Koordinasyon Sistemine dâhil olur.

(13) Onuncu fıkra kapsamında hazırlanan raporun uygun bulunmaması halinde tespit edilen eksikliklerin giderilmesi için başvuru sahibi hastaneye 3 aylık süre verilir. Bu süre içerisinde;

a) Merkez eksikliklerin giderildiğini bildirir bir yazı ile müdürlüğe başvurur. Müdürlük tarafından yerinde değerlendirme yapılır ve değerlendirme raporu Bakanlığa gönderilir. Uygun bulunması halinde hastane adına on birinci fıkrada yer alan belgeler düzenlenir.

b) Eksikliklerini gideremeyen merkeze kabul edilebilir bir mazeret sunması halinde en fazla 3 ay daha ek süre verilebilir. Kabul edilebilir bir mazeret sunmayan merkezin başvurusu reddedilir.

Taşınma

MADDE 21- (1) Organ nakli merkezleri aynı il içerisinde, aynı sahiplik bünyesinde bulunan başka bir hastaneye taşınabilir. Taşınmaya ilişkin temel esaslar şunlardır:

a) Merkez bütün faaliyet izinleri ile birlikte ruhsatın devredilmesi suretiyle taşınır. Faaliyet türleri ayrı ayrı devire ve taşınmaya konu edilemez.

b) Taşınılacak olan hastane bu Yönetmelikte yer alan şartlara uygun ve kurum türü açısından taşınılan hastane ile aynı olmalıdır.

(2) Taşınma başvurusu organ nakli merkezi mesul müdürü tarafından hazırlanmış bir dilekçe ile müdürlük aracılığıyla Bakanlığa yapılır.

(3) Bakanlıkça uygun bulunması halinde taşınma işlemi için 3 aylık süre verilir.

(4) Taşınma işlemi akabinde merkez mesul müdürü merkezin taşındığına dair bir yazı ile müdürlüğe başvurur.

(5) Taşınmanın akabinde Bakanlık tarafından yerinde inceleme yapılır, mevcut düzenlemelere göre herhangi bir eksiklik bulunmadığı takdirde 20 nci maddenin on birinci fıkrasındaki belgeler düzenlenir ve merkez yeni adresinde faaliyet göstermeye başlar.

(6) Süresi içinde taşınmayan merkezin ruhsat ve faaliyet izni iptal edilir.

(7) Taşınma işlemi süresince organ dağıtımında aksaklıkların ortaya çıkmaması için merkez faaliyeti organ dağıtım sisteminde askıya alınır. Ruhsatlandırma ve faaliyet izin işlemlerinin tamamlanmasının ardından merkez faaliyeti tekrar aktif hale getirilir.

(8) Organ nakli merkezi ruhsat ve faaliyet izinleri başka bir gerçek ya da tüzel kişi üzerine devredilemez. Ancak hastane sahipliği değiştiği takdirde nakil merkezi ruhsat ve

faaliyet izinleri de hastane ile birlikte devredilmiş sayılır.

Organ nakli merkezi konseyi ve organ nakli merkezlerinin taşıması gereken şartlar

MADDE 22- (1) Organ nakli merkezlerinde her organ türü için organ nakli merkezi konseyi oluşturulur. Oluşturulması gereken konseylerin teşekkülü ek-4'te gösterilmiştir.

(2) Organ nakli merkezlerinin organ türüne göre taşıması gereken asgari birimler, donanım ve personel ek-3'te yer alan tablolarda gösterilmiştir. Bu standartlara sahip olmayan merkezlere ruhsat ve faaliyet izni verilmez.

Organ nakli merkezi konseyinin görevleri, sorumlulukları ve çalışma usulü

MADDE 23- (1) Konsey, organ nakli merkezi sorumlu uzmanı başkanlığında kendi belirleyeceği program dâhilinde toplanır.

(2) Konsey kararları, başhekimlik tarafından onaylanmış, sayfa sayıları okunacak bir şekilde sayfanın sağ üst köşesinde yazılı ve sayfaların ortasına gelecek biçimde başhekimlik mührü bulunan Bakanlıkça belirlenen asgari bilgileri içeren bir karar defterine kayıt olunur. Toplantı kararlarında toplantıya katılan konsey üyelerinin ıslak imzası ve kaşesi yer almak zorundadır. Her nakil türünün karar defteri ayrı olmak zorundadır.

(3) Yazılım sistemi sıralamasına göre ölmüş kimseden temin edilen organın merkezde bulunan ve sistem üzerinden belirlenen listede yer alan hastalara sunumu neticesinde sunulan organın hangi hasta için kabul edildiği, listede bulunan diğer hastaların neden tercih edilmediği konsey defterine bilimsel açıklamaları içerecek şekilde detaylı bir biçimde yazılır ve imza altına alınır.

(4) Konsey kararına katılmayan üye gerekçesi ile beraber kararını deftere yazarak imzalar. Konsey kararları üye tam sayısının salt çoğunluğuyla alınır. Konseyin uygun bulmadığı vakalara nakil yapılmaz. Konsey defteri, sorumlu uzmanın sorumluluğu altındadır.

Organ nakli merkezi personel standartları

MADDE 24- (1) Merkezlerde, ek-3'te tanımlı branşlardan biri sorumlu uzman bir diğeri sorumlu uzman yardımcısı olmak kaydıyla en az iki hekim görevlendirilir. Ek-2'de yer alan puantaj tablosuna göre sorumlu uzman ve sorumlu uzman yardımcısının toplamda en az 120 puanı olmalıdır. Ek-2'de yer alan işlemlerden en az 80 puanı tamamlayan cerrahlardan birisi sorumlu uzman olarak Bakanlığa önerilir. Bu durumda sorumlu uzman yardımcılığını üstlenecek personelin en az 40 puanı olmalıdır. 80 puanı tamamlayamayan sorumlu, bu görevi üstlenemez bu durumda merkez faaliyete başlayamaz.

(2) Sorumlu uzman ve sorumlu uzman yardımcısı, nakil türü bakımından bu Yönetmelikteki niteliklere sahip olmak kaydı ile aynı merkez için birden fazla nakil türünde görev alabilir.

(3) Sorumlu uzman ve sorumlu uzman yardımcısı dışında, sorumlu uzman ve sorumlu uzman yardımcısına yardımcı olmak üzere Bakanlığın uygun görüşü alınarak her nakil türü için aynı branştan cerrahlar görevlendirebilir.

(4) Mesul müdür, merkezin idarî ve teknik hizmetlerinin aksamadan sağlanabilmesi için fiziki ve teknik altyapı koşullarının ve personel mevcudunun sağlanmasından, kalite sisteminin düzenlenmesi ve çalışmasından sorumludur.

(5) Organ nakli merkezi bulunan hastanelerde faaliyet izni verilen her organ türü için bir organ ve doku nakli koordinatörü görevlendirilir. Bu personelin 4/2/2014 tarihli ve 28903 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Sağlık Bakanlığı Sertifikalı Eğitim Yönetmeliği kapsamında organ ve doku nakli koordinatörlüğü sertifikasına sahip olması zorunludur.

(6) Her faaliyet türü için belirlenen niteliklere sahip yeterli sayıda personel bulundurulur.

(7) İlgili organ nakli merkezinde bulunması gereken personelin tam zamanlı olarak hastanede çalışıyor olması zorunludur. Çocuk hastalara nakil yapan merkezler bu hastaların takibi için gerekli olan dâhili branşları aynı il sınırları içinde olmak kaydıyla hizmet alımı yöntemi ile kurum dışından temin edebilir.

Faaliyete esas personelin görev, yetki ve sorumlulukları

MADDE 25- (1) Mesul müdür;

a) Ruhsatlandırma ve faaliyet izni ile ilgili her türlü işlemleri yürütür.

b) Merkezde gerçekleşecek her türlü personel, bina, tesis, cihaz ve diğer fiziki şartlardaki değişikliği müdürlük aracılığı ile Bakanlığa bildirir.

c) İlgili mevzuat uyarınca bildirimi zorunlu olan hastalıkları yetkili mercilere bildirir. Enfeksiyon kontrol komitesi tarafından alınan enfeksiyon riski bulunduğunu bildirir kararları ivedilikle Bakanlığa bildirir.

ç) Bakanlıkça istenilen bilgi, belge ve verilerin gönderilmesinden sorumlu uzman ile birlikte sorumludur.

d) Ciddi istenmeyen reaksiyon, ciddi istenmeyen olay, izlenebilirlik iş ve işlemlerinden ve bunların kayıt altına alınmasından sorumludur.

(2) Sorumlu uzman;

a) Nakil türü bakımından görev aldığı merkezin yönetiminden, denetiminden, personel idaresinden, sair sevk ve idari iş ve işlemlerinden sorumludur.

b) Nakil işlemi sonrasında alıcının yaşam boyu bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlara bağlı yan etkiler ve nakil işlemlerine bağlı diğer tüm komplikasyonlara dair hastanın bilgilendirilmesinden, hastadan bilgilendirilmiş onamın alınmasından sorumludur.

c) Hastanın nakil işlemine hazırlanmasından, konseye sunulmasından, naklin gerçekleştirilmesinden, nakil sonrasında hastanın tedavilerinin düzenlenmesinden, izlenmesinden, nakil işlemine faydalı olacak diğer tedbirlerin alınmasından sorumludur.

ç) Nakil sonrası alıcı ve vericide meydana gelebilecek komplikasyonların ortaya çıkmasını önlemek için alıcı ve vericinin nakil sonrası takiplerini yapmaktan diğer personel ile birlikte sorumludur.

d) Faaliyet alanı ile ilgili Bakanlıkça belirlenen verilerin düzenlenmesinden ve mesul müdür ile koordineli olarak Bakanlık tarafından istenilen bilgi, belge ve verilerin Bakanlığa gönderilmesinden sorumludur.

(3) Sorumlu uzman yardımcısı, sorumlu uzman tarafından yürütülen işlemlerde ona yardımcı olur ve sorumlu uzman tarafından verilen görevleri yerine getirir. Sorumlu uzmanın merkezden geçici olarak ayrıldığı durumlarda onun görevlerini vekâleten yürütür. Ancak Bakanlıktan onay almadan tek başına organ nakli yapamaz. Ek-2'de yer alan nakil türüne göre asgari sorumlu uzman puanı şartını taşıdığını belgelendirip Bakanlık-

tan onay alarak, vekâlet ettiği dönemde sorumlu uzman yetkisi ile organ nakli yapabilir. Bu başvurunun yapılabilmesi için sorumlu uzmanın uygun görüşü ve onayı gerekir. Vekalet süresi bir takvim yılı içinde otuz günü geçemez.

(4) Diğer cerrahlar, organın türüne göre organ çıkarım, değerlendirme, paketleme ve transfer süreçlerinde uygun şartların sağlanması görevlerini yerine getirir.

(5) Organ nakli merkezinde görevli organ ve doku nakli koordinatörü;

a) İdari açıdan başhekim veya görevlendireceği bir başhekim yardımcısına bağlı olarak çalışır. Canlıdan ve ölmüş kimseden yapılan nakiller ile ilgili organizasyonu yürütür. Bakanlıkça istenilen verilerin eksiksiz ve zamanında yazılım sistemine kaydedilmesini sağlar.

b) İzinli olmadığı dönemlerde yirmi dört saat icapçı olarak hazır bulunur.

c) Ulusal Koordinasyon Merkezinden kendi merkezine teklif edilen organları değerlendirmek amacıyla ilgili nakil hekimleriyle iletişim kurarak organın kabul veya ret kararını bildirir.

ç) Organ nakli merkezinde bekleme listelerini oluşturma, güncelleme ve hastaları yazılım sistemine kaydetme işlemlerini yürütür.

d) Bulunduğu hastanede potansiyel verici tespitini arttırıcı faaliyetlerde bulunur.

e) Organ bağış kampanyaları düzenler.

f) Hastane personeline ve halka eğitim verir.

g) Bakanlık tarafından organ ve doku nakli konusunda düzenlenecek her türlü eğitim ve kampanyalara bölgesinde iştirak ederek destek vermek ile görevli ve sorumludur.

(6) Bu madde kapsamında yer alan personel merkezde gerçekleştirilen işlemlerden müştereken sorumludur.

Sorumlu uzman, sorumlu uzman yardımcısı ve organ ve doku nakli koordinatörü değişikliği

MADDE 26- (1) Sorumlu uzman, sorumlu uzman yardımcısı veya organ ve doku nakli koordinatörü, görevden ayrılmadan en az 15 gün önce bu durumu mesul müdüre yazılı olarak bildirmek zorundadır. Mesul müdür, görevden ayrılma talebi ile ilgili olarak Bakanlığı derhal bilgilendirir ve müteakiben 15 günlük süre içerisinde de müdürlük aracılığıyla Bakanlığa resmi bildirim yapılır.

(2) Sorumlu uzmanın görevden ayrılması halinde organ nakli merkezinin ilgili faaliyeti durdurulur ve merkez organ dağıtım listesinde pasif konuma alınır. Merkez, 3 ay içerisinde ek-2'de yer alan koşulları sağlayan bir uzman hekimi müdürlük vasıtasıyla Bakanlığa bildirir. Bu süre içerisinde mücbir sebep olmaksızın sorumlu hekim bildirilmez ise faaliyet izni iptal edilir.

(3) Sorumlu uzman yardımcısının görevden ayrılması durumunda merkez, 3 ay içerisinde ek-2'de yer alan koşulları sağlayan bir uzman hekimi gerekli belgeler ile müdürlük aracılığıyla Bakanlığa bildirir. Bu süre içerisinde bir hekim bildirilmez ise merkezin ilgili faaliyet izni yeni hekim atanıncaya kadar durdurulur.

(4) Organ ve doku nakli koordinatörünün görevden ayrılması durumunda yerine organ ve doku nakli koordinatörlüğü sertifikası bulunan bir personel görevlendirilir. Hastane kadrosunda sertifikalı organ ve doku nakli koordinatörü bulunmayan hallerde merkez, hastane bünyesinde bulunan bir hekim, hemşire, ebe veya sağlık memurunu bu hu-

susta geçici olarak görevlendirir. Bu süre 1 yılı geçemez. Şayet sertifikalı bir organ ve doku nakli koordinatörü atanmaz ise görevlendirilen personelin sertifikalı koordinatör eğitimine katılımı sağlanır. Sertifikalı organ ve doku nakli koordinatörü atanmaması veya mevcut personelin sertifika almaması durumunda merkezin faaliyeti yeni koordinatör atanıncaya kadar askıya alınır.

(5) Organ nakli merkezi mesul müdürünün görevden ayrılması halinde başhekimlik tarafından bu Yönetmelikle belirlenen kriterleri sağlayan bir hekim müdürlük vasıtasıyla organ nakli merkezi mesul müdürü olarak Bakanlığa bildirilir.

Kalite yönetim sistemi

MADDE 27- (1) Organ nakli merkezleri uluslararası kabul gören veya Bakanlık tarafından belirlenen standartlara uygun bir kalite yönetim sistemi kurmak ve uygulamakla yükümlüdür.

(2) Kalite yönetim sistemi, canlı ve ölü vericiden yapılan nakillerin bütün süreçlerini kapsayacak şekilde hazırlanır. Kalite zincirinin bütün adımlarında sorumluların isimleri kalite yönetim belgesinde belirtilir.

(3) Organ nakli merkezi kalite sisteminin işleyişi ve düzenlenmesinden sorumlu uzman ve mesul müdür sorumludur.

(4) Organ nakli merkezinde mesul müdüre bağlı kalite yönetim sorumlusu ve kalite kontrol sorumlusu bulunur.

(5) Kalite sisteminin bütün aşamalarından, kalite zinciri içerisinde bulunan tüm personel sorumludur.

(6) Bu Yönetmelik kapsamındaki bütün merkezler oluşturdukları kalite sistemini gösterir belgeleri müdürlük aracılığıyla Bakanlığa gönderir.

ALTINCI BÖLÜM

Organ Kaynağı Merkezleri ve Sorumlu Uzman Hekim Eğitimi

Organ kaynağı merkezi

MADDE 28- (1) Bünyesinde ventilatörlü yoğun bakım yatağı ve beyin ölümü teşhisi koyabilecek şartlara sahip olan her hastane organ kaynağı merkezi olarak kabul edilir. Bu merkezlerde organ ve doku nakli koordinatörlüğü birimi oluşturulur.

(2) Organ kaynağı merkezi olarak kabul edilen her hastanede bir organ ve doku nakli koordinatörü görevlendirilir. Görevlendirilecek bu personelin sayısı merkezde yer alan ventilatörlü yoğun bakım yatağı sayısına göre belirlenir. Görevlendirme ile ilgili genel kurallar şunlardır:

a) Organ kaynağı merkezlerinde, 50 yoğun bakım yatağına kadar en az bir organ ve doku nakli koordinatörü görevlendirilmesi zorunludur. 50'den fazla yoğun bakım yatağına sahip merkezlerde ise her 50 yoğun bakım yatağı başına bir personel daha görevlendirilir.

b) Görevlendirilen personelin Sağlık Bakanlığı Sertifikalı Eğitim Yönetmeliği kapsamında organ ve doku nakli koordinatörlüğü sertifikasının olması zorunludur.

c) Sertifikalı personel bulunmaması durumunda sertifika alma yeterliliğine sahip bir personel geçici olarak görevlendirilir ve bu personel yapılacak ilk organ ve doku nakli koordinatörlüğü sertifikasyon eğitimine gönderilir.

(3) Organ ve doku nakli koordinatörleri başhekime veya görevlendireceği bir başhekim yardımcısına bağlı olarak çalışır. Bu kapsamda görevlendirilen koordinatör;

a) Yoğun bakımları günlük en az iki defa olmak üzere ziyaret eder. Beyin ölümü şüphesi olan hastaları izleme alır ve yazılım sistemine kayıt eder.

b) Beyin ölümü tespiti için beyin ölümü kurulu üyelerini davet eder.

c) Organ ve doku kaynağı merkezlerinde beyin ölümü tespit edilen her hastayı yazılım sistemine kaydederek BKM ve UKM'ye bildirir.

ç) Tespit edilen verici adayının verici bakım işlemlerinin sürdürülmesini takip eder.

d) Verici adayının ailesi, yasal temsilcisi veya onu temsil edebilecek herhangi bir yakını ile organ bağışı için görüşme yapar, bağış olması durumunda organ ve doku bağış belgesinin onaylanmasını sağlar.

e) Organ ve dokunun çıkarılmasını ilgili cerrahlarla iş birliği yaparak organize eder.

f) Alınan organ ve dokunun ilgili alıcı merkeze transferini organize eder.

g) Organ bağışı farkındalık faaliyetleri ve organ bağış kampanyaları düzenler.

ğ) Sağlık personeline ve halka yönelik organ bağışı ve organ nakli farkındalık eğitimleri düzenler.

h) Bakanlık tarafından organ ve doku nakli konusunda düzenlenecek her türlü eğitim ve kampanyalara bölgesinde iştirak edip bu faaliyetlere destek vermek ile görevli ve sorumludur.

(4) İhtiyaç halinde verici adayı ailesinden bağışın alınmasında gerekli yaklaşımların sağlanabilmesi için başhekimlik; tabip, diğer sağlık personeli, sosyal hizmet uzmanı veya psikolog görevlendirebilir.

(5) Bakanlık, beyin ölümü riski bulunan yoğun bakım hastalarının koma skorlamasını takip edecek sistemi kurar ve işletir. Bu sisteme veri kaydından, ilgili hastane yoğun bakım sorumlusu ve organ kaynağı merkezinde görevli koordinatör sorumludur.

(6) Organ kaynağı merkezinde görevli personelin herhangi bir nedenle geçici olarak hastanede bulunmaması halinde bu işlemleri yürütebilecek bir sağlık personeli başhekimlik tarafından görevlendirilir.

Sorumlu uzman hekim eğitimi

MADDE 29- (1) Organ nakli hizmetlerinde sorumlu uzman olarak görev almak isteyen hekimler, Bakanlıkça ilan edilen eğitim merkezlerinde eğitim alabilir.

(2) Eğitim süresi 1 yıldan az olamaz. Eğitim süresi en fazla 6 aylık periyotlara bölünebilir. Bu periyotlar arasında geçen sürenin 6 aydan uzun sürmesi halinde ilk alınan 6 aylık eğitim geçersiz sayılır.

(3) Bakanlık organ türüne göre eğitim yetkisi verilen merkezleri resmi internet sitesinden ilan eder.

(4) Eğitime ilişkin görevlendirmelerde, görevlendirecek olan kurum tarafından Genel Müdürlüğün uygun görüşü alınmak zorundadır.

(5) Eğitim yetkisi verilmiş olan merkezlerde, Genel Müdürlüğün uygun görüşü olmadan eğitim amaçlı personel görevlendirilemez. Bu yasağa uymayan merkezlerin eğitim yetkisi iptal edilir.

(6) Eğitim merkezleri, eğitim alan hekimlerin eğitime başlangıç ve bitiş tarihlerini Genel Müdürlüğe bildirir.

(7) Genel Müdürlüğün onayı olmadan veya eğitim merkezi olarak yetkilendirilmemiş merkezlerde eğitim alan hekimlerin organ nakli hususundaki eğitim durumu geçersiz sayılır.

(8) Yurt dışında eğitim almış olan hekim-

ler aldıkları eğitimi belgelemek suretiyle bilimsel komisyonların görüşü doğrultusunda değerlendirilir.

YEDİNCİ BÖLÜM

Nakil Sayıları ve Diğer Hükümler, Organ Nakli Merkezlerinin Denetimi, İzlenmesi ve Değerlendirilmesi, Yasaklar ve Müeyyideler ile Merkezlerin Yükümlülükleri

Nakil sayıları ve diğer hükümler

MADDE 30- (1) Organ nakli merkezlerinin faaliyet izninin iptal edildiği veya faaliyetinin geçici süre durdurulduğu durumlarda hastaların mağdur olmaması için müdürlük tarafından gerekli tedbirler alınır.

(2) Organ nakli merkezleri tarafından gerçekleştirilecek olan bilgilendirme, bilimsel nitelikli toplantılar ile bağış kampanyası ve sair etkinlikler sadece merkezin bulunduğu BKM'ye bağlı olan illerde gerçekleştirilebilir. Bu etkinlikler faaliyetin gerçekleştirileceği il müdürlüğünün onayına tabidir.

(3) Bütün hastaneler yoğun bakım servislerinde beyin ölümü gerçekleşen vakaları ve organ bağışı yapılan verici adaylarını BKM ve UKM'ye bildirmek zorundadır.

(4) Ek-3'te yer alan branş ve personelden hizmet alımına izin verilenlerin organ nakli ve bağışı konusunda deneyimli olması esastır. Bu branşların deneyim belgeleri Bakanlığa gönderilir.

(5) Organ nakli merkezleri aşağıda belirtilen kriterler doğrultusunda hizmet verirler.

a) Kalp nakli merkezleri;

1) Bir takvim yılı içerisinde en az 3 nakil yapmak zorundadır.

2) Uzun süreli kalp destek cihazlarının takılması işlemi yalnızca Bakanlık tarafından ruhsatlı organ nakli merkezlerinde yer alan kalp nakli merkezleri tarafından yapılır. Bakanlık kalp destek cihazı kullanılan hastaların izlemi, takibi, sağ kalımı ve cihazların uygun kullanımı ile ilgili gerekli izlem ve değerlendirmeleri yapar.

b) Akciğer nakli merkezleri;

1) Bir takvim yılı içerisinde en az 3 nakil yapmak zorundadır.

2) Canlı verici veya vericilerden akciğer nakli yapılabilmesi için merkez sorumlularının merkezde çalıştığı dönem boyunca ölmüş kimseden en az 30 nakil işlemini gerçekleştirmiş olması ve bu nakillerin yıllık sağ kalım oranının en az %65 olması gerekir. Bu gerekliliği sağlayan merkezlere Bakanlık tarafından canlı vericili nakil yetkisi verilir.

c) Böbrek nakli merkezleri;

1) Bir takvim yılı içerisinde en az 15 nakil yapmak zorundadır.

ç) Karaciğer nakli merkezleri;

1) Bir takvim yılı içerisinde en az 5 nakil yapmak zorundadır.

Organ nakli merkezlerinin denetimi

MADDE 31- (1) Organ nakli merkezleri, performans denetimi, şikâyet üzerine yapılan denetimler ve Bakanlık tarafından yapılan denetimler haricinde müdürlük ekipleri tarafından yılda en az bir defa denetlenir. Bu denetim Bakanlık tarafından yayınlanan denetim formları üzerinden yapılır.

(2) Bakanlık aşağıdaki durumlarda merkezlerde olağanüstü denetim kararı alır:

a) Merkezde gerçekleştirilen nakil sonuçlarının art arda ölüm ile sonuçlanması.

b) Merkez hakkında kabul edilebilir yoğun şikâyetlerin gelmesi.

c) Yazılım sistemine kayıt yapılmadan hastalara nakil yapıldığının tespit edilmesi.

ç) Ölmüş kimseden sunumu yapılan organın Bakanlığın belirlediği hasta listesinin dışında kalan başka bir hastaya nakledilmesi.

d) Merkezde görevli faaliyete esas hekimlerin başka merkezlerde Bakanlığın izni olmadan nakil işlemine katılması.

e) Organ nakli merkezi adına usulsüz olarak hasta yönlendirilmesi.

(3) Merkezler, ikinci fıkra kapsamı dışında kalan durumlarda ortaya çıkabilecek olumsuzluklara ilişkin bilimsel danışma komisyonu tavsiyesi üzerine veya resen Bakanlıkça olağanüstü denetime tabi tutulabilir.

Organ nakli merkezlerinin izlenmesi ve değerlendirilmesi

MADDE 32- (1) Merkezler, standart ve performans durumu nedeniyle izlenir ve değerlendirilir.

(2) Merkezler değerlendirilirken bekleme listesinde yer alan hasta sayıları ile nakil sonrası takip edilen hasta sayıları da göz önünde bulundurulur.

(3) Performans izleminde, bütün merkezlerin nakil sonrası ilk 15 gün, 3 ay, 6 ay, 1 yıl ve 2 yıllık hasta yaşam durumu ve greft fonksiyonu ile nakil sayıları Bakanlık tarafından izlenir. Yapılan izlem sonucunda merkezlerin değerlendirilmesi 30 uncu maddede belirlenen kriterler üzerinden, yazılım sisteminden sağlanan verilerle Bilimsel Danışma Komisyonları tarafından yapılır. Bilimsel danışma komisyonlarının toplantılarında bu veriler aşağıda yer aldığı biçimde değerlendirilir:

a) Bütün merkezlerin değerlendirilmesi sonucunda 30 uncu ve 33 üncü maddelerde yer alan kriterleri sağlamayan merkezler belirlenir.

b) Belirlenen nakil merkezleri hakkında belirli hasta dosyalarının istenmesi veya merkezin yerinde izlenmesi ve değerlendirilmesi kararı verilir.

c) Organ nakli merkezlerinde bu fıkra kapsamında yapılan inceleme sonucunda inceleme ekibi tarafından bir rapor hazırlanır, raporda merkezin faaliyete devam edip etmeyeceğine dair kanaat belirtilir. Bu raporlar ilgili bilimsel danışma komisyonuna sunulur. Komisyon yapılan değerlendirmeler neticesinde merkezin faaliyeti hakkında faaliyetin devamı, uyarı veya 33 üncü maddede yer alan müeyyidelerin uygulanması hususunda Bakanlığa tavsiyede bulunur.

Yasaklar ve müeyyideler

MADDE 33- (1) Bu Yönetmelik ile belirlenen nitelik ve koşullara sahip olmadan ve Bakanlıktan izin almadan, gerçek ve tüzel kişiler tarafından organ nakli yapmak için özel merkezler açılması, organ nakli yapılması yasaktır. Bu yasağa uymadığı saptanan tesislerin faaliyetleri Bakanlıkça durdurulur ve haklarında ilgili mevzuat hükümleri uygulanır.

(2) Yazılım sisteminde alıcı ve verici kaydı olmadan organ nakli yapılması yasaktır. Yapılan nakil işleminin naklin gerçekleştiği tarihten itibaren 3 gün içerisinde yazılım sistemine kaydedilmesi zorunludur. Yazılım sistemine yapılması zorunlu olan kayıtları geciktiren merkezlerden yazılı gerekçe istenir. Gerekçe uygun bulunmadığı takdirde alıcı ve verici kaydı olmadan organ nakli yaptığı tespit edilen nakil merkezi uyarılır, fiilin tekrarı halinde merkez faaliyeti 3 ay durdurulur. Aynı fiilin tekrarı halinde faaliyet izni iptal edilir.

(3) Nakil sıralamasını etkileyecek şekilde hasta bilgileri üzerinde değişiklik yapılması yasaktır. Bu yasağa uymayan gerçek ve tüzel

kişiler hakkında 26/9/2004 tarihli ve 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu'nun 91 inci maddesine göre adli makamlara gerekli bildirimler yapılarak merkez faaliyet izni iptal edilir.

(4) Organ nakli hizmetlerine ilişkin reklam ve reklam benzeri tanıtım etkinliklerinin düzenlenmesi ve düzenlettirilmesi yasaktır. Bu yasağa uymayan gerçek veya tüzel kişiler hakkında ilgili mevzuat uyarınca yaptırım uygulanır.

(5) Organ nakli merkezlerinin ilgili mevzuat hükümlerine göre belirlenen asgari standartları yitirmesi halinde faaliyeti durdurulur ve eksikliklerin giderilmesi için 3 ay süre verilir. 3 aylık süre içerisinde eksikliklerini gideremeyen merkeze geçerli bir mazeret sunması halinde 3 aya kadar ek süre verilebilir. Bu süreler içerisinde eksikliklerini gidermeyen merkezin faaliyet izni iptal edilir.

(6) Düşük yaşam süresi oranları nedeniyle kapatılan organ nakli merkezinin sorumlu uzmanı, Bakanlık tarafından ayrıca eğitim merkezi olarak ruhsatlandırılmış organ nakli merkezlerinde, yine Bakanlığın belirleyeceği süreler içerisinde eğitim alıp yeterliliğini belgeleyemez ise bu hizmet kapsamında sorumluluk veya sorumlu yardımcılığı görevini üstlenemez.

(7) Organ 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 faaliyeti geçici olarak durdurulabilir ve ilgili personelin bu faaliyet alanlarında görev alması engellenebilir. Adli takibatın neticesine göre ceza alan merkez personeli faaliyetten men edilir ve merkez faaliyet izni iptal edilir.

(8) Sosyal Güvenlik Kurumu ile sözleşmesi olan organ nakli merkezleri Sosyal Güvenlik Kurumunca ilgili mevzuatına göre belirlenen geri ödeme ücretleri haricinde ücret talep edemez ve hastalardan ilave ücret alamaz. Sosyal Güvenlik Kurumunun mevzuatına göre belirlenen geri ödeme ücretleri haricinde ilave ücret aldığı tespit edilen merkezin faaliyet izni ilk tespitte 3 ay, ikinci tespitte 6 ay durdurulur, üçüncü tespitte ise faaliyet izni iptal edilir.

(9) Merkezler, naklini gerçekleştirdiği hastaları en az 1 yıl takip eder veya takip için gerekli tedbirleri alır. Bu süre içerisinde Sosyal Güvenlik Kurumunun ödemesi dışında takip hastalarından ilave ücret alınamaz. Canlı vericinin organ bağışına ilişkin takiplerinde bu kimselerin yaşamı boyunca ilave ücret alınamaz. Bu fıkra yalnızca organ nakli ve bağışına ilişkin takip tedavileri ve komplikasyonlarda geçerlidir. Aksine davranan organ nakli merkezlerinin faaliyeti, ilgili bilimsel danışma komisyonunun önerisi alınarak 3 ay süre ile durdurulur. Fiilin tekrarlanması halinde merkezin faaliyet izni iptal edilir.

(10) Hastalara veya üçüncü kişilere maddi çıkar temin ettiği tespit edilen merkezlerin faaliyeti derhal durdurularak ilgili mevzuata göre işlem tesis edilir. 5237 sayılı Kanun hükümleri uyarınca adli makamlara bildirimde bulunulur. Bu madde kapsamında faaliyeti durdurulan merkez ve merkez çalışanları bir daha organ nakli faaliyetleri içerisinde yer alamaz.

(11) Endikasyon dışı organ nakli yaptığı tespit edilen merkez sorumlu uzmanı hakkında kişinin yaşam hakkının tehlikeye atılması dolayısıyla 5237 sayılı Kanun hükümleri uyarınca adli makamlara bildirimde bulunulur.

(12) Organ nakli merkezleri faaliyet izinlerine göre değerlendirildiğinde;

a) Kalp nakli faaliyetinde;

1) Uzun süreli kalp destek cihazı takılan hastaların yıllık yaşam süresi %50'nin altında olan merkez ilk yıl uyarılır. İkinci yıl aynı durumun devam etmesi halinde merkez faaliyetinin devamlılığına bilimsel danışma komisyonunun görüşüne göre karar verilir.

2) Kalp nakli olan hastalarda yıllık hasta yaşam süresi %50'nin altında olan merkezler uyarılır. Bir sonraki yıl aynı durumun tekrarı halinde merkez faaliyet izni iptal edilir.

3) Kalp nakli bekleme listesi acil bildirim beyanları, merkez sorumlu uzmanının onayı ve bildirimi ile yapılır. Bu bildirimde yer alan beyanların doğruluğundan kalp nakli merkezi sorumlu uzmanı bizzat sorumludur. Acil bildirim beyanlarında gerçekte var olmayan veya tahrif edilmiş bilgiler vasıtası ile bildirimde bulunan merkez faaliyeti durdurulur ve yerinde incelemeye alınır. İnceleme sonucu hazırlanan rapor bilimsel danışma komisyonuna sunulur. Merkez faaliyetinin devamına komisyon tarafından karar verilir.

b) Akciğer nakli faaliyetinde;

1) Nakil sayısı, hasta yaşam süresi ve greft yaşam süresi açısından ilgili bilimsel danışma komisyonu tarafından yıllık değerlendirmeler yapıldıktan sonra yetersiz bulunan merkezlerin faaliyet izni Bakanlıkça iptal edilir.

c) Böbrek nakli faaliyetinde;

1) Yıllık hasta yaşam süresinin %90'ın ve/veya greft yaşam süresinin %80'in altına düşmesi halinde merkez Bakanlıkça uyarılır. İzleyen dönemde aynı durumun devamı halinde bilimsel danışma komisyonunun görüşüne göre merkezin faaliyet izni iptal edilebilir.

2) İki yıllık hasta yaşam süresinin %85'in ve/veya greft yaşam süresinin %75'in altında olması durumunda bilimsel danışma komisyonunun görüşüne göre merkezin faaliyet izni iptal edilebilir.

ç) Karaciğer nakli faaliyetinde;

1) Yıllık hasta yaşam süresinin %75'in altında olması durumunda merkez uyarılır, takip eden yıl içerisinde hasta yaşam süresinin yeniden %75'in altında olması halinde merkez faaliyet izni iptal edilebilir.

2) Yıllık yaşam süresi %50'nin altında olması halinde merkez faaliyet izni iptal edilir.

d) Pankreas nakli ve kalp-akciğer nakli faaliyetlerinde;

1) Nakil sayısı, hasta yaşam süresi ve greft yaşam süresi açısından ilgili komisyonlarca yıllık değerlendirmeler yapılır. Yetersiz bulunan merkezlerin faaliyet izni Bakanlıkça iptal edilir.

(13) Böbrek ve karaciğer nakli merkezlerinde, operasyonda ve operasyondan sonraki 15 günlük süre zarfında, alıcı ölümü gerçekleşmesi durumunda, merkezden yazılı gerekçe istenir. Gerekçe bilimsel danışma komisyonu tarafından incelenir. İnceleme sonucunda bilimsel danışma komisyonu; faaliyetin devamı, merkezde inceleme, faaliyetin durdurulması veya faaliyet izninin iptali önerisinde bulunur. Komisyon tarafından, merkezin yerinde incelenmesine karar verilir ise yapılan inceleme neticesinde hazırlanan inceleme raporu komisyona sunulur, komisyon bu raporları inceledikten sonra ilgili merkez hakkında faaliyetin devamı, faaliyetin durdurulması veya faaliyet izninin iptali önerisinde bulunur.

(14) Her nakil türü bakımından 30 uncu maddenin beşinci fıkrasında belirlenen nakil sayılarını yıl sonunda tamamlamayan mer-

kezler birinci yıl uyarılır. İkinci yıl aynı aykırılığın tespiti halinde faaliyet izni iptal edilir.

(15) Değerlendirilen yıl içerisinde nakil yapmış olmak şartıyla Ulusal Koordinasyon Sistemine 5 ölü verici bildirimi yapan hastanelerde yer alan merkezler 30 uncu maddenin beşinci fıkrasından muaftır.

(16) Canlı verici ölümü durumunda merkez faaliyeti derhal durdurulur. Yapılan değerlendirmeler sonucunda, ilgili bilimsel danışma komisyonunun tavsiyesine göre, merkezin faaliyetine devam edip etmeyeceğine Bakanlık tarafından karar verilir.

(17) Bakanlıktan izin almaksızın organ nakli merkezi açan veya buralarda verilecek hizmetleri sunan sağlık kurum ve kuruluşlarına 3359 sayılı Kanunun ek-11 inci maddesine göre müeyyide uygulanır.

(18) Bakanlıkça belirlenen kayıtları uygun şekilde tutmayan veya bildirim zorunluluğunu yerine getirmeyen sağlık kurum ve kuruluşları iki defa uyarılır. Uyarıya uymayan merkezlerin bulunduğu hastanelere bir önceki aya ait brüt hizmet gelirinin yüzde biri kadar idari para cezası verilir.

Organ nakli merkezlerinin yükümlülükleri

MADDE 34- (1) Bakanlık veya müdürlükler bu Yönetmelik hükümleri ve sair mevzuat hükümlerine aykırılıkları ilgili merkezlere tebliğ eder. Merkezler kendilerine ilişkin uyarılar doğrultusunda gereken düzenlemeleri yapmakla yükümlüdür.

(2) Hastaların ve vericilerin, kontrol takiplerine ilişkin periyoda riayet edebilmeleri için merkez tarafından gerekli tedbirler alınarak bilgilendirmeler yapılır.

(3) Merkezler, Bakanlıkça değerlendirilmek üzere yaptıkları nakil sayılarını, nakil bilgilerini ve hasta izlemlerini eksiksiz bir şekilde ve zamanında yazılım sistemine kaydetmek zorundadırlar. Bu Yönetmelik kapsamında yürütülen kişisel veri işleme faaliyetlerinde, 24/3/2016 tarihli ve 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu ile bu Kanuna dayanılarak yürürlüğe konulan mevzuatta yer alan usul ve esaslara uyulması zorunludur.

(4) Merkezler, 11/8/2005 tarihli ve 25903 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliğine uygun olarak gerekli tedbirleri almakla yükümlüdür.

(5) Vericilere ait tüm veriler ve test sonuçları 30 yıl saklanır. Gerekli görülmesi halinde bu süre tekrar uzatılabilir.

(6) Merkezler Bakanlık tarafından istenilen bilgi ve belgeleri zamanında ve eksiksiz göndermekle yükümlüdür.

(7) Organ nakli merkezi bulunan hastane yönetimi ve organ kaynağı merkezi kabul edilen hastane yönetimi, organ ve doku nakli koordinasyonu için uygun bir mekân, şehirlerarası görüşmeye açık bir telefon, internet bağlantılı bilgisayar ve evrak tarayıcı sağlamakla yükümlüdür.

(8) Hastane bünyesinde olmayan hizmetlerin dışarıdan alınması durumunda, merkez hizmetlerde ve hekim listesinde oluşacak değişikliklerde durumu Bakanlığa bildirmekle yükümlüdür.

(9) Organ nakli merkezleri, yazılım sisteminde kayıtlı hastalara ait listeleri ve bu listelerde bulunan hastalara ait tıbbi ve sosyal bilgileri güncel tutmak zorundadır. Verilerin güncellenmemesi neticesinde hastaların mağduriyetine yol açan merkez Bakanlık tarafından uyarılır. Süre gözetmeksizin aynı fii-

lin tekrar etmesi halinde merkezin faaliyeti 3 ay durdurulur ve kayıtlı hastaları başka merkezlere yönlendirilir. Fiilin süre gözetmeksizin tekrarı halinde, hastaların bu sebeplerle mağduriyetine yol açan merkezin faaliyet izni iptal edilir.

(10) Yazılım sistemine giriş yapacak olan kişiler, kaydı bulunan hastaların bilgilerinin amaç dışı kullanımını engelleyecek önlemleri almak, hasta haklarına, kişisel verilerin korunmasına ilişkin yükümlülüklere uymak zorundadır.

SEKİZİNCİ BÖLÜM

Çeşitli ve Son Hükümler

Gönüllü kuruluşlar

MADDE 35- (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. Bakanlıktan izin almaksızın bu alanda faaliyet gösteren gerçek veya tüzel kişiler hakkında ilgili mevzuat hükümleri kapsamında gerekli yaptırımlar uygulanır.

Yürürlükten kaldırılan yönetmelik

MADDE 36- (1) 1/2/2012 tarihli ve 28191 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği yürürlükten kaldırılmıştır.

Uyum zorunluluğu

GEÇİCİ MADDE 1- (1) Bu Yönetmeliğin yayımı tarihinden önce 36 ncı madde ile yürürlükten kaldırılan Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği kapsamında faaliyette bulunmaya devam edenler, bu Yönetmeliğin yayımı tarihinden itibaren 6 ay içerisinde bu Yönetmelik hükümlerine uyum sağlamak zorundadırlar. Aksi halde bunlar faaliyetten men edilirler.

Ulusal organ nakli ve bağışı koordinasyon sistemi uygulama rehberinin yayınlanması

GEÇİCİ MADDE 2- (1) Bakanlık bu Yönetmeliğin yayımı tarihinden itibaren 6 ay içerisinde Ulusal Organ Nakli ve Bağışı Koordinasyon Sistemi Uygulama Rehberini yayınlar.

Çapraz nakil uygulamaları

GEÇİCİ MADDE 3- (1) Bakanlık bu Yönetmeliğin yayımı tarihinden itibaren 1 yıl içinde çapraz nakil eşleştirmelerinin yapılacağı sistemi kurar ve devreye alır.

Yürürlük

MADDE 37- (1) Bu Yönetmelik yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 38- (1) Bu Yönetmelik hükümlerini Sağlık Bakanı yürütür.

KAYNAKLAR

1. Ziroğlu, Şefik. Türkiye'de organ ve doku aktarımında yasal çerçeve ve etik tartışmalar. MS thesis. İstanbul Medipol Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2019.
2. Aydin, Erdem. "Regulations and Organ Transplantation in Turkey." Eur. J. Health L. 7 (2000): 327.
3. Haberal, Mehmet, et al. "Transplantation and legislation history in Turkey." Experimental and clinical transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation 18 (2020): 6-15.
4. Süren, Özlem Koçak. "Organ ve doku naklinin yasal ve etik açıdan incelenmesi. Tbb Dergisi 73 (2007): 176-95.
5. Organ nakli hizmetleri yönetmeliği (T.C. Resmi Gazete, Yayımlandığı Tarih : 9/12/2022 Sayı : 32038)

Organ Nakli Koordinatörlüğü ve Görevleri

2

Aynur ÇAVUŞ ÖZER

Organ nakli, terminal dönem organ yetmezliği olan hastalar için en son ve en iyi tedavi seçeneğidir. Bu hastalarda organ nakli hayat kurtarır, ikinci bir yaşam şansı verir ve yaşam kalitesini yükseltir. Bu sebeple sağlık sistemi içerisinde organ nakli büyük önem taşımaktadır. Ancak dünyada olduğu gibi ülkemizde de, organ bağışı sayılarının az olması ve organ bekleme listelerindeki hasta sayılarının her geçen gün artması, organ bekleyen hastaların organ bekleme sürecinde kaybedilmesi ile sonuçlanmaktadır. Organ bekleme süreleri ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte, bu farklar organ nakli koordinasyon sistemlerinin başarıları ile ilgilidir. Sistemin başarısı, profesyonel koordinatörlerin çalıştığı merkezlerin varlığı ve merkezi yönetimlerin tam desteği ile mümkün olmaktadır.

Organ nakli, multidisipliner bir ekip çalışmasını gerektirmektedir. Organ nakli koordinatörü, transplantasyon sürecini başından sonuna kadar koordine etmekle görevlidir.

Organ ve doku nakli koordinatörlerinin görev ve yetkileri 9 Aralık 2022 yılında yürürlüğe giren Organ Nakli Hizmetleri Yönetmeliği'nde belirtilmiştir. Bu yönetmeliğe göre; organ nakli merkezi bulunan hastanelerde faaliyet izni verilen her organ türü için bir organ ve doku nakli koordinatörü görevlendirilir. Bu personelin 4/2/2014 tarihli ve 28903 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Sağlık Bakanlığı Sertifikalı Eğitim Yönetmeliği kapsamında, organ ve doku nakli koordinatörlüğü sertifikasına sahip olması zorunludur. 17 Kasım 2015 tarihli Sağlık Alanı Sertifikalı Eğitim Standartlarında organ ve doku nakli koordinatörlüğü eğitimine; nakil merkezi veya organ ve doku kaynağı merkezi olan kamu ve özel sağlık kuruluşlarında çalışan tıp doktorları ile en az 1 (bir) yıl 2. veya 3. basamak yoğun bakım deneyimi olan ön lisans ve lisans mezunu hemşireler/sağlık memurları ve ebelerin başvurabileceği belirtilmektedir. 2020 yılında da, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri

Enstitüsü bünyesinde Organ Nakli Koordinatörlüğü Tezsiz Yüksek Lisans Programı da açılmıştır. Bu programı tamamlayanlar, Sağlık Bakanlığı sertifikasyon süreçlerini de tamamladıktan sonra, Sağlık Bakanlığı'na bağlı kurum ve kuruluşlarda organ nakli koordinatörü olarak görev yapabilmektedirler.

Organ ve doku nakli koordinatörünün, Ulusal Koordinasyon Merkezi (UKM), Bölge Koordinasyon Merkezi (BKM), organ nakli merkezi ve organ kaynağı merkezi gibi çeşitli çalışma alanları vardır.

Organ Nakli Hizmetleri Yönetmeliği'ne göre; organ nakli merkezinde görevli organ ve doku nakli koordinatörü, idari olarak başhekim veya başhekimin görevlendireceği başhekim yardımcısına bağlı olarak çalışmaktadır. İzinli olmadığı dönemde 24 saat icapçı olarak hazır bulunmaktadır. Kadavra ve canlıdan yapılacak nakiller ile ilgili organizasyonları yapar.

Kadavradan nakillerde, UKM/BKM tarafından kendi merkezine teklif edilen organı değerlendirmek amacı ile, nakil sorumlu uzmanı ile iletişime geçerek organ sunumunu yapar, organın kabul edilme veya gerekçeleri ile birlikte red edilme kararını UKM/BKM'ye geri bildirir.

Organın kabul edilmesi durumunda, merkeze intikal ederek organ çıkarımına gidilecekse çıkarım ekibini organiz ederek resmi prosedürleri başlatır. Doku tipleme laboratuarı, transplantasyon servisi, transplantasyon yoğun bakım ve ameliyathaneyi bilgilendirerek organizasyonu başlatır. Organ nakli ekibinden bir hekim ile birlikte, UKM tarafından merkeze gönderilen listedeki alıcı adaylarını arayıp bilgilendirme yaparak merkeze çağırır. Gelen alıcı adaylarının, merkez içi belirlenen prosedür ve protokollere göre preoperatif tahlil, tetkik ve konsültasyonlarının yapılmasını sağlar. Hazırlıkları tamamlanan alıcı adaylarının preoperatif bilgilendirmeleri esnasında hazır bulunur. Nakil yapılan hastanın yazılım sistemine nakil kaydını yapar ve yönetmelikte belirtilen şekilde nakil tutanağının tanzim edilmesi ve konsey defterine kayıt edilmesi ile görevlidir.

Canlıdan böbrek nakli için organ nakli polikliniğine yönlendirilen alıcı ve verici adaylarının ön tahlillerini yapar; yapılan tahlillerde uygunluk olması durumunda, yine kurum içi belirlenen prosedür ve protokollere göre preoperatif tahlil, tetkik ve konsültasyonları yaparak hazırlığı tamamlanana alıcı ve verici adaylarının konsey hazırlık formlarını hazırlar ve nakil konseyi üyelerini konseye davet eder. Konsey kararlarını nakil konseyi karar defterine kayıt eder. Organ Nakli Hizmetleri Yönetmeliği'nde belirtilen usül ve esaslara uygun şekilde alıcı ve verici adayı hastaların resmi belgelerinin düzenlenmesini sağlar. Akraba dışı organ nakli için başvuran alıcı ve verici adayları ile Organ Nakli Hizmetleri Yönetmeliği Madde 13 (10)'te yer alan 6458 sayılı Yabancılar ve Uluslararası Koruma Kapsamında ikamet eden alıcı ve verici adayları için yönetmeliğe uygun olarak Organ Nakli Değerlendirme Etik Komisyonu dosyayını hazırlar ve komisyona gönderir. Preoperatif yapılacak bilgilendirmede hazır bulunur ve preoperatif onamları usulüne uygun tanzim eder. Alıcı ve verici adayını yazılım sistemine kayıt eder. Organ nakli yapıldıktan sonra, gerekli evrakları yazılım sistemine yükleyerek nakil kaydını yapar.

Nakil merkezi bekleme listesinin oluşturulması, güncellenmesi ve yazılım sistemi-

ne kayıt edilmesini ile sorumludur. Organ bekleme listesi için organ nakli polikliniğine yönlendirilen hastanın tıbbi tahlil, tetkik ve konsültasyonları sonrası, nakil uygunluğu verilen hastayı yazılım sistemideki bekleme listesine kayıt eder; hastayı ve ailesini bekleme listesi, kontrol periyodları, organ bağışı gibi konularda bilgilendirir. Organ bekleme listesine kayıtlı olan ve tıbbi kontrollerine gelmeyen hastaları arayarak merkeze davet eder. Yazılım sistemdeki hasta bilgilerinin güncel tutulması nakil merkezinin sorumluluğundadır.

Çalıştığı hastanede organ bağışını arttırıcı faaliyeteri yapar, düzenli periyodlar ile hastane çalışanlarına ve halka organ bağışı eğitimlerini verir. Organ bağışı yapmak isteyen kişilerin bağış kayıtları yaparak organ bağışı kartını düzenler. Organ nakli ile ilgili Sağlık Bakanlığı tarafından düzenlenen her türlü eğitim ve kampanyaya destek verir.

Organ kaynağı merkezlerinde görevli organ ve doku nakli koordinatörleri ise, başhekime veya görevlendireceği bir başhekim yardımcısına bağlı olarak çalışmaktadır. Günlük en az iki kez yoğun bakım ziyaretleri yaparak, beyin ölümü şüphesi olan hastaları izleme alarak yazılım sistemine kayıtlarını yapar. Beyin ölümünün tespitini yapmak üzere beyin ölümü ekibi üyelerini davet eder. Beyin ölümü tespiti yapılan her hastayı yazılım sistemine kaydederek BKM ve UKM'ye bildirim yapar. Donör adayının yoğun bakımda donör bakımının sürdürülmesini takip eder. Aileye beyin ölümü deklerasyonu yapıldıktan sonra, donör adayının ailesi ile organ bağışı konusunda aile görüşmesi yapar, organ bağışının olması durumunda organ ve doku bağış belgesinin düzenlenmesi ve onaylanmasını sağlar. Organların çıkarılması için, ilgili nakil cerrahları ile organizasyonu sağlayarak alınan organ ve dokuların alıcı merkezlere transferini organize eder. Organ bağışının farkındalığını arttırmak için organ bağış kampanyaları planlar, sağlık çalışanları ve halka yönelik eğitimler verir. Sağlık Bakanlığı tarafından düzenlenecek her türlü organ ve doklu nakli ile ilgili kampanya ve eğitimlere destek verme görevi ve sorumluluğu bulunmaktadır.

Potansiyel donör adaylarının belirlenmesi ve organ naklinin yapılmasına kadar geçen süre, multidisipliner bir ekip işidir. Ekip içinde yer alan her branşın azimli ve özverili katılımları sağlandığında, başarı kaçınılmaz olacaktır.

Organlarınızı bağışlayın, "TOPRAK OLMASIN CAN OLSUN".

Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Tedavisi

3

Müge ÜZERK KİBAR, Fatih DEDE

Kronik böbrek hastalığı (KBH), ülkemizde ve dünyada giderek artan sıklığı ile epidemi halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Farkındalığın düşük olması, hayat kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkilemesi, eşlik eden yüksek genel ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite, renal replasman tedavilerinin (RRT) maliyetlerinin yüksek olması önemli bir toplumsal yüke neden olmaktadır. Çoğu KBH hastası son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerlemekte ve RRT gereksinimi olmaktadır. Ancak çok sayıda hasta, böbrek hastalığı dışındaki nedenlerle, özellikle kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmektedir [1]. KBH'nın erken tanısı sayesinde progresyonun yavaşlatılması ve kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi sağlanabilir. Bu açıdan KBH'nın erken tanısı önemlidir.

KBH, böbrek fonksiyonlarının bozulduğu ve glomerüler filtrasyon hızının (GFR) giderek azaldığı fizyopatolojik süreçlerin ortak son noktasıdır. Altta yatan sebepten bağımsız olarak, en az 3 aydır devam eden, böbrek hasarı bulguları (böbrek yapısında veya fonksiyonlarında anormallikler) veya GFR'de azalma (<60 ml/dk/m^2) olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1). Bu tanımlamadan yola çıkıldığında, KBH tanımı, hafif düzeyde bir proteinüriden, RRT gereksiniminin olduğu SDBY'ye kadar tüm aşamaları kapsar. En az 3 aydır devam ediyor olması, akut böbrek hasarından ayrımı sağlar.

KBH, GFR düzeyine göre 5 evreli bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2). KBH'nın son evresi olan SDBY, evre 5 KBH olarak adlandırılır ve GFR<15 ml/dk/1.73 m^2 olduğu dönemi tarif eder. Bu evrede, böbreklerin görevlerini yapamaması sonucunda; vücutta sıvı ve toksik maddelerin birikimi ve elektrolit dengesizlikleri gelişmektedir. Bu nedenle Evre 5 KBH hastasında diyaliz veya böbrek nakli gibi RRT'nin başlanması gerekmektedir. KBH evrelendirilmesi, tedaviyi yönlendirme, progresyon riskinin belirlenmesi ve komplikasyonların yönetimi için önemlidir.

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımında Kriterler

Kronik böbrek hastalığı, **en az 3 aydır devam eden** böbrek yapısı veya fonksiyonunda anormallik olarak tanımlanır.	
Böbrek hasar belirteçleri (bir veya daha fazlası)	Albuminüri (Albumin atılımı 24 saatte ≥30 mg; uACR≥30 mg/g; ≥ 3 mg/mmol)
	İdrar sediment anormallikleri
	Tübüler bozukluklara bağlı elektrolit bozuklukları ve diğer anormallikler
	Histopatolojik değerlendirme ile saptanan anormallikler
	Görüntüleme ile saptanan yapısal anormallikler
	Böbrek nakli öyküsü
Azalmış GFR	GFR<60 ml/dk/1.73 m2
Kaynak: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1–150.	

KBH tanımındaki, yapısal veya fonksiyonel anormallikler, idrar tetkiki, kan biyokimyasal incelemeleri, görüntüleme yöntemleri ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Böbrek hasarı göstergeleri arasında persistan albuminüri, idrar sediment anormallikleri (eritrosit ve lökosit silendirleri), görüntüleme anormallikleri (böbrek boyut, şekil ve yapısında anormallikler) böbrek biyopsisinde patolojik bulgular ve böbrek nakli öyküsü bulunmaktadır [2].

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzları KBH'nın sebep, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kategorisi ve albuminüriye göre sınıflandırılmasını önermektedir (Tablo 3). Radyoizotop kullanılması ve 24 saatlik idrar biriktirilmesinin pratik olmaması nedeniyle, KDIGO sınıflandırma sistemi, ciddi kas kaybı gibi eGFR tahminlerinin doğruluğunun düşük olabileceği durumlar hariç, böbrek fonksiyonlarının uygun bir denklem kullanılarak, serum kreati-

Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığı GFR Kategorileri

GFR kategorisi	GFR (ml/min/1.73 m^2)	
G1 (Evre 1)	>=90	Normal/yüksek
G2 (Evre 2)	60-89	Hafif düşük
G3a (Evre 3a)	45-59	Hafif-orta düşük
G3b (Evre 3 b)	30-44	Orta-ciddi düşük
G4 (Evre 4)	15-29	Ciddi düşük
G5 (Evre 5=Son dönem böbrek yetmezliği)	<15	Renal yetmezlik
Kaynak: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1–150.		

Tablo 3. Kronik Böbrek Hastalığı Albuminüri Kategorileri

Kategori	24 saat idrar albumin atılımı (mg/24 saat)	Albumin/kreatinin oranı (ACR) (mg/mmol)	Albumin/kreatinin oranı (ACR) (mg/g)	Tanımlama
A1	<30	<3	<30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	>30	>300	Ciddi artmış

Kaynak: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1–150.

nin konsantrasyonundan GFR tahmini (estimated GFR=eGFR) ile değerlendirilmesini önermektedir. KDIGO kılavuzunda Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) denklemi ile eGFR değerlendirmesi önerilmektedir [2].

KBH genellikle, evre 4'ün geç dönemi veya evre 5'e kadar asemptomatiktir ve sıklıkla rutin kan testleri sırasında saptanır. KBH semptomları nonspesifiktir (Tablo 4). Erken tanı ve uygun tedavi ile renal fonksiyon kaybı yavaşlatılabilir ve kardiyovasküler risk azaltılabilir [3].

KBH prevalansının arttığı hastalık grupları şunlardır: Diyabet, hipertansiyon, daha önce akut böbrek hasarı öyküsü, kardiyovasküler

Tablo 4. Ciddi Kronik Böbrek Hastalığında Semptom ve Bulgular

Semptom	Bulgu
Halsizlik	Solunumda değişiklik, Kusmaull solunumu ve Cheyne-Stokes solunumu
Nokturi	İkterik sklera veya kalsiyum depolanmasına bağlı kırmızı göz
Başağrısı	Kas güçsüzlüğü
Huzursuz bacak sendromu	Gingival kanama veya peteşi dahil oral lezyonlar, kserostomi, periodontit ve kandidiyazis
Uyumada güçlük	Perikardiyal ve/veya plevral sürtünme sesi
İştahsızlık, karın ağrısı, bulantı-kusma, kilo kaybı	Pulmoner ve periferal ödem
Ağızda metalik tat	Cilt değişiklikleri (kuruluk, kaşıntı izleri, solukluk, hiperpigmentasyon)
Egzersiz sırasında veya istirahatte nefes darlığı, paroksismal nokturnal dispne	Üremik flep (asteriksis)
Kas krampları ve seğirmeler	Üremik koku (nefeste amonyak veya idrar benzeri koku)
Nöbet	Üremik frost (ciltte kristalize üre birikintileri)
Özellikle gövdede, geceleri artan nitelikte kaşıntı	

Kaynak: Comprehensive Clinical Nephrology, 7th Edition [5]

hastalık, yapısal üriner sistem hastalığı, üriner sistem taş hastalığı, prostat hipertrofisi, böbrek tutulumu eşlik edebilen sistemik hastalıklar (örneğin sistemik lupus eritematozus), ailede evre 5 KBH öyküsü, herediter böbrek hastalıkları [4].

Kronik Böbrek Hastalığının Değerlendirilmesi

Bir hastada, eGFR 60 ml/dak/1.73 m^2 altında saptandığında, akut böbrek hasarı veya KBH ayrımı için eski tetkik sonuçları ve öyküsü değerlendirilmelidir.

Hastanın özgeçmişi, aile öyküsü, ilaç öyküsü sorgulanmalıdır. Öyküde böbrek hastalığına işaret edebilecek özellikler saptanabilir (hipertansiyon, hematüri, proteinüri, prostatik hastalık gibi). Fizik muayene bulguları her zaman yardımcı değildir, ancak ciltte pigmentasyon değişikliği, kaşıntı izleri, sol ventrikül hipertrofisi varlığı, hipertansif veya diyabetik retinopati gibi değişiklikler kronik prezentasyona işaret etmektedir.

Kronisitenin Değerlendirilmesi

Normokrom normositer anemi KBH'da beklenen bir bulgudur, ancak akut sistemik bir hastalıkta da karşımıza çıkabileceğinden, ayırıcı değildir. Düşük kalsiyum ve yüksek fosfor düzeyi de KBH'da beklenen bulgular olmakla birlikte, tek başına ayırt edici değildir. Normal PTH düzeyi ise akut böbrek hasarı lehinedir. Akut böbrek hasarı ve KBH ayrımı yapılamayan hastalarda 2 hafta içinde tekrar böbrek fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Ancak eğer hastanın eski tetkikleri KBH destekliyorsa veya 3 aylık süre içinde tekrarlanan böbrek fonksiyon testleri benzer ise tanı doğrulanır. Serum kreatinin değerine dayalı eGFR'nin güvenilirliğinin düşük olduğu bir durumda ise (örneğin; kas hastalıkları, kreatininin tübüler sekresyonunu etkileyen ilaç kullanımı, etnik köken farklılıkları gibi) diğer testler (sistatin C veya klirens ölçümü) ile renal fonksiyon değerlendirilmelidir [2].

Proteinüri veya Albuminürinin Değerlendirilmesi

Dipstick testi ile hematüri ve proteinüri varlığı değerlendirilmelidir. Hematüri varlığı altta yatan hastalık açısından fikir verebilir [6]. Dipstick testi ile proteinüri varlığı değerlendirilmesine ek olarak, üriner albumin atılımına mutlaka bakılmalıdır. Albuminüri önemli bir daignostik ve prognostik markerdır. Varlığı hem böbrek hastalığının progresyonu hem de kardiyovasküler komplikasyonlar açısından yüksek risk göstergesidir [7]. KDIGO kulavuzları pratik olması açısından sabah ilk idrarında albumin/kreatinin oranı bakılmasını önermektedir [2]. Albuminürinin derecesi A1'den A3'e kadar olan kategori sisteminde değerlendirilir. Bazı hastalarda albumin dışı protein atılımı olduğundan, idrar protein/kreatinin oranı bakılması faydalıdır [8].

Renal Görüntüleme

Böbreklerin ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmesi KBH tanısında pek çok açıdan faydalıdır [9]. Küçük böbrekler, azalmış kortikal kalınlık, artmış ekojenite, skarlanma, veya çok sayıda kist varlığı KBH lehinedir. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında olduğu gibi yapısal anormallikler; obstruksiyona bağlı hidronefroz veya skarlanma USG ile saptanabilir. Bazı durumlarda, bilgisayarlı

tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya anjiyografi faydalı olabilir. Kontrast ajan kullanımı gerektiğinde akut böbrek hasarı riski değerlendirilmelidir.

KBH Etiyolojik Değerlendirme

KBH'nın nedeninin belirlenmesi önemlidir ve ileri inceleme gerekebilir. Altta yatan düzeltilebilir bir neden olabilir veya otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı gibi genetik bir hastalık var olup, genetik danışmanlık gerekebilir. Ayrıca bazı böbrek hastalıklarında böbrek nakli sonrası tekrarlama riski mevcuttur, dolayısıyla doğru tanı konulması tedavi planını etkileyebilir. Bazen ileri incelemelere rağmen KBH nedeni saptanamayabilir. Küçük böbreklerden biyopsi alınması sıklıkla risklidir. Ayrıca histopatolojik değerlendirmenin tanı koydurucu olmayan kronik skarlanma bulguları göstermesi olasıdır.

KBH İzlemi

KBH tanısı konulduktan sonra, düzenli olarak böbrek fonksiyonları ve proteinüri izlenmelidir. Hızlı GFR düşüşü için düşük riskli olan hastalarda yıllık takip yapmak yeterli olabilir. Ancak hastalığın seyri net olmayan veya progresyon riski yüksek hastalarda daha sık izlem gereklidir. Bazen GFR'de küçük dalgalanmalar olabilir ve her zaman progresyon

Guide to Frequency of Monitoring (number of times per year) by GFR and Albuminuria Category

GFR categories (ml/min/1.73 m²) Description and range				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol
	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60–89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15–29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

Şekil 1. GFR ve albuminüri kategorilerine göre KBH progresyon riski renklerle gösterilmiştir.
Yeşil: düşük risk; Sarı: orta derecede artmış risk; Turuncu: yüksek risk; Kırmızı: çok yüksek risk göstermektedir. Kutulardaki sayılar, yıllık takip sayısı önerileridir.
Kaynak: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.

göstergesi değildir. Bu dalgalanmalar geçici faktörler nedeniyle olabilir. Hem NICE, hem de KDIGO kulavuzlarına göre hızlı progresyon, 12 ay içinde GFR'de ilerleyici olarak %25 veya daha fazla azalma veya GFR kategorisinde değişme olarak tanımlanmaktadır [2, 5]. NICE kılavuzunda hızlı progresyon ayrıca, yıllık GFR kaybının 15 ml/dak/1.73 m^2 veya daha fazla olması şeklinde de tanımlanmaktadır [5]. Hızlı KBH progresyonu olan hastalarda üriner sistem obstruksiyonu gibi geri döndürülebilir nedenler değerlendirilmelidir.

Hastanın Nefroloğa Yönlendirilmesi

Yeni tanı almış tüm KBH hastalarının, tedavi edilebilir ve geri döndürülebilir nedenlerin değerlendirilmesi için nefrolog tarafından değerlendirilmesi önemlidir. İlerleyici KBH hastasında ise; diyaliz veya böbrek nakli hazırlıklarının yapılması sağlanır.

KDIGO kılavuzu, aşağıdaki durumlarda hastaların nefroloji kliniğine yönlendirilmesini önermektedir [2]:

- Akut böbrek hasarı veya GFR'de ani düşme
- Evre 4 ve evre 5 KBH hastaları
- Belirgin albuminüri veya proteinüri varlığı (albumin/kreatinin ≥300 mg/g veya 24 saatlik idrar albumin atılımı≥300 mg)
- KBH progresyonu (12 ay içinde GFR'de ≥%25 azalma ve GFR kategorisinde değişme veya 12 ay içinde GFR'de ≥5 ml/dk/1.73 m^2 düşme)
- KBH'ye eşlik eden ve dört veya daha fazla antihipertansif kullanımına rağmen kontrolsüz hipertansiyon
- Kalıtsal böbrek hastalığı
- Rekürren veya yaygın nefrolitiazis
- Serum potasyum değerinde persistan anormallik.

KDIGO kılavuzunda nefroloji kliniğine erken başvurunun avantajları ve geç başvurunun dezavantajları Tablo 5'te özetlenmiştir [2].

Tablo 5. Erken/Geç Yönlendirme: Dezavantaj/Avantajlar

Geç Başvurunun Dezavantajları	Erken Başvurunun Faydaları
Anemi ve kemik hastalığı	RRT başlanma zamanının geciktirilmesi
Ciddi hipertansiyon ve hipervolemi	Kalıcı vasküler erişim yolu oranının yüksek olması
Kalıcı vasküler erişim yolu prevalansının düşük olması	Tedavi seçeneklerinin daha fazla olması
Böbrek nakli için geç başvuru	Hastanede yatış süresinin ve maliyetinin azalması
İlk dönem hastaneye yatış oranının yüksek olması	Hastanede yatış süresinin ve maliyetinin azalması
1 yıllık mortalite oranının yüksek olması	Nutrisyonel durumun daha iyi olması
Daha az hasta RRT modalitesi seçimi	Kardiyovasküler hastalık ve komorbid durumların daha iyi yönetimi
Psikososyal uyumun daha kötü olması	Hasta sağkalımının artması
Kaynak: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1–150	

Kronik Böbrek Hastalığında Progresyonun Önlenmesi

KBH izleminde, renal fonksiyon kaybı hızının yavaşlatılması ve komplikasyonların tedavisi hedeflenmelidir. Altta yatan böbrek hastalığına spesifik tedaviler hariç, en etkili müdahale kan basıncı kontrolü ve albuminürik hastalarda nefroprotektif ilaçların [Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri) veya anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) ve sodyum glikoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri] kullanımıdır. Diyabetik hastalarda glisemi kontrolü sağlanmalıdır. Ayrıca sigaranın bırakılması da KBH progresyon hızında azalma ile ilişkilidir [10].

Hipertansiyon ve Renin-Anjiotensin Aldosteron Sistem Blokajı

KBH'da hipertansiyon çok sıktır. Kontrolsüz kan basıncı ,KBH progresyon hızında ve kardiovasküler morbidite-mortalitede artış ile ilişkilidir [11, 12, 13]. Ancak KBH hastalarının sadece az bir kısmında önerilen kan basıncı hedefleri sağlanmaktadır [14]. KBH hastalarında kardiyovasküler hastalık riski belirgin artmıştır. Bu artış, eşlik eden geleneksel risk faktörlerinin (hipertansiyon, diyabet ve metabolik sendrom) yanı sıra, KBH'nın kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörü olması ile ilişkilidir. KBH hastalarında standart tedavinin bir parçası olarak, kardiyovasküler hastalığa yönelik agresif risk azaltımı yapılmalıdır. Dolayısıyla, kan basıncı kontrolü hem kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak, hem de KBH progresyonunu yavaşlatmak açısından çok önemlidir. Günümüzde pek çok kılavuzda, KBH hastalarında hipertansiyon tedavisindeki kan basıncı hedefleri; albuminürik ve/veya diyabetik hastalarda <130/80 mm Hg, diyabetik veya albuminürik olmayan hastalarda ise <140/90 mm Hg olarak önerilmektedir [15]. KBH hastalarında sıkı kan basıncı kontrolünün kar/zarar oranı tartışılmaya devam etmektedir.

Renin-anjiotensin-aldosteron sistem (RAAS) inhibitörlerinin kan basıncı kontrolüne ek olarak, KBH progresyonunu önlemede rolü vardır [16, 17]. Kılavuzların çoğu, kan basıncı kontrolü, proteinürinin azaltılması ve KBH progresyonunun yavaşlatılması için RAAS inhibitörlerinin kullanımını önermektedir. Önemli düzeyde albuminürinin eşlik ettiği diyabetik veya diyabetik olmayan KBH hastalarında, RAAS inhibiyonunun birinci basamak yaklaşım olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur. Ancak proteinürik olmayan hastalarda ise RAAS inhibisyonunun spesifik yararının daha az olduğu gözlenmiştir [17]. KBH hastaları, akut hastalık hallerinde (dehidratasyon, enfeksiyon, kalp yetmezliği gibi) hiperkalemi ve akut böbrek hasarı gelişimine yatkındırlar, böyle durumlarda bu ilaçlara geçici olarak ara verilmesi değerlendirilmelidir.

Sodyum Glikoz Kotransporter 2 İnhibitörleri ve Mineraokortikoid Reseptör Antagonistleri

SGLT2 inhibitörleri tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrol için geliştirilmiş olsa da, diyabetik olmayan KBH hastalarında da gözlenmiş renal ve kardiyak koruyucu etkileri mevcuttur [18]. Yeni bir ajan olan steroid dışı minerakortikoid reseptör antagonisti (Finerenone) de KBH ve tip 2 diyabetik hastalarda kardiyorenal fayda sağlamıştır [19].

Diyet Önerileri

KBH hastalarının izleminde, detaylı diyet tavsiyesi ve hastanın eğitimi önemlidir. Obezite, böbrek fonksiyonlarında daha hızlı bir düşme ile ilişkilidir. Bu nedenle erken dönem KBH'da obez bir hastanın kilo vermesi önerilmelidir. Ancak ileri evre KBH'da malnutrisyon sıktır. Evre 4-5 KBH'da kilo takip edilmelidir. Düşük protein alımı, renal fonksiyon kaybını yavaşlatsa da, pek çok hastada düşük protein içeren diyetle protein-enerji malnutriyonu gelişebilir [20]. Dolayısıyla protein alımının kısıtlanmasına yönelik öneriler tartışmalıdır. KDIGO kılavuzları, GFR<30 ml/dk/1.73 m^2 olan hastalarda protein alımının 0.8 gr/kg/gün ile kısıtlanmasını önermektedir [2]. Hastaların malnutrisyon yönünden yakın takibi gerekmektedir.

KBH'de en erken gelişen sorunlardan biri, sodyum (Na) ve su alımındaki değişikliklerin böbrekler tarafından kompanse edilememesidir. KBH'da hipertansiyonun önemli nedenlerinden biri su ve tuz retansiyonudur. İleri evrelerde su ve tuz retansiyonu sistemik ve pulmoner ödem nedeniyle morbidite veya mortaliteye neden olabilir. Dolayısıyla tuz kaybettiren durumlar hariç, günlük Na alımı 90 mmol/gün [5 gram/gün sodyum klorür (NaCl) veya 2 gram/gün Na] ile sınırlanmalıdır [2]. KBH evresine göre optimal sıvı alımı konusunda hastaya öneride bulunulmalıdır. Evre 4 ve evre 5 KBH'da potasyum (K) ve fosfor (P) alımının kısıtlanması gerekebilir.

KBH'da komplikasyonların tedavisi

Hipervolemi: Sodyum (Na) ve intravasküler volüm dengesi sıklıkla eGFR 10-15 ml/dak/1.73 m^2 olana kadar dengede tutulmaktadır. Ancak hafif veya orta derecede renal yetmezliği olan hastalar; kısa sürede ve fazla miktarda Na alımı durumunda kolayca hipervolemik hale gelebilir. Hipervolemik olan KBH hastaları genelde diyette Na kısıtlanması ve sıklıkla günlük olarak verilen loop diüretik tedaviye yanıt verirler. 2012 KDIGO kılavuzlarına göre kontrendikasyon olmadıkça sodyum alımı erişkin KBH hastalarında <2 gram/gün olacak şekilde kısıtlanmalıdır [2].

Hiperkalemi: Potasyumun (K) eliminasyonu için temel organlar böbrekler olduğundan; böbrek fonksiyonları azaldıkça, diyetsel potasyum alımı ve renal potasyum atılımı arasındaki denge bozulmaya başlar. Genel olarak çoğu KBH hastasında serum K düzeyi normal aralıkta tutulmaktadır, ancak GFR düştükçe K düzeyinde kademeli artış başlar. Hiperkalemi gelişim riski genel olarak evre 4 ve evre 5 KBH'de, diyabetik veya tübülointerstisyel hastalığı olan evre 3 KBH hastalarında ve hiperkalemiye neden olabilecek ilaç kullanan (RAAS inhibitörleri, steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAID) amilorid, triamteren, trimetoprim, pentamidin, heparin, kalsinörin inhibitörleri, beta blokörler) hastalarda artmıştır. Bunlar dışında yüksek K içeren diyet, artmış doku yıkımı (travma, postoperatif dönem, aşırı egzersiz), hemoliz, hiperkatabolik durumlar, metabolik asidoz, bekletilmiş eritrosit süspansiyonu verilmesi veya hipoaldosteronizm durumunda hiperkalemi gelişebilir. KBH hastalarında hiperkalemi, normal renal fonksiyona sahip kişilere göre genellikle daha iyi tolere edilir. Ancak ciddi hiperkalemi (>6.0 mmol/L veya EKG değişikliği varlığı) mortal olabilir ve agresif tedavi edilmelidir. KBH hastalarında hiperka-

leminin önlenmesi için bazı önlemler alınabilir. Düşük potasyum içeren diyet [(örneğin <40-70 mEq/gün (1500-2700 mg/gün)] önerilmeli ve potasyumu yükseltebilecek ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

Metabolik asidoz: KBH ile ilişkili metabolik asidoz, hidrojen iyon atılımının bozulması, organik asit birikimi ve bikarbonat kaybı ile ilişkili olabilir. Asidoz bağlı klinik semptomlar genellikle evre 5 KBH gelişene kadar görülmez. Metabolik asidoz varlığında kan pH'sında düşmeye bağlı olarak, solunum merkezi uyarılır ve ve hiperventilasyon yanıtı oluşur. Bu solunum paternine Kusmaul solunumu denir. Asidoz hiperkalemiyi kötüleştirebilir, protein anabolizmasını bozar ve kemikten kalsiyum (Ca) kaybını hızlandırır [21]. Metabolik asidozun düzeltilmesi ile böbrek hastalığının progresyonu yavaşlatılabilir [22].

KDIGO kılavuzuna göre serum bikarbonat düzeyi <22 mmol/L olan (NICE kılavuzunda ise <20 mmol/L) KBH hastalarında, kontrendikasyon olmadıkça normal serum bikarbonat düzeyi sağlanacak şekilde oral bikarbonat desteği önerilmektedir [2, 5]. Ancak; bikarbonat sodyum ile birlikte verildiğinden, hastanın volüm durumu yakın takip edilmelidir. Kan basıncı kontrolü bozulabilir ve sıvı retansiyonunu arttırabilir. Evre 5 KBH hastasında ciddi metabolik asidoz ile ilişkili semptom varlığı diyaliz başlangıcı için endikasyon oluşturabilir [2].

Kemik-Mineral Bozuklukları: Hiperfosfatemi KBH'nın sık bir komplikasyonudur. Filtre edilen fosfat yükünde azalmaya bağlı böbrek hastalığının erken döneminden itibaren fosfat retansiyonu başlar. Başlangıçta bu sorun hafif olsa da, zamanla hiperfosfatemi gelişir, sonrasında fosfat retansiyonu sekonder hiperfosfatemiye neden olur. Başlangıçta artan parathormon (PTH), kalsiyum ve fosfat dengesini sağlamada yeterlidir; çünkü PTH hem hiperfosfatemi, hem de hipokalsemiyi düzeltebilir. Sonuç olarak, fosfat dengesi ve normal fosfat konsantrasyonu genellikle eGFR>30 ml/dak/1.73 m^2 olan hastalarda sağlanabilmektedir [23]. Ancak, bu durum sekonder hiperparatiroidi ve renal osteodistrofi gelişimi pahasına sağlanmaktadır. Renal osteodistrofi tedavisinde fosfor kontrolü kritik öneme sahiptir, çünkü hiperfosfatemi kalsiyum düzeyinde azalma, D vitamini sentezinde baskılanma ve PTH salgılanmasını uyararak renal osteodistrofi gelişiminde tetikleyici faktördür. Diyette fosfat kısıtlanması ve oral fosfat bağlayıcılar sekonder hiperparatiroidi gelişimini sınırlayabilir. Progresif KBH'da kemik yapısında değişiklikler gözlenir ve osteitis fibrosa, osteomalazi ve adinamik kemik hastalığı şeklinde karşımıza çıkabilir [24].

KDIGO kılavuzu, eGFR<45 mL/dak/1,73 m^2 (GFR evre 3b-5) olan hastalarda, serum kalsiyum, fosfat, PTH ve alkalen fosfataz aktivitesinin ölçülmesini önermektedir [2]. KBH'de optimal PTH seviyesi tartışmalıdır. İntakt PTH düzeyleri üst sınırının üzerinde olan hastalar için, varsa hiperfosfatemi, hipokalsemi ve D vitamini eksikliği düzeltilmeye çalışılmalıdır. Erken dönemden itibaren diyette fosfat kısıtlanması için diyetisyen desteği alınması faydalıdır. Fosfor bağlayıcı ajanlar, D vitamini desteği veya analogları, kalsimimetik (sinakalset ve etelkalsetid) kullanımı gerekebilir.

Hipertansiyon: KBH hastalarının yaklaşık %80-85'inde hipertansiyon mevcuttur. Hi-

pertansiyon KBH'nın sebebi veya sonucu olabilir. KBH'nın en sık görülen kardiyovasküler komplikasyonudur. Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve aritmi gibi önemli kardiyak olaylara zemin hazırlar. KBH'da gözlenen hipertansiyon genellikle sodyum bağımlıdır, bu nedenle tuz kısıtlaması ve diüretik kullanımı önemlidir. Diyalize giren hastalarda ise, etkin ultrafiltrasyon (UF) hipervolemi ve hipertansiyon kontrolünde önemlidir.

Anemi: KBH'ya bağlı anemi tipik olarak normokrom normositerdir ve temelde böbrekten eritropoetin sentezinde azalmaya ve eritrosit yaşam süresindeki azalmaya bağlıdır [25]. Demir eksikliği, kan kayıpları, sekonder hiperparatiroidi, akut ve kronik inflamasyon, aluminyum toksisitesi, hemoliz, folat ve/veya B12 eksikliği, hipotiroidi, hemoglobinopatiler, diyaliz hastalarında diyaliz yetersizliği, anemi gelişimine katkıda bulunan diğer faktörlerdendir. GFR 30 ml/dak/1.73 m^2 altına düştüğünde anemi sık gözlenmektedir [26]. Diyabetiklerde erken dönemde anemi gelişebilmektedir [27]. GFR azalması ile birlikte aneminin sıklığı ve şiddeti de artmaktadır. Anemisi olmayan hastalarda klinik olarak gerektiğinde, evre 3 KBH hastalarında (eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m^2) yıllık olarak, evre 4-5 KBH hastalarında (GFR≤29 ml/dk/1.73 m^2) en az 6 ayda bir ve diyalize giren hastalarda en az 3 ayda bir hemoglobin (Hb) düzeyine bakılması önerilmektedir [2, 28]. Anemisi olan ve eritropoez stimüle edici ajanlarla tedavi edilmeyen hastalarda klinik olarak gerektiğinde ve evre 3-5 KBH olup (eGFR≤59 ml/dk/1.73 m^2) hemodiyalize girmeyen hastalarda (periton diyalizi yapılan hastalar dahil) en az 3 ayda bir, hemodiyalize giren hastalarda ise aylık olarak Hb düzeyine bakılmalıdır.

KBH'da anemiye yaklaşımda öncelikle böbrek yetmezliği dışındaki anemi nedenleri dışlanmalıdır. Eritrosit indeksleri, retikülosit sayısı, serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin, lökosit sayısı ve formülü, trombosit sayısı, B12 ve folat konsantrasyonu ve gaitada gizli kan bakılarak aneminin başka nedeni olup olmadığı kontrol edilmelidir. Gerektiğinde eritropoez stimüle edici ajan başlanmalıdır.

Enfeksiyon ve Aşılama

KBH hastalarında enfeksiyon riski yüksektir [29, 30]. Renal fonksiyon kaybı ile birlikte Bakteriyel enfeksiyon riski (özellikle pulmoner ve genitoüriner) renal fonksiyonlarda ilerleyici kayıp ile birlikte artmaktadır [30, 31].

Aşılama ile ilgili olarak 2012 KDIGO kılavuzu önerileri şu şekildedir [2]:

- Kontrendikasyon yoksa, KBH'nin tüm evrelerindeki hastalara yıllık influenza virüsü aşılaması önerilmelidir
- Progresyon riski yüksek evre 4 ve 5 KBH hastaları hepatit B'ye karşı aşılanmalı ve yanıt immünolojik testlerle doğrulanmalıdır.
- Kontrendikasyon yoksa evre 4 ve 5 KBH hastaları polivalan pnömokok aşısı ile aşılanmalıdır. Pnömokok aşısı olan hastalara beş yıl içinde yeniden aşılama önerilmelidir.

Renal Replasman Tedavisi Başlanması ve Hazırlığı

Hangi hastanın renal replasman tedavisi ihtiyacı olacağının belirlenmesi, zamanın-

da yapılacak olan hazırlığın, morbidite ve mortaliteyi azaltabilecek olması nedeniyle önemlidir. Geç başvurunun hasta için pek çok dezavantajı mevcuttur; diyaliz modalitesinin seçimi için hastanın zamanı oldukça kısıtlı olabilir, veya preemptif böbrek nakli şansı ortadan kalkabilir. Arteriovenöz fistülün (AVF) olgunlaşması zaman alacağından, geç başvuru halinde, hasta santral venöz kateter ile diyalize başlamak zorunda kalabilir. Kateterlerde enfeksiyon riski daha yüksektir ve santral venlerde tromboz veya stenoz gelişebilir. Ayrıca hipertansiyon ve anemi zamanında ve uygun şekilde tedavi edilmemiş ise kardiyovasküler hastalık riskini arttırarak yaşam süresinde kısalmaya neden olabilir. Ayrıca, geç başvuruda maliyetler artar ve prognoz kötüleşir. Erken hazırlık yapılması ile fonksiyone bir kronik damar erişim yolu (AVF, tünelli diyaliz kateteri veya periton diyaliz kateteri) ile uygun zamanda diyaliz başlanabilir. Diyaliz ihtiyacı henüz ortaya çıkmadan, aile üyelerinin böbrek donörü adayı olarak işbirliği ve değerlendirilmesi sağlanabilir. SDBY tanısı ile diyaliz başlangıcı arasındaki süre kısa ise, hastanın RRT ihtiyacını kabullenmesi psikolojik olarak güçleşebilir. Tüm bu nedenlerle RRT tipi, hasta ve aile üyeleri ile zamanında tartışılmalı ve gerekli hazırlıklar yapılmalıdır.

KBH progresyon hızı altta yatan hastalığın seyrine göre hastadan hastaya değişmektedir. Progresif böbrek hastalığının seyri bazı terapötik girişimlerle yavaşlatılabilmektedir (ACE inhibitörleri ve ARB, SGLT2 inhibitörü gibi). Dolayısıyla, hangi hastada ne zaman diyaliz ihtiyacı olacağı net değildir.

Renal replasman tedavi seçimi

RRT başlangıcının yakın zamanda gerekeceği öngörülüyorsa, hastaya hemodiyaliz (ev veya merkez), periton diyalizi (sürekli veya aralıklı) ve böbrek nakli (canlı veya kadaverik) seçenekleri, avantajları ve dezavantajları ile anlatılmalıdır [32, 33]. RRT kabul etmeyen hastalara konservatif izlem konusunda bilgi verilmelidir. 2015 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) kılavuzları, eGFR<30 ml/dak/1.73 m^2 olduğunda bu bilgilendirmelerin yapılmasını önermektedir [34].

SDBY'de seçkin tedavi böbrek naklidir. Başarılı bir böbrek nakli, diyalizle idame edilmesine göre çoğu hastada yaşam kalitesini arttırır ve mortalite riskini azaltabilir [23]. Yine de, rölatif ve/veya mutlak kontrendikasyonlar nedeniyle tüm hastalar böbrek nakli için uygun birer alıcı olamayabilirler. Canlı vericiden böbrek nakli, preemptif nakil (diyalizden önce nakil) avantajına sahiptir. Böyle hastalar, nakil öncesi bir süre diyaliz giren hastalara göre artmış greft sağkalımına sahiptir [35]. Böbrek nakli için uygun alıcının, böbrek nakli için bir süre beklemesi gerekiyorsa, hemodiyaliz ve periton diyalizi arasında seçimi etkileyen faktörler (uygunluk, konfor, komorbiditeler, ev durumu, yaş, volüm değişimlerini tolere edebilirlik) değerlendirilmelidir.

Hemodiyaliz için Hazırlık Yapılması

Hemodiyalizin uygulanabilmesi için kronik bir damar yolu erişimi gereklidir. Damar yolunun enfeksiyon riski ve arteriyel çalma sendromu riski nedeniyle genel olarak dominant olmayan üst ekstremite tercih edilir.

Ven ponksiyonları için bu yüzden diğer kol venleri tercih edilerek, dominant olmayan üst ekstremite korunmaya alınır.

Hemodiyaliz için; AVF, arteriyovenöz (AV) greft, tünelli hemodiyaliz kateteri olmak üzere üç tür damar yolu erişimi mevcuttur.

Arteriovenöz fistül: Uzun süreli kullanılabilirlik ve düşük komplikasyon riski nedeniyle AVF, tercih edilen erişim yoludur. AVF olgunlaşması aylar sürebildiğinden, hemodiyaliz başlanmasından önce hastalar cerrahi için yönlendirilmelidir. 2006 KDOQI kılavuzları, beklenen hemodiyaliz başlangıcından en az 6 ay önce AVF açılmasını önermektedir [26]. Hastalara AVF bakımı konusunda da eğitim verilmesi gerekmektedir. AVF olan koldan kan alınmamalı, kan basıncı ölçülmemeli, kol üzerine yatılmamalı, ağır eşyalar taşınmamalıdır.

Arteriovenöz (AV) greft: Bir arter ve ven arasında greft konulması ile oluşturulur. Vasküler anatomisi AVF için uygun olmayan hastalarda başarılı bir damar yolu sağlanabilir. Greft konulduktan 2 hafta sonra kullanılmaya başlanabilir. Ancak AV greftlerde, fistüllere göre komplikasyon riski (enfeksiyon, tromboz) daha yüksektir. 2006 KDOQI kılavuzları, beklenen hemodiyaliz başlangıcından en az 3-6 hafta önce AV greft konulmasını önermektedir [26]. AV greft olan koldan kan alınmamalı, kan basıncı ölçülmemeli, kol üzerine yatılmamalı, 2 kg'dan ağır eşyalar taşınmamalıdır.

Tünelli hemodiyaliz kateteri: Sağ internal juguler vene yerleştirilir. Yerleştirildikten hemen sonra kullanılmaya başlanabilir. Tünelli diyaliz kateterleri; genelde AVF olgunlaşmasına kadar geçen sürede kullanılan, kullanım süresinin geçici kateterlerden daha uzun olduğu damar erişim yoludur. AV erişim yolu için kontrendikasyon olan veya ekstremitelerde uygun damar yolu olmayan, denenmiş, başarısız olmuş hastalarda, uzun süreli kullanılabilen damar erişim yoludur. Yine de, AV erişim yolları uzun süreli kullanım açısından tünelli diyaliz kateterlerinden üstündür. Çünkü tünelli diyaliz kateterleri ile akım hızları daha düşüktür, enfeksiyon ve diğer komplikasyon riskleri daha yüksektir.

Periton Diyalizi Hazırlığı: Abdominal kaviteye yerleştirilen periton diyaliz kateterleri, yerleştirildikten hemen sonra kullanılmaya başlanabilir [36]. Ancak sıvı kaçağı riskinin azaltılması için diyaliz başlanmadan 10-14 gün beklenmesi tercih edilir. Eğer 10 günden önce diyaliz ihtiyacı varsa, yatar pozisyonda küçük hacimli sıvı değişimi ile başlanabilir.

Böbrek Nakli Hazırlığı: KDIGO kılavuzları, GFR <20 ml/dk/1.73 m^2 olduğunda ve son 6-12 aylık süreçte ilerleyici ve geri dönüşsüz KBH kanıtları varlığında preemptif böbrek nakli seçeneğinin değerlendirilmesini önermektedir [2].

Renal Replasman Tedavi Endikasyonları: KBH hastalarında diyalizin başlanması için KDIGO önerileri şu şekildedir: Böbrek yetmezliğine atfedilebilen semptom veya bulgular (serozit, asit-baz veya elektrolit anormallikleri, kaşıntı); hipervolemi veya kontrolsüz kan basıncı; diyet önerilerine dirençli malnutrisyon veya bilişsel bozukluk [2]. Bu, sorunlar sıklıkla GFR<15 ml/dk/1.73 m^2 olduğunda gelişmektedir.

KBH hastalarının takibinde hekimler üremi semptom ve/veya bulguları açısından

dikkatli olmalıdır. Hastalara üremi semptomları konusunda bilgi vererek, varlığı halinde hekimi ile iletişim kurması gerektiği anlatılmalıdır. Diyaliz değerlendirilirken eGFR yanı sıra klinik değerlendirme de göz önüne alınmalıdır. Üremi semptom ve/veya bulguları olan hastalarda diyaliz başlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow- up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med. 2004;164:659–663
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1–150
3. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic Kidney Disease Assessment and Management. NICE guideline; 2021 (NG203)
4. Arm JP, Peile EB, Rainford DJ, et al. Significance of dipstick hematuria. 1. Correlation with microscopy of the urine. Br J Urol. 1986;58:211–217
5. Richard J. Johnson, Jurgen Floege, Marcello Tonelli. Comprehensive Clinical Nephrology, 7th Edition, 2023
6. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all- cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010;375:2073–2081
7. Methven S, Traynor JP, Hair MD, et al. Stratifying risk in chronic kidney disease: an observational study of UK guidelines for measuring total proteinuria and albuminuria. QJM. 2011;104:663–670
8. Petrucci I, Clementi A, Sessa C, Torrisi I, Meola M. Ultrasound and color Doppler applications in chronic kidney disease. J Nephrol. 2018 Dec;31(6):863-879
9. Appel LJ, Wright Jr JT, Greene T, et al. Intensive blood- pressure control in hypertensive chronic kidney disease. N Engl J Med. 2010;363:918–929
10. Orth SR. Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. J Am Soc Nephrol. 2004 Jan;15 Suppl 1:S58-63
11. Bansal N, McCulloch CE, Rahman M, et al. Blood pressure and risk of all- cause mortality in advanced chronic kidney disease and hemodialysis: the chronic renal insufficiency cohort study. Hypertens. 2015;65(1):93–100
12. Qureshi S, Lorch R, Navaneethan SD. Blood pressure parameters and their associations with death in patients with chronic kidney disease. Curr Hypertens Rep. 2017;19(11):92
13. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, et al. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta- analysis. JAMA Intern Med. 2017;177(10):1498–1505
14. Georgianos PI, Agarwal R. Hypertension in Chronic Kidney Disease (CKD): diagnosis, classification and therapeutic targets. Am J Hypertens. 2020;17
15. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345(12):861–869
16. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non- diabetic renal disease. Kidney Int. 2001;60:1131–1140
17. Stevens PE, Levin A. Kidney disease: improving global outcomes chronic kidney disease guideline development work group members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes. Ann Intern Med. 2013;158(11):825–830
18. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non- diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(1):22
19. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2020;383(23):2219–2229
20. Effects of diet and antihypertensive therapy on creatinine clearance and serum creatinine concentration in the Modification of Diet in Renal Disease Study. J Am Soc Nephrol. 1996;7:556–566
21. Alpern RJ, Sakhaee K. The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: homeostatic mechanisms produce significant morbidity. Am J Kidney Dis. 1997;29:291–302
22. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. J Am Soc Nephrol. 2009;20:2075–2084
23. Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. Am J Kidney Dis. 1992 Apr;19(4):303-17
24. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. N Engl J Med. 1995 Jul 20;333(3):166-7
25. Eschbach JW. Erythropoietin 1991--an overview. Am J Kidney Dis. 1991 Oct;18(4 Suppl 1):3-9

26. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Am Soc Nephrol. 2002 Feb;13(2):504-510
27. El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, Crook ED, Brown WW, Grimm R, Bakris GL, Keane WF, Flack JM; Kidney Early Evaluation Program. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. Kidney Int. 2005 Apr;67(4):1483-8
28. Chapter 1: Diagnosis and evaluation of anemia in CKD. Kidney Int Suppl (2011). 2012 Aug;2(4):288-291
29. James MT, Quan H, Tonelli M, Manns BJ, Faris P, Laupland KB, Hemmelgarn BR; Alberta Kidney Disease Network. CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia. Am J Kidney Dis. 2009 Jul;54(1):24-32
30. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, de Boer IH, Fried L, Sarnak MJ, Shlipak MG. The risk of infection-related hospitalization with decreased kidney function. Am J Kidney Dis. 2012 Mar;59(3):356-63
31. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2006 Jul;13(3):199-204
32. Gómez CG, Valido P, Celadilla O, Bernaldo de Quirós AG, Mojón M. Validity of a standard information protocol provided to end-stage renal disease patients and its effect on treatment selection. Perit Dial Int. 1999 Sep-Oct;19(5):471-7
33. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. Am J Kidney Dis. 2006 Jul;48 Suppl 1:S2-90
34. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. Am J Kidney Dis. 2015 Nov;66(5):884-930
35. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. N Engl J Med. 2001 Mar 8;344(10):726-31
36. Ghaffari A. Urgent-start peritoneal dialysis: a quality improvement report. Am J Kidney Dis. 2012 Mar;59(3):400-8

Renal Transplantasyon ve Genetik İlişkisi

4

Bora ERGİN

Genom sekanslama uygulamaları geçtiğimiz 20 yıl içerisinde büyük bir gelişim göstermiştir. Yeni Nesil Sekans (Next Generation Sequencing – NGS) teknolojisinden ilerlemeler ile insan genomu sekanslama maliyetleri 10 000 dolar seviyesinden 250 dolar seviyelerine kadar düşmüştür. Bu düşüşün biyoinformatik çalışmaların hızlanması ve toplumda artan bilinç düzeyi ile desteklenmesiyle genom sekanslama çalışmaları hastalıklar ve genetik faktörler arasında yeni bağlantılar kurulmasını sağlamıştır.

Tüm Genom Sekanslama (Whole Genome Sequencing – WGS) üretilen veri miktarının çok yüksek olması, verinin yönetilmesinde yüksek enformatik kapasiteye ihtiyaç duyulması, veri analizinin zor ve karmaşık olması ve görece yüksek maliyetler nedeniyle hala kısıtlı sayıda tercih edilen bir test yöntemidir. Tüm Ekzom Sekanslama (Whole Exome Sequencing – WES) insan genomunda protein kodlayan bölgelerin zenginleştirilerek sekanslanmasını sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntemde WGS'ye göre daha düşük miktarda veri, daha hızlı ve ucuza üretilebilmekte ve analiz edilebilmektedir. Ekzom sekanslama bu avantajları ile pek çok klinik uygulamada tercih edilen ilk basamakta başvurulacak genetik test haline gelmiştir. WGS ve WES ile üretilen veriler arttıkça yeni hastalık gen ilişkileri kurulmuştur. Hedef genlerin tespit edilmesiyle daha düşük maliyetler ile daha fazla kişiyi taramaya yönelik gen panelleri oluşturulabilmektedir (Tablo 1).

Sekans teknolojilerindeki bu hızlanma kronik böbrek hastalıklarının etiyolojisinin anlaşılmasına da katkı sağlamıştır. Kronik böbrek hastalığında (Chronic Kidney Disease – CKD) ailesellik oranının yaklaşık %30 olduğu bilinmektedir. Son dönem böbrek yetmezliğinde ise (End Stage Renal Disease – ESRD) hastaların %15'inin primer tanı alamadığı ve "nedeni bilinmeyen kronik böbrek hastalığı" olarak sınıflandırıldığı görülmektedir. Fakat tedavi, nakil planlamaları ve nakil sonrası sağ kalım uygulamalarının daha iyi planlanabilmesi için tanı sürecinin netleştirilmesi kritik önem taşımaktadır. Tanı alan hastanın ailesinde tarama protokolleri uygulanarak etkilenebilecek bireylerin erken dönemde tespit edilebilmesi ki-

Tablo 1.

Alternatif Test Yaklaşımları	Kullanım amacı	Hedef bölge	Örnek Uygulama
Mikro-array	Kopya Sayısı Değişiklikleri	Genom boyunca	HNF1β ilişkili böbrek hastalıkları
MLPA	Ekzon Duplikasyon / Delesyon	PKD1 / PKD2 / PKHD1	Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
Sanger Sekanslama	Tek Nokta Varyasyonları / Küçük Duplikasyon ve Delesyonlar	Belirlenen hedef genler	Fabry Hastalığı (GLA Geni)
			Panel ya da Ekzom Sekanslama Sonuçlarının aile bireylerinde Konfirmasyonu
Gen Panelleri	Tek Nokta Varyasyonları / Küçük Duplikasyon ve Delesyonlar	Belirlenen hedef genler	Nefropatik Sendrom Paneli (NPHS1, NPHS2, WT1 genleri)
			Alport Sendromu Paneli (COL4A3, COL4A4, COL4A5 genleri)
Tüm Ekzom Sekanslama	Tek Nokta Varyasyonları / Küçük Duplikasyon ve Delesyonlar / Kopya Sayısı Değişiklikleri	Kodlayan Yaklaşık 22000 gen	Kompleks Genetik Böbrek Hastalıkları
Genom Sekanslama	Tek Nokta Varyasyonları / Kopya Sayısı Değişiklikleri / Duplikasyon ve Delesyonlar / Derin Intronik Değişiklikler / Translokasyon, İnversiyon gibi yapısal Değişiklikler	Genom boyunca	Alternatif yaklaşımlarla tanı koyulamamış vakalar

şilerin hayat kalitesini arttıracak müdahaleleri mümkün kılabilmektedir. Aile üyeleri arasında hastalık potansiyeli olan bireylerin tespit edilmesi nakil öncesinde canlı donör hazırlığı açısından da önemlidir. Hastalara doğru ve güvenilir genetik danışmanlık verilmesiyle, hastaların sağlıklı çocuk sahibi olmalarına olanak sağlayan Gebelik Öncesi Genetik Tanı (Preimplantation Genetic Diagnosis – PGD) uygulamalarının da önü açılmaktadır. Tüm bu uygulamalar uzun vadede hasta refahını arttıracak, sağlık sistemi üzerindeki yükü azaltacak ve sağlık ekonomisine olumlu katkılar sağlayacaktır.

Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar ile kronik böbrek hastalığı ile ilişkili yaklaşık 500 monojenik bağlantı tespit edilmiştir. Farklı çalışmalarda yetişkin CKD hastalarında, hastalığı açıklayan bir varyant taşıma oranı %15 ile %35 arasında rapor edilmiştir. Bu oran ilk bakışta düşük olarak görülse de sekanslama çalışmalarının yakın zamanda rutin uygulamaya alındığı düşünüldüğünde, bu oranın çok kısa sürede yükseleceği öngörülmektedir. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Canlı Donör Hazırlığı kılavuzunda, özellikle aynı aileden tespit edilen donör adayları için genetik test uygulamalarının kullanımı teşvik edilmektedir.

Tek Gen Böbrek Hastalıkları:

1) Fabry Hastalığı

Fabry Hastalığı X kromozomuna bağlı kalıtılan genetik bir hastalıktır. GLA geninde ortaya çıkan bir varyasyon ile alfa galaktosidaz A enzim aktivitesinin azalması ya da tamamen ortadan kalkmasıyla gözlenen ve başta böbrekler olmak üzere kalp, damarlar ve sinirleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır.

Hastalığın tanısı GLA geninin sekanslanması ve patojenik varyantların tespit edilmesi ile konulmaktadır. Enzim replasman tedavisi uygulanabilecek tedavi alternatiflerinden biridir. Nakil sonrası nüksetme oranı yaklaşık %11 olarak bildirilmiştir. Tespit edilen mutasyonun nakil öncesi ailede taranması canlı donör hazırlığı sürecinde kritiktir.

2) Polikistik Böbrek Hastalığı

Polikistik Böbrek Hastalığı (PKD) yetişkinlerde en sık görülen böbrek hastalığıdır. Prevelansı 1-500/2500 arasında değişen otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. PKD1 ve PKD2 genlerinin sekanslanması ile tespit edilebilecek mutasyonlar ile PKD hastalarının %90'ı tanı alabilmektedir. Asemptomatik genç donörlerin nakil öncesi hazırlığında mutasyon taşıyıcısı olup olmadıklarının tespiti önemlidir.

3) Alport Sendromu

Alport Sendromu, bazal membran bileşenlerinden biri olan tip IV kolajen metabolizmasında meydana gelen hatalar sonucunda ortaya çıkan ve X kromozomuna bağlı olarak ya da çekinik kalıtılan bir hastalıktır. Hastalığın tespiti COL4A3 (2. kromozom üzerinde), COL4A4 (2. kromozom üzerinde) ve COL4A5 (X kromozomu üzerinde) genlerinin sekanslanması ile gerçekleştirilmektedir. Nakil sonrası hastalığın nüksetmesi beklenmemektedir.

Genomik çalışmalardan elde edilen verilerin katkı sağlayabileceği alanlardan biri de farmakogenetik uygulamalardır. Nakil sonrası sıklıkla kullanılan Tacrolimus ve Azothioprine ilaçlarının metabolizması kişilerin genetik arka planlarına göre farklılık göstermektedir. Sitokrom P450 3A5 (CYP3A5) Tacrolimus metabolizmasında görev alan en önemli enzimdir. CYP3A5 geni tarafından kodlanmaktadır. Gen üzerindeki bir tek nokta değişikliği (rs776746; 6986A>G), enzimin metabolik aktivitesini değiştirmektedir. Belirtilen noktada Homozigot AA aleli (*1/*1) veya Heterozigot AG alelleri taşıyan kişiler (*1/*3) ilacı metabolize eden fonksiyonel enzim sentezleyebildikleri için Homozigot GG aleli taşıyan (*3/*3) kişilere kıyasla ilacı daha hızlı metabolize etmektedir. Azothioprine is TPMT geni tarafından kodlanan thioprine s-metiltransferaz enzimi tarafından metabolize edilmektedir. Hastalar fonksiyonel aleli (*1) ya da fonksiyon kaybına neden olan allellerden birini taşıyor olabilir (*2, *3A, *3B, *3C ya da *4). Nakil sonrası kullanılacak doğru ve etkili dozun tespit edilebilmesi için bu verilerin kullanılması kritik önem taşımaktadır.

Moleküler genetik tekniklerdeki gelişmelerin böbrek transplantasyonu alanında bulduğu uygulamalardan biri de son yıllarda kullanılmaya başlayan nakil sonrası invaziv olmayan takip protokolleridir. Standart uygulamalarda, nakil sonrası böbrek sağlığını takip etmek için kullanılan bazı parametreler vardır. Serum kreatin seviyelerinin ölçümü en sık kul-

lanılan yöntemdir. Serum kreatin seviyesinde meydana gelen değişiklikleri takiben biyopsi uygulamasına gerek duyulabilir. Fakat bu prosedür, ameliyathane şartları gerektirmesi, uzman personel ihtiyacı, patolojik inceleme gerektirmesi, maliyeti ve operasyon sonrası ortaya çıkma ihtimali bulunan komplikasyonlar göz önüne alındığında geniş taramalar gerçekleştirmeye uygun değildir. Bu noktada invaziv olmayan, ucuz ve ulaşılabilir yeni bir yönteme ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Hücre dışı DNA (cell-free DNA - cfDNA) molekülleri, kan ve diğer vücut sıvılarında tespit edilebilen farklı uzunluklarda (100 – 20 000 baz uzunluğunda olabilirler), bazı durumlarda protein yapıları ile etkileşim halinde bulunan DNA parçalarıdır. Her sağlıklı insanın kan dolaşımında hücre yenilenmesi, apoptoz ve nekroz gibi olaylarından kaynaklandığı düşünülen bazal seviyede bir cfDNA miktarı bulunmaktadır. cfDNA konsantrasyonunun gebelik, kanser, bazı otoimmün hastalıklar ve doku hasarlarını takiben artış gösterdiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, solid organ nakillerinden sonra greft sağlığı bozulduğunda donore ait hücre dışı DNA (donor derived cell free DNA – ddcfDNA) moleküllerinin alıcının kan dolaşımında arttığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, organ naklini takip eden ilk 48 saat içerisinde ddcfDNA oranının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu duruma iskemi-reperfüzyon hasarının neden olduğu düşünülmektedir. 48 saat sonrasında ddcfDNA oranı düşmekte ve %1'in altında bir seviyede sabit seyretmektedir. Böbrek nakli hastalarını uzun dönem takip ederek serum kreatin seviyeleri ve ddcfDNA oranlarını karşılaştıran çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Serum kreatin seviyeleri farklı fizyolojik nedenlerle de artış gösterebilirken, ddcfDNA oranlarının akut rejeksiyon vakalarının önceden tespit edilebilmesine olanak sağladığı görülmektedir. ddcfDNA oranlarının tespit edilebilmesi de ancak NGS yönteminin kullanılması ve önceden belirlenmiş bazı genom bölgelerinin derin sekanslama yöntemiyle analiz edilerek Kimerizm oranlarının hesaplanması ile mümkün olmaktadır. Bu tarz yöntemlerin gelişmesiyle, nakil hastaları daha ucuz ve invaziv olmayan yaklaşımlarla takip edilebilecektir.

Kaynaklar

Caliskan, Y., Lee, B., Whelan, A., Abualrub, F., Lentine, K., & Jittirat, A. (2022). Evaluation of Genetic Kidney Diseases in Living Donor Kidney Transplantation: Towards Precision Genomic Medicine in Donor Risk Assesment. *Current Transplantation Reports*, s. 127-142.

Gbadegesin, R., Winn, M., & Smoyer, W. (2013, March). Genetic testing in nephrotic syndrome-challanges and opportunities. *Nephrology*, s. 179-184.

Groopman, E., Marasa, M., Cameron-Christie, S., Petrovski, S., Aggarwal, V., Milo-Rasouly, H., . . . Fasel, D. (2019). Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*, s. 142-151.

Josephson, M. (2011). Monitoring and Managing Graft Health in the Kidney Transplant Recipient. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology,* s. 1774-1780.

Khan, A., Raza, A., Firasat, S., & Abid, A. (2020). CYP3A5 gene polymorphisms and their impact on dosage and trough concentration of tacrolimus among kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *The Pharmacogenomics Journal,* s. 553-562.

Marin, E., Cohen, E., & Dahl, N. (2020). Clinical applications of Genetic Discoveries in Kidney Transplantation: a Review. *Kidney* 360, s. 300-305.

Pollie, R. (2023). Genomic Sequencing Costs Set to Head Down Again. *Engineering*, s. 3-6.

Soraru, J., Chakera, A., Isbel, N., Mallawaarachichi, A., Rogers, N., Trnka, P., . . . Mallett, A. (2022, May). The evolving role of diagnostic genomics in Kidney Transplantation. *Kidney International Reports*, s. 1758-1771.

Wang, Z., Xu, H., Xiang, T., Liu, D., Xu, F., Zhoa, L., . . . Shang, W. (2021). An accesible insight into genetic findings for transplantation recipients with suspected genetic kidney disease. *Genomic Medicine*, s. 57.

Renal Transplantasyonda Alıcı Hazırlığı

5

Yusuf KASAP, Emre UZUN

Kronik böbrek hastaları,son dönem böbrek hastalığına gelmeden önce böbrek nakli konusunda mutlaka bilgilendirilmelidirler. Çünkü nakil planı sürecine gelindiğinde bu hastalar ister preemptif olsun ister uzun yıllardır diyaliz tedavisi alıyor olsun çeşitli ek hastalıklara sahip olabilir. Erken dönemde yapılan bu değerlendirme perioperatif komplikasyonların azaltılmasına ve transplantasyon sonrası böbrek fonksiyonlarının en üst düzeyde tutulmasına olanak sağlar.

Böbrek naklinin yaşam kalitesi ve süresine diğer renal replasman tedavilerine kıyasla tartışılmaz üstünlüğü mevcuttur.Ancak organ teminindeki yetersizlik halen istenilen düzeylerde nakillerin yapılamamasına ve nakil bekleyen hasta listelerinin uzamasına neden olmaktadır.

Ülkemizde de çoğunluğunu oluşturduğu gibi, canlı vericili böbrek nakilleri yönetmeliklerce belirlenen gerekli belgelerinin temini sonrası dördüncü dereceye kadar akrabalar arasında yapılabilmektedir. Akraba dışı ve yabancı uyruklu hastaların önemli bir kısmında ise, nakil öncesi İl Sağlık Müdürlüğünde kurulan etik kurullara gerekli evraklar ile başvuru yapılmalı, kurul onayı sonrası nakil planlanmalıdır. Canlı vericisi olmayan hastalar kadaverik böbrek bekleme listesine kayıt yapılarak gerekli ön tetkikleri yapılmalıdır.

Alıcı yaşı açısından böbrek nakli için net bir eşik değer bulunmamaktadır. İleri yaş grubunda da diğer replasman tedavilerine göre sağkalım avantajı olduğu için son yıllarda 70 yaş üzeri hasta grubunda da böbrek nakli yapılmaktadır. Özellikle kadaverik nakillerde donör havuzunu etkili kullanmak adına yaşlı vericilerin bu hasta grubunda kullanılması uygun olacaktır. Bu durumlar ışığında SDBY sürecine gelen her hasta potansiyel nakil adayı olmakla birlikte belirli durumlarda böbrek nakli kontrendike olarak kabul edilmektedir. (Tablo 1)

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında transplantasyon kararı zamanlaması oldukça önemlidir. Glomerül filtrasyon hızı (GFH) 10 ml/dk/1.73 m2 altına düştüğünde bu sürecin başlatılması uygundur. İlk aşamada yapılacak

Tablo 1. Böbrek Nakli Mutlak Kontrendikasyonları

Reversible Böbrek Yetmezliği
Tedavi Edilmemiş Aktif Enfeksiyon
Yaşam Beklentisi Kısa Olan Aktif Malignite
Aktif Madde Bağımlılığı
Tedaviye uyumsuzluk yaratacak psikiyatrik hastalık
İlaç tedavilerine uyumsuzluk

24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ölçümü ile hastanın proteinürisi değerlendirilmelidir.

Transplantasyon hazırlık sürecindeki ilk basamak hasta bilgilendirilmesi üzerine olmalıdır.Özellikle uzun süredir diyaliz yöntemleri ile tedavi gören hastalara böbrek naklinin olumlu sonuçları anlatılarak,diğer replasman tedavilerine göre hem yaşam süresi hem de yaşam kalitesi açısından daha iyi sonuçları olan bu tedaviye yönelmeleri konusunda hastalar cesaretlendirilmelidir. Bu olumlu sonuçları yanında cerrahi işlemlere bağlı gelişecek morbidite ve mortaliteler, komplikasyonlar anlatılmalıdır. Böbrek nakli sürecinin tek başına bir cerrahi işlem olmadığı;enfeksiyon,malignite gelişimi ve kardiyovasküler komplikasyonları barındıran ve düzenli takip süreçlerinin gerektiği bir durum olduğu önemle vurgulanmalıdır. Böbrek nakli sürecinde gerçekçi hedefler anlatılmalı, greftin bir sağkalım sürecinin olduğu ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde uygun şartlar sağlanması durumunda hasta için yeniden böbrek nakli yada diyaliz gerekebileceği anlatılmalıdır.

Gerekli bilgilendirmeler sonrası hastaların ilk değerlendirmesi ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayeneyi içerir. Mevcut böbrek yetmezliği etyolojisinin bilinmesi fokal segmental glomeruloskleroz ve hemolitik üremik sendrom gibi belirli durumlarda desensitizasyon uygulanmasına imkan sağlar.Bu nedenle hastaların daha önce yapılmış böbrek biyopsi sonuçları önem arz etmektedir. Yine hastanın daha önce nakil olup olmadığı,ailede böbrek yetmezliği öyküsü,kadınsa düşük veya gebelikte proteinüri ile seyreden bir sürecin varlığı araştırılmalıdır.Geçirilmiş böbrek cerrahisi,üriner taş hastalığı varlığı veya alt üriner sistem operasyon öyküsü sorgulanarak nakil öncesi aktif bir enfeksiyon odağı olabilecek nedenler önceden düzeltilmelidir. Hastanın daha önce diyalize başlayıp başlamadığı,başladıysa hangi tip diyaliz yöntemlerinin uygulandığı,tekrarlayan kateter girişimlerine bağlı tromboz öyküsü olup olmadığı değerlendirilmelidir.Özellikle femoral kateter girişim öyküsü olan veya sık fistül trombozu gelişen hastalar bilgisayarlı tomografi eşliğinde anjıografik değerlendirilmeye alınmalı, gerekli durumlarda genetik testlerle olası trombozla seyreden hastalıklar araştırılmalıdır. Batın cerrahisi olup olmadığı, özellikle diyabetik ve koroner arter hastalığı öykü durumunda periferik nabızlar kontrol edilmelidir. İliak vasküler yapılardaki ateroskleroti değişikliklerin hem anastomoz sorunlarına hem de periferik okluziv hastalıklara yol açacağı düşünülerek hastanın vasküler anastomoz açısından uygunluğundan emin olunmalıdır. Bunlar için doplller ultrasonografi ve opaklı/opaksız abdomino-pelvik tomografi çekilmelidir.

Laboratuvar testlerinde ilk değerlendirme verici ile kan grubu uyumunu içerir. Sonrasında Lenfosit cross-match testi. Panel reaktif antikorlara bakılmalıdır. Ayrıntılı biyokimya paneli, hemogram, hemostaz paneli,

varsa idrar tetkiki ve kültür testleri, hepatit virusları, EBV, CMV e yönelik serolojik testler istenmelidir. Kızamık, kabakulak ve VZV ye yönelik IgG antikor testleri negatif olan canlı vericili adaylar aşılanarak operasyon 1 yada 2 ay ertelenmelidir.Ciddi PTH yüksekliği nakil için kontrendike olmamakla birlikte cerrahi endikasyon varsa mümkünse nakilden önce planlanmalıdır. Görüntüleme yöntemleri akciğer grafisi, tüm batın USG, toraks ve abdomen BT içermelidir. Gerekli durumlarda alt üriner sitem değerlendirimesi amacıyla voiding sistoüretrografi(VCUG) ve primer hastalığına yönelik ek görüntüleme planlanabilir.

Kardiyovasküler değerlendirme

Diyaliz hastalarının kardiyak hastalık görülme sıklığı yüksek oranlarda olduğundan, kardiyak fonksiyonların detaylı olarak değerlendirilmesi önemlidir. Tüm hastaların, elektrokardiyogram ve akciğer grafisi de dahil olmak üzere dikkatli bir klinik öykü ve muayene eşliğinde değerlendirilmeye ihtiyaç duyduğu konusunda genel bir görüş birliği bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirmek için bir ekokardiyogram ve semptomsuz yüksek riskli hastalarda önemli iskemik kalp hastalığını dışlamak için stresli EKG veya miyokard perfüzyon çalışması yapılması gerekir. Böbrek yetmezliği kendisi koroner arter hastalığı için en güçlü risk faktörü olsa da riski belirlemek için obezite, aile öyküsü, lipid profili, kan basıncı, sigara içme öyküsü ve diyabet gibi diğer faktörleri değerlendirmek de önemlidir. Semptomsuz ve düşük riskli hastalar için bir tarama yöntemi olarak stresli dopamin ekokardiyogramı veya daha yeni bir yöntem olarak BT koroner anjiyografi kullanılmaktadır. Tarama testlerinin öngörü değeri üzerine yapılan sistematik bir derleme, dobutamin stres ekokardiyogramının en iyi doğruluğa sahip olduğunu göstermiştir. Transplantasyondan hemen önce yapılan dikkatli taramaya rağmen, bazı hastalarda minör koroner dallarda hastalık tespit edilir ve bu durum bazen ameliyat sonrası göğüs ağrısı, troponin yükselmesi ve kardiyovasküler dengesizliklere yol açabilir. Normal sol ventrikül fonksiyonuna ve normal koroner damar yapısına sahip hastalara transplantasyon kararı almak nispeten daha kolay olmaktadır. Bunun yanında karmaşık olan konu ise bilinen kalp hastalığına rağmen transplantasyon yapılacak hastaların belirlenmesidir. Çünkü mevcut durum geniş çaplı vasküler hastalık için taşıdığı sonuçlar nedeniyle sadece kendi başına değerlendirilmemelidir.

- Koroner ve kapak hastalığı eğer tedavi edilebilir ise nakilden sonra değil, nakilden önce tedavi edilmesi gerekir. Çünkü nakil işlemi sırasında kardiyak hastalık tarafından oluşturulan riskler immünsüpresyonla birlikte girişimsel prosedürleri riskli kılmaktadır.
- Koroner arter ve/veya kapak hastalığının tedavi edilmesine rağmen, halen kişi risk altında ve tekrar bir miyokard enfarktüs geçirme durumu var ise veya belirgin sol ventrikül disfonksiyonu mevcutsa, genellikle nakil yapılmaması daha uygundur. Kardiyak hastalık hem diyaliz hem de nakil olan popülasyonlarda mortalitenin en önemli nedenidir ve iskemik kalp hastalığının nakil sonucunu olumlu yönde değiştireceğine dair çok az kanıt bulunmaktadır.

- İskemik kardiyomiyopatiye sekonder ejeksiyon fraksiyon (EF) düzeyi %25-30 olan hastalar böbrek nakli açısından uygun değildir. Bu hastalar için en uygun tedavi seçeneği kalp ve böbrek naklinin birlikte değerlendirilmesi olarak görülmektedir.Fakat diyaliz hastalarında hipervolemiye ikincil olarak EF düşüklüğünün eşlik ettiği dilate kardiyomiyopati gözlemlenebilir.Bu durum primer bir kalp hastalığına bağlı bir durum olmayıp etkin bir sıvı elektrolit kontrolü veya başarılı bir nakil sonrası düzelmektedir.

Gastroenterolojik değerlendirme

Böbrek nakli adaylarının gastrointestinal hastalıklar açısından detaylı bir değerlendirmeye tabi tutulması önemlidir. Adayların daha önce peptik ülser hastalığı, divertikülit, akut veya kronik pankreatit, asemptomatik safra kesesi taşı veya inflamatuar barsak hastalığı öyküler olup olmadığı belirlenmelidir. Böbrek nakline dahil edilmeden önce bu hastalıkların semptomları ortadan kaldırılmalıdır.Taramada total bilirubin, alanin aminotransferaz (ALT), INR ve albümin gibi parametreler kullanılmalıdır. Eğer adayda herhangi bir nedenle akut hepatit varsa, böbrek nakli ertelenmeli ve karaciğer hastalığının uzun vadeli yönetimi için uygun bir strateji belirlenmelidir.Adaylarda siroz varlığında, hepatosellüler karsinom için taranma yapılmalıdır.Öncesinde gastrointestinal kanama öyküsü olan hastalara gastroskopi ve gereğinde kolonoskopi planlanmalı aktif ülseri olan hastaların transplantasyonu tedavi sonrası planlanmalıdır.Yine ailede gastrointestınal kanser öyküsü olan ve 50 yaş üzerindeki alıcı adayları benzer taramadan geçirilmelidir.

Enfeksiyon taraması

- Enfeksiyonlar, düşük ve orta gelirli ülkelerde böbrek nakli alıcıları arasında morbidite ve mortalitenin yaygın bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Böbrek naklinden önceki dönemde mevcut olan enfeksiyonlar, transplant immünsüpresyonu sonrası progrese olabilir.Bu nedenle tanı ve tedavi nakilden önce gerçekleştirilmelidir. Nakilden önce enfeksiyonun tamamen tedavi edilmesi elbette ideal yaklaşım olarak gözlense de enfeksiyonun kontrol altına alınması ve nakil sonrasında tedaviye devam edilmesi de kabul edilebilir bir yöntemdir.
- Geçirilmiş tüberküloz öyküsü olan hastalar akciğer grafisi ve PPD test sonucuna göre proflaksi gerekliliği açısından değerlendirilmelidir.
- HBV ve HCV enfeksiyonunun varlığı, böbrek naklini doğrudan engellememelidir. Günümüzde HCV enfeksiyonun antiviral ilaçlarla başarılı bir şeklide tedavi edilebilirliği,yine HCV pozitif hastalardan HCV negatif alıcılara başarılı nakillerin yapılıyor olması HCV' yi ciddi bir sorun olmaktan çıkarmıştır. Aktif HBV ile enfekte hastalar HBV-DNA negatifleştikten sonra entecavir veya tenofovir proflaksisi ile transplantasyona yönlendirilmeli,HBV negatif hastalara yönelik aşılama planlanmalıdır. Kronik hepatite ikincil siroz gelişen hastalara ise kombine karaciğer ve böbrek nakli planlanmalıdır.

- HIV enfeksiyonu da benzer şekilde böbrek nakline mutlak kontrendike bir durum değildir.Düzenli antiviral tedavi alan HIV RNA negatif,transplantasyon öncesi 3 ay boyunca CD4+ T hücre sayısı 200/µL'den yüksek ve eşlik eden enfeksiyöz veya malign hastalık durumu olmayan hastalar nakil açısından uygundur.
- Kültürlerde asemptomatik olarak kolonize olmuş bakteriyel, viral, paraziter veya fungal organizmalar böbrek nakli için engel teşkil etmemelidir.
- Tüm adaylar sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV), herpes simpleks virüsü (HSV), varisella-zoster virüsü (VZV), kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (MMR), insan T-hücreli lenfotropik virüs (HTLV) ve frengi gibi enfeksiyonlar açısından taranmalıdır.
- Genel ve immün yetmezlikli popülasyonlar için önerilen aşı takvimi, böbrek naklinden önce tamamlanmalıdır.Transplantasyon öncesi canlı aşılam kontrendike olduğundan suçiçeği(VZV),kızamık,kız amıkçık ve kabakulak geçirmemiş ya da aşılanmamış adaylar en az 4 hafta önce aşılanmalıdır.Yine nakil öncesi influenza ve pnömokok aşılanması yapılmalıdır.

Diyabetik hasta yönetimi

Diyabet öyküsü olan nakil alıcıları özel bir değerlendirme gerektirir. Tip 1 Diyabet Mellitus hastaları için ilk karar böbrek ve pankreasın aynı anda nakledilip edilemeyeceğine dair olmalıdır. Bu uzmanlık alanının mevcut olduğu ülkelerde, en iyi hasta sağkalımını sağlayan seçenek, EPB (eş zamanlı pankreas ve böbrek) naklidir. EPB nakli için kabul kriterleri, genellikle böbrek nakilleri için belirlenen yaş sınırından biraz daha sıkıdır. EPB nakli için hastaların seçimi, daha çok vasküler ve kardiyak operasyon risklerine odaklanır, ancak böbrek nakli seçim süreciyle genel olarak benzerdir. Bu prosedür hem cerrah hem de hasta üzerinde daha fazla zorluk yaratır ve pankreasın hormonal drenajının intestinal yapılara yapılması gibi ek riskler içerir. Bu süreçte indüklenen ince bağırsak paralizisi nedeniyle postoperatif iyileşme daha uzun sürer ve immünsüpresyonun izole böbrek nakline göre daha yoğun uygulanması gerekir. Bu sorunlara karşın, hastanın eksojen insülin kullanmadan iyi bir kan şekeri kontrolünün faydalarını, diyabetin uzun vadeli komplikasyonlarının azalmasını ve kadavradan yapılan sadece böbrek nakline göre daha iyi sağkalımı tablosunu da göz önünde bulundurmak gerekir. Tip 2 diyabetin neden olduğu son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların çoğunluğunun nakli, cerrahı uygulanacak prosedür açısından zorlamaktadır. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan yüksek tip 2 diyabet insidansı, böbrek replasman tedavisine başlayan insan sayısında üç kat artışa neden olmuştur. Bu hastalığın özellikle iskemik kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık üzerine etkisi greft üzerinde olumsuz sonuçlar doğurmaktadır.Transplantasyon sonrasında cerrahi stres ve immunsupresif tedavi kan şeker kontrolunu güçleştireceğinden bu dönemde hastaların yakın takibi önemlidir.

Respiratuar değerlendirme

Nakil adayında solunum hastalığının değerlendirilmesi, hastanın anestezi riskine karşı riskli olup olmadığınının ve nakil sonrası

immünsüprese olan kişinin uzun vadede yaşamı tehdit eden enfeksiyon riskinin belirlenmesini sağlar. Anestezi tarafından akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri ile kronik obstrüktif hava yolu hastalığı değerlendirilmesi yapılır. Önemli hastalıklar arasında bronşiektazi, tüberküloz ve önceki mantar enfeksiyonları bulunur.Tüm bunlar immünsüpresyon etkisi altında hızla kontrol edilemez hale gelebilir.

- Solunum bozukluğu derecesinin, enfeksiyon nükslerinin sıklığının ve şiddetinin değerlendirilmesi, bronşiektazi hastası için naklin uygunluğunu belirleyen ana unsurdur.
- Aktif tüberküloz, nakil düşünülmeden önce etkili bir şekilde tedavi edilmelidir. Nakil sonrası tüberküloz reaktivasyonu riski yüksek olan hastalar; yüksek endemik oranlara sahip bölgelerden gelenler, göğüs röntgeninde veya başka bir yerde kalsifiye lezyonlar ve pozitif Quantiferon Gold testi olan hastalardır.Gelişmiş ülkelerde , sınırlı kanıtlara dayanarak yönetim genellikle 6 ay süreyle profilaktik bir izoniazid tedavisinin eklenmesini içerir.

Obezite yönetimi

Beden Kitle İndeksi'nin (BMI) artışı, transplantasyon sonrası diyabet ve greft yetmezliğiyle ilişkilidir. Karın bölgesindeki yüksek yağ miktarı cerrahi prosedürü zorlaştırmakta ve dikkatli yönetilmezse yara enfeksiyonu riskinin de artmasına yol açmaktadır. Günümüz verileri, beslenme bozukluğuna bağlı düşük BMI'nin de bir endişe kaynağı oluğunu ve bu hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermektedir. BMI değeri 35 kg/m2 ve üzeri olan hastalar, nakil öncesi diyet danışmanlığı veya bariatrik cerrahi gibi müdahaleler açısından değerlendirilmelidir. BMI değeri 40 kg/m2 ve üzeri olan hastalarda transplantasyonun yararı tartışmalıdır. Çünkü bu durum cerrahi teknikte zorluk, komplikasyon ihtimalinin artması, nakil sonrası diyabet ortaya çıkması ve buna bağlı greft disfonksiyonu ile ilişkilidir.

Malignite taraması

Tüm alıcı adayları, genel popülasyon için yerel kılavuzlara uygun olarak rutin kanser taramasından geçmelidir.Bu amaçla kadın adaylar için mamografi,meme USG ve smear testi ; erkek hastalar için digital rektal muayene(DRM) ve PSA ölçümü yapılmalıdır. Kanser taraması böbrek kanseri, mesane kanseri, hepatoselüler karsinom ve gastrointestinal maligniteler açısından ultrasonografi ve endoskopik tetkikleri içermelidir. Aktif kanser hastalığı olan adaylar, düşük dereceli kanserler (örneğin, prostat kanseri [Gleason skoru ≤ 6], yüzeyel olmayan melanom dışı deri kanseri, insidental renal tümörler [maksimum çapı ≤ 1 cm], yüzeyel mesane kanseri,in-situ serviks kanseri) hariç, böbrek nakli için uygun değildir. Potansiyel olarak iyileştirici tedavi sonrası remisyonda olan kanser hastaları ise böbrek nakli için değerlendirilebilir. (Tablo-2) Kanser tedavisinin ardından böbrek nakli zamanlaması, kanser tipine ve ilk teşhis aşamasına bağlıdır. Remisyonda olan adaylar için nakil kararları, onkologlar, nefrologlar ve hastalar arasında işbirliğiyle planlanmalıdır. Önceki kılavuzlar kanser öyküsü olan adaylar için farklı önerilerde bulunmaktadır ve çoğu gözlemsel ka-

Tablo 2. Nakil Öncesi Önerilen Hastalıksız Sağ Kalım Süresi

Kanser	Süre
Böbrek Mesane Üreter	>2 Yıl
Ağız Özefagus Mide Kolon Rektum	>2 Yıl (Karaciğer kanserlerinde karaciğer nakli olmadan kontrendikedir)
Meme	>5 Yıl
Hodgkin Hastalığı	>5 Yıl
Non-Hodgkin Hastalığı	>5 Yıl
Melanoma	>5 Yıl (Metastaz riski değerlendirilmeli)
Melanom Dışı Cilt Kanseri	Lokal Tedavi

yıt verileri ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Tedavi edilebilir kanser türlerine sahip olan kişilerin nakil adaylığı, potansiyel olarak iyileştirici tedavinin alındığı ve tam remisyonun elde edildiği bir süre olan 2-5 yıl sonra önerilmektedir. Bazı son gözlemsel veriler, potansiyel olarak iyileştirici tedaviden bir yıl sonra tekrar listelenen hastaların mükemmel kısa ve orta vadeli sonuçları elde ettiğini göstermiştir ve bu durum mevcut yaklaşımı sorgulatmaktadır.

İmmünolojik değerlendirme

Transplantasyon adaylarının immünolojik değerlendirilmesi organ nakli öncesinde başarının artması, hiperakut ve akut rejeksiyonun azalması için hayati öneme sahiptir. Kan grubu analizi, HLA (Human Lokosit Antijen) antijen tayini, panel reaktif antikor (PRA) ve çapraz eşleştirme testleri(cross-match) bu değerlendirmenin temel basamaklarıdır.

- Kan grupları içinde ABO kan grubu tayini en önemli basamak olup, Rh antijeni ve diğer antijenlerin önemi daha azdır.
- HLA testleri ile majör doku uyumluluk kompleksi'nin tanımlanması da rejeksiyonu öngörmede önemli bir basamaktır. Tip 1 ve tip 2 HLA'ların tespiti ve alıcı ile donör arasındaki uyumunun belirlenmesi nakil başarısını önemli ölçüde etkilemektedir.
- Panel reaktif antikor (PRA)'lar HLA gruplarına karşı gelişmiş, daha önce sensitizasyona bağlı antikorların tespitine dayanmaktadır. Toplumun sahip olduğu farklı HLA tiplerine karşı oluşan antikorların analiz edilmesiyle değerlendirilir.
- Donör spesifik antikor (DSA) testi ise vericinin HLA'ları özelinde gelişmiş olan antikorların tespitine dayanmaktadır. Çapraz eşleştirme ile saptanan bu antikorların bilinmesi özellikle hiperakut rejeksiyonun önlenmesi için kritik öneme sahiptir.

Kronik böbrek hastalığının etyolojisinin bilinmesi nakil sonrası rekürrensleri öngörmede ve gereğinde desensitizasyon tedavi planlanması açısından önemlidir.

- Primer hiperokzalozisde tek başına böbrek nakli kontrendike olup kombine karaciğer ve böbrek nakli planlanmalıdır.
- Renal amiloidoz ailevi akdeniz ateşi (FMF) veya kronik enfeksiyonlara ikincil olarak gelişmekte ve böbrek nakli gereksinimi oluşturmaktadır.Eşlik eden kardiyak tutu-

lum sağkalımı azaltmakta ve nakil sonrası immunsupresif tedavi ile hasta kliniğini olumsuz etkilemektedir.Bu hastalara mümkün olduğunca kadavradan nakil planlanmalı ve takip ile ilgili ayrıntılı bilgilendirme yapılmalıdır.

- Fokal segmental glomerulosklerozu(FSGS) yüksek relaps oranına bağlı greft kaybı ile ilerleyen,bu nedenle transplantasyon sonrası yakın takip gerektiren bir hastalıktır.Nüks oranının sık olduğu(genç yaş,erkek hasta, , tanı ile son dönem hastalık süresi < 2 yıl, mutasyonu olmayan) hastalara nakil öncesi plazmeferez uygulanması nüks olasılığını azaltmaktadır. Masif proteinüri ve hipoalbuminemi varlığında nakil planlanmamalıdır.
- Atipik hemolitik üremik sendrom (aHUS) da tanı anında dahil mortalite yüksek görülmekte ve transplantasyon sonrası sık erken nüks gözlenmektedir. Hemolitik anemi,trombositopeni,LDH yüksekliği görülmekte ve gebelikte böbrek yetmezliğe neden olabilmektedir.Bu hastalarda anti-C5(Eculizimab) ile birlikte nakil planlanabilmektedir.
- İşeme disfonksiyonu ile giden bazı genetik,anatomik veya nörojenik hastalıklar (posterior üretral valv, spina bifida, Prune Belly sendromu, nörojenik mesane) son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir.Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve enürezis nokturna ile klinik bulgu vermekte;VCUG,sistometri ve basınç-akım çalışmaları tanıyı desteklemeye yardımcı olmaktadır.Nakil öncesi erken teşhis ve tedavi yöntemleri ile greft sağkalımına olumlu katkı sağlanmaktadır.

Gerek canlı vericili gerekse kadaverik alıcı adaylarının nakil öncesi diyalize alınması perioperatif hasta yönetimi açısından önem arz etmektedir.Mevcut elektrolit bozuklukları düzeltilmeli ve hastalar övolemik olarak operasyona alınmalıdır.Hemodiyaliz, transplantasyon öncesi 12 saat içinde yapılacaksa heparinsiz planlanmalıdır.Periton diyaliz hastaları operasyondan hemen öncesinde diyalize girmeli,gerekli durumlarda diyaliz kateteri açılarak hemodiyaliz uygulanmalıdır.

Transplantasyon öncesi bazı durumlar dışında nativ nefrektomi endikasyonu yoktur.Nativ nefrektomi transplantasyon öncesi veya nakil ile eş zamanlı olarak yapılabilir. Bu durumlar şunlardır;

1. Aktif enfeksiyonun eşlik ettiği nefrolitiyazis
2. İleri evre vezikoüreteral reflü
3. Cerrahi alana böbreğin yerleşmesine engel olan polikistik böbrek hastalığı
4. Tedaviye yanıtsız hipertansiyon
5. Diğer tedavilere yanıtsız masif proteinüri
6. Renal karsinom varlığı/şüphesi

Re-transplant planlanan hastalara belirli durumlar (enfekte greft,malignite gelişimi, rejeksiyona ikincil hematüri) dışında greft nefrektomi endikasyonu yoktur. Bu hastalarda ikincil ve sonraki nakiller karşı taraf retroperitoneal iliak fossaya veya intraabdominal bölgeye yapılabilmektedir.Rejeksiyon sonrası greft kaybı olan hastalar ayrıntılı bir immünolojik değerlendirme ile yeni vericiye karşı duyarlılığı araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. Summary of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. Transplantation. 2020;104(4):708-14.
2. Abramowicz D, Cochat p, Claas FH, Heeman U, Pascual J, Dudley C, et al. European renal best practice guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. Nephrol Dial Transplant. 2015;30(11):1790-7.
3. Milan Manani S, Virzi GM, Giuliani A, Clementi A, Brocca A, Dissegna D, et al. Hemolytic uremic syndrome and kidney transplantation: A case series and review of the literature. Nephron. 2017;136(3):245-53.
4. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, Carithers RL, Ragosta M, Bolton K, Auerbach AD, Eagle KA; Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. Circulation. 2012 Jul 31;126(5):617-63.
5. Blumberg EA, Rogers CC; American Society of Transplantation ınfectious Diseases Community of practice. Solid organ transplantation in the HIV-infected patients. Guidelines from the American Society of Transplantation ınfectious Diseases Community of practice. Clin Transplant. 2019; e13499.
6. Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis. CMAJ 2014, 186 (2), 112-117.
7. Gordon CE, Adam GP, Jadoul M, Martin P, Balk EM. Kidney Transplantation From Hepatitis C Virus-Infected Donors to Uninfected Recipients: A Systematic Review for the KDIGO 2022 Hepatitis C Clinical Practice Guideline Update. Am J Kidney Dis. 2023 Apr 14: S0272-6386(23)00592-9.
8. Yap DY, Tang CS, Yung S, Choy BY, Yuen MF, Chan TM. Long-term outcome of renal transplant recipients with chronic hepatitis B infection-impact of antiviral treatments. Transplantation. 2010 Aug 15;90(3):325-30.
9. Van den Broek DAJ, Meziyerh S, Budde K, Lefaucheur C, Cozzi E, Bertrand D, López Del Moral C, Dorling A, Emonds MP, Naesens M, de Vries APJ; ESOT Working Group Subclinical DSA Monitoring. The Clinical Utility of Post-Transplant Monitoring of Donor-Specific Antibodies in Stable Renal Transplant Recipients: A Consensus Report With Guideline Statements for Clinical Practice. Transpl Int. 2023 Jul 25; 36:11321.
10. Boonpheng B, Hansrivijit P, Thongprayoon C, Mao SA, Vaitla PK, Bathini T, Choudhury A, Kaewput W, Mao MA, Cheungpasitporn W. Rituximab or plasmapheresis for prevention of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. World J Transplant. 2021 Jul 18;11(7):303-319.

Böbrek Naklinde Canlı Donör Hazırlığı

6

Davut KAMACI, Samet ŞENEL

1. GİRİŞ

Tüm dünyada böbrek nakli bekleyen hasta sayısı yıllar içinde sürekli artmaktadır. Yeterli sayıda kadaverik allogreft sağlanamaması nedeniyle geliştirilen stratejilerden birisi de canlı donörlerden allogreft sağlanmasıdır. Üstelik canlı vericili böbrek naklinin, kadaverik olanlara göre greft ve hasta sağkalımında artış, preemptif veya erken dönemde nakle imkân sağlaması ve elektif şartlarda operasyon yapılabilmesi gibi çeşitli avantajları mevcuttur.

Canlı böbrek donörü olmanın getirdiği birtakım riskler vardır ancak genel olarak bu riskler çok yüksek değildir. Yapılan son çalışmalarda canlı böbrek donörlerinde, normal popülasyona göre ciddi kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) geliştirme riskinde küçük bir artış görülmektedir. Çoğu donör için 15 yıllık böbrek yetmezliği riski %1'in altındadır. Donör nefrektomi vakalarının %10-20'sinde minör perioperatif komplikasyonlar meydana gelirken majör komplikasyonlar <%3 oranında görülür. Perioperatif ölüm riski ise <%0,03'tür.

Canlı donör adaylarında perioperatif, postoperatif ve uzun dönem komplikasyon risklerinin azaltması, böbrek alıcısının enfeksiyon ve malignite bulaştırma riskinden korunması ve uyumsuz böbrek naklinin önlenmesi için nakil öncesi çeşitli değerlendirmeler yapılmaktadır. Bu değerlendirmeler donör adaylarında öncelikle kan tiplemesi, tıbbi değerlendirme ve psikososyal değerlendirme yapılmasını içermektedir. Ayrıca canlı böbrek donörünün uzun dönem komplikasyonlar ve KBY gelişme riskinden korunması için nakil sonrası takiplerinin yapılmasına devam edilmelidir.

2. KAN TİPLEMESİ VE CROSS-MATCH

Canlı böbrek nakli adayının değerlendirilmesi için öncelikle donör adayı ve alıcı arasında kan grubu ve cross-match uyumu bakılır. Cross-match uyumuna alıcı kanında hiperakut rejeksiyona yol açabilecek anti-donör antikorları tespit etmek için bakılmaktadır.

Çoğu nakil merkezi öngörülen greft sağkalımını artırmak için rutin olarak donör adaylarında ve alıcılarında Major doku uyumluluk kompleksi (MHC) Sınıf I (A,B,C) ve Sınıf II (DP, DR,DQ) için İnsan Lökosit Antijeni (HLA) tiplemesi yapmakta ve alıcılarda donöre özgü anti-HLA antikorlarını değerlendirmektedir.

ABO kan grubu tiplemesinin 2 kez yapılması önerilmektedir. Rh antijenleri donör böbrek dokusunda hücre yüzeylerinde bulunmadığı için allogreft reddinde önemli bir rol oynamaz, bu nedenle Rh antijen uyumsuzluğu eşleştirme yapılırken dikkate alınmaz. Ancak doğurganlık çağındaki Rh negatif kadın alıcıların, donör Rh pozitif ise sensitizasyon açısından risk altında olabileceği unutulmamalıdır.

ABO kan grubu veya cross-match uyumsuzluğu olan çiftlerde çapraz nakil veya uyumsuzluk yönetimi protokolleri planlanabilir. Günümüzde kan grubu veya HLA uyumsuz çiftlerde nakil öncesinde uyumsuzluk yönetimi protokolleri uygulanmak şartıyla böbrek nakli yapılabilmektedir.

3. TIBBİ DEĞERLENDİRME

Canlı donör adayının kan grubu ve alıcı ile crossmatch uyumluluğu tarandıktan sonra kapsamlı bir anamnez alınmalıdır. Fizik muayene sonrası laboratuvar, görüntüleme ve diğer tetkikleri yapılarak donör adayının tıbbi ve psikososyal değerlendirmesi tamamlanır. Tıbbi değerlendirme bağış öncesi böbrek fonksiyonu, proteinüri, hematüri, kan basıncı, kan şekeri, obezite, enfeksiyon ve malignite taraması, nefrolitiazis, genetik böbrek hastalıkları gibi canlı böbrek donörü olmayı engelleyebilecek durumların değerlendirilmesini içermelidir.

Donör adayları kardiyak, pulmoner, kanama, anesteziye bağlı ve diğer perioperatif komplikasyon riskleri açısından da değerlendirilmeli, sigara içen donör adayları nakilden en az 4 hafta önce bırakmaları için, obez olanlar ise kilo vermeleri için uyarılmalıdır.

a. Anamnez ve Fizik Muayene

Donör adayının aile öyküsü ve özgeçmişi dahil olmak üzere kapsamlı anamnezinin alınmasını takiben ayrıntılı fizik muayenesi yapılır. Donör adaylarında koroner arter hastalığı, kalp hastalığı, hipertansiyon, gastrointestinal hastalık, akciğer hastalığı, otoimmun hastalık, genitoüriner hastalık, nörolojik hastalık, hematolojik bozukluklar, kanser ve enfeksiyon öyküsü, gut atakları, kadınlarda hipertansif gebelik bozuklukları ve diğer önemli tıbbi durumlar sorgulanmalıdır. Böbrekle ilgili olarak genetik böbrek hastalıkları, proteinüri ve hematüri, gestasyonel diyabet, diyabet, ürolitiazis ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu öyküsü sorulmalıdır. Özellikle kronik ağrı kesici ilaç ve nefrotoksik ilaçlar olmak üzere ilaç ve madde kullanımı öyküsü de anamneze eklenmelidir.

Fizik muayene tüm ana organ sistemleri muayenesini, vücut kitle indeksi (VKİ) ve en az iki farklı zamanda olmak üzere kan basıncı ölçümünü içermelidir.

b. Laboratuvar ve Görüntüleme Testleri

Laboratuvar testleri kan grubu ve alt tipi, tam kan sayımı, koagulasyon parametreleri, açlık

kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, açlık lipid profili ve albümin düzeyini içermelidir. Özellikle ailesinde diyabet öyküsü olanlar olmak üzere donör adaylarında glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyi bakılması da önerilmektedir. Tam idrar tetkiki (TİT), idrar kültürü, albuminüri düzeyi, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) bakılmalıdır. Doğurganlık çağındaki kadın adaylarda insan koryonik gonadotropin (HCG) düzeyi görülmelidir.

Ailesinde otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) bulunan adaylarda görüntüleme yöntemleri veya genotipleme ile değerlendirme yapılmalıdır. Taş öyküsü bulunan veya görüntüleme ile taş tespit edilen adaylar kalsiyum, ürik asit, oksalat, sitrik asit, sodyum ve kreatinin düzeyi içeren 24 saatlik idrar taş paneli ile değerlendirilmelidir.

Donör adaylarında elektrokardiyogram (EKG) ve posteroanterior akciğer grafisine (PAAG) ek olarak böbrek anatomisini değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi (BT) anjiogramı veya manyetik rezonans (MR) anjiogram ile görüntüleme yapılmalıdır. Aterosklerotik renal arter hastalığı veya her iki renal arteri etkileyen fibromüsküler displazisi bulunan donör adaylarından bağış kabul edilmemelidir.

c. Enfeksiyon Taraması

Bağış öncesi donör adayları insan immün yetmezlik virusu (HIV), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), sitomegalovirüs (CMV) ve epsteinBarr virüsü (EBV) enfeksiyonları açısından güncel olarak taranmalıdır. Donör adayında coğrafi, mevsimsel, mesleki, hayvansal veya çevresel maruziyetler açısından risk faktörleri varsa ek olarak treponema pallidum (sifiliz), mycobacterium tuberculosis, toksoplazma, brucella strongyloides, trypanosoma cruzi, batı nil virus, Histoplasmosis, Coccidiomycosis ve diğer endemik patojenler açısından da taramalar yapılmalıdır.

d. Malignite Taraması

Donör adayları nakil öncesi, serviks, meme, prostat, kolon ve akciğer kanseri için kanser taramasından geçmeli ve aktif malignitesi bulunan adaylar bağış için kabul edilmemelidir. Düşük dereceli melanom dışı cilt maligniteleri genel olarak bağışa engel değildir. Düşük bulaşma veya nüks riski bulunan malignite vakalarında bazı seçilmiş durumlarda bağış düşünülebilir. Yüksek Bosniak dereceli böbrek kistleri (tip 3-4) veya T1a renal hücreli karsinomu (RCC) bulunan donör adayları bazı seçilmiş durumlarda bağış için kabul edilebilir. Melanom, koryokarsinom, hematolojik malignensiler, monoklonal gamopati, testis, akciğer ve meme maligniteleri gibi orta ve yüksek bulaşma veya nüks riski olan donör adaylarından bağış kabul edilmemelidir.

e. Bağış Öncesi Böbrek Fonksiyonu

Bağış öncesi donör böbrek fonksiyonu serum kreatinin konsantrasyonu ile değil GFR ile değerlendirilmelidir. İlk değerlendirme için serum kreatininden faydalanılarak hesaplanan eGFRcr kullanılabilir ancak bu değer ikinci bir yöntemle ya da eGFRcr tekrarı ile doğrulanmalıdır. Genel olarak GFR değerinin ≥90 mL/dk/1,73 m^2 olması bağış için kabul edilebilir bir böbrek fonksiyon düzeyi olarak değerlendirilmektedir. Ancak bazı merkez-

lerde donör adayının demografik özelliklerine göre standartlaştırılmış referans değerlere göre de karar verilebilmektedir. GFR değeri <60 mL/dk/1,73 m^2 olan donör adayları bağış yapmamalıdır. Donörde görüntüleme yöntemleri ile üriner sistemde parankimal, vasküler, toplayıcı sistem anomalileri veya böbrek boyutunda asimetri varsa tek böbrek için glomerüler filtrasyonla atılan radyonüklidler veya kontrast maddeler (99mTc-DTPA gibi) kullanılarak GFR hesaplanmalıdır ve engel bir durum yoksa GFR değeri daha düşük olan taraf alınmalıdır.

f. Albüminüri ve Hematüri

İdrar albümini böbrek hasarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan idrar proteinidir. Donörlerde albuminürinin ilk taraması idrarda albümin/kreatinin oranı (ACR) bakılarak yapılmalı ardından 24 saatlik idrarda albümin atılım oranı (AER) ile teyit edilmelidir. Donör adaylarında kabul edilebilir AER 30 mg/ gün'ün altındaki değerlerdir. 100 mg/ gün üzerindeki AER değerlerinde ise donör adayı kabul edilmemelidir.

İnatçı hematürisi bulunan adaylar, enfeksiyon, malignite ve ürolitiazis açısından değerlendirilmeli, tanımlanmış bir neden bulunamazsa glomeruler hastalıkları ekarte etmek için biyopsi planlanmalıdır. IgA nefropatisi saptanan adaylardan nakil yapılmamalıdır. İnce bazal membran nefropatili donör adayları normal böbrek fonksiyonu ve kan basıncı olması, proteinüri olmaması durumunda biyopsi ile Alport sendromu dışlandıktan sonra bağış yapabilmektedir.

Bazı merkezlerde >10 RBC/hpf olan donör adayları dışlanırken, çoğu merkez ürolojik değerlendirme ve böbrek biyopsisi negatif olan adayları donör olarak kabul etmektedir.

g. Nefrolitiazis

Donör adayları taş öyküsü açısından sorgulanmalı ve görüntüleme yöntemleri ile taş varlığı açısından araştırılmalıdır. Taş öyküsü veya mevcut taşı bulunan donör adaylarının altta yatan nedenler açısından serum PTH, 24 saatlik idrarda kalsiyum, fosfat, oksalat, sitrat, ürik asit, kreatinin ve sodyum bakılarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Bilateral, multiple taş, rekürrens veya nefrokalsinozis gibi durumlar bağışa engel olurken tek taraflı küçük bir taş olması gibi durumlarda bağışa devam edilebilir.

h. Hipertansiyon, Metabolik ve Yaşam Tarzı Risk Faktörleri

Böbrek ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri bağıştan önce belirlenmeli, donör adayları; vücut kitle indeksi, Diabetes mellitus (DM), dislipidemiler ve tütün kullanımı açısından değerlendirilmelidir. VKİ, bağıştan önce ölçülen ağırlık ve boya göre hesaplanmalı ve >30 kg/m2 olan donör adaylarını onaylama kararı, nakil merkezinin kabul edilebilir risk eşiğiyle ilişkili olarak demografik ve sağlık profiline göre bireyselleştirilmelidir. Tip 1 DM hastaları donör olarak kabul edilmemelidir. Glisemi açlık kan şekeri ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ile değerlendirilmelidir.

Kontrolsüz hipertansiyon veya hedef organ hasarı kanıtı olan hipertansiyon öyküsü canlı böbrek bağışı için kontraendikasyondur. Bir veya iki antihipertansif ajanla kontrol altında olan ve hedef organ hasarı bulunma-

yan donör adayları bağış için kabul edilebilirler.

i. Genetik Böbrek Hastalıkları

Donör adayları genetik böbrek hastalıkları açısından sorgulanmalıdır. Özellikle alıcı adayının donör adayıyla genetik olarak akraba olduğu durumlarda, mümkün olduğunda alıcı adayının böbrek yetmezliğinin nedeni belirlenmelidir. Böbrek yetmezliğine neden olabilecek genetik bir böbrek hastalığına sahip olduğu tespit edilen donör adayları bağış yapmamalıdır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) bulunan donör adayları bağış yapmamalıdır. ODPBH için aile öyküsü bulunan donör adayları hastalık görüntüleme yöntemleri veya genetik test ile dışlanırsa bağış yapabilir. Sahra Altı Afrika kökenli donör adaylarında yaşam boyu böbrek yetmezliği riskini artırması nedeniyle Apolipoprotein L1 (APOL1) genotiplemesi de önerilebilir.

j. Hamilelik

Kadın donör adayları görüntüleme yöntemlerine başlanmadan önce gebelik açısından taranmalıdır ve gebe adaylar bağış yapmamalıdır.

4. PSİKOSOSYAL DEĞERLENDİRME

Donör adayları nakil öncesi psikososyal değerlendirmeden geçmelidir. Değerlendirme gönüllülüğü ve tarafsızlığı sağlamak için donör adayının yalnız olduğu koşullarda ve nakil ekibinde bulunmayan bir sağlık profesyoneli tarafından yapılmalıdır.

5. KONTRENDİKASYONLAR

Canlı donör böbrek nakli için çeşitli kontraendikasyonlar tanımlanmıştır. Bunlar;

- 18 yaşından küçük veya zihinsel olarak bilinçli bir karar veremeyecek durumda olmak
- ABO kan grubu veya HLA uyuşmazlığı
- Yetersiz böbrek fonksiyonu
- Nefrokalsinozis, bilateral böbrek taşı veya tekrarlayan nefrolitiazis
- Glomerüler filtrasyon hızında asimetri, parankimal, vasküler veya ürolojik anormallikler
- Proteinüri/hematüri
- Kontrolsüz veya son organ hasarı bulunan hipertansiyon
- Tip 1 diyabet
- Son organ hasarı bulunan veya komplikasyon riski yüksek durumlarda tip 2 diyabet
- Morbid obezite
- Malignite
- Kronik aktif viral enfeksiyon (HIV, HCV, HBV, HTLV gibi)
- Akut semptomatik enfeksiyon
- Bağış konusunda belirgin kararsızlık
- Bağış baskısı konusunda yüksek şüphe
- Donör ve alıcı arasında yasadışı mali alışveriş olduğuna dair yüksek şüphe
- Kontrolsüz psikiyatrik durumlar
- Aktif madde veya alkol kullanım bozukluğu
- Gebelik

6. DONÖR NEFREKTOMİSİ İÇİN CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

Canlı böbrek donör nefrektomisi çeşitli yöntemlerle yapılabilen, genel olarak düşük

komplikasyon riski taşıyan elektif bir cerrahi prosedürdür. Operasyon sonrası 90 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite %0,03 kadardır. Perioperatif komplikasyon insidansı ise %7,9-16 kadardır.

Günümüzde donör nefrektomi için açık transperitoneal/retroperitoneal, laparoskopik, el yardımlı, robot yardımlı veya tek portlu laparoskopik ve doğal orifis translüminal nefrektomi gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Açık donör nefrektomi daha büyük insizyon daha fazla morbidite ve daha uzun süren iyileşme süresi nedeniyle çoğu nakil merkezinde rutin olarak kullanılmamaktadır.

Donör nefrektomisinde renal arteri kapatmak için Weck Hem-o-lok gibi sabitlenmeyen klipsler kullanmak yerine renal arterin süturasyonu veya stapler kullanımı önerilmektedir. Anatomik veya fonksiyonel bir engel yoksa daha uzun renal pedikül sağlanabilmesi nedeni ile donör nefrektomi için sol böbreğin alınması uygundur.

7. BAĞIŞ SONRASI TAKİP

Bağış sonrası canlı böbrek donörleri yılda en az bir kez kan basıncı, VKI, serum kreatinine bağlı tahmini GFR ve albuminüri ölçümü yaptırmalı ve KBH açısından yaşam boyu izlenmelidirler. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2013 yılında yürürlüğe giren Organ Procurement and Transplatation Network (OPTN) politikası bağış sonrası 6. ay, 1 ve 2. yıl takiplerini zorunlu tutmuştur.

KAYNAKLAR

1. Lentine KL, Smith JM, Hart A, Miller J, Skeans MA, Larkin L, Robinson A, Gauntt K, Israni AK, Hirose R, Snyder JJ. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant. 2022 Mar;22 Suppl 2:21-136. doi: 10.1111/ajt.16982. PMID: 35266618.
2. Lentine KL, Lam NN, Segev DL. Risks of Living Kidney Donation: Current State of Knowledge on Outcomes Important to Donors. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 Apr 5;14(4):597-608. doi: 10.2215/CJN.11220918. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30858158; PMCID: PMC6450354.
3. Naik RH, Shawar SH. Renal Transplantation Rejection. 2023 Feb 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 31971715.
4. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, Gallon L, Garvey CA, Guleria S, Li PK, Segev DL, Taler SJ, Tanabe K, Wright L, Zeier MG, Cheung M, Garg AX. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. Transplantation. 2017 Aug;101(8S Suppl 1):S1-S109. doi: 10.1097/TP.0000000000001769. PMID: 28742762; PMCID: PMC5540357.
5. Organ Procurement and Transplantation Network: Policies. http://optn.transplant.hrsa.gov/governance/policies/ (Accessed on July 07, 2023).
6. Osman Y, El-Husseini A, Sheashaa H, Amani M, Bakr MA, El-Din AB. Impact of Rh(D) blood group system on graft function and survival in live-donor kidney transplantation: a single-institution experience. Transplantation. 2004 Dec 15;78(11):1693-6. doi: 10.1097/01.tp.0000144328.68806.dc. PMID: 15591962.
7. Hassaballa MA. Kidney Paired Donation. Exp Clin Transplant. 2022 Aug;20(Suppl 4):59-61. doi: 10.6002/ect.DonorSymp.2022.O2. PMID: 36018023.
8. Morath C, Zeier M, Döhler B, Opelz G, Süsal C. ABO-Incompatible Kidney Transplantation. Front Immunol. 2017 Mar 6;8:234. doi: 10.3389/fimmu.2017.00234. PMID: 28321223; PMCID: PMC5338156.
9. Mamode N, Bestard O, Claas F, Furian L, Griffin S, Legendre C, Pengel L, Naesens M. European Guideline for the Management of Kidney Transplant Patients With HLA Antibodies: By the European Society for Organ Transplantation Working Group. Transpl Int. 2022 Aug 10;35:10511. doi: 10.3389/ti.2022.10511. PMID: 36033645; PMCID: PMC9399356.
10. Delmonico F; Council of the Transplantation Society. A Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. Transplantation. 2005 Mar 27;79(6 Suppl):S53-66. PMID: 15785361.
11. Zhang S, Yuan J, Li W, Ye Q. Organ transplantation from donors (cadaveric or living) with a history of malignancy: review of the literature. Transplant Rev (Orlando). 2014 Oct;28(4):169-75. doi: 10.1016/j.trre.2014.06.002. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25135838.

12. Garg N, Poggio ED, Mandelbrot D. The Evaluation of Kidney Function in Living Kidney Donor Candidates. Kidney360. 2021 Jul 1;2(9):1523-1530. doi: 10.34067/KID.0003052021. PMID: 35373109; PMCID: PMC8786144.
13. Laham G, Ponti JP, Soler Pujol G. Assessing Renal Function for Kidney Donation. How Low Is Too Low? Front Med (Lausanne). 2022 Feb 2;8:784435. doi: 10.3389/fmed.2021.784435. PMID: 35186970; PMCID: PMC8847393.
14. Inker LA, Huang N, Levey AS. Strategies for assessing GFR and albuminuria in the living kidney donor evaluation. Curr Transplant Rep. 2017 Mar;4(1):13-23. doi: 10.1007/s40472-017-0134-0. Epub 2017 Jan 29. PMID: 28944160; PMCID: PMC5608095.
15. Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2013 Feb;24(3):364-75. doi: 10.1681/ASN.2012020148. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23349312.
16. Mandelbrot DA, Pavlakis M, Danovitch GM, Johnson SR, Karp SJ, Khwaja K, Hanto DW, Rodrigue JR. The medical evaluation of living kidney donors: a survey of US transplant centers. Am J Transplant. 2007 Oct;7(10):2333-43. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01932.x. PMID: 17845567.
17. Tatapudi VS, Goldfarb DS. Differences in national and international guidelines regarding use of kidney stone formers as living kidney donors. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019 Mar;28(2):140-147. doi: 10.1097/MNH.0000000000000480. PMID: 30531468; PMCID: PMC6425959.
18. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, Mehta SH, Singer AL, Taranto SE, McBride MA, Montgomery RA. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. JAMA. 2010 Mar 10;303(10):959-66. doi: 10.1001/jama.2010.237. PMID: 20215610.
19. Schold JD, Goldfarb DA, Buccini LD, Rodrigue JR, Mandelbrot DA, Heaphy EL, Fatica RA, Poggio ED. Comorbidity burden and perioperative complications for living kidney donors in the United States. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Oct;8(10):1773-82. doi: 10.2215/CJN.12311212. Epub 2013 Sep 26. PMID: 24071651; PMCID: PMC3789355.
20. Lentine KL, Lam NN, Axelrod D, Schnitzler MA, Garg AX, Xiao H, Dzebisashvili N, Schold JD, Brennan DC, Randall H, King EA, Segev DL. Perioperative Complications After Living Kidney Donation: A National Study. Am J Transplant. 2016 Jun;16(6):1848-57. doi: 10.1111/ajt.13687. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26700551.

Transplantasyon İmmünolojisi ve Testleri

7

Muhammed Emin POLAT, Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU

Fonksiyon göstermeyen organların uygun, sağlıklı olanları ile değiştirilmesi veya fonksiyonelliğini sağlamak için vücuda verilmesi transplantasyon olarak isimlendirilir. Hastalıkların tedavisi için klinik transplantasyon uygulamaları son 60 yılda hızla artmıştır.

Kemik iliği, kalp, karaciğer, böbrek nakli rutin pratikte uygulanmakta olup akciğer, pankreas, bağırsak, el, yüz, uterus gibi farklı organ nakilleri ise artan bir sıklıkla gerçekleşmektedir.

Teknik ilerlemelerle birlikte organ nakillerindeki cerrahi teknik problemler çoğunlukla ortadan kalkmıştır. Transplante organların önündeki güncel en önemli problem ise immünoloji kanadında ortaya çıkmaktadır.

Bireyin karşılaştığı yabancı bir maddeyi yok edilmesi veya sınırlaması gereken bir yapı olarak algılaması sebebiyle immünolojik reaksiyon oluşması kaçınılmazdır. Transplante edilen organların alıcı ve verici arasındaki uyuma göre immün sistemi uyarma oranı farklılıklar göstermektedir. Nakledilen organların alıcı verici arasındaki uyuma göre sınıflandırılması bu nedenle yapılmıştır. Organ/doku bireyin kendisinden alınıp yine kendisine nakledilirse 'otolog greft', genetik olarak identik-ikiz iki birey arasında ise 'izogreft-singeneik greft', aynı tür içinde farklı bireyler arasında ise 'allogeneik greft', farklı türler arasında ise 'xenogeneik greft-xenogreft' olarak adlandırılmaktadır. Bu uyumu gösteren bireylerden otolog ve singeneik greft özelliklerini taşıyan bireylerde rejeksiyon ile sonlanan immünolojik reaksiyonlar görülmezken, allogeneik ve xenogeneik greftlerde bu reaksiyonlar ortaya çıkmaktadır.

Genetik olarak farklı bir canlıdan diğerine yapılan doku veya organ naklinde rejeksiyon adaptif immün cevap sebebiyle gerçekleşir. İlk olarak yanık hasta cildinde farklı bir insandan alınan deri grefti ile yapılan tedavide nekroz gelişmesi ile fark edilmiştir (2 hafta içinde). Bu durumu Peter Medawar ve ark. hayvan modelleri üzerine taşımışlar ve cilt nakli deneyleri ile çalışmalar yapmışlardır.

Çoğunlukla adaptif immün yanıt özellikleri taşıyan bu reaksiyon, lenfositler aracılığı

ile gerçekleşen ve özelleşmiş hafıza oluşumu ile seyreden bir olaydır. Non-identik alıcıya nakledilen donör organı ilk karşılaşmadan 10-14 gün sonra rejekte olur (First-set rejection).

Aynı donörden ikinci defa nakil yapılacak olursa rejeksiyon daha kısa sürede gerçeklemektedir (Second-set rejection). Bu tablo immünolojik olarak spesifik bir olayın varlığına işaret etmektedir.

Rejeksiyon reaksiyonlarının gelişmesine sebep olan ve oluşan hafızanın temelini oluşturan antijenler alloantijen olarak isimlendirilmektedir. Bu antijenler bireyler arasında farklılık gösteren polimorfik genler tarafından kodlanan proteinlerdir. En önemlileri majör histokompatibilite kompleksi (MHC) proteinleri olarak isimlendirilir. Ayrıca daha az önemli minör antijenler de tanımlanmaktadır. İnsanlarda bulunan MHC molekülleri ise insan lökosit antijenleri (HLA) olarak isimlendirilir.

Alloantijenlerin T hücreleri tarafından tanınması ve rejeksiyon reaksiyonlarını başlatmaları farklı biçimlerde gerçekleşebilmektedir. Direkt veya indirekt yolla gerçekleşen bu tanımada donöre ait antijenler konaktaki T hücrelerine sunulmakta ve yardımcı T hücreleri (Th), sitotoksik T hücreler (CTL) ve B hücreleri dahil olmak üzere birçok hücrenin etkisiyle dokuya hasar verebilmektedir. Ayrıca daha önce çevresel antijenler sebebiyle donör antijenlerine karşı sensitize olmuş T hücreleri de reaksiyona sebep olabilmekte, bunlara da çapraz-reaktif hafıza T hücreleri (cross-reactive memory T cells) denmektedir.

Alloreaktif T hücrelerinin aktivasyonunda kostimülatör yolakların da etkisi önem taşımaktadır. Antijen sunan hücrelerde donör organında görülen iskemik hasara bağlı aktifleşen kostimülatör yolaklar rejeksiyon reaksiyonlarında hızlandırıcı etkiye sahiptir. Başlıca kostimülatör yolak T hücrelerindeki CD28 reseptörü ile B7 moleküllerinin etkileşmesiyle oluşan aktivasyon olup, CD28'in CTLA-4 ile etkileşimi inhibisyon sinyali başlatarak kontrol mekanizması görevi üstlenmektedir. Bu yolakların hedeflenmesi ile rejeksiyon reaksiyonlarının önüne geçilmesi mümkün olabilmektedir. Bu aktivasyon aynı zamanda doğal bağışıklık sisteminin de rejeksiyon reaksiyonlarında etkili olabileceğini göstermektedir. Doğal bağışıklık ayrıca alloreaktif T hücrelerinin migrasyonunu kolaylaştırmak, NK hücrelerinin donör hücrelerinde self-MHC molekülü bulamaması sebebiyle reaksiyon oluşturmak, inflamasyon bölgesinde doğal immün sistem elemanları ile doğrudan hasar oluşturmak şeklinde rejeksiyonda kötüleşmeye sebep olabilir.

Allogreft rejeksiyonu hiperakut, akut ve kronik rejeksiyon olarak ortaya çıkmaktadır;

1. Hiperakut Rejeksiyon

Nakilden sonra dakikalar- saatler içerisinde ortaya çıkar, grefte ait vasküler yapılarda tromboz oluşumu görülür ve alıcının daha önceden donör endotelinde bulunan antijenlere karşı oluşmuş antikorlara sahip olması sebebiyle ortaya çıkar. Antikorlar endotele bağlanarak kompleman sistemini aktive eder, endotelyal hasar oluşıur. Trombosit aktivasyonu artıp inhibisyon mekanizmaları devre dışı kalır. Bunun sonucunda tromboz, vasküler oklüzyon ve geri dönüşümsüz iskemik nekroz gelişerek greft kaybı gerçekleşir. En çok ABO kan grubu antijenlerine karşı gelişmekteyken, uyumlu nakiller sayesinde bu durum çoğunlukla engellenmiş durumdadır.

ABO antijenlerinin eritrosit yüzeyi dışında endotel yüzeyinde de eksprese olması bu reaksiyonun sebebi olmakta, Rh grubu ise bu özelliği taşımaması sebebiyle dikkate alınmamaktadır. Nadiren de olsa tanımlanmamış kan grubu antijenlerine karşı da ortaya çıkabilmektedir. Geçirilmiş transplantasyon, kan transfüyon öyküsü ve gebelik antikor artışına sebep olan faktörlerdendir. Nakil öncesi antikor reaksiyon açısından eşleştirme yapılarak risk minimizasyonu sağlanmaktadır. Günümüzde en çok xenotransplantasyon çalışmalarının önüne engel olarak çıkmaktadır.

2. Akut Rejeksiyon

Greft parankiminde ve vasküler yapıda hasar meydana gelen bu reaksiyon günler-haftalar içinde gelişebilmektedir. Hücresel ve hümoral olarak gerçekleşebilmekte olup modern immünsupresyon yöntemleri ile gelişme süresi uzamaya başlamıştır.

Akut hücresel rejeksiyonda; greft parankim hücrelerinde ve endotel hücrelerinde CTL tarafından verilen hasar, Th hücrelerinden salgılanan sitokinler aracılığı ile oluşan inflamasyon başlıca etkenlerdir. Patolojik olarak lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu, tubülitis- tübüler nekroz veya endotelitis-arteryal duvar nekrozu saptanabilmektedir.

Akut hümoral rejeksiyonda; alloantikorlar endotel yüzeyindeki antijenlere bağlanmakta, endotel hasarına ve intravasküler trombozа sebep olmaktadır. Hiperakut rejeksiyonda daha önceden oluşan antikorlar etkili iken burada mekanizma benzer ancak üretilen antikorlar donör antijenleri sebebiyle alıcı tarafından daha sonra üretilmiş antikorlar aracılığı ile oluşmaktadır. Histolojik olarak başlıca glomerüllerde ve peritübüler kapillerde akut inlfamasyon, C4d kompleman fragmanlarının kapiller damarlarda birikimi saptanabilir.

3. Kronik Rejeksiyon

İmmünsupresif tedavilerin gelişmesi ile birlikte azalan akut rejeksiyon sonrası kronik dönemde oluşan mikro rejeksiyon atakları sebebiyle vaskülarize organlarının kaybının sebebi olmaya başlamıştır. Aylar yıllar içerisinde gerçekleşmekte, böbrekte interstisyel fibrozis ve vasküler oklüzyon görülmektedir. Greftlerde görülen akut rejeksiyon atakları, ilaç toksisiteleri, enfektif durumlar vasküler hasara yol açmakta, bu hasarla birlikte vaskülopati oluşmakta ve intimal düz kas çoğalarak arter lümenlerinde oklüzyona sebep olmaktadır. Bunun ardından parankimin belli bölgelerinde perfüzyon bozukluğu görülmekte, perfüzyon bozulmasının ardından ölen doku bölümü fibrozis ile iyileşmekte ve fonksiyonelliğini yitirmektedir.

Transplantasyon İmmünolojik Testler

Kan Grubu Antijenleri

ABO antijenlerinin sadece eritrositte değil endotel hücre yüzeylerinde, nefronların tübüler ve glomerüler yapılarının yüzeylerinde de eksprese olması sebebiyle uyumun aranmasının önemli olduğu bir gruptur. Var olan anti-A ve anti-B antikorları endotel yüzeyinde hasara sebep olarak hemaglütinasyon oluşturur ve hiperakut rejeksiyon gelişir. Rh antijenleri ve diğer grup antijenleri endotel ekspresyonu olmadığı için ABO kadar etkili

değildir. Son dönemlerde organ bağışının talebi karşılayamaması, donör havuzunun genişletilmesi amacıyla farklı yolların arayışına sebep olmuştur. Kan grubu uyumu olmadan nakil yapabilmek için de farklı görüşler ve araştırmalar sürdürülmektedir. A kan grubunun alt grup antijenik özelliklerinin birbirinden farklı olması sebebiyle özellikle A2 alt grubuna sahip donörlerden, uyumsuz kan grubu olan alıcılara ek immünolojik tedavi önlemleri ile birlikte nakil yapılabilmektedir. Ancak bu alandaki çalışmalar devam etmektedir.

HLA Analizi

HLA'lar yüksek polimorfik özelliğe sahip olup, 10.000'in üzerinde farklı allel içermektedir. HLA haplotipleri allel kombinasyonlarına verilen isim olup, HLA- A, HLA-B, HLA-C sınıf 1 antijen, HLA-DR, HLA- DQ, HLA-DP sınıf 2 antijen grubunu oluşturmaktadırlar. Sınıf 1 antijenler tüm çekirdekli hücrelerde ortak iken sınıf 2 moleküller özelleşmiş hücrelerde mevcuttur. Böbrek nakli için HLA uyumu açısından en önemli gruplar HLA-DR, HLA- B ve HLA-A şeklinde sıralanabilir ve bu antijen lokuslarının analizi yapılır. Sitotoksisite yöntemleri ile veya DNA moleküler analizleri ile sınıflandırma yapılabilmektedir. Moleküler düzeyde DNA analizleri için PCR testleri farklı primerler ile uygulanabilmete ayrıca sekans bazlı tipleme (SBT) veya yeni nesil dizileme (NGS) analizleri de yapılabilmektedir.

Panel Reaktif Antikor Analizi

Panel reaktif antikorlar (PRA), tüm HLA antijenlerine karşı gelişmiş antikorlara verilen isimdir. Kişinin öyküsünde gebelik, kan transfüzyonu, geçirilmiş başka nakil, otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyon öyküleri bu antikorların oluşmasına sebep olabilmektedir. Alıcı hastalarda anti-HLA antikorlarının analiz edilmesi yapılacak nakilde verici ile oluşabilecek reaksiyonları önlemek için riski belirlemede ve desensitizasyon yöntemlerini uygulamada kritik öneme sahiptir. Alıcıda bulunan antikorlar, farklı kişilerden elde edilmiş olan HLA'lar ile reaksiyona sokularak PRA analizi gerçekleştirilmiş olur. % olarak belirlenen bu oranın ardından PRA tiplendirme analizleri yapılır. Bunlar da kompleman bağımlı sitotoksisite testleri, ELISA, akım sitometri ve lumineks temelli tek antijen içeren boncuk testleri olarak farklı yöntemler ile değerlendirilebilmektedir. Lumineks temelli platformlarda yalnızca antikorların saptanması değil aynı zamanda antikorların antijene bağlanma gücü de tespit edilebilmektedir. Bu bağlanma gücü Ortalama florasan yoğunluğu (MFI) olarak ölçülmektedir.

Donör Spesifik Antikorlar (DSA)- Cross-match Testleri

Vericinin HLA antikorlarına karşı alıcıda daha önceden oluşmuş olabilecek anti-HLA antikorlarının önceden tespit edilmesi ve hiperakut rejeksiyonun önlenmesi amaçlanmaktadır. T ve B lenfositlerinin sahip olduğu HLA antijenlerine karşı antikorlar değerlendirilmektedir. Bu değerlendirme ELISA, akım sitometri veya serolojik yöntemlerle yapılabilmektedir. Düşük titrede antikor varlığında serolojik yöntemlere göre akım sitometri ile yapılan analizlerde daha kesin sonuçlar elde edilebilmektedir.

Epitop Eşleştirme

Antikorların antijenleri tanıyarak bağlandığı bölgedeki aminoasit dizlerine epitop adı verilmektedir. İmmünolojik olarak antikorların üzerindeki paratop adı verilen kısımların antijeni epitop bölgelerinden tanıyarak bağlandığı gösterilmiştir. Epitop bölgelerinin tek antijen üzerinde bulunması özel epitop (private epitope), birden çok antijenin üzerinde eksprese olması ise genel epitop (public epitope) olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca epitop gruplarının yapısal, fonksiyonel ve kriptik birimleri mevcuttur. Bu epitop gruplarının belirlenmesi ve çapraz reaksiyonların öngörülmesi için çalışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Abul K. Abbas, Celular and Molecular Immunology, Tenth Edition, 2022
2. Black CK, Termanini KM, Aguirre O, Hawksworth JS, Sosin M. Solid organ transplantation in the 21st century. Ann Transl Med. 2018 Oct;6(20):409. doi: 10.21037/atm.2018.09.68. PMID: 30498736; PMCID: PMC6230860.
3. Yılmaz E. Böbrek nakli öncesi immünolojik testler. Seyahi N, Trabulus S, editörler. Renal Transplantasyon. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.21-5.
4. Mohamed M, Sweeney T, Alkhader D, Nassar M, Alqassieh A, Lakhdar S, Nso N, Fülöp T, Daoud A, Soliman KM. ABO incompatibility in renal transplantation. World J Transplant. 2021 Sep 18;11(9):388-399. doi: 10.5500/wjt.v11.i9.388.
5. Dr. Mediha Çavuşoğlu, Böbrek transplantasyon hastalarında değişik immünsupresif tedavi protokollerinin immünfenotiplere etkisi, İstanbul, 2014
6. Transplantasyon Nefrolojisi, Pratik Uygulama Önerileri, Türk Nefroloji Derneği, 2016
7. Laura A Michielsen and others, A paired kidney analysis on the impact of pre-transplant anti-HLA antibodies on graft survival, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 34, Issue 6, June 2019, Pages 1056–1063, https://doi.org/10.1093/ndt/gfy316
8. Pirim İ, Kılıçaslan Ayna T, Güleç D, Soyoz M, Özkızılcık Koçyiğit A, Güngör TH, et al. The Effect of Panel Reactive Antibody Results on Graft Functions of Patients with Chronic Kidney Failure. TURKISH JOURNAL of IMMUNOLOGY 2015;3:105-10.
9. Tait BD (2016) Detection of HLA Antibodies in Organ Transplant Recipients – Triumphs and Challenges of the Solid Phase Bead Assay. Front. Immunol. 7:570. doi: 10.3389/fimmu.2016.00570
10. Argani H. Anti-HLA Antibody: The Role of Epitopes in Organ Transplantation. Exp Clin Transplant. 2019 Jan;17(Suppl 1):38-42. doi: 10.6002/ect.MESOT2018.L41. PMID: 30777521.
11. Ayna TK., Pirim I., Organ Naklinde İnsan Lökosit Antijen Epitoplarının Araştırılması, Turkiye Klinikleri J Intern Med. 2017;2(1):32-44 doi: 10.5336/intermed.2016-52522
12. Clerkin KJ, See SB, Farr MA, Restaino SW, Serban G, Latif F, Li L, Colombo PC, Vlad G, Ray B, Vasilescu ER, Zorn E. Comparative Assessment of Anti-HLA Antibodies Using Two Commercially Available Luminex-Based Assays. Transplant Direct. 2017 Oct 2;3(11):e218. doi: 10.1097/TXD.0000000000000734. PMID: 29184907; PMCID: PMC5682763.

Renal Transplantasyonda İmmünsüpresif İlaçlar ve Protokoller

8

Mine Şebnem KARAKAN

Renal transplantasyonda immunsupresif tedavi 2 başlık altında toplanabilir.

1. İndüksiyon
2. İdame

1.İndüksiyon tedavisi

Renal transplantasyonda hedefe yönelik immünsüpresif (IS) ajanların geliştirilmesi immün süpresif tedavilerin günümüzde bireyselleştirilmesine yol açtı. Uzun geçmişine rağmen, indüksiyon, İS tedavinin önemli bir bileşeni olmaya devam ediyor. İndüksiyon tedavisi; organ reperfüzyonundan önce ve transplantasyondan hemen sonra bir biyolojik ajanın yüksek doz kullanımı ile immun baskılanma sağlanmasıdır. Tedavi perioperatif olarak başlatılır ve nakilden sonra ilk 3-10 gün sürede kullanılır. İndüksiyon tedavinin standart idame IS ile kullanımı, tek başına idame tedaviye kıyasla renal allogreft reddini ve greft yetmezliğini azaltır.

İndüksiyon ajanları monoklonal ve poliklonal antikor olarak iki grupta incelenir. Monoklonal Ab lar (0KT3/Muronomab, Baziliksimab, Alemtuzumab) murin hibridoma teknikleri kullanılarak oluşturulurlarken poliklonal ajanlar (Atgam, Timoglobulin, ATLG-Fresenius) genellikle insan timositleri veya lenfositleri ile aşılanmış hayvanlardan serum toplanarak üretilirler. Son on yılda T hücre tüketen ajanların kullanımında tüm dünyada önemli artış var. Tüm dünyada ve ülkemizde IL2 reseptör antikorların kullanımı veya indüksiyonsuz nakil oranları düşüktür. ABD'de; T hücresi tüketen ajanların rATG, %75; IL-2RAb %15, alemtuzumab %5 oranda kullanılır. ATGAM veya muromonab-CD3 kullanımı yan etkilerin fazla olması nedeni ile terkedilmiştir.

Kortikosteroidler; böbrek naklinin başlangıcından beri immünsupresyonun temel dayanağı olmuştur. Steroidlerin immünosupresif ve antiinflamatuar etkilerine birden fazla yol aracılık eder. Steroidler prostaglandin sentezini, interlökinler, tümör nekroz faktörü-alfa ve gama interferon gibi sitokin üretimini azaltır, lenfositlerin, makrofajların ve doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonunu ve çoğalmasını baskılar ve vasküler endotele lökosit yapışmasını azaltır. Ayrıca steroidler, düzenleyici T hücrelerinin üretimini uyararak greftin hayatta kalmasını artırır. Spesifik olmayan etki mekanizmaları nedeniyle, steroidler, nakil sonrası diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, gecikmiş yara iyileşmesi, azalmış kemik mineralizasyonu, kemiğin avasküler nekrozu, içeren ve önemli metabolik yan etkilerle ilişkilidir.

Yüksek doz steroidler tipik olarak antikor tedavisi ile indüksiyona eşlik eder. İndüksiyon amaçlı kullanımında dozu ve süresi merkezlere göre değişir. Metabolik yan etkiler nedeniyle, steroid azaltma son yıllarda ilgi kazanmıştır. Bazı merkezler nakilden sonraki ilk hafta içinde (hızlı steroidlerin kesilmesi), bazı merkezler steroidleri nakilden 7-14 gün sonra (erken bırakma), bazıları ilk yıl içinde kullanımına son verir (geç bırakma). Bazı merkezler ise süresiz olarak steroid tedavisine devam eder. Perioperatif steroidler ayrıca immünolojik olmayan faydalar da sağlar. Steroidler, sitokin salınımını baskılayarak, iskemi-reperfüzyon hasarının zararlı etkilerini azaltır. Perioperatif kullanım, nakil sonrası hastanede kalış süresinin daha kısa olmasıyla da ilişkilendirilebilir.

Basiliksimab; IL-2 reseptör antagonistleri; Antijen maruziyeti ile T-lenfositlerin yüzeyinde aktifleşen interlökin-2 reseptörünü (CD25 antijeni) bağlayarak bloke eden monoklonal antikorudur. T hücre aktivasyonu IL-2 aracılıklı olmaktadır. Böylece T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonu önler.

Alemtuzumab; direk CD52'ye bağlanarak makrofajlar, NK hücreleri ve bazı granülositlerin yanı sıra hemen hemen tüm lenfosittik seriye litik etki gösterir.

Muromonab-CD3; T hücre mitojeni olduğu için CD3 ye bağlayarak ciddi sitokin salınımı ile sitokin fırtınasına neden olur ve ilk doz reaksiyon sıklığı nedeni ile günümüzde kullanımı terkedilmiştir.

Günümüzde tüm dünyada ve ülkemizde en çok tercih edilen **Antitimosit globülin**: T ve B lenfositlerine etki eden poliklonal antikorlardır ve opsonizasyon, fagosistoz gibi bir dizi mekanizma ile timüs kaynaklı lenfositlerin dolaşımda tükenmesine yol açar. Bu etkilerini antijen sunan hücrelere de gösterdiklerinden co-stimulasyonblokajı yaparlar. Böylece hem hücresel hem de humoral immün yanıt kısıtlanmış olur. ATG, yüksek sayıda insan lökosit antijeni (HLA) uyumsuzlukları, genç alıcı, yaşlı verici, panel reaktif antikor durumu>%0, ABO uyumsuz renal transplantasyon, gecikmiş greft fonksiyonu ve >24 saat soğuk iskemi süresi gibi orta-yüksek immünolojik risk ortamında IL2-RA'dan üstündür. Düşük riskli hastalarda rejeksiyon insidansı %10'a yaklaştığından, indüksiyonun mevcut yaygın kullanımı göz önüne alındığında indüksiyonsuz transplantasyon çok risklidir. Günümüzde nakil merkezleri, ek indüksiyon maliyeti ile kısıtlanmadıkça, kendi bireyselleştirilmiş protokollerine devam eder.

ATG; direk enjeksiyon için uygun değildir, santral katater veya ven akımı yüksek periferik damar yolundan infüzyon yapılmalıdır. Standard infüzyon süresi yaklaşık 4 saattir. İlk doz uygulmada 30 dakikalık test dozunda semptom yoksa infüzyon hızı artırılır. Öncesinde Metilprednizolon ve antihistaminik ile premedikasyon uygulanmalıdır. İnfüzyon sırasında vital bulgular monitörize edilmeli, hipersensitivite ve anafilaksi açısından hasta yakın takip edilmelidir. İnfüzyon reaksiyon gelişir ise: İnfüzyon durdurulmalı, uygun anaflaksi tedavisi, ardından yavaş infüzyona tekrar başlanmalıdır. Tedavi dozu beyaz küre, platellet sayımına göre günlük karar verilmelidir.

Anti-CD52 antikoru olan Alemtuzumab, böbrek naklinde rutin olarak kullanılmayan bir indüksiyon tedavisidir. Alemtuzumabın önemli maliyet avantajları ve basitleştirilmiş dozu göz önüne alındığında böbrek transplantasyonuna girmesi de şaşırtıcı değildir. Ancak, alemtuzumab ile tedavi edilen hastalarda ATG ile karşılaştırıldığında baziliksimab ile benzer transplant başarısızlık oranları vardır. Alemtuzumab platellet düşüklüğü gibi özel durumlarda ATG verilemiyorsa indüksiyon tedavisi için seçenek olabilir.

2. İdame Tedaviler

İdame immünsüpresif tedavi kullanımında temel amaç; Böbrek naklinde, akut rejeksiyonu önlemeye yardım etmek ve renal allogreft kaybını önlemektir. Transplantasyonun erken dönemlerinde yeterli doz immünsüpresyon gerekliyken, uzun dönemde enfeksiyon ve malignite gelişim riski nedeniyle idame immünsüpresif tedavi yeterli ve düşük doza indirilmelidir. Böbrek naklinde optimal idame immünsüpresif tedavi belirlenmemiştir. Güncel olarak idame IS için en sık kullanılan maddeler glukokortikoidler, azatioprin gibi antimetabolitler, mikofenolatmofetil (MMF), enterik kaplı mikofenolat sodyum (EC-MPS), siklosporin A (CsA) veya takrolimus (Tac) gibi kalsinörin inhibitörleri (CNI)'dir. Böbrek Hastalıklarını İyileştiren Küresel Sonuçlar (KDIGO)hastaların çoğu için CNI'ler, antimetabolitler ve kortikosteroidlerden oluşan üçlü bir kombinasyon önermektedir. Özellikle önerilen üçlü rejim Tac, mikofenolat ve kortikosteroidlerdir.

Kalsinörin İnhibitörleri; Günümüzde solid organ naklinde idame immunsüpresifler içind temel ajan kalsinörün inhibitörleridir. Bu grupta yer alan tac ve CsA biyokimyasal olarak farklı olsalar da; T lenfosit çekirdek zarından geçmelerini kolaylaştırankalsinörin'e bağlanarak etki gösterirler. Kalsinörin inhibisyonu T hücre aktivasyonunu engeller. Hasta ve hastalar arası metabolizmasının değişkenlik göstermesi nedeni ile siklosporin ve takrolimus düzeylerinin ölçülmesi ve kan düzeylerin yakın takip edilmesi organ nakli hasta yönetimi için zorunludur. Tac ve CsA'nın hedef C0 seviyeleri sırasıyla ilk 1-3 ayda 7–10 ve 150–300 ng/ml ve sonraki aylarda 5–7 ve 50–150 ng/ml'dir. Tac ile ilişkili yan etkileri olan hastalar, örn. titreme, baş ağrısı, ishal, hazımsızlık, kusma veya alopesi, dişeti hiperplazisi, hipertansiyon olanlarda CsA'ya geçebilir.

Antimetabolik ajanlar: Mikofenolat, daha az yan etki ile akut rejeksiyonları önlemede azatiyoprinden üstün olduğu gösterildiği için birinci basamak antimetabolik ajandır. Mikofenolik asit hızlıca Mikofenolik

asid'e metabolize olur ve inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek pürin sentezini bloke eder, lenfosit fonksiyonunu bozarak etkisini gösterir. Nefrotoksik değildir ancak gastrointestinal yan etkileri görülebilir. Çoğu merkez, gastrointestinal yan etkiler durumunda MMF'den EC-MPS'ye geçmekte veya genellikle etkinlik ve güvenlik açısından benzer olan MMF yerine EC-MPS'yi tercih etmektedir. Çocuk doğurma çağındaki kadın alıcılarda yeterli kontraseptif önlem olmaksızın genellikle mikofenolattan kaçınılırken, viral enfeksiyonlar (aşağıda tartışıldığı gibi) gibi diğer komplikasyonlarda çoğunlukla dozun azaltılması yeterlidir.

mTOR (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedef) inhibitörleri: mTOR, hücre içi sinyal kaskatlarında merkezi bir noktaya yerleşmiş olan hücre içi bir serin/treonin protein kinazdır. Bu yolun inhibisyonu, sitokin bağımlı hücresel proliferasyonu ve hücre bölünme siklusunu G1S fazında yavaşlatır. Bazı hastalar, nefrotoksik veya diğer yan etkiler nedeniyle KNİ'leritolere etmez. Alternatif immünosüpresif rejimler esas olarak ya belatacept ya da mTORi kullanılabilir. Everolimus ve sirolimus mTOR inhibitörü grubunda kullanılan iki önemli moleküldür. Bu iki molekülün etkinlikleri benzerdir. Ancak sirolimusun gecikmiş allogreft fonksiyonu, kötü yara iyileşmesi gibi erken nakil sonrası komplikasyonları kullanımını kısıtlamaktadır. CNI'ler ile karşılaştırıldığında, mTORI, daha yüksek kemik iliği supresyonu veya dislipidemi oranları ile allogreft ve hasta sağkalımında anlamlı bir farka sahip değildir. Benzer sonuçlar, Yüksek immünolojik riskli olan CNI'lerden mTORi'ye dönüştürülen hastalarda daha yüksek akut rejeksiyon riski klinik çalışmalarda gösterildi (göreceli risk [RR] 1.72, %95 GA 1.34–2.22). Bu nedenle, yalnızca tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) > 45ml/dak/1,73m2, idrar protein kreatinin oranı (PCR) < 0,4 g/g olan ve mTOR inhibitörleri geçişi için gerekçesi olan (aktif malignite, aktif viral enfeksiyon, CNI nefrotoksisitesi gibi) EBV negatif hastalarda kullanılır. Kullanılan hastalarda ilaç düzey takibi zorunludur.

Belatacept; mikofenolat ve kortikosteroidlerle kombinasyon halinde IL2-RA ile indüksiyondan sonra renal transplant alıcılarında IS için onaylanmıştır. Ancak Belatacept rutin idame immünsüpresif tedavi değildir. Standart IS rejimi, IL2-RA veya ATG ile indüksiyonu takiben Tac (veya CNI nefrotoksisitesi durumunda mTOR inhibitörleri), mikofenolat ve steroidlerden oluşan üçlü bir idame tedavisinden oluşur.

İmmünsüpresif Tedaviler ile İlişkili Önemli Komplikasyonlar

Malignite: Melanom dışı cilt kanseri genel popülasyona kıyasla solid organ alıcılarında gelişme riski yüksektir (standartlaştırılmış insidans oranı [SIR] 2.1, %95 GA 2.06–2.14). Kaposi sarkomu (SIR 61), melanom dışı cilt kanseri (NMSC; SIR 13.9), Hodgkin dışı lenfoma (NHL; SIR 7.5) ve karaciğer kanseri (SIR 11.6) en belirgin şekilde artmıştır. IS'nin azalması bazı durumlarda tümörün gerilemesiyle sonuçlanabilir; ancak, optimal rejim oluşturulmamıştır. Düşük dozlarda CsA ve azatiyoprin ile tedavi, normal dozlara kıyasla skuamöz veya bazal hücreli cilt kanseri vakalarında yaklaşık %35 azalma izlenir. Bununla birlikte, akut greft reddi 8.7 kat artar, ancak greft sağkalım oranları benzerdir. Genel olarak, IS'nin azalması reddetme epizotları riskini artırır.

Bu nedenle, IS'yi değiştirmenin potansiyel riskleri veya faydaları, bireysel olarak dikkatlice değerlendirilmelidir. IS'nin başka bir modifikasyonu, CNI'den mTORi'ye geçmektir.

Nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluklar: Nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluklar (PTLD'ler) çoğunlukla EBV'nin varlığı ile ilişkili görünmektedir ancak EBV-negatif hastalık da ortaya çıkabilir. Tedavi seçenekleri IS'nin azaltılması, rituximab, kemoterapi, radyasyon tedavisi veya bunların bir kombinasyonudur. Kesin protokol hastaların yaşı ve durumuna, tümör yüküne, laboratuvar bulgularına, organ fonksiyonlarına (kalp, böbrek, karaciğer), PTLD alt tipine bağlıdır ve kurumdan kuruma değişebilir. IS'nin azaltılması genellikle PTLD'li hemen hemen tüm hastalarda yapılır. Erken lezyonların çoğu 5 hafta içinde önemli ölçüde iyileşir. Düşük IS'nin optimal rejimi bilinmemektedir.

Diyabet: Nakil sonrası diabetes mellitus (PTDM), böbrek nakli sonrası sık görülen bir komplikasyondur. IS ile ilgili olarak, CNI'ler (CsA'dan daha fazla Tac), sirolimus ve kortikosteroidler diyabetojenik olarak kabul edilir. Böbrek nakli sonrası hastaların yararı esas olarak korunmuş böbrek fonksiyonuna dayandığından, PTDM ortamında steroidler genellikle azaltılmaz. Günümüzde Tac, IS'nin temel dayanağı olarak ilk tercih olmaya devam etmektedir.

Sitomegalovirüs (CMV): CMV enfeksiyonu ve hastalığı, artan greft yetmezliği ve ölüm riski ile ilişkilidir. CMV enfeksiyonları, asemptomatik hastaların kanında PCR ile teşhis edilir. CMV sendromu, CMV-PCR pozitif hastalarda atfedilebilir semptomlar olarak tanımlanırken, doku invaziv CMV hastalığı olanlarda ek olarak organ fonksiyon bozukluğu (örn. enterit, kolit, nefrit, hepatit, pnömonit) görülür. CMV yönetiminin temel taşı, antiviral ilaç valganciclovir kullanılarak profilaksidir. Enfeksiyon durumunda, zamanında teşhis ve antimetabolitlerin azaltılması/kesilmesi ve henüz başlamadıysa- valgansiklovir veya gansiklovir verilmesi ilgili önlemlerdir.

Polioma virüsü: BK ve JC virüsleri, transplantasyondan sonra nefropati, yani tubulointerstisyel nefrit ve üreteral stenoz ile ilişkili iki poliomavirüstür. Viremi başlangıcında antimetabolitin taranması ve önleyici olarak azaltılması veya kesilmesi, risk artışı olmadan vakaların %95'inde BKVN'ye ilerlemeyi önler. BKV viremisi ve böbrek allogreft disfonksiyonu durumunda, BKVN'yi rejeksiyondan ayırmak için bir böbrek biyopsisi yapılır. BKVN durumunda, azalmış IS'nin önemli ve antimetabolitlerin azaltılmasına ek olarak, KNİ dozları azaltılabilir veya ilerleyici BKV hastalığı olan vakalarda sirolimusa geçilebilir. Uygulanabilecek ek tedaviler, anti-BKV antikorları, leflunomid veya sidofovir içeren immünoglobulin preparatlarıdır. Levofloksasinin BKV viremisi olan hastalarda anlamlı antiviral etkileri yoktur.

Pneumocystis jirovecii: Pneumocystis jiroveci pnömonisi (PJP), solid organ alıcılarında iyi bilinen bir hastalıktı, ancak bu, trimetoprim-sülfametoksazol ün profilaktik kullanımına başlanmasından bu yana neredeyse tamamen ortadan kalkmıştır. Böbrek nakli erken dönemde kullanılan yoğun ımmunsüpresif tedavinin en önemli yan etkisi olarak kabul edilir. Nakilen sonra erken dönemde görülen öenmli bir fırsatçı enfeksiyondur. Böbrek naklinden sonra 3-6 ay boyunca PJP profilaksisi önerilir.

Kaynaklar

1. Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: An analysis of United Network for Organ Sharing registry data. Transplantation. 2010;90(12):1511–5.
2. Webster AC, Ruster LP, McGee R, Matheson SL, Higgins GY,Willis NS, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. Cochrane Database SystRev.2010;1:CD3897.
3. Study Collaborative Group, Haynes R, Harden P, Judge P, Blackwell L, Emberson J, et al. Alemtuzumab-based induction treatment versus basiliximab-based induction treatment in kidney transplantation (the 3C Study): Arandomised trial. Lancet. 2014;384(9955):1684–90.
4. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Roth D, Kupin W, Rosen A,et al. A randomized trial of thymoglobulin vs. alemtuzumab (with lower döşe maintenance immunosuppression) vs. daclizumab in renal transplantation at 24months of follow up. ClinTransplant. 2008;22(2): 200–10.
5. Kukla A, Chen E, Spong R, Weber M, El-Shahawi Y,Gillingham K, et al. Recurrent glomerulonephritis under rapid discontinuation of steroids. Transplantation. 2011;91(12):1386–91.
6. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J, et al. Three-years outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. Am J Transplant.2012;12(1):210–7.
7. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaite L,et al. Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. N Engl J Med. 2016;374(4):333–43.
8. Rostaing L, Massari P, Garcia VD, Mancilla-Urrea E, Nainan G, del CarmenRial M, et al. Switching from calcineurin inhibitor-based regimens to a belatacept-based regimen in renal transplant recipients: A randomized phase study. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(2):430–9.
9. Lim WH, Eris J, Kanellis J, Pussell B, Wiid Z, Witcombe D,et al. A systematicreview of conversion from calcineurin inhibitör to mammalian target of rapamycin inhibitors for maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2014;14(9):2106–19.
10. Gatault P, Lebranchu Y. Conversion to mTOR-inhibitor based immunosuppression: Which patients and when? Transplant Res. 2013;2(Suppl 1):S3.
11. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JFJr., Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solidorgan transplant recipients. JAMA. 2011;306(17):1891–9018
12. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival afterkidneytransplantation: Systematic review and meta-analysis of individual patient data. BMJ. 2014;349:g6679. Erratumin BMJ 2014;349:g7543.
13. Badve SV, Pascoe EM, Burke M, Clayton PA, Campbell SB,Hawley CM, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors and clinical outcomes in adult kidney transplant recipients. Clin Jam Soc Nephrol. 2016;11(10):1845–55.
14. Hoogendijk-van den Akker JM, Harden PN, Hoitsma AJ, Proby CM, Wolterbeek R, Bouwes Bavinck JN, et al. Two year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. JClin Oncol. 2013;31(10):1317–23.
15. Rabot N, Büchler M, Foucher Y, Moreau A, Debiais C,Machet MC, et al. CNI withdrawalfor post-transplant lymphoproliferative disorders in kidney transplant is an independent risk factor for graft failure and mortality. Transpl Int. 2014;27(9):956–65.
16. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on post transplantation diabetes mellitus: Recommendations and future directions. Am J Transplant. 2014;14(9):1992–2000.
17. Hirsch HH, Randhawa P, AST InfectiousDiseases-Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. Am JTransplant. 2013;13(Suppl 4):179–88.
18. Lee BT, Gabardi S, Grafals M, Hofmann RM, Akalin E, Aljanabi A, et al. Efficacy of levofloxacin in the treatment of BK viremia: A multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. Clin J AmSoc-Nephrol.2014;9(3):583–9.

Renal Transplantasyon Öncesi ve Sonrası Radyolojik Değerlendirme

9

Esin ÖLÇÜCÜOĞLU

Böbrek en sık nakledilen solid organdır. Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ve immün baskılama sayesinde , renal transplantasyon artık son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda en etkili tedavi seçeneği olmuştur. Akraba yada akraba olmayan canlı donörlerden alınan renal allograftlar kadavra donör nakillerden daha iyi allograft sağkalımına sahiptir. Renal allograft disfonksiyonunun erken tespiti, tedaviyi yönlendirmesi ve renal allograftın geri dönüşü olmayan hasarını geciktirmek veya önlemek için gereklidir. Kronik allograft disfonksiyonu allograft yetmezliğinin en yaygın nedeni olup tübüler atrofi, interstisyel fibroz, glomerüloskleroz ve vasküler tıkayıcı patolojiler ile karakterizedir. Allograft biyopsisi akut veya kronik allograft disfonksiyonu olan hastalarda tanıda "altın standart" olarak yerini korumakla birlikte biyopsi komplikasyonlarının potansiyel riski göz ardı edilmemelidir. Serum kreatinin ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı(eGFR), allograft takibi için yaygın kullanılan klinik araçlar olmasına rağmen erken tanıda zayıf prediktif değerleri vardır. Serum kreatinin değerlerinde artış ve eGFR'deki azalma genellikle allograft yetmezliğinin ilerlediği ve geri döndürülemez hale geldiğinde ortaya çıkmaktadır(5). Böbrek nakli sonrasında hasta ve graft sağ kalımının daha uzun olması ve postoperatif komplikasyon riskinin belirlenmesi için alıcıların ve donörlerin nakil öncesi ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Radyolojik görüntüleme rutin takipte ve akut veya kronik transplant organ disfonksiyonunun yönetiminde anahtar bir role sahiptir.

RENAL TRANSPLANTASYONDA KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME MODALİTELERİ

1-ULTRASONOGRAFİ(USG) VE DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

USG, böbrek naklinin hemen, erken ve geç nakil sonrası dönemlerinde kapsamlı değerlendirme için birinci basamak ve ana görüntüleme yöntemidir. Postoperatif dönemde kolay ulaşılabilmesi, ucuz, hızlı ve tekrar edilebilir olması, radyasyon içermemesi, non-invaziv ve non-iyonizan olması nedeni ile önemli role sahiptir. Özellikle operasyon sonrası ilk 4 saatte kanlanmanın azalmasının tesbiti ve tekrar operasyon kararının verilmesinde Doppler USG çok faydalıdır. Ayrıca yoğun bakımda yatak başında uygulanabilmesi, uygulamadan önce herhangi bir hazırlık gerektirmemesi ve biyopsiye rehberlik etmesi de diğer avantajlarıdır. Transplante böbrek yüzeyel yerleşimli olduğu için yüksek frekanslı, lineer, kavisli transdüser kullanılır. Gri Skala Ultrasonografi (USG), Renkli Doppler USG ve Spektral Doppler USG görüntülemelerinin birleşimi ile cerrahi komplikasyonlar kolaylıkla saptanmaktadır. Gri skala USG ile transplant böbreğin lokalizasyonuna, boyutuna , kortikal kalınlığına, parankim ekojenitesine , korteks-medulla ayrımına ve böbrekte fokal bir lezyon(kist,kitle) olup olmadığına bakılmalıdır. Sonrasında çevresinde koleksiyon varlığına, renal sinüs ekojenitesine ve pelvikalisiyel sistem incelenip vezikoüreteral anastomoz hattı kontrol edilmelidir. Mesane duvar(kitle,fungal top) ve lümen patolojileri(ekojenite, pıhtı) açısından değerlendirilmelidir. Gri skala USG 'den sonra Renkli doppler USG ile global kanlanmaya ek olarak fokal dolma defektlerine, hipoperfüzyon ve alising gösteren alanlara bakılmalıdır. İntrarenal ve renal hilustaki damarların seyir ve açıklığına , iliak damarlardaki ve anastomoz hattındaki akım varlığına ve yönüne , transplante böbrekteki vasküler/non vasküler lezyonlara ve çevresindeki yumuşak dokudaki thrill(titreme) varlığına mutlaka dikkat edilmelidir. Transplantasyon sonrası erken dönemde graft disfonksiyonuna neden olabilecek akut tubuler nekroz, akut rejeksiyon ve ilaç intoksikasyonu gibi medikal komplikasyonlarla karşılaşılmaktadır. Spektral inceleme ile transplante arter , venin ve iliak vasküler yapıların dalga formlarının hızları ve paternleri , transplante böbrekte polar ve mid- interpolar bölgelerdeki interlober/segmenter arter ve venler değerlendirilmelidir. İleri distolik akım normalliğin bir göstergesidir. Transplante renal arterde pik sistolik hız ile ekternal/common iliak arter ile hız oranına bakılmalıdır. Tranplante renal vendeki pik sistolik hız akım fazisitesine dikkat edilmeli, ayrıca interlober/segmenter arterlerdeki RI, akselerasyon zamanı ve indeksi ölçülmelidir. İntrarenal Rİ böbrek fonksiyonunun erken ve anlamlı hassas bir göstergesidir. İntrarenal Rİ transplantasyon sonrası böbrek fonksiyonunu klinik olarak izlemek için birçok transplantasyon merkezinde kullanılmaktadır. Sağlıklı renal transplantlarda normal RI değeri 0.60-0.80 arasındadır. 0.8'in üzerindeki RI değeri, transplant disfonksiyonunun spesifik olmayan bir belirleyicisidir.Tek bir RI değerinin klinik uygulamada önemi sınırlıdır. Bu nedenle renal transplantasyon sonrası erken dönemde RI ölçülmeli ve bunu seri ölçümler ile klinik korelasyonunu yapmalıyız. İlerlemiş USG teknikleri minimum zaman, maliyet ve hasta riski ile birlikte tanıda ek destek sağlamaktadır. Kontrastlı USG ile transplante böbrekte

parankimal perfüzyonun kalitatif ve kantitatif analizi hastanın başucunda herhangi bir nefrotoksik etki olmadan yapılabilmektedir. Kontrastlı USG özellikle komplike kist ile solid kitle ayrımında yardımcı olmaktadır. Shear-wave Elastografi ile ek olarak transplante böbreğin parankimal sertliğinin gösterilmesi önemlidir. Son yapılan çalışmada parankimal sertliğin eGFR ile negatif korelasyon gösterdiği, RI ve serum kreatini ile pozitif korelasyon gösterdiği, akut graft disfonksiyonunda 10,11 kPa kesme eşiği ile %73,68 duyarlılık ve %80 özgüllük gösterdiği ,seri takiplerde kullanılabileceği ve biyopsi kararına yardımcı olabileceği gösterilmiştir.

2-MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME(MRG)

MRG, renal transplante hastalarda rutin klinik uygulamada USG bulgularının değerlendirilmesinden sonra doğrulama ve ileri inceleme için önemli role sahip olan ve tavsiye edilen bir modalitedir. Transplante böbrek çevresindeki koleksiyonların ve transplante böbrekteki fokal lezyonların karakterizasyonunda, vasküler ve pelvikalisiyel yapıların gösterilmesinde, transplante böbreğin anatomik, vasküler ve fonksiyonel komplikasyonlarının detaylı değerlendirilmesinde faydalıdır. Yüksek yumuşak doku rezolüsyonu nedeni ile transplante böbrek parankimindeki USG ile izlenemeyen fokal veya difüz değişiklikleri sıklıkla gösterebilir. Başlangıçta kontrastsız bir inceleme ve sonrasında böbreğin fonksiyonuna göre kontrastlı veya kontrastsız MR anjiografi(MRA) yapılabilir. Kontrastlı MRA fokal lezyon varlığında ve vasküler yapıların değerlendirilmesi gerektiğinde tavsiye edilir. MR Ürografi renal pelvikalisiyel sistem, transplant üreter ve üriner sistemin değerlendirilmesinde ve ürinoma tanısında yardımcı olur. Böbrek fonksiyonu stabil olmayan transplante hastalarda kontrast madde nefropati riskinden dolayı renal arterin hilus ve anastomoz düzeylerinde değerlendirilmesi, trombotik ve stenotik komplikasyonların gösterilmesinde kontrastsız MRA tercih edilmektedir. Renal arter stenozu olan hastalarda yapılan çalışmalarda DSA ile iyi bir korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. Optimum görüntü kalitesi, hastaların %95,4'ünde rapor edilmiştir. MRG, morfolojinin yanı sıra, transplante böbreğin mikroyapısal detaylarının ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde umut verici bir role sahiptir. İyonize radyasyon içermemesi ve erken tanı konulan hastalarda takiplerde tekrarlanabilir olması avantajlarıdır.

Renal fonksiyonel MRG, böbrek hastalıklarının patofizyolojisini daha iyi anlamamız için büyük bir potansiyele sahip hızla büyüyen bir alandır. Kan Oksijen Düzeyine Bağımlı MRG (BOLD MRG); Difüzyon Ağırlıklı MRG (DWI); Difüzyon-Tensor Görüntüleme (DTI); İntravoksel Bağımsız Hareket Difüzyon İnceleme(IVIM-DWI); Arterial Spin Labeling (ASL), MR Elastografi (MRE); Manyetizasyon Transfer Görüntüleme (MTI) ve kontrastlı MR Renografi transplante böbreğin multiparametrik fonksiyonel MRG çalışmalarının farklı kollarını temsil etmektedir. BOLD MRG akut ve kronik böbrek hastalıklarının patofizyolojisinde önemli bir değişken olan renal doku oksijenizasyonunun non-invaziv olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. BOLD MRG doku oksijenlenmesini R2* (1/T2*) cinsinden ölçer. R2* doku deoksihemoglobini ile doğru orantılılıdır. R2* değerleri, klinik uygulamada normal allograft, akut ve kronik allograft disfonksiyonlarında sıklıkla anlamlı farklılık göstermektedir. Normal allograft

veya akut tübüler nekroz ile karşılaştırıldığında akut rejeksiyonda azalmış intrarenal oksizenizasyona bağlı medullada ölçülen düşük R2* saptanmaktadır. BOLD MRG dokunun mikroyapısını değerlendirilen DWI ile veya dokunun perfüzyonunu değerlendiren ASL(dışarıdan kontrast madde verilmeden) ile birlikte uygulanabilir. Farklı parametrelerin kombinasyonu tek bir parametreyle karşılaştırıldığında genellikle daha güvenilir sonuçlar vermektedir.

3-BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ(BT)

Özellikle MRG nin kullanılamadığı durumlarda BT tamamlayıcı önemli bir role sahiptir. Böbrek fonksiyonları korunan hastalarda BT Anjiografi vasküler yapıların ve olası komplikasyonların en detaylı değerlendirilmesini sağlar. Piyelografi fazında yapılan inceleme üriner kaçak ve ürinoma tanısına yardımcı olur. Kontrastsız inceleme ile USG'de optimal değerlendirilemeyen alanlar, ürolitiazis ve parankimdeki kalsifikasyonlar net olarak değerlendirilebilir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda bile kontrast madde , pelvikalisiyel sistemin, üreter (BT Nefrostografi) ve mesane lümeninin (BT Sistografi) değerlendirilmesi için perkütan veya perüretral kateterler yoluyla güvenli bir şekilde enjekte edilebilir.

4- SİNTİGRAFİK GÖRÜNTÜLEME

Radyonüklid çalışmalar, iyotlu ve gadolinyum bazlı kontrast maddelerin kullanılmasının kontrendike olduğu durumlarda nakil böbreğin değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılır. Teknesyum-99m(99mTc) etiketli farmasötikler, merkaptoasetiltriglisin (MAG3) veya dietilentriaminpenta asetik asit (DTPA) kullanılır. Radyofarmasötik ajanlar intravenöz enjekte edilir ve sıralı görüntüler vasküler(akım fazı), parankimal (fonksiyonel faz) ve boşaltım fazı aşamaları görüntülenir. Nükleer tıp özellikle postoperatif erken dönemde allograft perfüzyon ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

5-GİRİŞİMSEL RADYOLOJİ

Antegrad nefrostografi pelvikalisiyel sistem ve üreterin floroskopik değerlendirilmesinde perkütan kataterler ile kontrast madde vererek uygulanabilir. Dijital Subtraction Anjiografi(DSA) vasküler komplikasyonların minimal invaziv tedavisinde uygulanabilir. Girişimsel radyologlar komplikasyonların perkutan tedavisinde endovasküler tedavi, üriner girişim ve abse/sıvı drenajı yaparak önemli bir rol oynar. Renal fonksiyonu bozuk hastalarda katater anjiografide kullanılan iyotlu kontrast madde kullanımını en aza indirmek için ön anjiografi sırasında kontrast madde olarak Karbondioksit uygulanabilir.

RENAL TRANSPLANTASYON ÖNCESİ RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

1-ALICININ RADYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Nakil öncesi hastalar spesifik ve nonspesifik pnömonik infiltrasyonlar açısından PA akciğer grafisi ile değerlendirilmelidir. Özellikle öncesinde tüberküloz öyküsü olan hastalarda reaktivasyon veya hastalığı progresyonu için PA Akciğer grafisi ve gerekli görülürse BT tetkiki ile inceleme yapılmalıdır. Kronik Obstrüktif akciğer hastalığı gibi nakil sonrası dönemi etkiyecek akciğer hastalıklarının olan hastaların nakil öncesi tesbiti önemlidir.

Transplante böbrek ömrünü etkiyebilecek veya nakil için kontrendikasyon oluşturabilecek ek patolojilerin tesbit edilmesi, preperoperatif nefrektomi kararının verilmesi için Abdominal USG nakil öncesi yapılmalıdır. Böbrek boyutları, ekojenitesi, korteksmedulla ayrımı, parankimdeki solid-kistik lezyonlar, toplayıcı sistem ve taş gibi patolojileri, mesane ve prostat incelenmelidir.

Polikistik böbrek hastalarında kanama, enfeksiyon veya taş gibi semptomatik bir patoloji varsa yada böbrek boyutlarının artışı nakil operasyonunu zorlaştıracaksa nefrektomi yapılabilir. Nefrolitiazis ve vezikoüreteral reflü hastalığında tekrarlayan enfeksiyon(piyelonefrit) durumunda da nefrektomi yapılabilir. Renal arter stenozuna sekonder oluşan iskemik nefropatiye de dikkat edilmelidir. Ayrıca diyalize sekonder gelişen kalıtsal geçişi olmayan edinsel kistik hastalığı tesbit edilmesi önemlidir. Bilateral ve çok sayıda kist izlenen bu hastalıkta renal hücreli karsinom gelişme riski 36 kat fazla olup bilateral ve multisentrik olma olasığı yüksektir.

KBY hastalarının %80 ninden fazlasının hipertansif olması nedeniyle çoğunda koroner arter hastalığı ve geçirilmiş MI öyküsü vardır. Bu hastalar özellikle de diabetin ve diyalizin eşlik ettiği durumlarda ateroskleroz açısından yüksek risk oluşmakta olup ateroskleroz açısından nakil öncesi abdominal aorta ve iliak dalları ile alt ekstremite doppler USG ile değerlendirilmedir. Günümüzde kontrastsız BT inceleme ile iliak arterlerin kalsifik ateroskleroz plaklar açısından değerlendirilmesi yaygınlaşmaktadır.

Özellikle de diyalize giren KBY hastalarında kanser görülme riskinin artması(renal karsinom, mesane, tiroid ve karaciğer kanserleri) nedeniyle batın içi radyolojik olarak araştırılmalıdır. Bu nedenle kadın hastalarda meme USG, 40 yaş üstünde mamografi, transvaginal USG önemlidir. Polikistik böbrek hastalarında intrakranial anevrizma açısından BT ve MR gibi ileri inceleme yapılmalıdır.Ayrıca tuberoskleroz gibi hastalıklarda böbrek lezyonlarının karakterize edilmesi açısından BT veya MRG inceleme gerekebilir.

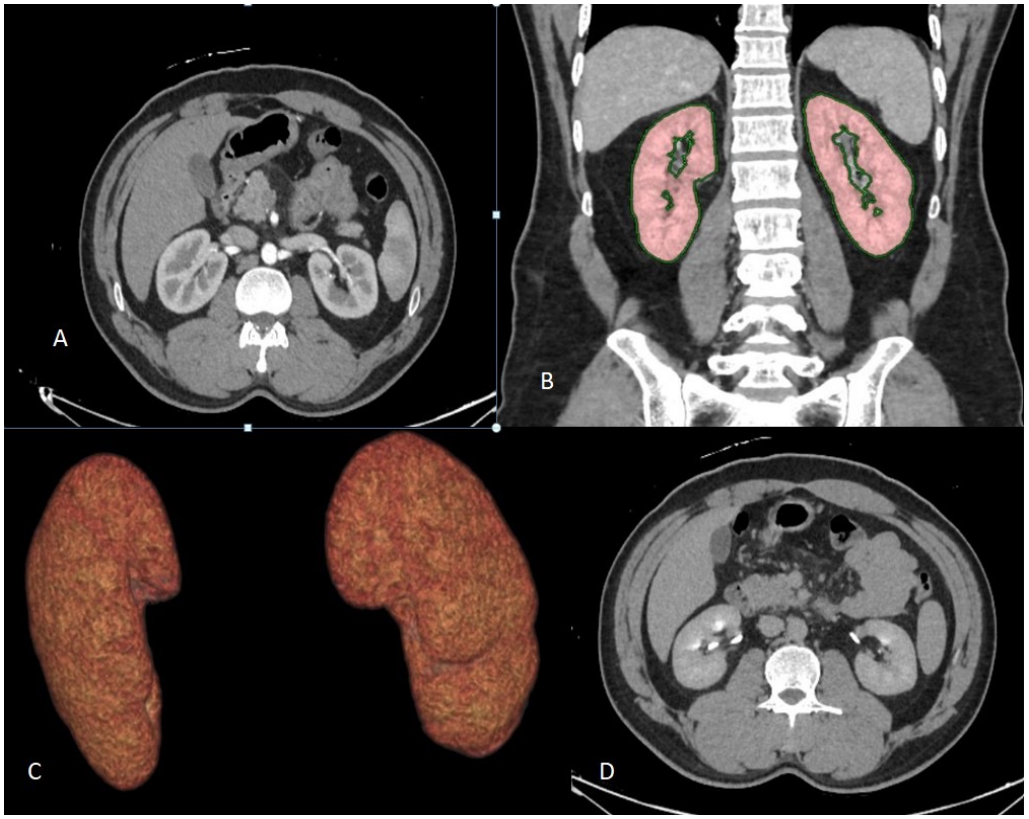
2-CANLI DONÖRLERİN RADYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Böbrek nakli ihtiyacı son 40 yılda katlanarak artmakla birlikte kadavra bağışları artan talebi karşılamakta yetersiz kalmıştır. Bu nedenle canlı donörlerden organ bağışında artış ortaya çıkmıştır. Canlı verici nakli, kadavra bağışının aksine, alıcı ve graft sağkalımı için en iyi seçenektir. Donör seçiminde amaç anatomik ve fonksiyon olarak normal olan , alıcıya enfeksiyon geçiş riski oluşturmayan ve nefrektomi sonrası belirgin belirgin risk altına girmeyecek donörü bulmaktır. Amsterdam Forumu'nun konsensüs bildirisine göre canlı donörlerin nefrektomiden önce bazı standart testler yaptırması gerekmektedir. Organ nakil programlarında donör güvenliği birincil amaç olduğu için ileride karşılaşabileceği riskler bildirilmelidir. Ayrıntılı klinik öykü ve muayene, kan ve idrar testlerinin ardından PA akciğer grafisi ve gerekli görülürse yüksek çözünürlüklü BT ile değerlendirilmelidir. Daha sonra böbrekler ve böbrek damarları görüntüleme yöntemleri ile incelenmelidir.

Böbreğin boyutu, ekosu, kortikomedüller diferansiyasyon, parankim lezyonları ve toplayıcı sistem değerlendirilmesinde USG inceleme kullanılmaktadır. Batın içi organların kontrolünde, böbreğe ait vasküler ve anatomik varyasyonların değerlendirilmesinde USG ve Doppler USG kullanılsa da özellikle

vasküler yapıların detaylı değerlendirilmesi açısından BT anjiografi gereklidir. Çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi (ÇDBT), canlı böbrek donörlerinin ameliyat öncesi değerlendirilmesinde daha yüksek uzaysal rezolüsyonu ve hızlı olması nedeniyle tercih edilen bir tekniktir. MR Anjiografi venöz yapıyı optimal değerlendirememekle birlikte uzaysal çözünürlüğün az oluşu, kalın kesit aralığı, solunum artefaktlarına hassas olması ,küçük taşlar/kalsifikasyonları gösterememesi nedeni ile sadece iyotlu kontrast madde alerjisi gibi durumlarda tercih edilebilir.

ÇDBT ile aksesuar arterleri, renal arterlerin erken dallanmasını ve renal ven anomalilerini sırasıyla % 89-97, %93-97, ve %96-100 doğruluk oranları ile saptanmaktadır. Arteriyel ve venöz fazları ile geç alınan ürografik görüntüler tek inceleme ile donörün minimal invaziv şekilde doğru olarak değerlendirilmesini sağlar. İş istasyonlarına aktarılan ince kesit görüntüler işlem sonrası seçenekler(Çok düzlemli Reform (MPR), Maksimum Yoğunluk projeksiyonu (MIP), Hacim Oluşturma Tekniği (VRT)) ile detaylı incelenir **(Resim1).** ÇDBT ile böbreklerin lokalizasyonları, hacimleri, renal



Resim 1. ÇDBT ile donörün arteriyel(A), parankimal(B)ve geç alınan piyelografi faza(D ait görüntüler ile iş istasyonuna(AW Volume Share 7, GE, USA) aktarılan görüntülerden elle kontrol edilen kürsörle (trackball cursor) ve 3 boyutlu volumetrik software (AW4.7 Ext.13 Software, GE, USA) kullanılarak hesaplanan total böbrek volümleri(C) izlenmektedir.

lezyonlar(kist, taş,kitle),vasküler yapıları ve varyasyonları, vasküler pedinkülleri, venlere drene olan kolları, renal pelvis ve üreteri, perirenal ve hiler yağ dokuyu, aterosklerotik/diğer vasküler hastalıkların varlığı ve üriner enfeksiyonları değerlendirebiliriz. 2 veya daha fazla aksesuar arter varlığı tromboz açısından risk faktörüdür. Güvenli bir anastomoz için arterin kalsifik aterosklerotik değişiklik içermemesi ve çapının en az 3 mm olması gerekir. Alt polar arterleri 2 mm nin altında olsa dahi üreter beslenmesini sağladığı için sakrifiye etmemek gerekir. Fibromuskuler displazisi ve renal arterde ileri derecede ateroskleroz transplantasyona engel olabilir. Laparoskopik nefrektomi, canlı donörlerden böbrek almak için tercih edilen cerrahi prosedürdür. Laparoskopik cerrahide en önemli risk venöz kanamalardır. Venöz varyasyonların arteriyel varyasyonlardan sık izlenmesi nedeni ile venöz yapılar ve inferior vena kava dikkatli değerlendirilmelidir. Solda aksesuar venler, sirkumaortik ve retroaaortik sol renal ven varyantları, sol renal vene açılan dallar ile dalların birleşim düzeyinin aorta lateral duvara olan mesafesi önemlidir. Bu düzeyin 15 mm nin altında olması kısa ana renal ven komşuluğunda cerrahın iki ven diseksiyonu riski taşıdığı için bilgili olması kontrolü sağlar. Sağda ise renal venin sola göre kısa olmasının yanında sayısının multiple olması alıcıda ven anastomozunda tromboz için risk teşkil edebilmektedir. .

4 mm den küçük bir adet taş kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte 5 mm den büyük olan taş ve multiple taşlar cerrahi olarak çıkarıldıktan ve metabolik analiz yapıldıktan sonra böbrek nakil yapılabilir. 5 mm den küçük basit parankimal kist ve anjiomyolipomlar kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte daha büyük basit kistlerin çıkarılması gerekebilir. Radyologlar vericinin böbrek parankimi, damarları ve toplayıcı sistemi hakkında doğru anatomik bilgi vermekten sorumludur. Doğru raporlama, radyologun uzmanlık düzeyine, ayrıntılara gösterdiği özene ve dikkatli görüntü değerlendirme taahhüdüne bağlıdır. Cerrahların laparoskopik nefrektomi ve renal transplantasyon sırasında karşılaştıkları cerrahi tekniklerin ve zorlukların bilinmesi, doğru radyolojik raporların derlenmesi için gereklidir.

3-CERRAHİ TEKNİKTE RADYOLOJİNİN ÖNEMİ

Renal transplantasyonun cerrahi tekniği donör böbreğin anatomik özellikleri ve alıcının özelliklerine göre uyarlanmaktadır. Donör böbreğin arter, ven ve üreter anatomisindeki farklılıklar cerrahi tekniği ve böbreğin lokalizasyonunu değiştireceği için nakil öncesi özel ve detaylı bir inceleme yapılmalıdır. Alıcının önceden geçirdiği abdominal cerrahiler, vasküler ve idrar yolun anatomisi ile cinsiyeti transplantasyon öncesi bilinmesi gereken önemli ve transplantasyonu etkileyen bilgilerdir. Sağ ve sol tarafı tercih ederken cerrahlar vasküler yapıların altta yatan aterosklerotik hastalık ciddiyetine operasyon sırasında laserasyona neden olabileceği için dikkat etmektedir. Preoperatif görüntülemede iliak damarlarda aterosklerotik değişikliklerden sonra bakılması gereken diğer önemli bir durum sağ common iliak arter tarafından sol iliak ven kompresyonudur. Kadınlarda daha sık izlenen May-Thurner Sendromu cerrahın sol iliak fossadan kaçınmasına veya öncesinde gerekli önlemleri almasına neden olur. Lokalizasyon olarak sağ

iliak fossa daha sık tercih edilmekle birlikte sol renal venin daha uzun olması nedeniyle de sol böbrek daha yaygın olarak transplante edilmektedir. Sol iliak fossa genellikle ilki başarız olan ikinci böbrek naklinde veya son dönem böbrek hastalığı olan diabetik hastalarda pankreas-böbrek kombine nakillerde tercih edilmektedir. Canlılarda donör renal arter uç-yan anastomoz ile alıcının common / eksternal iliak arterine veya eksternal iliak arterde ateroskleroz gibi patolojik bir durum varlığında uç-uç anastomoz ile internal iliak artere bağlanır. Kadaverik donörden nakil durumunda, donör renal arterine, sıklıkla donör aortunun oval bir şekilde (Carrel aortik yama) kesilmiş bir segmenti eşlik eder ve alıcının common eksternal iiliak arterine uç-yan anastomoz edilir. Carrel aortik yaması, tek bir uçtan-yana anastomoz ile potansiyel olarak birden fazla arteriyel ostiuma uyum sağlama avantajına sahiptir . Renal ven ise genellikle uç-yan anastomoz ile eksternal iliak vene bağlanır. İki küçük parçanın blok halinde naklinde pediatrik böbrekler de donör aorta ve inferior vena kava, alıcı eksternal iliak damarlara anastomoz yapılır. Postoperatif erken dönemde yapılan bazal doppler USG de donör renal arter ve venlerin ayrı ayrı gösterilmesi önemlidir. Transplante böbreğin üreteri mesanenin kubbe düzeyine (üreteroneosistostomi) veya alıcının nativ böbreğinin üreterine(üreteroüreterostomi) anastomoz yapılabilir.

RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Renal transplantasyon sonrası ilk 24-48 saatte bazal bir USG ve doppler USG değerlendirmesi yapılması önerilir. Bu inceleme bize daha sonra oluşabilecek değişiklikler ile karşılaştırma yapabilmemiz için önemli standart bilgiler verir. Tipik olarak herhangi bir problem olmadığı sürece posteroperatif 1-2. haftada ve 3.ayda kontrol görüntüleme yapılmalıdır. Rutin inceleme dışında azalmış idrar çıkışı, BUN/kreatin yükselmesi, hipertansiyon, ağrı, ateş, sepsis, hematüri ve sıvı koleksiyonları gibi durumlar Doppler USG endikasyonlarıdır.

RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI KOMPLİKASYONLAR

Hızla artan renal transplantasyon sayısı ve artmış hasta sağ kalımı ile birlikte radyologların tüm incelemelerde normal görünüme ve komplikasyonlara hakim olmaları gerekmektedir. Komplikasyonları farklı şekillerde sınıflandırabiliriz. Anatomik olarak değişikliklere neden olan komplikasyonlar görüntüleme yöntemleri ile kolayca tanı alırken, fonksiyonel/parankimal komplikasyonlar için biyopsi altın standart olmaya devam etmektedir. Fonksiyonel MR çalışmalar yakın gelecekte transplant biyopsilerinin yerini alma potansiyeli olan ümit verici bir role sahiptir. Komplikasyonları zamana bağlı olarak sınıflandırırsak erken (hiperakut ve akut), orta ve geç olarak kategorize edebiliriz. Tüm komplikasyonlar tek başına meydana gelmez, bazı komplikasyonların varlığı birden fazla komplikasyona neden olabilir veya aynı hastada birden fazla komplikasyon bir arada bulunabilir. Bu yazıda en sık karşılan komplikasyonlardan az rastlanılan ama önemli olan komplikasyonlara kadar izlenen komplikasyonları ve tipik özelliklerini özetleyeceğiz.

1-PERİOPERATİF VE İYATROJENİK KOMPLİKASYONLAR

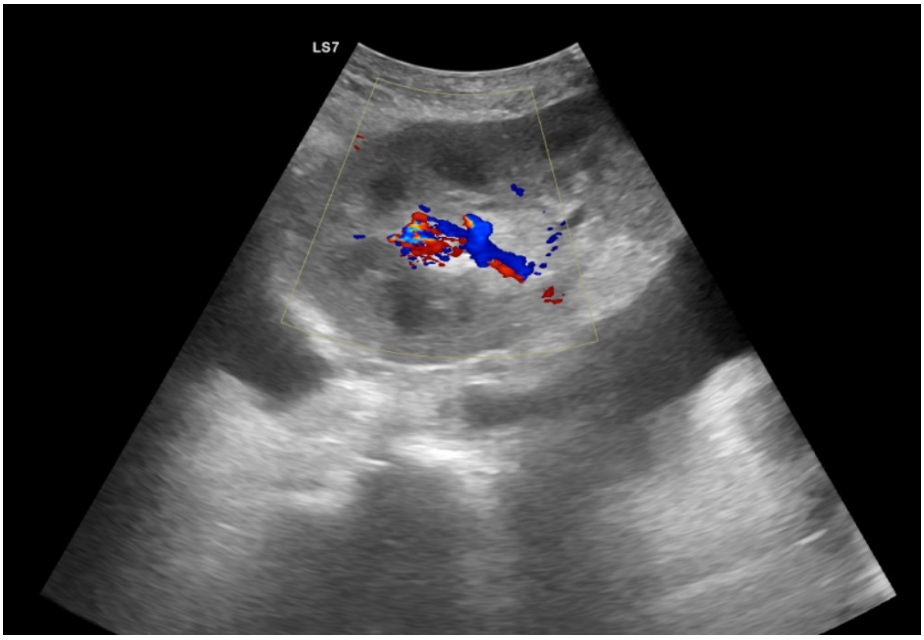
Yoğun bakımda postoperatif hemen erken dönemde veya intraoperatif Doppler USG incelemesi komplikasyonları hemen teşhis etmemizi sağlar. Perioperatif ve iyatrojenik komplikasyonlar, cerrahi teknik ve anatomik kısıtlama ile ilgili olan Renal Allogreft Kompartman Sendromunu (RAKS) , cerrahi prosedürler ile ilgili olarak arteriyovenöz fistül(AVF), psödoanevrizma ve hemoraji gibi komplikasyonları kapsar. Cerrahi tekniğe bağlı komplikasyonlar tipik olarak vasküler anastomozlarla ilgilidir ve sekonder olarak arter-ven trombozuna neden olabilir. RAKS ve vasküler tromboz tipik olarak posteroperatif erken dönem ile ilk birkaç gün içinde ortaya çıkar.

A-RENAL ALLOGRAFT KOMPARTMAN SENDROMU

Erken dönemde izlenen renal allograft disfonksiyonuna veya kaybına neden olan nadir ve çok tanınmayan kompartman içi hipertansiyon ve ardından iskemi gelişmesi ile oluşan bir durumdur. Ekstraperitoneal boşluk ile böbrek allografti boyutu arasındaki uyumsuzluk, çevreleyen koleksiyon/hematom veya dışarıdan vasküler yapı basısına bağlı oluşabilir. Esnek olmayan ve sıkı fasiyal kapama gibi cerrahi teknik ile ilgili durumlar mesh kullanılarak önlenebilir. Transplantasyon sonrasında genellikle ilk 2 saatte izlenen kortikal vasküler akımın yokluğu veya difüz olarak azalması ile karaterizedir. Reoperasyon kararı açısından acil tanı hayat kurtarıcıdır. Tam tersi intraperitoneal yerleşimde ise pedinkülün hareketinin artması torsiyon riskine neden olmaktadır.

B-BİYOPSİ SONRASI RENAL ARTERİYOVENÖZ FİSTÜL(AVF) VE PSÖDOANEVRİZMA

İdeal bir biyopsi örneği tamamen kortikal dokuyu içerir, renal medulladan gelenler genellikle histopatolojik analize çok az katkıda bulunur. Küçük hemodinamik olarak önemsiz AVF ile psödoanevrizmayı ayırmak önemlidir. AVF ler spektral incelemede yüksek hızlı düşük dirençli dalga formu olan besleyici bir artere ve arteriyelize dalga formu olan vene sahiptir. Bu görünüm renkli doppler incelemede aliasing artefaktı olarak tanımlanmaktadır**(Resim 2)**. Anlamlı bir kliniği olmayan asemptomatik AVF ler %10 oranında izlenir ve %70 oranında geriler veya kaybolur. Yoğun hematüri ve anlamlı hipertansiyona neden olan AVF ler %1-2 oranında izlenir ve katater embolizasyon ile tedavi edilir. Psödoanevrizma parankimdeki bir arterin üç tabakasınında hasarlanması sonucunda vasküler kanama veya sızıntı içerir. 2 cm den büyükse veya ilerleyici olarak büyüyorsa müdahale gerektirebilir. Gri skala USG'de düzgün konturlu kistik görünümde olan psödoanevrizmada, spektral incelemede ileri-geri akım içeren dar bir boyun ve girdap akımını yansıtan ying yang bulgusu olan bir kese dikkati çeker. Endovasküler müdahale yapılacaksa anatomiyi daha detaylı görmek için kontrast BT yapılabilir. Böbrek yetmezliği durumunda kontrastsız MR anjio faydalı olabilir. Kontrastlı USG ise yeni bir tanı yöntemi olup uygun ise yapılabilir.



Resim 2. Transplante böbrek üst kesimde segmenter arterler düzeyinde Renkli Doppler USG incelemede aliasing artefaktı izlenen biyopsi sonrası oluşan arteriovenöz fistül görünümü

2-PERİNEFRİK SIVI KOLEKSİYONLARI

Seroma, hematoma, ürinom, abse ve lenfosel transplantasyon sonrası kronolojik sıra ile meydana gelir. USG ile görüntüler örtüşürken doppler USG inceleme ve klinik bulgular ile ayrım yapılabilir. Koleksiyonların ayırıcı tanıda önemli özellikleri Tablo 1' de özetlenmiştir. Büyük boyutlara ulaşırsa ekstraperitoneal alanda kitle etkisi yapabilir. Sıvının karakterizasyonu tedaviyi etkileyecekse aspirasyon ve sıvı analizi yapılabilir.

A-HEMATOM

Erken dönemde ilk 5 gün içinde izlenebilir. Genellikle USG de aktif kanamada hiperakut kan ürünleri anekoik izlenmekle birlikte genellikle içerisinde ekojen hareketli debriler dikkati çeker. Akut hematom hiperekoik heterojen, sonrasında geç evrede ise santrali hipoekoik heterojen veya içerisinde ince septalar içeren kistik görünüm şeklinde izlenir.Hemoglobin değeri ile takib büyük boyutlara ulaşmış hematomlarda gereklidir. Kontrastsız BT'de akut hematomlar hiperdens koleksiyonlar(>30 HU) olarak izlenirlen, MRG incelemede T1AG' de hiperintensdir. Subkapsüler koleksiyonlar parankimde daha çok kitle etkisine neden olurken yarım ay şeklinde böbrek konturu boyunca kapsül altında devamlılık gösterir(**Resim 3)**. Perinefrik hematom transplante böbreğin herhangi bir koruması olmadığı için travma ile herhangi bir zamanda oluşabilir.

Tablo 1. Renal Transplantasyon sonrası izlenen koleksiyon tipleri ve ayırıcı tanıda önemli olan özellikleri.

Koleksiyon Tipi	Süre	Görüntüleme Bulguları	Sıvı Analizi
Hematom	Cerrahi sonrası erken dönemden 5. Güne kadar	Heterojen internal septa ve pıhtı içeren komplike koleksiyon BT'de hiperdens komponentler	Enfeksiyon nedeni ile genellikle aspirasyon önerilmez
Abse	Haftalar-aylar	Kontrastlı BT'de periferal kontrast tutulumu, Doppler USG'de artmış kanlanması izlenen kalın duvarı olan koleksiyon	Pürülan matreyal Sayısız PMN*
Ürinoma	İlk 10 gün	Sıvı dansitesinde basit koleksiyon Geç faz kontrastlı BT'de kontrast madde ekstravazasyonu *Renal sintigrafide ekstraüriner atılım	Sıvı Kr>Serum Kr Sıvı K^+>Serum K^+
Lenfosel	2hf-6ay	Belirgin epitelial doku içeren duvarı olmayan koleksiyon İnce internal septa olabilir/ olmayabilir Allograft/pelvik yan duvar komşuluğunda	Sıvı Kr≈serum Kr Sıvı K^+≈serum K^+

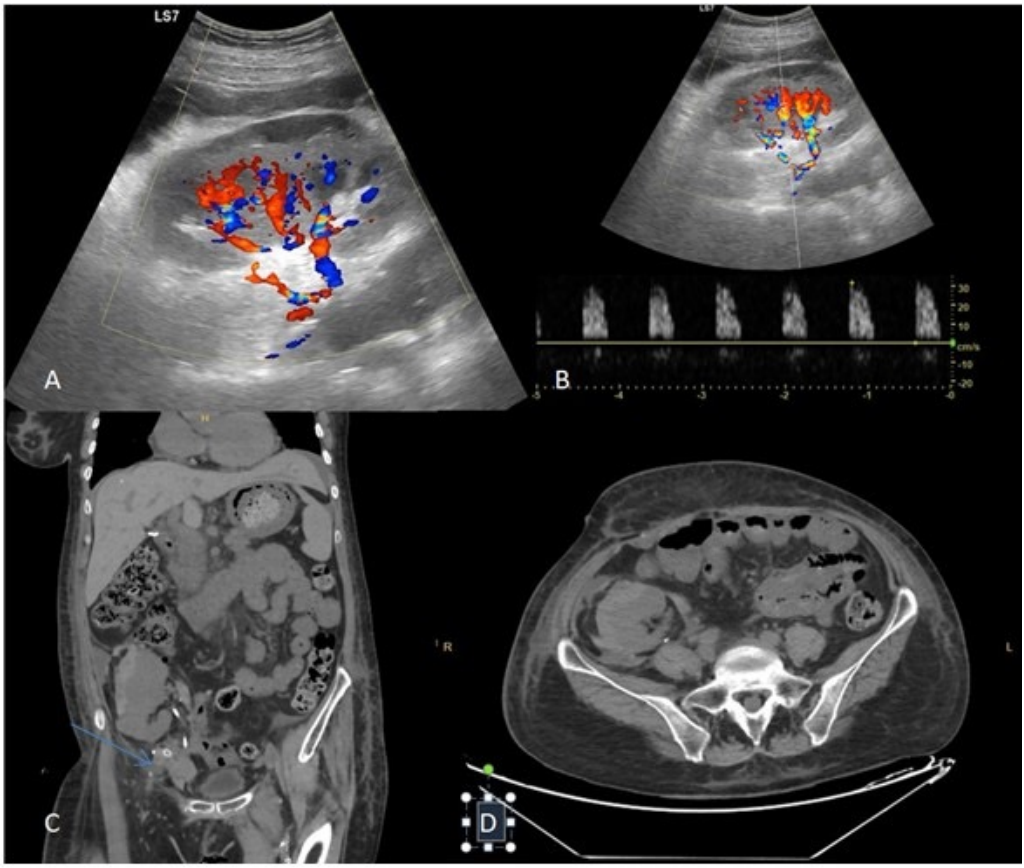
Not: Kr: Kreatinin, K^+: Potasyum, PMN: Polimorfonükleosit, *Teknesyum-99m(99mTc) etiketli farmasötikler, merkaptoasetiltriglisin (MAG3) veya dietilentriaminpenta asetik asit (DTPA).

B-ÜRİNOM

Renal toplayıcı sistemden (genellikle renal pelvis), üreter veya üreteroneosistostomi bölgesinden genellikle transplantasyondan sonraki ilk 10 gün içinde izlenen idrar sızıntısının oluşturduğu koleksiyondur. En sık renal allograft ve mesane arasında izlenir. Ürinomlar genellikle üreterin yetersiz kanlanması veya tıkanıklıktan kaynaklanan yüksek basınç koşullarında ortaya çıkar. Toplayıcı sistemi ve üreteral anastomozları gösteren geç faz (15.dk) kontrastlı BT veya MRG incelemede idrar kaçağı tesbit edilebilir. Retrograd urografi veya renal sintigrafi (99mTc MAG3) tanıda uygulanabilir. Aspire edilen ürinomada kreatin ve potasyum değerleri daha yüksektir. Ürinoma tanısının konması kitle etkisi göstermese bile elektrolit dengesizliklerine neden olması veya süper enfekte olması nedeniyle önemlidir.

C-PERİNEFRİK ABSE

Enfekte perinefrik sıvı koleksiyonları genellikle transplantasyon sonrası ilk haftalar ila aylar içinde gelişir. Apse oluşumu perinefrik boşluk, renal allograft enfeksiyonunun veya bitişik abdominopelvik organlar veya karın duvarı enfeksiyonunun lokal yayılımı yoluyla oluşur. . Perirenal abse düzensiz kalın duvarlı sıvı koleksiyonu ve çevresinde periferal hiperemi ve çevre yağ dokuda enflamatur değişiklikler ile ortaya çıkar. USG'de hipoekoik heterojen olan koleksiyonda tipik olarak internal debri ve septalar ile kalın düzen-



Resim 3. Renal transplantasyon sonrası erken dönemde yapılan Renkli Doppler USG incelemede (A) subkapsüler hematomu ve perinefrik koleksiyonu izlenen transplante böbrekte kanlanmanın iyi olduğu ancak Spektral Doppler USG incelemede(B) kompresyona ve sıcak iskemi süresinin uzamasına bağlı olarak RI nın 1 olarak ölçüldüğü dikkati çekmiştir. Koronal(C) ve Aksiyel(D) BT görüntülerde hiperdens subkapsüler hematom ve sıvı dansitesindeki perinefrik koleksiyona ek olarak eksternal iliak arter-ven komşuluğunda hiperdens kanama dikkati çekmektedir(ince mavi ok).

siz duvarda ve septalarda kanlanma izlenir. Hızlı olarak başlanan antimikrobiyal tedavi , perkütan drenaj veya cerrahi yönetimi, bu hastaların immün baskılanmış durumu göz önüne alındığında önemlidir.

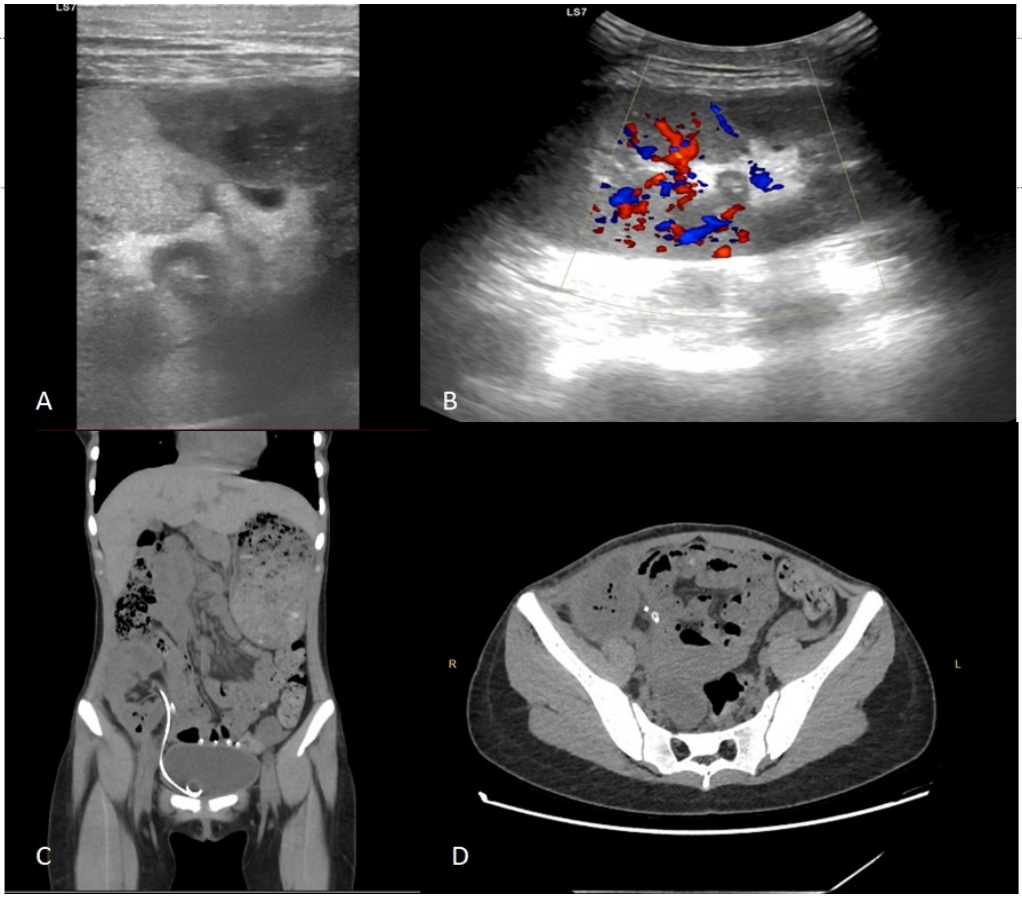
D-LENFOSEL

Lenfosel tipik olarak 2 hafta - 6 ay içerisinde oluşan en yaygın koleksiyon olup renal allofgraft hidronefrozuna en sık neden olan koleksiyondur. Düzgün konturlu, anekoik bazen ince septa içeren koleksiyonlardır. Seyrek olarak, bu koleksiyonlar nakil böbreğe, üretere, vasküler yapılara ve idrar kesesine bası etkisine neden olurlar. US kılavuzluğunda perkütan drenaj veya laparoskopik peritoneal fenestrasyon tedavide uygulanabilir.

3-VASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

A-RENAL ARTER TROMBOZU

Nadir olarak izlenmekle (%0.4) birlikte greft kaybına neden olan ciddi bir durumdur. Operasyon sonrası dakikalar veya saatler içinde olabilir. Hiperakut rejeksiyon, anastomatik oklüzyon, renal arterin kıvrılması, intimal fleb sonucunda olmakla birlikte nadiren vaskülit ve dıştan bası nedeniyle görülebilmektedir. İdrarın aniden kesilmesi ve kötüşelen hipertansiyon ve ağrı ile karşımıza çıkabilir. Segmental enfarktlar genellikle iyi sınır vermeyen hipoekoik kitle benzeri alanlar olarak karşımıza çıkar(**Resim 4)**. Bu durum fokal piyelonefrit ve transplante böbrek rüptürü ile benzer sonografik görünümde olup klinik ayırıcı tanıda önemlidir. Global enfarktta tüm greftte kanlanma izlenmemekte olup erken ve doğru teşhis ise acil müdahale için kritiktir.



Resim 4. Transplante böbrek alt polde başlayan segmenter renal arter embolisi sonucu gri skala USG(A) ve renkli Doppler USG(B) incelemede normal böbrek parankimi ile enfark oluşan böbrek parankimi arasındaki demarkasyon hattı ve eko farkı(A) ile alt polde kanlanma olmadığını(B) izlemekteyiz.2-3 hf sonrasında hastanın enfeksiyon bulgularının izlenmesi sonucu yapılan BT incelemede alt polde nekroz ile hava dansitelerin eşlik ettiği abse görünümü mevcuttur.

B-RENAL VEN TROMBOZU

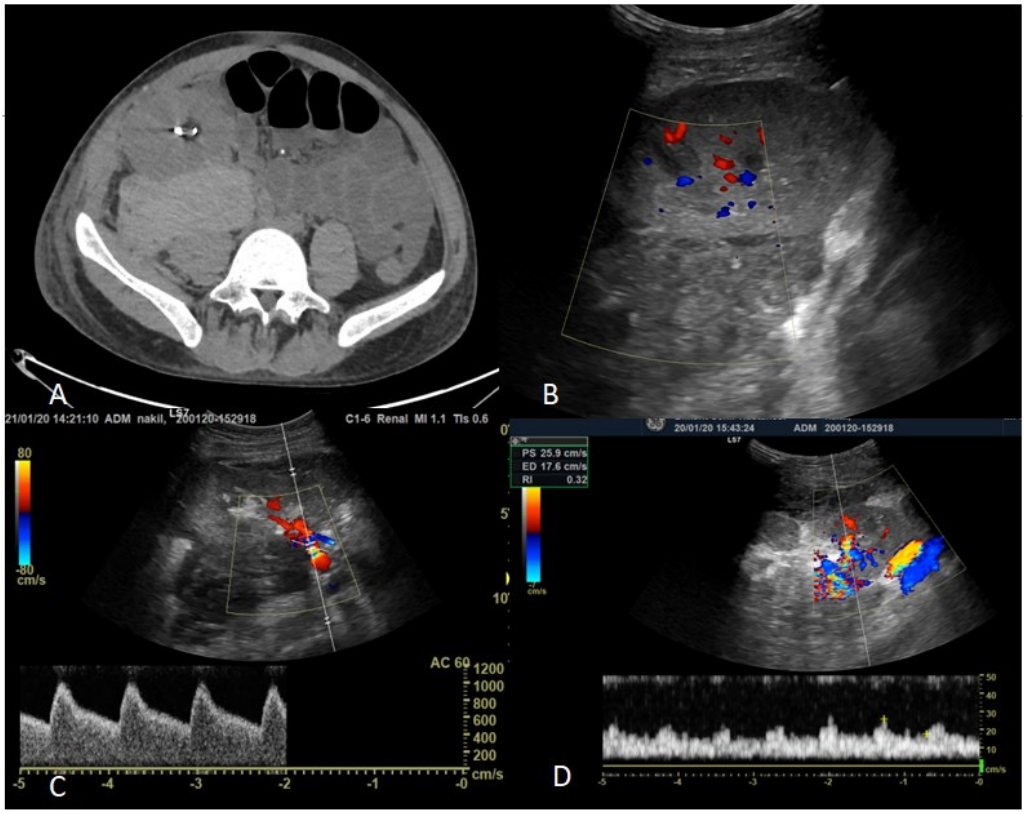
Yetişkinlerde %5 den az, çocuklarda ise %8.2 oranında bildirilmiştir. Genellikle ilk 5 gün içinde oluşur. İlk 48 saatte pik yapmakla birlikte nadiren 1 hf sonra izlenebilir. Donör risk faktörleri donörün yaşının 6 dan küçük, 60 dan büyük olması , soğuk iskemi süresinin 24 saattten uzun sürmesi, renal arter aterosklerozu ve sağ taraflı allogreft renal iken alıcı kaynaklı risk faktörleri ise alıcının yaşının 6 dan küçük, 50 den büyük olması, periton diyalizi, hiperkoagülabilite, ateroskleroz, diabetus mellitus ve cerrahi teknik ile ilgilidir. USG'de erken dönemde ödematöz genişleme , korteks-medulla ayrımın kaybolması ve perinefrik sıvı izlenir. Transplante renal arterde spektral incelemede ters diastolik akım izlenmesi yüksek oranda renal ven trombozunu düşündürsede allogreft torsiyonu, ciddi rejeksiyon veya akut tübüler nekrozda da izlenebilir.

C-RENAL ARTER STENOZU

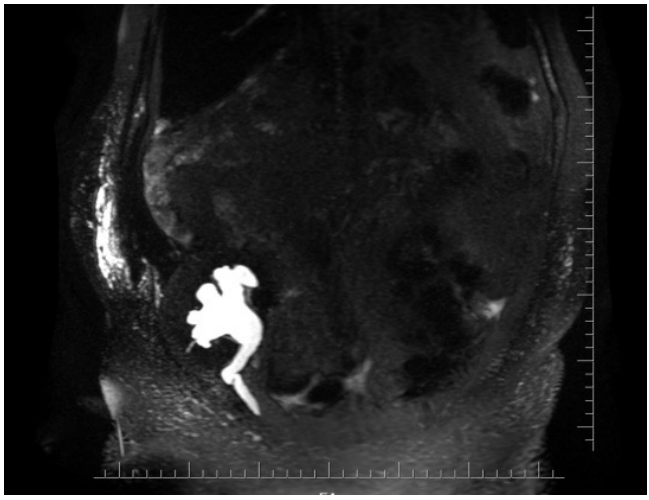
Tüm nakillerin %3 ünü etkileyen ve en sık izlenen vasküler komplikasyondur. 3 ay - 2 yıl içerisinde izlenir.Tedaviye dirençli hipertansiyon vakaların %93 ünde izlenen en sık klinik durumdur. Darlık olan yerde türbülansa bağlı aliasing izlenmesi, renal arterde PSV 250 cm/sn nin üstünde olması ve renal arter PSV/eksternal iliak arter PSV oranının 1.8 nin üstünde olması stenoz açısından anlamlı olmakla birlikte ilk 9ay-1 yıl içinde PSV nin 250 cm/sn yi geçebileceği akılda tutulmalıdır. Anastomoz düzeyindeki mutlak pik sistolik hızın 340-400 cm/sn yi geçmesi renal arter stenozu açısından güvenilir bir sınır değeridir. İndirekt bulgular ise darlık distalinde spektral analizde gecikmiş sistolik yukarı vuruş (tardus-parvus akım paterni) ve nispeten azalmış RI dır**(Resim 5).** Renal arter stenoz bulguları izlendiğinde MR anjiografi, Karbondioksit anjiografi ve iyotlu kontrast madde verilerek anjiografi yapılabilir. Karbondioksit anjiografi hem tanıda hem de tedavide kullanılması ile iyotlu kontrast madde kullanılma miktarını azaltmaktadır. Perkutan transluminal anjioplasti ve stent yerleştirilerek ilk tedavi yapılır sonrasında cerrahi uygulanabilir.

4-OBSTRUKTİF ÜROLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Son yıllarda cerrahi ile üreterlerin perfüzyonunun daha iyi korunması, kısa üreter kullanılması ve steroid kullanımın azalması sonucunda üreteral komplikasyonlarda azalma izlenmiştir. Obtruksiyon tipik olarak ilk 6 ay içinde (%2-7.5) izlenir ve genellikle üreteral stenoz nedeni ile oluşur **(Resim 6).** İskemi ve skar dokusuna bağlı darlık, lenfosel veya absenin dışarıdan basısına ve taşa bağlı olabilir. Erken üreteral obstruksiyonu engellemek için operasyon sırasında üreter stent takılmaktadır. Artmış kreatinin seviyesi ve beraberinde hidronefroz izlendiğinde toplayıcı sisteme ve tüm üreter tasesine dışardan bası yapabilecek koleksiyon , lümen içi debri veya taş yönünden bakılmalıdır. Ayırıcı tanıda akılda tutulması ve acil tanı konulması gereken piyonefrozda genellikle üreteral duvar kalınlaşması, toplayıcı sistemde ve mesanede seviyelenme gösteren debri dikkati çekmektedir. Üreterin görece daha kısa olması ve mesane duvarındaki oblik submukozal tünelin kaybı nedeniyle artmış bir vezikoüreteral reflü eğilimi vardır. Transplant üreteral stenoz tipik olarak endoskopik retrograd



Resim 5. Biyopsi sonrası oluşan böbrek posteriorundan hilusa kadar uzanımı seçilen hematom alanının BT(A) ve renkli doppler USG(B) görüntüleri izlenmektedir.Hilus düzeyinde hematomun renal artere bası yapması nedeni ile spektral incelemede 1000 cm/sn ye ulaşan hız artışı(C) ve bu düzey distalinde segmenter arterlerde izlenen düşük hızlı, RI:0.32 ölçülen akım paterni (tardus-parvus)(D) dikkati çekmiştir.



Resim 6. Renal transplantasyon sonrası 6. Ayda oluşan hidronefrozun MRG Ürografi görüntüleri izlenmektedir.Yapılan takiplerde interlober arterlerden ölçülen RI nın artması sonucu üreter ile mesanenin bileşke düzeyindeki darlığa balon anjioplasti yapılmış ve hidronefroz normale dönmüştür.

balon anjioplasti ve stent yerleştirilmesi ile tedavi edilir.

5-ABDOMİNOPELVİK KOMPLİKASYONLAR

Daha çok 20 kg altındaki pediatrik alıcılarda intraperitoneal alana yerleştirilen böbreğin cerrahi sonrası ileus gelişebilir. Kapalı loop fizyolojinin eşlik ettiği veya etmediği barsak tıkanıklıkları adezyonlar nedeniyle oluşur. BT de sıvı dolu dilate barsak anslarının bir veya daha fazla düzeyde geçiş noktaları ve mezenterik ödem izlenmektedir. Retroperitoneal alanda iliak fossadaki transplante böbreğin daha yüzeyel yerleşmesi nedeniyle künt ve penetran travmaları maruz kalma riski artmaktadır.

6- RENAL ALLOGRAFT PARANKİM KOMPLİKASYONLARI

A-GEÇİKMİŞ GRAFT FONKSİYONU

Nakil sonrası ilk 1 hafta içinde diyaliz gereksiniminin olmasıdır. Soğuk iskemik süresi en önemli risk olmakla birlikte Akut Tübüler Nekroz(en sık), rejeksiyon enfarkt ve peritransplant koleksiyon diğer etkileyen faktörlerdir. Gri skala USG'de transplante böbrek normal olmakla birlikte doppler incelemede diastolik kan akımının azalması veya olmaması ve artmış RI dikkati çekmektedir.

B-AKUT TÜBÜLER NEKROZ

Akut tübüler nekroz (ATN), gecikmiş graft fonksiyonunun en sık nedenidir. ATN'nin nedenleri arasında uzun süreli iskemi (soğuk veya sıcak) ve reperfüzyon yaralanması gelir. Eksplante edilen böbrekler perfüzyonu takiben 4°C'de 48 saat saklanabilir. Soğuk iskemi süresi 24-30 saatten fazla olan greftlerde ATN daha sık izlenir. ATN sıklıkla kadaverik greftlerde görülür ve 2 hf içinde yavaş yavaş iyileşir. Canlı donörlerden yapılan nakillerde ATN yaygın değildir.

C-RENAL ALLOGRAFT REJEKSİYON

Hiperakut rejeksiyon allograftta ani global perfüzyon kaybı olup intraoperatif periyod sırasında oluşur. Akut rejeksiyon genellikle 5-7 gün sonra izlenir ve T hücre aktivasyonunun bir sonucudur. Kronik rejeksiyon fonksiyonda azalma ile birlikte aylar yıllar sonra aşama aşama ilerler. B-mode USG'de parankimal kalınlaşma ile birlikte ödem ve korteks medulla ayrımında kaybolma izlenir. Doppler USG'de kortikal akımda azalma ve RI da artış izlenmektedir. Erken postoperatif dönemde RI'nın 0.74'ün üzerinde izlenmesi 1 yıllık uzun dönem greft fonksiyonunda azalma ile ilişkilidir. Renal arter stenozu dışında diğer komplikasyonlarda RI yükselir. İntrarenal RI'nin yükselmesi (>0,8) ATN ile akut rejeksiyon arasında ayrım yapamayan spesifik olmayan bir parametredir.

BOLD MRG nativ ve transplant böbreklerde uygulanmış ve patolojik durumlarda medullar oksijenizasyondaki farklılıkları göstermiştir.Yapılan bir çalışmada stabil allogreftte ortalama kortikal ve medullar R2* değerleri 24 ± 2 ve 26 ± 2 iken akut allogreft disfonksiyonda 18 ± 2 ve 15 ± 2 ve kronik allogreft disfonksiyonda 41 ± 4 ve 40 ± 5 ölçülmüştür. Daha yüksek intersitisyel ödem ve tübüler atrofi yüzdesi ile, daha düşük R2* ve ADC değerleri akut transplant disfonksiyonunda iz-

lenmiştir. Daha yüksek derecede intersitisyel fibrozis ve tübüler atrofi ile birlikte , yüksek R2* değerleri ve düşük ADC değerleri izlenmiştir.

D-AKUT KORTİKAL NEKROZ

Renal kortikal nekroz ciddi sistemik hastalıkların(hemodinamik şok, hemolitik üremik sendrom) komplikasyonu olarak ortaya çıkar ve kalıcı graft bozukluğuna neden olur. Görüntülemede boyutu artmış ve ödemli ,kontrastlanmayan veya ince bir kenarı kontrastlanan korteks ve normal kontrastlanan medulla (ters rim işareti) ile karşımıza çıkar. İlerleyen zamanlarda kortekste aşama aşama kalsifikasyon izlenebilir. MRG de T1AG ve T2AG lerde kama şeklinde enfarkt alanları izlenir.

E-İLACA BAĞLI NEFROTOKSİK ETKİ

Renal transplant hastalarda rejeksiyon tedavisinde kullanılan immünsupresyon rejimleri indüksiyon fazı, idame fazı ve tedavi fazı olarak kategorize edilebilir.Siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri kısa vadeli faydalar sağlar ancak nefrotoksik neden olabilir. İlaç toksisitesini diğer fonksiyonel komplikasyonlar ayırmak için genellikle laboratuvar testleri kullanılsada biyopsi altın standarttır.

7-ENFEKSİYONLAR

Nakil alıcıların immünsupresyon nedeniyle enfeksiyon riski yüksektir. Enfeksiyon tipleri nakil sonrası geçen süreye bağlı olarak tahmin edilebilir. İlk 1. ayda enfeksiyonların çoğu cerrahi ile ilişki veya Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus (MRSA) ve Vankomisine Dirençli Enterokoklar (VRE) gibi hastane enfeksiyonlarını içerir. 6. Aya kadar transplant alıcılar CMV, polyomavirüs ve EBV gibi fırsatçı enfeksiyonalara daha duyarlıdır. Polyamavirüs ailesinden BK virüsü böbrek naklinde en önemli ve en sık görülen etkendir. BK virüs nefropatisinde USG incelemede piyelonefrite benzer görünümde lineer hipoekoik bantlar, Doppler USG'de artmış RI değerleri, kontrastlı BT'de papilladan kortekse kama şeklinde uzanan hipodens alanlar izlenir. Hafif-orta derecede hidronefroz ve ödem nedeniyle geçici olarak izlenen üreteral obstruksiyon oluşabilir. 6 aydan sonra toplum kökenli pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonları daha yaygın görülür. Mantar enfeksiyonları özellikle bu hastalarda yaygındır. B-modu Ultrasonda "Comet-tail artefaktlarının" varlığı, Renkli Doppler'de twinkle artefaktı ve Difüzyon Ağırlıklı Görüntülerde difüzyon kısıtlaması bir mantar topundan şüphelenmek için önemli görüntüleme bulgularıdır. Mantar topu ayrıca mesanede veya native böbrekte de izlenebilir. Değişmiş nefrogram, kalisiyel striktürler ve IVP veya BT ürografide fokal dolum defektleri görüldüğünde tüberküloz düşünülebilir. Enfeksiyon şüphesi durumunda internal ekolar içeren perinefrik ve parankimal koleksiyon alanları ve artmış periferik kanlanma abse açısından anlamlıdır.

8- MALİGNİTELER

Maligniteler kardiovasküler olaylar ve enfeksiyonlardan sonra üçüncü sırada en sık ölüm nedenidir. Genel populasyona göre 3-5 kat , hatta bazı kanserlerde (nonmelanomatous deri kanseri, lenfoma ve kolon kanseri) daha

fazla olmak üzere transplantasyon hastalarında malignite riski artmıştır.Transplante böbrek native böbrekte oluşan malignitelere aynı duyarlılığa sahip olmakla birlikte kronik immünsupresyonu ve düzensiz onkojenik viral enfeksiyonlar nedeniyle ek risk taşımaktadır. Bu risk normal böbreğin yaklaşık 6 katı olmakla birlikte özellikle papiller alt tipinde insidans 13 kat daha yüksektir. Uzamış diyaliz süresi, varolan böbrek hastalığının ortaya çıkması, ırk ve cinsiyet etkileyen diğer faktörlerdir. Perkütan Radiofrekans Ablasyonun düşük grade tümörlerde (T1a) efektif bir tedavi olduğu gösterilmiştir. BK virüs enfeksiyonu ile birlikte ürotelial malignensi riskinin arttığı bildirilmiştir.

Post Transplant Lenfoproliferatif Hastalılar (PTLD) post transplant hastalarda takipte akılda tutulması gereken durumlardan birisidir. Özellikle klinik olarak sessiz olduğu erken dönem tedaviye en duyarlı olduğu dönemdir. İmmünsüpresyonu azaltarak tamamen rezolüsyon sağlanabilir. PTLD renal transplant hastalarda 1%–3% oranında izlenir, nodal veya ekstranodal olabilir. Bu hastalık sıklıkla immün sistemi baskılanmış transplant hastada Epstein-Barr virus (EBV) 'ün aktif enfeksiyonu varlığında ortaya çıkar. Hafif poliklonal B hücreli proliferasyondan difüz multiorgan monoklonal lenfomaya kadar değişebilir. Hastalığın daha ileri aşamalarında, nakil böbrekte ve diğer solid organlarda soliter veya multiple BT'de çok sayıda düşük atenüasyonlu kitleler görülebilir. Hilusun yerini alan ve onu kaplayan bir kitle görünümünde olması obstruksiyona ve hidronefroza neden olabilir. T1 ve T2 Ağırlıklı MR görüntülerde düşük sinyal yoğunluğuna sahip olup anlamlı kontrast tutulumu göstermez. Artan FDG alımı genellikle PET/BT'de görülür. Böbrek nakli hastalarının nakil bekleme listesindeyken ve nakilden sonra kanser taraması yapılması önemlidir. Bağışıklığı baskılayıcı ilaç dozlarının en aza indirilmesi (güvenli bir şekilde yapılabileceği kadar) kanseri önlemek için bir stratejidir.

SONUÇ

Multidisipliner transplantasyon ekibinin ayrılmaz bir parçası olarak radyoloğun rolü, dünya çapında artan böbrek nakli programları ile büyümeye devam etmektedir. Böbrek nakil hastalarının rutin çalışma ve takiplerinde kullanılan doppler USG ve diğer incelemelerdeki derin bilgi ve tecrübelerin yanı sıra radyologların gelişen fonksiyonel MRG uygulamalarını anlamaları gerekir. Multimodalite görüntüleme böbrek naklinde olası komplikasyonların erken tanısı ve hızlı yönetimi ile hastaların uzun süre hayatta kalabilmeleri için için anahtar bir role sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Park S, Kim M, Kim JE, Kim K, Park M, Kim YC, et al. Characteristics of kidney transplantation recipients over time in South Korea. The Korean Journal of Internal Medicine. 2020;35(6):1457.
2. Koo DD, Welsh KI, Mclaren AJ, Roake JA, Morris PJ, Fuggle SV. Cadaver versus living donor kidneys: impact of donor factors on antigen induction before transplantation. Kidney international. 1999;56(4):1551-9.
3. Goldberg RJ, Weng FL, Kandula P. Acute and chronic allograft dysfunction in kidney transplant recipients. Medical Clinics. 2016;100(3):487-503.
4. Tsai S-F, Chen C-H, Shu K-H, Cheng C-H, Yu T-M, Chuang Y-W, et al. Current safety of renal allograft biopsy with indication in adult recipients: an observational study. Medicine. 2016;95(6).
5. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization:

a systematic review. Annals of internal medicine. 2012;156(11):785-95.
6. Ghonge NP, Goyal N, Vohra S, Chowdhury V. Renal transplant evaluation: multimodality imaging of post-transplant complications. The British Journal of Radiology. 2021;94(1124):20201253.
7. Schwaighofer B, Kainberger F, Fruehwald F, Huebsch P, Gritzmann N, Karnel F, et al. Duplex sonography of normal renal allografts. Acta Radiologica. 1989;30(1):53-6.
8. Álvarez Rodríguez S, Hevia Palacios V, Sanz Mayayo E, Gómez Dos Santos V, Díez Nicolás V, Sánchez Gallego MD, et al. The usefulness of contrast-enhanced ultrasound in the assessment of early kidney transplant function and complications. Diagnostics. 2017;7(3):53.
9. Ghonge NP, Mohan M, Kashyap V, Jasuja S. Renal allograft dysfunction: evaluation with shear-wave sonoelastography. Radiology. 2018;288(1):146-52.
10. Zhang LJ, Peng J, Wen J, Schoepf UJ, Varga-Szemes A, Griffith LP, et al. Non-contrast-enhanced magnetic resonance angiography: a reliable clinical tool for evaluating transplant renal artery stenosis. European Radiology. 2018;28:4195-204.
11. Chandarana H, Lee VS. Renal functional MRI: are we ready for clinical application? American Journal of Roentgenology. 2009;192(6):1550-7.
12. Yu YM, Ni QQ, Wang ZJ, Chen ML, Zhang LJ. Multiparametric functional magnetic resonance imaging for evaluating renal allograft injury. Korean journal of radiology. 2019;20(6):894-908.
13. Hall ME, Jordan JH, Juncos LA, Hundley WG, Hall JE. BOLD magnetic resonance imaging in nephrology. International journal of nephrology and renovascular disease. 2018:103-12.
14. El Maghraby T, van Eck-Smit B, De Fijter J, Pauwels E. Quantitative scintigraphic parameters for the assessment of renal transplant patients. European journal of radiology. 1998;28(3):256-69.
15. 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. 2007;27(4):1109-30.
16. Titiz İ. Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım. Baskı, İstanbul Kitapevi, İstanbul. 2010:25-8.
17. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. Nephrology Dialysis Transplantation. 2015;30(11):1790-7.
18. Ramos E, Klein C, Sayegh M, Brennam D. Evaluation of the potential renal transplant recipient [Internet]. [cited 2015 Jan 30].
19. Kuroda N, Ohe C, Mikami S, Hes O, Michal M, Brunelli M, et al. Review of acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma with focus on pathobiological aspects. Histology and histopathology, Vol 26, nº9 (2011). 2011.
20. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) vancouver classification of renal neoplasia. The American journal of surgical pathology. 2013;37(10):1469-89.
21. Žuža I, Dodig D, Brumini I, Tokmadžić D, Orlić L, Zgrablić D, et al. A CT-based pelvic calcification score in kidney transplant patients is a possible predictor of graft and overall survival. The British Journal of Radiology. 2022;95(1139):20220394.
22. Sebastià C, Peri L, Salvador R, Buñesch L, Revuelta I, Alcaraz A, et al. Multidetector CT of living renal donors: lessons learned from surgeons. Radiographics. 2010;30(7):1875-90.
23. Kawamoto S, Montgomery RA, Lawler LP, Horton KM, Fishman EK. Multidetector CT angiography for preoperative evaluation of living laparoscopic kidney donors. American Journal of Roentgenology. 2003;180(6):1633-8.
24. Ghonge NP, Gadanayak S, Rajakumari V. MDCT evaluation of potential living renal donor, prior to laparoscopic donor nephrectomy: What the transplant surgeon wants to know? Indian Journal of Radiology and Imaging. 2014;24(04):367-78.
25. Sugi MD, Joshi G, Maddu KK, Dahiya N, Menias CO. Imaging of renal transplant complications throughout the life of the allograft: comprehensive multimodality review. Radiographics. 2019;39(5):1327-55.
26. Campsen J, Bang TJ, Kam I, Gupta R. May-Thurner syndrome complicating left-sided renal transplant. Transplantation. 2010;89(7):904-6.
27. Troppmann C, Wiesmann K, McVicar JP, Wolfe BM, Perez RV. Increased transplantation of kidneys with multiple renal arteries in the laparoscopic live donor nephrectomy era: surgical technique and surgical and nonsurgical donor and recipient outcomes. Archives of Surgery. 2001;136(8):897-907.
28. Fananapazir G, Tse G, Corwin MT, Santhanakrishnan C, Perez RV, McGahan JP, et al. Pediatric en bloc kidney transplants: clinical and immediate postoperative US factors associated with vascular thrombosis. Radiology. 2016;279(3):935-42.
29. Zwiebel WJ, Pellerito JS, Mihmanlı İ. Vasküler ultrasona giriş: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2006.
30. Nguan CY, Beasley KA, McAlister VC, Luke PP. Treatment of renal transplant complications with a mesh hood fascial closure technique. The American journal of surgery. 2007;193(1):119-21.
31. Lubner MG, Simard ML, Peterson CM, Bhalla S, Pickhardt PJ, Menias CO. Emergent and nonemergent

nonbowel torsion: spectrum of imaging and clinical findings. Radiographics. 2013;33(1):155-73.
32. Akbar SA, Jafri SZH, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complications of renal transplantation. Radiographics. 2005;25(5):1335-56.
33. Brown ED, Chen MY, Wolfman NT, Ott DJ, Watson Jr NE. Complications of renal transplantation: evaluation with US and radionuclide imaging. Radiographics. 2000;20(3):607-22.
34. Titton RL, Gervais DA, Hahn PF, Harisinghani MG, Arellano RS, Mueller PR. Urine leaks and urinomas: diagnosis and imaging-guided intervention. Radiographics. 2003;23(5):1133-47.
35. Srivastava A, Kumar J, Sharma S, Ansari M, Kapoor R. Vascular complication in live related renal transplant: an experience of 1945 cases. Indian Journal of Urology: IJU: Journal of the Urological Society of India. 2013;29(1):42.
36. Keller AK, Jorgensen TM, Jespersen B. Identification of risk factors for vascular thrombosis may reduce early renal graft loss: a review of recent literature. Journal of transplantation. 2012;2012.
37. de Morais RH, Muglia VF, Mamere AE, Pisi TG, Saber LT, Muglia VA, et al. Duplex Doppler sonography of transplant renal artery stenosis. Journal of clinical ultrasound. 2003;31(3):135-41.
38. Robinson KA, Kriegshauser JS, Dahiya N, Young SW, Czaplicki CD, Patel MD. Detection of transplant renal artery stenosis: determining normal velocities at the renal artery anastomosis. Abdominal Radiology. 2017;42:254-9.
39. Moresco K, Patel N, Namyslowski Y, Shah H, Johnson M, Trerotola S. Carbon dioxide angiography of the transplanted kidney: technical considerations and imaging findings. AJR American journal of roentgenology. 1998;171(5):1271-6.
40. Karam G, Hetet J-F, Maillet F, Rigaud J, Hourmant M, Soulillou J-P, et al. Late ureteral stenosis following renal transplantation: risk factors and impact on patient and graft survival. American journal of transplantation. 2006;6(2):352-6.
41. Kumar S, Ameli-Renani S, Hakim A, Jeon J, Shrivastava S, Patel U. Ureteral obstruction following renal transplantation: causes, diagnosis and management. The British Journal of Radiology. 2014;87 (1044):20140169.
42. Rajiah P, Lim YY, Taylor P. Renal transplant imaging and complications. Abdominal imaging. 2006; 31:735-46.
43. Fishman J. Infection in organ transplantation. American Journal of Transplantation. 2017;17(4):856-79.
44. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, Opelz G, Zeier M. Malignancy in renal transplantation. Journal of the American Society of Nephrology. 2004;15(6):1582-8.
45. Hickman LA, Sawinski D, Guzzo T, Locke JE. Urologic malignancies in kidney transplantation. American Journal of Transplantation. 2018;18(1):13-22.
46. Camacho JC, Moreno CC, Harri PA, Aguirre DA, Torres WE, Mittal PK. Posttransplantation lymphoproliferative disease: proposed imaging classification. Radiographics. 2014;34(7):2025-38.

Donör Nefrektomi Cerrahisi

10

Ferhat Yakup SUÇEKEN, Eyüp Veli KÜÇÜK

Giriş

Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda etkin bir tedavi yöntemidir(1). Canlı ya da kadaverik vericilerden elde edilen bu fonksiyonel böbrekler birçok kronik böbrek yetmezliği olan hastanın yaşam kalitesini mucizevi bir şekilde değiştirmekte, hastada oluşacak morbidite ve mortaliteyi azaltmanın yanında sağlık alanındaki yüksek harcamaları da kısmaktadır(1). Teknik olarak son yirmi yıla kadar açık prosedür ile donasyon sağlanmakta iken günümüzde laparoskopik canlı donör nefrektomi altın standart hale gelmiştir.

Tarihçe

Böbrek transplantasyonu ilk olarak 1945'te kadavradan yapılarak başlanmış, canlıdan ilk başarılı böbrek nakli de 1954 yılında tek yumurta ikizlerinden gerçekleştirilmiştir (2). 1990 yılında Clayman ilk laparoskopik nefrektomiyi başarı ile gerçekleştirene dek, donör nefrektomi açık prosedür ile devam etmiştir (3). Gill ve ark. domuz modelinde laparoskopik donör nefrektominin yapılabileceğini gösterdikten sonra ilk başarılı laparoskopik canlı donör nefrektomi 1995'te Ratner tarafınca 40 yaşındaki bir donöre uygulandı (4, 5). O zamandan beri laparoskopik canlı donör nefrektomi günümüze muazzam bir şekilde geliştirilmiştir.

Açık Donör Nefrektomi

Açık donör nefrektominin yerini neredeyse tamamen minimal invazif teknikler almıştır. Son çeyrek dekatta birçok merkezde tercih edilen minimal invazif tekniklerin kullanımı da açık prosedürlerin eğitim ve öğrenimini de kısıtlamıştır. Yine de bazı merkezlerde cerrahın tercihi ya da bazı endikasyonlar nedeni ile açık prosedür uygulanmaktadır. Göreceli endikasyonlar arasında komplike vasküler anatominin varlığı, laparoskopik nefrektomiyi zorlaştıracak geçirilmiş operasyon hikayesi ve sağ nefrektomi sayılabilir.

Kas kesilmeden ve kot rezeksiyonu yapılmadan uygulanan miniaçık tekniğe kıyasla

daha büyük insizyon, kasın kesilmesi ve olası kot rezeksiyonu standart açık prosedürü daha invazif kılmaktadır. Daha az invazif olan miniaçık teknik açık donör nefrektomide kullanılabilse de laparoskopik donör nefrektomi daha az ağrı, daha erken işe dönüş süresi ve daha fazla hasta memnuniyeti ile sonuçlanmaktadır(6).

Açık donör nefrektomi tekniği genel anestezi indüksiyonu ile başlar. Hastaya lateral dekübit pozisyonu verilip gerekli saha temizliği ve steril örtüm ardından 12. Kot ucundan umblikusa uzanan yeterli bir cilt insizyonu yapılır. Miniaçık teknikte kaslar aralanarak ve kot kesilmeden, standart açık prosedürde externa loblik, interna loblik ve transversalis kasları kesilerek ve gerektiğinde böbrek üst polüne rahat ulaşım sağlamak amacı ile 12. Kot eksizyonu yapılarak retroperitona giriş sağlanır. Üreter bulunup askıya alınır ve bulunduğu taraf common iliak arteri çaprazladığı yere kadar diseke edilir. Bu diseksiyon esnasında üreteri besleyen kılıfa hasar vermemeye özen gösterilir. Böbrek etraf dokulardan serbestlenerek hiler bölge diseksiyonuna geçilir. Sol böbrek alınacak ise sol renal vene dökülen lomber venler bulunur ve ligate edilir. Bu işlem sol renal venin daha uzun olmasını sağlamaktadır. Sol renal vene dökülen sol adrenal ven diseke edilip ligate edilir ve sol adrenal organ sol böbreğin superomedialinden diseke edilerek verici kişide kalması sağlanır. Sol renal arter aort çıkış düzeyine kadar diseke edilip etraf dokudan serbestlenmeli, sol renal ven de aortu çaprazladığı yere kadar serbestlenerek alıcının external iliak venine gerilimsiz anastomoz edilecek en uzun şekilde diseke edilmelidir. Verici böbreği çıkarıma hazırlandıktan sonra önce renal arter sonra renalven ya ligasyon ile ya da stapler ile kontrol edilir. En son üreterligate edilip kesilir ve böbrek arka masaya (backtable) gerekli işlemleri uygulamak üzere alınır. Gerekli kanama kontrollerinin ardından böbrek lojuna dren konularak katlar karşılıklı olarak emilebilen sütür materyalleri ile kapatılır(7). Kas katmanlarına ve cilt altına yapılacak lokal anestezi hastanın post operatif ağrı kesici ihtiyacını azaltacaktır. Hasta uyandıktan sonra servise alınır, yeteri zaman sonra (yaklaşık 4-6 saat) oral alım rejim 1 ile başlanıp erken mobilize edilir, aldığı çıkardığı ve serum böbrek fonksiyon testleri yakın takip edilir.

Laparoskopik donör nefrektomi

Transperitoneal sol laparoskopik donör nefrektomi

Böbrek nakli için verici kişiden sol böbreğin alınması birçok cerrah tarafınca tercih edilmektedir. Sol renal venin daha uzun olması ve dolayısı ile alıcıdaki anastomoz kolaylığının yanında sağ renal arterin retrokaval diseksiyon gerektirmesi ve kısa sağ renal ven de bu tercihe katkıda bulunmaktadır. Bununla birlikte sol renal vene inferiordan drene olan sol gonadal ven, süperiordan drene olan sol adrenal ven ve sıkça bulunan posteriordan drene olan lomber venler sol renal venin diseksiyonuna güçlük katmaktadır.

Hasta pozisyonu

Hastanın sol tarafı yukarıda kalacak şekilde sağ lateral dekübit pozisyonu verilir. Sağ alt extremite diz bölgesinden fleksiyon verilerek sol bacak sağ extremitenin üzerinde düz

Resim 1. Hasta Sol Lateral Dekübit Pozisyondadır

olarak uzatılır. Sağ ve sol alt extremite arasına basıncı azaltmak amacı ile yastık konulur. Hasta ile masa arasında 60 derece açı verilerek hasta masaya arkadan bel destekleri ile, hastanın kalça ve göğsünü masaya sabitleyecek uzun kayışlar kullanılır (Resim 1). Bu pozisyondaki basınç noktaları diz, omuz, ayak bileği ve aksilla olup uyluğun lateral kutanöz siniri, peroneal sinir ve brakial plexus sinir hasarı için risk altındadır. Bu basınç noktaları yumuşak pedler ile desteklenmelidir (5).

Anestezi

İnhalasyon, intravenöz indüksiyon ajanları ve çeşitli kas gevşeticileri içeren dengeli anestezi tekniği ile genel anestezi uygun bir seçim olacaktır. Mesaneye foley kateter takılarak idrar çıkışı peroperatif takip edilir ve mesanenin boş kalması sağlanır. Nazogastrik tüp takılması midenin boş kalmasını sağlayarak trokar giriş esnasında mide yaralanma riskini azaltır ve süregelen cerrahide cerrahı rahatlatır.

İdrar çıkışını sürdürmek için aralıklı olarak intravenözfrusemid (0.75–1 mg/kg) ve mannitol (0.25–0.5gm/kg) verilir. Mannitol iyi bir ozmotik diüretiktir. Renal arteri ligate etmeden 15-20 dakika önce verilerek, ozmotik diürezi sağlar. Mannitol serbest radikalleri ortamdan uzaklaştırır ve yeterli intravasküler ozmotik basıncı koruyarak renal damar spazmını da en aza indirir.

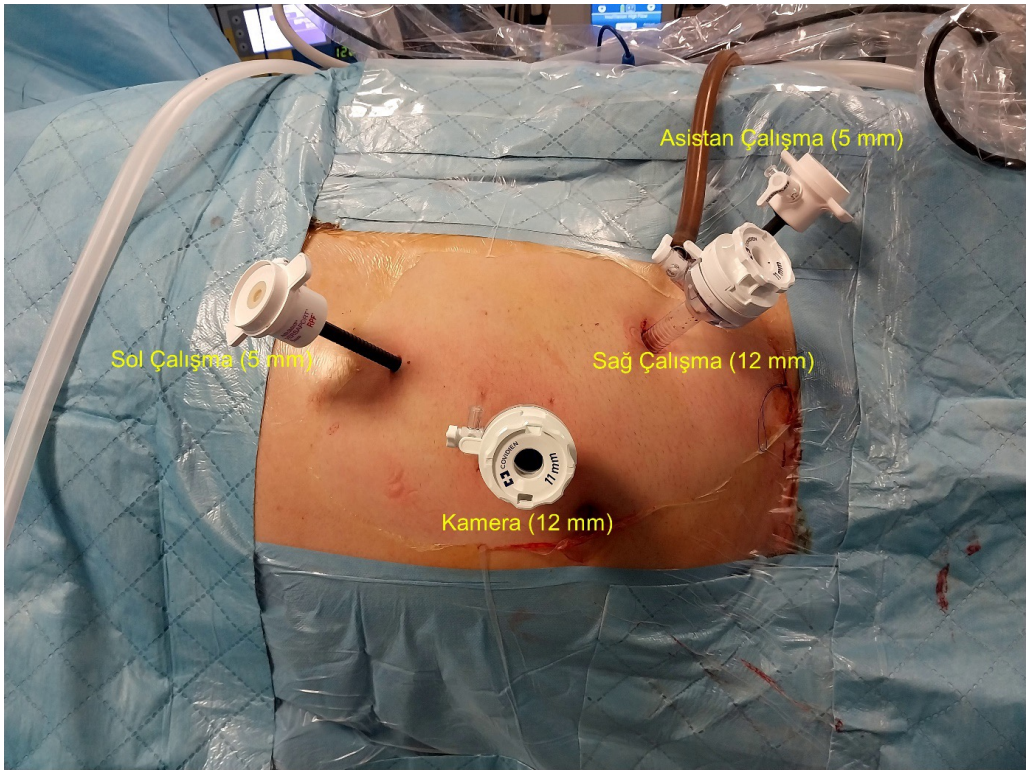
Sigara içen, yaşlı ve sınırda böbrek fonksiyonları olan donörler derenal vasküler spazmı önlemek amaçlı aminofilin kullanılabilir. Bazı merkezler renal arter ligasyonundan 10 dk önce 3000-5000 IU Heparin kullanmaktadırlar. Donör böbreğinin korunması amaçlı ve Ph'nın alkalide tutulması amaçlı soğuk perfüzyona kadar geçen sürede sodyum bikarbonat %7.5 1 ml/kg dozunda verilmektedir(8).

Trokar yerleşimi

Sol laparoskopik transperitoneal donör nefrektomide genellikle, yine de cerrahın tercihine bağlı olarak değişen, 2 adet 12 mm 2 adet 5mm trokar kullanılmaktadır. Hasta lateral dekübit pozisyonda iken non-obez vericilerde ilk trokar yeri rektus kasılateralinden, veress ile batına C02 verilen yerdir. 12 mm optik trokar yerleştirildikten sonra 30 derece teleskopla ilk inspeksiyon yapılır. Ardından diğer trokarlar direk görüş altında girilir. 5 mm'lik trokar sol kostalmarjin altından diğer 12 mm trokar ise yine rektus kasının lateral sınırında birinci ve ikinci portu birleştiren hattın kranial üçte biri ile kaudal üçte ikisinin birleştiği bir noktaya yerleştirilir. Ek olarak 5 mm'lik asistan trokarı da anterior spinal iliak kreştin 2 parmak medialine direk görüş altında yerleştirilir (Resim 2). Daha öncesinde multiple batın cerrahisi geçiren hastalarda Hasson's tekniği ile trokar yerleşimi yapılabilir.

Cerrahi Teknik

Nakil yapan kliniğin tercihine göre trokarlar yerleştirilmeden evvel graft böbreğin vericiden çıkarılacağı yerin hazırlanması için ya pfannenstiel ya da Gibson insizyon hazırlığı yapılır. Bu insizyonlar ile ciltten peritona kadarki tabakalar kesilir fakat periton açılmaz. Cilt insziyonu geçici olarak tercihen subkütiküler sütür ile operasyon sonunda hızlıca



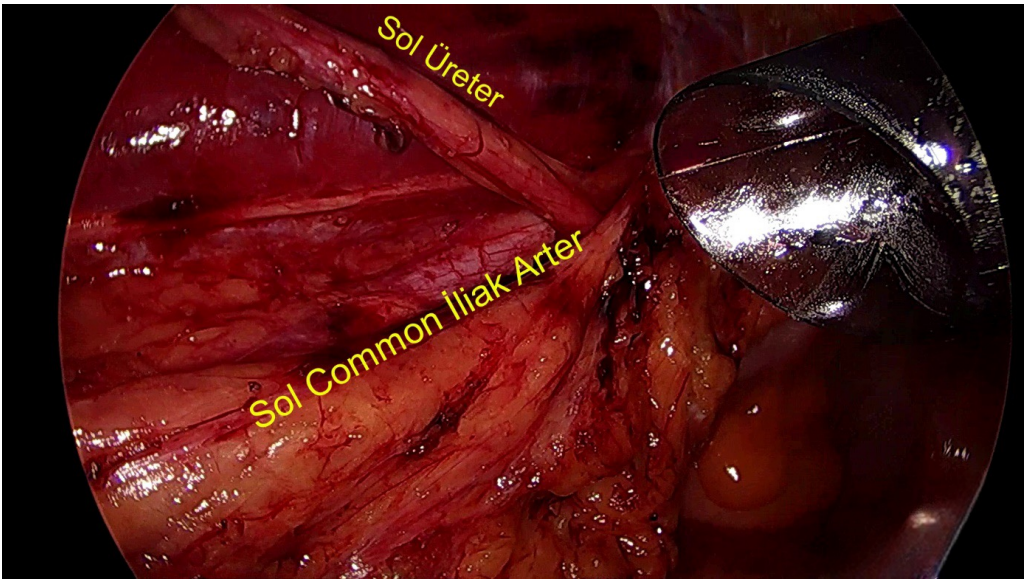
Resim 2. 4 Adet Trokar Yerleşimi

açılmak üzere kapatılıp üzeri steril bir şekilde kapatılarak hastaya sol lateral dekübit pozisyonu verilir.

Trokar yerleşimi sonrasında cerrah tercihe göre sol elinde atravmatikgrasp sağ elinde ise genelde bir damar mühürleyici aletler (Harmonicscalpel™/LigaSure™) kullanarak keskin ya da künt diseksiyonla ile ilk olarak sol inen kolonun medializasyonu ile başlar. Diseksiyon planı sol kolon mezosu ile sol böbrek gerota fasyası arasında olup gerotafasyasının açılmamasına ve kolon mezosunu yaralamamaya dikkat edilmelidir. Diseksiyon inferiorda common iliak seviyeye kadar uzatılmalıdır. Süperiorda ise frenokolik, splenorenal ve splenofrenik ligamanlar kesilerek dalağın tamamen böbrekten serbestlenmesi sağlanmalıdır. Bu esnada diyafram ve mide yaralanmaları için dikkatli olunmalıdır.

Kolonik mezenter yeterinde medialize edilince sol gonodal ven vizüalize edilir. Sol gonadal ven sol renal vene doğrudan drene olduğundan takip edildiğinde sol renal vene ulaşılacaktır. Sol gonadal ven sol üreteri sol böbrek alt polünde çaprazlar ve üreter gerek peristaltizmi gerek kendine özel damarlanması ile kolayca tanınır. Bu esnada diseksiyon sol gonadal ven ile sol üreter arasında yapılmamalı, sol gonadal ven ile sol üreter birlikte paket halinde diseke edilmelidir. Sol üreter Psoas kasından serbestlenerek diseksiyon bu hat boyunca, aort ardılında kaudale doğru, sol common iliak arteri çaprazladığı (Resim 3) yere kadar ilerletilmelidir.

Renal ven izlendikten sonra üzerindeki gerotadan temizlenir. Adrenal ven genellikle gonadan venden daha inferiorda renal vene drene olduğu yerde bulunur. Adrenal ven adrenal organa uzanan çevresel diseksiyon ile uzatılır ve adrenal vene yakın yerden polimer ya da metal klipsler ile kontrol edilir. Bu diseksiyon esnasında sol adrenal vene drene

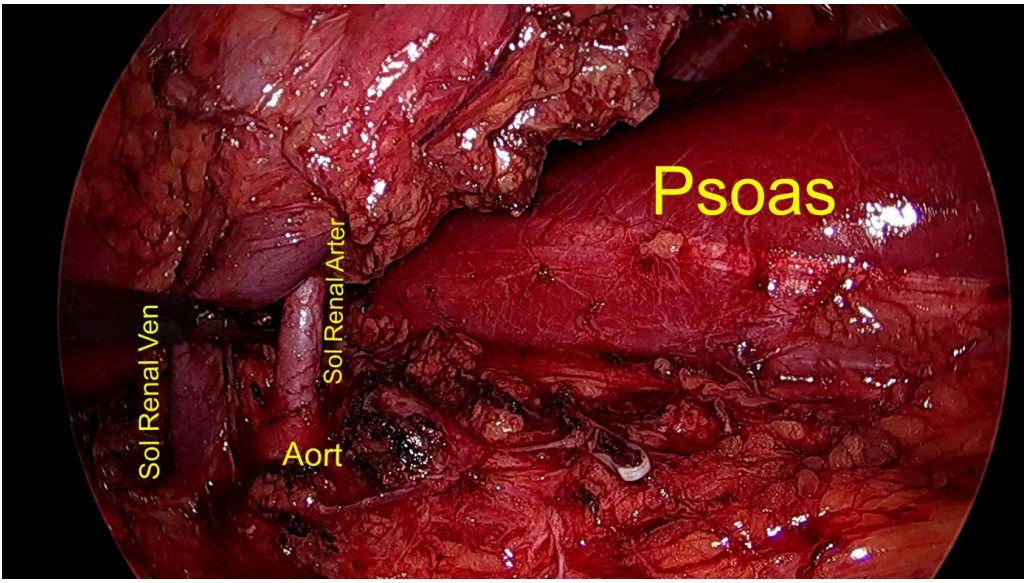


Resim 3. Sol Ürterin Tamamlanmış Diseksiyonu

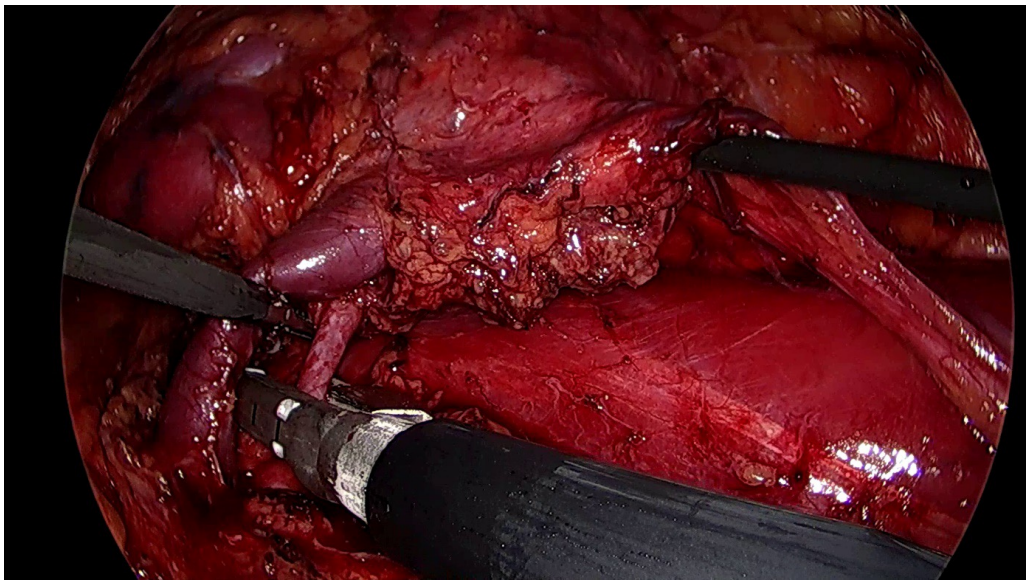
olan inferior frenikven yaralanmasına dikkat edilmelidir. Adrenal ven ligate edildikten sonra sol adrenal organ böbrekten adrenal organa yakın olacak şekilde diseke edilir. Bu diseksiyon gerota içerisinde gerçekleşmektedir. Diseksiyonun inferiorunda psoas kasının görülmesi önemli bir landmarktır. Sol adrenal organ medialize edilince sol böbreğin üst polü görülür ve posteriorundaki psoastan serbestlenip sol böbreğin üst polü mobilize edilir.

Üst pol mobilizasyonu sonrası lomber ven diseksiyonuna geçilir. Lomber ven diseksiyonu esnasında oluşabilecek yaralanmada acil açık prosedüre geçildiğinde üst polün mobil olması hasta güvenliğini arttıracağından lomber ven diseksiyonunun üst pol mobilizasyonundan sonra yapılması önerilmektedir. Asistan cerrah sol böbrek alt polünüa travmatik bir enstrüman ile kaldırdığında sol renal venin posteriorundan sol renal vene drene olan lomber venler görülecektir. Bu venler çok frajil olduklarından diseksiyonu esnasında dikkatli olunmalıdır. Lomber venler renal venden mümkün olan en distalden klipsler ya da lomber ven çapına göre damar mühürleyici enstrümanlar ile kontrol edilir. Bu aşamada sol renal arter görülür ve çepeçevre aort ostiumuna kadar fibroadipoz ve lenfatik dokudan skeletonize edilir. Renal arterin çepeçevre serbestlenmesinde dik açılı bir disektör (Right Angle) yardımcı olur. Renal arter proximalde renal sinüse kadar diseke edilmemelidir. Sol renal ven adrenal, gonodal ve lomber venlerden serbestlendiğinde aortu çaprazladığı yere kadar çepeçevre etraf dokudan serbestlenmelidir.

Tüm böbrek etraf dokudan serbestlenince böbrek, vericide renal arter, renal ven ve sol üreterligasyon için hazır hale gelir (Resim 4). Vasküler yapıların özellikle renal arterin Hem-o-Lok ile ligasyonu, klibin kayması ve



Resim 4. RenalPedikülünLigasyona Hazır Görüntüsü



Resim 5. EndoTA ile Renal Arterin Ligasyonu

kanama riski taşıdığından Amerikan Gıda ve İlaç dairesi (FDA) tarafınca önerilmemektedir, ölüm ile sonuçlanan vakalar mevcuttur (9). Renal arterin ligasyonunda stapler kullanımı daha güvenlidir. Endo GİA kullanımında vasküler uzunluk kısaldığından genellikle Endo TA stapler vasküler yapının hastada kalan kısmını ligate ettiğinde daha uzun bir arter ya da ven elde edilebilir (Resim 5). Renal arter ligasyonu ile sıcak iskemi süresi başlar.Vasküler kontrol sağlandıktan sonra üreter metal ya da polimer klipsler ile kapatılıp kesilir ve greft böbrek daha önce hazırlanan cilt insizyonundan çıkarılarak soğuk iskeminin sağlanacağı arka masaya alınır.

Sağ Donör Nefrektomi

Açık ya da laparoskopik olsun sol donör nefrektomi halen sağ tarafa tercih edilmektedir. Tüm laparoskopik donör nefrektomilerin %5-15'inde sağ taraf tercih edilmektedir (10, 11). Buna en sık kısa renal ven ile birlikte anastomoz sonrası erken ven trombozu ve graft kaybının neden olduğu söylense de son zamanlı yapılan meta analizlerde her iki taraf için de fonksiyonel olarak bir farkın olmadığı hatta sağ taraf nefrektomide sola göre daha kısa ameliyat süresi, daha az kan kaybı ve perop komplikasyon oranları gösterilmiştir(12, 13).

Trokarlar yerleştirildikten sonra karaciğer ksifoide yakın yerden yerleştirilen 5 mm'lik trokardan iletilen bir grasper ile ekarte edilir. Bu aşamada karaciğer ve safra kesesi yaralanmamasına dikkat edilmesi gerekir. Karaciğerinde yeterli safalad mobilizasyonu için triangular ligamanın insizyonu gerekebilir. Sağ kolon toldt hattından medialize edilip duodenum koherize edilince inferior vena kava görülür hale gelir. Sağ gonadalven direk vena kavaya drene olduğundan diseksi-

yonu gereksizdir. Sağ üreter sağ böbrek alt polü hizasında vizualize edilip üreter kılıfına zarar vermeden çepeçevre inferiorda common iliak artere kadar diseke edilir ve sağ böbrek alt polü ile birlikte kaldırılır. Vena kavaya yakın diseksiyon takip edilirse sağ renalvene ve genellikle posteriorunda da sağ renal artere ulaşılacaktır. Sağ böbrek üst pol karaciğerden, posterior ise psoas kasından serbestlenerek tamamen mobil hale getirilmelidir. Sağ renal arter retrokaval olarak diseke edilerek yeterli uzunluğa ulaşılınca hiler diseksiyon tamamlanmış olur. Renal arterin retrokaval dallanması halinde diseksiyon interaortokaval planlanabilir. Bu diseksiyon sırasında vena kavaya posterolateral olarak drene olan lumbar venlerin yaralanmamasına dikkat edilmelidir. Renal pedikül skeletonize edildiğinde renal arter ya Hem-o-Lock klip ile ya da Endo TA stapler ile ligate edilir. Renalven kısa olduğundan genelde Endo TA stapler kullanılarak ligate edilir ve 1-2 mm üzerinden soğuk makas ile kesilir. İskandinav cerrahların tanımladığı bir teknikte, renalveninlaparoskopiksatinskyklemp yardımı vena kavaya girdiği yerden klemplenip kesilmesi ve intrakorpareal olarak sütüreedilemesi olarak tanımlanmıştır. Bu teknik daha uzun bir renalven sağlamakla birlikte teknik olarak zor olduğundan klinik kullanımda pek yer edinememiştir (14).

Retroperitoneal laparoskopik donör nefrektomi

İlk defa retroperitoneal laparoskopik cerrahi Gaur tarafınca üreterolitotomi yapılarak tanımlandı (15). 2000 yılında Gill bir domuz modelinden sonra, laparoskopik retroperitoneal donör nefrektomiyi başarı ile uygulamıştır (16). Retroperitoneal laparoskopiknefrektominin; renal hilusa özellikle de renal artere daha hızlı ulaşımı, sol lomber venlerin mükemmel visualizasyonu, post operatif ileusun az olması ve intraoperatif barsak yaralanma riskinin çok az olması gibi avantajları olmasına rağmen transperitoneal yaklaşımın önüne geçememiştir.

Retroperitoneal laparoskopik donör nefrektomi için herhamgi bir kontrendikasyon bulunmamakla birlikte daha önce taraf böbreğin açık cerrahi geçirmiş olması yapıalack işlemi zorlaştırabilir. Vericideki vasküler anomaliler retroperitoneal tekniğin renalhilusta sağladığı kolaylık ile rahatça çözülebilmektedir. Transperitoneal yaklaşımdaki gibi sol renalvenin sağa göre uzun olması alınacak tarafı sol böbreğe yönlendirir. Sağ böbreğin tercihinde; multiple sol renal arter, görece sol böbreğin fonksiyon fazlalığı, sağ böbrekte taş ve kistlerin varlığı etkilidir.

Retroperitoneal laparoskopik donör nefrektomide (RLDN) hasta tam flank pozisyonda iken 12. kot ucundan midaksiller hat üzerinde yaklaşık 2 cm'lik bir insizyon ile kas tabakaları geçilip lumbodorsal fasya açılır ve gerotanın posteriorunda kalınarak psoas kası üzerinde yeterli alan oluşturulur. Bu alana balon disektör yerleştirilerek direk görüş altında balon şişirilir. Şişirilen balon yardımı ile oluşturulan yeterli alana ilk olarak posterioraksiller hat üzerine yerleştirilen trokardanatravmatik bir enstrüman ile anteriorda peritonun reddedilmesi ile diğer cerrah ve asistan trokarı için güvenli alan oluşturulur. İlk ve en önemli landmark psoas kası olacaktır. Perinefritik yağlı doku anteriorda kalacak şekilde psoas kası takip edildiğinde kısa sürede renal artere ulaşılır. Etraf fibro-lenfatik doku renalvenin aortu çaprazladığı yere ka-

dar diseke edilir. Üreter iliak arteri çaprazladığı yere kadar etrafındaki vasküler kılıfa zarar vermeden kaudale doğru serbestlenir. Böbrek anterioru, üst ve alt polü etraf dokudan tamamen serbestlenince, iliakkrestin 2 cm medialindeninguinalligamente paralel 7-8 cm insizyondan çıkarılır.

Yapılan bir çalışmada RLDN'de açık donör nefrektomiye (ADN) göre daha uzun operasyon süresi fakat daha kısa hastanede kalış saptanırken sıcak iskemi süreleri ve greft fonksiyonları da benzerdi (17). 425 RLDN'nin yapıldığı tek merkezli bir çalışmada, post operatif tüm hastaların serum kreatinleri normal seviyede olup 1 yıllık greftsurvisi %98.2 olarak rapor edilmiş. 135 hastaya RLDN'nin yapıldığı bir çalışmada bağırsak fonksiyonunun 16. saatte geri geldiği, hastaların 4.9 gün sonra taburcu edildiği ve 12 gün sonra işlerine döndükleri, farklı bir çalışmada da RLDN grubunda post operarif ağrı kontrolünün ADN'ye göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunduğu rapor edilmiştir (18-20).

RLDN'nin ADN, LDN ve El yardımlı LDN (EYLDN) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; RLDN'nin LDN ve EYLDN'ye göre daha kısa ameliyat süresi, ADN ve RLDN grubunda daha kısa sıcak iskemi süresi raporlanmıştır. Yine aynı çalışma RLDN grubunda diğer LDN gruplarına göre daha kısa hastanede kalış süresi ve daha az kan kaybı ile sonuçlanmıştır (21). Yine anılan tüm bu çalışmalarda RLDN grubundaki hastalar ile diğer LDN ve ADN grup hastalar arasında majör ya da minör komplikasyon oranlarında anlamlı fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak gerek retroperitoneal alanın ürologlar arasında dar olarak görülmesi gerek donör ve greftin güvenliğinin verdiği endişeden ötürü RLDN LDN kadar yaygın kullanılmamıştır. Literatür ışığında bakıldığında ise RLDN LDN kadar güvenli ve morbiditesi az bir cerrahi tekniktir.

Robot Yardımlı Laparoskopik Donör Nefrektomi (RYLDN)

Robotik teknoloji 2000'li yılların başlarında laparoskopik cerrahiye dahil edildiğinden beri tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Robotik cerrahinin belirgin avantajları arasında 3D kamera sistemleri ile gelişmiş görüntüleme, komplike vasküler yapının titiz diseksiyonuna izin veren artikülasyonlu enstrümanlar ve intrakorporeal sütür edebilme kolaylığı sayılabilir.

2002'de Horgan ve ark. 10 hastalık RYLDN serilerini yayınladılar (22). RYLDN ile LDN'yi karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma, RYLDN'nin daha az post operatif ağrı, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha az hastanede kalış süresi olarak sonuçlanmıştır(23). RYLDN'nin LDN'ye göre teknik olarak sağ ve sol böbrek üzerindeki vasküler edinim avantajı, robotik teknikte enstrümanların ileri derecede artikülasyonu ile sağ böbrek arterinin daha güvenli ve uzun ligate edilebilmesidir.

Robot yardımlı laparoskopik nefrektomiler artmış maliyet ile birlikte diğer laparoskopik nefrektomi uygulamalarına göre (LN,EYLN) üstünlüğü gösterilememiştir (24).

Single Port Laparoskopik Donör Nefrektomi (LESSDN)

2007 de ilk single site laparoskopik nefrektomi uygulandıktan sonra, laparoendoskopik single site donör nefrektomi minimal invazif cerrahiyi daha ileri bir seviyeye taşı-

mak ve daha skarsız bir cerrahiye ilerlemek adına ilk olarak 2008 de tanımlanmıştır (25, 26). Öğrenme eğrisi geleneksel laparoskopik nefrektomiye göre daha uzun olmasına rağmen birçok merkezde standart olarak kullanılmaktadır. Bu teknikte, umblikustan yapılan küçük bir insizyon ile tüm diseksiyon ve ligasyon basamakları yapılır ve aynı insizyondangreft çıkarılır, böylece vericide diğer tekniklere göre çok daha az skar izi bırakılmış olur. Bu da LESSDN lehine konvansiyonel laparoskopik donör nefrektomi ile aynı güvenirlilikte ama daha fazla hasta memnuniyeti ile sonuçlandığı söylenebilir (27).

Ticari olarak satılan tek portlu cihazlar içlerinden 3 ya da 4 laparoskopik enstrümanın geçişine izin verir. LESSDN'deki teknik adımlar multiport yaklaşımdan önemli ölçüde farklı değildir.Standart laparoskopidekitriangulasyon bu teknikte kullanılamadığından, cerrahın elleri birbirine çok yakındır ve enstrümanlar abdomen içerisinde birbirleri ile sıkça çarpışmaktadır.Bu için de artikülasyonlu ya da açılı enstrümanlar kullanılmaktadır.

Bu alanda randomize çalışma az sayıdadır. LDN ile LESSDN'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, LESSDN grubundaki hastalarda daha az post operatif ağrı ve daha az hastanede kalış süresi mevcuttu. Sıcak iskemi süresi LESSDN grubundakilerde daha fazla olmasına rağmen erken greft fonksiyonları arasında fark bulunmamıştır (28). 461 LESSDN ile 1006 LDN vakası içeren sistematik bir derlemede LESSDN'nin LDN ile karşılaştırılabilir cerrahi ve ereknpostoperatif sonuçlar sunduğu gösterilmiştir (29). LESSDN daha az post operatif ağrı kontrolü ile canlı böbrek verici hastalarda gelişmekte olan bir seçenektir.

Özet

Canlı donör nefrektomi, hem açık hem de laparoskopik olmak üzere çeşitli tekniklerle başarılı bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Minimal invaziv teknikler, azalmış morbidite ve daha iyi iyileşme ile ilişkilendirilmiş ve hastaların çoğunluğu için tercih edilen yaklaşım olarak görülmektedir. Farklı merkez ve cerrahlar, iyi ve güvenli sonuçlarla sonuçlanan çeşitli yaklaşımlara sahip olabilir. Cerrahi ekibin deneyimi, her hasta için en iyi olan spesifik yaklaşımın belirlenmesinde en önemli husustur. Sonuç olarak, hangi cerrahi tekniğin kullanılması gerektiği ile ilgili nihai karar, bağışçı güvenliğiniilke edinerek alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI™) conference. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2008;3(2):471-80.
2. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. Journal of the American Medical Association. 1956;160(4):277-82.
3. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy. New England Journal of Medicine. 1991;324(19):1370-1.
4. Gill IS, Carbone JM, Clayman RV, Fadden PA, Stone AM, Lucas BA, et al. Laparoscopic live-donor nephrectomy. Journal of endourology. 1994;8(2):143-8.
5. Ratner LE, Ciseck L, MooRE RG, Cigarroa FG, Kaufman HS, Kavoussi LR. Laparoscopic live donor nephrectomy. Transplantation-Baltimore. 1995;60(9):1047-9.
6. Kok NF, Lind MY, Hansson BM, Pilzecker D, zur Borg IRM, Knipscheer BC, et al. Comparison of laparoscopic and mini incision open donor nephrectomy: single blind, randomised controlled clinical trial. Bmj. 2006;333(7561):221.

7. Morris P, Knechtle SJ. Kidney transplantation: principles and practice: Elsevier Health Sciences; 2008.
8. Desai MR, Ganpule AP. Laparoscopic Donor Nephrectomy: A Step-by-Step Guide: Springer; 2017.
9. Friedman A, Peters T, Ratner L. Regulatory failure contributing to deaths of live kidney donors. American Journal of Transplantation. 2012;12(4):829-34.
10. Jacobs SC, Cho E, Dunkin BJ, Flowers JL, Schweitzer E, Cangro C, et al. Laparoscopic live donor nephrectomy: the University of Maryland 3-year experience. The Journal of urology. 2000;164(5):1494-9.
11. Mandal AK, Cohen C, Montgomery RA, Kavoussi LR, Ratner LE. Should the Indications for Laparascopic Live Donor Nephrectomy of the Right Kidney Be the Same as for the Open Procedure? Anomalous Left Renal Vasculature Is Not a Contraindication to Laparoscopic Left Donor Nephrectomy1. Transplantation. 2001;71(5):660-4.
12. Abrahams HM, Freise CE, Kang S-m, Stoller ML, Meng MV. Technique, indications and outcomes of pure laparoscopic right donor nephrectomy. The Journal of urology. 2004;171(5):1793-6.
13. 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. Epub 2015/06/19. PubMed PMID: 26086831.
14. Turk IA, Deger S, Davis JW, Giesing M, Fabrizio MD, Schönberger B, et al. Laparoscopic live donor right nephrectomy: a new technique with preservation of vascular length. The Journal of urology. 2002;167(2 Part 1):630-3.
15. Gaur D. Laparoscopic operative retroperitoneoscopy: use of a new device. The Journal of urology. 1992;148(4):1137-9.
16. GILL IS, UZZO RG, HOBART MG, STREEM SB, GOLDFARB DA, NOBLE MJ. Laparoscopic retroperitoneal live donor right nephrectomy for purposes of allotransplantation and autotransplantation. The Journal of urology. 2000;164(5):1500-4.
17. Yoshimura K, Takahara S, Kyakuno M, Yamaguchi S, Yoshioka T, Miyake O, et al. Retroperitoneoscopic living related-donor nephrectomy: clinical outcomes of 50 consecutive cases and comparison with open donor nephrectomy. Journal of endourology. 2005;19(7):808-12.
18. Tanabe K, Miyamoto N, Ishida H, Tokumoto T, Shirakawa H, Yamamoto H, et al. Retroperitoneoscopic live donor nephrectomy (RPLDN): establishment and initial experience of RPLDN at a single center. American journal of transplantation. 2005;5(4):739-45.
19. Kohei N, Kazuya O, Hirai T, Miyauchi Y, Iida S, Shirakawa H, et al. Retroperitoneoscopic living donor nephrectomy: experience of 425 cases at a single center. Journal of endourology. 2010;24(11):1783-7.
20. Bachmann A, Wolff T, Giannini O, Dickenman M, Ruszat R, Gürke L, et al. 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.
21. Ruszat R, Sulser T, Dickenmann M, Wolff T, Gürke L, Eugster T, et al. Retroperitoneoscopic donor nephrectomy: donor outcome and complication rate in comparison with three different techniques. World Journal of Urology. 2006;24(1):113-7.
22. Horgan S, Vanuno D, Sileri P, Cicalese L, Benedetti E. Robotic-assisted laparoscopic donor nephrectomy for kidney transplantation. Transplantation. 2002;73(9):1474-9.
23. Bhattu AS, Ganpule A, Sabnis RB, Murali V, Mishra S, Desai M. Robot-assisted laparoscopic donor nephrectomy vs standard laparoscopic donor nephrectomy: a prospective randomized comparative study. Journal of endourology. 2015;29(12):1334-40.
24. Boger M, Lucas SM, Popp SC, Gardner TA, Sundaram CP. Comparison of robot-assisted nephrectomy with laparoscopic and hand-assisted laparoscopic nephrectomy. 2010.
25. Gill IS, Canes D, Aron M, Haber G-P, Goldfarb DA, Flechner S, et al. Single port transumbilical (E-NOTES) donor nephrectomy. The Journal of urology. 2008;180(2):637-41.
26. Rané A, Rao P, Rao P. Single-port-access nephrectomy and other laparoscopic urologic procedures using a novel laparoscopic port (R-port). Urology. 2008;72(2):260-3.
27. Barth RN, Phelan MW, Goldschen L, Munivenkatappa RB, Jacobs SC, Bartlett ST, et al. Single-port donor nephrectomy provides improved patient satisfaction and equivalent outcomes. Annals of surgery. 2013;257(3):527-33.
28. Kurien A, Rajapurkar S, Sinha L, Mishra S, Ganpule A, Muthu V, et al. First prize: Standard laparoscopic donor nephrectomy versus laparoendoscopic single-site donor nephrectomy: a randomized comparative study. Journal of endourology. 2011;25(3):365-70.
29. Autorino R, Brandao LF, Sankari B, Zargar H, Laydner H, Akça O, et al. Laparoendoscopic single-site (LESS) vs laparoscopic living-donor nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. BJU international. 2015;115(2):206-15.

Kadavra Nefrektomisi 11

İsmet YAVAŞÇAOĞLU, Yavuz Mert AYDIN

Giriş ve Renal Transplantasyon Tarihi

Son dönem böbrek yetmezliği; böbrek fonksiyonlarının ileri derecede ve geri dönüşümsüz olarak bozulması durumudur. Bu durumda glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 15ml/dk. seviyesinin altındadır ve böbrekler artık fonksiyonlarını gösteremediğinden renal replasman tedavisi gerekmektedir. Renal replasman tedavisinin ana yöntemleri ise renal transplantasyon ve diyalizdir. Renal transplantasyon diyalize göre sağkalım avantajına sahiptir.

Dünya tarihinde ilk renal transplantasyon 1939 yılında Yurii Voronoy tarafından gerçekleştirilmiştir. Ancak transplante edilen böbrek işlev gösterememiştir ve nakil yapılan hasta birkaç gün yaşayabilmiştir. İlk başarılı renal transplantasyon ise 1954 yılında Dr. Joseph E. Murray ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. Dr. Murray ve ekibi tansplantasyonu tek yumurta ikizleri arasında gerçekleştirmişlerdir ve nakledilen organ 8 yıl boyunca işlev görmüştür. 1962 yılına gelindiğinde ise Dr. Murray ve Dr. Hume ilk başarılı kadaverik böbrek naklini gerçekleştirmişlerdir. Transplantasyon konusundaki başarılarından dolayı 1990 yılında Dr. Joseph E. Murray' a Nobel Tıp Ödülü verilmiştir.

Ülkemizde ise ilk başarılı canlı vericiden renal transplantasyon 1975 yılında Mehmet Haberal tarafından gerçekleştirilmiştir. İlk kadaverik donörden renal transplantasyon ise 1978 yılında gerçekleştirilmiştir. Transplantasyon ile ilgili ilk yasal düzenleme 1979 yılında hayata geçirilmiştir. 2001 yılında transplantasyon faaliyetlerini teşvik etmek, düzenlemek ve denetlemek için Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Merkezi (UKM) kurulmuştur. Ülkemizde Ocak 2008 ve Mart 2023 tarihleri arasında 40 938 böbrek nakli gerçekleştirilmiştir. Günümüz itibari ile Türkiye' de mevcut olan transplantasyon merkezi sayısı 75' ye ulaşmıştır.

Renal transplantasyon donör organın kaynağı açısından canlı donör veya kadaverik donör olmak üzere 2 farklı şekilde uygulanabilir. Bu bölümde kadaverik nefrektomi üzerinde durulacaktır.

Kadaverik Böbrek Tanımı ve Beyin Ölümü Tanısı

Kadaverik böbrek; beyin fonksiyonlarında tamamen ve geri dönüşümsüz kayıp olan bireyin, beyin ölümü tanısı aldıktan sonra bağışlanmış böbreğidir. Beyin ölümü tanısı Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı yönetmelik ve Ulusal Organ Nakli ve Bağışı Koordinasyon Sistemi Uygulama Rehberi' ndeki esaslara göre (Tablo:1); biri nöroloji uzmanı veya beyin ve sinir cerrahisi uzmanı, biri de anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı veya yoğun bakım uzmanından oluşan iki hekim tarafından kanıta dayalı tıp kurallarına uygun olarak oy birliği ile karar verilir.

Kadaverik Donör Değerlendirme Uygunluk Kriterleri

Beyin ölümü tanısı konulduktan sonra donör adayının donör olabilmesi için belli şartlar aranır. Bunların başında hastanın birinci derece yakınlarının rızasının alınması gelmektedir. Birinci derece yakın yanıma uyan kişiler; eş, reşit çocuk, anne ve babadır. Organ ve doku nakli koordinatörü tarafından donör adayının yakınlarına bilgi erildikten sonra iki tanık eşliğinde aileye onam formu doldurulup süreç başlatılır.

Donör adayının ayrıntılı tıbbi öyküsü, alışkanlıkları, seyahat geçmişi sorgulanır ve detaylı fizik muayene yapılır. Laboratuvar testleri olarak; kan grubu-doku grubu tayini, tam kan sayımı, kanama pıhtılaşma parametreleri (INR, PT, PTT), glikoz, üre, kreatinin, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, total bilirubin, total protein, albümin, ALP, GGT, ast, alt, lipit profili (Kolesterol, LDL, HDL, TG), demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, idrar çıkışı varsa tam idrar analizi, hepatit markırları (Anti-HAV, Anti-HCV, Anti-HCV pozitifse HCV RNA, HBs Ag, Anti-HBS, Anti-HBc, HBs ag pozitifse HBV DNA) çalışılır. Radyolojik olarak postero-anterior (PA) akciğer grafisi ve tüm batın ultrasonografi (USG) çektirilir.

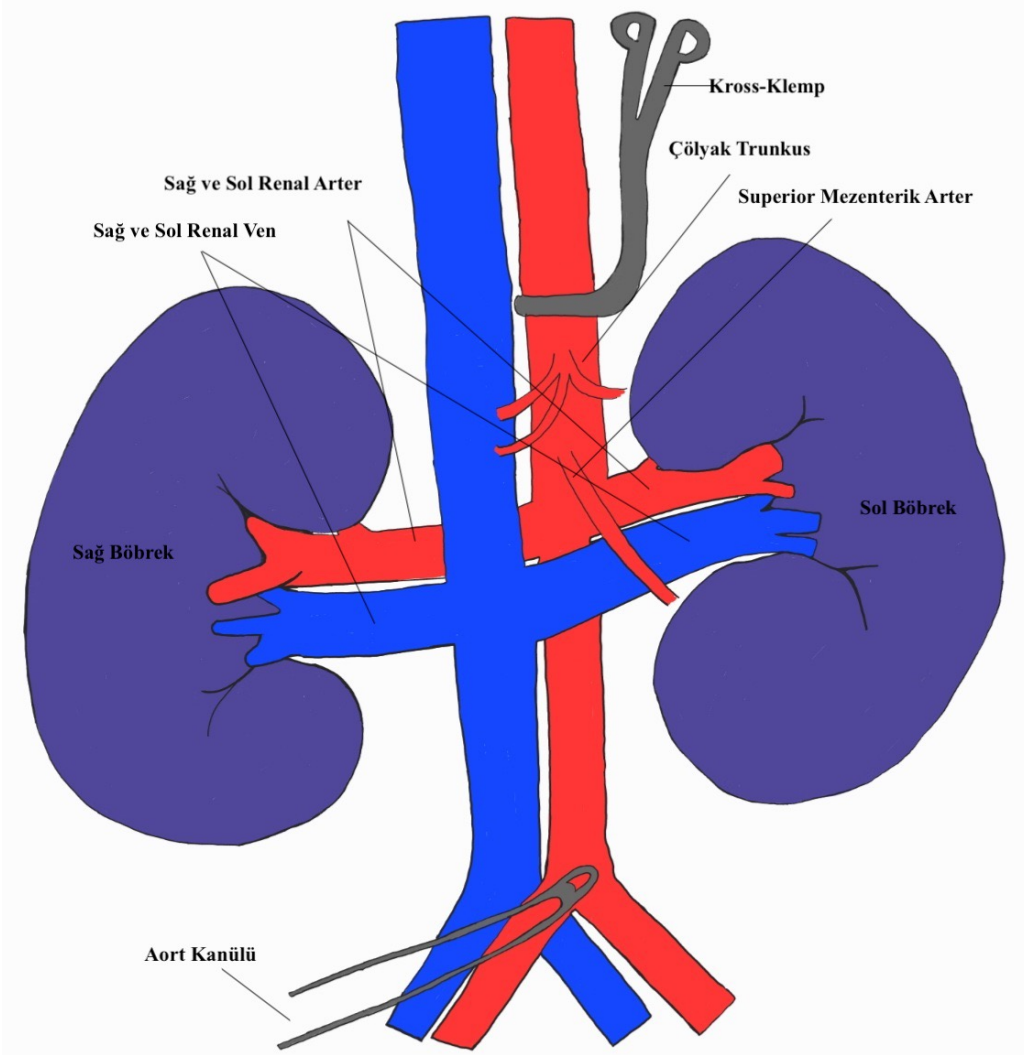
Kadaverik donör uygunluk kriterleri; HIV (+) olmaması, intravenöz ilaç bağımlılığının olmaması, 24 saatten fazla hipotermi (<32 °C) olmaması, viral veya parasitik ensefaliti olmamalı, böbrek tutulumu ile giden aktif vaskülit veya kollojen doku hastalığı olmamalı, konjenital/edinsel metabolik bozuklukları olmamalı, idrarında ileri derecede proteinüri olmaması, diyabetik mikrovasküler komplikasyonları olmamalı, metastatik kanser olmamalı ve ayrıca belli kanser türleri tanısı olmamalı (koryokarsinom, melanom, akciğer kanseri ve meme kanseri). Donörün adayının sistemik bakteriyel enfeksiyon nedeni ile en az 48 saatlik antibiyotik tedavisi varsa, nakil sonrası alıcının da 5-14 günlük antibiyotik tedavisi alması şartı ile böbrek kabul edilebilir.

Kadavra Nefrektomisi

Cerrahi prosedürde iki farklı durum söz konusudur. İlk durum başka organ bağışı olmadan sadece böbreklerin alınacağı durumdur. Bu durumda gerekli sterilizasyon ve saha örtümü sonrası hazırlıklar tamamlandıktan sonra genellikle üst-alt abdomen median insizyon yapılır. Karın boşluğu açılır. Karın boşluğunda ölüme sebebiyet verecek bir durum, olası enfeksiyon veya malignite olup olmadığı kontrol edilir. Told hattından retroperitona girilir. Kolon ve ince bağırsaklar ekarte edilir. Aortoiliak bölge eksplore edilir. İnferior mezenterik arter (İMA) ve ven (İMV) bağlanır. İliak bifurkasyonun hemen üzerinden aorta çift dönülerek askıya alınır. Ardından suprarenal aorta-

Tablo 1. Beyin Ölümü Kriterleri

BEYİN ÖLÜMÜ TANI KRİTERLERİ
1) Beyin ölümü klinik bir tanıdır ve tüm beyin fonksiyonlarının tam ve geri dönüşümü olmayan kaybıdır. 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 ≥ 36°C 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 ağrılı uyaranlara motor cevap alınamaması). b) Beyin sapı reflekslerinin alınmaması. Beyin sapı refleksi için aşağıdaki kontroller yapılır: *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 veya PaCO2 bazal değerine göre 20 mmHg veya daha fazla yükselmesine rağmen spontan solunumu yoksa apne testi pozitiftir.
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) Yüzeyel reflekslerin alınması. c) Babinski işaretinin bulunması. ç) Spinal refleks ve otomatizmaların olması. d) Terleme, kızarma, ateş ve taşikardi bulunması. e) Diabetes insipitus 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.



Resim 1. Distal aorta kanülasyonunun ve kross-klemp yerleştirilmesinin şematik görünümü

ya gidilir. Genişletilmiş Kocher manevreası ile aort ve vena cava inferior (VCI) ortaya konur. Süperior mezenterik arter ve çölyak trunkus bağlanır. Anestezi ekibinden hastaya 30.000 IU (300 IU/kg) Heparin enjeksiyonu yapılması istenir ve 3 dakika beklenir. Aorta iliak bifurkasyon seviyesinde kanülize edilir. Suprarenal aortaya kros klemp yerleştirilir. Yaklaşık 3 L (30-60 ml/kg) soğuk irrigasyon sıvısı ile aorta kanülünden perfüzyona başlanır. VCİ renal venlerin giriş seviyesinin yukarısından mümkünse sağ atrium seviyesinden kesilerek kanın dolaşımı terk etmesi sağlanır. Aspiratörler ile bu kan tahliye edilir. Karın içi buz ile doldurulur. Bu aşamadan sonra anestezi makinası kapatılarak solunum desteğine son verilir. Böbreklerin pediküller incelenerek arter ve ven sayısı tespit edilir. Sol renal ven VCİ'a

giriş yerinden kesilir. Sağ renal ven VCİ patch ile kesilir. Ardından abdominal aorta anterior yüzünden açılır. Renal arterlerin orifisleri görülür. Bu aşamada böbreğe giden aksesuar arter orifisi olup olmadığı kontrol edilir. Sağ renal arter aorttan patch alınarak kesilir. Sağ böbrek çere dokulardan serbestlenir ve muayene edilir. Sağ üreter bulunarak en az iliak çapraz mümkünse mesane girimine kadar takip edilerek bu seviyede kesilir. Sağ böbrek cerrahi alandan çıkarılarak eksternal perfüzyon için bench masasındaki cerraha teslim edilir. Ardından sol renal arter aorttan patch alınarak çıkartılır. Sol üreter mesane girimine kadar takip edilip bu seviyede kesilir. Çevre dokulardan ayrılan sol böbrek eksternal perfüzyon için bench masasına alınır. Dalak, lenf nodu ve gerekirse iliak vasküler greft örneklemesi yapıldıktan sonra verici usulüne uygun şekilde kapatılarak işleme son verilir. Perfüzyonu sağlanan böbrekler uygun şekilde paketlenerek buz dolu kap içine konur.

İkinci olarak ve çoğunlukla böbrek bağışına karaciğer bağışı eşlik eder. Bu durumda nefrektomi karaciğer çıkarıldıktan sonra uygulanır. Bu durumda internal perfüzyon karaciğer çıkartılması aşamasında sağlandığı için bu aşamadan sonrası yukarıda anlatıldığı şekilde uygulanır.

Alıcının Seçilmesi

Her nakil merkezi yapılan tıbbi değerlendirmeler sonucu alıcı adayı olacak hastaları UKM böbrek bekleme listesine kaydederler. Bu listede nakil merkezi ve hasta özelliklerine göre puanlama yapılır. İmmünolojik değerlendirmede 3 test esastır. Bunlar; AB0 kan grubu, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) ve insan lökosit antijeni (HLA) uyumu ve graft organa hasar verebilecek anti-HLA antikoru varlığıdır. Teorik olarak AB0 kan grubu uyumu olduğunda böbrek transplantasyonu yapılabilir; ancak ülkemizdeki yönerge gereği her alıcı, sadece kendisiyle aynı kan grubundan olan donörden böbrek alabilir.

Uygun alıcı adayları nakil merkezine çağırılarak güncel durum muayeneleri yapılır ve cross-match (çapraz eşleştirme) testi uygulanır. Bu test ile alıcının serumda vericinin lenfositlerine karşı olabilecek antikorların tespiti amaçlanır. Bu sayede oluşabilecek bir hiperakut rejeksiyon önlenmeye çalışılır. T- hücre cross-match değerlendirilmesinin pozitif gelmesi transplantasyon için kontraendikasyon oluşturur.

Transplant ekibi cross-match negatif hastalardan en yüksek puanı olanı kontraendikasyon olmadıkça cerrahi işleme almaktadır. En yüksek puanlı kişide cerrahiye kontraendike bir durum söz konusu olduğunda bu durumun gerekçelerini bildiren bir raporu 2 iş günü içinde UKM'ye iletmelidirler.

Böbreğin Korunması

Kadavra nefrektomisi sonrası alıcı adaylarının değerlendirilmesi, cross-match testlerinin uygulanması, alıcının belirlenmesi zaman almaktadır. Diğer organlara göre böbreklerin soğuk iskemiye daha dayanıklı olması bir avantajdır. Ancak buna rağmen 24 saat ve üzerindeki soğuk iskemi sürelerinde graft böbrekte akut tübüler nekroz yaşanma riskinin arttığı gösterilmiştir. Günümüzde rutin uygulamada beklenmedik bir durum olmadığı sürece bu kadar uzun soğuk iskemi sürelerine ulaşılmadan, genelde 6-10 saat içerisinde transplantasyon gerçekleşmektedir.

Transplantasyon için çıkarılan organları korumak için uygulanan başlıca yöntem hipotermik koruma yöntemidir. Bu yöntemde

çıkarılan organ arterlerine yerleştirilen bir kanül yardımıyla soğuk (+4 ° C) sıvı ile perfüze edilir. En sık kullanılan perfüzyon solüsyonu Wisconsin Üniversitesi (UW) solüsyonudur. Bu solüsyonun; pH değeri 7,4 olup osmolalitesi 320 mmol/L' dir. İçerisinde 35 mmol/L sodyum, 135 mmol/L potasyum, 5 mmol/L magnezyum bulunmaktadır. Bu elektrolitlerin haricinde UW solüsyonunun formülünde; allopurinol, glutatyon, adenozin, insülin, deksametazon ve trimetroprim sulfametaksazol gibi bileşenler vardır. UW solüsyonu içerdiği glutatyon sayesinde, serbest oksijen radikallerinin iskemi sürecinde allografte hasar meydana getirmelerini önlemektedir. Ayrıca bir diğer bileşeni olan adenozin sayesinde reperfüzyon döneminde adenozis trifosfat (ATP) sentezini uyarmaktadır. Bu sayede hem iskemi sürecince vasküler endotelyumda, böbrek tübül hücrelerinde oluşan dejenerasyonlar en aza indirilir hem de reperfüzyon sırasındaki renal mikrodolaşım daha iyi sağlanır ve reperfüzyon hasarı azaltılır. Uygun şekilde perfüze edilen allogreft steril bir torbaya alınır. Bu torba içerisinde arterden verilen ve venden alınan UW solüsyonu mevcuttur. İlk kat torba kapatıldıktan sonra allogreft ikinci bir torbaya alınır ve bu torbanın içi yaklaşık yarım litre UW solüsyonu ile doldurulur. Bu şekilde bir kat daha torbalanan allogreft içi buz dolu bir torbanın içerisine konur. Oluşturulan bu hipotermik ortam allografte metabolizmayı yavaşlatır, ATP kullanımı azaltır ve hücre bütünlüğünün korunmasına katkı sağlar. Bu sayede allogreftin fonksiyonunun korunarak daha uzun süre saklanması sağlanmış olur.

Kaynaklar

1. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67(6):2089-2100
2. Hamilton DN, Reid WA. Yu. Yu. Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg Gynecol Obstet*. 1984;159(3):289-294.
3. Hatzinger M, Stastny M, Grützmacher P, Sohn M. Die Geschichte der Nierentransplantation [The history of kidney transplantation]. *Urologe A*. 2016;55(10):1353-1359. doi:10.1007/s00120-016-0205-3
4. Karakayali H, Haberal M. The history and activities of transplantation in Turkey. *Transplant Proc*. 2005;37(7):2905-2908. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.07.025
5. Doku, Organ Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı Karar Destek Sistemi veri tabanı Erişim linki https://organkds.saglik.gov.tr/dss/PUBLIC/Transplant_Kidney.aspx
6. Doku, Organ Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı Karar Destek Sistemi veri tabanı Erişimlinki: https://organkds.saglik.gov.tr/dss/PUBLIC/ONM_KidneyTransplantCenter.aspx
7. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(11):2135-2141.
8. Organ Nakli Hizmetleri Yönetmeliği. (2022, 9 Aralık). Resmi Gazete (Sayı: 32038). Erişim adresi: https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/12/20221209-3.html
9. ULUSAL ORGAN VE DOKU NAKLİ KOORDİNASYON SİSTEMİ YÖNERGESİ 28.05.2008 tarihli ve 19735 sayılı Bakan Onayı ile yürürlüğe konulmuştur. Erişim adresi https://shgm.saglik.gov.tr/TR-86514/ulusal-organ-ve-doku-nakli-koordinasyon-sistemi-yonergesi.html
10. Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Böbrek Nakli Kılavuzu. Ekim 2020
11. A. Breda (Chair), K. Budde, A. Figueiredo et al. EAU Guidelines on Renal Transplantation 2022 EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam March 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
12. Mannon RB. Delayed Graft Function: The AKI of Kidney Transplantation. *Nephron*. 2018;140(2):94-98. doi:10.1159/000491558
13. Pegg DE. Organ preservation. *Surg Clin North Am*. 1986;66(3):617-632. doi:10.1016/s0039-6109(16)43944-7
14. Starzl TE. History of clinical transplantation. *World J Surg*. 2000;24(7):759-782. doi:10.1007/s002680010124
15. Yalın A, Gürsoy E. Böbreklerin hipotermik ortamda uzun süreli korunmasına bağlı morfolojik değişiklikler, Türk nefroloji Dializ ve Transplantasyon Dergisi 1992; 1:8-14.
16. Lee CY, Mangino MJ. Preservation methods for kidney and liver. *Organogenesis*. 2009;5(3):105-112. doi:10.4161/org.5.3.9582

Renal Transplantasyonda Bench (Back Table) Cerrahisi

12

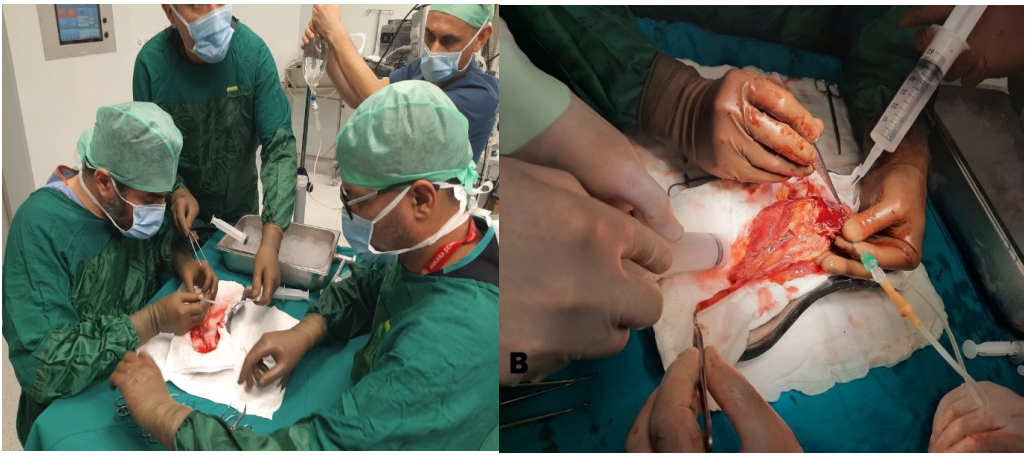
Çağlar SARIOĞLU, Mehmet Emin ŞİRİN

1. Giriş

Renal transplantasyon birbiriyle bağlantılı çok kompleks bir süreçtir. Başarılı bir transplantasyonun, bütün süreçlerin kusursuz ve koordineli bir şekilde işlemesi sonucu olabileceği aşikardır. Benç (back table) cerrahisi, transplantasyonda donörden alınan böbreğin alıcıya transplante edilmeden önce immünolojik yüklerinden arınıp anatomik olarak transplantasyona hazır hale getirildiği hassas bir işlemler kompleksidir. Kadaverik nakillerde harvestingden gelen böbrek perfüzyon sıvıları ile perfüze edilmiş ve saklama sıvıları ile soğutulmuş bir şekilde bence gelirken, canlı vericili nakillerde donörden alınan böbrek bence gelir gelmez perfüzyon sıvıları ile perfüze edilerek soğutulmaya başlanır. Canlı ve kadaverik nakillerde bunun gibi farklılıklar olsa da benç cerrahisi iki nakil türünde de benzer prensipler ışığında uygulanır.

2. Temel Prensipler

Benç cerrahisi uygulanırken belli temel prensiplere riayet etmek başarılı bir nakil için olmazsa olmazdır. Bunlardan en önemlisi kadaverik veya canlı donörden olsun bütün organların kros klemp sonrası en kısa sürede perfüzyon sıvıları ile renal venden berrak şekilde sıvı gelene kadar renal arterden perfüze edilerek böbrek içerisindeki kanın tamamen boşaltılması sağlanmalıdır. Biz merkezimizde 0-4°C arasında soğutulmuş laktatlı ringer (RL) içine 17 cc sodyum bikarbonat ve 2cc heparin ilave edilerek oluşturulmuş perfüzyon sıvısı kullanmaktayız (Resim 1). Benç cerrahisinin bir diğer kritik noktası böbreğin soğutularak kontrollü hipotermi oluşturulmasıdır. Kadaverik nakillerde UW (University of Wisconsin) solüsyonun içinde perfüzyon sıvısı ile içi tamamen kandan boşaltılmış organ etrafı 0-4°C arası buzlu serum fizyolojik (SF)

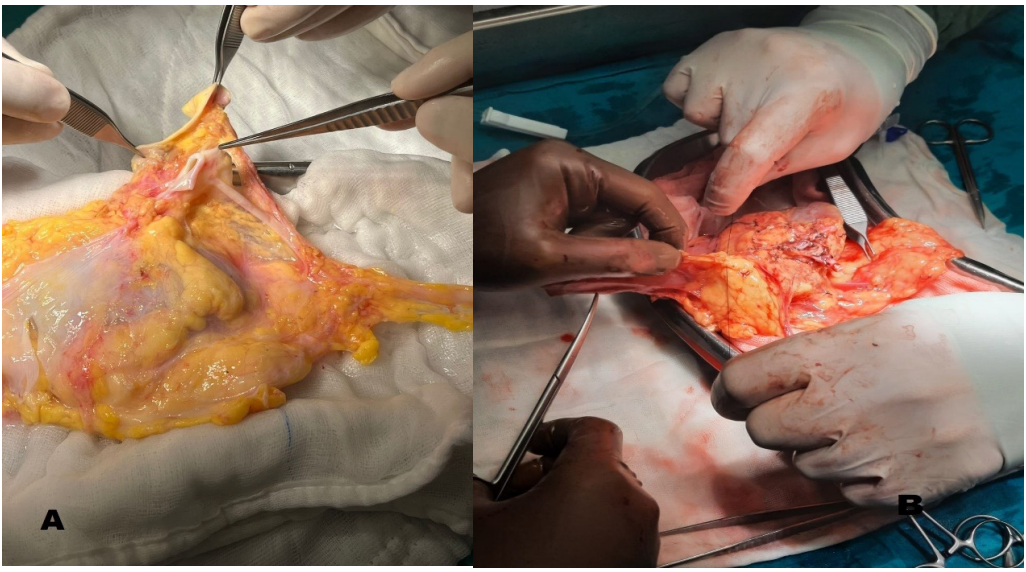


Resim 1. Canlıdan renal transplantasyonda böbreğin perfüzyon sıvısı ile perfüze edilmesi (*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Renal Transplantasyon Kliniği Arşivi, 2023*)

ile soğutularak iç içe geçmiş iki steril torba içerisinde en kısa sürede transplantasyonun olacağı merkeze ulaştırılmak üzere nakledilir. Hipotermi sağlanamadığında 2 saat içinde kullanılamaz duruma gelecek böbrek bu sayede 48-72 saate kadar korunabilmektedir. Bençe alınan böbrek işlem boyunca üzeri batın ile kapatılmış buzlu SF solüsyonu içerisinde ve bir asistan tarafından aralıklı olarak üst tarafından 00C 'lik bir sıvı ile sürekli soğutulur. Burada buzlu SF solüsyonun böbreğe direk temas etmemesi için gerekli önlemler alınmalıdır. Yine böbreğin içinde herhangi bir pıhtı oluşmaması için 500 cc SF içine 2 cc heparin ile hazırlanmış slush sıvısı renal arterden bir enjektör yardımı ile verilebilir.

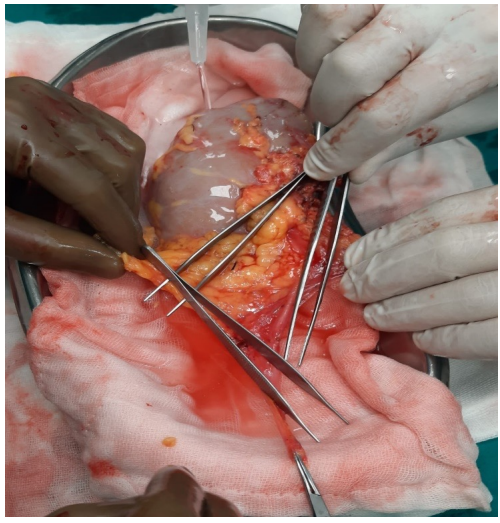
Hepimizin bildiği gibi renal transplantasyonun en önemli noktalarından bir tanesi immünolojik reaksiyonlardır. Benç cerrahisinde ise bence alınan böbreğin alıcıya nakledilmeden önce mümkün olduğunca gereksiz immün yüklerinden arınması gerekmektedir. Bu amaçla böbreğin etrafındaki gereksiz yağ ve bağ dokusu elemanları böbrek üzerinden hassas bir şekilde gerekli bağlamalar (4/0 ipek ile) yapılarak çıkarılmalıdır. Böbreğin etrafındaki yağ dokusu eksize edilirken gözenekli dokunun böbrek üzerinde bırakılması faydalı olacaktır. Aksi taktirde perforan damarlardan tarnsplantasyon sorası kanamalar olabilmekte ve yer yer de hematomlar oluşabilmektedir (Resim 2). Burada özellikle hiler bölgede yapılacak eksizyonların vasküler yapılara zarar vermeden yapılması önem arz etmektedir. Vasküler yapılara ya da naklin mekaniğine zarar vereceği düşünülen eksizyonlar ve bağlamalar yerine immünolojik taraftan bir miktar fedakarlıkta bulunmak akıllıca olacaktır.

Transplantasyonun bir diğer önemli noktası transplante edilecek vasküler yapıların durumu ve açılanmalarıdır. Burada böbreğin



Resim 2. Böbreğin vasküler yapılarının ortaya konması (A), Böbrek etrafındaki yağlı dokuların bağlamalarla eksize edilmesi(B) (*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Renal Transplantasyon Kliniği Arşivi, 2023*)

arteryal yapısının end arter venöz yapısının ise kollaterallerden oluştuğu akılda tutulmalıdır. Özellikle nakil sırasında anastomozun zor olabileceği küçük üst polar arterler, eğerki beslediği bölge %5 den küçük veya 2 cm'den küçük çapı olan bir alan ise bu arter bağlanarak iptal edilebilir. Üst polde kullandığımız bu durum alt polde bir seçenek olamamaktadır. Çünkü alt polar arterler aynı zamanda üreter üst ucunu da beslediği için bu alanda bağlanan damarlar üreter duvarında beslenme bozukluğuna sebep olmakta bunun sonucunda ise iskemi ve darlık oluşabilmektedir. Bundan dolayı böbreğin alt pol parankimi, hiler bölge ve üreter arasında kalan üçgen bölgeye 'altın üçgen' denmekte ve benç cerrahisinde bu alanda gereksiz diseksiyondan kaçınılması tavsiye edilmektedir (Resim 3).



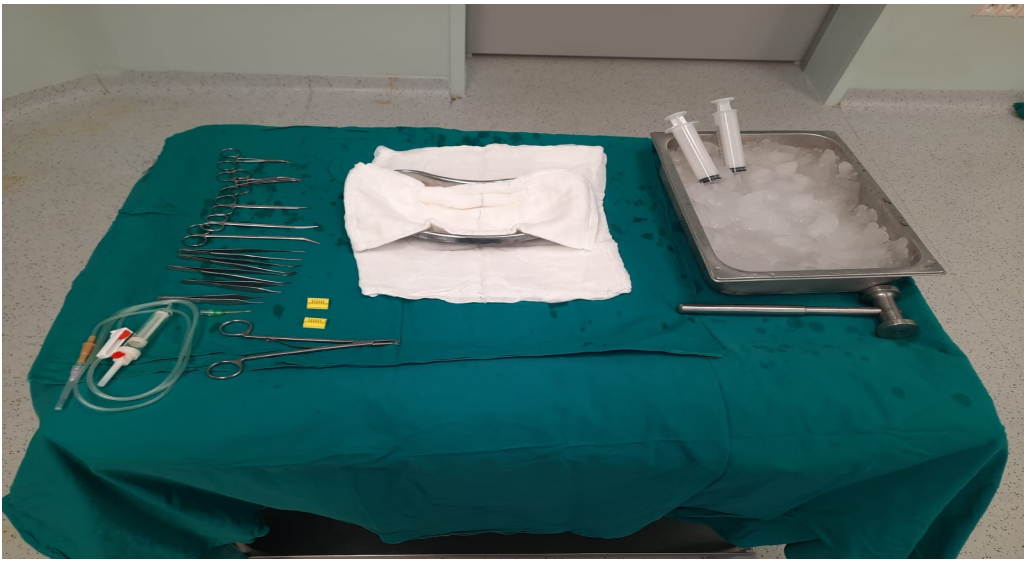
Resim 3. Altın üçgenin gösterimi. (*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Renal Transplantasyon Kliniği Arşivi, 2023*)

Yine multipıl damarları olan böbreklerde bu damarların açılarının ve çaplarının durumuna göre ve alıcıdaki majör damarların pozisyonuna göre nakil cerrahları gerekli planlamayı yaparak bu damarlarda rekonstruksiyonlar yapılmalıdır. Yine post-operatif dönemde zaman zaman can sıkıcı boyutlara ulaşan lenfosel gelişiminin önüne geçmek için benç cerrahisinde lenfatik damarlar dikkatli bir şekilde bağlanmalıdır. Sonuç olarak iyi planlanmış ve icra edilmiş bir benç cerrahisi; yeterli uzunlukta renal damarlar ve revaskülarizasyon sonrası iyi bir hemostaz sağlarken post-operatif dönemde azalmış lenfosel gelişimi ve üreter darlığı anlamına gelebilecektir.

3. Masanın Düzeni ve Cerrahi Aletler

Benç (back table) kadaverik nakillerde transplantasyonun yapılacağı ameliyat salonunda bulunmalıdır. Canlıdan yapılan nakillerde donör nefrektomi ile transplantasyon aynı salonda yapılabiliyorsa benç cerrahisi de bu salonda yapılmalıdır. Böyle büyük salon şansı bulunmadığında ise transplantasyonun yapılacağı salonda yapılması zaman zaman yapılacak denemeler açısından akıllıca olacaktır. Canlıdan yapılan nakillerde donöre kros klemp yapılmadan benç (back table) hazırlanmış olmalıdır. Bençte bulunması gereken aletler kabaca şunlar olmalıdır (Resim 4).

- Baby Mosquito klemp
- Hemostatik Kelly klemp
- DeBakey forceps değişik boyutlarda
- Castroviejo Micro Needleholder
- Damar irrigasyon kanülleri
- Dietrich-Hegeman 45^0 Vasküler makas
- Potts-Smith Richter makası
- Metzenbaum makası
- Böbrek küvet
- 4/0 ipek sütur serbest bağlama
- 7/0 prolen sütür
- Cerrahi marker kalemi ve cetvel



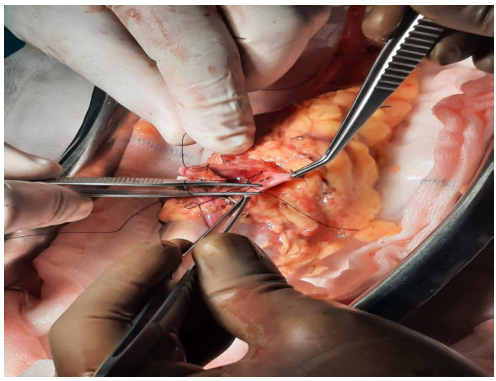
Resim 4. Benç (Back table) masasının düzeni ve cerrahi aletleri (*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Renal Transplantasyon Kliniği Arşivi,2023*)

- İrrigasyon seti
- Toffee Mallet Çekiç
- Enjektörler
- Heparin, Papaverin amp
- Buz haline gelmiş SF

Benç masasında cerrah ile yardımcı cerrah karşılıklı olarak konumlanmış ve 2,5X büyütmeli Loopları takılı halde bulunmalıdırlar. Masanın diğer kenarında ise hemşire cerrahlara aletleri ve gerektiğinde sütürler ile bağlamaları rahatça verebilecek bir konumda bulunmalıdır. Masanın 4. kenarında ise perfüzyon sıvısının ve soğutma solüsyonun yapılabilmesi için askıda RL'lı solüsyon ve bir asistan bulunmalıdır.

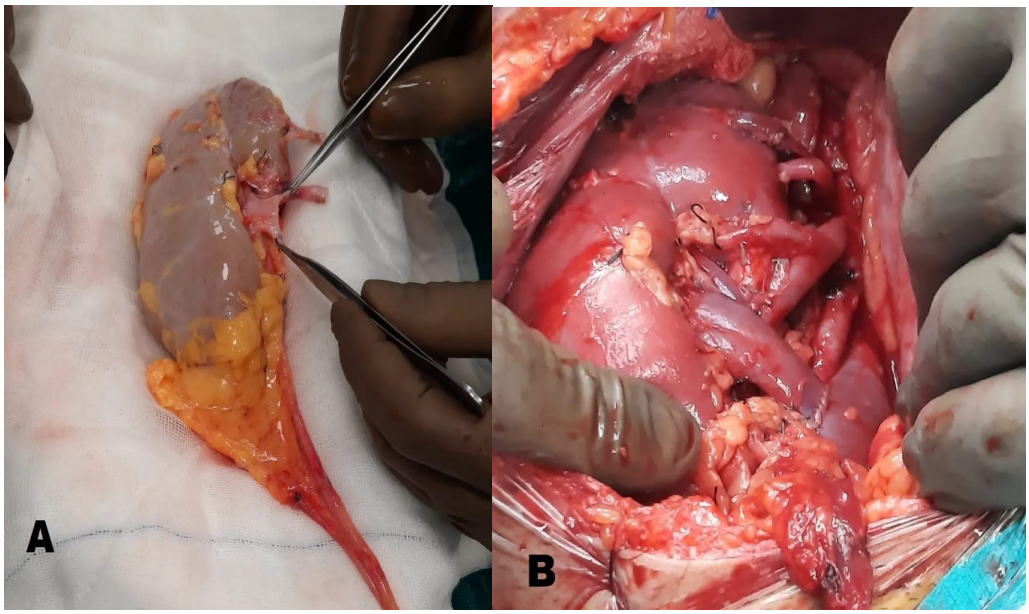
4. Rekonstruksiyon

Renal transplantasyonda benç cerrahisi transplante edilecek böbreğin alıcıya en uygun geometrik açılanma ile nakledilebilmesi için zaman zaman bazı rekonstrüksiyonların yapılmasını zorunlu kılar. Doğru açılanma sağlanamadığında renal arterde kinkleşme oluşabilmektedir bu da transplantasyonun başarısını olumsuz etkilemektedir. Son yıllarda son dönem böbrek yetmezliğindeki artış ile birlikte nakil bekleyen hasta listelerinin uzaması önceleri çok tercih edilmeyen çoklu renal arterli transplantasyonların her geçen gün daha sıklıkla yapılmasına neden olmuştur. Deneyimli merkezlerde çoklu arterli nakillerin oranı %20 'ler düzeyine kadar gelmiştir. Bu durum benç cerrahisinde rekonstruksiyonun önemini daha da artırmıştır. Transplantasyon öncesi vericinin vasküler yapısı iyice analiz edilmeli ve alıcıda hangi damarların hangi açılarla kullanılacağı önceden değerlendirilmelidir.



Resim 5. Vena-cava patchinin renal venin uzatılması için kullanılması. (*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Renal Transplantasyon Kliniği Arşivi,2023*)

Kadaverik nakillerde özellikle renal ven kısa kaldığında merkezimizde de sıkça başvurduğumuz vena-cava patchinin transvers olarak 7/0 prolen ile kapatılıp longitudinal açılması ile ven boyu uzatılabilmektedir (Resim 5). Yine Arteryal yapıda aberran bir arter açısal olarak alıcıya anastomoz yapılamayacağı düşünülürse donörün esas arterine end-to-side şekilde rekonstrukte edildikten sonra tek orifis şeklinde alıcıya implante edilebilir. Polar arter bazı durumlarda kendi ana renal arterine rekonstrukte edilemez ve de uzunlu alıcıya anastomoz için yeterli olmazsa, alıcıdan alınan inferior epigastrik arter grefti ile end-to-end rekonstrukte edildikten sonra alıcıya anastomoz edilebilir. Biribirine çap olarak yakın iki renal arteri olan donörlerde ise v şeklinde side-to-side rekonstrüksiyon yapıldıktan sonra elde edilen daha geniş çaplı arter tek şekilde alıcıya anastomoz edilebilir. Yine donörde cok küçük özellikle üst polar arterin efektif bir şekilde anostomoz edilemeyeceğine kanaat getirilir ve bu damarın böbreğin %5'den daha küçük bir kesimini beslediği düşünülürse bu damar kapatı-



Resim 6. Üst polar arteri olan greft (A) ve üst polar arterin ayrıca common iliak artere anastomozunun yapılıp kanlanmasının gözlenmesi (B). (*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Renal Transplantasyon Kliniği Arşivi,2023*)

labilir. Polar arterler ayrıca anostomoz yapılarakda bu soruna çözüm üretilebilir (Resim 6). Venöz yapılarda ise çok küçük venler böbreğin venöz yapıları arasındaki kollaterallerden dolayı daha cesur bir şekilde kapatılabileceği akılda tutulmalıdır. Benç cerrahisinin sonunda renal arterden perfüzyon sıvısı verilerek vasküler yapılarda herhangi bir yaralanma olup olmadığı ve yapılan rekonstrüksiyonların kaçak testi yapılmalıdır. Burada tespit edilen hasarlarda tespit edilerek onarılmalıdır.

Kaynaklar

1. AKINCI, Serkan (Ed.) (2023). *Canlı Vericili Böbrek Naklinde ADIM ADIM BENCH CERRAHİSİ. Nobel Tıp Kitabevi*
2. Todo, S., Nery, J., Yanaga, K., Podesta, L., Gordon, R. D., & Starzl, T. E. (1989). Extended preservation of human liver grafts with UW solution. Jama, 261(5), 711-714.
3. Rossetto, A., Comai, G., Cuna, V., Siniscalchi, A., Corradetti, V., Del Gaudio, M., Zanfi, C., Bertuzzo, V., Maroni, L., Odaldi, F., Frascaroli, G., Prosperi, E., Ciabatti, G., La Manna, G., & Ravaioli, M. (2020). Double Single-Side Kidney Transplants With Bench Vascular Reconstruction: A Further Challenge Beyond the Marginality Without Future Preclusions. *Transplantation proceedings*, *52*(5), 1544–1546. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.02.184
4. McAnulty J. F. (2010). Hypothermic organ preservation by static storage methods: Current status and a view to the future. *Cryobiology*, *60*(3 Suppl), S13–S19. https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2009.06.004
5. Mannami, M., Mannami, R., Mitsuhata, N., Nishi, M., Tsutsumi, Y., Nanba, K., & Fujita, S. (2008). Last resort for renal transplant recipients, 'restored kidneys' from living donors/patients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, *8*(4), 811–818. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02145.x
6. Ikidag, M. A., & Uysal, E. (2019). Evaluation of Vascular Structures of Living Donor Kidneys by Multislice Computed Tomography Angiography before Transplant Surgery: Is Arterial Phase Sufficient for Determination of Both Arteries and Veins?. *Journal of the Belgian Society of Radiology*, *103*(1), 23. https://doi.org/10.5334/jbsr.1719

Renal Transplantasyon – Alıcı Cerrahisi

13

Hasan Anıl KURT, Cabir ALAN

Giriş

Organ nakli, vücutta görevini yapamayan bir organın yerine canlı bir vericiden ya da kadavradan alınan sağlam ve aynı görevi üstlenecek bir organın nakledilmesi işlemidir. Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için en iyi tedavi seçeneğidir.

Böbreğin Korunması

Donör organlarının korunması, eşleştirme, organların paylaşımı ve alıcının hazırlanması için zaman tanınması açısından çok önemlidir. Hipotermiden ve reperfüzyondan kaynaklanan hasar en aza indirilmelidir. Standart olarak kullanılan bir koruma çözeltisi çeşidi yoktur. Marshall'ın hiperozmolar sitrat solüsyonu, histidin-triptofan-ketoglutarat solüsyonu ve Wisconsin Üniversitesi (UW) solüsyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Organlar, soğuk depolama (koruyucu solüsyonla yıkanıp paketlendikten sonra kırılmış buzda tutulur) veya makineli pulsatil perfüzyon ile korunabilir. Makineli perfüzyonun oksijen ve substrat sağlaması, metabolik son ürünlerin uzaklaştırılması yoluyla aerobik işleve izin vermesi gibi artıları bulunmaktadır. Uzun yıllardır kullanılıyor olmasına karşın, makineli perfüzyonun soğuk depolamaya üstünlüğü veya en iyi perfüzyon parametreleri hakkında hala bir düşünce birliği yoktur.

Arka Masa (Back Table)

Donör böbreğinin arka masada (back table) hazırlanması konusunda ana unsurların bilinmesi önemlidir. Kadavra donörden böbrek nakli sırasında nakledilen anatomik yapılar, genellikle, perinefrik yağın çoğunun çıkarıldığı böbrek ve aşağıdaki anatomik yapılardan oluşur:

- Renal arter(ler), genellikle donör aort kafı ile birlikte
- Renal damar(lar), genellikle sol böbrek için inferior vena kava veya sağ böbrek için inferior vena kavanın tamamı ile birlikte
- Üreter, yeterli miktarda periüreteral doku ile birlikte

Böbrek, implantasyon için hazırlanırken buzlu salin veya Ringer Laktat çözeltisi üzerine alınır. Renal ven serbest olarak diseke edilir ve dalları (sol tarafta, adrenal, gonadal ve lomber) bağlanır. Arter, daha sonra diseke edilir ve serbest bırakılır. Fazla perinefrik yağ alınır ve kalan doku bağlanır. Üreter diseksiyonu, devaskülarizasyon riskini en aza indirmek için az yapılır. Etkili vasküler anastomoz sağlamak için fazla vena kava ve aort kesilir.

Sağ donör böbrekteki kısa renal ven, donör vena kavası veya iliak veni kullanılarak uzatılabilir; böylelikle implantasyon için daha uzun bir ven elde edilir ve renal arter ve ven arasındaki uzunluk farkı en aza indirilir. Dolayısıyla arter bükülmez.

Çoklu (veya yanlışlıkla kesilmiş) arterler gibi varyasyonlar durumunda, implantasyonu kolaylaştırmak için arka masa rekonstrüksiyonu gerekebilir. Böbrekte kollateral arterial dolaşım yoktur, bu nedenle tüm arterial kaynağın revaskülarize edilmesi gerekir. Arterial dolaşım ile karşılaştırıldığında, böbrekte mükemmel bir kollateral venöz drenaj vardır, bu nedenle ikinci bir renal ven varsa bağlanabilir.

Açık teknik kullanılarak canlı bir donörden alınan böbrekte, böbrek hazırlığının çoğu, organın alınmasından önce yerinde yapılmıştır; laparoskopik olarak alınan canlı donör böbrekler, aslında kadavra donör böbreklere daha benzerdir ve çok daha fazla arka masa hazırlığı gerektirir. Donör arter ve ven, donör vena kava ve aort açıkça diseke edilmediğinden, kadavra donör böbreğinden daha kısa olacaktır.

Böbrek Nakli İşlemi

Nakledilen böbrek heterotopik olarak herhangi bir iliak fossaya yerleştirilir. Kadın hastalarda uterusun round ligamenti, inferior epigastrik damarlar bağlanır. Bazen inferior epigastrik arter korunabilir ve küçük polar arterlerin revaskülarizasyonu için kullanılabilir. Erkek hastalarda spermatik kord mobilize edilir ve korunur. Periton açılmamalı, bunun yerine nakledilen böbreğin yerleştirileceği ekstraperitoneal yatağı ortaya çıkarmak için superiora doğru süpürülmelidir. Daha sonra, nakil sonrası lenfatik sızıntı riskini azaltmak için ilişkili tüm lenfatik kanalların titizlikle bağlanmasına özen gösterilerek iliak kan damarları diseke edilir.

Vasküler Anastomoz

Renal ven, eksternal iliak vene uç-yan teknikle 5-0 ya da 6-0 polipropilen sütur ile anastomoz edilir. Arterial anastomoz, uç-yan teknikle 5-0 veya 6-0 polipropilen sütur ile eksternal iliak artere veya uç-uca internal iliak artere yapılabilir. Uç-yan anastomoz, teknik olarak daha kolaydır ve renal arter ile bir Carrel aort yamasının dahil edilmesinin olası olduğu kadavra donörden yapılan nakilde kullanılan alışılmış yöntemdir. Canlı donör böbreklerde Carrel yaması eklemek olası değildir. Bu durumlarda seçenekler, renal arteri uç-uca internal iliak artere veya uç-yan eksternal iliak artere anastomoz etmektir. Dairesel bir arteriotomi oluşturmak için bir aortik "puncher" kullanılması uç-yan tekniği kolaylaştırabilir. Canlı donör böbrekler için çoğu cerrah eksternal iliak arteri kullanır. Anastomoz için internal iliak arter kullanılmışsa, böbreği konumlandırmak genellikle daha kolaydır, ancak bu, kalça klaudikasyonu riskini artırır ve erkek alıcılarda potansiyel olarak erektil disfonksiyon riskini artırır. Vasküler anastomozların tamamlanmasından sonra böbrek, böbrek damarları bükülmeyecek biçimde yerleştirilmelidir. Nakledilen böbrek, iliak fossaya lateral olarak yerleş-

tirilebilir ya da özellikle amaca yönelik olarak tasarlanmış bir subrektus poşuna yerleştirilebilir. İkinci durumda böbrek damarları böbrekten lateral olarak ilerler ve bu, nakil sonrası gerçekleştirilen biyopsi sırasında anımsanmalıdır. Bu nedenle böbreğin ve damarların pozisyonunun operatif diyagramı, klinik notların önemli bir bileşenidir.

Birden fazla böbrek damarı varsa, anastomoz sayısı en aza indirilmelidir. Bu genellikle implantasyondan önce dikkatli bir arka masa cerrahisi ile başarılabilir. İki veya daha fazla renal arter varsa, aort yamaları tek bir arterial anastomoz gerektirecek biçimde birleştirilir. Gerekirse, rekonstrüksiyonu kolaylaştırmak için alıcının iliak arteri veya safen veni kullanılabilir. Bazen küçük polar arterler ancak böbrek alındıktan sonra fark edilebilir ve alt polar arterlerin doğru bir biçimde yeniden anastomoz edilmesi özellikle önemlidir, çünkü bu alt polar arterler tüm üreteral beslemeyi sağlıyor olabilir. Çift renal ven durumunda, en yaygın ve kolay davranış biçimi daha küçük damarı bağlamaktır; daha büyük olan ven genellikle tüm böbreği boşaltmak için yeterlidir. Eşit büyüklükte iki damar varsa, her ikisinin de eksternal iliak vene ayrı ayrı anastomoz edilmesi gerekebilir.

Damarların ortaya çıkarılması sırasında alıcı hidrate edilir; ek olarak damarlar anastomoz edildiğinde 1 mg/kg furosemid ve 1 mg/kg mannitol yavaşça infüze edilir. İmplantasyon sırasında böbrek, gazlı bezler ile yapılan küçük buz yastıkları ile temas ettirilerek soğuk tutulmalıdır. Böbreğin reperfüzyonundan sonra, kanayan damarlar belirlenir, bağlanır, dikilir veya koterize edilir.

20 kg'dan daha az ağırlıktaki pediatrik alıcılarda, eksternal iliak damarlar genellikle implantasyona izin vermeyecek kadar küçüktür. Uygun büyüklükteki damarları belirlemek önemli bir ilkedir. Küçük alıcılarda yeterli giriş ve çıkışa izin vermek için bu küçük alıcının aortuna ve vena kavasına anastomoz yapılması gerekebilir. Nakledilen böbrek, alıcının kalp debisinin önemli bir yüzdesini alabileceğinden, yeterli böbrek perfüzyonunu sağlamak için küçük pediatrik alıcıyı fazla oranda hidrate etme gereksinimi ek önem taşır. Ayrıca, takip eden torsiyon riskini en aza indirmek için böbreği retroperitona ve/veya karın duvarına sabitlemek veya sağ kolonu böbreğin üzerine örterek böbreği en azından kısmen retroperitoneal pozisyona getirmek önemlidir.

Üriner Drenaj

Üreteral anastomoz yöntemlerini inceleyecek olursak ilki, bir submukozal antireflü tüneli oluşturulmasıyla birlikte bir transvezikal üreteroneosistostomi içeren Politano-Leadbetter tekniğidir. Nakledilen üreterin ucu, submukozal bir tünelden dışarıdan içeriye doğru çekilir ve mesane mukozasına dikilir. Cerrahların çoğunun tercih ettiği diğer bir teknik ise, üreterin spatule edilmiş ucunun sistostomiye anastomoz edildiği ve daha sonra kısa bir antireflü kas tüneli oluşturmak için mesanenin üreter üzerinde yeniden dikildiği, teknik olarak daha basit olan ekstravezikal üreteroneosistostomi tünel tekniğinidir. Bu yöntem, kısa bir üreter uzunluğu ile başarılı olma artısı taşır. Üreter ne kadar kısa olursa, distal uca yetersiz kan temini o kadar az olasıdır, bu da iskemik üreteral sızıntı veya stenoz riskini azaltır. Genellikle donör böbrek üreterine geçici bir double-J üreteral stent yerleştirilir. Stentler, üreterdeki veya üreteral anastomozdaki küçük cerrahi hata-

ların etkisini azaltır ve majör Ürolojik komplikasyonları %1,5'lik bir insidansa düşürür. Bununla birlikte, stentler potansiyel bir idrar yolu enfeksiyonu kaynağıdır, kabuklaşabilir, kalıntılarla tıkanabilir, yer değiştirebilir veya parçalanabilir. Ancak, çoklu dirençli organizmalar ile enfeksiyon riskini arttırdığı için, antibiyotik profilaksisi uygun değildir. Diğer bir tehlike ise çıkarılmamış, unutulmuş stenttir; nakil sonrası açıklanamayan ve inatçı alt üriner sistem semptomları olan hastalarda her zaman düşünülmesi gereklidir. Stentler genellikle nakilden 4 - 6 hafta sonra çıkarılır ve bu işlem, fleksibl sistoskop kullanılarak genel anestezi olmadan yapılabilir.

Drenaj ve Yaranın Kapatılması

Pek çok cerrah artık rutin olarak dren yerleştirmese de, nakledilen böbrek çevresinde seröz ya da hemorajik sıvı veya lenf birikimini önlemek için hem nakil yatağı hem de cilt altı dokular dren konularak drene edilebilir. Deri, subkütiküler emilebilir bir sütur ile kapatılır ve daha sonra şeffaf bir yapışkan pansuman ile sarılır, böylece ultrason taraması yarayı rahatsız etmeden erkenden yapılabilir. Bu nedenle cilt için metal klipler kullanılmamalıdır.

Postoperatif Seyir

Alıcı, sıradışı durumlar dışında yoğun bakım takibine gerek olmadan serviste standart önlemlerle takip edilir. Anestezi indüksiyonunda verilen tek dozun ötesinde profilaktik antibiyotiklere devam etmenin yararı yoktur. Tromboembolik hastalığa karşı profilaksi için tromboemboli engelleyici varis çorapları kullanılmalı, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) taburcu oluncaya kadar devam edilmelidir. Tolere edilirse, ameliyattan bir süre sonra ağızdan sıvı alımına ve diyete başlanır. İdame immünosupresif ajanlar, intravenöz olarak uygulanmaları gereken yüksek hacimli nazogastrik drenaj ile uzun süreli postoperatif ileus varlığı dışında, oral yoldan verilir. İyileşme süreci olumlu yönde giderse, üretral sonda ve drenler genellikle 5. günde çıkarılır. Alıcı, ayaktan yakın takip altında tutulmak üzere 7 - 10 gün sonra taburcu olmaya uygundur.

Kaynaklar

1. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM, Coursin DB. Care of the potential organ donor. New England Journal of Medicine. 2004; 351(26):2730-9.
2. Namasivayam S, Small WC, Kalra MK, Torres WE, Newell KA, Mittal PK. Multidetector-row CT angiography for preoperative evaluation of potential laparoscopic renal donors: how accurate are we? Clinical imaging. 2006;30(2):120-6.
3. Nanidis TG, Antcliffe D, Kokkinos C, Borysiewicz CA, Darzi AW, Tekkis PP, et al. Laparoscopic versus open live donor nephrectomy in renal transplantation: a meta-analysis. Annals of surgery. 2008;247(1):58-70.
4. Nicholson M, Hosgood S. Renal transplantation after ex vivo normothermic perfusion: the first clinical study. American Journal of Transplantation. 2013;13(5):1246-52.
5. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh urology: expert consult premium edition: enhanced online features and print, 4-volume set: Elsevier Health Sciences; 2011.
6. Kälble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Revilla FB, Wiesel M. EAU guidelines on renal transplantation. European urology. 2005;47(2):156-66.
7. Ratner LE, Ciseck L, MooRE RG, Cigarroa FG, Kaufman HS, Kavoussi LR. Laparoscopic live donor nephrectomy. Transplantation-Baltimore. 1995;60(9):1047-9.
8. Rankin S, Jan W, Koffman C. Noninvasive imaging of living related kidney donors: evaluation with CT angiography and gadolinium-enhanced MR angiography. American Journal of Roentgenology. 2001;177(2):349-55.
9. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. New England Journal of Medicine. 1994;331(6):365-76.
10. Brook N, Nicholson M. An audit over 2 years' practice of open and laparoscopic live-donor nephrectomy at renal transplant centres in the UK and Ireland. BJU international. 2004;93(7):1027-31.

Pediatrik Böbrek Nakli Cerrahisi

14

Serkan AKINCI

1. GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği'nin (SDBY) günümüzde en etkin replasman tedavisi başarılı bir böbrek naklidir. Erişkin hastada ilk başarılı böbrek nakli (BN) 1954'te gerçekleştirilmiştir ancak o yıllarda pediatrik grubun hasta ve greft sağkalım oranları yetişkin hastalardan çok daha kötüydü.

Son altı dekadta, bağışıklık sisteminin daha iyi anlaşılması, titizlikle yapılan nakil öncesi hazırlık (alt üriner sistem değerlendirilmesi, önlenebilir hastalıklar için aşılar, etkin diyaliz ve beslenme), uygun donör seçimi, immünsüpresyondaki gelişmeler, pediatrik cerrahi tekniklerdeki gelişmeler, perioperatif ve postoperatif yönetimdeki gelişmelerle pediatrik böbrek nakli solid organ naklinin başarılı bir yönü haline geldi. 1983'te Miller ve meslektaşları, vücut ağırlığı <9 kg olan 12 çocuğa nakil deneyimlerini yayınladılar ve yetişkin nakil alıcılarına benzer uzun vadeli sonuçlar bildirdiler. Bu sonuçlar, çocuklarda böbrek nakline olan ilgiyi yeniden canlandırdı. Günümüzde pediatrik böbrek nakli sonuçları belirgin şekilde iyileşmiştir ve küçük çocuklar yetişkinlere göre daha uzun greft sağkalımı oranlarına sahip olmuşlardır.

2. ETYOLOJİ

SDBY'li çocuklar, böbrek hastalıklarının etiyolojisi ve böbrek hastalığının büyüme ve gelişmeleri üzerindeki etkisi açısından yetişkinlerden farklıdır. Böbrek nakli yapılan çocuklarda SDBY'nin en yaygın nedenleri renal displazi ve/veya vezikoüreteral reflü ve/veya obstrüktif üropati ile birlikte böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileridir (CAKUT). Tarihsel olarak CAKUT'a bağlı SDBY'si olan çocuklar, sonuçlarının son derece kötü olduğu düşünüldüğünden, transplantasyondan dışlanmıştır. Bununla birlikte, yıllar içerisinde bu yaklaşımın yanlış olduğu kanıtlanmıştır. Yeterince yönetilen disfonksiyonel mesane veya alt üriner sistem anomalisi olan çocuklar, bu tür sorunları olmayanlarla karşılaştırılabilir greft ve hasta sağ kalım oranlarına sahiptir.

Böbrek nakli adayı olan tüm çocuklar, canlı donör transplantasyonundan önce uygun ürolojik inceleme ile bir ürolog tarafından değerlendirilmelidir.

SDBY'li çocukların %10'unu ise glomerüler hastalık oluşturmaktadır. Glomeruler hastalıkların bir kısmı nakil sonrası transplante böbrekte nüksedebilir. Çocuklarda bunlardan en yaygın olanı birincil FSGS'dir. Nakil öncesi genetik çalışmalar, nakilden sonra hastalığın tekrarlama riskini belirleyebilir ve potansiyel canlı donörlerin seçiminde ek bilgiler sağlayabilir.

2.1 Böbrek ve idrar yollarındaki doğumsal anomaliler (CAKUT);

Çocuklarda SDBY, yaygın olarak böbrek ve idrar yollarındaki doğumsal anomaliler (CAKUT) ile ilişkilidir. Bu nedenle böbrek nakli adayı çocuklarda üriner sistem anatomisi ve işlevinin detaylı olarak değerlendirmesine ihtiyaç duyulur. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları (İYE), üriner sistem cerrahisi / enstrümantasyonu veya idrar kaçırma öyküsü varsa, voiding sistoüretrogramı (VCUG) çekilmelidir. Voiding sistoüretrografi mesane dinamiği hakkında yeterli bilgi sağlar. İşeme disfonksiyonu veya üriner diversiyonu olan çocuklarda videoürodinami çalışmaları ve üretrosistoskopi nakil öncesi hazırlığın bir basamağı olmalıdır. Bu testler, detrusor kasının özellikleri, mesane hacmi, işeme sonrası rezidüel idrar hacmi ve idrar kaçağı hakkında yararlı bilgiler sağlayacaktır.

Anormal bir mesaneye üreter implantasyonundan önce, alt üriner sistem obstrüksiyonunun ve nörojenik mesane disfonksiyonunun dışlandığından veya yeterince değerlendirildiğinden emin olunmalıdır. İşeme disfonksiyonuyla ilişkili olmayan, anüriye veya oligüriye sekonder küçük kapasiteli dissuse mesanelerin, transplantasyondan sonra idrar çıkışı arttığında hacim olarak genişlemesi beklenir. Antikolinerjiklerin bu dönemde 3 ay süre ile kullanılması mesanenin normal hacmine ulaşmasında yardımcı olabilmektedir. Transplant üreter, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) konusunda yeterince eğitim almış, iyi motive olmuş bir aile ve çocukta nörojenik bir mesaneye implante edilebilir. Üreter anastomozu için mesanenin uygun olmadığı durumlarda üriner diversiyon ve mesane augmentasyonu uygulanabilmektedir. CAKUT'u olan çocuklarda üriner sistem için rekonstrüktif cerrahinin gerekliliği, yöntemi ve zamanlaması transplant cerrahı ve pediatrik ürolog tarafından değerlendirilerek planlanmalıdır.

3. CERRAHİ TEKNİK

Bu bölüm, özellikle donör seçimi, alıcıyla ilgili özellikli durumlar, böbrek nakli operasyonu tekniği ve perioperatif sıvı ve hemodinami yönetim bağlamında özel olarak bahsedilmesi gereken bazı kilit noktaları vurgulamaktadır.

3.1 DONÖR SEÇİMİ

Çocuklarda kan grubu ve/veya HLA uyumsuz böbrek nakli mümkün olsa da, yaşamları boyunca yeniden böbrek nakli ihtiyacı olması muhtemel olduğundan, gelecekteki sensitizasyon riskini azaltmak için HLA ve kan grubu uyumlu donörden böbrek nakli amaçlanmalıdır. Ebeveynler, çocukları için canlı donör böbreklerin en sık kaynağıdır. Ebeveynlerden birinin HLA uyumu haplotip eşleşmesinden daha iyi olabilir ve bu durumda donör olarak

tercih edilebilir. Donör seçimi, ailenin psikososyal yönlerinin değerlendirilmesini içermelidir. Ailede büyükanne veya büyükbaba donör adayı ise gelecekte ikinci bir böbrek nakli ihtiyacı olabileceği düşüncesiyle ebeveynler ikinci böbrek nakli için donör adayı olarak değerlendirilebilirler.

3.2 NATİV NEFREKTOMİ ENDİKASYONLARI VE ZAMANLAMASI;

Pediatrik transplant adaylarında tek taraflı veya iki taraflı nativ nefrektomi, nakil sonrası native böbreklerin bir tehdit oluşturduğu durumlarda yapılır. Bu çocuklarda yaygın olarak; masif proteinüri (>40 mg/m^2/saat), poliüri (>2.5 ml/kg/saat), medikal tedaviye dirençli hipertansiyon, vezikoüreteral reflü'ye bağlı tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, malignite veya ileride malignite açısından yüksek risk oluşturan durumlar (Denys-Drash sendromu) ve cerrahi alan sınırlayıcı kistik böbrek hastalığı gibi durumlar için nativ nefrektomi yapılır. CNS ile ilişkili proteinüri, hipalbuminemi ve Antitrombin 3 (AT 3) kaybına bağlı allogreft trombozunu ve venöz tromboembolizmi tetikleyebilecek bir pıhtılaşma eğilimi yaratacaktır. Masif proteinüri, vücut protein rezervlerinin tüketilmesine ve dolayısıyla çocuğun büyüme ve gelişmesininin olumsuz yönde etkilenmesine neden olmaktadır. Böbrek nakli öncesi poliürik olan SDBY'li çocuklarda nakil sonrası sıvı ve elektrolit yönetimi zor olacaktır. Poliüriye bağlı hipovolemi, greft perfüzyonunu etkileyerek akut tubuler nekroz (ATN) ve renal ven trombozu riskini de arttırmaktadır.

Bununla birlikte, nakil öncesi nefrektominin bazı dezavantajları da vardır. Bilateral nefrektomi sonrası anüri sıvı-elektrolit, asit-baz dengesini zorlaştıracak ve çocuğun diyaliz ihtiyacı olacaktır. Nativ böbrekler tarafından eritropoietin ve D3 vitamini üretimi tamamen kaybolacaktır ve bu, renal anemi ve mineral kemik hastalığını tetikleyecektir. Bu nedenle böbrek nakli planlanan çocuklarda nativ nefrektomi'nin zamanlaması oldukça önemlidir.

Nativ nefrektomi, transplantasyon'dan önce basamaklı bir prosedür olarak yapılabilir. Alternatif olarak, nakil sırasında da yapılabilir. Başka bir strateji, nakilden önce tek taraflı nefrektomi yapmak ve nakil sırasında kalan böbreği çıkarmaktır. Bu yöntem kalan böbreğin işlevini korur ve preemptif transplantasyona izin verebilir.

CNS ve poliürisi olan hastalarda basamaklı bir prosedür tercih edilirken, reflü nefropatisi ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları olan hastalarda nakil sırasında eş zamanlı nefroüreterektomi yapma eğilimi vardır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda nativ nefrektominin zamanlamasının greft ve hasta merkezli sonuçlarında bir fark saptanmamıştır. Eşzamanlı operasyonun avantajı ikinci kez hastaneye yatışın ve dolayısıyla iki kez genel anestezinin gerekmemesidir. Ayrıca aort ve inferior vena kava (IVC) etrafındaki doku planlarında operasyona bağlı yapışıklıkların olmamasını ve böbrek nakli için bu damarların kolayca ortaya konmasını ve kontrol edilmesini sağlar. Eşzamanlı yaklaşımın dezavantajları, çocuğu anestezi ve cerrahi komplikasyon riskine sokan uzamış ameliyat süreleri ve tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle nefrektomi yapılıyorsa, postoperatif sepsis olasılığıdır.

Çocuklarda nakil öncesi nefrektomi için açık cerrahi yerine minimal invaziv teknikler

(laparoskopik veya robotik) tercih edilir. Nakil sırasında eşzamanlı bilateral nefrektomi yapıldığında, orta hat laparotomi yoluyla yaklaşım her iki böbreğe de erişim sağlar. Anjiyotensin dönüştürücü (ACE) inhibitörler ve non-steroidal anti-enflamatuar ilaçlar kullanılarak yapılan tıbbi nefrektomi, böbreklerin cerrahi olarak çıkarılmasına bir alternatif olabilmektedir.

3.3 MESANE AUGMENTASYONU ENDİKASYONLARI VE ZAMANLAMASI

Mesane augmentasyonu, ıkınma veya TAK ile boşaltılabilen yeterli kapasiteli, düşük basınçlı bir idrar rezervuarı oluşturmayı amaçlar. Mesane kapasitesini artırmak için ilk seçenek olarak detübülerize dilate nativ üreterler tercih edilir. Daha önce üreter reimplantasyonu, nefroüreterektomi geçirmiş veya dilate olmayan üreter varlığında ileum mesane augmentasyonu için kullanılabilir. Augmentasyon için bağırsak segmentlerinin kullanılması, hiperkloremik asidoz, kalsiyum metabolizmasındaki anormallikler, büyüme geriliği ve malign transformasyon gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilebilir. Mesane augmentasyonu olan çocuklarda üreteroneosistostomi tercihen nativ mesaneye yapılır. Nativ mesane anastomoz için uygun olmadığında, transplant üreter mesanenin augmente edilmiş kısmına anastomoz edilir. Rekonstrüksiyon için uygun olmayan alt üriner sistemi olan veya TAK eğitimi için uygun olmayan çocuklar (ve aileler) için ileal loop düşünülebilir. Alternatif olarak, TAK kapasitesine sahip bir çocukta Mitrafanof prosedürü gibi bir kontinan üriner diversiyon uygulanabilir.

SDBY ve mesane disfonksiyonu olan çocuklarda mesane augmentasyonunun zamanlaması tartışmalı bir konudur ve bu konuda yazılmış hiçbir kılavuz yoktur.

Nakil öncesi mesane augmentasyonunu savunan ekipler, nakil sonrası kullanılan immünsüpresif ilaçların yara iyileşmesinde gecikmeye ve cerrahi komplikasyonlara zemin hazırlayabileceğine inanırlar. Mesane augmentasyonu sonrası böbrek nakli için 3 aylık bir bekleme süresi önerilir. Bu bekleme süresi boyunca, anürik veya oligürik bir çocuğun mesane kapasitesini korumak ve birikmiş bağırsak salgılarını temizlemek için düzenli olarak mesane irrigasyonuna ihtiyaç olacaktır. Transplantasyon öncesinde depolama ve boşaltma fonksiyonlarının çalıştığından emin olunmalıdır çünkü mesanenin yeterli kapasiteye sahip olması, işlevsel bir idrar tutma mekanizmasına sahip olması ve rezidüel idrar olmaması gerekir. Daha önce üriner diversiyonu olan çocuklarda, boşaltma tam değilse temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) gerekli olabilir.

Mesane augmentasyonunun transplantasyondan sonraya bırakılması yukarıda bahsedilen problemlerden kaçınmayı sağlayacaktır. Ancak, mesane rekonstrüksiyonu hasta immünsupresyon altındayken yapılacaktır ve muhtemelen suprapubik kateter gibi bir üriner drenaj yöntemi, mesanenin yeterli şekilde boşaltılması için gerekli olacaktır. Nakilden sonra pelvik bölgede ameliyat yapılması, nakil üreterine ve onun vasküler pedikülüne zarar verme riskine sahiptir.

Mevcut çalışmalara göre, pediatrik böbrek nakli sonrası mesane büyütme zamanlamasının hasta ve greft sağkalımı üzerinde bir etkisi yoktur. Postoperatif komplikasyonların insidansı her iki yaklaşımda da karşılaştırılabilir görünmektedir.

3.4 CERRAHİ YAKLAŞIM

Pediatrik hastalarda böbrek nakli ameliyatı transperitoneal ve retroperitoneal olarak yapılabilmektedir. Hastanın kilosu, gövde uzunluğu ve donör böbreğin büyüklüğü tekniği belirleyen faktörlerdir. Genelde kabul gören yaklaşım çocuğun vücut ağırlığı <10 kg ise intraperitoneal, >15 kg ise retroperitoneal, 10 ila 15 kg arasında olduğunda ise alıcının abdomen büyüklüğü ve verici böbreğinin boyutu dikkate alınarak karar verilmesi yönündedir.

3.4.1 TRANSPERİTONEAL YAKLAŞIM;

10 kg'dan hafif pediatrik alıcılara ilk kez Starzl ve arkadaşları tarafından tarif edildiği gibi transperitoneal olarak yaklaşılır ve böbrek intraperitoneal olarak sağ kolonun (çekum) arkasına yerleştirilir.

Hasta ameliyat masasına supin pozisyonda yatırılır. Operasyon esnasında hipotermiyi önlemek için hastanın altına ısıtıcı blanket yerleştirilir. Üst ve alt ekstremiteler alçı pamuğu ile sarılır ve baş bölgesinden ısı kaybını önlemek için kafası bir yeşil örtü ile sarılır. 8-10F iki yollu üretral kateter yerleştirilir ve Y konnektör yardımıyla üç yollu hale getirilir. Yollardan birine 500cc 0,9% NaCl serum seti ile bağlanır ve üreter anastomozu esnasında mesanenin şişirilmesi için kullanılır. Alt ekstremiteler alçı pamuğu üzerinden lastikli bandaj ile sarılır ve atel yardımı ile tespit edilerek korunur. (Resim 1)

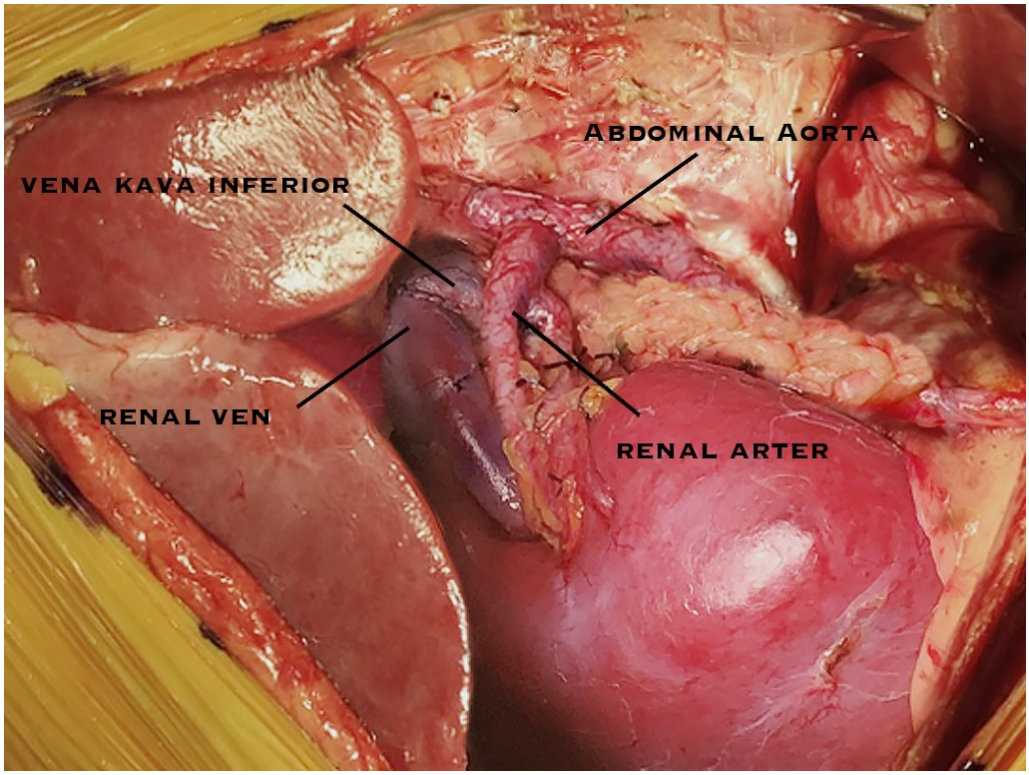
Resim 1. Transperitoneal böbrek nakli için preoperatif hasta hazırlığı

İntraperitoneal yaklaşım için xfioid'den symphisis pubis'e uzanan bir orta hat insizyonu yapılır. Greft böbrek tercihen karnın sağ tarafına yerleştirilir. Lateral posterior parietal periton keserilerek sağ kolon medialize edilir ve mesanenin lateral yüzüne doğru retroperitoneal alan açılır. Sağ kolon ve duodenum mediale mobilize edildikten sonra vena kava inferior (IVC), aorta, common iliak damarlar, inferior mezenterik arter (IMA) ortaya konulur. Sağ renal ven inferiorundan çommon iliak ven bifurkasyonuna kadar inferior vena kava erbestleştirilir. IVC üzerindeki lenfatik damarlar 4/0 ipekle tek tek bağlanarak kesilir. Bu aşamada vena kava posteriorundaki lomber venler 4/0 ipekle bağlanarak kesilir. Vena kava havalandırılarak klemplenmeye hazır hale getirilir. Aorta mobilizasyonu proksimalde inferior mezenterik arter sevivesinde, distalde ise common iliak arterleri kapsayacak şekilde yapılmalıdır. İliak arterler ve aorta üzerindeki lenfatik damarlar 4/0 ipekle tek tek bağlanarak kesilmelidir. Aort mobilizasyonunu engelleyen lomber arterler 4/0 ipekle bağlanarak kesilir.

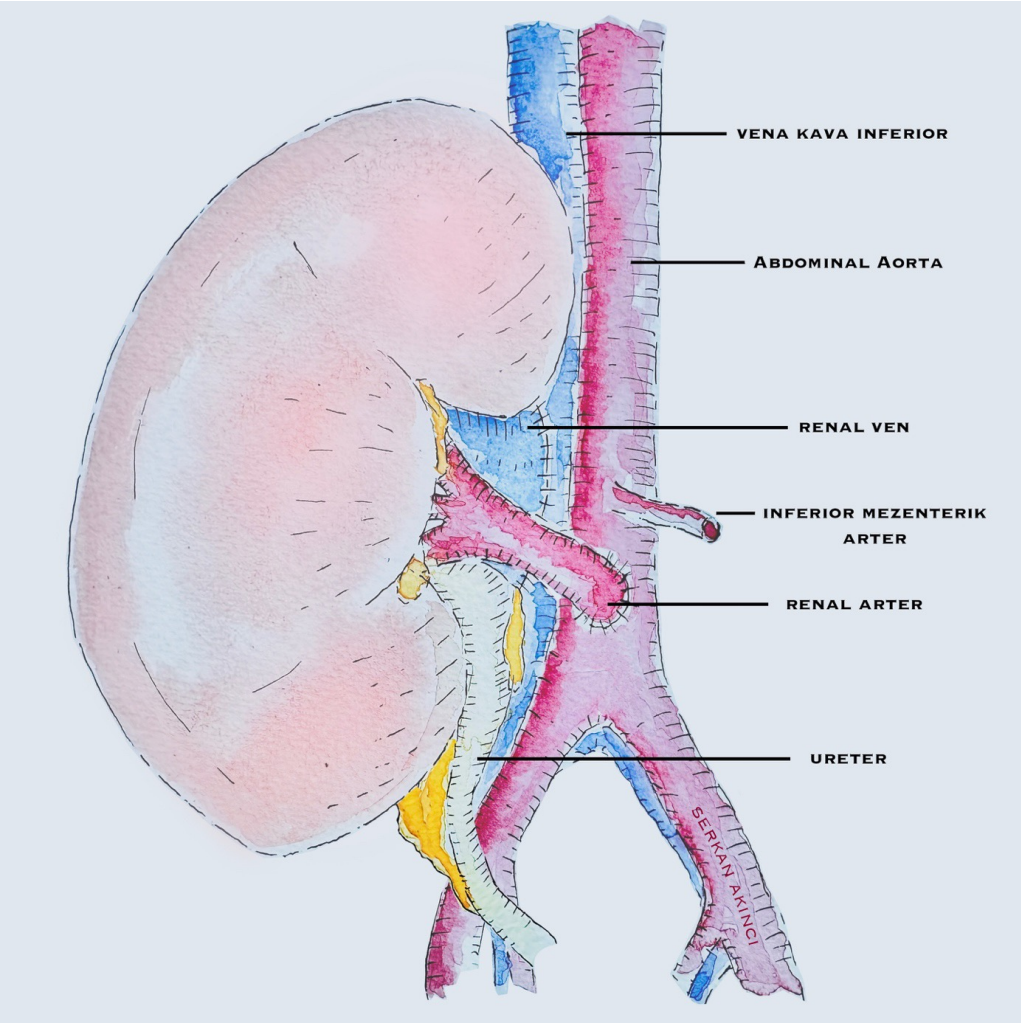
Çocuklarda vasküler anastomozlar için iliak damarlar yerine inferior vena kava ve aorta kullanılmaktadır. Böbrek loja nihai pozisyonunda yerleştirilerek renal ven ve renal arterin vena kava ve aorta üzerinde anastomoz edileceği yerler steril kalem ile işaretlenir. Renal ven, vena kavaya çok yakın olacağından kinkleşmenin önüne geçmek için uygun uzunlukta (1-2cm) kısaltılmalıdır. Anastomozun başlangıcında IVC ve aorta'nın her ikisini birden klemplemek yerine sırayla klemplenmesi etkin kan hacminin dolaşıma katılmasını sağlamanın yanında alt ekstremite iskemi süresini kısaltır ve bunun sonucunda ortaya çıkan hiperpotasemi ve metabolik asidozu sınırlar. Önce vena kava planlanan anastomoz bölgesinin proksimal ve distalinden uygun boyutta Lambert-kay klemple klempe edilir. Anastomoz bölgesi 11 numara bistüri ile longitudinal olarak insize edilir ve heparinli solüsyon ile yıkanır. Yetişkinlerden farklı olarak renal ven çok kısaltılacağıdan ven anastomozu böbreğin lojdaki planlanan nihayi pozisyonunda yapılır. Renal ven ile vena kava arasında 6/0 prolen kontinü sütürle önce posterior, sonra anterior duvarın uç-yan anastomozu gerçekleştirilir. Renal vene bulldog konularak vena kava klempi açılır ve sistemik venöz dolaşım sağlanır. Takiben alıcı aortası inferior mezenterik arter distalinden uygun boyutta Baby-Satinsky klemple klempe edilir. Bu aşamada Furosemid (1mg/kg) ve Mannitol (0,5mg/kg) infüzyonu başlanır. Aortada işaretlenen anastomoz bölgesine 11 numara bistüri ile longitudinal arteriyotomi insizyonu yapılır. 4 numara aortik punch ile insize edilen bölgede renal arter çapına uygun çapta orifis oluşturulur. Renal arter ile aorta arasında 6/0 prolen sütürle kontinü paraşüt tekniği ile uç-yan anastomoz gerçekleştirilir. İlk önce renal ven'e konulan bulldog klemp açılır. Ardından aorta klempi açılır ve greft böbreğin reperfüzyonu sağlanır. Pediatrik alıcılarda revaskülarizasyon sonrası transptante edilen böbrek dolaşımdaki kan volümünün önemli bir kısmını çekecektir. Hipotansiyon ve renal ven trombozunun önlenmesi için vasküler anostomozlara başlamadan cvp takibi yapılarak kan transfüzyonu ve volüm yüklemesi yapılmalıdır. Böbrek kanlanmasının homojen olduğundan, renal arterde pulsasyon alındığından, renal venin gergin olmadığından ve

idrar çıkışının başladığından emin olunmalıdır. Daha sonra üretral kateter klemplenir ve hastanın mesanesi steril serum fizyolojik solüsyonu ile doldurulur. Mesane deperitonize edilerek serbestleştirilir. Mesaneye 2/0 vicryl sütürler ile 3 adet askı sütürü konulur. Mesane anterior-superior-lateraline yaklaşık 3-5 cm'lik bir kesi yapılarak detrusor kası serbestleştirilerek mesane mukozasına ulaşılır. Üreterin boyu anastomoz için uygun uzunlukta ayarlanır. Periüreteral damarlar en distalden 4/0 ipek ile bağlanır. Üreter uygun uzunlukta kesilir ve spatula edilir. Üreterine 4.8 F, 16 cm double-J-stent yerleştirilir. Mesane mukozası, distalinden 11 numara bistüri ile açılır. Takiben greft üreteri ile alıcı mesanesi arasında stent üzerinden 6/0 PDS sütürler kullanılarak Lich-Gregoir tekniği ile üretereneosistostomi gerçekleştirilir. Detrusor kası üreter üstüne 3/0 vicryl sütürler ile tek tek kapatılarak anti-reflü mekanizma için submukozal tünel oluşturulur. Böbreğin nihayi pozisyonu ve vasküler yapılarla olan ilişkisi Resim-2 ve Resim-3'de görüldüğü gibi olmaktadır.

Organın vasküler pedikülleri etrafında torsiyonunu ve bunun sonucunda greftte tromboz oluşmasını önlemek için intraabdominal böbrekler retroperitona sabitlenmelidir. Böbrek loja yerleştirilip üzerine çekum konularak retroperitona sabitlenir. Greft için



Resim 2. Pediatrik transperitoneal böbrek naklinde erişkin böreğinin renal arter ve ven'inin çocuk inferior vena kava ve aorta ile olan ilişkisi



Resim 3. Pediatrik böbrek naklinde erişkinden farklı olarak vasküler anastomozlar için aorta ve vena kava inferior tercih edilmektedir

daha geniş alan avantajına rağmen intraabdominal yerleştirmenin ileus, bağırsak yaralanması riski ve greft biyopsileri veya periton diyalizi gibi gelecekteki müdahaleler için daha zor erişim gibi bazı dezavantajları vardır.

3.4.2 EKSTRAPERİTONEAL YAKLAŞIM;

Ekstraperitoneal yaklaşım için karnın sağ veya sol tarafına J (Hockey stick) şeklinde bir kesi yapılır ve iliak damarlarla birlikte batın arka duvarını ortaya çıkarmak için periton medial ve yukarı doğru mobilize edilir. Vas-

küler anastomoz için aorta, ana iliak arter, vana kava ve ana iliak ven kullanılabilir. Teknik, transperitoneal teknikten farklı ve yetişkin böbrek nakli tekniği ile büyük oranda benzerdir. Ekstraperitoneal tekniğin avantajları, ileus ve adeziv ince barsak obstrüksiyonu gibi erken ve geç gastrointestinal komplikasyonların insidansının azalmasıdır.

Hem transperitoneal hem de retroperitoneal yaklaşım ile ilgili temel endişe, renal allogreft kompartman sendromunun (RACS) gelişmesidir. Yetişkin boyutunda bir grefti küçük bir boşluğa sığdırmaya çalışmak abdominal basıncın artmasına ve greft perfüzyonunun bozulmasına neden olabilir. Masada doppler ultrason ile tarama, yara kapandıktan sonra organ perfüzyonunu değerlendirmede değerlidir. Renal perfüzyonu tehlikeye atan yüksek intraabdominal kompartman basıncı varlığında, gecikmiş kapatma veya karın kasının kapatılması için dermal kollajen greft yerleştirilmesi düşünülebilir.

3.5 PEROPERATİF VE ERKEN POSTOPERATİF SIVI YÖNETİMİ

Yetişkin bir böbreğin pediatrik bir alıcıya nakli, deneyimli pediatrik nefroloji, transplant cerrahisi ve pediatrik yoğun bakım ekipleri arasında yakın iş birliği gerektirir. Küçük çocuklarda böbrek nakillerinin peroperatif ve postoperatif sıvı yönetimi böbrek naklinin başarısı için kritik öneme sahiptir. Yetişkin böbrek nakli alıcıları, reperfüzyon aşamasında nadiren herhangi bir hemodinamik dengesizlikle karşı karşıya kalırlar. Ortaya çıkan hacim dalgalanmaları çocuklar ile karşılaştırıldığında nispeten daha küçüktür. Bebeklerde ve küçük çocuklarda ise durum böyle değildir ve çoğunlukla önemli hemodinamik değişiklikler yaşanabilmektedir. Büyük böbrek, dolaşımdaki kan hacminin ve kalp debisinin büyük bir yüzdesini tutarak daha düşük kalp debisine yol açar. Aort ve inferior vena kava klempleri serbest bırakıldığında, nakledilen organ ve alt ekstremiteler kanla dolar ve yeterli hacim yüklenmediği takdirde ciddi hipovolemiye yol açabilir. Teknik olarak sağlam arteriyel ve venöz anastomozlara rağmen uygun miktarda sıvı replasmanı yapılmayan çocuklarda böbrek nispeten yetersiz perfüze olur ve vasküler tromboz oluşur. Peroperatif dönemde çocuğun intravasküler volüm durumuna çok dikkat edilmelidir. Bu nedenle, bu çocukları santral venöz ve arteriyel kateterizasyonla monitörize ederek yakından izlemek gerekmektedir. Cerrahi ve anestezi ekibi, cerrahi prosedür sırasında yeterli renal perfüzyon için gereken hedef ortalama arter kan basıncını not etmeli ve postoperatif takipte bu hedef kan basıncının altına düşülmemeye çalışılmalıdır. Santral venöz basınç (CVP) takibi mutlaka yapılmalıdır. İntravenöz normal salinle, eritrosit süspansiyonuyla veya hipovolemiyi düzeltmek için alternatif bir kolloid uygulanarak CVP 6-10 mmHg seviyesinde tutulmalıdır.

Nativ nefrektomi yapılmayan preemptif çocuklarda hem nativ hem de donör böbreğinden idrar çıkışının olabileceği akılda tutularak, sıvı kaybının dikkatli bir şekilde izlenmesi ve yerine konması gerekir. Ameliyat sonrası erken dönemde, çıkarılabilecek büyük idrar hacimleri nedeniyle sıvı ve elektrolit dengesine özel dikkat gösterilmeli ve bunlar böbrek fonksiyonu, idrar ve plazma elektrolitleri ve kan şekeri düzeylerinin düzenli olarak takibi ile replase edilmelidir. Bu kritik

dönemde sıvıların ve kan basıncının optimal kontrolünü sağlamak için küçük çocuklarda transplantasyondan sonraki ilk 24 ila 48 saat elektif ventilasyon ile yoğun bakım ünitesinde takip düşünülebilir.

3.6 POSTOPERATİF KOPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ

3.6.1 Erken Postoperatif Cerrahi Komplikasyonlar

Vasküler trombozlar, greft kaybına yol açabilen ciddi komplikasyonlardır. Pediatrik böbrek naklinden sonra bildirilen genel vasküler tromboz insidansı %2-10 arasındadır. Böbrek nakli sonrası renal arter trombozu nadir görülürken, renal ven trombozu daha sık görülür. Hematüri, idrar çıkışında azalma ve serum kreatinininde yükselme ile kendini gösterir. Böbrek fonksiyonlarını kurtarmak için hızlı cerrahi müdahale gereklidir. Trombofilik durumlar, erişkin transplantasyonlarında renal ven trombozu ile ilişkilendirilmiştir, ancak trombofilisi olan çocuklarda transplantasyonun sonuçlarını ele alan geniş çalışmalar mevcut değildir. Kalıtsal trombofilik durumları olan çocuklarda profilaktik heparin ve aspirin allogreft trombozunun önlenmesinde başarı ile kullanılmaktadır. Allogreft trombozu için risk faktörleri olmayan küçük çocuklarda rutin perioperatif antikoagülasyonun ek bir avantajı olmadığını belirten yayınlar olsa da 1mg/kg dozunda profilaktik ASA kullanılan merkezlerde trombotik olay insidansı oldukça düşük bulunmuştur. Pediatrik BN ile ilgili olarak, şu anda en uygun antitrombotik rejim veya bu tedaviyi kimin alması gerektiği konusunda da bir fikir birliği yoktur.

Vasküler anastomozun kurallara uygun (gerginlik ve kinkleşme olmamalıdır) ve titizlikle yapılması, tromboza zemin hazırlayabilecek teknik hataları önlemek açısından önemlidir. Aort ve IVC gibi yüksek akış hızına sahip alıcı damarların kullanılması, ameliyat sırasında ve nakilden sonraki erken dönemde alıcının hafif hipervolemik ve hafif hipertansif tutulması tromboz riskini azaltabilecek diğer önemli hususlardır. Trombotik komplikasyonların erken saptanmasını kolaylaştırmak için pediatrik BN'den sonra allogreftin günlük doppler usg ile takibi önerilmektedir.

İdrar kaçağı, böbrek naklinden sonra majör bir erken üreteral komplikasyondur, ancak seyrek (%1-4) olarak görülür. Üreteral iskemi ve cerrahi teknikte yapılan hatalar üreteral idrar kaçağının başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır. Üreteral stent ve mesane kateterizasyonu ile konservatif tedavi çoğu zaman bu komplikasyonu yönetmek için yeterlidir.

3.6.2 Geç Postoperatif Cerrahi Komplikasyonlar

Geç cerrahi komplikasyonlar arasında VUR ve üreteral striktür sayılabilir. VUR'ye sıklıkla, transplantasyon sırasında oluşturulan kısa bir submukozal tünel idrarın üst üriner sistemde retrograd geçişine izin vererek enfeksiyona ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olur. Bildirilen oranlar %2-13 arasında değişmektedir. Dekstranomer/hyaluronik asit enjeksiyonu daha az invaziv bir ilk yaklaşım olarak denenebilir, ancak rapor edilen başarı oranları %40-50 ile sınırlıdır. Üreteral reimplantasyon, VUR'u tedavi etmek için daha yaygın olarak kullanılır. Üreteral darlık

genellikle nakilden sonraki ilk yıl içinde ortaya çıkar. Endoskopik balon dilatasyonu (antegrad veya retrograd) nadirenyeterli olabilir, çoğunlukla üreteral reimplantasyon veya transplant-native üreteropyelostomi operasyonu gerekebilir.

4. SONUÇ

Pediatrik böbrek nakli, tarihsel olarak marjinal sonuçlarla sonuçlanan problemlerle doluyken, günümüzde donör seçimi, cerrahi teknik, immünsupresyon ve perioperatif ve postoperatif yönetimdeki gelişmelerle organ naklinin başarılı bir dalı haline geldi. Teknik zeminde ilerlemeler kaydedilmeye devam edecek olsa da, gelecekteki en umut verici çabalar muhtemelen immünolojik cephede daha fazla araştırma ve ilerlemede yatmaktadır. Greft sağ kalımının önündeki ana engel, özellikle adölesan transplant popülasyonunda ilaç uyumsuzluğu olmaya devam etmektedir

KAYNAKLAR

1. Murray JE, Tilney NL, Wilson RE. Renal transplantation: a twenty-five year experience. Ann Surg. 1976 Nov;184(5):565-73. doi: 10.1097/00000658-197611000-00006. PMID: 791162; PMCID: PMC 1345481.
2. Miller LC, Lum CT, Bock GH, Simmons RL, Najarian JS, Mauer SM. Transplantation of the adult kidney into the very small child. Technical considerations. Am J Surg. 1983 Feb;145(2):243-7. doi: 10.1016/0002-9610(83)90071-5. PMID: 6337520.
3. Exeni AM, Falke GF, Montal S, et al. Pediatric KT in children up to 15 kg: A single-center experience. Pediatr Transplant . 2021;25:e14102 .
4. Chandak P, Sivaprakasam R, Stojanovic J, et al. Is there a difference in patient and graft survival in children weighing <20 kg versus those weighing >20 kg at time of renal transplantation? Pediatr Transplant 2015; 19 (S1): 144.
5. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. N Engl J Med 2014; 371:549–558.
6. Torricelli FCM, Watanabe A, Piovesan AC, David-Neto E, Nahas WC. Urologic issues in pediatric transplant recipients. Transl Androl Urol. 2019;8(2):134–40.
7. Riley P, Marks SD, Desai DY, et al. Challenges facing renal transplantation in pediatric patients with lower urinary tract dysfunction. Transplantation 2010;89:1299–1307.
8. Hickson LJ, Gera M, Amer H, et al. Kidney transplantation for primary focal seg-mental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. Transplantation . 2009;87:1232–1239 .
9. Nahas WC, Antonopoulos IM, Piovesan AC, Pereira LM, Kanashiro H, David-Neto E, et al. Comparison of renal transplantation outcomes in children with and without bladder dysfunction. A customized approach equals the difference. J Urol. 2008;179(2):712–6.
10. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, et al. Renal outcome in patients with con-genital anomalies of the kidney and urinary tract. Kidney Int . 2009;76:528–533 .
11. Kizilbash, SJ, Huynh, D, Kirchner, V, Lewis, J, Verghese, PS. Timing of native nephrectomy and kidney transplant outcomes in children. Pediatr Transplant. 2021; 25:e13952.
12. Sheldon CA, Gonzalez R, Burns MW, Gilbert A, Buson H, Mitchell ME. Renal transplantation into the dysfunctional bladder: the role of adjunctive bladder reconstruction. J Urol. 1994;152(3):972–5
13. Pereira PL, Urrutia MJ, Lobato R, Jaureguizar E. Renal transplantation in augmented bladders. Curr Urol Rep. 2014;15(8):431.
14. Taghizadeh AK, Desai D, Ledermann SE, et al. Renal transplant or bladder augmentation first? A comparison of complications and outcomes in children. BJU Int 2007; 100: 1365-70.
15. Muramatsu M, Mizutani T, Hamasaki Y, Takahashi Y, Itabashi Y, Kubota M,et al. Transplantation of adult-size kidneys in small pediatric recipients: A single-center experience. Pediatr Transplant. 2019;23(4): e13401
16. Rosenthal JT, Ettenger RB, Ehrlich RM, Fine RN. Technical factors contributing to successful kidney transplantation in small children. J Urol. 1990;144(1):116–9.
17. Wiebe S, Kellenberger CJ, Khoury A, Miller SF. Early Doppler changes in a renal transplant patient secondary to abdominal compartment syndrome. Pediatr Radiol 2004; 34: 432-4.
18. Goh C, Hume-Smith H, Marks SD. What is the optimal perioperative blood pressure and fluid management of paediatric renal transplant recipients? Pediatr Nephrol 2015; 30: 1720.

19. Taylor K, Kim WT, Maharramova M, et al. Intraoperative management and early postoperative outcomes of pediatric renal transplants. Paediatr Anaesth 2016; 26:987–991.
20. Kranz B, Vester U, Nadalin S, Paul A, Broelsch CE, Hoyer PF. Outcome after kidney transplantation in children with thrombotic risk factors. Pediatr Transplant. 2006;10(7):788–93.
21. Al Midani A, Rudarakanchana N, Nagra A, Fidan K, Tugtepe H, Matthias M, Ridout D, Kessaris N, Marks SD. Low-Dose Aspirin Reduces the Rate of Renal Allograft Thrombosis in Pediatric Renal Transplant Recipients. Exp Clin Transplant. 2020 Apr;18(2):157-163. doi: 10.6002/ect.2018.0358.
22. Morrison CD, Shannon R, Rosoklija I, et al. Ureteral Complications of Pediatric Renal Transplantation. J Urol . 2019;201:810–814 .
23. Serrell EC, Su R, O'Kelly F, et al. The utility of native ureter in the management of ureteral complications in children after renal transplantation. Pediatr Transplant. 2021;25:e14051
24. BTS/RA Living Donor Kidney Transplantation Guidelines 2018

Robotik Renal Transplantasyon

15

Kamil Gökhan ŞEKER, Volkan TUĞCU

GİRİŞ

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığı olan hastalar için renal replasman tedavileri arasında daha iyi hayatta kalma oranı ve yaşam kalitesi sağlaması nedeniyle tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Tüm dünyada güvenle ve etkili bir şekilde gerçekleştirilen açık yaklaşım ile böbrek nakli, altın standarttır. Son zamanlarda robotik yaklaşım, hassas ve bağışıklığı baskılanmış alıcılarda morbiditeyi azaltması, hastanede kalış süresi, postoperatif ağrı, yara enfeksiyonu oranı ve kozmetik sonuçlar üzerindeki olumlu etkileri ile açık cerrahiye alternatif bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır.

Robotik böbrek nakli, vasküler ve üreterovezikal anastomozların uygulanması sırasında, robotik cerrahi sistemin getirdiği 540 derece hareket kabiliyeti ve cerrahi alanın optik büyütme ile net olarak görselleştirilmesi nedeniyle cerrahi avantajlar sunmaktadır. Literatürde uygulanabilir, tekrarlanabilir ve güvenli bir teknik olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.

ROBOTİK BÖBREK NAKLİ TARİHÇESİ

Böbrek naklinde robotik cerrahi sistemlerin kullanılması ilk olarak Fransa'da Hoznek ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. da -Vinci cerrahi sisteminin gelişmesiyle birlikte, laparoskopik anastomozda karşılaşılan öğrenme eğrisi sorunu robotik cerrahi ile kısalmıştır. Hoznek ve arkadaşları 2002'de robot yardımlı vasküler ve üreterovezikal anastomozları gerçekleştirerek robotik yaklaşım ile ilk böbrek naklini bildirmişlerdir. Bunu, 2010 ve 2011'de birkaç vaka raporu takip etmiştir. 2014 yılında Tsai ve arkadaşları Gibson insizyonu yoluyla ekstraperitoneal bir yaklaşımla, gaz insuflasyonsuz robot yardımlı vasküler anastomozu gerçekleştirmişlerdir. Ancak tüm bu cerrahiler intraoperatif greft böbreğin soğutulması yapılmadan gerçekleştirilmiştir. 2014 yılında Menon ve arkadaşları, bölgesel hipotermi ile robotik böbrek naklini bildirmiş ve bu cerrahi işlemi standardize etmişlerdir. Bundan sonra robotik böbrek nakli hızlı bir ivme kazanmış, dünya çapında artan sayıda robotik böbrek nakli yapılmaya başlanmış ve tatmin edici so-

nuçlar elde edilmiştir. Günümüzde ise robotik cerrahi sistemlerin yaygınlaşması ve ürolojide robotik cerrahide artan deneyim ile birlikte robotik böbrek transplantasyonu birçok merkezde başarı ile gerçekleştirilmektedir.

HASTA SEÇİMİ

Robotik böbrek nakli endikasyonları açık böbrek nakli ile benzerdir. Dünya genelinde birçok rapor ve grup, tüm hastalarda endikasyon konulabilmekle beraber, robotik böbrek naklinin özellikle obez (VKİ >30 kg/m^2) hastalarda kullanımına odaklamıştır.

Çoğu merkez tarafından savunulan robotik böbrek nakli için mutlak kontrendikasyonlar; alıcı iliyak damarlarında ağır kalsifikasyon ve ateroskleroz olan hastaların vasküler yaralanma potansiyeli nedeniyle operasyonun robotik olarak tamamlanamamasıdır. Bu nedenle, herhangi bir subklinik iliyak hastalığı saptamak için ameliyat öncesi bilgisayarlı tomografi taraması hasta güvenliği açısından önemlidir.

Göreceli kontrendikasyonlar merkeze özgüdür ve uzman görüşüne dayalıdır. Örneğin; Detroit/Medanta grubu, daha önce böbrek nakli veya major karın ameliyatı geçirmiş alıcıları, reddedilme yüksek riskli hastaları veya çoklu organ alıcılarını hariç tutan kılavuz maddelerini yayınlamışlardır. Illinois Üniversitesi, Chicago, özellikle robotik cerrahinin VKİ'leri (>30 kg/m^2) olan hastalarda robot kullanımına odaklanmıştır. Bu varyasyonlar, zaman içinde değişebilen cerrah tecrübesi ve merkezin deneyimine bağlıdır. Sonuç olarak literatüre baktığımızda özellikle, bazı merkezlerin VKİ 40 kg/m^2 ve üzerinde olan hastaları dışladığı, bazı merkezlerin ise obez hasta için robotik yaklaşıma odaklandığı görülmektedir.

CERRAHİ TEKNİK

Bu bölümde daha önce literatürde tanımlanan robotik böbrek transplantasyonunun cerrahi basamaklarına adım adım değinilecektir.

Bench Cerrahisi ve Greft Böbreğin Hazırlanışı

Dönor nefrektominin tamamlanmasından sonra böbrek bench masasına alınır. Böbreğin hızlı bir şekilde perfüzyonundan sonra, transplant sonrası reperfüzyonda meydana gelebilecek kanamaları önlemek amacıyla küçük damarlar dikkatli bir şekilde bağlanır. Daha sonra, greft damarları dikkatlice disseke edilir. Donör böbreğinde birden fazla arter veya ven varsa, vasküler rekonstrüksiyon yapılabilir. Robotik böbrek transplantasyonunda bu aşamada açık yaklaşımdan farklı olarak renal hilum açıkta kalacak şekilde böbrek daha önceden hazırlanmış arası slush buzla doldurulmuş bir gazlı bezle sarılır. Amaç donör böbreği karın boşluğuna yerleştirdikten sonra vasküler anastomozlar bitene ve böbrek reperfüze edilene kadar sabit düşük sıcaklıkta tutmaktır. Ayrıca gazlı bez robot kollarıyla böbreğin manuplasyonu sırasında yardımcı olmakta ve potansiyel greft yaralanmasına karşı da bariyer olmaktadır. Operasyon sırasında cerraha oryantasyon sağlaması ve böbreğin doğru anatomik konumlandırılması amacıyla böbreğin alt veya üst polü herhangi bir sütürle havada kalacak tek bir düğümle gazlı bez üzerinden işaretlenir. Ayrıca anastomoz sırasında manipülasyon kolaylığı sağlamak için arter ve venin üst kutbuna işaretleme dikişi konulabilir. Üreter spatüle edilir ve karın içinde taşımayı kolay-

Resim 1. Buzlu gaz ile sarılmış greft böbreği.

laştırmak için bir tutma dikişi benzer şekilde konulur. (**Resim 1.**)

Resim 2. Robotik böbrek transplantasyonu port yerleşimi ve docking.

Hasta Pozisyonu, Gelpoint ve Portların Yerleştirilmesi

Hasta sırtüstü hafif litotomi pozisyonuna alınır. Göbek deliği sağ yada solundan yaklaşık 4.5-5 cm'lik longutidunal kesi ile batına girilir ve GelPOINT® (Applied Medical, Santa Ranchero, CA, USA) yerleştirilir. GelPOINT®'in üst kapağına 8mm'lik robotik kamera ve 5mm'lik asistan portu konularak hazırlanır. Kapak kapatıldıktan sonra pnömoperitonyum oluşturulması amacıyla insuflasyona başlanır. Pnömoperitonumun böbrek greft fonksiyonu üzerindeki olası zararlı etkisini azaltmak için operasyon başından sonuna kadar intraabdominal basınç 10-12 mmHg seviyesinde kalacak şekilde ayarlanır. AirSeal® (Conmed, Utica, NY, ABD) sistemi, 8 mmHg'de stabil ve düşük basınçlı bir pnömoperitonyum sağlamak için kullanılabilir. Kamera ile direkt görüş altında umblikus seviyesinde sol ve sağ paramedian hatlar boyunca iki adet 8 mm'lik robotik port, sol ön aksiller hattın lateralinde üçüncü bir 8 mm robotik port ve sağ ön aksiller hat boyunca 12 mm'lik bir asistan portu yerleştirilir. Port yerleşimi sonrası hasta 15-20° Trendelenburg pozisyonuna alınır ve Da Vinci Xi (dVSS; Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) ile robotik docking gerçekleştirilir. (**Resim 2.**)

İliyak Damarlar ve Mesanenin Hazırlanması

Ameliyatın ilk adımı damar anastomoz için iliyak damarların sketelize edilmesi ve üreter anostomozu için mesanenin batın ön duvarından düşürülerek retzius boşluğuna girilmesi ve mesanede anostomoz yerinin oluşturulmasıdır. Bu aşama her zaman eş zamanlı olarak donor nefrektomi sırasında gerçekleştirilir. Daha etkin bir kontrolün sağ-

lanması için açık yaklaşımdan farkı daha geniş vasküler diseksiyon gerektirmesidir. İliyak arter veya venden çıkan küçük vasküler yapılar, tercihen 3.0 /4.0 ipek sütürle ligate edilir. Transperitonel olarak gerçekleştirilen robotik böbrek naklinin tamamlanmasından sonra ekstraperitonelize edilmesi ve sabitlenmesi için bir peritoneal flep oluşturmak önemlidir. Bu nedenle iliyak bölgedeki periton yaprakları kaudale ve kraniale doğru serbestlenir ve retroperitoneal bir boşluk oluşturulur. Buradaki amaç transperitoneal bir yaklaşım olmasına rağmen, pedikül torsiyonunu önlemek ve gelecekteki greft biyopsileri ve perkütan nefrostomi kateterini mümkün kılmak için böbreğin retroperitonealize edilmesidir. Mesane de üreter anastomozu için düşürüldükten sonra hazırlanır ve mesane izotonik solüsyonla yaklaşık 250-300 cc doldurulduktan sonra, üst yan hizasından mukozaya kadar insizyon yapılır. Bu insizyon daha sonra ekstravezikal submukozal tünel için kullanılacaktır.

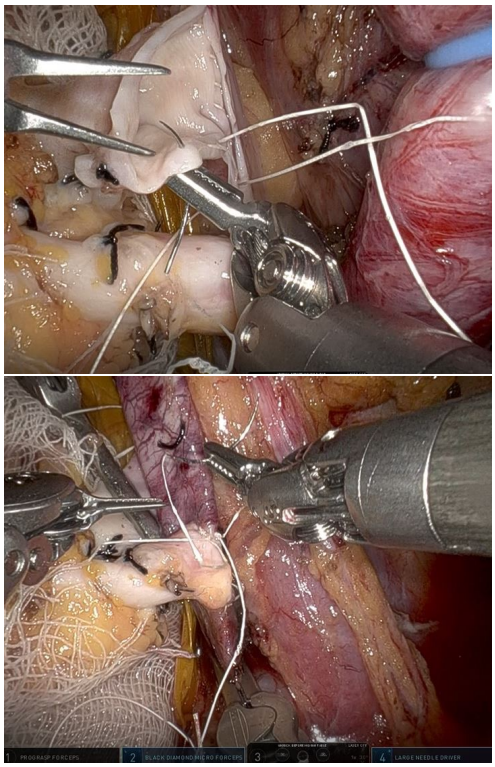
Böbreğin İçeriAlınması ve Hipotermi Sağlanması

Böbreğin batına alınmasından önce bench cerrahisi sırasında GelPOINT® kapağı açılır. Robotik undocking sonrası paramedian hatlar boyunca yerleştirilen iki robotik portlar ile batın duvara eleve edilerek potansiyel boşluk sağlanır. Böylelikle böbrek batın içerisine rahat bir şekilde gönderilir. Seçilmiş vakalarda, birkaç yazar tarafından tanımlandığı gibi greft transvajinal olarak batına konulabilir.

Ayrıca bu aşamada barsakların soğuğa maruz kalması sonrası gelişebilecek paralitik ileustan kaçınmak için drap ile sarılmış bir gazlı bez bariyer olarak kullanıması amacıyla batın içerisine serilir. Gazlı bez ile sarılı böbrek anatomik pozisyonuna uygun şekilde batın içerisine konulur sokulur. Böbrek atravmatik prograsper ile daha rahat vasküler anastomozları sağlamak amacıyla iliyak damarların medialinde, yakın bir lokalizasyonda konumlandırılır. Bu aşamada hipotermi sağlaması amacıyla gazlı bezlerin içerisindeki slush buzların yanı sıra aralıklı olarak toomey şırınga yada 50 cc'lik ucu kesilmiş gavaş enjektörü ile önceden slush hale getirilmiş buz parçaları GelPOINT® kapağı üzerinde asistan portu çıkarılarak böbrek üzerine ve çevresine gönderilir.

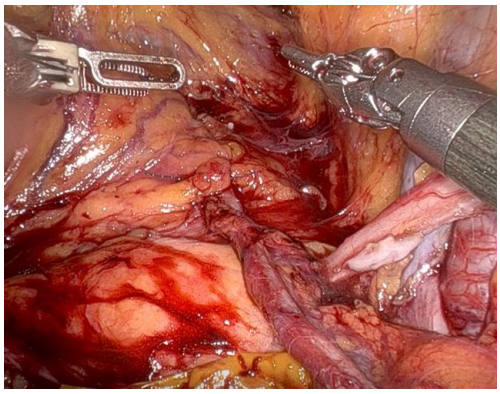
Damar Anostomozu

Diseksiyonu önceden yapılmış olan eksternal iliyak ven proksimal ve distalden robotik bulldog klemplerle klempe edilir. Venotomi, robotik Pots makası veya modifiye bisturi kullanılarak gerçekleştirilir ve daha sonra düz üreter kateteri kullanılarak heparin solüsyonuyla lümen yıkanır. 5/0 Gore-Tex (Gore Medical Inc, AZ, USA) ile greft renal veni eksternal iliyak vene uç- yan olacak şekilde gerçekleştirilir. Anastomoz distal uçtan başlayarak devam eder ve arka duvar kesintisiz olarak tamamlandıktan sonra köşeyi dönüp ön duvara geçerken düğüm atılır. Asistan portundan sokulan 4.8 F düz üreter kateteri, ön duvar anostomozu için son sütür çekilip bağlanmadan önce veni heparinize salinle yıkamak için kullanılır. Cerrah anastomozu sağlamlaştırmak için düğümü sıkarken, kateter asistan tarafından karın dışından çekilir. Ön duvarda kesintisiz tamamlandıktan sonra anostomoz sonlandırılır. (**Resim 3**.) Bu aşamada anostomozda ince uçlu robotik Black Diamond™ forseps özellikle kullanılır. Ven dikişi tamamlan-



Resim 3. Ven anostomozu.

dıktan sonra, anastomozun su sızdırmazlığını kontrol etmek için greft damarına bir bulldog klempi yerleştirilir. İliyak ven proksimal ve distal klempleri kaldırılararak İliyak ven klempleri iliyak artere yerleştirilir. Arteriyotomi, Robotik Snapfit® veya Pots makası kullanılarak gerçekleştirilir. Arter anostomoz hattındaki lineer açıklık dairesel açıklığa vasküler punch kullanılarak genişletilir. İliyak arter içinde kalan kan, heparin solüsyonu ile yıkanarak çıkarılır. Daha sonra 6/0 Gore-Tex sütür ile devamlı anostomoz gerçekleştirilir. (**Resim 4**.) Renal artere yeni bir bulldog klempi yerleştirilir ve daha sonra iliyak arter bulldogları çıkarılır. Anostomoz kontrolü , herhangi sızıntı kaçak kontrolü gerçekleştirilir. Renal arter bulldog klempi açıldıktan sonra böbrek revaskülasrizasyonu



Resim 4. Arter anostomozu.

incelenir. Bu aşamada böbrek renginin incelenmesi için gazlı bez robotik makas ile kesilerek ceket çıkarılır. Greft perfüzyonunun değerlendirilmesi öncelikle görseldir: pembe renklenme, pulsatil bir greft arteri, renal venin dolması ve renal kapsülden küçük kanamalar ve idrar çıkışı perfüzyon belirtileridir. Greftin yeterli perfüzyonunu doğrulamak için doppler ultrason değerlendirmesi (da Vinci Surgical System'in TileProTM işlevine bağlı açılan ultrason probu) kullanılabilir. Ek olarak da Vinci Cerrahi Sisteminde Firefly teknolojisinin kullanılmasıyla doğrulanabilir. 3 mL sistemik indosiyanin yeşil solüsyonu verilmesi parankimal perfüzyonu görsel olarak değerlendirebilir.

Böbreğin Retroperitonelize Edilmesi

Greft daha sonra iliyak damarların etrafında 180° döndürülerek sağ iliyak fossaya konumlandırılır. Bu manevra ile birlikte anostomozun diğer duvarınında görüntülenmesi sağlanır. Bu aşamada eğer anostomozdan kaçak izlenirse separe dikişlerle durdurulur. Greftin tam konumlandırılması sağlandıktan, arter ve vende herhangi bir kink olmadığından emin olunduktan sonra, önceden oluşturul-

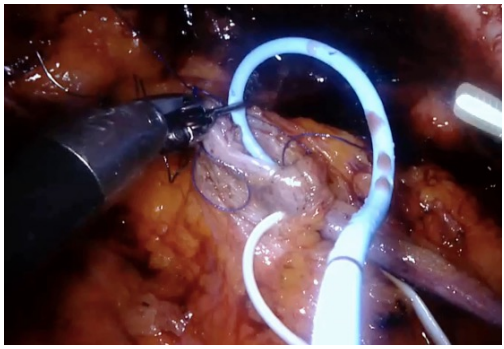
muş proksimal ve distal peritoneal flepler greftin üzerine getirilerek ve bunları yerinde tutmak için polimer ligasyon klipsleri ile retroperitonalize edilir. Greft perfüzyonu üzerindeki negatif etkisini azaltmak için pnömoperitoneum 8-10 mmHg'ye düşürülür.

Üretero-Vezikal Anostomoz

Robotik böbrek naklinde Modifiye Lich-Gregoir tekniği anostomoz için genellikle tercih edilir. Anti-reflü mekanizması olarak yeterli bir detrusor tüneli oluşturmaya özen gösterilir. Üreter, erkekte vas deferens ve detrüsör tünelinin altından alınır. Üreterovezikal anastomoz için 4-0 polidiaksonon (PDS) veya poliglaktin (Vicryl) sütür kullanılır. Arka taban tamamlandıktan sonra anastomozun ön tabanına geçilmeden önce 6 Fr, 16 cm double-J stent yerleştirilir. Anastomoz tamamlandıktan sonra detrüsorafi için 3-0 dikenli sütür (3-0 V-Loc®) kullanılır. (**Resim 5.**)

Dren Konulması ve Cilt Kapatılması

Dördüncü robotik kol portundan Jackson -Pratt dren verilir ve mesanenin önünde tutulur. Sağ 12 mm'lik asistan port aracılığıyla retrovezikal alana 24 Fr'lik bir silikon dren yerleştirilir. Daha sonra robot undocking yapılır ve insizyonlar kapatılmadan önce portlar direkt görüş altında çıkarılır. GelPOİNT insizyonu 1 numara PDS loop ile kontinü olarak kapatılır. Tüm insizyonlar anatomik olarak uygun şekilde kapatıldıktan sonra operasyonu sonlandırılır.



Resim 5. Üretero-vezikal anostomoz.

LİTERATÜR

Böbrek naklinde, minimal invaziv tekniğin sağladığı en büyük avantaj, abdominal yağ tabakasının kalın olduğu, nakil damar yatağının derin olduğu ve bu nedenlerden dolayı açık cerrahiyi zorlaştırdığı obez alıcı vakalarındadır. Ayrıca, obez alıcılar cerrahi alan enfeksiyonlarına ve hastanede daha uzun süre kalmaya daha yatkındır. Robotik böbrek nakli, özellikle cerrahi alan enfeksiyonu daha az olan ve damar anastomozu sırasında daha kolay anostomoz yapılan bu hastalarda iyi bir cerrahi seçenek sunmaktadır. Ancak robotik böbrek nakli, ameliyat sırasında daha uzun sıcak iskemi süresi, soğuk iskemi süresi ve total iskemi süresi ile ilişkilidir.

Robotik böbrek nakli ile açık böbrek naklinin sonuçlarının karşılaştırıldığı, 2023 yılında yayınlanan çalışmanın sonuçları göre, robotik yaklaşım daha az yara ile ilgili komplikasyonlara ve daha iyi kozmetik sonuçlara sahiptir. Soğuk iskemi süresi, total iskemi süresi, kreatinin ve postoperatif 1. gündeki kreatinin değerleri robotik böbrek nakli grubunda daha yüksek saptanmıştır, ancak daha sonraki takiplerde karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmiştir. 1. ve 5. yıl takiplerde her iki yaklaşımda da benzer sonuçlar bildirilmiştir.

Robotik ve açık böbrek naklini karşılaştıran başka bir çalışmada, hasta sağkalımı ve greft sağkalımı %100 olarak saptanmıştır. Bu

çalışmanın sonuçlarına göre karşılaştırılabilir komplikasyon oranları ve greft fonksiyonu bildirilmiştir. Ayrıca dikkat çekici bir şekilde ortalama hastanede kalış süresi robotik grupta daha kısa saptanmıştır.

Ahlawat ve arkadaşları tarafından yapılan diğer geniş hasta sayısına sahip bir çalışmada ise, greft fonksiyonu, greft reddi, greft sağkalımı ve genel sağkalım her iki grupta da istatiksel olarak karşılaştırılabilir bulunmuştur. Ayrıca robotik böbrek naklinde daha düşük yara enfeksiyonu, semptomatik lenfosel, daha az kan kaybı ve postoperatif opioid analjezik ihtiyacı bildirilmiştir. Yazarlar bu çalışmalarının sonucuna göre bölgesel hipotermili robotik böbrek naklinin daha düşük postoperatif komplikasyon oranı ile hasta konforunu iyileştirdiği sonucuna varmışlardır. Francis ve arkadaşları tarafından yapılan birebir eşleştirmeli retrospektif bir çalışmada robotik böbrek nakli alıcılarında daha uzun sıcak iskemi süresine karşın daha az kan kaybı bildirilmiştir.

Kadaverik donörlerden gerçekleştirilen robotik ve açık böbrek naklinin incelendiği bir çalışmada; iskemi süreleri, postoperatif komplikasyonlar ve eGFR her iki grupta da benzer saptanmıştır. Ortalama 31 aylık takipte, diyalizsiz ve genel sağkalım açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Son zamanlarda yapılan, kadaverik donörlerden gerçekleştirilen bir diğer robotik böbrek nakli serisinde Vignolini ve arkadaşları uygun planlama ve lojistik koordinasyon yapılırsa, olumlu erken postoperatif ve fonksiyonel sonuçlarla kadaverik donörden yapılacak robotik böbrek naklinin fizibilitesini göstermiştir.

Multiple renal arterlerin etkisinin değerlendirildiği çalışmada, multiple damarlı robotik böbrek nakli greftlerinde basit damar greftlerine göre komplikasyon oranı açısından anlamlı fark görülmemiştir. Robotik böbrek naklinin çok damarlı greftler kullanılarak mümkün olduğu gösterilmiştir.

Obez ve obez olmayan hastalarda robotik böbrek naklinin karşılaştırıldığı çalışmada; ameliyat sonrası komplikasyonlar, bir yıllık takipte eGFR, her iki grupta da benzer bulunmuştur. Çalışma, robotik böbrek naklinin obez alıcılarda güvenli olduğu ve yüksek eğitimli nakil ekipleri tarafından yüksek hacimli belirlenmiş merkezlerde yapıldığında çok iyi işlev sağladığı sonucuna varmıştır. Purdhomme ve arkadaşları da hem cerrahi teknik hem de postoperatif dönem açısından obezitenin açık böbrek naklinde önemli bir faktör olduğu belirtmişler ve benzer komplikasyon oranı ve fonksiyonel sonuçlar ile robotik böbrek naklinin obez hastalarda da başarılı bir şekilde gerçekleştirilebileceğini vurgulamışlardır.

Yakın bir zamanda yayınlanan sistematik bir derlemenin sonuçlarına göre robotik böbrek naklinin, son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda açık böbrek nakline kıyasla daha düşük gecikmiş greft fonksiyonu insidansı ve ameliyat sonrası cerrahi komplikasyonlara sahip olduğunu sonucuna varılmıştır. Bir metaanalizin sonuçlarına göre ise robotik böbrek nakli anlamlı olarak daha yüksek re-warming süresine ve total iskemi süresine, daha düşük cerrahi alan enfeksiyonu insidansına sahiptir. Hastanede kalış süresi ve gecikmiş greft fonksiyonu gruplar arasında benzer bulunmuştur. Greft reddi, takip kreatinin değerleri, greft yetmezliği ve tüm nedenlere bağlı ölüm insidansı her iki grupta da karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Bir diğer yakın tarihli bir sistematik inceleme ve meta-analiz, robotik böbrek naklinin

benzer fonksiyonel sonuçlar, ancak daha az cerrahi komplikasyon ve daha kısa hastanede kalış süresi ile açık cerrahiye güvenli bir alternatif olduğunu göstermiştir. Robotik yaklaşım, daha küçük insizyonların kullanılmasına izin vererek cerrahi insizyona bağlı komplikasyon oranını düşürür ve postoperatif ağrıda belirgin azalma sağlar. Ayrıca lenfosel, muhtemelen ameliyat sırasında sıvının periton boşluğuna drenajını sağlamak için intraperitoneal pencerenin oluşturulması, dren çekilme süresinin daha kısa olmasına izin verdiği için, robotik cerrahide nadir görülen bir komplikasyon gibi görünmektedir.

Ayrıca, açık ve robotik böbrek naklini karşılaştıran prospektif bir çalışma, robotik yaklaşımın güvenliğini vurgulayarak, iki yaklaşım arasında benzer postoperatif sistemik inflamatuar yanıt sendromu bildirmiştir.

Robotik böbrek naklinin yukarıda bahsettiğimiz avantajları dışında bir takım dezavantajları da literatürde bildirilmektedir. Robotik cerrahinin yaygın olarak uygulanabilmesi için cerrah ve merkez tecrübesi oldukça önemlidir. Hem böbrek nakli hemde robotik cerrahide deneyim gerekmektedir. Bir diğer problem kadaverik donörlerle ilgili acil durumlarda robotik sistemin kullanılması ve organizasyonun yapılabilmesi ile ilgili teknik , donanım ve kalifiye elemanlara ihtiyaçtır. Bir diğer eleştirilen durum intraoperatif böbreğin soğutulması işlemidir. Verilen buzlu su hem tam olarak soğuma sağlayamadığı gibi hemde çevre barsakların etkilenmesi nedeniyle paralitik ileusa neden olabilir. Bu sorunu çözmek için bir soğutma cihazının geliştirilmesi üzerinde çalışılmaktadır ve ilk deneyim sunulmuştur. Özellikle robotik cerrahilerde dokunma duyusunun olmaması nedeniyle aterosklerotik plaklara sahip damarlar problemdir. Bu bağlamda, 3D artırılmış gerçeklik, klemplerin ve arteriyotominin konumlandırılmasına yardımcı olabilir. Bu konu üzerinde de literatürde güncel araştırmalar bildirilmektedir.

Robotik böbrek naklinde artan deneyimle beraber literatürdeki çalışmalar ışığında cerrahi veriler, robotik cerrahi ve böbrek naklinde deneyimli cerrahlar tarafından yüksek volümlü merkezlerde yapılan robotik böbrek transplantasyonu güvenli, uygulanabilir ve tekrarlanabilir bir cerrahidir. Robotik böbrek transplantasyonu uygun vakalarda düşük komplikasyon oranlarına sahiptir ve karşılaştırılabilir greft fonksiyonları ile ümit vericidir.

KAYNAKLAR

1. Kimmel PL, Patel SS. Quality of life in patients with chronic kidney disease: focus on end-stage renal disease treated with hemodialysis. Semin Nephrol. 2006 Jan;26(1):68-79. doi: 10.1016/j.semnephrol.2005.06.015. PMID: 16412831.
2. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. N Engl J Med. 2021 Aug 19;385(8):729-743. doi: 10.1056/NEJMra2014530. PMID: 34407344.
3. Breda A., Budde K., Figueiredo A., et. al.: EAU guidelines on renal transplantation. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan.2021.EAU Guidelines OfficeArnhem.
4. Cienfuegos-Belmonte IR, León-Dueñas E, Román-Martín AA, Olmo-Ruíz M, González-Roncero FM, Medina-López RA. Evaluation of the Spanish Urological Association quality care indicators in a kidney transplantation programme. Actas Urol Esp. 2016 Oct;40(8):523-8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.acuro.2016.02.003. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26992850.
5. Sivaraman A, Sanchez-Salas R, Prapotnich D, Barret E, Mombet A, Cathala N, Rozet F, Galiano M, Cathelineau X. Robotics in urological surgery: evolution, current status and future perspectives. Actas Urol Esp. 2015 Sep;39(7):435-41. English, Spanish. doi: 10.1016/j.acuro.2014.10.009. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25801676.
6. Herrell SD, Smith JA Jr. Laparoscopic and robotic radical prostatectomy: what are the real advantages? BJU Int. 2005 Jan;95(1):3-4. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05235.x. PMID: 15638882.

7. Wagenaar S, Nederhoed JH, Hoksbergen AWJ, Bonjer HJ, Wisselink W, van Ramshorst GH. Minimally Invasive, Laparoscopic, and Robotic-assisted Techniques Versus Open Techniques for Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. Eur Urol. 2017 Aug;72(2):205-217. doi: 10.1016/j.eururo.2017.02.020. Epub 2017 Mar 3. PMID: 28262412.
8. Territo A, Mottrie A, Abaza R, Rogers C, Menon M, Bhandari M, Ahlawat R, Breda A. Robotic kidney transplantation: current status and future perspectives. Minerva Urol Nefrol. 2017 Feb;69(1):5-13. doi: 10.23736/S0393-2249.16.02856-3. Epub 2016 Nov 30. PMID: 28009142.
9. Breda A, Territo A, Gausa L, Rodríguez-Faba O, Caffaratti J, de León JP, Guirado L, Facundo C, Guazzieri M, Guttilla A, Villavicencio H. Robotic kidney transplantation: one year after the beginning. World J Urol. 2017 Oct;35(10):1507-1515. doi: 10.1007/s00345-017-2006-8. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28229210.
10. Territo A, Subiela JD, Regis F, Gallioli A, Breda A. Current status of robotic kidney transplant and its future. Arch Esp Urol. 2019 Apr;72(3):336-346. English. PMID: 30945661.
11. Hoznek A, Zaki SK, Samadi DB, Salomon L, Lobontiu A, Lang P, Abbou CC. Robotic assisted kidney transplantation: an initial experience. J Urol. 2002 Apr;167(4):1604-6. PMID: 11912372.
12. Giulianotti P, Gorodner V, Sbrana F, Tzvetanov I, Jeon H, Bianco F, Kinzer K, Oberholzer J, Benedetti E. Robotic transabdominal kidney transplantation in a morbidly obese patient. Am J Transplant. 2010 Jun;10(6):1478-82. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03116.x. Epub 2010 May 10. PMID: 20486912.
13. Boggi U, Vistoli F, Signori S, D'Imporzano S, Amorese G, Consani G, Guarracino F, Melfi F, Mussi A, Mosca F. Robotic renal transplantation: first European case. Transpl Int. 2011 Feb;24(2):213-8. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01191.x. Epub 2010 Nov 23. PMID: 21091963.
14. Menon M, Abaza R, Sood A, Ahlawat R, Ghani KR, Jeong W, Kher V, Kumar RK, Bhandari M. Robotic kidney transplantation with regional hypothermia: evolution of a novel procedure utilizing the IDEAL guidelines (IDEAL phase 0 and 1). Eur Urol. 2014 May;65(5):1001-9. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.011. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24287316.
15. Menon M, Sood A, Bhandari M, Kher V, Ghosh P, Abaza R, Jeong W, Ghani KR, Kumar RK, Modi P, Ahlawat R. Robotic kidney transplantation with regional hypothermia: a step-by-step description of the Vattikuti Urology Institute-Medanta technique (IDEAL phase 2a). Eur Urol. 2014 May;65(5):991-1000. doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.006. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24388099.
16. Sood A, Ghani KR, Ahlawat R, Modi P, Abaza R, Jeong W, Sammon JD, Diaz M, Kher V, Menon M, Bhandari M. Application of the statistical process control method for prospective patient safety monitoring during the learning phase: robotic kidney transplantation with regional hypothermia (IDEAL phase 2a-b). Eur Urol. 2014 Aug;66(2):371-8. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.055. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24631408.
17. Fan Y, Zhao J, Zu Q, Gao Y, Shen D, Zhu Q, Huang S, Chen X, Dong J, Zhang X. Robot-Assisted Kidney Transplantation: Initial Experience with a Modified Hypothermia Technique. Urol Int. 2022;106(5):504-511. doi: 10.1159/000521959. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35152213.
18. Tsai MK, Lee CY, Yang CY, Yeh CC, Hu RH, Lai HS. Robot-assisted renal transplantation in the retroperitoneum. Transpl Int. 2014 May;27(5):452-7. doi: 10.1111/tri.12279. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24471482.
19. Tzvetanov IG, Tulla KA, Di Cocco P, Spaggiari M, Benedetti E. Robotic Kidney Transplant: The Modern Era Technical Revolution. Transplantation. 2022 Mar 1;106(3):479-488. doi: 10.1097/TP.0000000000003881. PMID: 34288638.
20. Tzvetanov IG, Spaggiari M, Tulla KA, Di Bella C, Okoye O, Di Cocco P, Jeon H, Oberholzer J, Cristoforo Giulianotti P, Benedetti E. Robotic kidney transplantation in the obese patient: 10-year experience from a single center. Am J Transplant. 2020 Feb;20(2):430-440. doi: 10.1111/ajt.15626. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31571369.
21. Spiers HVM, Sharma V, Woywodt A, Sivaprakasam R, Augustine T. Robot-assisted kidney transplantation: an update. Clin Kidney J. 2021 Nov 15;15(4):635-643. doi: 10.1093/ckj/sfab214. PMID: 35371439; PMCID: PMC8967665.
22. Tuğcu V, Şener NC, Şahin S, Yavuzsan AH, Akbay FG, Apaydın S. Robotic kidney transplantation: The Bakırköy experience. Turk J Urol. 2016 Dec;42(4):295-298. doi: 10.5152/tud.2016.12369. PMID: 27909625; PMCID: PMC5125746.
23. Doumerc N, Roumiguié M, Rischmann P, Sallusto F. Totally Robotic Approach with Transvaginal Insertion for Kidney Transplantation. Eur Urol. 2015 Dec;68(6):1103-4. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.026. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26215608.
24. Patil A, Ganpule A, Singh A, Agrawal A, Patel P, Shete N, Sabnis R, Desai M. Robot-assisted versus conventional open kidney transplantation: a propensity matched comparison with median follow-up of 5 years. Am J Clin Exp Urol. 2023 Apr 15;11(2):168-176. PMID: 37168935; PMCID: PMC10165225.
25. Vignolini G, Campi R, Sessa F, Greco I, Larti A, Giancane S, Sebastianelli A, Gacci M, Peris A, Li Marzi V, Breda A, Siena G, Serni S. Development of a robot-assisted kidney transplantation programme from deceased donors in a referral academic centre: technical nuances and preliminary results. BJU Int. 2019 Mar;123(3):474-484. doi: 10.1111/bju.14588. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30311992.
26. Pein U, Girndt M, Markau S, Fritz A, Breda A, Stöckle M, Mohammed N, Kawan F, Schumann A, Fornara P, Weigand K. Minimally invasive robotic versus conventional open living donor kidney transplantation. World J Urol. 2020 Mar;38(3):795-802. doi: 10.1007/

s00345-019-02814-7. Epub 2019 May 24. PMID: 31127330.
27. Ahlawat R, Sood A, Jeong W, Ghosh P, Keeley J, Abdollah F, Kher V, Olson P, Farah G, Wurst H, Bhandari M, Menon M. Robotic Kidney Transplantation with Regional Hypothermia versus Open Kidney Transplantation for Patients with End Stage Renal Disease: An Ideal Stage 2B Study. J Urol. 2021 Feb;205(2):595-602. doi: 10.1097/JU.0000000000001368. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32941100.
28. Tinney F, Ivanics T, Stracke J, Malinzak L, Elsabbagh AM, McEvoy T, Nagai S, Yoshida A. Robotic-assisted Versus Open Technique for Living Donor Kidney Transplantation: A Comparison Using Propensity Score Matching for Intention to Treat. Transplant Direct. 2022 Apr 12;8(5):e1320. doi: 10.1097/TXD.0000000000001320. PMID: 35434284; PMCID: PMC9005261.
29. Campi R, Pecoraro A, Li Marzi V, Tuccio A, Giancane S, Peris A, Cirami CL, Breda A, Vignolini G, Serni S. Robotic Versus Open Kidney Transplantation from Deceased Donors: A Prospective Observational Study. Eur Urol Open Sci. 2022 Apr 1;39:36-46. doi: 10.1016/j.euros.2022.03.007. PMID: 35528789; PMCID: PMC9068739.
30. Musquera M, Peri L, Ajami T, Campi R, Tugcu V, Decaestecker K, Stockle M, Fornara P, Doumerc N, Vigues F, Barod R, Desender L, Territo A, Serni S, Vignolini G, Sahin S, Zeuschner P, Banga N, Breda A, Alcaraz A. Robot-assisted kidney transplantation: update from the European Robotic Urology Section (ERUS) series. BJU Int. 2021 Feb;127(2):222-228. doi: 10.1111/bju.15199. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32770633.
31. Siena G, Campi R, Decaestecker K, Tuğcu V, Sahin S, Alcaraz A, Musquera M, Territo A, Gausa L, Randon C, Stockle M, Janssen M, Fornara P, Mohammed N, Guirado L, Facundo C, Doumerc N, Vignolini G, Breda A, Serni S. Robot-assisted Kidney Transplantation with Regional Hypothermia Using Grafts with Multiple Vessels After Extracorporeal Vascular Reconstruction: Results from the European Association of Urology Robotic Urology Section Working Group. Eur Urol Focus. 2018 Mar;4(2):175-184. doi: 10.1016/j.euf.2018.07.022. Epub 2018 Jul 23. PMID: 30049659.
32. Prudhomme T, Beauval JB, Lesourd M, Roumiguié M, Decaestecker K, Vignolini G, Campi R, Serni S, Territo A, Gausa L, Tugcu V, Sahin S, Alcaraz A, Musquera M, Stockle M, Janssen M, Fornara P, Mohammed N, Del Bello A, Kamar N, Sallusto F, Breda A, Doumerc N. Robotic-assisted kidney transplantation in obese recipients compared to non-obese recipients: the European experience. World J Urol. 2021 Apr;39(4):1287-1298. doi: 10.1007/s00345-020-03309-6. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32562044.
33. Territo A, Bajeot AS, Mesnard B, Campi R, Pecoraro A, Hevia V, Piana A, Doumerc N, Breda A, Boissier R, Prudhomme T. Open versus robotic-assisted kidney transplantation: A systematic review by the European Association of Urology (EAU) - Young Academic Urologists (YAU) Kidney Transplant Working Group. Actas Urol Esp (Engl Ed). 2023 Mar 24:S2173-5786(23)00039-2. English, Spanish. doi: 10.1016/j.acuroe.2023.03.003. Epub ahead of print. PMID: 36965855.
34. Liu G, Deng Y, Zhang S, Lin T, Guo H. Robot-Assisted versus Conventional Open Kidney Transplantation: A Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2020 Dec 3;2020:2358028. doi: 10.1155/2020/2358028. PMID: 33344632; PMCID: PMC7732374.
35. Slagter JS, Outmani L, Tran KTCK, Ijzermans JNM, Minnee RC. Robot-assisted kidney transplantation as a minimally invasive approach for kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analyses. Int J Surg. 2022 Mar;99:106264. doi: 10.1016/j.ijsu.2022.106264. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35183735.
36. Territo A, Boissier R, Subiela JD, Gallioli A, Meneghetti I, Theil G, Regis F, Mohammed N, Fornara P, Gausa L, Guirado L, Breda A. Prospective comparative study of postoperative systemic inflammatory syndrome in robot-assisted vs. open kidney transplantation. World J Urol. 2022 Sep;40(9):2153-2159. doi: 10.1007/s00345-021-03836-w. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34657175.
37. Breda A, Territo A, Gausa L, Tuğcu V, Alcaraz A, Musquera M, Decaestecker K, Desender L, Stockle M, Janssen M, Fornara P, Mohammed N, Siena G, Serni S, Guirado L, Facundo C, Doumerc N. Robot-assisted Kidney Transplantation: The European Experience. Eur Urol. 2018 Feb;73(2):273-281. doi: 10.1016/j.eururo.2017.08.028. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28916408.
38. Tuğcu V, Şener NC, Şahin S, Yavuzsan AH, Akbay FG, Apaydın S. Robot-assisted kidney transplantation: comparison of the first 40 cases of open vs robot-assisted transplantations by a single surgeon. BJU Int. 2018 Feb;121(2):275-280. doi: 10.1111/bju.14014. Epub 2017 Oct 15. PMID: 28921838.
39. Territo A, Piana A, Fontana M, Diana P, Gallioli A, Gaya JM, Huguet J, Gavrilov P, Rodríguez-Faba Ó, Facundo C, Guirado L, Palou J, Mottrie A, Breda A. Step-by-step Development of a Cold Ischemia Device for Open and Robotic-assisted Renal Transplantation. Eur Urol. 2021 Dec;80(6):738-745. doi: 10.1016/j.eururo.2021.05.026. Epub 2021 May 28. PMID: 34059396.
40. Piana A, Gallioli A, Amparore D, Diana P, Territo A, Campi R, Gaya JM, Guirado L, Checcucci E, Bellin A, Palou J, Serni S, Porpiglia F, Breda A. Three-dimensional Augmented Reality-guided Robotic-assisted Kidney Transplantation: Breaking the Limit of Atheromatic Plaques. Eur Urol. 2022 Oct;82(4):419-426. doi: 10.1016/j.eururo.2022.07.003. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35985902.

Renal Transplantasyonda Zor Olgulara Yaklaşım

16

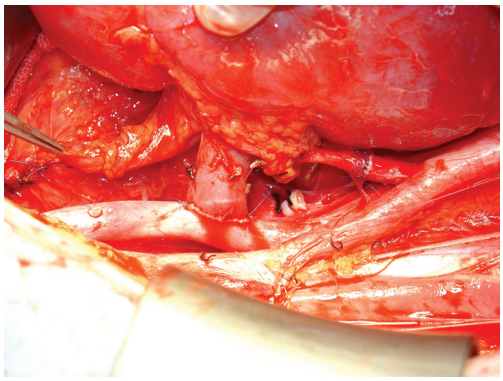
İsmet NANE, M.İrfan DÖNMEZ

Renal transplantasyon cerrahisi her ne kadariki damar anastomozu ve ekstra vezikal üreteroneosistostomiden ibaret kolay bir ameliyat gibi görünse de komplike bir cerrahidir. Başta alıcının kronik böbrek yetmezliğine bağlı vasküler yapı ve yara iyileşmesi problemleri olmak üzere çeşitli faktörler, renal transplantasyonun yalnızca preoperatif hazırlık ve peroperatif değil, post operatif dönemde de dikkat edilmesi gereken bir cerrahi olduğunun kanıtıdır. Bu bölümde hali hazırdaki bu problemlere ek zorluklar ve bunların nasıl yönetilebileceğinden bahsedilecektir.

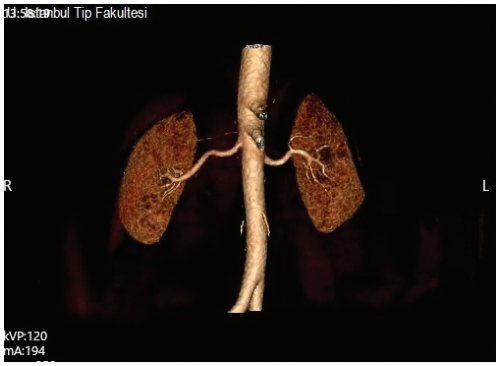
Böbrek ve vasküler yapılar ile ilişkili durumlar

Primer böbrek naklinde, sol renal venin daha uzun olması ve sağ eksternal iliak venin daha yüzeyel seyretmesi sebebiyle sıklıkla sol böbreğin donör olarak alınıp sağ iliak fossaya yerleştirilmesi uygulanır. Bu şekilde renal pelvis ve üretere bası problemi ortaya çıkmaz. Ancak, sekonder nakillerde sağ iliak fossada ilk graftın yer almasından dolayı böbreğin sol iliak fossaya yerleştirilir. Bu hastalarda sağ böbreğin alınmasının uygun olmadığı durumlarda sol böbreğin renal pelvis ve üreterinin, anatomik olarak renal arter ve venin altında kalacağı göz önünde tutulmalıdır. Böbreğin üst polü alta gelecek (upside-down) şekilde yerleştirerek, üreterve renal pelvisi damarların önüne geçirmek bir alternatif olarak uygulanabilir [1]. Busayede pelvis renalis ve üretere vasküler kompresyonun hidronefroza yol açması engellenir.

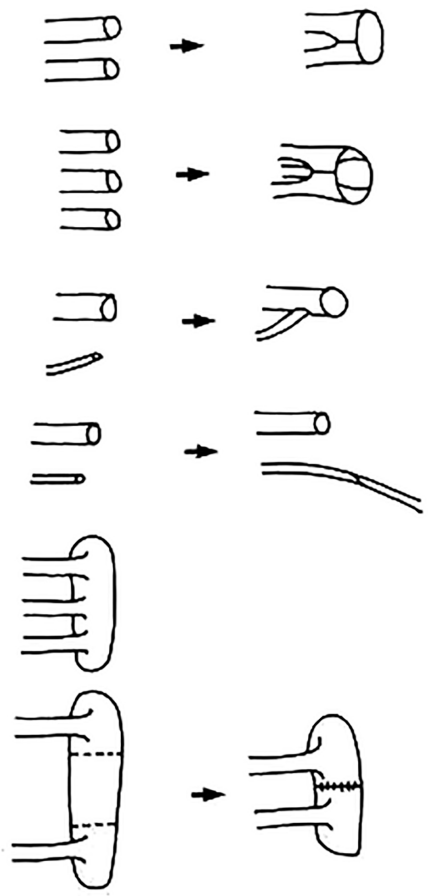
Arteriyel anastomoz genellikle eksternal iliak artere uç-yan olarak yapılırken bazı durumlarda internal iliak artere uç uca olarakda yapılabilmektedir (Resim 1). Böbrek vasküler yapılarıyla ilgili en sık karşılaşılan zorluk, birden fazla renal arter varlığıdır. Donör nefrektomi öncesi bilgisayarlı tomografi yardımlı anjiyografi yapılması, hatta bu görüntülerin 3 boyutlu rekonstrüksiyon yapılarak vasküler yapıların detaylı bir şekilde görüntülenmesi sayesinde preopera-



Resim 1.

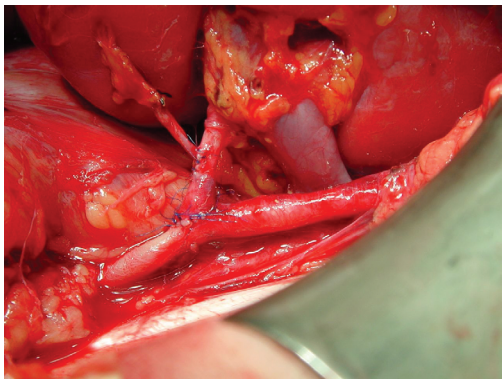


Resim 2.

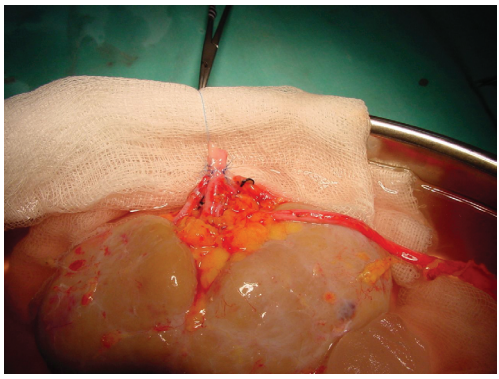


Resim 3.

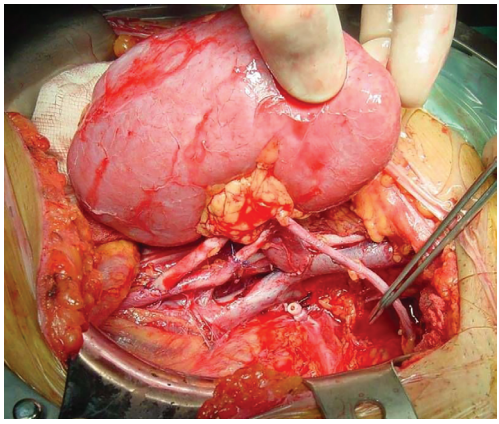
tif dönemde erken dallanma veya aksesuar damar varlığı çok büyük bir olasılıkla ortaya konulabilmektedir (Resim 2). Bu olgularda aksesuar arter anastomoz edilemeyecek kadar inceyse ve kanlandırdığı alanın ihmal edilebileceği düşünülüyorsa damar sakrifiye edilebilir. Diğer tüm durumlarda, graftın sağ kalımı ve vasküler komplikasyon riskini arttırmamak için aksesuar arterin ana renal artere uç-yan, iki renal arterin tüfek namlusu veya damarların iliak arterler üzerinde farklı yerlerde anastomozu yapılarak (Resim 3 – 6) böbreğin kanlanmasının korunması sağlanmalıdır [2]. Birden fazla renal veni olan donörlerde çapı küçük olan ven sakrifiye edilebilirken, birbirine yakın boyuttaki venler eksternal iliak vene ayrı ayrı anastomoz edilebilir (Resim 7). Kadavradan yapılacak böbrek nakillerinde ise damarların en-blok olarak alınması ve bu şekilde anastomoz yapılması oluşabilecek komplikasyonları önler.



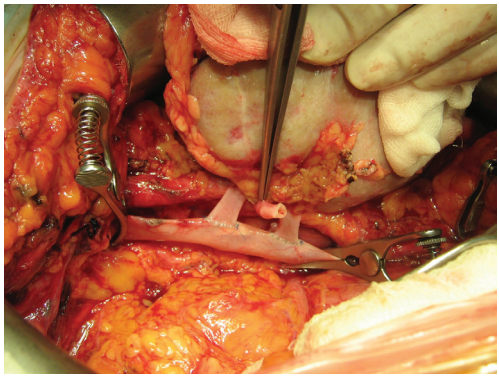
Resim 4.



Resim 6.



Resim 5.



Resim 7.

Böbreklerle ilgili zorluklardan birisi de sekonder veya tersiyer nakillerdir. Böbrek nakli sonrası çeşitli sebeplerle graft disfonksiyonu gelişmesi sonucu ikinci hatta üçüncü renal transplantasyon gereksinimi ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalarda öncelikle dikkat edilmesi gereken husus graft disfonksiyonunun hangi sebebe bağlı olduğunu ortaya koymaktır. Kronik graft nefropatisi gibi uzun süreli fonksiyon sonrası tekrar transplantasyon gereken hastalarda ek değerlendirme genellikle gerekmemekle birlikte, erken dönemde akut rejeksiyon, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, mesane disfonksiyonu, VUR veya primer hastalığın rekürrensi (FSGS gibi) gibi sebeplerle tekrar böbrek nakli ihtiyacı gelişen hastaların preoperatif immunolojik ve alt üriner sistem fonksiyonlarının yeniden dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

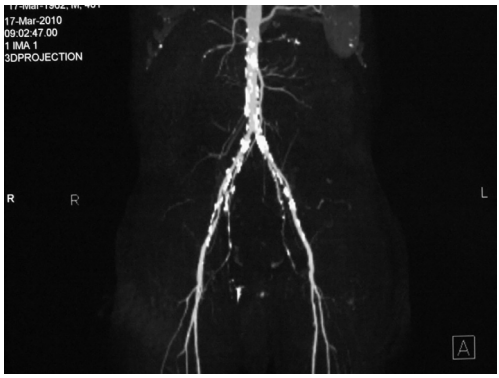
Tersiyer böbrek nakli yapılacak olan hastalarda her iki iliak fossada daha önce transplante edilmiş böbrekler bulunabilir. Böyle olgularda graft nefrektomisi yapılarak aynı

bölgeye re-transplantasyon yapılması teknik olarak oldukça zorlu olduğundan, bu hastalarda ortotopik renal transplantasyon seçeneği gündeme gelebilir. Ortotopik renal transplantasyonda transplante edilecek böbreğin sıklıkla sol retroperitoneal bölgeye yerleştirilmesi, arter anastomozunun splenik artere, ven anastomozunun sol renal vene ve üreter anastomozunun da mevcutsa nativ renal pelvis veya üretere, yoksa donör üreterin uzun alınarak mesaneye anastomoz edilmesi söz konusudur [3].

Son yıllarda üriner sistem taş hastalığı olan marjinal canlı donörler de kullanılabilmektedir. Böyle olgularda taşın lokalizasyonu ve büyüklüğü belirleyici olmakla birlikte hazırlık masasında (backtable) taşa fleksible-üreterorenoskopik olarak böbrek parankimine hasar vermeden müdahale edilebilmektedir[4].

İleri yaşlardaki vericilerin artmasıyla birlikte böbreklerde çeşitli büyüklükte ve değişen natürde kistlerin ortaya çıkması da renal transplantasyon öncesi canlı donör değerlendirilmesi, taraf seçimi ve cerrahi esnasında zorluklara sebep olabilir. Operasyon sırasında basit/komplike renal kistlerin boyutu eğer 2 cm'nin üzerinde ise kist içeriği aspirasyonu sonrası kist duvarı da eksize edilip sitolojik ve patolojik değerlendirmeye gönderilmelidir. Preoperatif değerlendirmede benign olduğu düşünülen donör böbreğindeki lezyonlar nefrektomi sonrası hazırlık masasında eksize edilmeli ve frozen patoloji sonucuna göre hareket edilmelidir.

Yine oldukça nadir olmakla birlikte vasküler protez üzerine renal transplantasyon anastomozu yapılması söz konusu olabilir. Bu olgularda kardiyovasküler cerrahi ekibinden yardım alınması ve uygun anastomoz bölgesi seçilerek anastomoz yapılması şarttır.



Resim 8.

Renal transplantasyon öncesi alıcının vasküler anastomoz için kullanılacak iliak damarlarının Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi de ihmal edilmemesi gereken bir hazırlık aşamasıdır. Özellikle inguinal bölgedeki damarlar kateterizasyon yapılmışsa Doppler ultrasonografi tetkiki daha da önemli hale gelir. Buna rağmen, çeşitli sebeplerle cerrahi esnasında bazen tromboze arter veya venler ile karşı karşıya kalınabilir (Resim 8). Böyle hastalarda venöz anastomoz için alternatif common iliak ven, arteriyel anastomoz için alternatif ise common iliak arterdir. Eğer bu alternatifler kullanılamıyorsa abdomene girilerek aorta ve inferior vena kava kullanılabilir.

Üreter ile ilişkili durumlar

Her ne kadar donör nefrektomi esnasında sağlıklı ve yeterli uzunlukla bir üreter çıkarılabilse de bazı durumlarda cerrahi komplikasyonlar gelişebilmekte ve donör üreter ile ilgili problemler ortaya çıkabilmektedir.

Bunlardan ilki üreterin kısa kalması durumudur, eğer üreter mesaneye ekstravezikal anastomoz edilemeyecek kısalıkta ise ilk yöntem nativ üreterlere reflü olmadığının bilindiği durumlarda donör pelvis renalisi veya üreterinin uç-yan tarzda nativ üretere anastomoz edilmesidir. Diğer bir yöntem ise mesanenin serbestleştirilerek psoas kasına asılması (psoas hitch) tekniğidir ancak bunun da yeterli olmadığı durumlarda mesanenin serbestleştirilerek spiral bir flep hazırlanarak üreterin bu flebe (Boari flap) anastomoz edilebileceği bir alternatif olarak akılda tutulmalıdır.

Komplet çift toplayıcı sistem varlığında, iki üreter ortak kılıf ile (common sheath) mesaneye anastomoz edilebilmektedir. Böyle durumlarda her iki üretere de double j stent konulması gereklidir. İnkomplet çift toplayıcı sistem anastomozunda ise tek double j stent genellikle yeterli olmaktadır.

Mesane ile ilişkili durumlar

Çok iyi bilindiği üzere nöropatik mesane kronik böbrek yetmezliğine sebep olabilmektedir. Bu hastaların klinik gidişatı içinde mesanenin gastrointestinal segmentler kullanılarak augmente edilmesi gerekebilmektedir. Eğer bu gereksinim transplantasyona yakın bir zamanda ortaya çıkmışsa veya hasta daha önceden takip edilmemiş ise augmentasyon sistoplastinin böbrek naklinden 6 ay kadar önce yapılıp herhangi bir komplikasyon olmadığından emin olunmalıdır. Augmente mesaneli veya idrarı hemodiyalize bağlı olarak kesilmiş olan hastalarda mesanenin aralıklı olarak serum fizyolojik ile yıkanması (cycling) ve kapasite kazandırılması gerekebilir. Elbette, augmentasyon yapılmış mesane, böbrek nakli için cerrahi zorluklara yol açabilmektedir. Bu hastalarda donör üreterinin augmente kısım yerine nativ mesane kısmına anastomoz edilmesi, olası bir post operatif vezikoüreteral reflü riskini azaltacaktır.

Unutulmamalıdır ki renal transplantasyon için yeterli kapasiteli, uygun kompliyansa sahip ve tam olarak boşaltılabilen (spontan ya da temiz aralıklı kateterizasyon yardımıyla) bir mesane gereklidir. Alt üriner sistem disfonksiyonu nedeniyle kronik böbrek yetmezliği gelişmiş hastalarda (özellikle çocuklarda) renal transplantasyon öncesi sistometri/basınç akım çalışması (videoürodinami ile birlikte) ile mesane fonkisyonlarının değerlendirilmesi graft sağkalımı açısından oldukça önemlidir [5].

Açıklama: Tüm resimler İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji AD arşivinden alınmıştır.

Kaynaklar

1. Bueno Jimenez A, Larreina L, Serradilla J, de Borja Nava F, Lobato R, Rivas S, et al. Upsidedown kidney placement: An alternative in pediatric renal transplantation. J Pediatr Surg. 2021 Aug;56(8):1417-20. PubMed PMID: 33139030. Epub 2020/11/04.
2. Garcia LE, Parra N, Gaynor JJ, Baker L, Guerra G, Ciancio G. Clinical Outcomes Following Single vs. Multiple Vessel Living-Donor Kidney Transplantation: A Retrospective Comparison of 210 Patients. Front Surg. 2021;8:693021. PubMed PMID: 34195224. Pubmed Central PMCID: PMC8236516. Epub 2021/07/02.
3. Castillo-Delgado CA, Garcia-Perdomo HA, Musquera M, Alcaraz A. Orthotopic kidney transplantation survival and complications: systematic review and meta-analysis. Arab J Urol. 2022;20(4):212-8. PubMed PMID: 36353475. Pubmed Central PMCID: PMC9639495. Epub 2022/11/11.
4. Tzevat Tefik, Serdar Turan, Tayfun Mevlüt Oktar, Reşat Aydın, Rifat Burak Ergül, Muhammet İrfan Dön-

mez, Hasan Orhan Ziylan, Taner Koçak, İsmet Nane. Canlı donör nefrektomide flexible üreteroskopi ile taşların ex vivo tedavisi. TONKKD 14 Kongresi - Transplantasyon '22; KKTC2022.
5. Banuelos Marco B, Donmez MI, Geppert T, Prudhomme T, Campi R, Mesnard B, et al. Renal transplantation in pediatric recipients: Considerations and preoperative assessment strategies. Actas Urol Esp (Engl Ed). 2023 Mar 24. PubMed PMID: 36965856. Epub 2023/03/26.

Böbrek Naklinde Harvesting Cerrahisi

17

Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU, Kazım CEVİZ, Muhammed Emin POLAT

ORGAN NAKLİ

Transplantasyon son dönem böbrek hastalığının asıl ve en etkili tedavi şeklidir. Canlı veya kadavradan organ temin edilebilmektedir. Tarihçesi antik çağa uzanmaktadır. Zeus'un Prometheus'u bir kayaya bağlayarak hergün karaciğerinin bir kartal tarafından yenilmesi ve karaciğerin rejenerasyonundan başlayarak tarih sahnesinde MS 348 yılında siyah bacak mucizesi olarak bilinen öyküde anlatılana göre kadavradan alınan bir bacağın insana nakli üzerinden kadaverik nakil örneği olarak yer almaktadır.

Organ nakli kimyasal anestezi gelişmesi ile beraber hızla gelişmiştir. Modern organ nakli ilk olarak 1936 da Ukrayna'da Dr. Voronoy gerçekleştirmiştir. Alıcı 26 yaşında suisid amaçlı cıva klorit kullanmış bir kadın verici ise ölümünden 6 saat sonrasında böbreği alınan bir erkektir. Ancak hasta 2 gün yaşayabilmiştir. Bu nedenle ilk başarılı böbrek nakli 1954 yılında Dr. Murray tarafından gerçekleştirilmiştir. Kalbi atmayan donörden ilk organ bağışı 1963 yılında Thomas Starzl tarafından karaciğer nakli yapılarak gerçekleştirilmiştir.

Türkiye'de ilk solid organ nakli 1975 yılında Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından anneden oğula yapılan böbrek naklidir. İlk kadavradan nakil ise Dr. Haberal ve ekibi tarafından 1978 yılında gerçekleştirilmiştir.

Dünyada canlı vericiler kadaverik vericilerden daha fazla yer tutmaktadır. Kadaverik vericilerden yapılan nakiller iki başlık altında toplanır: 1. Beyin ölümü gerçekleşen vericilerden yapılan nakiller, 2. Kalbi durmuş olan vericilerden yapılan nakiller.

Kalbi durmuş donörler aslında donör havuzunu genişletmek için özellikle talebin yoğun olduğu ülkelerde ön plana çıkmaktadır.

Ölümün belirlenmesi için beyin ölümü kriterlerine uyulması esastır. Beyin ölümü demek ön beyin ve beyin sapı fonksiyonlarının tamamen ve irreversıbl olarak kaybolması demektir. Ülkemizde yasal olarak da ailenin izni alındıktan sonra beyin ölümü tanısı konulur konulmaz organ paylaşımı ile ekiplerin organizasyonun yapılması ve lenf nodunda

biyopsi yapılarak doku örneklemesi yapılması gerekmektedir. En önemli hedeflerden birisi böbreği sıcak iskemiden korumaktır. Sıcak iskemi organların dolaşımının durup perfüzyona, soğuk beklemeye alınıncaya kadar geçen süredir. Soğuk iskemi süresi tanımı ise organların perfüzyondan organ saklama kaplarından çıkarılmasına kadar olan süredir.

Sıcak iskemi süresi kadaverik kalbi duran donörlerde maksimum süre 60 dakika olarak belirlenmiştir. Eğer kan kaybı yaşanırsa genelde kristaloid sıvılarla nadiren kan ile replase edilir. Kardiyovasküler kollaps gelişmesi durumunda aorta kanüle edilip böbrekler perfüze olarak hasar alması önlenebilir. Donörlerde hipotermi önemlidir kardiyak arreste neden olabilir, sıcaklık izlenmeli ve kontrol edilmelidir.

Transplantasyon için böbrek dışındaki organ teminine olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Multiple organ temininde böbreği tehlikeye atmadan diğer organların teminine izin veren ilkeler ve cerrahi teknikler ana hatlarıyla belirlenmiştir. Beyin ölümü gerçekleşen donör kullanımı, donör seçiminde yukarıda bahsedilen kriterlere uyum, iyatrojenik yaralanmadan kaçınılması, sıcak iskemiyi en aza indirgeme prensibi temin edilen organ nakli sonrasında tatmin edici sonuçlar alınabilmesi için uyulması gereken kurallardır.

KADAVERİK DONÖRDE DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR

Kadavra organ donör yönetimi için dikkat edilmesi gereken bilgiler mevcuttur. Operasyonun öncesi ve operasyon sırası için her merkezin kendine özgü check point listesinin olması gerekmektedir. Bunlar renal fonksiyonun normal olması (idrar çıkışını da 0,5 ml/kg/s' den fazla, serum kreatinini 2mg/dL'nin altında), kardiyovasküler stabilitenin olması (sistolik kan basıncı 100 mmhg üzerinde ve ortalama arteryal basıncı 60 mmhg üzeri), akciğer koruyucu strateji (PaO2 > 100 mmHg, SpO2>%95, pH 7,35-7,45 arası değerler), daha iyi kardiyak fonksiyon ve pıhtılaşma kaskadı hasarının önlenmesi için vücut ısısının 35,8 derece üzerinde tutulması, tedavi gerektiren hipertansiyon ve diabetes mellitusun bulunmaması, sistemik viral ya da bakteriyel enfeksiyonun olmaması, tedavi edilmiş deri kanseri ve primer beyin tümörü dışında malignitenin bulunmaması, uzun süre asistoli nedeni ile iskemik hasara uğramış organlar, kadavranın 6-60 yaş aralığında olması (Böbrek için 6-60 yaş, karaciğer için sınır yok ancak pankreas, kalp, akciğer nakillerinde 45 yaş altında olması önerilmektedir.) sifiliz, hepatit, HIV, human T-lenfoproliferatif virüs için testlerin negatif olmasıdır. Böbrek açısından değerlendirirsek böbrek alıcısına yüksek kalitede organ temini için dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. Tek böbrek transplantında kreatinin klirensi alt limiti 60 mL/dk'dır. Eğer kreatinin klirensi 50 mL/dk altında ise bu böbrek tek başına nakil için kullanılamaz. Kadavradan alınan böbreğin nakil için elverişli olduğunu değerlendirme için 1999 yılından beri böbrek biyopsi derecelendirme sistemi kullanılmaktadır.

KADAVERİK DONÖRDE MULTİPLE ORGAN TEMİNİ (HARVESTİNG)

Kadaverik donörler genellikle birden fazla organ temini için kullanılmaktadır. Bu işleme multiorgan harvesting denilmektedir. Thomas Starzl ve ekibinin 1987 yılında donörden multi organ çıkarımı ile ilgili tarif ettiği teknik halen kullanılmaktadır. İşleme suprasternal

çentikten simfizis pubise kadar kesi yapılarak başlanmaktadır. Sadece böbrekler çıkarılacaksa torakotomi yapılmamaktadır. İnsizyon hattının bu şekilde uzun olmasının en büyük avantajlarından birisi hemodinamisi bozuk vericinin aortasının hızlıca kanüle edilebilmesidir. Kesi yapıldıktan sonra çıkan aorta kanüle edilir ve ana pulmoner artere akciğer soğuk perfüzyon kanülü yerleştirilir. Tüm organlar apse, kitle açısından inspeksiyon ve palpasyon ile muayene edilir. Aorta ve vena cava proksimal ve distali kontrol altına alındıktan sonra kanülize edilerek perfüze edilir. İnferior vena cavadan dönen kan dışarı alınır. Batın içerisine erimiş buz konularak soğutma yapılır. Gerota fasiası açılarak böbrekler soğutmaya hazırlanılır. Organların temini için gerekli disseksiyon sonrasında 30.000 IU IV bolus heparin yapılır. Kalp ilk çıkarılan organdır, akciğer ikinci sırada çıkarılan organdır sonrasında karaciğer ve son olarak böbrekler çıkarılır. Böbrekler en blok olarak aorta ve vena cava ile birlikte çıkarılır. İmmünoloji için dalak ve lenf nodlarında örnek alınır. İliak arter ve ven damar rekonstrüksiyonu için çıkarılabilir. Aorta posteriordan vertikal olarak kesilir. Renal arter orifisleri gözlenir. Vena cavadan bir parça kesilerek sağ renal ven için muhtemel rekonstrüksiyon için hazır tutulur. Aorta anterior yüzü de arter orifisleri gözlenerek açılır. Renal arterlerin etrafında aortal yama bırakılarak anastomoz için kolaylık sağlanabilir.

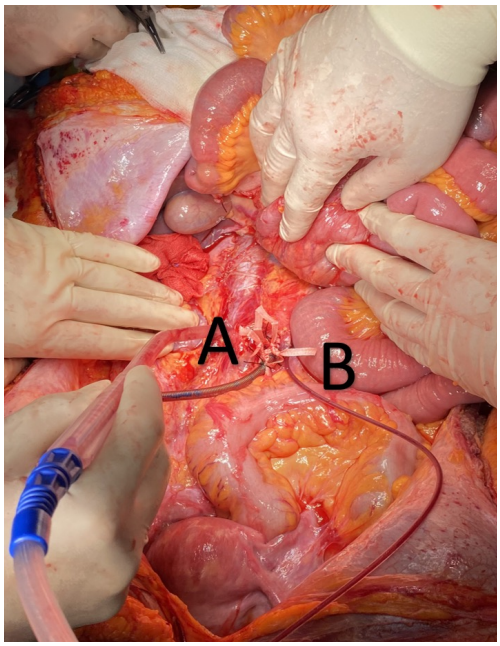
CERRAHİ TEKNİK

Standart Harvesting Tekniği

Standart Harvesting tekniği suprasternal çentikten pubise kadar uzanan orta hat kesisinden oluşmaktadır.

Resim 1. Suprasternal çentikten pubise kadar orta hat insizyonu. (Ankara Şehir Hastanesi, Böbrek Nakli Arşivi)

Bu şekilde insizyon yapılması hastada instabilite varsa kalbe direkt erişimi sağlar ve her iki böbrek, karaciğer, kalp ve diğer torakoabdominal iç organların çıkarılması için kolaylık sağlar. Titiz diseksiyon ve zorlu hemostaz kontrolü gerektiğinden ilk karaciğer mobilize edilir. Round ve falciform ligamanlarından ayrılması sağlanır. Hepatoduodenal ve gastrohepatik ligamanlar serbestlenerek sağ ve sol aksesuar hepatik arter varlığı kontrol edilir. Koledok distalden kesilip safra kesesi fundustan açılır ve ekstrahepatik safra yolları izotonik sodyum klorür ile irrige edilir. Portal ven pankreas çıkarıldıktan sonra exposure sağlamak için diseke edilir. Supraçölyak aorta ve renal arter seviyesinin altından distal abdominal aorta izole edilir. Distal abdominal aorta suprarenal aortayı geçmeyecek şekilde kanüle edilir. Ardından inferior mezenterik ven (İMV) kanüle edilir uç kısmı portal venin içine kadar

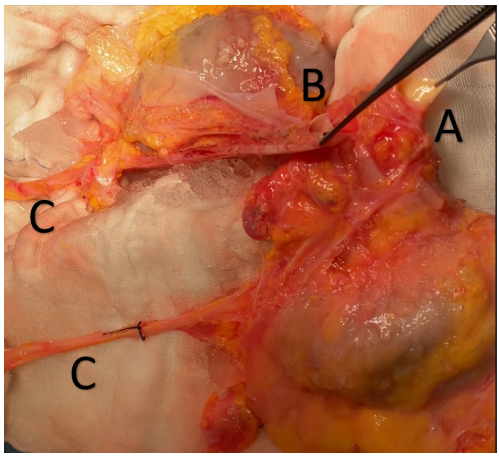


Resim 2. A- Aort kanülasyonu B- İnferior Mezenterik Ven kanülasyonu (Ankara Şehir Hastanesi, Böbrek Nakli Arşivi)

ilerletilir İMV'den 2000 ml Ringer laktat, aortaya 4000 ml soğuk University of Wisconsin (UW) infüzyonu yapılır ve buzlu su ile beraber topikal soğuma sağlanmaya çalışılır.

Kalp transplantasyon ekibi dahil olur ve ilk olarak supradiyafragmatik inferior vena kavaya ve aortaya klemp konularak dolaşım kesilir. İnferior mezenterik venden ve abdominal aortadaki kanülden soğuk perfüzyon başlanır. Diyafragma düzeyinde inferior vena cavadan dışarı tahliye edilir. Bu süreçte karaciğer kandan tamamen temizlenir ve beyazlamaya başlar. Diseksiyon yapılması için karaciğerin kandan temizlenmesi ve soğuması beklenir. Ancak karaciğer yüzeyine aşırı buz uygulamasından kaçınılır. Böbrekler ile birlikte soğuk uygulama, buz uygulaması yapılarak soğutulmaya çalışılır.

Böbreğin soğuk perfüzyonu ise karaciğere nazaran biraz daha fazla devam eder. Karaciğer abdomenden çıkarıldıktan 5 yada 10 dakika sonra böbrekler çıkarılır. Böbrekler gerota fasiası içerisinde retroperitonda mobilize edilir. Sol renal venin orifisi, İVK'ya döküldüğü yerden İVK'nın duvarı ile beraber çıkarılır, sağ renal ven ise İVK'nın kalan kısmı ile beraberce çıkarılır. Abdominal aortanın inferiorda kataterize edildiği yerden yukarı doğru ön yüzü boylu boyunca açılır ve böbreklere giden aksesuar arter varlığı kontrol edilir. Ayrıca iliak arterlerden gelen aksesuar arter varlığı da mutlaka kontrol edilmedir. Renal arter anomalileri sık görüldüğünden ve vazospazm gelişme ihtimalinden dolayı mümkün oldukça renal artere uzak çalışılır. Renal arterler aortadan ayrıldıkları yerlerden aortik patch ile üreterler ise etraf yağ doku ile birlikte çıkarılmalıdır. Aksesuar arterler var ve ana artere yakınlarsa ortak patch ile çıkarılmalıdırlar. Aralarında 1cm üzerinde mesafe varsa ayrı ayrı aortik patch ile çıkarılmalıdırlar (bu işlemler böbrekler en-bloc olarak çıkarılıp; back table da da yapılabilirler). Üreterler retroperitondan mesaneye giriş yerine kadar geniş diseksiyon ile ortaya konulup, korunur, çift boşaltıcı sistem ya da anomali varlığı yönünden kontrol edilir. Solda Told fasyası açılarak sigmoid kolon, splenik flexura mobilize edilerek sol böbrek retroperitondan serbestlenir. Sol üreter mesaneye giriş yerine kadar geniş diseksiyon ile ortaya konulur ve korunur. Her iki üreter mesaneye giriş noktasından kesilir. Böbrekler ve diğer organlar çıkarıldıktan sonda back table' a alınır ve soğuk perfüzyon sıvısı ile perfüze edilir. Her iki renal arterden ve varsa aksesuar arterlerden her böbrek için toplam 500'er cc, karaciğer için portal vene 1400 cc, hepatik artere 300 cc, safra yollarına 150 cc UW solüsyonu ile infüze edilir. Böbrekler için anlatacak olursak perfüzyon işlemi sonrasında organlar organ taşıma torbalarına konur ve sağ, sol böbrek

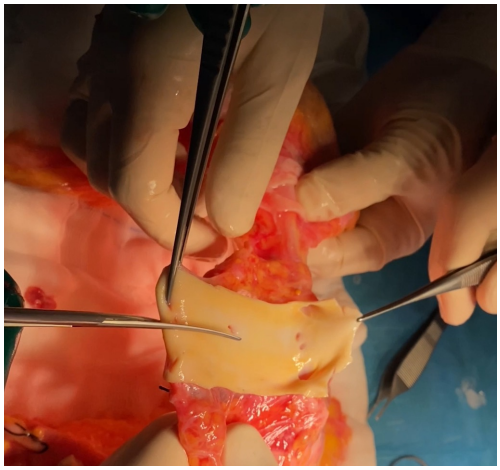


Resim 3. A- Aorta B- Vena cava inferior C- Sol ve Sağ üreterler (Ankara Şehir Hastanesi, Böbrek Nakli Arşivi)

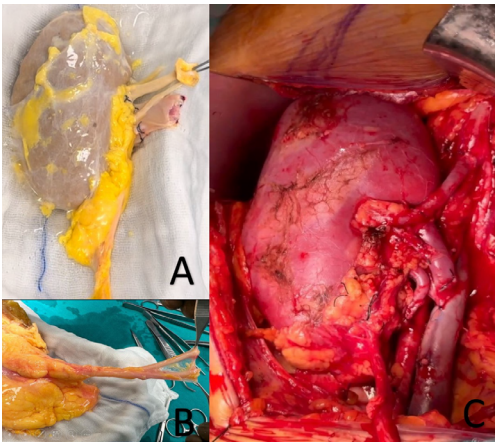
işaretlenir. Daha sonra iliak bölgeden ve ince barsak mezosundan lenf nodları alınır, dalak çıkarılır. Böbrekler ayrı ayrı merkezlere gönderileceklerse; dalak iki parçaya bölünür ve lenf nodlarının bir kısmı, kalanları ise diğer parçası ile beraber ayrı bir kaba konulur ve böbreklerle beraber gideceği merkezlere gönderilir. Alıcıda kullanılacağı şekliyle iliak vasküler greftler çıkarılır .

Modifiye(Sternotomisiz) Standart Harvestıng Tekniği

Ksifoidden simfizis pubise kadar ve umbliku-sun 1 cm üzerinden her iki lomber bölgeye uzanan transvers kesi ile batına girilmektedir. Batın içerisindeki organlar muayene edilir. Arteryal sistem analiz edilmeye varyasyonlar belirlenmeye çalışılır. Koledok kesilir ve safra kesesi fundusdan açılarak izotonik sodyum klorür ile irrige edilir. İVK sol renal ven üzerinden dönülerek askıya alındıktan sonra sağ kolon mediale alınır. Distal abdominal aorta, iliak bifurkasyon ve İVK ortaya konur. İliak arter bifurkasyonun hemen üzerinden aort dönülerek askıya alınır ve kanül yerleştirilir. İMA bağlandıktan sonra İMV kanülize edilir. Karaciğerin sol trianguler ligamanı kesilir, özefagus parmakla sola çekilerek kaldırılır, diyafragmatik krus üzerinde bir insizyon yapılarak supraçölyak aortaya ulaşılır. Kros klempleme için supraçölyak aort bir tape ile dönülür. Kostosternal bileşkeye uzanan diyafragma altından yarımay şeklinde insizyon yapılır ve perikard açıldıktan sonra İVK gözlenir. Abdominal aortaya klemp konulduktan sonra kardiyak arrest gelişmesi sağlanır. İVK sol renal ven üzerinden kesilir. İki veya üç lt UW solüsyonu abdominal aorta kanülünden, 1 lt UW solüsyonu İMV kanülünden, portal venden 1 lt verilerek portal ven ve arteriyel perfüzyonu sağlanır. Buz yastıkları karın içerisine yerleştirilir. Perfüzyon bittikten sonra viseral organlar en-blok diseksiyonla çıkartılması amaçlanır. Arkus kostarumdan ekartörlerle retrakte edilerek karaciğer posterior diafragma ve torasik aorta kesilerek sağ böbrek ile beraber retroperitondan serbestlenir. Sol renal ven İVK'ya döküldüğü yerden İVK duvarı ile birlikte çıkarılır İVK geri kalan kısmı



Resim 4. Aort iç yüzey görünümü- Renal arter orifisleri (Ankara Şehir Hastanesi, Böbrek Nakli Arşivi)



Resim 5. Harvesting esnasında multipl renal arter ve çift üreter A- Renal Arter ve Ven yapıları, B- Çift Üreter, C- Multipl vasküler yapılara sahip böbreğin perfüzyonu (Ankara Şehir Hastanesi, Böbrek Nakli Arşivi)

da sağ renal ven ile birlikte alınır. Abdominal aorta ön yüzü vertikal olarak açılır ek arter açısından kontrol edilir. Aksesuar arter kontrolü sonrasında her iki renal arter aortadan yama şeklinde eksize edilerek ayrılır.

Aksesuar arter varlığında limit sınır 1 cm olarak önerilmektedir. Ana arter ile aralarında <1 cm altında mesafe varsa aynı yama içerisinde, >1 cm mesafe varsa farklı yama içerisinde çıkarılmaktadır. Sol böbrek için sigmoid kolon told fasyası mobilize edilir. Sol böbrek retroperitondan çevre dokulardan serbestlenir. Her iki üreter retroperitonda takip edilerek toplayıcı sistem anomaliler açısından kontrol edilerek mesane giriş yerine ulaşılır ve ardından kesilir. İki böbreğe de 500 cc UW solüsyon gönderilerek perfüze edilir.

Ayrı ayrı organ taşıma torbalarına konur ve sağ, sol böbrek işaretlenir. Daha sonra iliak bölgeden ve ince barsak mezosundan lenf nodları alınır, dalak çıkarılır. Böbrekler ayrı ayrı merkezlere gönderileceklerse; dalak iki parçaya bölünür ve lenf nodlarının bir kısmı, kalanları ise diğer parçası ile beraber ayrı bir kaba konulur ve böbreklerle beraber gideceği merkezlere gönderilir. Alıcıda kullanılacağı şekliyle iliak vasküler greftler çıkarılır. Distal abdominal aorta iliak arter seviyesinden kesilip paravertebral kaslar üzerinden serbestlenir. İMV kanülü takip edilerek pankreas baş, boyun bölgesinde SMV üzerinden kesilir. Portal ven ortaya konulur. Ayrıca duedonum 1. kıtası pankreas üzerinden diseke edilerek pankreas başından ayrılır, karaciğer çıkarılır. Soğutulmuş spesmen backtable'da buzlu kaba konur. Trunkus çölyakus ve SMA orifisleri izole edilerek belirlenir. Bu yapılar Carrel patch ile izole edilerek kesilir. Karaciğer portal venden 500 cc UW solüsyonu ile, her bir böbrek için renal arterden 500 cc UW solüsyonu ile tekrar perfüze edilir. Backtable sonrası organlar paketlenerek taşıma kabına konur.

KAYNAKLAR

1. Sinescu I, Manu MA, Hârza M, Serbănescu B, Stefan B, Cerempei V, Tacu D, Kerezsy E, Bucşa C, Domnişor L, Daia D, Constantinescu I. Renal transplantation--substitution therapy in advanced stage uremia. J Med Life. 2008 Apr-Jun;1(2):108-17.
2. Rosenthal JT, Shaw BW Jr, Hardesty RL, Griffith BP, Starzl TE, Hakala TR. Principles of multiple organ procurement from cadaver donors. Ann Surg. 1983 Nov;198(5):617-21. doi: 10.1097/00000658-198311000-00010.
3. Starzl TE, Miller C, Broznick B, Makowka L. An improved technique for multiple organ harvesting. Surg Gynecol Obstet. 1987 Oct;165(4):343-8.
4. Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, Nghiem D, Miracle K, Bronsther O, Randhawa P, Broznick B, Fung JJ, Starzl T. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. Transplantation. 1995 Jan 27;59(2):197-203.
5. Bergan A. Ancient myth, modern reality: A brief history of transplantation. J Biocommun 1997; 24(4): 2-9.
6. Mascia L, Mastromauro I, Viberti S, Vincenzi M, Zanello M. Management to optimize organ procurement in brain dead donors. Minerva Anestesiol. 2009; 75(3): 125-33

Renal Transplantasyonda Erken Dönem Sıvı Elektrolit Tedavisi

18

Sedat TAŞTEMUR, Lütfi İhsan BOYACI

Renal transplant sonrasında greft fonksiyonunu sağlamak ve devam ettirebilmek için gerekli intravasküler hacmin sağlanması, bunun için de uygun sıvı replasmanının yapılması esastır. Uygun sıvı replasmanı ile hem böbrek perfüzyonu sağlanır hem de buna bağlı olarak hastanın yeterli miktarda idrar çıkarması sağlanır.

Postoperatif dönemde uygun sıvı tedavisiyle katabolizma önlenebilir, sıvı-elektrolit dengesi ve hastanın hemodinamisi sağlanır.

Renal transplantasyon yapılan hastalarda postoperatif erken dönemde sıvı tedavisi yapılırken optimal sonuçlara ulaşabilmek için tedavi, perioperatif dönem dediğimiz; hastanın hem transplantasyon öncesi hem de intraoperatif dönemleri değerlendirilerek yapılmalıdır.

Renal transplant öncesi dönemde hemodiyalizle uzaklaştırılan sıvı miktarı, hastaya operasyon öncesi istenen açlıkla birlikte optimal desteğin sağlanamaması,hastanın ek hastalıkları normovoleminin sağlanamamasına yol açabilir.

İntraoperatif dönemde ise hastanın operasyona verdiği stres yanıtı, kanama, hastaya transfüzyon yapılması, sıvı-elektrolit bozukluğuna sebep olabilecek ek hastalıklar nedeniyle sıvı yönetimi basitten karmaşığa doğru değişebilir.

HİPOVOLEMİ-HİPERVOLEMİ

Renal transplant sonrasında yeterli doku perfüzyonunu korumak için hastada normovolemi korunmaya çalışılmalıdır Hipovoleminin de hipervoleminin de morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Post-operatif erken dönemde özellikle, transplantasyon öncesi yapılan hemodiyaliz-

de, ultrafiltrasyon yolu ile vücuttan uzaklaştırılan sıvı miktarı yüksek ise hastalar hipovolemi ile karşılaşılabilmektedir.

Hipovolemi durumuna bağlı olarak post-transplant dönemde renal hasar gelişme riski artar ve greft fonksiyonlarının başlamasında gecikme görülebilir. Hastalarda yeterli doku perfüzyonu sağlanamaz.

Hipervolemi durumunda ise pulmoner ödem, bozulmuş renal akım, renal hasar, miyokardiyal iskemi, enfeksiyon ve artmış mortalite riskleri ile karşılaşılabilir. Greft fonksiyonlarının normal olduğu hastalarda, sıvı kısıtlaması ve loop diüretikleri ile ekstra volüm yükünden kurtulunabilir. Greft fonksiyonu bozuk olan hastalarda hemodiyaliz ihtiyacı olabilir. Bu durumlarda hastaların hemodiyaliz sonrası kuru ağırlıkları baz alınmalıdır.

Renal transplant alıcılarında sıvı replasmanının yönetiminde; arteryel kan basıncı takibi, santral venöz basınç(CVP) takibi, serum elektrolitlerinin yakın takibi, periferik ödemin klinik değerlendirmesi, günlük vücut ağırlığı takibi önemlidir.

Bazı yazarlar CVP'de 10-15 mmHg'nin ve PAB>20 mmHg'nin hedeflenmesinin greft fonksiyonlarını iyileştirebileceğini söylerken bazı yazarlar bu değerlerin hedeflenmesini önermemiştir.

Biz klinik deneyimimizde normovolemik hastalarda idrar çıkışı saatlik 200 cc ye kadar olan hastalarda çıkardığı idrar miktarı üzerine 50 cc , saatlik idrar miktarı 200 cc'nin üzerinde olan hastalarda ise çıkardığı idrar miktarı kadar sıvı replasmanı yapmaktayız. İdrar çıkış miktarının greft fonksiyonunu göstermektedir. Bu yüzden hastalarda nakil sonrası erken dönemde saatlik idrar çıkış takibi yapılması uygundur. Özellikle operasyon sonrası erken dönemde uygulanan kristaloidler hastadaki cerrahi stres yanıtına bağlı olarak perikapiller sızıntılar sebebiyle intravasküler alanın dışına intraselüler alana geçerler. Cerrahi stres yanıtın büyüklüğüne bağlı olarak verilen sıvının üçte ikisine kadar perikapiller alandan intraselüler alana sıvı geçişi olabilir. Bu nedenle verilen sıvı miktarından çok hastanın idrar miktarı ve CVP si dikkatli izlenmelidir.

Özellikle post-operatif dönemde hastanın taşikardi, hipotansiyon ve oligüri gibi bulguları varsa bu durum hem hipovolemiye hem de cerrahi stres yanıta bağlı olarak gelişebilir. Bu iki durumun ayrımı mutlaka yapılmalıdır. Hipovelomi gibi düşünülen cerrahi stres yanıtında fazla volüm yükü hastada ciddi morbiditeye yol açabilir. Hipovolemiye bağlı taşikardi ve oligüri gibi bulgular, dolaşım hacmindeki yaklaşık %15'den fazla kayıplarda ortaya çıkmaktadır.

Böbrek nakli sonrasında alıcılarda yaygın görülen elektrolit bozuklukları hipomagnezemi, hiperkalemi, hipofosfatemidir. Metabolik asidozda sık görülen asit-baz bozukluğudur.

Bu hastalarda sıvı replasmanı yapılacaksa öncelikle %0,9 salin ve ringer laktat gibi izotonik kristaloid solüsyonlar tercih edilmelidir.

HİPONATREMİ

Hiponatremi üç farklı şekilde karşımıza çıkabilir; Normotonik hiponatremi ,hipertonik hiponatremi, ve hipotonik hiponatremi. Hastaların tedavisi yapılırken volüm durumu (hipervolemik, hipovolemik,normavolemik) göz önünde bulundurulmalıdır.

Normotonik hiponatremi intravenöz immünglobulin alan renal transplantlı hastalar-

da görülebilir. Buna neden olan ilacın kesilmesi ile tedavi edilebilir.

Hipertonik hiponatremi hiperglisemi durumunda gözlenebilir. Hastanın hiperglisemik tablosunun düzeltilmesiyle tedavi edilir.

Hipotonik hiponatremi de ise öncelikle hastanın volüm yükü değerlendirilmelidir.

Normovolemik hiponatremiyle uygunsuz antidiüretik hormon salınım sendromu (UADHS), hipotiroidizm, glukokortikoid eksikliği nedeniyle karşılaşılabilir. Hipotiroidizm ve glukokortikoid eksikliğinde hormon replasmanı yapılarak; UADHS'de ise sıvı kısıtlması ve loop diüretriklerin kullanımı ile tedavi yapılabilir.

Hipovolemik hiponatremiye postransplant poliüride, renin anjiyotensin aldesteron sisteminin aktivitesinin azaldığı tübüler hasar durumunda, diyarede (ekstrarenal sodyum kaybı) rastlanabilir. Tedavisi izotonik NaCl ile sodyum replasmanı, gereksiz diüretik kullanımından kaçınılması ve altta yatan nedene müdahale edilmesi ile yapılır. Özellikle posttrasnplant erken dönemde poliüriye giren hastalarda verilen sıvı tedavisinde hipotonik tedavilerden kaçınılmalıdır.

Hipervolemik hiponatremiye postransplant aşırı hipotonik mayi verilmesi, renal transplantlı hastalarda nefrotik sendroma sekonder kalp veya karaciğer yetmezliği geliştiği durumlarda rastlanabilir. Tedavisi sıvı kısıtlaması ve loop diüretiklerin kullanımı ile yapılabilir.

HİPERNATREMİ

Post transplant dönemde daha nadir karşılaşılan bir durum olup, genellikle sebep yeterli sıvının verilmemesidir. Hipernatreminin hızlı düzeltilmesinin artmış beyin ödemi riski ile ilişkili olması nedeniyle, hipernatremi günde 10 mM'den fazla olmayacak şekilde düzeltilmelidir. Hiponatremi ve hipernatreminin tedavisinde; serum sodyumu, tedaviye yanıtı takip etmek için sık aralıklarla kontrol edilmelidir. Tedavide genellikle %0,45 NaCl ya da %5 dextroz solüsyonları kullanılır. Tedavide yaklaşım transplant dışı hastalardaki gibidir.

POTASYUM

Hiperkalemi; serum potasyum seviyesinin 5,5 mmol/L ve üzerinde olması olarak tanımlanır.

Renal transplantasyondan sonra hastaların % 25-44'ünde serum potasyumunda yükselme izlenebilir.

Beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, siklosporin, takrolimus, trimetoprim/sulfamethoxazole gibi bazı ilaçlar; GFR'de akut veya kronik azalma, metabolik asidoz hiperkalemiye sebep olabilecek faktörlerdir. Greft fonksiyonu iyi olan renal transplant alıcılarında post-transplant hiperkaleminin en sık sebebinin kullanılan ilaçlar olduğu düşünülmektedir. Siklosporin ve takrolimusun da renal transplant alıcılarında hiperkalemiye neden olan ilaçlar arasında major rolü oynayan etkenler olduğu düşünülmektedir.

Hiperkalemi kollar ve bacaklarda fasikülasyonlar ve parastezi, elektrokardiyogramda değişiklikler(sivri T dalgaları, ST segment depresyonu, QRS ve PR aralığında genişleme, P dalgasının kaybı) gibi klinik bulgular verebilir.

Ancak kardiyak komplikasyonlar gelişmediği takdirde genellikle asemptomatik seyreder.

Hiperkalemiye neden olabilecek ilaçların

dozunu azaltmak ya da kullanımını durdumak nakil sonrası akut dönemde her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle serum potasyumunun nispeten hafif yükseldiği durumlarda(5.1–5.7 mEq/L) hasta yönetimine hiperkalemi tedavisinde ilk yaklaşım diyet potasyumunu düşürmek ve eğer vücut volüm yükü uygunsa loop diüretiklerin veya tiyazid diüretiklerin kullanılması olabilir.

Belirgin EKG değişiklikleri izlendiğinde akut tedavi endikasyonu vardır. İntravenöz kalsiyum, insülin, beta-2 reseptör agonistleri, sodyum bikarbonat akut müdahalede kullandığımız ajanlardır. İntravenöz kalsiyum membran uyarılabilirliğini normalize eder ancak plazma potasyum konsantrasyonunu etkilemez. İnsülin, beta-2 reseptör agonistleri, sodyum bikarbonat serum potasyum seviyesini düşürür. Sodyum bikarbonat; insülin, beta-2 reseptör agonisti, kalsiyum aldıktan sonra da metabolik asidozun eşlik ettiği hiperkalemik hastalarda kullanılmalıdır.

Mümkünse kalsinörin inhibitörlerinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Kalsinörin inhibitörlerinin serum potasyum seviyesi üzerindeki etkileri doz bağımlı olma eğilimindedir.

Greft fonksiyonunun stabil olduğu metabolik asidoz durumlarında oral sodyum bikarbonatla müdahale edilebilir. Sodyum bikarbonat hedefimiz >22 mEq/L'dir.

Refrakter hiperkalemisi olan hastaların tedavisinde potasyum bağlayıcı ajanlar kullanılabilir. Sodyum polistiren sülfonat yıllardır bu amaçla kullanılmaktadır. Patiromer görece yeni bir katyon değiştirici reçinedir. Kronik böbrek yetmezliğindeki kronik hiperkaleminin tedavisi için onaylanmıştır. Ancak renal transplant alıcılarındaki etkinliği ve anti rejeksiyon ilaçları ile olabilecek etkileşimlerine dair çalışmalar devam etmektedir.

Allogreft fonksiyonu korunuyorsa akut diyaliz ihtiyacı nadiren olmaktadır. Ancak; hemodiyaliz ileri derece hiperkalemisi olan ve geçikmiş greft fonksiyonu veya allogreft yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir.

FOSFOR

Renal transplantlı hastalarda erken dönemde renal fosfat kaybına bağlı olarak hipofosfatemi sık görülür. Ancak hipofosfatemi prevelansı zamanla azalma eğilimindedir. Olası nedenler arasında sekonder hiperparatiroidizm, fosfatoninlerin seviyesinde artış, immünolojik ilaçlara bağlı tübüler disfonksiyon sayılabilir. Hipofosfatemi greft işlevini, kardiyovasküler sistemi, iskelet sistemini, gastrointestinal sistemi olumsuz etkileyebilir. Hipofosfateminin tedavisinde oral fosfat takviyeleri önerilir. Orta dereceli hipofosfotemisi(0,5–1,0 mmol/l)(1,55-3,1 mg/dl) olan hastalarda klinik semptomu olmadığı sürece fosfat takviyesi verilmesi önerilmez. Fosfat takviyesi nakil böbrekte nefrokalsinozis riskinde artış yapabilir. Serum fosfat düzeyinin 0,5 mmol/l(1,55 mg/dl)'nin altına düştüğü hastalarda fosfat takviyesi yapılmalıdır. Serum fosfat düzeyi stabillenene kadar serum fosfat ve kalsiyum düzeyleri en az haftada bir kez kontrol edilmelidir.

Renal transplantlı hastalarda greft fonksiyonunun bozulması durumunda hiperfosfatemi görülebilir. Yönetimi nakil yapılmamış KBY hastalarında olduğu gibi yapılmalıdır.

KALSİYUM

Hiperkalsemi nakil hastalarında sık gözlenir. Ancak genellikle bir yıl içerisinde kendiliğinden düzelir. Nakil sonrası kalıcı hiperkalsemi

ise kronik allogreft nefropatisi gelişimine katkıda bulunabilir. Renal transplant sonrası hiperkalsemi nedenleri arasında öncelikle devam eden hiperparatiroidizm olmak üzere artmış kalsitriol mevcudiyeti ve hipofosfatemi sayılabilir.

Hiperkalsemi semptomatik hale gelmişse kas iskelet ağrısı, kabızlık görülebilir. Hiperkalsemi şiddetlendikçe semptomlar; kusma, QT kısalması, konfüzyon, koma şeklinde ilerleyebilir.

Tedavide ilk basamak normal salinle ıv hidrasyondur. Hiperparatiroidizm varsa bir kalsimimetik ajan olan sinakalset kullanolabilir. Hiperparatiroidizme bağlı hiperkalsemide küratif tedavi paratiroidektomidir. Bununla birlikte asemptomatik, hiperkalseminin hafif olduğu, ameliyat için uygun olmayan hastalarda öncelikle medikal ve konservatif tedaviler değerlendirilmelidir.

Transplantasyonun hemen sonrasında; esas olarak üriner kalsiyum atılımında geçici bir artış, glukokortikoid nedenli kalsiyum kaybı, aktif D vitamini takviyelerinin ve kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıların aniden kesilmesi gibi olası nedenlerle serum kalsiyum seviyelerinde geçici bir düşüş görülebilir. Hipokalsemi kas kramplarına, QTc aralığının aralığının uzaması ile aritmilere, ani ölümlere yatkınlık oluşturabilir.

HİPOMAGNEZEMİ

Renal transplant alıcılarında genellikle ilk aylarda kalsinörin inhibitörlerine (KNİ) bağlı çeşitli mekanizmalarla hipomagnezemi gelişebilir. Ancak genellikle asemptomatik seyreder. Hipomagnezemi, nakil sonrası diyabet ve KNI nefrotoksisitesinin gelişiminde rol oynayabilir Hipomagnezimiye katkıda bulunan faktörler arasında metabolik asidoz, nakil sonrası hacim genişlemesi, insülin direnci, diyare nedeniyle azalmış gastrointestinal emilim, yetersiz magnezyum alımı ve diüretik kullanımı sayılabilir. Şiddetli magnezyum eksikliği genellikle nadirdir ancak gelişirse tetani, titremeler, konvülsiyon, konfüzyon gibi semptomlar gösterebilir. Hafif orta derece magnezyum eksikliğinde oral magnezyum takviyeleri kullanılabilir. Ancak şiddetli hipomagnezemi durumunda (<0.5mM) IV replasman endikedir.

KAYNAKLAR

1. Schnuelle P, Johannes van der Woude F. Perioperative fluid management in renal transplantation: a narrative review of the literature. Transpl Int. 2006 ; 19(12):947-59.
2. Maria Helena Calixto Fernandes, Thomas Schricker , Sheldon Magder and Roupen Hatzakorzian. Perioperative fluid management in kidney transplantation: a black box. Calixto Fernandes et al. Critical Care (2018) 22:14
3. B. Einollahi, E. Nemati,Z. Rostami, M. Teimoori, and A. R. Ghadian. Electrolytes Disturbance and Cyclosporine Blood Levels among Kidney Transplant Recipients. Int J Organ Transplant Med. 2012; 3(4): 166–175.
4. Liesbeth De Waele, Pieter-Jan Van Gaal & Daniel Abramowicz (2019) Electrolytes disturbances after kidney transplantation, Acta Clinica Belgica, 74:1
5. Carlos G Musso, Alejandrina Castañeda, María Giordani, Cesar Mombelli, Silvia Groppa, Nora Imperiali, and Guillermo Rosa Diez. Hyponatremia in kidney transplant patients: its pathophysiologic mechanisms. Clin Kidney J. 2018 Aug; 11(4): 581–585.
6. Saif A. Muhsin, MBChB a , David B. Mount, MD, Associate Chief. Diagnosis and treatment of hypernatremiaBest Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 30 (2016) 189-203
7. Ziwei Mei, Jun Chen, Peipei Chen, Songmei Luo, Lie Jin & Limei Zhou. A nomogram to predict hyperkalemia in patients with hemodialysis: a retrospective cohort study. *BMC Nephrology* volume 23, Article number: 351 (2022)
8. Richard H Sterns, Maintenance and replacement fluid therapy in adults, UpToDate

9. Nicole Siparsky, Overview of postoperative electrolyte abnormalities, UpToDate
10. Nicole Siparsky, Overview of postoperative fluid therapy in adults, UpToDate
11. Girish P Joshi, Intraoperative fluid managementi UpToDate
12. Sevgi Şahin, Post Transplant Erken Dönemde Sıvı-Elektrolit Takibi, Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri, Aydın Türkmen(2016 Ankara), 45-50
13. Miles, Clifford D.; Westphal, Scott Gregory. Electrolyte Disorders in Kidney Transplantation. *CJASN* 15(3):p 412-414, March 2020.
14. Vaishnavi Pochineni and Helbert Rondon-Berrios· Electrolyte and Acid-Base Disorders in the Renal Transplant Recipient. Front Med (Lausanne). 2018; 5: 261.
15. Biff F. Palmer, MD and Deborah J. Clegg, PhD. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. Cleveland Clinic Journal of Medicine December 2017, 84 (12) 934-942
16. Piergiorgio Messa, Cosimo Cafforio, Carlo Alfieri, Calcium and phosphate changes after renal transplantation, Journal of Nephrology 23 Suppl 16:S175-81
17. F.N. Özdemir, B. Afsar, A. Akgul, C. Usluogˇ ulları, A. Akçay, and M. Haberal. Persistent Hypercalcemia Is a Significant Risk Factor for Graft Dysfunction in Renal Transplantation Recipients. Transplantation Proceedings, 38(2), 480–482 (2006)
18. Jeremy J O Turner. Hypercalcaemia - presentation and management. Clin Med (Lond) 2017 Jun;17(3):270-273.
19. Nobata H, Tominaga Y, Imai H, Uchida K. Hypocalcemia immediately after renal transplantation. Hypocalcemia immediately after renal transplantation
20. Jessica Pepe, Luciano Colangelo, Federica Biamonte, Chiara Sonato, Vittoria Carmela Danese, Veronica Cecchetti, Marco Occhiuto, Valentina Piazzolla, Viviana De Martino, Federica Ferrone, Salvatore Minisola, Cristiana Cipriani. Diagnosis and management of hypocalcemia. Endocrine ,s12020-020-02324-2
21. Steven Van Laecke, Wim Van Biese. Hypomagnesaemia in kidney transplantation. Transplantation Reviews(2015), 29(3), 154-160.
22. Steven Van Laecke. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. Acta Clinica Belgica, 1-7.

Böbrek Naklinin Cerrahi ve Medikal Komplikasyonları

19

M. Murat ŞAMLI, Mahmut Esat DANIŞOĞLU, Hüseyin ÇELİK

Bir hastanın başarılı bir böbrek nakline giden yolculuğu, hasta cerrahi ve anesteziyoloji ekipleriyle tanışmadan çok önce, hasta ve nefroloğunun bekleme listesi adaylığı sürecini tartışıp başlattığı kronik böbrek hastalığının teşhisi anında başlar. Olası komplikasyonlardan kaçınmak için bir dizi inceleme ve değerlendirmeler sonrası hastalar transplantasyon listesine alınmalıdır.

Potansiyel böbrek nakli alıcıları, bekleme listesine alınmadan önce dikkatlice değerlendirilir. Tıbbi ve cerrahi risk faktörleri tanımlanmış ve değerlendirilmiş olmalı ve bekleme sürecinde de periyodik olarak yeniden değerlendirilmeleri gereklidir.Böbrek nakli için kabul edildiğinde ise, büyük bir cerrahi girişim için acil bir kontrendikasyon olmadığından emin olmak için daha dikkatli bir öykü ve fizik muayene gereklidir. Hastanın son değerlendirilmesinden bu yana herhangi bir değişiklik olup olmadığı ortaya konulmalıdır. Hastanın sıvı ve elektrolit durumuna özellikle dikkat edilmelidir. Ek olarak, yakın zamandaki immunolojik duyarlılık olaylarının öyküsü ortaya çıkarılmalıdır (kan nakli, yeniden nakil bekleyen bir kişide immünsüpresyonun geri çekilmesivb). Bu gelişmelerden doku uygunluk laboratuvarının da bilgisi olmalıdır. Aşırı sıvı yüklemesi veya yüksek serum potasyum konsantrasyonu nedeniyle ameliyata girmeden önce hastanın diyalize ihtiyacı olabilir. Potasyum değeri genellikle anestezi, kan transfüzyonu ve böbreğin reperfüzyonunun bir sonucu olarak yükselir; hastanın nakil öncesi normal bir serum potasyum düzeyine sahip olduğundan emin olmalıdır. Bir hastayı nakilden önce diyaliz yapmak, nakilden hemen sonraya göre çok daha kolay ve güvenlidir.

Renal transplantasyonun potansiyel riskleri hakkında hastalar bilgilendirilmeli ve cerrahinin genel risklerini ve prosedürün spesifik riskleri anlatılmalıdır. Bu riskler, arteriyel veya venöztromboz, kanama,üriner komplikasyonlar, gecikmiş greft fonksiyonu ve akut rejeksiyon gibi durumları içerir. Muhtemel biyopsi gerekliliği dikkatli bir şekilde açıklanmalıdır. İmmünsupresyon ilaçlarının

etki ve yan etkileri hakkında özelikle bilgi verilmesi önem taşımaktadır. Kabul edilebilir veya kabul edilemez olarak kabul edilen donörlerin durumlarına ilişkin alıcı seçimleri kaydedilmelidir (örn., kanser öyküsü, hepatit veya HIV olasılığı). Nakil için başvuru sırasında, uygun olduğu durumlarda, donöre ilişkin spesifik riskler hasta ile tartışılmalıdır. Devam etmek için bilgilendirilmiş onay tüm bu bilgilendirmeden sonra alınabilir.

İmmünsüpresyon hasta ameliyata girmeden önce başlayabilir. Ameliyat öncesi immünsupresyonun gerekli olduğuna dair kesin bir kanıt olmamasına rağmen, birçok merkez nakil sonrası ilk saatlerde daha iyi bir kan seviyesi sağlamak için bir kalsinörin inhibitörü veya antimetabolit yükleme dozu tercih etmektedir. Bu ilaçların uygulanma süreçlerinde gelişebilecek ciddi yanetkiler hakkında da bilgi verilmesi önemlidir.

Derin ventrombozu ve pulmonerembolie karşı profilaksi, hastaya uygun düşük doz moleküler ağırlıklı heparin, tromboembolikbasınçlı çoraplar uygulanmalıdır.

Nakil operasyonu temiz cerrahi olarak sınıflandırılmasına rağmen, hastanın bağışıklığı baskılanmış olması nedei ile yara enfeksiyonu açısından yüksek risk altındadır. Ayrıca kadavraldonörün böbreğinin alınması/taşınması sırasında kontamine olması, vericinin ölümden önce yoğun bakımda iken üretral sonda takılması sonucu idrar yolu enfeksiyonu bulunuyor olması mümkündür. Vasküleranastomoz çevresindeki enfeksiyon, böbrek kaybı, distal dolaşımın bozulması ve mortalite ile sonuçlanabilen, nadir olmakla birliktekatastrofik bir komplikasyon olan sekonder kanama ile sonuçlanabilir. Bu durumlarda bir mikrobiyoloji uzmanı ile değrlendirme yapılması gereklidir.

Kadavraldonör nakillerinde en önemli faktörlerden bir tanesi soğuk iskemi süresidir. Uzamış soğuk iskemi, gecikmiş greft fonksiyonu oranları ve daha kötü uzun vadeli sonuçlarla ilişkilidir.

Tütün kullanımı, diyabet, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi gibi özelliklerin hepsinin böbrek nakli alıcılarında kardiyovasküler hastalığın bağımsız belirteçleri olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, periferikvasküler hastalık ve vasküler yetmezlik, son dönem böbrek hastalığında daha yaygındır ve daha yüksek postoperatifrenal arter stenozu, greft yetmezliği ve mortalitesöz konusudur. Alıcının perioperatif dönemde diyaliz ihtiyacını belirlemek için nakil öncesi sıvı durumunun ve elektrolit düzeylerinin değerlendirilmesi de önemlidir.

Postoperatif dönemde idrar çıkışının dikkatli bir şekilde izlenmesi esastır ve idrar akışındaki herhangi bir azalma hızlıca değerlendirilmelidir. KDIGO kılavuzları, nakilden sonra en az 24 saat boyunca her 1 ila 2 saatte bir ve greft işlevi stabil olana kadar günlük olarak idrar hacminin ölçülmesini önermektedir. Ayrıca, serum kreatinini hastaneden taburcu olana kadar günlük olarak ve bundan sonra da sık aralıklarla ölçülmelidir. İdrar hacmindeki azalma, akut tübüler nekroz, hipovolemi, idrar kaçağı, üreter tıkanıklığı veya en önemlisi vaskülertromboz veya akut rejeksiyonsonucu olabilir.

Böbrek transplantasyonu sonrası hastaların yakından izlenmesi, gelişen komplikasyonların erken tanınıp tedavi edilmesi ve gelişebilecek komplikasyonlar için gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir. İlk 3 ay içinde gelişen komplikasyonlara Erken Dönem, 3 aydan sonra gelişen komplikasyonlara ise Geç Dönem komplikasyonlar diye

Tablo 1. Transplantasyon sonrası gelişebilecek tıbbi ve cerrahi komplikasyonlar

Cerrahi/Mekanik	Tıbbi
Kanama Üreter kaçağı Üretral stenoz Hematüri Arteryel tromboz/stenoz Renal ven trombozu Lenfosel	Rejeksiyon Primer nonfonksiyone böbrek Gecikmiş graft fonksiyonu (GGF) Akut tubuler nekroz Akut kalsinörin inhibitör nefrotoksisitesi Trombotik mikroanjiopati (TMA) Rekurrenprimer/de novo hastalık Enfeksiyon Hematolojik/Kardiyovaskuler/GIS komplikasyonları Diabetes mellitus Malignite Kemik mineral metabolizma bozuklukları Hiperürisemi/gut Kronik transplant nefropatisi

tanımlanmaktadır. Tablo 1'de olası cerrahi ve tıbbi komplikasyonları listesi görülmektedir.

Medikal Komplikasyonlar

Böbrek naklinin erken dönem olarak kabul edilen ilk 3 aylık sürede gelişen komplikasyonlarıdır.

Ameliyat sonrası nakil böbrek iyi işlev görmeye başlayınca kreatinin düzeyi hızla düşmeye başlar. Genellikle ilk 3-5 gün içerisinde 1,5 mg/dL'in altına düşmesi beklenir. Bu şekilde erişilen en düşük kreatinin düzeyi bazal kreatinin olarak adlandırılır. Hastanın takibi esnasında kreatinin seviyesi, tanımladığımız bu bazal seviyenin üzerine çıkarsa greftdisfonksiyonuna işaret eder. Bazalden %20-30 yükselme veya 0,3 mg/dL artış, greft disfonksiyonu olarak adlandırılır.

1- Rejeksiyon

Erken dönemde greft fonksiyonunda gecikme ve bozulmanın en önemli nedenlerinden bir tanesi de rejeksiyondur. Rejeksiyonun 3 klinik tipi vardır; Hiperakut, Akut ve Kronik rejeksiyon.

Hiperakut Rejeksiyon: Önceden alıcıda bulunan, vericinin HLA antijenlerine karşı oluşmuş sitotoksik antikorlarla (ABO izoaglutinin, anti-endotelyal antikorlar, anti-HLA antikorlar) gelişen hem humoral hem de sellülerimmun cevaptır. Önceki transplantasyonlar, çoklu gebelikler, çoklu kan tranfüzyonları risk faktörü olarak kabul edilir. Operasyon sırasında, anastomozlar açılır açılmaz veya 1-2 gün içinde ortaya çıkar ve hiçbir tedaviye cevap vermez. Greftnefrektomi yapmak gerekir.

Akut Rejeksiyon: Hücresel ve Humoral/Vasküler olabilir. Transplantasyon sonrası ilk 1-2 hafta içinde görülebilirse de postransplantasyon döneminde herhangi bir zamanda görülebilir. Daha önce fonksiyona başlamış olan greftte; kreatinin seviyesinde artış, hızlı fonksiyon kaybı, makroskopikhematüri, oligüri, sodyum ve sıvı retansiyonu, ödem, hipertansiyon, greft böbrekte ağrılı büyüme, ateş, akut faz reaktanlarında (sedimantasyon, CRP, lökosit) hızlı artış, beklenen ve gözlenebilen bulgulardır. Hücresel rejeksiyon; nakil prosedürü öncesi özellikle böbrek donör HLA'ları ile benzer HLA'lara sahip kan donörlerinden temin edilen kanlarla yapılan

transfüzyonlar önemli risk faktörüdür. Humoral rejeksiyon; genellikle önceden varolan veya denovo anti-HLA, non-HLA yapıdaki DSA'ların (donör spesifik antikor) endotelde hasar oluşturması sonucu gelişir. Humoral rejeksiyon gelişimi için risk faktörleri önceki sensitizasyonlar (gebelik, kan transfüzyonları, retransplantasyona bağlı sensitizasyonlar), ABO uyumsuz nakiller ve yetersiz immunsupresif uygulamalardır.

2- Primer Nonfonksiyone böbrek

Böbrek nakli sonrası graftın hiç çalışmaması, idrar üretmemesi anlamındadır. Seyrek görülmekle birlikte ciddi morbidite yaratan bir klinik durumdur. Kadavra nakillerinde özellikle soğuk iskemi süresinin uzaması durumunda, marjinal böbrek kullanımında, sensitize ve aterosklerotik damar hastalığı olan hastalarda karşımıza çıkmaktadır.

Yapılan değerlendirmelerde arter ve venin açık olması, rejeksiyon bulunmamasına rağmen patolojik incelemede irreversiblerenal hasar görülmesi ile tanı konulabilir. Graftın çıkartılmasını gerektirir.

3- Gecikmiş Graft Fonksiyonu

Gecikmiş graft fonksiyonu (GGF)böbrek naklinden sonra bir hafta içerisinde diyaliz ihtiyacı olması şeklinde tanımlanır. GGF'nin "fonksiyonel GGF" olarak adlandırılan daha yeni ve objektif bir tanımı, nakil sonrası ilk haftada serum kreatinin düzeyinin art arda üç günde %10 düşmemesi olarak tanımlanır. Çoğu hastada GGF, ATN'nin bir sonucudur. GGF'nin diğer nedenleri hızlı seyredenhücresel ve humoralrejeksiyon, vasküler sorunlar, teşhis edilmemiş üriner obstrüksiyon veya üriner kaçaklardır. GGF enyaygınerken dönemnakilsonrasıtıbbisorundur.Kadavradonörlerden böbrek alan hastaların %20'sinde ve canlı donörleri 55 yaşından büyük olan hastaların yaklaşık %40'ında görülür. GGF'den sonra veya birlikte, akut rejeksiyon önemli bir klinik problem haline gelebilir.

GGF riskinin artmasıyla ilişkili alıcı özellikleri arasında erkek cinsiyet, siyah ırk, diyabet öyküsü, uzun süre diyaliz programında olunması, artmış BMI, yüksek Panel Reaktif Antikor (PRA) seviyesi, önceki kan transfüzyonları, donör ile alıcı arasındaki vücut boyutlarında uyumsuzluk ve nakil öncesi yüksek fosfat seviyeleri yer almaktadır.

Azalmış veya idrar çıkışı olmayan bir alıcıdaki ana ayırıcı tanıda, volum kaybı, akut vasküler veya ürolojik komplikasyonlardır. GGF'yi taklit edebilen diğer durumlar, rejeksiyon ve tekrarlayan fokal segmental glomerülo sklerozdur (FSGS). Bu ayırıcı tanı, acil ultrason veya radyonüklid renal tarama ile değerlendirilebilir. Tipik olarak, GGF'li bir transplant, iyi renal perfüzyon ve ortoiodohippurat (123I-OIH) veya merkaptoasetil triglisin (99mTc-MAG3)'ün iyi parankimal alımını gösterirken, renal atılımı zayıf veya hiç yoktur. Rejeksiyon ve akut tübüler nekrozu ayırt etmek için böbrek nakli biyopsisi yapılmalıdır. GGF'li alıcılarda, nakil sonrası dönemde klinik olarak endike olduğunda hemodiyaliz kullanılabilir. GGF'nin olağan süresi 10 ila 14 gündür.

GGF'nin önlenmesi ve rejeksiyonun erken tanınması, erken ve uzun vadeli iyileşmeye yardımcı olmak için önemli hedeflerdir.

4- Akut tübüler nekroz (ATN)

Böbrek transplantasyonu sonrası ATN nedenleri; donör dehipovolemi ve hipotansi-

yon, sıcak ve soğuk iskemi zamanının uzun olması, kortikal spazm ile birlikte travmatik cerrahi ile gerçekleşen nefrektomi, donöre-nefrotoksik ilaçların verilmesi, operasyon sırasında greft böbrek hipoperfüzyonu (renal arter anastomoz darlığı, renal ven trombozu, hipotansiyon, dehidratasyon), operasyon sırasında nefrotoksik ilaçların kullanılması gibi nedenler düşünülmelidir.

Kadavra nakil ameliyatlarında daha fazla görülür. Operasyon sırasında ve sonrasında greft böbrek fonksiyon göstermiyorsa (idrar çıkışı yok ise) cerrahi komplikasyonlar ve dehidratasyon ekarte edilmelidir. Oligürik veya nonoligürik seyredebilmektedir. ATN yaşayan bir böbreğin rejeksiyon riski daha fazladır.

5- İlaç toksisitesi

Kalsinörin inhibitörleri (CNI), takrolimus ve siklosporin idame immunsupresif tedavinin temelini oluştururlar. Kullanımlarındaki temel amaç rejeksiyonun önlenmesiyken, nefrotoksik oldukları için akut, erken dönem ve kronik allogreft disfonksiyonuna neden olabilirler.

CNI toksisitesinin akut formu ilaçların vazokonstrüktif etkileri ile ilişkilidir, aferent arteriyol devazokonstrüksiyona neden olarak glomerülerfiltrasyon basıncını azaltırlar. Bu etki daha çok nakil sonrası ilk üç ayda gözlenir. Serum kreatinin düzeyinde yükselmeye yol açar ve doz titrasyonu sonrası nefrotoksisite bulgularında düzelme beklenir. Akut CNI kaynaklı nefrotoksisite, CNI tedavisinin başlamasından hemen sonra ortaya çıkan, doza bağımlı ve geri dönüşümlü bir süreçtir. CNI tedavisinin başlamasından sonraki bu akut nefrotoksisitenin renal allogreft alıcılarının yaklaşık %20'sinde meydana geldiği bildirilmiştir. Akut CNI kaynaklı nefrotoksisite, CNI tedavisinin başlamasından hemen sonra ortaya çıkan, doza bağımlı ve geri dönüşümlü bir süreçtir. CNI tedavisinin başlamasından sonraki bu akut nefrotoksisitenin renal allogreft alıcılarının yaklaşık %20'sinde meydana geldiği bildirilmiştir.

Daha geç dönemde görülen kronik CNI toksisitesinde ise nefrotoksik etki geri dönüşümsüzdür. CNI'ler ayrıca tubuler disfonksiyon ve nadiren trombotik mikroanjiopatiye yol açarak akut allogreft kaybına sebeb olabilirler. Terapötik aralıklarda doz titrasyonunun takibi önemlidir.

6- Trombotikmikroanjiopati (TMA)

Ameliyattan hemen sonra endişe duyulan başka bir nükseden hastalık, nükseden hastalıktan, CNI'lerden kaynaklanan endotel hasarından, hiper pıhtılaşabilirlik bozukluklardan veya antikor-aracılı rejeksiyondan (AMR) kaynaklanabilen trombotikmikroanjiyopatidir. Kompleman aracılı hemolitik üremik sendrom (HUS), CNI nefrotoksisitesi, uzamış sıcak ve soğuk iskemi, HIV, humoralrejeksiyon, antifosfolipit sendromu gibi bir takım patolojik sürecin sonucu olarak trombotikmikroanjiopati görülebilir. Siklosporin, takrolimus, sirolimus kullanımı, de novo TMA gelişimi ile ilişkili olabilir. Klinik olarak periferik kan yayması, artmış laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri ve transplant allogreft disfonksiyonu, hematokrit veya trombosit sayısında veya her ikisinde olan azalma ile karakterize edilir. Tüm bunlar mikroanjiyopatik bir sürecin kanıtıdır. Böbrek biyopsi örneklerinde böbreğin küçük arteriyollerinde fibrin birikimi görülür. Böbrek naklinden sonra tekrarlayan trombotik mikroanjiyopati birincil olarak ana

hastalığı atipik HÜS olan hastalarda görülür. Bu popülasyonda nüks insidansı %50 ila %60 arasında değişir ve genellikle nakilden sonraki ilk ayda ortaya çıkar.

Tekrarlayan trombotik mikroanjiyopatinin tedavisi, KNİ ve plazmaferezin kesilmesini içerir. Bir anti-C5 monoklonal antikoru olan ekulizumabın, tamamlayıcı düzenleyici proteinlerdeki genetik kusurlarla ilişkili tekrarlayan atipikHÜS'lü ve antifosfolipid antikorlarla ilişkili trombotik mikroanjiyopatili renal transplant alıcılarının tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır.

7- Rekürrenprimer hastalık / De novoglomerüler hastalık

Çoğu glomuronefrit immünolojik bir temelde geliştiği için nakil sonrası immusupresif ilaç kullanımı nedeni ile primer hastalığın tekrarlaması sık görülmemekle birlikte, primer fokal segmental glomuruloskleroz (FSGS), primer membranöz nefropati, membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN), kompleman aracılı HUS, C3 glomerülopati ve oksalozis tanılı hastalarda dikkatli olmak gerekir. Bu grup hastalarda nakil sonrası primer hastalığın nüksü%10-20 arasında görülebilmektedir. Nakilden hemen sonraki dönemde en sık oranda iki hastalık ortaya çıkabilir ve agresif bir şekilde tedavi edilmezse önemli greft işlev bozukluğuna veya greft kaybına yol açabilir. FSGS, ameliyattan hemen sonra nüks edebilen en yaygın glomerüler hastalıktır. Genel nüks oranı yaklaşık %30-40'tır ve çoğu vaka nakil sonrası ilk yılda nüks eder. Tekrarlayan FSGS'ninpatogenezi, birincil FSGS gibi, tam olarak anlaşılamamıştır, ancak kanıtlar dolaşımdaki bir faktörü veya bu hastalığa aracılık eden muhtemel suçlu olarak serumda bulunan faktörleri göstermektedir. Çeşitli risk faktörleri, böbrek naklinden sonra tekrarlayan FSGS gelişmeriskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir: bunlar arasında birincil tanı sırasında daha genç yaş, birincil FSGS'ninson dönem böbrek yetmezliğine (ESRD) hızlı ilerlemesi (<3 yıl), beyaz ırk ve tekrarlayan nedenler nedeniyle önceki bir naklin kaybı yer alır. FSGS tanısı, nakil öncesi FSGS tanısı olan bir hastada nefrotik düzeyde proteinüri gelişmesiyle konulur ve biyopsi ile doğrulanır. Tekrarlayan FSGS'yi tedavi etmek için çeşitli stratejiler kullanılmıştır, ancak tedavinin temel dayanakları arasında yüksek doz CNI'ler, prednizon, plazmaferez ve rituksimab yer alır.Tek başına veya bu tedavilerden herhangi biriyle kombinasyon halinde plazmaferez,bu strateji için %60-70'lik bir başarı oranıyla en etkili gibi görünmektedir. Bazı durumlarda, bir ilk yanıt varsa ve sonrasında bir plazmaferez kürünün tekrarlanması gerekebilir.

De novoglomeruler hastalık ise nativ böbrek yetmezliğine neden olan orijinal hastalıktan bağımsız olarak görülebilen glomerüler hastalıklardır. De novoglomeruler hastalıklar genellikle posttransplant seyrinde daha sonra ortaya çıkar.

8- İnfeksiyonlar

Günümüzde enfeksiyon nedeni ile ölüm oranları azalmışsa da immunsupresif tedavilerinin korkulan bir komplikasyonudur. Transplant adaylarına önceden Hepatit B, pnömokok ve her yıl influenza aşılarını yaptırması önerilmelidir. Ayrıca transplantasyon öncesinde böbreklerde enfeksiyona neden olabilecek hidronefroz, polikistik böbrek, renalkalkül, vezikoüreteralreflü gibi sorunlar, bronşektazi, kolon diverikülü, taşlı safra kesesi, diş abseleri,

sinüzit, jinekolojik enfeksiyonlar medikal veya cerrahi yöntemlerle tedavi edilmelidir.

Transplantasyondan sonra yüksek doz immunsupresyon uygulandığı dönemlerde ve akut rejeksiyon atağı sırasındaki anti-rejeksiyon tedaviler sırasında; profilaktikantibakteriyel, antifungal ve antiviral uygulamalar mutlaka yapılmalıdır.

Transplantasyon sonrası ilk 2-3 haftada ortaya çıkan enfeksiyonlarda aklımıza bakteriyel gelirken, 4-8 hafta sonrası oluşan enfeksiyonlarda viral ve fungal enfeksiyonlar aklımıza gelmelidir. Nakilden sonra ilk bir ay içerisinde infeksiyon nedeni; hastada nakilden önce var olup tanı konulmayan sessiz infeksiyonun nakilden sonra immünsüpresyon ile birlikte ortaya çıkması, böbrek vericisinde özellikle kadaverikdonörlerin böbreklerinden mikroorganizma bulaşı olması ve immün sistemin baskılanması sonucunda oluşan infeksiyonlardır. İlk bir ay içerisinde yoğun immünsüpresyon uygulanmasına rağmen fırsatçı infeksiyonlar genellikle birinci aydan sonra görülür. Nakilden sonra ilk bir ay içerisinde hastada ateş ortaya çıktığı zaman her türlü ateş odağı araştırılmalı, kan kültürü alınmalı varsa her türlü katater, dren kültürü dahil kültüre edilmeli, cerrahi alan enfeksiyon açısından kontrol edilmeli, nozokomial etkenler de düşünülerek profilaktik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Nakilden sonra 1-6. ay arası; toplumsal veya nazokomiyalinfeksiyonlar, başta CMV enfeksiyonu olmak üzere Herpes, Hepatit, HIV viralinfeksiyonları ve Aspergillus ve Pnomocystis gibi fırsatcıinfeksiyonlar görülmektedir. Ülkemizde tüberküloz yaygın olduğu için sebebi bilinmeyen veya uzamış ateş durumunda tüberküloz infeksiyonu ayırıcı tanıda bulunmalıdır.

Transplantasyondan sonra pasif immunizasyon; Hepatit B, pnömokok, influenza aşıları yapılmalıyken; immun sistemi baskılı bu hastalara canlı virus aşıları (polio, kızamık, kabakulak, kızıl, sarı humma, varicella-zoster) ve tifo, BCG gibi bakteri aşıları yapılmamalıdır.

Viralinfeksiyonlar; BK (polyomavirus) ve CMV (sitomegalovirüs), organ nakli ile uğraşan hekimlerin sık karşılaştığı, bilmesi ve takip etmesi gereken patojenlerdir. Allogreftdisfonksiyonundan diğer organların inflamasyonuna kadar çeşitli klinik tablolar olarak karşımıza çıkabilmektedirler. Ancak halen bu iki virüse karşı geliştirilmiş bir aşı bulunmamaktadır.

Nakil hastalarında artan sıklıkta yüksek oranda dirençli organizmalar tespit edilmiştir. Vankomisine dirençli Enterococcus(VRE) ve Candida enfeksiyonları, nakil alıcılarında %4-11'lik bir insidansla hastanede yatan nakil hastalarında önemli morbidite nedenleri haline gelmektedir. VRE için risk faktörleri arasında uzun süreli hastanede yatış, yerleşik invaziv cihazlar,VRE ile kolonize veya enfekte bir hastaya yakınlık, kontamine bir odaya yerleştirme, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, hepatit C enfeksiyonu, böbrek pankreas nakli, nakil sonrası transplant hemodiyalizi, yeniden ameliyat ve nefrostomi varlığı. Bu enfeksiyon için tedavi seçeneklerisınırlıdır.

9- Hematolojik komplikasyonlar

Nakil sonrası karşılaşabileceğimiz hematolojik sorunlar; anemi, kanama, polisitemi, lökopeni, trombositopeni, lökositozdur.

Demir (Fe), B12, Folik asit eksikliği, greft fonksiyon bozukluğu, kemik iliği baskılanması (Azathioprin, Mikofenolatmofetil-MMF), ACE-inhibitörleri, angiotensin-1 reseptör bloğu ilaçların kullanımı, anemi etyolojisiaraştırılırkan aklımıza gelmelidir.

Yine lökopeni, trombositopeni durumlarında; Azathioprin, MMF, anti-timosit globülin (ATG), anti-lenfosit globülin (ALG)gibi ilaçlar ve CMV gibi viral enfeksiyonlar söz konusu olabilir.

10- Kardiyovaskuler komplikasyonlar-Erken dönem

Akut miyokardinfarktüsü, akut perikardit, kalp yetmezliği ve hipertansiyon erken dönemde karşılaşabileceğimiz sorunlardır.

Renaltransplant alıcılarının yaklaşık %80'inde genellikle 3 ay- 2 yıl arasında hipertansiyon gelişir. Böbrek naklinden sonra hipertansiyon gelişimi, GGF, rejeksiyon veya immün baskılayıcı ilaçlardan kaynaklanan allogreftdisfonksiyonu ile ilişkili olabilir.

Ayrıca native böbreklerdeki patoloji, donördevar olan hipertansiyon, akut ve kronik rejeksiyon, transplantrenal arter stenozu, primer böbrek hastalığının greft böbrekte tekrarlaması da sebepler arasında sayılabilir. Siklosporin, takrolimus ve kortikosteroidlerin hepsi hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir. CNI'leri başlıca, sistemik vasküler direnci artıran yaygın arteriyelvazokonstriksiyon yoluyla hipertansiyona neden olur. Böbrekteki vazokonstriksiyon, renin-anjiyotensin sistemini aktive eder, sodyum geri emilimini ve hacim genişlemesini destekler ve endotelin salınımını arttırır. CNI'leri ayrıca araşidonik asit metabolitlerinde, nitröz oksit üretiminde ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonunda olumsuz değişikliklere neden olur. Kortikosteroidlerperiferikvazokonstriksiyona neden olarak kan basıncında akut yükselmeye neden olur; ayrıca, mineralokortikoid reseptörünü aktive ederek hacmin genişlemesine neden olurlar. Dikkat edilmesi gereken bir nokta, hastaların %90'a kadarının nakilden önce de hipertansif olmasıdır; önceden var olan vasküler kalsifikasyon ve arteriyel sertlik devam edebilir ve devam eden kan basıncı yükselmesine katkıda bulunabilir. Nakil sonrası renal arter stenozu gibi allogreftvasküler uzlaşma, hipertansiyonun tedavi edilebilir bir nedenidir ve yeni başlayan hipertansiyonu olan veya yanıt vermeyen hastalarda antihipertansif tedaviyle kolayca geçer.Renal transplantasyondan sonra hipertansiyonun spesifik nedenini tespit etmek her zaman mümkün olmayabilir, çünkü alıcıda yukarıda sayılan birden fazla faktör birlikte çalışıyor olabilir. Bu nedenle, böbrek nakli alıcılarında her klinik ziyaretlerinde hipertansiyon taraması yapılmasını önerilmektedir. Yüksek kan basıncının, böbrek allogreft alıcıları için de uzun vadeli sonuçları vardır: sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg artış, daha yüksek greft yetmezliği ve ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, böbrek nakli hastalarına hiper tansiyon tanısı şu kriterlere göre konulmalıdır; en az iki durumda yüksek kan sistolik basıncı >140 mmHg veya diyastolik basınç >90 mmHg. Bu popülasyonda kullanılacak antihipertansifilaç tiplerine ilişkin güçlü veriler veya spesifik öneriler bulunmamakla birlikte, bazı gözlemsel çalışmalar, belirli durumlarda kalsiyum kanal blokerlerinden kaçınılması önerilmektedir.

11- Kronik transplantnefropatisi

Kronik transplantnefropatisi nedenleri; kronik rejeksiyon, kronik kalsinörin inhibitörü toksisitesi, primer hastalık tekrarlaması, de novo böbrek hastalığı, hipertansiyon, hiperlipidemi ve ateroskleroz, renal arter stenozu, obstrüktifnefropati ve obezitedir.

Böbrek transplantasyonundan sonra geç dönem komplikasyonu olup, immünolojik ve nonimmünolojik nedenlere bağlıdır.Greft bu olaylardan zaman içinde ve yavaş olarak etkilenerek fonksiyonunu kaybetmeye başlar. Kronik parankimal böbrek hastalığı olarak davranır.Geri dönüşümlü değildir, nedene bağlı olarak progresyonu yavaşlatılabilir.

Cerrahi Komplikasyonlar

1- Yara komplikasyonları

Diğer ameliyat türlerinde olduğu gibi, yaklaşık %5'lik bir insidansla yara komplikasyonları muhtemelen bir böbrek naklinden sonra en sık görülen cerrahi komplikasyondur. Yara komplikasyonlarının genel risk faktörleri, sistemik faktörler (örn. ileri yaş, obezite, diyabet ve yetersiz beslenme), yara özellikleri (örn. hematom ve ölü boşluk) ve operasyon özellikleri (örn. intraoperatifkontaminasyon, kötü cerrahi teknik, >2 saat gibi uzun operasyon süresi) dahil olmak üzere diğer cerrahi türlerine benzer. Greft böbreğin her iki kutbunda iki doğal ölü boşluk oluşur,hematom ve lenfosel oluşumu gibi durumlar genel ürolojik prosedürden daha sık görülür.

Bağışıklığı baskılayan ilaçlar, yara iyileşmesi ve enfeksiyona karşı direnç üzerinde önemli olumsuz etkilere sahiptir. Steroidlerin yara iyileşmesi üzerindeki iyi bilinen bozukluğunun yanı sıra, yaygın olarak kullanılan immünosupresan olan mikofenolatmofetil (MMF), yara komplikasyonları için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Son zamanlarda, nefrotoksik olmadığına inanılan rapamisinprotein kompleksinin memeli hedef inhibitörü (mTOR) olan sirolimus ve everolimus, yaraların iyileşmesi ve onarımı için gerekli olan güçlü antiproliferatif, antiinflamatuar, antianjiyogenez ve antilenfanjiyojenik aktiviteleri bloke edereklenfosel gelişimi ve kötü yara iyileşmesi ile ilişkili bulunmuştur. Öte yandan, transplantasyon uygulanan hastalarda zayıf yara iyileşmesi ve enfeksiyon riski yüksek olmasına rağmen, yara komplikasyonlarının insidansı, benzer tipte cerrahi geçiren transplant olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek değildir. Ancak yara komplikasyonları sıklıkla hasta memnuniyetsizliğine ve artan maliyete neden olmakta, ayrıca bazı durumlarda yara komplikasyonları greft kaybı ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Genel olarak, yara komplikasyonları enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar olarak kategorize edilebilir.

1.1- Yara Enfeksiyonları

Yara enfeksiyonları vakaların yaklaşık %4'ünde görülmektedir. Risk faktörleri arasında>60 yaşındaki alıcılar, yüksek BMI, anemi, hipo-albüminemi, uzun cerrahi süreleri (>200 dakika) bulunmaktadır. Yaygın olarak dahil olan bakteriler Enterobacteriaceae, Staphylococcusaureus ve Pseudomonas'tır.

Yara enfeksiyonları yüzeysel yara enfeksiyonları ve derin yara enfeksiyonları olarak ikiyeayrılabilir.

Yüzeysel yara enfeksiyonları: Ameliyattan sonraki 30 gün içinde teşhis edilir, cilt veya cilt altı doku ile sınırlıdır ve aşağıdakilerden en az biri bulunmalıdır:

a. yüzeysel insizyondanpürülan drenaj;

b. ağrı, hassasiyet, sıcaklık veya şişlik gibi enfeksiyon belirtisi veya semptomu vekültür negatif olmadıkça kesi bir cerrah tarafından kasıtlı olarak açık bırakılır;

c. yüzeyel yara enfeksiyonu tanısı cerrah tarafından doğrulanır.

Derin yara enfeksiyonları: Ameliyattan sonraki 30 gün içinde teşhis edilir, fasyal veya kas tabakalarını tutar ve aşağıdakilerden en az biri olmalıdır:

a. derin insizyondanpürülan drenaj;

b. hastada ateş (>38°C), lokalize ağrı veyahassasiyet;

c. Doğrudan muayenedeveya radyolojik olarak bir apse bulunursapüy kültürü alınmalıdır, bir veya daha fazla mikro-organizma içerebilir

d. Derin insizyonel enfeksiyon tanısı cerrahi eksplorasyon ve drenaj için yapılan işlemde doğrulanır

Yara enfeksiyonlarının tedavisi, yaranın açılması, püy boşaltılması, yaranın temizlenmesi ve pansumanın değiştirilmesi gibi geniş spektrumlu antibiyotik ve cerrahi bakımın uygulanması dahil genel cerrahinin evrensel ilkelerine uygun olmalıdır. Negatif basınç / vakum (VAC) uygulaması, yara bakımında hızlı sonuç elde etmek için başarılı bir şekilde kullanılabilir. Böbrek nakli hastaları için bağışıklık baskılayıcı dozlar azaltılmalıdır; sirolimus bazlı immünsüpresif rejim varsa cerrahi bölgenin koşullarına göre takrolimus veya siklosporin bazlı rejime dönüştürülebilir. Uzun süreli antibiyotik kullanımı için geniş spektrumlu antibiyotiğin zamanlaması ve dozu, sistematik olarak araştırılmalı ve infeksiyon hastalıkları uzmanı ile koordineli bir şekilde tedavi planlanmalıdır.

1.2- Enfeksiyöz olmayan yara komplikasyonları

Enfeksiyöz olmayan yara komplikasyonları genellikle yara ayrılması, perigraft steril sıvı toplanması ve insizyonel herniler dahil olmak üzere enfeksiyonlar dışındaki tüm yara problemlerini ifade eder. Enfeksiyöz olmamasına rağmen, her biri yara enfeksiyonları için önemli risk faktörleridir. Perigraft steril sıvı koleksiyonları, seroma ve lenfoseli içerir.

Yara açılması, belgelenmiş enfeksiyon yokluğunda, cerrahi sütür hatları boyunca erken dönemde insizyon yapılan cilt hatlarının iyileşemeden ayrılması olarak tanımlanır. Benzer şekilde, yüzeysel ve derin yara ayrışması olarak kategorize edilebilir. İnsizyonel fıtıklar, derin yara ayrılmasının bir sonucu olarak bir organın veya dokunun bir kısmının kesiden dışarı çıkmasıdır. Böbrek transplantasyonlarının yaklaşık %4'ünde insizyonelherni oluşur. Risk faktörleri arasında yaş, obezite, diyabet, hematom, rejeksiyon, aynı nakil kesisinden yeniden ameliyat ve m-TOR inhibitörlerinin kullanımı yer alır. İnsizyonelhernilerin çoğu böbrek naklinden sonraki ilk üç ayda gelişmiştir.

Genellikle yüzeyel yara ayrışmaları antibiyotik tedavisi dışında yüzeyel yara enfeksiyonu olarak ele alınır. Anerjik bir yara için iyileşme süreci, umut verici sonuçlar veren negatif basınç /vakum (VAC) yöntemiyle elektif olarak uyarılabilir. Tersine, derin yara ayrışması ve semptomatik insizyonel herniler cerrahi onarım gerektirir. Açık ve laparoskopik onarım yaklaşımları cerrahın tercihine göre güvenli ve etkilidir. Rutin olarak, küçük defektler primer fasiyal onarıma tabi tutulur ve büyük veya tekrarlayan defektler mesh ile onarılır.

1.3- Kanama

Tüm ameliyatlarda olduğu gibi, postoperatif kanama böbrek nakli sonuçlarını zorlaştırabilir. Kanama genellikle transplantasyondan sonraki ilk 24 ila 48 saat içinde ortaya çıkar

ve hematokritin azalması, greft üzerinde insizyonda şişme veya kan sızması ile teşhis edilir. Postoperatif kanama, böbrek nakli alıcılarının kabaca %0,2-25'inde görülür ve profilaktikantikoagülasyon olarak daha yüksek dozlarda heparin alan kalsifiyeiliak damarları olanlarda ve koroner arter veya serebrovasküler hastalık gibi diğer tıbbi problemler için antikoagülasyon ajanları alan hastalarda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Hematomlar genellikle renal transplantasyonda minör bir komplikasyondur. Küçük ve asemptomatik hematomlar genellikle herhangi bir müdahale gerektirmez. Daha büyük hematomlarda, greft disfonksiyonu ve/veya trombotikgreft damar komplikasyonları ile birlikte dış basınca bağlı klinik belirtiler ve semptomlar mevcut olabilir. Bu vakalar, bilgisayarlı tomografi (BT) veya ultrason (US) rehberliğinde perkütan drenaj ile tedavi edilebilir veya cerrahi tedavi gerektirebilir.

2- Damar komplikasyonları

Böbrek nakli sırasında ve sonrasında vasküler komplikasyonlar genellikle %10'dan daha az bir oranda görülür. Ancak greft disfonksiyonunun önemli nedenleri arasındadır. Etkilenen damara vasküler komplikasyonlar gruplandırılabilir.

2.1- Greft damarları komplikasyonları

2.1.1- Renal Arter Trombozu

Renal arterin trombüs ile tıkanması genel olarak renal transplantasyonların %0,2-3,5'inde meydana gelen nadir bir olaydır. Nadir görülmesine rağmen, %2-7oranında erken greft kaybıyla sonuçlanan acil bir durumdur. Renal arter trombozunun kesin nedeni bilinmemekle birlikteteknik faktörler önemli nedeni olup katkıda bulunan diğer olası faktörler; trombofilik durum, önceki tromboz öyküsü, lupus antikoagülanları, ateroskleroz, zayıf kalp debisi, ateroskleroz, ATN veya akut rejeksiyon olarak sayılabilir. Kötü suturasyon, çoklu arterler ve pediatrik nakiller riskli gruplardır. Erken cerrahi müdahale ile sonuç alınabilen olgular vardır. Arteryel damarda uygunsuz açılanma(kinking), torsiyon, intimal yaralanmalar sıklıkla bildirilen ve kaçınılması gereken teknik hatalardır. Tekrarlanan reanastomoz ve iatrojenikvasküler yaralanma oluşumunu azaltmak için vasküleranastomoz teknikleri ve greft kurtarma teknikleri konusunda yeterli eğitim esastır. Renal arter trombozu herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir, ancak genellikle ameliyat sonrası erken dönemde ortaya çıkar. Tipik klinik prezentasyon, akut rejeksiyon ve ürolojik komplikasyonlar ile ayırıcı tanı gerektiren, genellikle ağrısız, greft fonksiyonunda bozulma ile ani başlayan oligüri veya anüri, böbrek fonksiyon testlerinde bozulmadır. Bilgisayarlı tomografi (BT), Doppler ultrason çalışmaları sonuçsuz kaldığında renal arter trombozunu doğrudan gösterebildiği için daha tanısal olabilir. Anjiyografi, tam açıklanamayan durumlarda yapılabilir. Tromoboz tanısı düşünüldüğün degrefti kurtarmak için hızlı reoperasyon çok önemlidir, çünkü dakikalar içinde geri dönüşümsüz kortikal nekroz meydana gelişecektir. Greftin kurtarılabilir göründüğü nadir durumlarda trombektomi yapılabilir. Bu durumda iliak arter klemplenir ve pıhtıyı çıkarmak için damar anastomozunundiseksiyonuna karşı arteriyotomi yapılır. Greft yerinde yıkanabilir ve yeniden vaskü-

larize edilebilir. Ne yazık ki, durumların çoğunda greftperfüze edilemez ve bu nedenle allogreft nefrektomi yapılır. Alternatif olarak, bir kateter yoluyla doğrudan transplantrenal artere trombolitik ajan uygulaması, transplantasyondan sonraki ilk on ila ondört günden sonra etkili bir tedavi olabilir.

Transplantnefrektomi ile sonuçlanması greft sağkalımının son derece kötü prognozu nedeniyle, özellikle yüksek riskli hastalarda profilaktik önlemler/tedaviler son derece önemlidir.

2.1.2- Renal Ven Trombozu

Renal ven trombozu (RVT), posttransplant ilk hafta içinde görülen %0,3-4'lük bir insidansa sahip bir komplikasyondur. Çoğunlukla greft kaybı ile sonuçlanmaktadır. RVT'nin patogenezi hala tartışmalı olup renal arter trombozuna neden olan birçok faktör burada da görev alır. Ayrıca teknik nedenlerin de rol oynaması kaçınılmazdır. Uzun bir renalven, bazı çalışmalarda katkıda bulunan bir trombojenik faktör olarak kabul edilemsi nedeni ile bazı merkezler trombozu önlemek için ameliyat sırasında rutin olarak sol renalveni kısaltır. Küçük damar ve çoklu damarlar da tromboza zemin hazırlayabilir. Arterden farklı olarak, ven duvarı ince ve kırılgandır, hasara daha yatkındır, sıkıştırılma ve bükülmeye dayanıksızdır, bu nedenle titiz cerrahi teknikler ile RVT oluşumunu önleyebilir. Renal arter trombozunun aksine, RVT'nin klinik sunumu daha belirgin ve tehlikelidir.

Ameliyattan yıllar sonra bile ortaya çıkan geç dönem RVT'u, esas olarak trombofilik durumlardan, ipsilateralDVT'den kaynaklanan sekondertrombozdan veya de novonefropatiden kaynaklanır. Erken akut vakaların çoğunda, greft fonksiyonunun bozulmasıyla birlikte tipik ani oligüri veya anüri başlangıcının yanı sıra, greft üzerinde şiddetli ağrı ve şişlik saptanır, greftin yırtılması meydana gelirse, kararsız bir hemodinamik durum ve azalan hemoglobin konsantrasyonu mevcuttur. Bu nedenle yaşamsal önem de taşımaktadır. Geç RVT'nin klinik sunumu, özellikle renalvenin kısmi tıkanıklığı olan böbrekler için klinik daha hafif olabilir, bazen sadece kötüleşen disfonksiyonel bir greftile prezente olur. Ultrason görüntülerinde, allogreft şişmiş ve hipoekoik görünebilir. Doppler ultrason incelemesinde, venöz akış yoktur ve arteriyel dalga biçimi ters, platolaşandiyastolik akışı gösterir. Greftrüptürü meydana gelirse perinefrik sıvı toplanması veya büyük hematom görülebilir.

Klinik prezentasyon ve ultrason muayenesi ile erken tanı konulduktan sonra hasta en kısa sürede acil eksplorasyona alınmalıdır. Bu yaklaşımgrefti kurtarmak için tek şanstır. Allogrefti kurtarmanın iki yolu vardır; trombektomi veya retransplantasyon. İlk olarak, herhangi bir prosedürden önce hastanın heparinize edilmesi gerekir, eğer belirgin bir teknik hata kanıtı yoksa, renal venden trombektomi denenebilir. Taze pıhtı çıkarılmalı ve tamamen temizlenmelidir. Kanamayı kontrol etmek için transplantrenal arteri klemplenebilir. Greft kapsülü yırtılırsa, yırtılmanın onarımı da yapılmalıdır. Nedeni belirlemek için rutin bir damar dokusu biyopsisi gereklidir. Böbreğin çıkarılması ve koruma solüsyonu ile reperfüzyon, özellikle canlı donörden kısa sağ renal ven varlığında gelişmiş ise son seçenek olarak uygulanabilir. Reanastomozu kolaylaştırmak için iliakven maksimum düzeyde mobilize edilmelidir. Açık cerrahi tekniğin yanı sıra, perkütan kimyasal ve me-

kanik trombolitik tedaviler ancak pulmoneremboliye yol açma riski de düşünülmelidir. Kısmi gelişen RVT'unu heparin ile tedavi etmek mümkün olabilir.

2.1.3- Nakil Renal Arter Psödoanevrizma ve Nakil Renal Arter Rüptür

Transplantrenal arter psödoanevrizması ve transplantrenal arter rüptürü, böbrek transplantasyonlarından sonra insidans oranı %1'den az olan, son derece nadir fakat potansiyel olarak ciddi sonuçları olan iki vasküler komplikasyondur. Transplantrenal arter psödoanevrizması, transplantrenal arter rüptürü için önemli bir risk faktörüdür. Transplantrenal arter psödoanevrizması ekstrarenal veya intrarenal olabilir. Ekstrarenal psödoanevrizmalar genellikle anastomoz bölgesinde yerleşir ve genellikle kötü cerrahi teknik, damar duvarı iskemisi veya özellikle mantar enfeksiyonu olmak üzere perivasküler enfeksiyonun neden olduğu arteriyel ayrışmadan kaynaklanır. Böbrek naklinden sonra psödoanevrizma gelişen hastalar genellikle asemptomatiktir ve insidental olarak tanı konulur. Çok azında akut rüptür nedeniyle ateş, anemi, hipertansiyon, fonksiyonel bozukluk, greft kaybı ve hayatı tehdit eden kanama ile başvurduğu bildirilmiştir. Literatür çerçevesinde rüptür riskini tahmin edecek belirli bir fiziksel bulgu olmadığı görülmektedir. Doppler ultrason ile tarama bu durumları tanıyabilir. Tanıyı doğrulamak için BT anjiyografi, manyetik rezonans (MR) anjiyografi veya kateterizasyon ile konvansiyonel anjiyografi kullanılabilir. Psödoanevrizma onarımı endikasyonları ve tedavi seçenekleri tartışmalıdır. Akut rüptür nedeniyle yaşamı tehdit eden kanama acil müdahale gerektirir, allogreft kesinlikle tehlikeye girer ve kaçınılmaz olarak transplantnefrektomisi gerekebilir. Son raporlar, semptomatik psödoanevrizmalarda boyutlarının büyük olması (>2.5cm), enfeksiyon varlığı, preogresif genişleme saptanması yaklaşan rüptürün habercisi olduğunu savunmaktadır. Bazı yazarlar, semptomatik olup olmadığına bakılmaksızın psödoanevrizma bulunduğu sürece cerrahi onarım önermektedir. Asemptomatik küçük psödoanevrizmalar, düzenli izleme ile konservatif olarak tedavi edilebilir, ancak bu hastalarda spontanakut renal arter rüptürü riski bulunduğunu hatırda tutmak gereklidir. Açık cerrahi onarım, endovasküler onarım ve ultrason kılavuzluğunda perkütantrombin enjeksiyonu, renal transplantasyonunu komplike hale getiren ekstrarenal psödoanevrizmayı yönetmek için bildirilen güncel tedavi seçenekleridir.

Öte yandan, hasta takiplerinde uygulanabilen perkütanböbrek biyopsisi, vakaların %1-18'inde arteriovenöz (AV) fistüller ve/veya intrarenal psödoanevrizmalar ile sonuçlanabilir. AV fistülün etiyolojisi komşu arteriyel ve venöz dalların eş zamanlı yaralanması ile ilişkilidir. Sadece atardamar dalı hasar gördüğünde yalancı anevrizma oluşur. Her iki duruma da renkli Doppler USG ile tanı konur. AV fistüllerin çoğunluğu asemptomatiktir, bir ila iki yıl içinde kendiliğinden düzelirken, yaklaşık %30'u devam eder ve semptomatik hale gelir. Tipik olarak, semptomlar arteriyel ve venöz damarlar arasındaki şant nedeniyle hipertansiyon, hematüri ve greftdisfonksiyonudur. Genişleyen yalancı anevrizmalarda spontanrüptür riski artar. Hem AV fistül hem de yalancı anevrizma için, anjiyografikselektif/superselektif embolizasyon, tercih edilen tedavidir. Parsiyel veya radikal allogreftnefrektomi şu anda son seçenek olarak kabul edilmektedir.

2.1.4- Renal Arter Stenozu

Transplantrenal arter stenozu (TRAS), renal transplantasyonu takiben en sık görülen vasküler komplikasyondur. Tanı için kullanılan kriterlere bağlı olarak insidansı %1-25 arasında değişmektedir. Posttransplant hipertansiyon vakalarının yaklaşık %1-5'ini ve tüm posttransplantvasküler komplikasyonların en az %75'ini oluşturur. TRAS, refrakterposttransplant hipertansiyon ve greftdisfonksiyonunun potansiyel olarak tedavi edilebilir bir nedenidir. Renal transplant arter stenozunun üç ana tipi vardır: (1) anastomozdastenoz; (2) lokalize darlık ve (3) çoklu veya yaygın darlıklar.

Darlık ve buna ait belirtiler herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmekle birlikte, genellikle böbrek naklinden 3 ay ile 2 yıl sonra ortaya çıkar. Hastalığın başlangıcının farklı yerleri ve zamanlamaları farklı etiyolojileri yansıtabilir. Stenozun en sık nedeni teknik nedenlerdir. Genellikle anastomozda ve özellikle uç uca anastomozda yer alan hatalı cerrahi tekniğe bağlı darlıklar ortaya çıkmaktadır. Diğer teknik nedenler arasındadiseksiyon sırasında gelişebilen damar duvar yaralanmaları, akım durdurmak için kullanılanvaskülerklempler, arter torsiyonu veya açılanmasına bağlı intimalyaralanmalardır. Stenoz ayrıca donör veya alıcı aterosklerozunun bir sonucu da olabilir. İmmünolojik hasarda, özellikle diffüz ve multiplstenozlarda olası neden olarak ileri sürülmektedir. Teknik nedenlerden kaynaklanan TRAS genellikle transplantasyondan sonra erken dönemde ortaya çıkarken, transplantasyondan birkaç yıl sonra meydana gelen darlıklar, genellikle ya transplantrenal arterin ya da proksimal iliak arterin aterosklerotik hastalığını düşündürür. Hemodinamik olarak anlamlı darlıklar oluştuğunda, inatçı hipertansiyon ve ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğu sık görülür, tedavi edilmezse geri dönüşümsüz greft kaybı gelişir. Fizik muayenede iliakfossadavasküler bir üfürüm duyulabilir, ancak üfürüm olmaması da darlık olmadığı anlamına gelmez. TRAS teşhisinde altın standart hala renal anjiyografidir, ancak invazif olmayan testlere dayanarak bir stenozdan şüphelenildiğinde sadece elektif olarak endikedir. Doppler ultrason, birçok avantajı ile TRAS'ın tanı ve takibini sağlayan görüntüleme yöntemi haline gelmiştir.Tanı, greftrenal arterde>200 cm/s'lik bir pik sistolik hız (PSV) gösteren renkli Doppler USG ile konur.

Genellikle, %50'nin üzerindeki bir stenoz, böbrek yetmezliğine gidiş riski olarak kabul edilir. Hafif stenoz (<%50) ve allogreftte bozulma olmaksızın semptomların olmaması durumunda, tedavi normalde konservatiftir; bununla birlikte, olası greft yetmezliği riskinden dolayı renkli Doppler USG ve klinik parametrelerle sıkı bir takip uygulanmalıdır. Klinik olarak anlamlı darlık ve/veya renkli DopplerUSG'de şiddetlistenoz (>%50) vakalarında, doğrulayıcı bir anjiyogram yapılmalıdır.

TRAS ya konservatif olarak ya darevaskülarizasyon ile tedavi edilebilir. Stenoz, allogreftperfüzyonunun tehlikeye atılmaması koşuluyla farmakolojik olarak başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Revaskülarizasyon, perkütantranslüminalanjiyoplasti (PTA) veya cerrahi düzeltme ile olabilir. PTA, tercih edilen inisyal tedavi yöntemidir. Klinik başarı ile %80'den fazladır ayrıca, restenoz oranları %10-60 olarak bildirilmiştir. Girişimsel radyoloji tipik olarak ilk tercih olmakla birlikte yeni nakil, çoklu, uzun ve dar stenoz veya anjiyoplastinin başarısız olması nedeniyle radyolojik anjiyoplasti için uygun olmadığı düşünülen hastalar cerrahi tedaviden fayda görebilir.

Cerrahi teknikler arasında anastomozun rezeksiyonu ve revizyonu, stenotiksegmentinsafenven baypas grefti, yama grefti veya lokalize endarterektomi yer alır. Başarı oranı %63-92 arasında değişmektedir ve nüks oranı %12'ye yakındır. %70'i geçen darlıklarda acil müdahale zorunludur.

2.2- Alıcı damar komplikasyonları

2.2.1- İlyak Arter Darlığı

İlyak arter stenozu, renal transplantasyondan sonra nadir görülen bir komplikasyondur, ancak hipertansiyon ve renaldisfonksiyona neden olabilir. Darlık, anastomoz yerinin proksimalinde,distalinde veya her ikisinde meydana gelebilir.Bilateral veya çok seviyeli tıkayıcı hastalık da görülebilir. Genellikle lezyon, "transplantrenal arter proksimalinde gelişen iliak segmentstenozu (Prox-TRAS)" olarak bilinen transplantanastomoz bölgesinin proksimalinde bulunur. Prox-TRAS insidansı %2,4 olarak bildirilmiştir. TRAS'a neden olan nedenler aynı zamanda teknik hatalar ve ateroskleroz gibi iliak arter stenozunun predispozan faktörleridir. İliak arter stenozundan oksultasyonda üfürümler, alt ekstremitde topallama, hipertansiyon ve renalallogreftdisfonksiyonu gibi klinik belirtilerle şüphelenilir. Ancak asemptomatik olabileceği akılda tutulmalıdır. Prox-TRAS'a sadece yüksek insidansı nedeniyle değil aynı zamanda distalstenoz ile karşılaştırıldığında allogreft ve ipsilateral alt ekstremite iskemisine neden olabileceği için çok daha önemlidir. Ana iliak arterin derinliği veya Doppler açısının uygun olmaması nedeniyle tüm hastalarda dupleks sonografi yöntemi ile transplant arter proksimalinde darlığın görülmesi sağlanamadığı için tanı direkt ve indirekt kanıtlarla konur. İzole Prox-TRAS tanısı için kriterler aşağıdaki gibi özetlenmiştir:

1. Daha önceki data ile karşılaştırmaya göre düşük pulsatilite indeksinde azalma
2. Düşük düşük pulsatilite indeksi (<1.0)
3. Pulsusparvus ve tardus
4. TRAS yok
5. Greftin proksimalindeki iliak arter içindeki Vmax>200 cm/sn
6. Transplant arterin distalinde iliak arter içindeki monofazik akış profili

Kısa iliak arter oklüzyonları veya stenozu için stentli PTA, çoğu hastada kısa ve uzun vadeli başarılı sonuçlar göstermiştir. Özellikle aterosklerotik hastalığı olan çok seviyeli tıkayıcı veya iki taraflı lezyonları olan hastalarda endarterektomi veya bypass cerrahisi düşünülebilir.

2.2.2- Eksternaliliak Arter Psödoanevrizmaları

Renal transplantasyonu sonrasında eksternaliliak arter psödoanevrizmaları insidensi <%1 civarlarındadır. Etiyolojisi, genellikle hatalı cerrahi teknik veya perivasküler enfeksiyona bağlı vasküler yaralanmanın bir sonucudur. Ultrasonda ile kolaylıkla tanısı konabilir. Transplant nefrektomi ve psödoanevrizma eksizyonunun yanı sıra, alt ekstremite iskemisini önlemek için arteriyel rekonstrüksiyon da bu süreçte önerilmektedir. Son on yılda endovasküler onarım, acil durumlarda bile ilk tercih edilen tedavi yöntemi haline gelmiştir. Uçtan uca arteriyel anastomoz standart yöntem haline gelmesinde ötürüinternaliliak arter psödoanevrizmalarının insidansı son derece düşüktür.

2.2.3- Derin VenTrombozu

Derin ventrombozu (DVT) cerrahi işlemlerden sonra ortaya çıkan,iyi bilinen bir komplikasyon olup, iyi karakterize edilmiştir. Böbrek nakli sonrası DVT'nininsidansı %0,8-25 arasında değişmektedir. Muhtemel nedenler arasında pelvikdiseksiyon, iliak venin klemplenmesi ile yapılan venöz anastomoz, böbreğin pozisyonuna sekonder venöz boşalmanın azalması, hematom veya lenfosellerin neden olduğu mekanik kompresyon sayılabilir. Bunaek olarak diyabetik hastalarda daha yüksek orandagörülmektedir. Teorik olarak, iliak veneanatomoz yapılmış olan renalgreftin konumu alt ekstremiteden venöz çıkışı etkileyebilir. Ancak çalışmalarda, kontralateral tarafilegreftin tarafında posttransplant DVT'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DVT'nin tanımlanmış risk faktörleri, >40 üstü, obezite, venöz tromboembolizm öyküsü, 5 günden fazla yatak istirahati de böbrek naklinden sonra DVT'na katkıda bulunur. Ağrı, şişlik ve baldır hassasiyeti gibi klinik belirti ve bulgular tek başınaDVT'nu teşhis etmek için kullanılamaz, ancak tanıyı doğrulamak için daha fazla test yapılması konusunda hekimi uyarır. DVT hastalarının çoğu asemptomatiktir,ancak potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyon olan akut pulmoneremboli olarak ortaya çıkar. Nadir durumlarda DVT, ileofemoral derin venöz trombozun proksimale yayılması nedeniyle renalallogreft kaybına neden olabilir. Dupleks ultrasonografi, %97 duyarlılık ve %94 özgüllük ile en yaygın kullanılan tanısal test olarak kullanılır. Öte yandan pulmoneremboliyi ekarte etmek için pulmonerBT anjiyografi yapılabilir.

Venöz trombozun yayılmasını, fatal ve non-fatal pulmoner emboliyi önlemek ve tromboz riskini azaltmak için nakil sonrası DVT hastası için terapötik antikoagülasyon zorunludur. Medikal tedavide, unfraksiyoneheparin, varfarin ve düşük moleküler ağırlıklı heparini bulunmaktadır. Ağrı ve şişliği azaltmak ve post-trombotik sendrom insidansını azaltmak için dereceli kompresyon çorapları kullanılmalıdır. İlio-femoral ventrombozu için venöz trombektominin rolü ve zamanlaması hakkında, özellikle böbrek nakli hastaları için, tam karar verilememiştir. Pıhtının erken çıkarılması, açık veya endovasküler bir yaklaşım kullanılarak mekanik trombektomi veya kateterle yönlendirilen trombolizis ile sağlanır. Pulmoneremboli riski en yüksek olan hastalarda kalıcı veya çıkartılabileninferior vena kaval filtreler yerleştirilebilir. Erken ambulasyon, baldır egzersizleri veya dereceli kompresyon çoraplarının takılması gibi DVT profilaksisinin genel ilkeleri ve önlemleri de böbrek nakli hastaları, özellikle yüksek riskli hastalar için önemlidir. DVT öyküsü olan obez bir hasta gibi daha yüksek riskli hastalar için kanama riski de dikkate alınarak düşük moleküler ağırlıklı heparininsubkutan enjeksiyonu eklenebilir. Antikoagulan tedaviye 3 ay devam edilmesi önerilmektedir.

3- Ürolojik komplikasyonlar

Ürolojik komplikasyonlar, önemli morbidite ve bazen de greft fonksiyonunu riske eden durumlardır. Böbrek nakli prosedürünü takiben oldukça yaygın görülmektedir. Genel olarak, ürolojik komplikasyonlar bir dereceye kadar önlenebilen durumlardır. Hematüri ve idrar yolu enfeksiyonu gibi ürolojik komplikasyonlar genellikle cerrahi komplikasyonların semptomlarının veya sonuçlarının bir parçasıdır. Majör cerrahi ürolojik komplikasyonlar; idrar kaçağı, üreteral obstrüksiyon, vezikoüreteral reflü ve renal allogreft rüptürüdür.

3.1- İdrar kaçağı

İdrar kaçakları, %1-4,3 arasında bildirilen bir insidansda görülüp, renalpelvis, üreterovezikal veya direkt üreteral orijinli olabilir. Pelvik sızıntı genellikle back-table hazırlığı veya transplantasyon sırasında renalpelvis-defarkedilmemiş cerrahi laserasyonunun bir sonucudur.

Üretrovezikalanatomoz çeşitli tekniklerle gerçekleştirilebilir. Randomize klinik çalışmaların ve gözlemsel çalışmaların meta-analizinde; Lich-Gregoir(LG) tekniği Politano-Leadbettertekniği ile ve yine Lich-Gregoir tekniği U-sutürasyon tekniği ile karşılaştırıldığında, LG tekniğinde idrar kaçağı prevalansı (risk oranı (RR): 0.47, %95 güven aralığı (CI): 0.30 ila 0.75) ve hematüriprevalansı anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Bu teknikler arasında üreter darlıkları veya vezikoüreteralreflüprevalansı açısından fark olmamakla birlikte, LG tekniğinde diğer tekniklerine göre daha az ürolojik komplikasyon rapor edilmektedir.

Transplantüreterirenal arterin küçük dallarının periüreteral yağ dokusunda veya alt pol arterinin uç dallarından gerçekleşir; dolayısıyla üreterdistalinin daha iskemik olma eğilimi bulunmaktadır.Bu da çoğu üreteral sızıntının üreterovezikal bileşkeden kaynaklanma nedenini açıklar. Öte yandan, akut rejeksiyon sırasında gelişen iskemiimmün hasar ile şiddetlenebilir. İdrar kaçağına neden olan diğer önemli faktör, teknik hatalardan oluşan cerrahi teknik problemlerdir. En önemli teknik sorun, su geçirmez ve tansiyonsuz bir anastomoz elde edilememesidir. TıkanmışFoleykateterine bağlı mesanede distansiyon veya üreterde tespit edilemeyen elektrokoter yaralanması nedeniyle anatomozdanayrılması nadir olmakla birlikte kaçak durumunda bu olasılıkları da düşünmelidir. Yanlış yerleştirilmiş DJüreteralstentin neden olduğu üreteriskemisi ve perforasyonu nadir görülen nedendir. Üreter kaçaklarının klinik görünümü ve semptomlar etyolojisi hakkında bilgi verebilir.Üreteralsütürlerin yanlış yerleştirilmesi gibi teknik hatalardan kaynaklanan kaçaklar sıklıkla ilk 4 gün içinde, nekroz kaynaklı kaçaklar ise genellikle ilk 14 gün içinde ortaya çıkar. Semptomlar tipik olarak idrar çıkışında önemli bir azalma, perigraft dren hacminde artışbeklenir. Bazen drenlerin yer değiştirmesi veya dren tüplerinin çıkarılmış olması nedeniyle idrar kaçağı boşaltılamaz, idrar retroperitoneal boşluğa veya yaranın dışına akar, hatta yüksek basınç altında veya peritondaki farkedilmemiş bir açıklıktan periton geçebilir. Alt karın bölgelerinde şişkinlik, gergin ve hassas skrotum veya labia ödemi, karın ve/veya sırt ağrısı yer alır. Ateş, enfeksiyon belirtisi olmasa bile sıklıkla görülür. Büyük hacimli idrar kaçağı, toplayıcı sistemi veya damarlara bası oluşturacak boyutlara ulaşırsagreft işlevi de tehlikeye girer. Gelen sıvının idrar ve lenf sıvısı olup olmadığının ayırt edilmesi gerekebilir, bu amaçla gelen sıvıdan kreatinin çalışılır. Lenf sıvısı ve serumdaki kreatinin hemen hemen aynıdır, oysa idrardaki kreatinin belirgin şekilde yüksektir. Tanıya yardımcı olmak için çeşitli görüntüleme yöntemleri de kullanılabilir. Ultrasonografi atravmatik avantajları nedeniyle ilk önce uygulanabilir, üriner ekstravazasyon görüntülenebilir, ancak kaynağı belirlemek genellikle mümkün olmaz. İntravenözpyelografi, greft fonksiyonu normal ise pozitif bulgu verebilir ve özellikle anastomoz yerinde ise sistogramfazı sızıntıyı gösterebilir. Bazı özellikli durumlarda radyonüklid görüntüleme de tanıda kullanılabilir.

Kalıcı bir üreteralstent varsa çoğu üreteral sızıntı, en az 2 hafta boyunca uzatılmış üretralkateterizasyonla tedavi edilebilir. Konservatif yöntem başarısız olma halinde cerrahi endikedir. Üreteral obstrüksiyona sekonder hidronefoz varsa perkütan nefrostomi tüpü yerleştirilmesi daha pratik olabilir. Açık cerrahi birçok yazar tarafından tercih edilen bir yöntemdir. Yaygın doku ödemi sızıntıyı bulmada ciddi zorluk yaratabilir. Mesaneyi aralıklı olarak doldurmak ve boşaltmak, bazen bir boya olan metiltioniniyumklorid (eski adıyla metilen mavisi) kullanmak sızıntıyı belirlemede yardımcı olabilir. Üreterovezikal bileşkede kaçağın basit onarımı önerilmemektedir, çünkü nekroz sonucu gelişen kaçaklarda primer onarımda başarı oranı düşüktür bu nedenle üreterinyeni konulan stent üzerine reimplantasyonudaha iyi sonuç veren bir seçenektir. Görünür nekroz bulunursa, transplantüreter açıkça sağlıklı olduğu yere kadar kesilmelidir. Üreterin nekrotik kısmı çıkarıldıktan sonra eğer gerilimsiz bir anastomoz sağlanabiliyorsa transplantüreterinreimplantasyonuyeterli olacaktır. Bu noktadanativüriner sistemin kullanılması düşünülebilir ve ipsilateralnativüreter ile üreteroüreterostomi birçok avantajı ile en iyi seçim olabilir. Boari mesane flepleri, nativüreter yoksa yararlı olabilir. Boari mesane flepleri, total iskemiküreter kayıplarında bile başarılı bir sonuçla böbrek drenajı için kullanılabilir. Ancak bu teknik mesane hacmini azaltır ve mesane kapasitesi düşük hastalar için yöntem dikkatli seçilmelidir. Bazen mesane, birkaç haftalık süre için bir nefrostomi tüpü aracılığı ile doğrudan böbrek kapsülüne anastomoz edilebilir, ancak transplant böbreğin veya mesanenin yeterince mobilize edilememesi nedeniyle pyelovezikostomi genellikle başarısız olmaktadır. Nativürotelyuma ulaşılamıyorsa ilealsegment uygulanması bir alternatif olabilir. Pediatrik bir olguda appendiksin tam nekroz gelişmişüreterin yerine başarıyla kullanılabildiği bildirilmiştir.

3.2- Üreterdarlığı

Nakil üreterinobstruksyonu en sık görülen bir diğer ürolojik komplikasyondur; insidansı %3-7 civarlarındadır. Erken stenoz (ameliyattan sonraki üç ay içinde) genellikle cerrahi teknikten veya ameliyat sırasında üreteral beslenmenin bozulmasından kaynaklanırken, geç stenoz (> altı aydan sonra) enfeksiyon, fibroz, progresif vasküler hastalık ve/veya rejeksiyon ile gelişir. Obstrüksiyonun nedenleri çeşitlidir ve geniş bir şekilde ekstraüreteral, üreteral ve intraüreteral olarak ayrılabilir. Ekstraüreteral faktörler; lenfosel, hematom, ürinoma, spermatikkord veya adeziv banda sekonder basıyı içerir. Üreteral faktörler; üreteraltorsiyon, iskemiden kaynaklanan üreteralstenoz, rejeksiyon veya enfeksiyona bağlı enfarkt veya fibrozis, anastomoz bölgesi stenozu, donör üreterde konjenital üretero pelvik bileşke obstrüksiyonu veya nadiren üreteralin guinal herni anlamına gelir. İntraüreteral faktörler arasında taş, pıhtı, dökülmüş renal papilla, mantar topu veya yabancı cisim yer alır. Üreter obstrüksiyonunun klinik prezentasyonu, farklı nedenlere bağlı olarak postoperatif erken dönemde veya transplantasyondan yıllar sonra ortaya çıkabilir, semptomlar genellikle belirsizdir, oysa teknik bir hataya bağlı obstrüksiyon semptomları genellikle akut veya subakut üst üriner sistem semptomu ile erken dönemde ortaya çıkar. Ultrasonda hidronefrozsaptanabilir ancak obstrüksiyonun şiddetini ve oluşma süresini

gösteremeyecektir. Semptomlar belirginse ve ilerliyorsa acil eksplorasyon düşünülmelidir. Nakil insizyon hattından yeniden açılabilir. Nadir olabilen ancak ciddi bir hata, yara kapatılırken anterioryerleşimli transplantüreterin bir sutür ile açılandırılmasıdır, durum saptandığında sütür alınmalı ve yaralanmış üreter dikkatlice onarılmalıdır. Uzun bırakılmış ve torsiyon olmuş bir üreterin genellikle yeni bir üreteroneosistostomi ile düzeltilmesi gerekir. Daha sık görülen problem, agresif bir anti-reflüanastomoz yapılırken aşırı dar kas tüneli nedeniyle üreterovezikal bileşkeden bölgesinde gelişir. Lokal ödem ve enflamasyon ilerleyebileceğinden seromuskuler tabaka üzerinden sütür gevşetmek yerine transplantüreterin reimplantasyonunu tercih edilmelidir. Obstruksiyon yarattığı düşünülüyor ise spermatik kord kesilebilir.

Tedavi seçenekleri esas olarak zamanlamaya, kurtarılabilir böbrek fonksiyonuna, darlığın anatomisine, hastanın vücut yapısı/komorbiditelerine ve cerrahın tercihine bağlıdır. Geç dönemde gelişen üreteralstenoz genellikle asemptomatiktir ancak progresiftir; etyolojisibelirgin değildir ve bir kısmında cerrahi ile çok az ilgisi vardır. Yine de obstruksiyonların çoğu genellikle daha iyi uzun vadeli greft sağkalımı için cerrahi müdahale gerektirir. 3 cm'den kısa darlıklarda endoskopik teknik ilk planda düşünülür ve darlık antegrad bir şekilde teşhis ve tedavi edilebilir.Geç üreteralstenozda temel olarak hidronefrotik bir transplant böbrek bulunur. Dar segment uzunluğu 1 cm'den kısa olanlarda hastaların yaklaşık yarısı bu şekilde tedavi edilebilmektedir. Balon dilatasyonu, holmiyum: YAG lazer veya bıçak insizyonununtransplantüreterstriktürünün tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Diğer perkütandilatasyon ameliyatlarında olduğu gibi tekrarlayan darlıklar tekniğin önündeki en büyük engeldir. Uzun süreli stent, balon dilatasyonu ve açık cerrahi arasında bir noktada tedavi seçenekleri mevcuttur. Tekrarlayan darlıkların tedavisinde açık cerrahi standart yöntemdir, ancak zorlu bir cerrahi olacağı öngörülmelidir. Stenozun yerini belirlemek için yeterli radyoloji hazırlıkla beraber, ameliyat öncesi geçici bir perkütanüreteralstent, açık carrahiye geçildiğinde üreterin yerini belirlemeye yardımcı olmak için çok faydalıdır. Nakil üreterinin sağlıksız kısmı bulunup çıkarıldıktan sonra, daha önce bahsedilen çeşitli rekonstrüksiyon teknikleri kullanılabilir.

3.3- Vezikoüreteralreflü

Posttranspantvezikoüreteral reflü'nün (VUR) kesin insidansı, VUR'lu hastaların çoğu asemptomatik olduğundan ve tanı için altın standart olan voidingsisto üretrogram (VCUG) rutin bir tetkik olmadığından bilinmemektedir. Bazı serilerde transplant hastalarında rutin olarak kontrol edildiğinde, VUR sıklığı %1-86 arasında değişmektedir; bu kadar büyük bir varyasyon, farklı cerrahi tekniklere, VUR'un test edildiği zamana, VUR'u saptamak için kullanılan yöntemlere, altta yatan ürolojik duruma ve çalışma gruplarının seçim kriterlerine bağlanabilir. Cerrahi teknikler posttranspant VUR oluşumunu azaltmak için faktörler kontrol edilebilir, bu nedenle özellikle antireflü olmayan teknikler, çoğu merkezde artık neredeyse terk edilmiştir. VUR ile idrar yolu enfeksiyonu ve nativ böbreklerdeki reflünefropatisi arasındaki ilişki pediatrik hastalarda bilinmektedir. Bununla birlikte, böbrek nakli hastalarında nakil sonrası VUR'un klinik önemi ve ameliyat sonrası

VUR'un kısa ve uzun vadeli greftsağkalımı üzerindeki etkisi hala tartışmalıdır. Önceleri, VUR'un, kronik rejeksiyonu taklit ederek işlevde geç bozulmanın bir nedeni olabileceği öne sürülmüştü. Ancak bundan kısa bir süre sonra araştırmacılar, VUR'un geç böbrek allogreft yetmezliğinin sık görülen bir nedeni olmadığını öne sürdüler. Yakın tarihli bir analiz, transplantasyon sonrası VUR'un, böbrek transplantasyonundan sonraki kısa dönemde greft fonksiyonunu olumsuz etkilemediğini göstermiştir. Daha yakın zamanlarda, diğer yazarlar geç idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda düşük dereceli VUR varlığının uzun vadeli greft fonksiyonunu etkilemediğini açıkladılar. Bu nedenle, nakil sonrası VUR'un rutin olarak taranması gerekli değildir. Yalnızca posttransplantsemptomatik bir olguda VUR dikkate alınmalıdır. VCUG, rekurrenpiyelonefrit veya idrar yolu enfeksiyonlarında yaklaşık insidansı%1 olan bir VUR olasılığını yakalama amaçlıendikasyon içine girer. Uygun antibiyotiklerin verilmesi birincil tedavidir. Çoğu durumda uzun süreli sürekli profilaksi yeterlidir. Antibiyotik profilaksisine karşı cerrahi tedavi artı antibiyotik profilaksisinin karşılaştırılmasına ilişkin randomize çalışmalarda,non-febrilüriner sistem enfeksiyonu gelişiminde iki grup arasında bir fark saptanmadığından, cerrahi müdahalenin yalnızca inatçı vakalar için uygun olduğu görüşü benimsenmiştir. Ameliyat endikasyonları; tekrarlayan febrilgreftpiyelonefriti veya antibiyotik tedavisine dirençli idrar yolu enfeksiyonları ve renalskarlaşmaya veya greft fonksiyonunu tehlikeye atan şiddetli reflü (derece IV-V) durumlarıdır. Açık cerrahi ile Lich-Gregoiranatomoz yöntemi sorunu çözmek için standart yaklaşımdır. Bu teknikVUR'lu hastalarda mükemmel uzun vadeli sonuçlar sağlamaktadır. Primer VUR tedavisinde minimal invaziv tekniğin ilerlemesi ile birlikte son on yılda endoskopik tedavi de hızla gelişmiştir. Endoskopik teknikler esas olarak üreterovezikal bileşkenin müsküler arka duvarına hacim artırıcı bir maddenin enjeksiyonunu içermektedir. Ortaya çıkan hacim oluşturma etkisi üreteral lümeni sıkıştırır ve transmuralüreterin normal kas desteğinin yerini alır. Bununla birlikte, genel başarı oranları, açık rekonstrüksiyon için bildirilenlerden daha düşüktür.

3.4- Renal allogreft rüptürü

Renal allogreft rüptürü (RAR) ilk olarak Murray ve ark tarafından 1968'de bildirilmiş olup, insidansı %0,3-9,6 arasında değişmektedir.Nadir görülmesine rağmen acil ve tehlikeli bir ürolojik komplikasyondur. Potansiyel olarak greft ve hasta sağkalımını tehdit eder. Akut rejeksiyon greft rüptürünün en sık nedenidir. Akut tübüler nekroz, şiddetli akut rejeksiyonkadar önemli bir diğer risk faktörüdür. RAR'ın diğer yaygın olmayan nedenleri arasında renal ven trombozu, üreter obstrüksiyonu, renal biyopsi, heparin tedavisi, komplet lenfatik ligasyon, travma, nefrostomi tüpleri ve renal hücreli kanser gelişimi yer alır. RAR genellikle transplantasyondan sonraki 2-3 hafta içinde gelişir, ancak renal transplantasyon ile allogreft rüptürü arasında bildirilen en uzun süre 4 yıl olarak bildirilmiştir. Başlangıcın zamanlaması genellikle etiyolojilere bağlıdır; çok erken posttransplant dönemde ortaya çıkan rüptür, genellikle renal ven anastomozunda kinking, torsiyon veya intima yırtılması gibi

teknik hatalardan kaynaklanan renal ven trombozunun bir sonucudur. Öte yandan ileri dönemde gelişen parenkimal rüptür, rejeksiyon nedeniyle meydana gelir. Klinik belirtiler genellikle benzerdir; greft alanı üzerinde ani bir ağrı ve şişlik, oligüri veya anüri, hipotansiyon ve hematoglobinde düşüş ile kendini gösterir. Bazen insizyondan kanama veya hematüri bulunabilir, ateş nadir değildir. Klinik tanı ultrason veya CT taraması ile doğrulanabilir. Ultrasondaki görüntü, böbreğin dışbükey kenarı boyunca perinefrik sıvı toplanması veya pıhtının böbrek etrafında hilal şeklinde görülmesidir. Acil eksplorasyonda genellikle greftinkonveksitesini çevreleyen büyük bir hematom bulunabilir, rüptür konveks sınır boyunca veya renal kutuplardan herhangi birinde olabilir. Hastanın hemodinamik durumu unstabil ise hızlı bir greftnefrektomi yapmaktan çekinmemek gerekir. Erken dönemde RAR için kesin tedavi nefrektomidir; bununla birlikte, cerrahi konservatif tedavi son yirmi yıllık süreçte daha fazla merkez tarafından savunulmaktadır ve bu merkezler %40-100 arasında değişen graftınkurtarılma oranı bildirmektedirler. Parankimdeki rüptür bölgesinin hemostatik materyal ile örtülerek matriks sutürasyonu ve elektrokoter hemostazda en sık kullanılan ve etkili kurtarma teknikleridir. Grefti saran ek bir mesh (Poliglaktinabsorbablemesh, liyofilize dura, fasya) uygulaması hemostazı iyileştirebilir ve parankimin genişlemesini ve parçalanmasını önleyebilir. Bu gibigrefti yöntemler denenebilir, ancak eşlik eden rejeksiyon veya ikinci bir RAR olduğunda konservatif yöntemler önerilmemektedir.

4- Lenfosel ve lenfore

Lenforaji olarak da bilinen lenfore, perigraft drenaj tüplerinden drene olan ve postoperatif ölü boşlukta biriktiğinde bir lenfosele dönüşebilen büyük hacimli lenf koleksiyonudur. Lenfore ve lenfoselin klinik insidansı, %0,6-18,1 arasında değişen büyük serilerde belirsizdir, ancak, rutin greftsürveyansı için ultrasonun daha sık uygulanması nedeniyle gerçek oluşum oranı beklenmedik bir şekilde yaklaşık %50'ye kadar çıkmaktadır; bu tip lenfatik koleksiyonların çoğu asemptomatik veya subkliniktir. Lenfanjiyografi ve radyonüklid görüntüleme ile lenforenin ana kaynağı lenfatik damarların aşırı diseksiyonu nedeniyle alıcının iliak damarlarına bitişik lenfatiklerden lenf ekstravazasyonu ve ameliyat yatağının hazırlanması sırasında lenfatik damarların tamamının kontrol altına alınmaması olarak tanımlanmıştır. Renalhilum ve greftin kapsülünden gelen bağlanmamış lenfatik damarların bir lenfosel oluşumuna neden bu kadar az katkıda bulunduğu hala açıklanamamıştır. Öte yandan iliak damarları çevreleyen lenfatikler diseksiyonu ve graft etrafındaki potansiyel ölü boşluk, böbrek transplantasyonundan sonra yüksek oranda lenfosel oluşumuna neden olur. Bu durum olasılıkla immünosüpresif rejimle yakından ilişkilidir. Steroidlermakrofaj fonksiyonunu olumsuz etkiler ve daha da önemlisi, sirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörlerinin doğrudan bir antilenfanjiyojenik etkisi ve güçlü bir antifibroblastik aktivitesi vardır.Bu faktörler de alıcınıniliyak damarlarının etrafındaki disseke lenf kanallarının iyileşmesini önleyebilir. Katkıda bulunan bir diğer önemli faktör, akut hücresel rejeksiyondur. Obezitenin delenfosel oluşumu için bağımsız bir risk

faktörü olduğu bildirilmiştir. Düşük moleküler ağırlıklı heparin ve aşırı diüretik kullanımı da lenfosel oluşumuna katkıda bulunan faktörler olarak gösterilmiştir. Lenfore ve lenfosellerin çoğu klinik olarak sessizdir ve zamanla spontan olarak düzelir, ancak klinik olarak 'akut batın' tablosu da göstereblirler. Semptomlar genellikle nakilden 2 hafta ila 6 ay sonra ortaya çıkar ve en yüksek insidans nakil sonrası 6. haftada ortaya çıkar. Semptomlar primer veya sekonder olabilir.Primer semptomlar lenfosellerin komşu yapılara mekanik olarak basısından kaynaklanır; örneğin abdominal şişkinlik veya kitle, ipsilateral iliofemoral vene basıya bağlı ağrısız bacak ödemi, üretere bası sonucu hidronefroz, sık idrara çıkma veya mesane boynunun sıkışması nedeniyle retansiyon gelişebilir. Sekonder semptomlar; ipsilateral DVT, böbrek fonksiyonunda bozulma, kilo alımı, hipertansiyon ve ateş, hatta kompartman sendromu gibi lokal veya sistemik belirtiler olabilir. Ultrasonografi teşhis için etkili bit yöntemdir. Ultrasonda, lenfoseller çoğunlukla hipoekoik, yuvarlak, perigraft sıvı koleksiyonları olarak görünürler. Septasyonlara sahip olabilirler ve birden fazla sayıda olabilirler. Enfeksiyöz olmayan lenfosellerin çoğu, homojenlik açısından hematomlardan ve apselerden ayırt edilebilir. Genellikle üreter çevresindeki ürinomlar, bir lenfosele benzer bir görünüme sahip olmakla birlikte, gerçek duvarının olmaması, düzensiz ve belirsiz kenarlarla ayırt edilebilir. Kesin ayırıcı yöntem yine bir tedavi yöntemi olan ultrason eşliğinde aspirasyon ile kistlerin içinde barınan sıvının kreatinin konsantrasyonunun ölçülmesidir. Bu ölçüm aynı zamanda perigreft drenaj torbasında, büyük volümlü berrak, açık sarı renkli sıvı koleksiyonları göründüğünde lenfore ve idrar kaçağını ayırt etmek için de kullanılabilir. CT, MR ve intravenözpyelografi gibi diğer yardımcı prosedürler, komplike vakalar olmadıkça veya bir ameliyat hazırlığı olmadıkça rutin tanısal modaliteler değildir.

Küçük ve asemptomatik koleksiyonlarla uğraşmak gerekmez, çoğu kendiliğinden düzelebilir. Ancak büyük veya semptomatik ise müdahale gerekebilir. Tedavi modalitesi basit aspirasyon, perkütan drenaj yerleştirilmesi, skleroterapi ve cerrahi olabilir. Perkütanaspirasyon veya drenaj tek başına bazen tedavi edicidir, ancak sıklıkla yüksek nüks oranları ve eşlik eden enfeksiyonlakomplike olur. Nüks eğilimi nedeniyle, perkütanaspirasyon veya drenaj sonrası sklerozan enjeksiyonu çoğu merkez tarafından, nüks oranlarını düşürmesi nedeni ile basit, güvenli ve etkili minimal invaziv bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Povidon-iyot, klasik ve etkili bir sklerozandır. Literatürlerde önerilen diğer güçlü sklerozanlar etanol, diatrizoat ve oktreotiddir. Cerrahi sadece refrakter vakalarda endikedir, cerrahinin asıl amacı lenf birikimlerini "unroofing" veya "fenestrasyon" olarak bilinen periton boşluğuna boşaltmaktır. İşlem, allogreft ile olan ilişkisine göre açık veya laparoskopik cerrahi teknikler kullanılarak gerçekleştirilebilir. Kistler peritonealkaviteye komşu ise laparoskopik unroofing uygun bir seçenektir. Lenfoseletransperitoneal yaklaşımla ulaşabilir velenfosel duvarından 5 cm'lik bir disk eksize edilir ve açılan pencerenin açık kalması için peritona dikilir. Açık cerrahi, lenfoseller, genellikle alt orta hat karın insizyonu ve transperitoneal bir yaklaşım yoluyla, greft damarlarının yanında özellikle derin pelvisde uygun olmayan bir pozisyona yerleştirildiğinde düşünülür. Bazı durumlarda, daha iyi erişim için önceki nakil

insizyonu yeniden açılabilir. Ameliyat öncesi lenfosel boşluğunun dolu ve mesanenin boş olduğundan emin olunması önemlidir. İntraoperatif ultrason, operatif bulgu şüpheli olduğunda lenfoselinlokalizasyon için kullanılabilir.

5- Hematüri

Hematüri insidansı %1-34 arasında değişir. Literatüre göre Lich-Gregoire tekniği en düşük hematüri insidansını sağlamaktadır. Ayrıca, yeniden implantasyon sırasında dikkatli hemostaz minimal kanama ile sonuçlanır. Mesane irigasyonu birinci basamak tedavidir. Aralıklı manuel irrigasyon genellikle yeterli olsa da brüt hematüri pıhtılarla ilişkiliyse ara sıra sürekli mesane irrigasyonu gereklidir. Kan pıhtısı nedeniyle mesane çıkışının tıkanması acil bir durumdur; meydana gelmemesini sağlamak için uyanık hemşirelik bakımı gereklidir. Mesane sütürlerinin bozulmasını veya sızıntıya yol açmasını önlemek için ameliyattan hemen sonra mesaneyi şişirmemek tercih edilir ve ideal olarak sürekli mesane irrigasyonu ve sistoskopiden kaçınılır. Üreteroneosistostomi cerrahi yönteminden bağımsız olarak ilk 1 veya 2 gün içinde pıhtısız minör hematüri yaygındır ve tedavi gerektirmez; belirli bir tedavi olmaksızın zamanla düzelir. Bazı vakalar, pıhtıların boşaltılması ve/veya kanama bölgelerinin fulgurasyonu ile birlikte sistoskopi gerektirir.

6- Böbrekte taş

Ürolityazis alıcıların %0,2-1,7'sinde görülür. En sık nedenler, hiperfiltrasyon, renaltübüle rasidoz, tekrarlayan idrar yolu infeksiyonları, hipositratüri, hiperürisemi, aşırı alkali idrar, kalıcı tersiyer hiperparatiroidizm ve üreter darlıklarıdır. Üreter darlıkları, Lich-Gregoir tekniği kullanılarak engellenebilir ve en düşük taş oranı ile ürineranastomoz olabilir. En sık görülen klinik belirtiler ateş, artmış serum kreatinin düzeyi, azalmış idrar çıkışı ve hematüridir. Ağrı genellikle bozulmuş innervasyon nedeniyle hasta tarafından tanımlanamaz. Taşın yerini ve boyutunu doğrulamak için böbreklerin, üreterlerin ve mesanenin CT'sine ihtiyaç duyulabilmesine rağmen, genellikle bir US muayenesi tanıyı sağlar. Taşın yeri, boyutuna ve tıkanıklığın varlığına bağlı olarak tedavi şekli planlanmalıdır. Obstruktif taş durumunda birinci basamak tedavi, bir nefrostomi tüpünün yerleştirilmesini veya bazı durumlarda bir DJstent yerleştirilmesini gerekli kılar. Ekstrakorporeal şok dalgası litotripsi (ESWL) genellikle <15 mm taşlar için ilk yaklaşım olarak kabul edilir ve taşın konumuna bağlı olarak %40-80 arasında değişen taşsızlık oranları vardır. Antegrad ve retrograd yaklaşımları içeren üreteroskopi, %67'ye varan bir başarı oranıyla <20 mm taşlar için düşünülebilir. 20mm'den büyük taşlar için genel olarak perkütannefrolitotomi (PNL) önerilebilir. Büyük gömülü taş vakalarında, üreteroüreteral anastomoz, pyeloüreteral anastomoz veya üreterovezikal reimplantasyon cerrahileri ile hem taş hem de üreteral obstrüksiyon için mükemmel sonuçlar sağlayabilir.

7- Gref kaybı, transplantnefrektomisi

Nakil sonrası erken dönemde, böbrek tromboz veya hiperakut, akut veya akselererejeksiyon nedeniyle perfüzyonunu kaybederse, eksplante edilmelidir. Aksi takdirde, nekrotik

bir böbreğin sistemik toksisitesi ateşe, greft şişmesine veya hassasiyetine ve genel halsizliğe neden olabilir. Perfüzyon kaybı, nükleer tarama veya Doppler ultrason ile değerlendirilebilir. Bir transplantnefrektomisi gerçekleştirmenin teknik olarak kolay veya zor olması ne kadar zamandır böbreğin yerinde durduğuna bağlıdır. İlk 4 hafta içinde nefrektomi yapılırsa, adezyonlar minimal olacağından damarlar kolayca ortaya konabilir. Daha ileri sürelerde ise, doku reaksiyonlarını oluşması, adhezyonlarnakil kesisinin tekrar açılarak böbreğe ve vaskuler yapılara ulaşımı güçleştirir.Bu durumdaböbrek subkapsülerplana girmek genellikle en kolay yöntemdir. Böbrek, subkapsüler boşlukta görece daha rahat dissekeedilir ve hilus boyunca geniş bir vaskülerklemp yerleştirilerek vaskuler yapılar kontrol edilir. Böbrek klemp üzerinden ampute edilir ve hiler damarlar 3-0 polipropilen ile sutüreedildir. Üreter de ayrıca sutüre edilmelidir.

Sonuç

Başarılı bir böbrek naklinin ilk ve kritik adımı cerrahi operasyondur. Az sayıda greft kaybı, sıklıkla teknik hatalarla ilişkilendirilen ciddi cerrahi komplikasyonlardan kaynaklanır. Nakil sırasında titiz cerrahi teknik, önlenebilir cerrahi komplikasyonların ve buna bağlı morbidite ve mortalitenin çoğundan kaçınmaya yardımcı olabilir.

Kaynaklar

1. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation, April 2020, Volume 104, Number 4S
2. Clinical Guidelines for Kidney Transplantation, 2015 (Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation CMAJ-Nov 08, 2005)
3. Kidney Transplantation -Principles and Practice, 8th Edition - August 31, 2019. Ed. Stuart Knechtle, Lorna Marson, Peter Morris
4. Understanding the Complexities of Kidney Transplantation, 2011, Ed. Jorge Ortizand Jason André
5. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri, 2016, Ed. Prof. Dr. Aydın Türkmen, TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ
6. Slide atlas of Nephrology Renal Transplantation The Modern EraM. R Garoway MD. F Vincenti MD., WJC. Amand MD, Nj. Feduska Goer. med Publishing 1987
7. Morris Pj., Knechetle SJ.; Kidney Transplantion: Principles and Practice Saunders Elsevier comp. Pennns 2008
8. Hakim NS., Danovitch GM.: Transplantation Surgery Springer Specialist Surgery Series 2001
9. Campbell -Walsh Urology, Eleventh Edition
10. Ngo AT, Markar SR, DeLijster MS, Duncan N, Taube D, Hamadt MS. A Systematic Review of Outcomes Following Percutaneus Transluminal Angioplasty and Stending in the Treatment of Transplant Renal Arter Stenosis. Cardiovasc Intervent Radiol. 2015;38(6):1573-88
11. Danovitch GM. Handbook of Kidney Transplantation Sixth Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.p.247-254
12. Helfer MS, Vicari AR, Spuldaro F (2014) Incidence, risk factors and outcomes of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation in a Brazilian center. Transplant Proc. 46(6): 1727-1729
13. Pham PTT, Danovitch GM (2017) Post transplant: Thefirst 3 months. GM Danovitch (Ed). Handbook of Kidney Transplantation (Sixth Ed.) 257-280
14. Goldberg RJ, Weng FL, Kandula P. (2016) Acute and Chronic Allograft Dysfunction in Kidney Transplant Recipients. Med Clin N Am. 100(3):487-503

Marjinal Donör ve Donör Havuzunun Genişletilmesi

20

A. Bülent OKTAY, Mahmut Esat DANIŞOĞLU, Hüseyin ÇELİK

Son dönem kronik böbrek yetmezliğinin en etkin tedavisi böbrek naklidir. Böbrek nakli, diyaliz tedavisi ile kıyaslandığında, yaşam süre ve kalitesi açısından üstün, sosyal rehabilitasyon ve maliyet olarak ta daha avantajlıdır. Buna karşın, organ sağlanması ihtiyacın gerisinde kalmaktadır. Ülkemiz böbrek yetmezliği artış hızında dünyada ön sıralardadır ve organ nakli sayısı her yıl artmasına rağmen, organ gereksinimi de her yıl daha fazla artmaktadır. Böbrek gereksinimi çoğunlukla canlı vericilerden sağlanmaktadır. Her ne kadar canlı vericili böbrek nakillerinde sonuçlar daha iyi olsa da, ölüden nakillerle gereksinimi karşılamak daha etkin bir çözüm yoludur. Ölüden organ bağışlarının yoğun olduğu ülkelerdeki bekleme listelerinde, bekleme süreleri öngörülebilmektedir.Bir ölü bağışından birden çok organ elde edilebildiği için, ölüden bağış, çözüm olarak çok daha elverişlidir. Ölüden organ bağışı arttıkça sağlıklı kişileri donör olarak opere etme gereksinimi azalmaktadır.

Dünyada da böbrek bekleyen hasta sayısı, organ nakli olan hastalardan daha hızlı artmaktadır. United Network for Organ Sharing (UNOS) verilerine göre, böbrek bekleyenlerin sayısı her yıl %10 artarken, böbrek nakli sayısı ancak %4 artmaktadır. Böbrek yerine koyma tedavisi gereksinimi olan hastaların yaklaşık yarısı 50 yaş ve üzeridir. Kişilerin yaşam süreleri arttıkça, uzun yaşayabilen hastalarda böbrek yetmezliğisayısı da arttığından, diyalizde bekleyen hasta sayısı sürekli artmaktadır.

Ölüden organ bağışında, çoklu organ elde edilmesi de, bu konuya ilginin artmasını gerektirmektedir. Ülkemiz, canlı vericili böbrek naklinde 2020 ve 2021 yıllarında, milyon başına uygulanan canlı böbrek nakli oranı açısından dünyada ilk sıradadır. Ancak ölüden organ bağışı ve sağlanmasında büyük kısıtlılık vardır. Organ elde edilmesi için ilk şart, sağlık personeli eğitimi ve organizasyonudur.

İdeal donor,kafa travması nedeniyle ölmüş, torakal ve abdominal organların normal olduğu, hipertansif olmayan, ölüm nedeni kafa içi damarsal problem olmayan ve son

serum kreatinin değeri 1,5 mg/dL'den (133 µmol/L) daha az olan 10-39 yaş arasındaki kişilerdir. İdeal vericiden yapılan nakillerde erken graft fonsiyonu vardır ve hastaların yaşam süreleri uzundur. Yaşı genç donörlerin böbrekleri, yaşlarına uygun hastalara takıldığında, canlı vericili böbrek nakli sonuçlarına yakın başarı oranı elde edilebilmektedir. OPTN/UNOS (Organ Procurement and Transplantation Network / United Network of Organ Sharing) böbrek nakli kayıtlarında 5 yıllık organ(greft) ve hasta sağkalımları sırasıyla canlı vericiden (living kidney donor) nakiliçin %80 ve %90, standart ölüden (standardcadavericdonor) nakil için %69 ve %90 ve marjinal ölüden (expandedcadavericdonor) nakiliçin %55 ve %82 olarak bildirilmiştir.

Graft ve yaşam sürelerini etkileyen alıcılara ait faktörler ise, diyaliz süresi, vücut kitle indeksi, alıcıdaki antikor yoğunluğu, indüksiyon tedavisi (böbrek takılırken başlanan immunsupressif tedavi) ve alıcının nakil öncesi sağlık durumudur. Standart ve marjinal donörlerde sağkalım oranlarını etkileyen en önemli değişken vericinin yaşıdır.

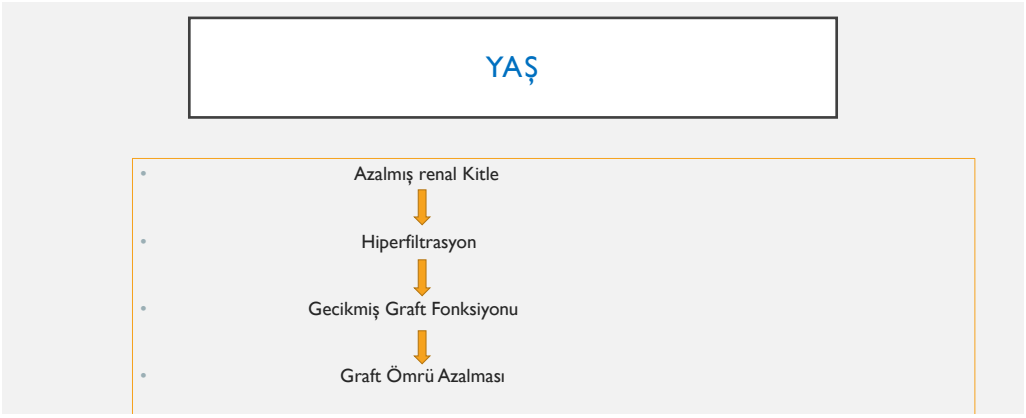
Bağış sağlanan ölülerin bir kısmı da organ kalitesi açısından problemlidir. Bu gruba marjinal yada genişletilmiş kriterli verici (Expandedcriteriadonör) denilmektedir. Marjinal donörlerden elde edilen böbreklerde graft yetmezliği oranı yüksek olabildiğinden, bu böbrekler çoğunlukla reddedilmektedir. Bağış alınabilen ölülerin yaş ortalamaları da çoğunlukla yüksek olduğundan, sorun büyümektedir. Yaşlı donör-yaşlı alıcı, en problemli hasta grubunu oluşturabilmektedir. Organ kaybını olabildiğince azaltmak için bağış yapılan yaşlı ölü, belirli kriterlerle titizlikle değerlendirilmelidir.

Marjinal (expandedcriteria) donor; 60 yaş üzeri veya 50 yaş üstü olup, hipertansiyon, serum kreatinin yüksekliği ve inme (stroke) gibi üç özellikten en az ikisinin var olduğu donörlerdir. Marjinal donörlerden elde edilen böbreklerin fonksiyonlu yaşam süreleri, genç donörlerden alınanlara göre daha az olmaktadır. Ancak yine de, marjinal donörlerden alınan böbreklerin takıldığı hastaların yaşam oranları, diyaliz tedavisi alan hastalardan üstündür. Bu nedenle marjinal böbreklerden yararlanmak, belirli bir hasta grubu için yaşam kurtarıcıdır.

Böbrek bekleyen hastaların yaş ortalamalarının da ileri olması ve marjinal böbreklerin hasta yaşam oranlarını olumsuz etkilememesi, organ havuzunu artırmada marjinal böbrek kullanımını yaygınlaştırmıştır. Marjinal böbreklerin, yaşlı, diyaliz tedavisinde problemi olan, ve soğuk iskemi süresinin önemi nedeniyle, lokal hastalara takılması önerilmektedir.

Böbrek yaşlanan bir organdır (Şekil 1).40 yaşında azalmaya başlayan renal parankimal kitle, 80 yaşında % 60 seviyesine inmektedir. Yaşlanmayla birlikte böbrekte makroskopik ve mikroskobik değişiklikler oluşur. Makroskopik olarak böbrek yüzeyinde bombeleşmelergörülür. Tek veya çok sayıda basit kistler ortaya çıkar. Böbrek parenkim kalınlığı her on yılda bir, cinsiyet farkı olmaksızın, % 10 dolaylarında azalır. Bu nedenle marjinal böbreği değerlendirmede, organı çıkaran cerrahın makroskopik değerlendirmesi önemlidir. Cerrah aynı zamanda palpasyonla, böbreğin kıvamını da değerlendirebilir. Böbrek yaşla beraber küçüldükçe, sertliği de belirginleşir.

Yaşlanmayla birlikte böbrekte glomerulosklerozis te artar. Yaşlanan böbrekte nef-



Şekil 1. Böbrekte yaşlanmayla oluşan değişiklikler

rosklerozla birlikte, mikroskobik olarak, bazal membran kalınlaşması, extrasellülermatriks artışı ve mezangial genişleme görülür. Nefroskleroz alanlarının dışındaki nefronlarda da hipertrofi ve atheroskleroz saptanır. İnterstisyelfibrozis ve tubularatrofi yaşlanmaya eşlik eder.

Bu değişikliklerin sonucu olarak, renal plazma akımı düşer, glomerulfiltasyon, sodyum reabsorbsiyonu ve idrar konsantrasyonu azalır. Bu özellikleri gösteren yaşlı böbreklerin, soğuk iskemi süresine olan dayanıklıkları da azalır. İlaçların toksik etkileri daha belirgin olur. Marjinal böbrekler olası red reaksiyonlarından daha kötü etkilenir. Böbreğin kendini iyileştirme kapasitesi azaldığı için, iskemik reperfüzyon hasarı daha belirgin olur. Bu nedenle marjinal böbrekler çoğunlukla mesafe olarak yakınmerkezlerde kullanılmaya çalışılır.

Marjinal böbrekler iskemi ve nefrotoksik ajanlardan daha kolay etkilenir.İmmun cevabı azaltmak için kullanılan kalsinörin inhibitörleri, takrolimus ve siklosiporinin-toksisitesi daha sık görülür. Hasarın oluşturduğu inflamasyon antijen sunumunu artırır. Alıcının immun sistemini uyararak, immun cevabı artırabilir ve red krizini tetikleyebilir. Yaşlı böbrekler, genç böbreklere göre, alıcıya daha fazla antijen sunarlar. Bu nedenle de, tercihan, daha az immünolojik cevap oluşturabilecek yaşlı alıcıları takılması tercih edilebilir.

Marjinal böbrek takılan yaşlılarda, indüksiyonda ATG kullanımı daha ön plandadır. Nefrotosisiteden kaçınmak amacıyla kalsinörün inhibitörlerinin kullanılmamasının, red krizlerini artırdığı görülmüştür. Kalsinörin inhibitörsüz rejimler, yüksek red krizleri oranı nedeniyle, önerilmemektedir. Kalsinörün inhibitörlerinin toksisite nedeniyle kullanılamadığı durumlarda mTOR inhibitörleri tercih edilebilir.

Yaşam süresinin artmasına bağlı olarak, böbrek bekleyen alıcı adaylarının yaş ortalaması da artmıştır. Yaşlı alıcılarda komorbidite daha fazla görülme birlikte, transplant sayısının artışına bağlı olarak deneyimde arttıkça,

komorbidite majör sorun olmaktan çıkmıştır. Yine de yaşlı alıcıya marjinal böbrek takıldığında, özel bir uğraş gerekecektir. Marjinal böbrek kullanıldığında çıkabilecek sorunlar, standart böbrek transplantasyonuna göre daha fazla olabilir.

Tranplant alıcılarında, her yaş grubu için ölüm oranı ilk ayda görece yüksektir. Takiplerde ise süreye bağlı olarak bu risk azalır. Alıcılardaki mortalite oranı, marjinal böbreklilerde, standart böbrek takılanlara göre daha yüksektir. Fark 3 ayda sonra düşmeye başlar.

Marjinal böbrekler genç hastalara takıldığında, böbrek ömrü kısa olmakta ve alıcı adaylarında, bir sonraki renal transplant için yüksek miktarda antikor oluşmasına neden olmaktadır. Bu ise ikinci tranplant olasılığını azaltabilmektedir.

Yaşlı hastalara genç böbrek takıldığında ise, hastalar normal fonksiyone böbrek ile başka sebeple ölmekte, genç böbreğin genç alıcıya sağlayabileceği yaşam süresi kaybedilebilmektedir. Bu nedenlerle, alıcı-verici eşleştirilmesinde yaş uygunluğu da önem kazanmaktadır. Özellikle genç alıcılarda, yaş uygunluğunun yaşam süresini artırdığı gözlemlenmiştir. HLA uyumu da sağlandığında, bu artış belirgin olmaktadır.

Dializalan hasta grubunun ölüm riski, standart böbrek alanlardan 3, marjinal böbrek takılan hastalardan 2 kat daha fazladır. Diğer bir değişle, marjinal böbrek alan yaşlı hastaların yaşam süreleri, diyaliz tedavisi alanlara göre daha uzundur. Transplantasyondan sonraki 3 yılda, marjinal böbrek nakli olan hastaların mortalite oranları, diyaliz tedavisi alanlara göre % 27 daha azdır. Bu nedenlerle, 40 yaşın üstündeki böbrek alıcı adaylarına, özellikle diyabeti de varsa, marjinal donör böbreği takılması önerilmektedir.

Marjinal böbrekler değişik derecelerde hasarlara sahip olabilmektedir. Bu nedenle marjinal böbreğin kalitesinin değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bu konuda çeşitli değerlendirme yöntemleri oluşmuştur.Marjinal böbreklerde biyopsi uygulaması, bağımsız bir belirteç olarak tartışılmaya devam edilmektedir. Böbrek biyopsisi fibrozisin derecesini belirlemek için kullanılır. Kama (wedge) veya iğne biyopsisi tekniğiyle yapılır. Glomerüllerde skleroz yüzdesi, arterioler hasar, interstisyelfibrozis ve tubüleratrofi derecelerine bakılır. Glomerulosklerozderecesi % 5 az ise böbrek kullanıma elverişlidir. Skleroz derecesinin %15-20'yi aştığı durumlarda ise böbrekler çoğunlukla kullanılmamaktadır. %20 den fazla glomerülosklerozizlenen hastalarda DGF ve kötü greftsağkalımı vardır. Bununla birlikte verici dışlama kriteri olarak tek başınaböbrek biyopsisini önerilmemektedir.

Graft sonuçlarını önceden öngörebilmek amacıyla, çok yaşlı vericilerden alınan böbreklerden biyopsi yapılmış ve glomerül hasarı derecelendirilerek, böbreğin kullanılıp kullanılmayacağına karar verilmeye çalışılmıştır. 3 ten düşük skorda böbrek tek olarak, 4 ila 6 arası dual olarak kullanılırken, skoru 7 den fazla olan vericilerin böbrekleri transplante edilmemiştir. Greftsonuçlarını analiz etmek içinglomerülosklerozdışındatübüler, interstisyel ve vasküler bulgularda incelenmiştir. Karpinski, vericilerin pretransplant biyopsisini, glomerülosklerozinterstisyelfibrozis, tubüleratrofi ve vasküler hastalık olarak 4 ana başlıkiçinde değerlendirmiştir. Verici

renal patolojilerini 0-3 arasında puanlamış ve bu skorlama sistemi, sonradan Remuzzi tarafından da kullanılmıştır. Verici damar skoru 3/3 olanlarda DGF %100 görülmekte ve alıcıda ilk yıl serum kreatinindüzeyleri düşük seyretmektedir. Standart ve ölüden alınan böbreklerde, vericideki ateroskleroz bulgularının greft ömrünü belirgin olarak etkilediği görülmüştür. Pretransplant biyopsi böbreği değerlendirmede yardımcı olmasına rağmen, donma etkisi, fokal problemli alanlardan alınabilmesi, boyama yapılamaması gibi nedenlerle yeterli güvenilirliğe sahip değildir. Hatta bazen böbreğin kabul edilmemesine neden olabilmektedir.

Marjinal böbreklerin değerlendirilmesi için Kidney Donor Risk Index(KDRI) ve Kidney Donor Profile Index (KDPI) kullanılmaktadır.KidneyDonor Risk Index(KDRI), vericiye ait demografik ve klinik parametrelere ait on faktör üzerinden hesapla, bir rakam üzerinden ölü böbreğinin kalitesini, kullanılmış diğer böbreklere oranla saptamaya yardım eder.

KidneyDonor Risk Index; yaş, ırk, serum kreatinin, hipertansiyon, diyabet, ölüm sebebi, vücut ölçüleri, kardiakarrest durumu, hepatit C ve 20 saatin üzerindeki soğuk iskemi zamanını içerir. KDPI, kadavra donör değerlendirmede ilk hesap değeri olan KidneyDonor Risk Index'ten üretilmiştir. KDPI, basitçe, rölatif risk hesabının kümülatif yüzde hesabına oranı ile bulunan KDRI haritalamasıdır.

Aşağıdaki özellikler KDRI referans değeri 1 olan vericiyi tanımlamaktadır.

- 40 yaşında
- Siyahiolmayan
- Hipertansiyon ve Diyabet yok
- CVA dışı ölüm sebebi
- Boy 170, kilo 80
- HCV negatif
- Organ alımı kardiakarrestten sonra olmayan
- Normal Kreatinin
- Standart soğuk iskemi zamanı

Düşük KDRI değerleri daha iyi kalitede ve daha uzun ömürlü böbrek demektir. KDRI ile greft ömrü arasındaki yakın ilişki vardır. Düşük KDRI oranları daha kaliteli bir böbreği ifade eder.

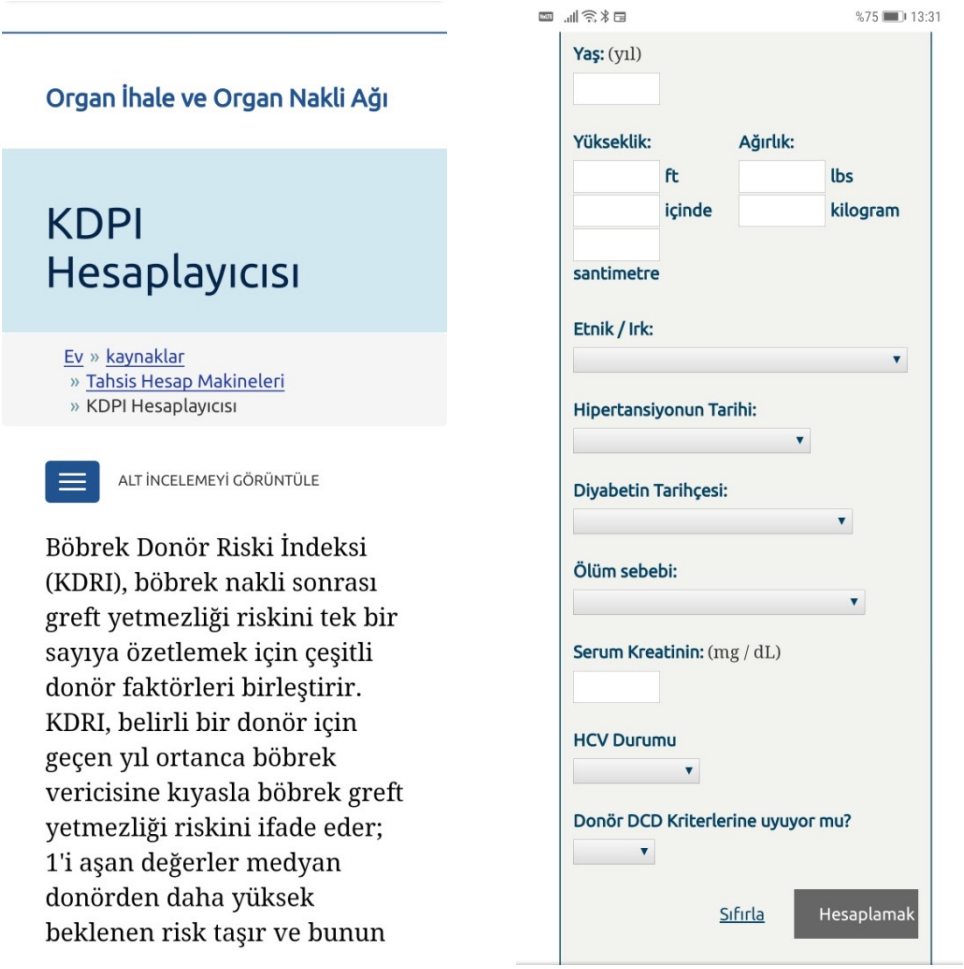
KDPI, 2014 yılından itibaren paylaşım sistemine girmiştir.Böbrek paylaşım sistemine alınmasının temel sebebi, iyi böbreği, uzun ömür ihtimali olan alıcılara naklederek, en uzun greft ömrünü sağlamaya çalışmaktır.

Örnek olarak, ortalama KDPI <%20 olanlarda greftömrü kadaverik nakillerde 11 yıl iken, canlı nakillerde 12 yıldır. KDPI %86 ile 100 arasında olanlarda böbrekömrü ortalama 5,6 yılı bulmaktadır.

United Network for Organ Sharing (UNOS)'in bekleme listesinde uzun yaşam ihtimalleri olanlar, KDPI' i % 20 den az olan böbrekleri alırlar. KDPI oranı %20'den az olan böbreklerin greft yaşam oranların canlı vericili böbreklerle sağlanan greft yaşam ömrüne yakındır.

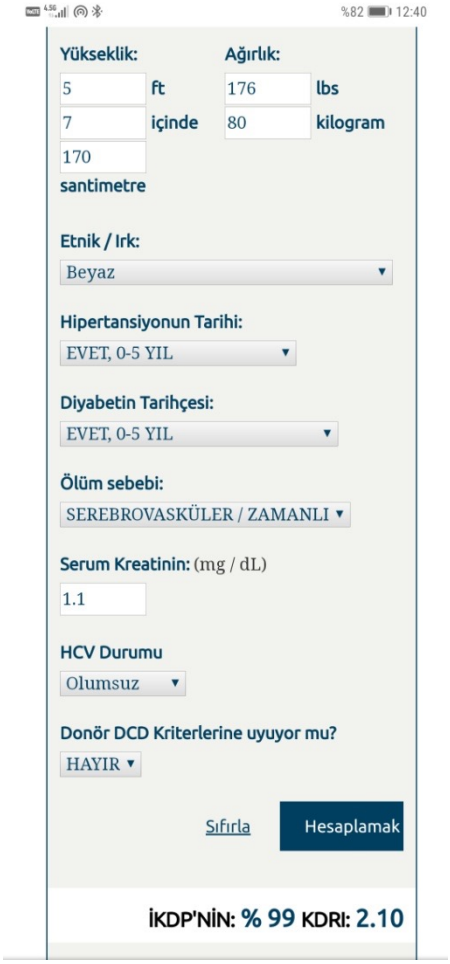
Yüksek KDPI'li olup tek olarak teklif edildiğinde kabul edilmeyecek böbrekler (KDPI % 90, KDRI 2.0 üstü), Dual (İkili) olarak takıldığında daha iyi sonuç elde edilir.

OPTN'in web sayfasında KDPI ve KDRI hesaplayıcısı sunulmuştur. (Şekil 2)



Şekil 2. KDPI Hesaplayıcı form

Kutucuklar doldurularak rakamlar hesaplanabilir.



Şekil 3. Örnek KDRI hesaplaması

Sekil 3 'te bir örnek görülmektedir. Bu rakamlar marjinal böbreğin riskli grupta olduğunu göstermektedir. Bu değerlerdeki böbrekler çoğunlukla kullanılmamaktadır. Kadavra böbreğin zaten sınırlı olduğu durumlarda, riskli böbrekleri kaybetmemek için 1990 lardan itibaren ikili (Dual) böbrek nakli (Dual Kidney Transplant-DKT) önerilmektedir. Dual böbrek nakli (DKT), azalmış nefron kitlesi nedeniyle oluşacak hasarı önleyebilecek bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

DKT'nda, anestezi ve cerrahi risk artar gibi görünmesine rağmen, yüksek oranda erken greft fonsiyonu görülmektedir. Yüksek riskli marjinal donörden yapılan DKT ile, standart marjinal donörden yapılan tek böbrek nakli (SingleKidneyTransplant-SKT) kıyaslandığında, graft yaşam ömrünün aynı olduğu görülmüştür. Aynı değerlere sahip yüksek riskli marjinal donörlerden yapılan DKT ile SKT kıyaslandığında, DKT'lı alıcılarda 3 yıllık graft yaşam ömrü daha iyidir.Bu nedenle, KDPI %90 üzeri, KDRI 2 den fazla olan ECD böbreklerin naklinde ikili böbrek nakli düşünülmelidir.

UNOS, Organ Procurement Organization (OPO) politikasında aşağıdaki özelliklerin varlığında İkili böbrek nakli (DKT) önerilmektedir.

- -Donör yaşı 60 dan fazla
- -Kretininklirensi 65 ml/dak den az
- -Organ alımı sırasında serum kreatinin 2.5'tan fazla
- -Donörde hipertansiyon ve diyabet varlığı
- -Biyopsilerde %15 ila %50 arasında glomeruloskleroz varlığı

Böbrekler, her bir tarafa tek olarak veya kemik pelvis genişliği uygunsa tek tarafa ikili olarak takılabilir. Dual böbrek kullanımının iki hedefi vardır;

- 1.Red edilecek böbreklerin kullanılmasını sağlamak
- 2.Allograft ömrünün tek (single) olarak kullanılan ECD böbrek kadar iyi olmasını sağlamak

DKT cerrahi ve anestezi olarak, SKT'a oranla ek bir risk oluşturmamaktadır.UNOS, 2014 yılında bekleme listesindeki her aday için nakil sonrası olası sağkalım skoru (Estimated Post-Transplant Survival: EPTS) hesaplanarak, ömür süresini öngörebilmeyi hedeflenmiştir. EPTS, alıcı yaşı, diyaliz süresi, varsa önceki organ nakli ve diyabet gibi dört farklı değişkenden oluşmaktadır. EPTS değeri yüksek olan alıcıların %20'sinde, nakilden 8 yıl sonra sağkalım %90'ı bulmaktadır. Düşük olanların %20'sinde ise sağkalım 8 yılın sonunda %50'nin altındadır. Amaç fonsiyone greftlerle nakil sonrası yaşam süresini arttırılmasıdır.

Marjinal böbrek uzun süreli iskemiye dayanıklı değildir. Bu nedenle organ paylaşımında yakın mesafelere gidecek şekilde organize edilmelidir. Marjinal böbreklerde primernon fonksiyon riski, standart böbreklere göre daha yüksektir. Soğuk iskemi süresinin onsekiz saate kadar uzaması, nakil sonrası 6. ayda azalmış eGFR (50 ml/dk) riskini 2,2 kat arttırmaktadır. Risk üçüncü yılda daha yüksek olmaktadır.

Marjinal böbreklerin sağkalımı standart böbreklere göre daha düşük olmasına karşın, risk faktörleri olmayan 60 yaş üzerigreftlerde fonksiyon ve sağkalım, 2 veya 3 risk faktörü olan 50-59 yaşındaki vericilerden alınan böbreklere göre daha iyi bulunmuştur

Marjinal böbrekleri iskemik hasardan koruyabilmek için pulsatil perfüzyon cihazı kullanılabilir. Son yıllarda kullanıma sunulan hipotermik, oksijen sağlayan makine perfüzyonu, iskemiden koruma sağlar. Perfüzyon süresinde mitokondrial fonksiyon iyileşir, azalan ATP düzeyleri normale gelir. Böbrek takıldıktan sonra fonksiyonlar daha hızlı normale döner.Normotermik,postmortem veya vücut dışında (ex-vivo), böbreğin sıcak, oksijenli kan veya analog solüsyonla perfüzyonu ile dolaşımı sağlanıp, hipotermin olumsuz etkileri engellenebilir. Geleneksel soğuk depolama ile korunan böbreklerle karşılaştırıldığında, ex-vivonormotermik perfüzyon uygulanan marjinal böbreklerde daha az DGF tespit edilmiştir

Kalp atımı durduktan sonra alınan greftlerde (donationaftercardiacdeath, (DCD), primernon fonksiyon (PNF) ve gecikmiş graft (DGF) fonksiyonu daha fazla görülmekle birlikte, greft sağkalımları ve fonksiyonları bakımından aralarında bir fark bildirilmemektedir.

Böbrek saklama sürelerinin uzaması PNF riskini artırır. Ancak verici yaşının yanında, soğuk iskemi süresinin artışı DCD greftömrünü olumsuz etkileyebileceğinden, bölge içi dağıtım ile soğuk iskemi süresinin kısa tutularak DCD kullanımı bir seçenek olabilir. Ölüden bağış ile elde edilen böbrek sayısını artırabilir.

Son dönem böbrek yetmezliğinin et etkin tedavisi böbrek naklidir. Ancak yeteri sayıda organ bulunamamaktadır. Gelişmiş ülkelerde ölüden organ bağışı, gereksinime tam olarak cevap vermese de, ülkemize oranla çok yüksektir. Ülkemizde ise ölüden bağışlanan böbrek sayısı çok azdır. Böbrek nakli çoğunlukla canlı vericilerle yapılmaktadır. Ülkemiz, canlı vericili böbrek naklinde, milyon başına yapılan nakil sayısı ile dünyada öndedir. Zaten az olan ölüden bağışlarda, vericiler önemli bir oranda ileri yaştadır ve marjinal niteliğindedir. Bu nedenle marjinal böbreklerin kalitesinin değerlendirilmesi, bekleyen hastalar için yaşamsal öneme sahiptir. Zaten

kısıtlı olan donör havuzunda marjinal böbrek yönetiminin iyi yapılması veuygun şekilde kullanılması, reddedilen böbrek sayısını azaltır ve transplante edilen böbreklerden de daha iyi sonuç elde edilmesini sağlar.

Kaynaklar

1. Metzger RA, Delmonico FL, Port FK, WynnJJ, Merion RM. Expandedcriteriadonorsforkidneytransplantation. AM J Transplant. 2003;3 Supp 4:114-25. doi: 10.1034/j.1600-6143.3.s4.11.x.
2. Cocco A, Shahrestani S, Cocco N, Hameed A, Yuen L, et all. Dual kidneytransplanttechniques: A systematicreview. Clin. Transplant, 2017;31. doi: 10.1111/ctr.13016.
3. Khalili MAM, Tan J, Khan TFT, Azmat R: Dual kidneytransplantation: A review of pastandprospectforfuture.IntSchResNotices. 2017; 2017: 2693681. doi: 10.1155/2017/2693681.
4. Tanriover B., Mohan S., Cohen D. J., et al. Kidneys at higher risk of discard: expandingthe role of dualkidneytransplantation. *AmericanJournal of Transplantation*. 2014;14(2):404–415. doi: 10.1111/ajt.12553.
5. Frei U., Noeldeke J., Machold-Fabrizii V., et al. Prospectiveagematching in elderly kidney transplantrecipients—a 5-year analysis of the Euro transplant Senior Program. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(1):50–57. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02014.x.
6. Vinkers M. T., Smits J. M., Tieken I. C., De Boer J., Ysebaert D., Rahmel A. O. Kidneydonationandtransplantation in Eurotransplant 2006-2007: minimizingdiscardratesbyusing a rescueallocationpolicy. *Progress in Transplantation*. 2009;19(4):365–370. doi: 10.1177/152692480901900414.
7. Terasaki P. I., Koyama H., Cecka J. M., Gjertson D. W. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation*. 1994;57(10):1450–1454. doi: 10.1097/00007890-199405270- 00008.
8. Taal M. W., Tilney N. L., Brenner B. M., Mackenzie H. S. Renalmass: an important determinant of late allograft outcome. *Transplantation Reviews*. 1998;12(2):74–84. doi: 10.1016/S0955- 470X(98) 80032-3
9. Ojo A. O. Expanded criteria donors: process and outcomes. *Seminars in Dialysis*. 2005;18(6):463– 468. doi: 10.1111/j.1525-139X.2005.00090.x
10. Gandolfini I., Buzio C., Zanelli P., et al. The kidney donor profile index (KDPI) of marginal donorsal located by standardized pretransplant donor biopsy assessment: distribution and association with graft outcomes. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(11):2515–2525. doi: 10.1111/ajt.12928.
11. Johnson L. B., Kuo P. C., Dafoe D. C., et al. Double adult renalallo grafts: a technique for expansion of the cadaveric kidney donor pool. *Surgery*. 1996;120(4):580–584. doi: 10.1016/s0039-6060(96)80002-x
12. Andrés A., Morales J. M., Herrero J. C., et al. Double versussingle renal allografts from ageddonors. *Transplantation*. 2000;69(10):2060–2066. doi: 10.1097/00007890-200005270-00015.
13. Lu A. D., Carter J. T., Weinstein R. J., et al. Excellent outcome in recipients of dual kidney transplants: a report of the first 50 dual kidney transplants at Stanford university. *Archives of Surgery*. 1999;134(9):971–976. doi: 10.1001/archsurg.134.9.971.
14. Frutos M. A., Mansilla J. J., Cabello M., et al. Optimising expanded donor organs throughdual kidney transplantation: a case-controlstudy. *Nefrologia*. 2012;32(3):306–312. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11173.
15. Rao P. S., Schaubel D. E., Guidinger M. K., et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*. 2009;88(2):231–236. doi: 10.1097/tp.0b013e3181ac620b
16. Klair T., Gregg A., Phair J., Kayler L. K. Outcomes of adult dual kidney transplants by KDRI in the United States. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(9):2433–2440. doi: 10.1111/ajt.12383.
17. Jerius J. T., Taylor R. J., Murillo D., Leone J. P. Double renal transplants from marginal donors: 2- Year results. *Journal of Urology*. 2000;163(2):423–425. doi: 10.1016/S0022-5347(05)67891-3.
18. De Serres SA, Caumartin Y, Noel R, et al. Dual-kidney transplants as an alternative for very marginal donors: long-termfollow-up in 63 pa- tients. *Transplantation*. 2010;90:1125-1130.
19. Wang X, Bonventre JV, Parrish AR. Theaging kidney: increased susceptibility to nephrotoxicity. Int J MolSci. 2014;15(9):15358-15376. doi:10.3390/ijms150915358
20. Filiopoulos V, Boletis JN. Renal transplantation with expanded criteria donors: which is the optimal immuno suppression? World J Transplant. 2016;6(1):103-114. doi:10.5500/wjt.v6.i1.103
21. McAdams-DeMarco MA, James N, Salter ML, Walston J, Segev DL. Trends in kidney transplant outcomes in older adults. J Am Geriatr Soc. 2014;62(12):2235-2242. doi:10.1111/jgs.13130
22. Hellemans R, Kramer A, De Meester J, et al. Doeskidney transplantation with a standar dorexpanded criteria donor improve patient survival? Resultsfrom a Belgiancohort. Nephrol Dial Transplant. 2021;36(5):918-926. doi:10.1093/ndt/gfab024

23. Savoye E, Tamarelle D, Chalem Y, Rebibou JM, Tuppin P. Survival benefits of kidney transplantation with expanded criteria deceased donors in patient saged 60 years and over. Transplantation. 2007;84(12):1618-1624. doi:10.1097/01.tp.0000295988.28127.dd
24. Perez-Saez MJ, Montero N, Redondo-Pachon D, Crespo M, Pascual J. Strategies for an expandeduse of kidney sfromelderly donors. Transplantation. 2017;101(4):727-745. doi:10.1097/TP.0000000000001635
25. Ayar Y, Ersoy A. Böbrek naklinde marjinal verici kullanımında güncel yaklaşımlar. Türk Neph. Dial. Transpl. 2016:25 Suppl 1:41-52. doi:10.5262/tndt.2016.06

Xenotransplantasyon 21

Muhammed Emin POLAT, Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU

Xenotransplantasyonun tanımı ve tarihi:

Xenotransplantasyon (XT) kelime anlamı olarak farklı türler arasında nakil yapılmasını ifade eder. Günümüzde organ ve doku ihtiyacının artması sebebiyle bu ihtiyacı karşılayacak organların elde edilmesi için kullanılan en umut vadeden yöntemlerin başında gelmektedir.

XT yöntemi yeni ortaya çıkan bir uygulama değildir. Yaklaşık 350 yıldır farklı biçimlerde ve farklı türlerde denemeleri yapılmış olan bu nakil yöntemi ile ilgili çalışmalar immünoloji ve genetik alanında yaşanan gelişmeler sayesinde son 30 yılda kayda değer biçimde artış göstermiştir.

Antik Mısır'da veya Hindu geleneğinde görülen Anubis, Ganesha gibi hibrit insan tasvirleri, tarih içinde izlerine rastladığımız hayvanlar ile insanlar arasında olabilecek bir konseptin işaretçileri olarak görülebilir. Dini birer sembol olarak görülen bu tasvirler, sonsuzluğu arayan insanoğlunun tahayyülünde oluşan yapılar olarak görülmektedir.

Fiziki manada ise bilinen ilk türler arası nakil kan nakli olup, 1667 yılında koyundan alınan kanın Jean-Baptist Denis ve Paul Emmerez tarafından 15 yaşındaki erkek çocuğa verilmesi ile gerçekleşmiştir. Solid organ nakli olarak ise 1906 yılında Mathieu Jabulay tarafından Fransa'da iki kadın hastaya domuz ve keçi böbreği heterotopik olarak nakledilmiş ve bu greftler yaygın vasküler tromboz sebebiyle kaybedilmiştir. Jaboulay'ın ardından 1909 yılında Almanya'da Erns Unger, Makak maymunundan aldığı böbreği 21 yaşında kadın hastanın uyluğuna heterotopik olarak nakletmiş ancak 32 saatlik sürenin ardından hasta yaşamını yitirmiştir. Her ne kadar bu girişimler başarısızlıkla sonuçlansa da sonraki çalışmalar icin ilham kaynağı olma niteliği taşımaktadır. Cerrahi prosedürlerdeki gelişmelere rağmen immünoloji alanındaki yetersiz bilgi ve deneyim sebebiyle bu alandaki çalışmalar 1960'lı yıllara kadar popülerliğini yitirmiştir.

1960'lı yıllarda sahneye immünsupresyon rejimlerinin çıkmasıyla birlikte XT'a olan ilgi yeniden canlanmıştır. 1963 yılında Keith

Reemtsma, rhesus maymunundan aldığı böbreği azathiopurine, actinomycin C, prednizon ve tüm vücut ışınlama içeren immünsupresif bir rejim ile insana nakletmiştir. Bu hastanın 63 gün yaşamasının ardından 13 farklı hastada bu yöntem denenmiş ve 9 aya kadar varan yaşam süreleri elde edilmiştir ki bu o döneme kadar elde edilen en uzun XT sonrası yaşam süresidir.

Allotransplantasyon konusunda kaydedilen gelişmeler XT alanındaki ilerlemelerin yeterli hıza ulaşmasını engellemiş olsa da bu konudaki çalışmalar devam etmiştir. 1992 yılında takrolimusun kullanıma girmesiyle birlikte XT çalışmaları yeniden hız kazansa da mevcut immünsupresif tedaviler cerrahi tekniğin ulaştığı başarıyı henüz yakalayamamıştır.

İmmünoloji sahasında yaşanan gelişmeler ile birlikte kompleman sisteminin detaylarının ortaya konması, yüzey moleküllerinin keşfi ve genetik değişimlere izin veren yöntemlerin ortaya çıkması ile XT'da umut vadeden ilerlemeler kaydedilmiştir.

Genetiği değiştirilmiş domuzlar ile yapılan çalışmaların hızlanması ve geçmişteki olumsuz sonuçlar sebebiyle insan üstünde yapılacak girişimler için "başarılı olması muhtemel modeller" standardize edilmiştir. Bu modellerin insan dışı primatlar (NHP) üzerinde yapılan deneylerde en az 3 ay süreyle %60'dan fazla sağlıklı yaşama erişmesi gerekmektedir.

2021 yılında beyin ölümü gerçekleşmiş olan 2 hastaya yapılan genetiği değiştirilmiş domuzdan alınan böbreklerin heterotopik olarak nakledilmesi sonrası rejeksiyon izlenmemiş, 2022 yılı Şubat ayında ise Maryland'de yapılan ortotopik kalp nakli ile rejeksiyon izlenmeden 2 aylık sürvi sağlanmış, hastanın ölümü enfeksiyöz komplikasyonlara bağlı gerçekleşmiştir. Bu klinik girişimlerle birlikte XT için umutlar artmış olup organ yetersizliğinin çözümü için alternatif olabilecek bir yöntemin güvenle uygulanabilirliği açısından çalışmalara hız vermenin faydalı olacağı kanısını bilim çevrelerinde meydana getirmiştir. Biz de bu bölümde XT için yapılan çalışmaların detaylarından ve yöntemlerinden bahsederek ilerleyen çalışmalara katkı sunmak için bir perspektif çizmeye gayret edeceğiz.

Xenotransplantasyonun avantajları ve riskleri:

Dünya genelinde organ yetmezliği sebebiyle nakil ihtiyacı bulunan hastalar için yeterli organ kaynağı bulunmamaktadır. Donör havuzunda ve yapılan nakillerdeki artış oranı neredeyse hiç değişmemekteyken bekleme listesindeki hasta sayısı günden güne yükselen bir ivme ile artmaktadır. Öyle ki, Amerika Birleşik Devletleri'nde her gün 30 hasta ya öldüğü yahut nakile uygunluğunu yitirdiği için bekleme listesinden çıkmaktadır. Bekleme listesindeki hastalar için gerekli organ kaynağının allotransplantasyon yöntemleri ile sağlanamayacağı görülmekte olup alternatif organ kaynaklarının oluşturulması gerekmektedir. Ayrıca, organ yetmezliği sebebiyle tedavi gören hastaların ülke ekonomilerine getirdikleri yük ise toplam sağlık harcamalarının önemli bir kısmını teşkil etmektedir. Yine Amerika'da sadece son dönem böbrek yetmezliği hastaları için kullanılan bütçe toplam bütçenin %6'sı kadarını oluşturmaktadır ki diğer organ yetmezlikleri hesaba katıldığında bu rakam

devasa boyutlara ulaşmaktadır. Türkiye için de sigorta kurumunun hastane harcamaları için ayırdığı bütçenin yaklaşık %6'sı renal replasman tedavileri için harcanmaktadır.

Bekleme listesindeki hasta sayısını azaltmak ve ülkelerin ekonomik yükünü hafifletmek açısından, XT ile sağlanacak organ temini ciddi avantajlara sahiptir. Bunların yanı sıra, kadavraların kültürel sebeplerle kullanımının zor olduğu bölgelerde bu sorunun aşılması, canlıdan yapılan nakillerde zorlama veya ticaret gibi etik dışı yollarla bu eylemin gerçekleştirilmesinin önüne geçilmesi ve aynı zamanda donörün vücut bütünlüğünün korunacak olması önemli avantajlarından sayılabilir. XT planlanacak hastaların daha erken yaşta nakil imkanı bulacağı için gelişimsel olarak akranlarından geri kalmaması temin edilebilecek ve planlı nakiller olacağı için immünolojik rejimlerin toleransının test edilmesi, değiştirilmesi ve uygulanması hususları daha programlı ve az yan etki ile sürdürülebilecektir. Tüm bu avantajlı tablonun yanında sahip olduğu dezavantajlar da klinik araştırmaların konusu olmak durumundadır. Bunların ilki xenogreftlerin rejeksiyonudur. Hayvandan alınan dokuların insan immünolojik sistemi ile uyumlu hale gelmesi hususunda detaylı incelemeler yapılması gerekmektedir. İlerleyen bölümlerde bahsedeceğimiz Galaktoz antijeninin sebep olduğu hiperakut rejeksiyonunun genetik mühendislik yöntemleri ile önlenmesi gibi, bu rejeksiyon tablosuna sebep olan farklı mekanizmaların araştırılması günümüzde de devam etmektedir.

İkinci risk ise mikrobiyolojik açıdan oluşan problemlerdir. Özellikle domuzlarda bulunan endojen retrovirüsler (PERV)'in insan hücrelerine transfer olabildiğinin gösterilmesi, uyuyan bu viral genlerin aktive olabileceği korkusunu da beraberinde getirmektedir.

Üçüncü olarak ise etik sorunlar çözüm beklemektedir. Etik açıdan klinik deneylerin nasıl yapılacağı konusu ilk sırada gelmektedir. Hastaların muhtemel ömürlük takibinin gerekmesi, insanlar üzerinde elde edilen verilerin bulunmaması sebebiyle yeterli düzeyde aydınlatılmış onam prosedürlerinin oluşturulması elzem olup son dönemde Cooper ve ark. tarafından yayınlanan örnek aydınlatılmış onam formları literatürde tartışılmaktadır. Hasta onamının yanı sıra PERV enfeksiyonlarının aktive olarak sebep olabileceği bir epidemi veya pandeminin de gündeme gelebileceği akılda tutulmalıdır. Hayvanların organ kaynağı olarak kullanılmasının doğa üzerine nasıl bir etki oluşturacağı ise farklı açılardan yorumlanmakta ve dengenin bozulabileceği yönünde görüşleri ileri sürülmektedir. Bir başka etik mesele ise hasta bireylerin xenogreft umuduyla kendi ülkelerinden farklı ülkelere geçmesidir ki bu da terim olarak "**Xenoturizm**" olarak ifade edilmektedir. Xenoturizm ile hastaların kendi ülkelerine geri dönüşü ile birlikte yukarda bahsedilen enfeksiyöz risklerin artışı, xenogreft takibinin etkili biçimde yapılamaması gibi problemler ortaya çıkabileceği öngörülmekte ve etik problemler arasında ifade edilmektedir.

Tüm bu faktörler göz önüne alındığında XT artıları ve eksileri ile multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalı ve tüm ülkeler kendi kurum ve mevzuatları ile bu tartışmanın içinde bulunmalıdırlar.

Xenotransplantasyon için kullanılabilecek türler:

Önceki bölümlerde de bahsedildiği üzere birçok türde hayvandan XT gerçekleştirilmesi

denenmiş ancak optimum organ kaynağına henüz ulaşılamamıştır. Gelişen genetik teknolojiler ve immünsupresif tedaviler ile moleküler biyolojinin daha detaylı kavranmış olması sayesinde genetiği değiştirilmiş canlılar üzerinden XT gerçekleştirilmesi muhtemel görünmektedir. Peki genetiği değiştirilerek üretilecek en uygun tür hangisidir?

Birçok açıdan ele alınan türlerin başında babunlar ve domuzlar gelmektedir. Babunların özelliklerine bakıldığında üreme çağına ulaşma süresi bakımından 3 ila 5 yıl kadar bir sürenin geçmesi gerekmektir. Üreme çağında ise gebelik süresi ortalama 180 gün kadar sürmektedir. Tek seferde 1 veya 2 babun doğumu gerçekleşmekte olup erişkin düzeyinde bir vücut yapısına 9 aylık sürede gelebilmektedir. Erişkin düzeyinde babun içinse bazı organ boyutları, özellikle kalp, yetişkin bir insan vücudunun ihtiyacını karşılayabilecek potansiyelde değildir. Anatomik ve fizyolojik yapının insanlara yakın olması ve immün sistem mekanizmalarının benzer olmasına rağmen özellikle üretim ve ulaşım konusundaki güçlükler ve enfeksiyon transmisyon ihtimalinin yüksek olması sebebiyle uygun tür olarak ifade edilememektedir. Ayrıca bu türün yaşam koşulları ve halk arasında kullanımının olmaması, deney ve rutin kullanımlarda etik problemleri beraberinde getirmektedir.

Domuzlar açısından bakıldığında ise bir canlının yetişkin döneme erişmesi 4-8 ay gibi nispeten kısa bir sürede gerçekleşmekte olup, gebelik süresi ortalama 115 gün sürmekte ve tek seferde 5-12 domuz yavrusunun doğumu ile sonuçlanabilmektedir. Büyüme hızının yüksek olması, erişilebilirliğin fazla olması ve boyut olarak erişkin bir insan vücudunun ihtiyacını karşılayabilecek potansiyele sahip olması avantaj olarak öne çıkmaktadır. Anatomik ve fizyolojik yapıları babunlar kadar insan türüne yakın olmasa da genetik olarak değiştirilebilirlik, üreme kolaylığı bulunması bu dezavantajları göz ardı edilebilir kılmaktadır. Ayrıca babunlara göre daha az enfeksiyöz transmisyon ihtimali olması ve ayrıca günlük et ihtiyacı için bazı ülkelerde rutin kullanımı sebebiyle etik problemleri bünyesinde daha az barındıran bir tür olarak karşımıza çıkmaktadır. Böbrek nakli özelinde bakacak olursak, insan ve genetik olarak modifiye edilmiş domuzların böbrek fonksiyon testleri arasında ciddi bir benzerlik dikkati çekmektedir. Normal metabolik değerler neredeyse aynı sınırlar dahilinde saptanmakta bu da organ nakli sonrası greft fonksiyon değerlendirmesi ve sürdürülebilirlik açısından önemli bir avantaj sağlama ihtimalini ortaya koymaktadır. (Sodyum İnsan (İ): 136-146 mmol/L- Sodyum Domuz (D): 144 mmol/L// Potasyum İ: 3,5-5,0 mmol/L-Potasyum D: 5,3 mmol/L /// Kreatinin İ: 0,6-1,1 mg/dL-Kreatinin D: 1,1 mg/dL)

Bahsi geçen sebeplerden ötürü, yapılan çalışmalarda donör olarak kullanılan organlar domuz türü içinden üretilen genetik olarak modifiye edilmiş hayvanlardan sağlanmaktadır. İmmünolojik ve genetik çalışmalar hala devam etmekte olup net bir sonuca ulaşmak için insan olmayan primatlar üzerine yapılan nakillerle bu ilişkiler test edilmekte ve organın insana naklinin yeterince güvenli düzeye ulaşması için çalışmalar devam etmektedir.

Xenotransplantasyon için kullanılan organ ve dokular:

XT aracılığı ile nakli yapılacak organ ve dokular kendi dinamiklerine göre farklı etki me-

kanizmalarına ve hastanın yaşam süresine katkı bakımından farklı sonuçlara sahiptir. Marjinal örnekler dışında son yıllarda daha çok domuzdan insan dışı primatlara yapılan nakiller aracılığı ile preklinik çalışmalar devam etmektedir. Hücre ve doku düzeyinde bakıldığında diyabetik hastalarda pankreas adacık hücrelerinin nakli, Parkinson hastalığında mezensefalik hücrelerin nakli, kornea nakli doku düzeyinde gerçekleştirilebilecek nakillere örnek olarak verilebilmektedir. Sürvi olarak bakıldığında en uzun süre kornea nakli olarak görülmektedir. Organlar bazında bakıldığında ise akciğer, kalp, karaciğer ve böbrek nakil denemeleri devam etmekte olup, raporlanan en uzun sürvi süresi insan dışı primatlarda kalp için heterotopik nakillerde 500 günü, böbrek için 240 günü aşmış durumdadır. Karaciğer ve akciğer naklinde bu süreler henüz 10 günün altında görülmektedir. Tüm bu doku ve organların nakli için çalışmalar devam etmekte olup bilimsel anlamda süreç her bir organ için ayrı ayrı ele alınmaktadır.

Xenotransplantasyonun teknolojisi:

XT için denenen birçok örnekte görüldüğü gibi cerrahi teknik açısından elde edilen deneyim neredeyse kusursuz düzeye ulaşmıştı ancak aşılması gereken problemler için gereken çözümler bunun çok daha ötesinde gözükmektedir. İmmünsupresif ilaçların kullanıma girmesiyle birlikte nispeten uzayan greft ve hasta sağkalımları araştırmaların derinleşmesi için önemli bir vasıta olmuştu. Daha önce bahsedildiği gibi, greft kaynağı olarak uygun olan türün domuz olması çalışmaların domuzlar üzerinden yürütülmesi sonucunu doğurmuştur. Yabani tip domuzlar (WT-P) aracılığı ile yaplan çalışmalarda ilk karşılaşılan sorun hiperakut rejeksiyon sorunu olmuştur. NHP'lerde yapılan çalışmaların neredeyse tümünde hiperakut rejeksiyon saptanmış olup bunun sebebinin daha önce alıcı tarafından üretilmiş domuz antijenlerine karşı antikorlar olduğu düşünülmüştür. Yapılan analizlerde Galaktoz alfa 1-3 galaktoz (Gal) antijeninin saptanması en önemli buluşlardan birisi olmuştur. Birçok karbonhidrat içeren molekülde bulunan bu antijen insanlarda ve NHP'lerde eksprese edilmemektedir. Dış dünyada karşılaşıldıkça, özellikle bağırsak mikrobiyotası aracılığı ile, vücutta kendisine karşı antikor üretimi gerçekleşmiş bir antijendir. Yapılan nakillerde de domuz hücelerinin yüzeyinde bulunan Gal antijenine karşı yoğun bir antikor yanıtı oluşmakta, kompleman sistemi aktivasyonu görülmekte ve hiperakut rejeksiyon kaçınılmaz olarak gerçekleşmektedir. Bu mekanizma üzerinden Gal antijeni tanımlanmış en temel Xenoantijen olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu antijenin sentez mekanizmaları ve antijene karşı oluşan yanıt biçimi dikkate alındığında, genetik düzenleme mekanizmaları aracılığı ile Gal antijeninin sentezinin olmadığı ve kompleman sistemin aktivasyonunu engelleyecek yüzey moleküllerinin eksprese edildiği gennakavt domuzlar (GKO-Pigs) oluşturulmaya başlanmıştır. Somatik hücre nükleus transferi (SCNT) de bu alanda teknolojik gelişmelerin en önemlilerinden olup, GKO yapılmış nükleusun döllenecek oosite aktarılması aracılığı ile embriyonel aşamadan itibaren devre dışı bırakılmış genleri taşıyan domuzlar elde edilmektedir. Bu sayede hiperakut rejeksiyonu engelleyecek domuzlarla haftalara uza-

yan greft ömürleri, araştırmaların hızlanmasına ve genetik mühendislik teknolojilerinin bu alanda yoğunlaşmasını sağlamıştır.

Son yılların en büyük buluşlarından sayılan (Clustered regularly interspaced palindromic repeats) Crispr-Cas9 sisteminin keşfi XT alanında da son derece önemli katkılar sunmaya başlamıştır. İnsan ve NHP'lerde oluşacak immün yanıta sebep olan moleküllerin ortadan kaldırılması, domuzların içerdiği endojen retrovirüslerin belirlenerek yok edilmesi, organ boyutu ve uyumluluk açısından gereken fiziksel problemlerin minimize edilmesi gibi pek çok açıdan yönlendirme ve düzenlemeleri mümkün kılan bu sistem Nobel ödülü alarak taçlandırılmış teknolojilerden birisidir. Bakteri hücrelerinin doğal bağışıklığını sağlayan palindromik tekrar dizileri üzerinden işleyen bu sistem, tüm canlı sistemlerinde çalışabilen, farklı amaçlarla uygulamaya girmiş ve adeta yeni bir dönemin kapılarını aralamıştır. Genler üzerinde rehber RNA aracılığı ile hedeflenen genetik bölge bulunarak Cas enzimi aracılığı ile bu bölge çift zincir halinde kesilerek çıkarılmakta, eğer eklenmek istenen farklı bir gen varsa bu gen kesilen homolog uçların tamir edilme özelliği kullanılarak hücreye eklenebilmektedir.

Domuzlar üzerinde şimdiye kadar insan uyumu için bu teknolojiler kullanılarak Gal antijenin ötesinde birçok genetik modifikasyon yapılmıştır. Kompleman sistem regülasyonu, domuz xenoantijenlerinin delesyonu, hücresel immün yanıtın supresyonu, koagülasyon sistemlerinin regülasyonu, antiinflamatuar ve antiapoptotik genlerin aktarımı, ERV aktivitesinin engellenmesi, büyüme hormon reseptör ekspresyonunun engellenmesi gibi başlıklarda birçok düzenleme yapılarak XT hedefine adım adım yaklaştıracak bu düzenlemeler ile NHP üzerinde yapılan deneylerde önemli başarılar elde edilmiştir. Son dönemde yapılan böbrek ve kalp naklinin klinik denemelerinde belirli bir seviyede başarı yakalanmış, adım adım klinik deneyler için aydınlatılmış onam formları hazırlanmaya başlanmıştır.

Xenotransplantasyon ve ötesi:

XT cerrahi, genetik ve immünolojik devrimler sayesinde büyük ilerlemeler kaydedilen, kısa vadede organ kaynağı olarak kullanılması amaçlanan bir araştırma alanıdır. Ancak bunun yanında yürütülen birçok farklı modalite ile de yetersiz olan organ sunumunun artırılmasını amaçlamakta ve birbiriyle net sınırlarla ayrılamasa da farklı yöntemler üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Kök hücre terapileri bunlardan birisi olup, yapılan çalışmalar ile totipotent ve pluripotent kök hücrelerin indüklenmesiyle hedeflenen organ ve dokunun oluşturulması amaçlanmaktadır. İndüklenen hücrelerin özellikle 3 boyutlu yazıcılar marifetiyle şeklen oluşması sağlanmakta olup, uygun ortam ve koşullar oluşturularak organların gerçek boyutla uyumlu fonksiyonel üniteler haline gelmesi sağlanacağı düşünülmekte ve bununla ilgili farklı çalışmalar yürütülmektedir. Sürecin tam anlamıyla çalışmasının uzun bir zaman alabileceği ifade edilse de kulak, kıkırdak gibi basit dokuların geçekle tam anlamıyla örtüşen bir biçimde üretimi pek yakında mümkün gözükmektedir.

Organlar düzeyindeki çalışmalar hastalık modellemeleri üzerinden yürüyen organoidler olarak mevcut olup gelişme ve yeniliklere açıktır.

Mekanik veya yapay organ sistemleri ise ikinci bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle organ yetmezliğindeki hastalar için asli nakil gerçekleşene kadar köprü tedavisi görevini üstlenecek biçimde planlansa da ilerleyen dönemde uzun süreli kullanım için uygun hale gelebilme olasılığına sahip mekanizmalardır.

Tüm bu organ kaynağı olarak kullanılacak yöntemler henüz araştırma aşamasında olup, dünyada mevcut bulunan ihtiyacın karşılanması için umut vadeden gelişmelerdir. Birçok ülkede özellikle organ kısıtlılığının önüne geçecek çözümlerin üretilmesi hususunda gerek bilimsel gerek etik, dini, sosyal, siyasal politikalar geliştirilmekte, tartışmalar sürdürülmekte ve bu yöntemlerin gerçek hayata entegrasyonu için alt yapılar oluşmaya başlamaktadır. Yukarıda da bahsedildiği üzere ülkelerin kendi yapıları içerisinde gelişen bu teknoloji ve imkanlara kapılarını açması, gerekli tartışma zeminlerinin toplum nezdinde oluşturulması tedavi modalitelerinin önünün açılması ve insanların hizmetine sunulması için önemli basamaklardandır.

Kaynaklar

1. Ekser, B., D.K.C. Cooper, and A.J. Tector, The need for xenotransplantation as a source of organs and cells for clinical transplantation. Int J Surg, 2015. **23**(Pt B): p. 199-204.
2. David K. C. Cooper (editor), Guerard Byrne (editor) - Clinical Xenotransplantation Pathways and Progress in the Transplantation of Organs and Tissues Between Species-Springer (2020).
3. Siems, C., S. Huddleston, and R. John, A Brief History of Xenotransplantation. Ann Thorac Surg, 2022. **113**(3): p. 706-710.
4. Costa C (editor), Xenotransplantation Methods and Protocols. 2nd ed. 2020, New York, U.S.A: Springer Science.
5. Montgomery, R.A., et al., Results of Two Cases of Pig-to-Human Kidney Xenotransplantation. N Engl J Med, 2022. **386**(20): p. 1889-1898.
6. Cooper, D.K.C., Patient informed consent for a clinical trial of gene-edited pig kidney transplantation: A representative consent form. Xenotransplantation, 2023. **30**(1): p. e12790.
7. Hernigou, P., Bone transplantation and tissue engineering, part I. Mythology, miracles and fantasy: from Chimera to the Miracle of the Black Leg of Saints Cosmas and Damian and the cock of John Hunter. Int Orthop, 2014. **38**(12): p. 2631-8.
8. Gunes H, Y.V., Türkiye'de Renal Replasman Tedavi Yöntemlerinin Geri Ödeme Kurumu Perspektifinden Maliyet Analizi. Pamukkale Üniversitesi İşletme Araştirmalari Dergisi (PIAR), 2022. **9**(2): p. 446-464.
9. (Chair), W.J. The Cultural, Spiritual and Ethical Aspects of Xenotransplantation Animal-to-Human Transplantation a Report on Xenotransplantation. 2005; Available from: www.bioethics.org.nz.
10. CG., G., The potential advantages of transplanting organs from pig to man: A transplant Surgeon's view. 23:305-10. Indian J Urol, 2007. **23**: p. 305-8.
11. Lamm, V., et al., Bridging to Allotransplantation-Is Pig Liver Xenotransplantation the Best Option? Transplantation, 2022. 106(1): p. 26-36.

Böbrek Naklinde Anestezi Yönetimi

22

İsmail AYTAÇ, Oya KILCI

GİRİŞ

Diabet, hipertansiyon, glomerülonefrit, polikistik böbrek hastalığı gibi bir çok nedene bağlı gelişebilen son dönem böbrek hastalığında (SDBH) böbrek nakli, eğer hasta major cerrahi ve uzun dönem immün supresyon için uygun klinik durumdaysa uzun dönem sağkalım sağlayan en iyi tedavi seçeneğidir. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda 1 yıllık sağkalım oranı % 94, 10 yıllık sağkalım ise %60 civarındadır [1]. Başarılı böbrek nakli oranı tibbi gelişmelerle birlikte artsa da akut rejeksiyon için risk faktörü olan ve renal replasman tedavisi gerektiren postoperatif gecikmiş greft fonksiyonu günümüzde de önemli bir sorundur [2]. Anestezi yönetimi cerrahi için en uygun koşulları belirleyip sağlayarak, perioperatif hemodinamik dengeyi ve böbrek perfüzyonunu sürdürerek, postoperatif analjezi sağlayıp cerrahi strese bağlı olumsuzlukları engelleyerek sonuçları etkileyebilir.

Nakil Programı Süreci

Hastalar çoğunlukla nakil açısından uygundur.

Mutlak kontrendikasyonlar,

- aktif enfeksiyon,
- kontrolsüz malignite,
- aktif madde kötüye kullanımı,
- kontrolsüz psikiyatrik hastalık,
- geri dönüşümlü böbrek yetmezliği ve
- 2 yıldan az kısa yaşam beklentisidir.

Böbrek nakli uzun dönem diyalizle karşılaştırıldığında, sağkalım yanında yaşam kalitesini arttıran ve sağlık sistemi açısından ekonomik tedavi seçeneğidir. Geri dönüşümsüz ve ilerleyici kronik böbrek hastalığı gelişen hastalarla böbrek nakli müzakere edilmeli, glomerüler filtrasyon hızı(GFR) < 30 mL/dk/1.73 m^2 olduğunda nakil programına alınmalıdır. Bu sınır, renal replasmana ihtiyaç duymadan önce hastaya, gerekli multidisipliner araştırmalar ve canlı verici adayın bulunması açısından fırsat yaratır. Transplantasyon son 6-12 ayda progresif, iyileşme beklen-

meyen böbrek yetmezliği ve GFR < 20 mL/dk/1.73 m^2 olmadan uygulanmamalıdır [3].

Nakil programına alınan hastalar nefroloji, cerrahi ve anesteziyoloji yanında gereğinde kardiyoloji, göğüs hastalıkları, endokrinoloji vb. uzmanlık alanlarının dahil olduğu hekimler tarafından multidisipliner olarak değerlendirilirler. Hastalar yaşlarına uygun onkolojik taramalar, görüntüleme tetkikleri, son organ fonksiyonlarını değerlendiren laboratuvar çalışmaları ile taranır. Potansiyel enfeksiyonlar ve HLA tiplendirmesi ile doku uyumu açısından araştırılır.

Diyaliz bağımlı süre uzadıkça toksik metabolitler nedeniyle kardiyovasküler hastalık ihtimali artar; nakil sonuçları olumsuz etkilenir [4]. Hastada diyaliz gereksinimi gelişmeden elektif preemptive nakil uygulanması klinik olarak daha başarılıdır. İstisna olarak nefrotik sendrom ve hiperkoagülopati olan hastalar ve ilk böbrek nakli başarısız olan hastalar diyalizden fayda görürler.

Preoperatif Değerlendirme

Canlı donörden alınan böbreğin nakli elektif bir cerrahi işlemdir. Kadavra donörden böbrek nakli ise acil bir prosedürdür Bekleme listesindeki hastaların uygunluğu önceden değerlendirilse de nakilden önce tekrar değerlendirilir. Böbrek nakli bekleyen hastalar genellikle perioperatif olarak değerlendirilmeyi gerektiren çeşitli komorbiditelere sahiptir.

KVS değerlendirmesi:

Son dönem böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalık prevalansının yüksektir. Kardiyak komplikasyonlar böbrek nakli sonrası en sık ölüm nedenidir.

Kardiyovasküler sistem değerlendirilmesi, ACC/AHA kalp dışı cerrahi kılavuzuna göre yapılmalıdır [5].

- Böbrek nakli bekleyen her hastaya, istirahat halinde 12 derivasyonlu bir EKG çekilmelidir.
- Risk faktörü olan hastalara noninvaziv testler düşünülmelidir. (Diyabet, önceki kardiyovasküler hastalık, 1 yıldan fazla diyaliz, bilinen sol ventrikül hipertrofisi, 60 yaşından büyük yaş, sigara, hipertansiyon ve dislipidemi, ilgili risk faktörleri)
- Ventriküler fonksiyonu değerlendirmek için preoperatif ekokardiyografi yapılması gerekebilir.
- Ventriküler disfonksiyonu olan veya anormal stres testi sonuçları olan hastalarda revaskülarizasyonun değerlendirilmesi gereklidir.
- 12 ay içinde transplantasyon beklenen hastalarda balon anjiyoplasti veya ilaçsız metal stent tercih edilir (ardından 4-12 haftalık antitrombosit tedavi).
- Balon anjiyoplasti sonrası 4 hafta, ilaçsız stent sonrası 3 ay ve ilaçlı stent sonrası 12 ay transplantasyondan kaçınılmalıdır.
- İlaç kaplı stent ve dual anti antiplatelet tedavi alan hastalarda tienopiridin tedavisini durdurmak için multidisipliner karar verilmeli kesilecekse 5 gün önce kesilmeli ve aspirine devam edilmelidir.

Solunum Sistemi Değerlendirilmesi

- ASA rehberine göre hastaların solunum sistemi değerlendirmesi yapılır [6].
- Evde oksijen gereksinimi, kontrolsüz astım, kor pulmonale veya şiddetli KOAH varsa nakil yapılması tartışmalıdır.

- Diyabet, obezite, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, psikososyal sorunlar, gastrointestinal hastalık ve diğer sistemik hastalıklar peritransplant operatif yönetimini karmaşıklaştırabilir.

Preoperatif dializ ihtiyacı

- Preoperatif diyalizin olası gerekliliğine ilişkin kararlar, kısmen hastanın kronik olarak idame diyalize bağımlı olup olmadığına ve ayrıca hiperkalemi veya aşırı hacim yüklenmesinin mevcut olup olmadığına bağlıdır.
- Böbrek naklinden 24 saat önce mümkünse diyalizden kaçınılmalıdır.
- Ameliyat günü hemodiyaliz gerekiyorsa intraoperatif koagülopatiyi önlemek için heparinsiz diyaliz önerilir. Herhangi bir nedenle heparin kullanılmışsa pıhtılaşma profilinin normale dönmesinden sonra operasyona alınması önerilir [7].
- Diyaliz hastası olmayanlar, diyalize başlama endikasyonunun tespiti için bir nefrolog tarafından yakından takip edilir. Ancak daha önce diyalize girmeyen hastalara yapılan önleyici nakil, kronik diyaliz alan hastalara yapılan nakillere göre daha iyi sonuçlar verdiğinden mümkün olduğu kadar diyalizden kaçınılır.
- Nadir durumlarda, diyaliz hastası olmayan bir hastada nakilden kısa bir süre önce ameliyat öncesi diyaliz endikasyonu olabilir. Hiperkalemi ve aşırı hacim yükü en sık nedenlerdir.
- Kronik hiperkalemisi olan ve ameliyat öncesi serum potasyum düzeyi ≤6,0 mEq/L olan hastada preoperatif diyaliz süreci ile ameliyatı geciktirmek yerine medikal tedaviye başlanabilir. 10 ünite regüler insülinin 50 mL yüzde 50 glikoz (yani 25 g glikoz) ile birlikte intravenöz (IV) uygulanmasını içerir. Hipoglisemiyi önlemek için daha sonra 50 ila 75 mL/saat oranında yüzde 10'luk dekstroz infüzyonu uygulanır. İnsülin uygulamasından bir saat sonra serum glukozu ölçülmelidir. Serum potasyumundaki azalmayı en üst düzeye çıkarmak için insülin artı glikoz tedavisine bir beta2 agonisti (örn. albuterol veya salbutamol) eklenebilir .
- Volüm yükü olan hastalarda idrar çıkışı varsa öncelikle furosemid (1mg/kg) ile medikal tedavi uygulanabilir [8].
- İdrar çıkışı olmayan ya da furosemid ile cevap alınamayan hastalarda 1-2 lt izole ultrafiltrasyon önerilir. Volüm yükünün nedeni genellikle kardiyak fonksiyonların bozulmasına bağlı olabileceğinden Ekokardiyografi ile değerlendirilmesi önerilir.
- Periton diyalizi uygulamasında ise cerrahi gününe kadar uygulanması önerilmektedir [9]

Anestezi Yönetimi

Renal transplantasyon yaklaşık 90-120 dakika arasında sürmektedir. Böbrek, genellikle sağ iliak fossaya yerleştirilir. İlk anastomoz renal ven ve eksternal iliak ven arasında, ikinci anastomoz renal arter eksternal veya internal iliak arter arasındadır. Damar anastomozları sonrası klempler kaldırıldığında genellikle canlı donörlerde %90, kadavra donörlerde ise yaklaşık %50 oranında idrar çıkışı gözlemlenir. Daha sonra üreter mesaneye veya mesane uygun değil ise ileal olarak hazırlanmış kanala bağlanır.

Anestezi indüksiyonunda dikkat edilmesi gerekenler;

- Hastanın arteriyovenöz fistül olan ekstremitesi korunmalı, pedlerle desteklenmelidir.
- Arteriyel ya da venöz femoral girişimlerden kaçınılmalıdır.
- Derin ven trombozu proflaksisi için hastalara varis çorabı giydirilmesi önerilir.
- Yakın zamanda diyalize girmemiş hastalarda dağılım hacmi büyük olabilir.
- Kardiyovasküler rezervi kısıtlı olabilir.
- Diabetik gastroparezi mevcut ise hızlı entübasyon ve öncesinde Proton pompa inhibitörü vermek gerekebilir.
- Alfentanil, fentanil veya remifentanil ile birlikte 1-1,5 mg/kg doz aralığında propofol, rutin indüksiyon ajanları olarak kullanılabilir. Remifentanil ayrıca inhalasyon ajanı yada TIVA ile birlikte anestezi idamesinde de kullanılabilir [10,11].
- Kas gevşetici olarak cisatracurium veya atrakuryum Hoffmann eliminasyonu ve ester hidrolizi nedeniyle böbrek hastalarında geleneksel olarak önerilen ajanlar olsa da, entübasyon koşulları için uzun süre beklemek gerekebilir. Üremik ve diabetik hastalarda aspirasyon riski nedeniyle hızlı indüksiyon önerildiğinden süksinilkolin ve rokuronyum uygun seçeneklerdir.
- Süksinilkolin hiperpotasemiye neden olabilir. Preoperatif potasyum değeri uygun olan hastalarda süksinilkolin iyi bir tercihtir.
- Rokuronyumun böbrek yetmezliğinde güvenle kullanıldığı ve hızlı entübasyon koşulları sağladığı gösterilmiştir. Kreatin klirensi 30 mL/dk altında olan hastalarda sugammadex kullanımının lisansı olmasa da çalışmalar güvenle kullanıldığını göstermiştir [12].
- İndüksiyon sırasında metilprednizolon 500mg-1gr verilmelidir.
- Immunsupresan olarak preoperatif dönemde kararlaştırılan Basiliximab 20-30 dk da infüzyon olarak ya da Anti-Timosit Globulin 6-8 sa. Lik infüzyon ile anestezi indüksiyonu sonrasında verilir. Anti-Timosit Globulin için ışık geçirmez infüzyon setlerinin kullanılması gereklidir. Anaflaksiye karşı gerekli hazırlıkların yapılmış olması gereklidir.

Monitorizasyon

- Standart anestezi monitorizasyonu (beş yollu EKG, non invaziv kan basıncı, pulse oksimetre, kapnografi, rektal veya özefagiyal ısı izlemi ve mümkünse sinir stimulatörü) kullanılmalıdır [13].
- Santral venöz basınç takibi için tercihen internal juguler ven kateterize edilmelidir. A-v fistülün bulunduğu taraftan yanlış olarak yüksek gösterebileceğinden karşı taraftan açılması uygundur. Fistülü olmayan hastalarda transplantasyon sonrası greft fonksiyonu gecikme ihtimali göz önünde bulundurularak diyaliz katetri tercih edilebilir.
- Kardiyak komorbiditesi olan hastalarda intraarteiyel katetrizasyon ve monitörizasyon yapılmalıdır.
- Bispektral İndex (BIS) monitörizasyonu anestezi idamesinde doz ayarlamasında yardımcıdır.
- Non-invaziv Pleth Variability İndex (PVI) ve pulse Hgb ölçümü trendi sıvı ve kan yönetiminde yardımcı olabilecek araçlardır.

Sıvı yönetimi

- İntraoperatif dönemin en önemli amacı, iskemi-reperfüzyon sekellerini sınırlamak ve yeterli greft perfüzyonunu sağlamaktır.
- Normal böbrekte renal kan akışını sağlayan otoregülatuar mekanizmalar transplante böbrekte yoktur. Glomerülden geçen akış basınca bağımlı hale gelir ve sistemik basınç daha doğrudan böbrek parankimine iletilir.
- Hem hipertansiyon hem de hipotansiyon, akut rejeksiyon ve gecikmiş greft ile ilişkilidir.
- Yeterli kardiyak output sağlanmalı, CVP 8-12 mmHg arasında olacak şekilde optimal intravasküler hacim sağlanmalı, başlangıç ortalama arteriyel basınç değerinin % 20 sınırlarında tutulmalı ve hipotermiden korunmalıdır [14].
- İntraoperatif kullanılan toplam sıvı dengesinin > + 2500 mL olması postoperatif greft yetersizliği için risk faktörü olarak gösterilmiştir [14].
- İnotropik ajan desteğine ihtiyaç duyulduğunda kan basıncı dalgalanmalarından kaçınmak için tek doz bolus efedrin kullanımı yerine norepinefrin ya da dopamin infüzyonu tercih edilmelidir [2].
- Olası hiperkalemiyi önlemek amacıyla %0,9 sodyum klorür (normal salin) böbrek nakline büyük bir klorür yükü verme riskini taşır. Böbrek fonksiyonunu bozabilecek hiperkloremik metabolik asidoz oluşturur.
- Laktatlı Ringer veya asetatlı Ringer (PlasmaLyte) solüsyonu ilişkin randomize çalışmalar, daha iyi asit-baz profilleri bulmuştur [15].
- Kolloid tercihi gerekli durumlarda Albumin olmalıdır. Starchlar, dextranlar, karbonhidrat polimeri ve jelatinler polipeptid kısa süreli volüm expansiyonu sağlar ama osmotik diürez ve ABH ile ilşkilidir.

İntraoperatif Böbrek Koruma

- Diseksiyon fazında restriktif sıvı rejimi uygulanması önerilmektedir [14]. Reperfüzyondan hemen önce liberal sıvı rejimine geçilmesi önerilmektedir. Mannitol 0.5-1 gr/kg verilmelidir. (maksimum doz 50 mg/kg)
- Nadiren, diürezi artırmak için greft reperfüzyonunu takiben intraoperatif furosemid 1-2 mg/kg bolusu gerekebilir.
- Özellikle diyabetik hastalarda böbrek nakli sırasında sık görülen bir intraoperatif problem kan şekeri regülasyonudur.
- Yoğun glukoz kontrolü (70-110 mg/dL arasındaki serum glukoz konsantrasyonları) teorik olarak iskemi-reperfüzyon sekellerini azaltabilir.
- Bununla birlikte anlamlı klinik faydaları olduğu bulunmamıştır, gecikmiş greft fonksiyonu riskini etkilemez ve aslında reddedilme riskini artırabilir.
- Bunun yerine hipoglisemi komplikasyonlarının yanı sıra gereksiz ozmotik diürezden kaçınmak için 70 ila 180 mg/dLhedeflenir.
- Anestezi indüksiyonundan sonra, arteriyel klemplerin açılmasından sonra ya da klinik şühe halinde arteriyel ya da venöz kan gazı değerlendirilmelidir.
- İntraoperatif hiperkalemi durumlarında Ca glukonat %10, 10 mL yavaş intravenöz bolus verilmelidir. Furosemid 1mg/kg dozda verilebilir. İnsulin-glukoz solüsyonu uygulanabilir. Baz açığı hesaplanarak

bikarbonat (vücut ağırlığı*baz açığı*0.3) hesaplanan dozda, 15-20 dakikada yarısı ile replase edilmelidir [8].

Postoperatif analjezi

- NSAI ilaçlardan kaçınılmalıdır.
- Aktif morfin-6-glikronid metaboliti ve aktif normeperidin metaboiliti nedeniyle morfin veya meperidin kullanımında özel dikkat gereklidir. Solunum depresyonu ve nöbet geçirme riski bu aktif metabolitlerle görülebilir.
- Üremik hastalarda ve diyalize giren hastalarda koagülopati nedeniyle nöroaksiyel bloklardan kaçınılmalı, alan bloklarından transversus abdominis bloğu (TAP) önerilebilir[16] .

KAYNAKLAR

1. Guha C, Crawford J (2006) Kidney transplantation. Anaesthesia & Intensive Care Medicine 7:204-207
2. Meredith S, Basavaraju A, Logan N (2021) Anaesthesia for renal transplantation. Anaesthesia & Intensive Care Medicine 22:500-504
3. Society BT (2018) BTS/RA living donor kidney transplantation guidelines. Transplantation 4:1-295
4. Karmarkar S, Natarajan A (2012) Kidney transplantation. Anaesthesia & Intensive Care Medicine 13:285-291
5. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, Lange RA, Mack MJ, Mauri L (2016) 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. Circulation 134:e123-e155
6. Practice Advisory for Preanesthesia Evaluation: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation (2012). Anesthesiology 116:522-538. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823c1067
7. Lemmens HJ, O'Connor MF, Lam AQ (2020) Anesthesia for kidney transplantation. UpToDate, Waltham, MA
8. Silva WA, Pinheiro AM, Junior CC, Lima PH, Costa KMAH, Júnior JHD, Medeiros PJ (2020) Anesthesia for renal transplant surgery in adults. JOURNAL OF SURGICAL AND CLINICAL RESEARCH 11:128-134
9. Sladen RN (2001) Anesthetic concerns for the patient with renal or hepatic disease. ASA Refresher Courses in Anesthesiology 29:213-228
10. Kirvelä M, Olkkola K, Rosenberg P, Yli-Hankala A, Salmela K, Lindgren L (1992) Pharmacokinetics of propofol and haemodynamic changes during induction of anaesthesia in uraemic patients. BJA: British Journal of Anaesthesia 68:178-182
11. Kirvela M, YLI–HANKALA A, Lindgren L (1994) Comparison of propofol/alfentanil anaesthesia with isoflurane/N2O/fentanyl anaesthesia for renal transplantation. Acta anaesthesiologica scandinavica 38:662-666
12. Adams D, Tollinche L, Yeoh C, Artman J, Mehta M, Phillips D, Fischer G, Quinlan J, Sakai T (2020) Short-term safety and effectiveness of sugammadex for surgical patients with end-stage renal disease: a two-centre retrospective study. Anaesthesia 75:348-352
13. Eden N, Rajan S (2023) 19C8ASA Monitoring Standards. In: Abd-Elsayed A, Abd-Elsayed A (eds) Advanced Anesthesia Review. Oxford University Press, p 0. https://doi.org/10.1093/med/9780197584521.003.0008
14. Wagener G, Bezinover D, Wang C, Kroepfl E, Diaz G, Giordano C, West J, Kindscher JD, Moguilevitch M, Nicolau-Raducu R (2021) Fluid management during kidney transplantation: a consensus statement of the Committee on Transplant Anesthesia of the American Society of Anesthesiologists. Transplantation 105:1677-1684
15. Weinberg L, Harris L, Bellomo R, Ierino F, Story D, Eastwood G, Collins M, Churilov L, Mount PF (2017) Effects of intraoperative and early postoperative normal saline or Plasma-Lyte 148® on hyperkalaemia in deceased donor renal transplantation: a double-blind randomized trial. BJA: British Journal of Anaesthesia 119:606-615
16. Gulyam Kuruba S, Mukhtar K, Singh S (2014) A randomised controlled trial of ultrasound-guided transversus abdominis plane block for renal transplantation. Anaesthesia 69:1222-1226

Böbrek Nakli ve Enfeksiyonlar

23

İmran HASANOĞLU

Enfeksiyonlar böbrek nakli sonrası önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve allograft disfonksiyonu ve kaybıyla ilişkilendirilmiştir[1]. Farklı enfeksiyonlar için risk nakil sonrası zamanlamaya, maruziyete ve immünsüpresyonun derecesine göre değişir. İmmünsupresyonun hayat boyu devam etmesi, çok çeşitli patojenlerin etken olarak karşımıza çıkabilmesi, hastaların değiştirilemez risk faktörlerine sahip olması ve mikroorganizmaların bu hastalarda klasik hastalık tablosu dışında atipik seyire sebep olabilmeleri nedeniyle enfeksiyonlar açısından titizlikle takip edilmelidir. Genel olarak transplantasyon sonrası ilk bir ay içinde hastane kökenli, operasyon ilişkili veya verici kaynaklı enfeksiyonlar görülmektedir. Takip eden 5 aylık sürede ise fırsatçı enfeksiyonlar açısından artmış risk söz konusudur. Nakilden 6 ay sonra başlayan dönemde ise toplum kökenli enfeksiyonların sıklığı artmaktadır[2]. Nakil sonrası karşılaşılan enfeksiyonlar ve etkenler Tablo 1'de özetlenmiştir[3].

Nakil Öncesi Değerlendirme

Tüm potansiyel nakil alıcı adayları hem nakile uygunluğu etkileyebilecek aktif enfeksi-

Tablo 1. Böbrek nakil alıcılarında sık görülen enfeksiyonların zaman çizelgesi

<1 ay	1-6 ay	>6 ay
· Antimikrobiyal dirençli mikroorganizmalar · Kateter enfeksiyonu · Yara yeri enfeksiyonu · Üriner enfeksiyon · Verici kaynaklı enfeksiyonlar	· BK nefropatisi · *C. difficile* koliti · HCV · Adenovirüs · Influenza · *M. tuberculosis* · Herpes virüs enfeksiyonları (HSV, CMV, VZV, EBV) · HBV	· Toplum kökenli pnömoni · Üriner enfeksiyon · Aspergillus · Geç viral enfeksiyonlar

yon, hem de nakilden sonra reaktive olabilecek latent enfeksiyonlar açısından detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Öncelikle kapsamlı bir anamnez ile geçirilmiş enfeksiyonlar, enfeksiyon riskleriyle ilişkili çevresel maruziyetler (mevcut ve önceki ikamet yerleri, mesleği, hobileri, evcil hayvan besleme durumu dahil) sorgulanmalı, dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır[1].

Nakil öncesi dönemde alıcı adaylarının geçirilmiş enfeksiyonlar açısından taranması hem risk belirleme hem de immünsupresyon öncesi eksik aşıları tamamlama açısından önemlidir. Genel olarak tüm alıcı adaylarında istenecek serolojik tetkikler CMV, Herpes simpleks virüsü, varisella zoster virüsü ve Epstein-Barr virüsü, HIV, hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), sifiliz ve Toxoplasma gondii'ye yönelik olsa da her hasta öykü ve fizik muayenesi ile şüphe durumunda olası diğer patojenler açısından da taranmalıdır. Canlı ve kadaverik nakilde alıcı ve vericiden istenmesi gereken mikrobiyolojik tetkikler Tablo 2'de verilmiştir[1,4].

Tablo 2. Solid Organ Transplantasyonu öncesinde yapılacak standart testler

Test	Alıcı	Canlı verici	Kadaverik verici
Viral			
HIV			
İnsan Akkiz İmmünyetmezlik Virüsü (HIV) antikor/antijen (4.jenerasyon HIV tarama testleri)	+	+	+
Cytomegalovirus (CMV) IgG	+	+	+
Hepatitis B virus (HBV)			
HBsAg, HBsAb, HBcAb-IgM ve IgG veya total core antikor	+	+	+
Hepatitis C virus (HCV)			
HCV antikor, HCV NAT[a]	+	+	+
Epstein-Barr virus (EBV) antikor			
EBV VCA IgG	+	+	+
Parazit			
Toxoplasma IgG antibody	+	+	+
Strongyloides IgG	O	O	O
Trypanosma cruzi serolojisi	O	O	O
Fungal			
Coccidiodes seroloji	O	O	O
Bakteriyel			
Sifiliz (Herhangi biri çalışılabilir) Fluorescent treponema antibody absorption (FTA-ABS) T. pallidum particle agglutination (TPPA) T. pallidum enzyme immunoassay (TP-EIA) Rapid plasma reagin (RPR) Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)	+	+	+
Tuberküloz			
Purified protein derivative (PPD) veya Interferon gamma release assay (IGRA)	+	+	
İdrar Kültürü	+		+
Kan Kültürü	+		+

[a]* Diyalize giren renal alıcılarda O* Endemik bölgede yaşıyor ise istenmeli.

Tüberküloz ülkemiz için halen önemini koruyan bir sağlık problemi olup nakil alıcıları gerek latent enfeksiyonun reaktivasyonu gerekse primer enfeksiyon açısından artmış riske sahiptir. Bunun yanı sıra atipik seyir, ekstrapulmoner tutulum, yan etkiler ve ilaç etkileşimleri nedeniyle de mortalitesi normal popülasyondan daha yüksektir. Tüberkülozun greft kaynaklı bulaşı da görülebileceği için hem alıcı hem de verici adayının interferon gama salınım testi (IGRA) veya intradermal tüberkülin deri testi (PPD) ile taranması gerekmektedir. Alıcı veya vericideki herhangi bir pozitiflik durumunda kişiler aktif hastalık açısından araştırılmalı ve aktif enfeksiyon durumunda tedavi bitimine kadar nakil ertelenmelidir[5].

Üriner sistem enfeksiyonu

Üriner sistem enfeksiyonları, %23- %75 prevalansı ile böbrek nakli alıcılarında görülen en sık bakteriyel enfeksiyondur [6]. En sık nakil sonrası erken dönemde görülmekle birlikte, özellikle kadınlarda, nakil sonrası herhangi bir zamanda ortaya çıkabileceğinin bilinmesi önemlidir. Bu hastalarda bakteremi, sepsis, T-hücre aracılı rejeksiyon, greft fonksiyonlarında bozulma, greft kaybı ve mortalite riski artmıştır[7]. Aşağıdaki durumlarda nakil sonrası üriner sistem enfeksiyonu için artmış risk söz konusudur[8,9]:

- İleri yaş
- Kadın cinsiyet
- Nakil öncesi sık üriner sistem enfeksiyonu
- Kadaverik nakil
- Gecikmiş greft fonksiyonu
- Üretral kateterizasyon
- Üretral stent
- Vezikoüretral reflü
- Polikistik böbrek hastalığı

Üriner sistem enfeksiyonu tanımları nakil dışı hastalardaki tanımlar ile benzerdir. Etken olarak en sık *E. coli* izole edilse de çoklu ilaca dirençli patojenlerin giderek artan oranlarda karşımıza çıktığı ampirik tedavi yaklaşımda göz önünde bulundurulmalıdır [6,10,11]. Fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinin yanı sıra ultrason ve tomografi gibi görüntüleme teknikleri piyelonefrit tanısını doğrulayabilir ve varsa altta yatan yapısal bozuklukları ortaya koyabilir.

Üriner sistem enfeksiyonu tedavisinin planlanmasında enfeksiyonun lokalizasyonu önemlidir. Alt üriner sistem enfeksiyonu için 5-7 gün gibi daha kısa süreler yeterli iken piyelonefrit için önerilen tedavi süresi 14 gündür. Aynı mikroorganizma ile tekrarlayan enfeksiyon durumunda daha uzun süreli tedaviler düşünülmelidir [12].

Lokal veya sistemik bulgu olmaksızın idrar kültüründe $>10^5$ CFU/mL bakteri varlığı olarak tanımlanan asemptomatik bakteriüri, nakil alıcılarında sık karşılaşılan bir durum olup tedavi endikasyonu yoktur. Bazı nakil merkezlerinde nakil sonrası ilk 2 ayda hastaların asemptomatik bakteriüri açısından izlemi yapılsa da greft disfonksiyonu ile ilişkilendirilmediği ve tedavi endikasyonu olmadığı için önerilen bir uygulama değildir.

Bağışıklama

Nakil sonrası uygulanan aşıların immünojenite ve etkinliğinin potansiyel olarak azalmış olması, nakil alıcılarında aşıyla önlenebilir enfeksiyon riskinin artmış olması ve canlı aşıların nakil sonrasında kontrendike olması nedeniyle nakil öncesi tüm alıcı adaylarının eksik aşılarının tamamlanması gerekmektedir[13]. Yeterli bir bağışıklık yanıtı oluştura-

bilmek için aşı şeması mümkünse nakilden önce tamamlanmalı, gerekli süre yoksa şemaya nakil sonrası yoğun immünsupresyon dönemi olan 3-6 ay geçtikten sonra devam edilmelidir. Canlı aşılar nakilden en az 4 hafta önce, inaktive aşılar ise en az 2 hafta önce uygulanmalıdır[14]. Nakil sonrası erken dönem influenza sezonuna denk geliyor ise nakilden 1 ay sonra influenza aşısı yapılabilir.

Böbrek nakli alıcılarında enfeksiyonlara yönelik önleyici stratejiler sadece aşı, proflaksi ve tedavi ile sınırlı kalmamalıdır. Nakil sonrası detaylı bir eğitim ile el hijyeni, çevresel maruziyetler, kaçınılması gereken faaliyetler, gıda güvenliği ve kullanımı, gıda kaynaklı patojenler, evcil hayvanlar ve seyahat konularında hem alıcıyı hem de ailesini bilgilendirmek en az bu stratejiler kadar önemlidir.

Kaynaklar

1. Malinis M, Boucher HW, AST Infectious Diseases Community of Practice. Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13548. doi:10.1111/ctr.13548
2. Len O, Garzoni C, Lumbreras C, et al. Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;20 Suppl 7:10-18. doi:10.1111/1469-0691.12557
3. Nambiar P, Silibovsky R, Belden KA. Infection in Kidney Transplantation. *Contemp Kidney Transplant*. Published online June 27, 2018:307-327. doi:10.1007/978-3-319-19617-6_22
4. O'Neill S, Asgari E, Callaghan C, et al. The British transplantation society guidelines on organ donation from deceased donors after circulatory death. *Transplant Rev Orlando Fla*. 2023;37(4):100791. doi:10.1016/j.trre.2023.100791
5. Subramanian AK, Theodoropoulos NM, Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13513. doi:10.1111/ctr.13513
6. Parasuraman R, Julian K, AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2013;13 Suppl 4:327-336. doi:10.1111/ajt.12124
7. Al-Hasan MN, Razonable RR, Kremers WK, Baddour LM. Impact of Gram-negative bloodstream infection on long-term allograft survival after kidney transplantation. *Transplantation*. 2011;91(11):1206-1210. doi:10.1097/TP.0b013e3182180535
8. Lorenz EC, Cosio FG. The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2010;78(8):719-721. doi:10.1038/ki.2010.219
9. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2012;14(6):595-603. doi:10.1111/j.1399-3062.2012.00744.x
10. Rostkowska OM, Kuthan R, Burban A, et al. Analysis of Susceptibility to Selected Antibiotics in Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium Causing Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients over 8 Years: Single-Center Study. *Antibiot Basel Switz*. 2020;9(6):284. doi:10.3390/antibiotics9060284
11. Shendi AM, Wallis G, Painter H, Harber M, Collier S. Epidemiology and impact of bloodstream infections among kidney transplant recipients: A retrospective single-center experience. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2018;20(1). doi:10.1111/tid.12815
12. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13507. doi:10.1111/ctr.13507
13. Murthy N, Wodi AP, McNally V, Cineas S, Ault K. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(6):141-144. doi:10.15585/mmwr.mm7206a2
14. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice - PubMed. Accessed October 27, 2023. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31002409/

Transplant Böbrek Patolojisi

24

Aysel ÇOLAK

GENEL BAKIŞ

Böbrek transplantasyonu, son dönem böbrek yetmezliği hastalarının sağ kalım ve yaşam kalitesini arttıran etkili bir tedavi yöntemi olarak dünyada ve ülkemizde yaygın olarak uygulanmaktadır. Böbrek transplantasyonu sonrası, donör ve alıcı kaynaklı birçok mediyatörün etkili olduğu bir dizi immün yanıt gerçekleşir. Bu durum graft hasarına neden olabilir. Transplante böbrekte karşılaşılan en sık graft hasarı immun yanıta bağlı gelişen rejeksiyondur.

Rejeksiyon, alıcı antikorlarının donör antijenlerine verdiği immün yanıt sonrası graft böbrekte oluşan hasar sonucu gerçekleşir. Rejeksiyon kavramına, 1900'lerin başında 'biyolojik uyumsuzluk' terimini kullanan Alexis Carrell tarafından dikkat çekildi. Bu durum, cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere, immünolojideki gelişmelere ve yeni immünsüpresif ilaçların kullanıma sunulmasına rağmen, allograftın uzun süreli sağ kalımına büyük bir engel teşkil etmeye devam etmektedir.

İnsandan insana ilk başarılı nakil yapıldığında HLA (Human leukocyte Antigen=insan lökosit antijeni) tipleri hakkında bilgi yoktu ve nakil tek yumurta ikizleri üzerinde yapıldığı için başarılıydı. Takip eden yıllarda HLA varlığı ve crossmatch testinin bulunması ile transplantasyon daha geçerli bir tedavi aracı haline geldi.

İmmün yanıtın tetiklenmesinde etkili olan ilk faktör nakil esnasında oluşan travmadır. Böbreğin donörden alınması ve alıcıya nakledilmesine kadar geçen süreçte gerçekleşir. Böbreğin çıkarılması, soğutulması, koruyucu solüsyonda perfüzyonu ve nakil işlemine kadar geçen süre, revaskülarizasyon sonrası böbreği reperfüzyon hasarına karşı duyarı hale getirir. Bunun sonucunda oluşan hücre membran hasarı; kompleman aktivasyonuna, sitokin ve kemokinlerin uyarılmasına ve monosit göçüne neden olur.

Böylece antijen spesifik immün yanıt uyarılmış olur. Kadavradan elde edilen graftlar, ilave olarak beyin ölümü sonrası birtakım hemodinamik ve nöroendokrin etkilere de ma-

ruz kalır. Antijen spesifik immün yanıtta ilk olarak donör antijenleri alıcının lenfositlerini uyarır. Uyarılan lenfositler çoğalır, immün sistemin diğer hücrelerini uyarır ve donör spesifik antikorlar üretilir; böbreğe lökosit göçü olur ve böbrekte doku hasarı gelişir.

Transplantasyon sonrası erken veya geç dönemde graft böbrekte disfonksiyon görülebilir. Graft disfonksiyonunun nedeninin belirlenmesinde en önemli tanı yöntemi böbrek biyopsisidir ve bu amaçla yapılan biyopsiler endikasyon biyopsileri olarak adlandırılır.

Allograft biyopsilerinin hastaların yaklaşık %40'ında klinik tanı ve tedaviyi değiştirdiği bildirilmiştir. İnvaziv olmakla birlikte güvenli bir tanı yöntemidir ve biyopsiye bağlı graft kaybı oranı oldukça azdır.

TRANSPLANT BÖBREK BİYOPSİLERİNİN DEĞERLENDİRME SÜRECİ VE YETERLİLİĞİ

Transplant böbrek biyopsisi, rejeksiyon ve rejeksiyon dışı nedenleri ayırmada, rejeksiyon mevcut ise, türünü ve derecesini değerlendirmede kullanılabilecek en doğru tanı aracıdır. Biyopsi sonuçlarına dayalı tedaviyi yönlendirmede faydalıdır. Ortalama olarak biyopsi bulguları, vakaların %36'sında klinik tanıyı ve yaklaşık %60'ında tedaviyi değiştirirken, vakaların yaklaşık %20'sinde gereksiz immünsüpresyonu önler.

Biyopsilerin değerlendirilmesi ışık (IM), immünfloresan (İF) ve imkan varsa elektron mikroskopik (EM) incelemeler ile yapılmalıdır. Alınan biyopsilerden immünfloresan ve elektron mikroskopik inceleme için taze küçük doku örneklerinin ayrılması, ışık mikroskopik incelemenin büyük dokuda yapılması gerekir. Bu amaçla biyopsi materyalleri, serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlı bez içinde bir petri kutusunda, 15-20 dakikalık sürede patoloji laboratuvarına gönderilmelidir. Transferlerin 20 dakikayı aşacağı durumlarda buz bataryaları ile soğutulmuş ortamda ve en geç 1 saat içinde gönderilmesi gerekir. Farklı merkezlerde alınan biyopsilerin transferlerinde ise, taze doku Michell solüsyonu içinde 24 saate kadar gönderilebilir.

Transplant böbrek iğne biyopsileri, optimum koşullarda 16 gauge (G) iğne ile, 1 cm uzunluğunda iki kor veya iki kortikal alan içeren bir kor biyopsisi olmalıdır. Akut rejeksiyon tanısı için iki kor biyopside doğru tanı oranı %99 olarak bildirilmiştir. Taze dokular ilk ışık veya diseksiyon mikroskopunda değerlendirilir; immünfloresan inceleme için ayrılan taze doku parçası kryostat cihazında -18°C derecede veya sıvı azot kullanılarak hızla dondurulur, elektron mikroskobiye ayrılan doku %2,5'luk gluteraldehit içerisine, ışık mikroskobik inceleme için ayrılan doku ise %10'luk formaldehit fiksatifleri içerisine konulur. Işık mikroskopik inceleme için ayrılan dokulardan hazırlanan kesitlere hematoksilen ve eozin (H&E), periyodik asit-Schiff (PAS), periyodik asit-metanamin gümüş (PAMS), mason trikrom ve kongo kırmızısı boyaları uygulanır. Ayrıca immünhistokimyasal olarak antikor aracılı rejeksiyonu belirlemek için C4d, polyomavirüs nefropatisi için SV40 boyalarının rutin olarak çalışılması önerilir. Direkt immünfloresan incelemede nativ biyopsilere uygulanan testlerin (IgG, IgA, IgM, C3, C1q, fibrinojen, albümin, kappa, lambda) yapılması gereklidir.

Elektron mikroskopik inceleme glomerüler hastalıklar ve kronik rejeksiyon tanısı için önemlidir. Bu inceleme için dokunun hazır-

lanma süreçleri (doku takibi, kesit ve boyama işlemleri) farklıdır. Transplantasyon sonrası herhangi bir zamanda donör spesifik antikor (DSA) saptanan, sensitize olan, önceki biyopsilerinde antikor aracılı rejeksiyon (AAR) tanısı alan, 6. aydan sonraki tüm biyopsilerde, 3.aydan sonra yapılan endikasyon biyopsilerinde, yeni gelişen ya da artış gösteren proteinüri nedeniyle yapılan endikasyon biyopsilerinde elektron mikroskopik inceleme yapılması önerilir.

Allograft biyopsilerinin yeterlilik kriteri; sklerotik olmayan en az 10 glomerül (ideali 25 glomerüldür) ile en az iki sıralı medya tabakasına sahip 2 ve daha fazla arter içeren korteks dokusunun bulunmasıdır.

Minimal yeterlilik için en az 7 glomerül ve 1 arter gereklidir. Rejeksiyon açısından kortekse nazaran daha az sensitif olmakla birlikte, özellikle bazı hastalıklar (polyomavirüs nefropatisi gibi) açısından biyopside medullayı temsil eden dokunun bulunması yararlıdır.

Böbreğin birçok durumdan etkilenen bir organ olması, çok sayıdaki zararlı etkene sınırlı sayıda histolojik lezyonlarla yanıt vermesi, bazı lezyonların etiyoloji, prognoz ve tedavileri farklı olan hastalıklarda da görülebilmesi nedeniyle, nativ biyopsilerde olduğu gibi transplant biyopsilerininde incelenmesi patolog için sıkıntılı bir süreçtir.

Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Ayrıca böbrek dokusunun IM, İF ve EM ile sistematik incelenmesi hasar tipinin ve paterninin doğru sınıflanmasını sağlayacaktır. Böbreğin dört komponenti olan glomerüller, tübüller, interstisyum ve damarlar sırayla incelenir. Her bir komponentteki morfolojik değişikliklerin tipi ve derecesi değerlendirilir. Bu amaçla en az 30-40 doku kesitinin incelenmesi önerilir. Akut ve kronik değişiklikler belirlenir. En ağır etkilenen bölüm (primer tutulum) ile diğer bölümlerdeki daha az değişiklikler (sekonder tutulum) varsa tanımlanır. Belirlenen paternler ile algoritmik bir yaklaşım izlenir.

TRANSPLANT BÖBREK BİYOPSİ PATOLOJİSİNDE KULLANILAN SINIFLAMA

Transplant böbrekte görülen hastalıkların değerlendirilmesi, gruplandırılması ve skorlanmasında en yaygın kullanılan sistem Banff sınıflamasıdır. İlk olarak 1991 yılında, Kanada Alberta Banff bölgesinde, bir grup patolog, nefrolog ve transplant cerrahının bir araya gelerek oluşturduğu, standardize edilmiş bir sınıflama sistemidir. Bu sayede akut ve kronik rejeksiyonda görülen temel histolojik lezyonların tanımlanması, skorlanması ve raporlanmasında uluslararası bir standart oluşturulmuştur. Günümüze kadar önemli revizyon ve değişiklikler yapılarak kullanılmaya devam edilmiştir.

Bu sistem, çeşitli rejeksiyon biçimlerinin yanı sıra ilaç toksisitesi gibi diğer patolojileri sınıflandırmak için kriterler sağlamasının yanısıra, tedavi kararları vermek, klinik araştırmalar yürütmek için patoloji raporlarını kullanan klinisyenlerin Banff sınıflamasını anlamasını sağlar.

BANFF Sınıflaması

Banff transplantasyon patolojisi sınıflamasının birçok önemli avantajı vardır:

1. Organ naklinde görev alan, cerrahlar ve patologlar arasında etkili iletişimin kolaylaştırılmasına yardımcı olur.

2. Uluslararası çok merkezli klinik araştırmalarda yeni immünosüpresif ilaçların etkilerinin değerlendirilmesi için faydalıdır.
3. Tanıya ek olarak organ nakli araştırmaları için de kullanılabilir.

Banff sınıflamasının altı kategorisi vardır (Tablo 1)

Tablo 1. BANFF tanısal kategoriler

Kategori 1 Normal biyopsi veya nonspesifik değişiklikler
Kategori 2 Antikor ilişkili rejeksiyon
Kategori 3 T hücreli rejeksiyon açısından şüpheli (borderline)
Kategori 4 T hücre ilişkili rejeksiyon
Kategori 5 İnterstisyel fibrozis ve tübüler atrofi
Kategori 6 Rejeksiyon dışı diğer değişiklikler

Rejeksiyon kategorileri; Kategori 2 (Antikor ilişkili rejeksiyon/AAR), Kategori 3 (T hücre ilişkili rejeksiyon açısından şüpheli / Borderline değişiklikler) ve Kategori 4'tür (T hücre ilişkili rejeksiyon/ THR).

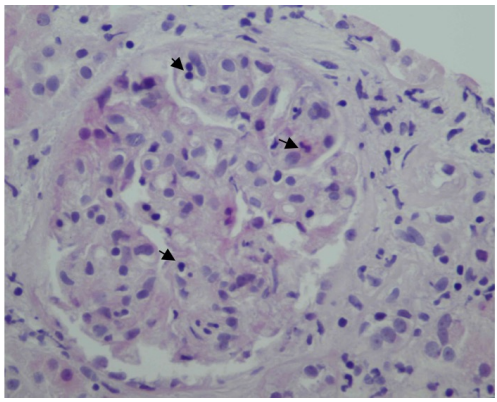
REJEKSİYON PATOLOJİSİNDE TEMEL HİSTOLOJİK LEZYONLAR

Rejeksiyon patolojisi böbreğin dört bileşeninde (glomerüller, tübüller, interstisyum ve damarlar) tek tek veya kombinasyon halinde görülebilir.

Glomerül

Glomerülit (g)

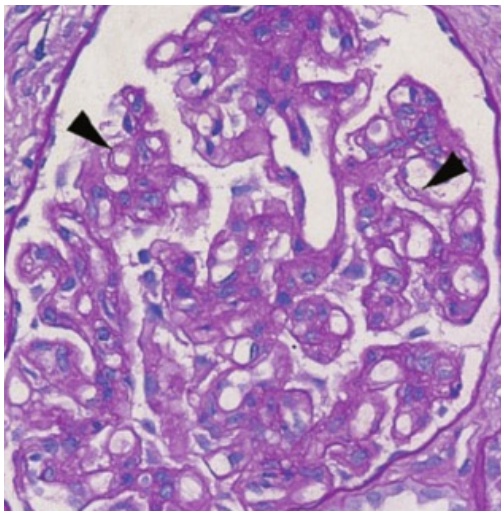
Mikrovasküler inflamasyondur. Glomerülit, endotelyal genişleme ve inflamatuar hücre infiltrasyonu ile karakterize olup sıklıkla kapiller lümenin daralması ve yıkımı ile sonuçlanır (fotoğraf 1). Esas olarak insan lökosit antijenine (HLA) yönelik endotel hasarından kaynaklandığına inanılır. İnfiltre inflamatuar hücreler; lenfositler, monositler veya nötrofiller olabilir. Glomerülit skoru, inflamatuar hücre içeren glomerüllerin, sklerotik olmayan tüm glomerüllere oranı ile belirlenir. Aktif antikor aracılı rejeksiyon ilişkili bir lezyondur; ancak spesifik değildir. Akut T hücre aracılı rejeksiyon (THR) ve glomerülonefrit gibi AAR dışı durumlarda da, glomerüllerde inflamatuar hücreler mevcut olabilir.



Fotoğraf 1. Lökositler ve endotelyal şişme ile birlikte kapiller looplarda tıkanma, H&E

Transplant glomerülopati (cg)

Glomerül bazal membranda dublikasyon (çift kontur) veya multilamellasyon olmasıdır (fotoğraf 2). En çok etkilenen glomerülde değerlendirilir. Etkilenen glomerül sayısı önemlidir. Bu bulgunun ışık mikroskobunda PAS ve PAMS boyalarında değerlendirilmesi önerilir. Ancak gelişimin erken aşamalarında yalnızca elektron mikroskobu ile gösterilebilir. İskemik ve sklerotik glomerüller değerlendirmeye katılmaz. Kronik antikor aracılı



Fotoğraf 2. Glomerül bazal membranlarında çift kontur gelişimi, PAS histokimyası

rejeksiyon ve kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon ile ilişkili olabilir. Ancak bu lezyon trombotik mikroanjiopati, hepatit C virüs enfeksiyonu ve hipertansif glomerülopati gibi rejeksiyon dışı başka sebeplere bağlı da görülebileceğinden, diğer nedenlerin dışlanması durumunda transplant glomerülopati tanısı konulabilir. Glomerüler immün kompleks birikimi, membranoproliferatif glomerülonefritin bir özelliği iken, transplant glomerülopatisinde IgM ve C3 birikimleri mevcut olabilir.

Mezangiyoliz

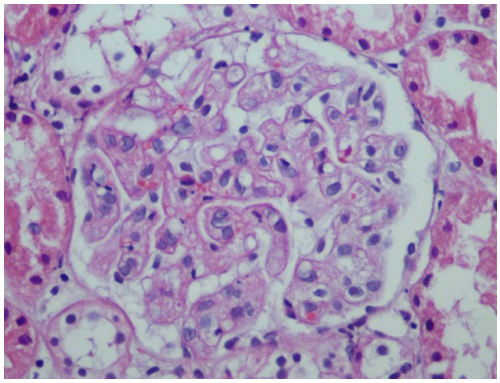
Mezangiyoliz, mesangial matriksin çözünmesi sonucu ortaya çıkar ve periyodik asit Schiff (PAS) boyamasından sonra soluk bir alan olarak ortaya çıkar. AAR bağlamında mevcut olabilir, ancak aynı zamanda endotelyal veya mesangial hücre hasarıyla ilişkili rejeksiyon koşullarıyla da ortaya çıkabilir. Bu morfolojinin meydana geldiği en yaygın durum trombotik mikroanjiyopatidir (TMA), ancak mesangioliz diğer glomerüler hastalıklarda da mevcut olabilir.

Mezangial matriks artışı/genişlemesi (mm)

En az orta derecede mezengiyal matriks artışı gösteren glomerüllerin, sklerotik olmayan tüm glomerüllere (%) oranıdır. 2017 Banff sınıflamasında orta derecede mezengiyal matriks artışı, "en az 2 glomerüler lobülüste, mezengiyal matriksin 2 mezengial hücre genişliğinden daha fazla olması" olarak tanımlanır. Güncel sınıflamada tanısal bir grubu işaret etmez, tanımlayıcı bir lezyondur.

Trombotik mikroanjiopati (TMA)

TMA, mikrotrombi, glomerüler subendotelyal elektron geçirgenliğinin artması, materyal birikmesi ve yeni bir subendotelyal bazal membranın oluşumu ile karakterize edilir (fotoğraf 3). Bu, endotel hasarına bağlı aktif AAR bağlamında gözlemlenebilir. Bununla birlikte, tekrarlayan atipik hemolitik üremik



Fotoğraf 3. Kapiller endotellerinde şişme ve kapiller looplarda tıkanıklık, H&E

sendrom veya ilaca bağlı durumlar gibi rejeksiyon dışı durumlarda da TMA mevcut olabilir. Özellikle siklosporin A ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri doza bağlı endotel disfonksiyonuna neden olur ve tek başına veya siklosporin ile kombinasyon halinde uygulanan sirolimus TMA'ya neden olabilir. Bu nedenle hem klinik öykü hem de laboratuvar verileri olmadan ayırıcı tanı mümkün olmayabilir.

Tübüller

Tübüler dejenerasyon/nekroz

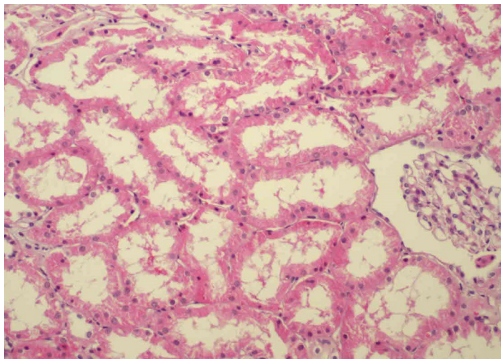
Akut tübüler hasar, bilinen diğer nedenlerin yokluğunda, aktif AAR'nun bir işareti olabilir.

Proksimal tübüler epitel hücreleri sıklıkla etkilenir; hücrelerin düzleşmesi, fırçamsı kenarların kaybı ve lümen genişlemesi gözlemlenebilir (fotoğraf 4). Aşikar nekroz yaygın değildir ve intratübüler mikrokalsifikasyon mevcut olabilir.

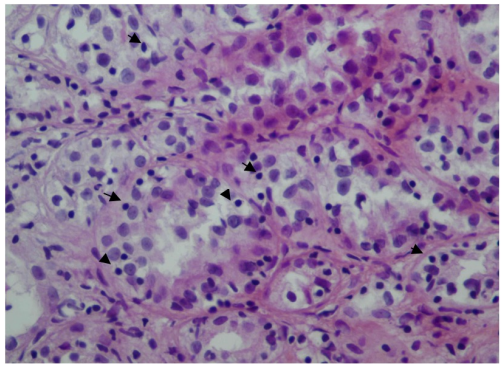
Aşikar tübüler nekroz sıklıkla polyomavirüs enfeksiyonu ile ilişkilidir. Bu durumda nekrotik tübüler hücreler intranükleer viral inklüzyonlara sahiptir. Akut tübüler yaralanma iskemi veya ilaç toksisitesinin bir işareti olabilir. Bu nedenle tanıyı doğrulamak için AAR'yi destekleyen diğer klinik veya immünolojik özelliklerin gözlemlenmesi gerekir.

Tübülit (t)

Kortikal yerleşimli tübül epitel hücrelerinin bazolateral bölgesinde mononükleer inflamatuar hücrelerin varlığı ile karakterize edilir (fotoğraf 5). Tübül kesiti başına düşen inflamatuar hücre sayısı ile belirlenir. En az iki odakta saptanmalı ve özellikle longitudinal kesitlerde, 10 tübül epitel hücresi başına düşen inflamatuvar hücre sayısı belirlenmelidir. Skoru, en fazla etkilenen tübül belirler. Şiddetli atrofik tübüller değerlendirme dışı bırakılmalıdır. Tübülit, hücre aracılı rejeksiyonun (akut ve kronik aktif THR) temel bulgusudur. Kronik aktif THR'da tübülit hem atrofik hem de atrofik olmayan tübülleri içerir. Tübülitte bulunan inflamatuar hücreler en yaygın olarak lenfositler ve monositlerdir, ancak plazma hücreleri de mevcut olabilir.



Fotoğraf 4. Tübül lümenlerinde genişleme, döşeyici epitel hücrelerinde basıklaşma ve tek hücre nekrozları, H&E



Fotoğraf 5. Tübül epitel hücrelerini infiltre eden lenfoid hücreler, H&E

Tübülit ayrıca enfeksiyonlardan ve ilaca bağlı interstisyel nefritten de kaynaklanabilir ve bazen glomerülonefrit ile birlikte ortaya çıkar. Nötrofiller, sıklıkla intralüminal nötrofilik apse ile birlikte olan bakteriyel enfeksiyonda baskın olabilir ve plazma hücreleri bazen polyomavirüs ile ilişkili interstisyel nefritin infiltrasyonunda bulunur. Ancak ilaca bağlı interstisyel nefrit ile THR arasındaki ayrım her zaman mümkün değildir.

Tübüler atrofi (ct)

Tübüler atrofi, kronik rejeksiyonların spesifik olmayan bir özelliğidir. Bu, tübül çapının %50'den fazla daralması veya bazal membranın kalınlaşması ile karakterize edilir. Bazı durumlarda bu durum, bazal membranda kalınlaşma olmaksızın endokrin bezlere benzer özellikler ile karakterize olabilir. Tübüler atrofinin şiddeti, atrofik tübüllerin yüzdesine (<%25, %25 ila %50 ve >%50) bağlı olarak üç aşamaya (hafif, orta ve şiddetli) ayrılır ve genelde interstisyel fibrozis alanları ile paraleldirler. İnterstisyel fibrozis ile tübüler atrofi graft fonksiyonu ve prognoz hakkında bilgi verir.

Interstisyum

İnterstisyel ödem

İnterstisyel ödem, doku sıvısının birikmesine bağlı olarak genişlemiş interstisyumun varlığı ile karakterize edilir. Akut THR'da ödemli stromada inflamatuar hücreler bulunur.

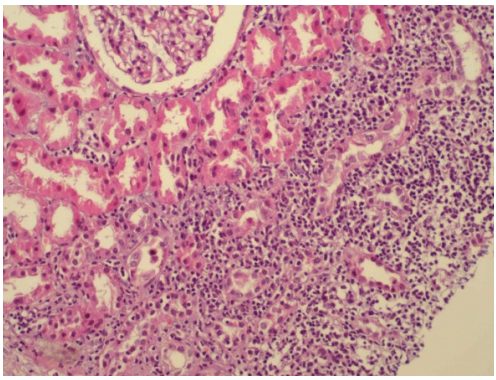
İnterstisyel inflamasyon (i)

Fibrotik olmayan kortikal alandaki inflamasyonun derecesi değerlendirilir. Subkapsüler bölge, büyük damarlar çevresi ve fibrotik alanlar değerlendirilmez.

İnterstisyel inflamasyon, akut ve kronik aktif THR'nun bir özelliğidir. Akut THR'da ödemli stromada ciddi derecede atrofik olmayan tübüllerin tübüliti ile ilişkili inflamatuar hücre infiltrasyonu mevcuttur (fotoğraf 6). Kronik aktif THR'da hem ödemli hem de fibrotik stromada inflamatuar hücreler bulunur ve buna atrofik ve atrofik olmayan tübüllerin tübüliti eşlik eder.

İnfiltre olan hücreler çoğunlukla lenfositler ve monositlerdir, ancak plazma hücreleri, nötrofiller veya eozinofiller de mevcut olabilir ancak geç dönem bir rejeksiyon olmadıkça çok büyük oranlarda değildir. Mononükleer inflamatuvar hücrelerin yüzdesi belirlenir; hücre komponentinde %5'den fazla eozinofil, nötrofil ve plazma hücresi var ise bir yıldız eklenmesi (örnek: i1*) önerilir. Bazen B hücreli agregatlara da rastlanabilir, tartışmalı bir konu olsa da rejeksiyonun oldukça agresif bir formu olduğu kabul edilir.

İmmünohistokimya, T hücrelerinin dağınık düzenlerde infiltrasyon eğiliminde olduğunu, oysa B hücrelerinin sıklıkla kümelendiğini



Fotoğraf 6. Tübüller arasında yoğun lenfoid hücre infiltrasyonu, H&E

göstermiştir. Bowman kapsülünde inflamatuar hücreler de mevcut olabilir ve bu da akut THR'da Bowman kapsülitine neden olabilir.

Özellikle interstisyel inflamasyonun kendisi spesifik olmayan bir bulgudur. Minimal inflamasyon, akut tübüler hasar ve ilaç toksisitesinden kaynaklanabilir. Ek olarak, ilaca bağlı interstisyel nefritte ve polyomavirüs ile ilişkili interstisyel nefritte interstisyel inflamasyon mevcut olabilir.

Total inflamasyon (ti)

Tüm korteksteki inflamasyonun yaygınlığı değerlendirilir. Yani, hem fibrotik olmayan alanlar hem de interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi alanları, subkapsüler bölge ile perivasküler alanlar değerlendirilir. Hafif interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi (IFTA) olan hastalarda prognozu belirlemede "i"skorundan daha yararlı olduğu belirlenmiştir. Total inflamasyon (ti) ve i-IFTA en az 2 olmak koşuluyla, ti kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon derece IA ve IB için tanısal bir parametredir.

İnterstisyel kanama

İnterstisyel kanama, interstisyumda ekstravaze eritrositler mevcut olduğunda meydana gelir. Bu, aktif AAR veya akut THR'da görülebilir ancak bunlar için patognomonik değildir.

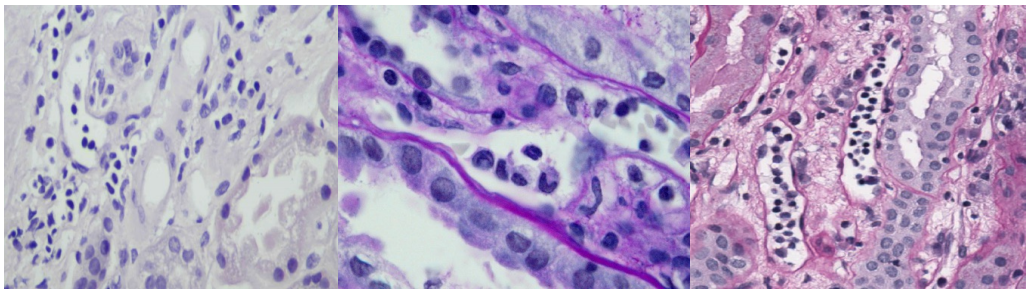
İnterstisyel fibroz (ci)

İnterstisyel fibrozisde interstisyumda kollajen fibrilleri ve hücre dışı matriks bileşenleri artar. Kronik aktif THR bağlamında, atrofik ve atrofik olmayan tübüllerin tübüliti ile birlikte fibrotik interstisyumda inflamatuar hücre infiltrasyonu görülebilir. %5'e kadar görülen fibrozis normal kabul edilir.

Kan damarları

Peritübüler kapillaritis (ptc)

Peritübüler kapillaritis, sıklıkla genişlemiş peritübüler kapillerlerin lümeninde hem mononükleer hem de polimorfonükleer inflamatuar hücrelerin varlığı ile karakterize edilir (fotoğraf 7). Sadece lenfosit varsa yıldız (*) eklenir. Glomerülit gibi bir mikrovasküler inflamasyon göstergesidir. Bu durum aktif veya kronik aktif AAR ile ilişkilidir. Akut THR veya diğer durumlarda PTC lümeninde inflamatuar hücreler de bulunabilmesine rağmen, infiltrasyon genellikle hafiftir ve tübülointerstisyel inflamasyon alanlarıyla sınırlıdır. Değerlendirme longitudi-



Fotoğraf 7. Peritübüler kapillerlerin lümenlerinde farklı yoğunlukta lenfoid hücre varlığı, H&E

nal kesilmiş kapillerlerde yapılmalıdır, skoru en şiddetli tutulum belirler.

Atrofi ve fibrozis alanlarındaki kapillerler de değerlendirilir. Medulla, subkapsüler bölge, akut pyelonefrit ve nekroz alanlarında değerlendirme yapılmamalıdır.

Arterit (v)

Arterlerin subendotelyal alanında lenfosit ve monositlerin bulunmasıdır (fotoğraf 8). Bir arterde, subendotelyal alanda tek bir inflamatuar hücrenin bulunması tanı için yeterlidir ancak en şiddetli arter tutulumuna göre Banff skorlaması yapılır. Hem aktif AAR hem de akut THR bulgusudur.

Derin intimadaki inflamasyon, skoru (v) etkilememekle birlikte, varlığı kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon, derece II olarak kabul edilir. İnterstisyel kanama ve/veya nekroz varsa skora bir yıldız (v*) eklenir.

Venülit, vasküler rejeksiyon tanısında kullanılmaz. Ayrıca arteriollerde görülen inflamasyon intimal arterit kabul edilmez, arteriolar hyalinizasyon (ah) skorunun üzerine yıldız işareti eklenerek belirtilmesi önerilir.

Şiddetli inflamasyon durumlarında endotelial hasar yanısıra makrofajların prokuagülan aktivitelerine bağlı olarak fibrinoid değişiklikler indüklenir ve fibrin trombüsleri oluşur.

Vasküler intimal fibröz kalınlaşma (cv)

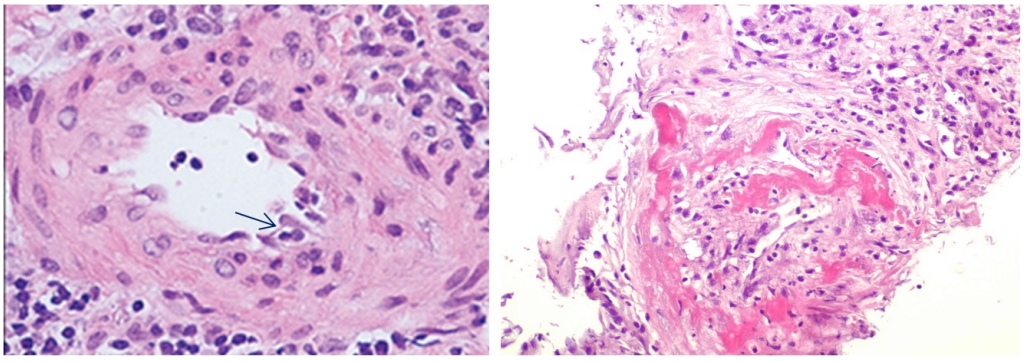
Arter lümen alanını daraltan intimal fibröz kalınlaşmadır. Daralan damar lümenindeki daralma yüzdesi değerlendirilir. En fazla etkilenen arter skoru belirler. İnflamasyon varlığı tanıyı değiştirmez, mevcut ise rejeksiyon ilişkili olma olasılığı yüksektir. Kronik antikor aracılı rejeksiyon veya kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyonun bulgusu olabilir.

Arteriolar hyalinizasyon (ah)

PAS pozitif arteriolar hyalin kalınlaşma olarak tanımlanır ve yaygınlığı değerlendirilir. Önemi bilinmeyen, tanımlayıcı bir bulgudur. Arteriolit varsa skorun yanına bir yıldız (*) eklenir.

Peritübüler kapiller bazal membranlarının çok katmanlı olması (PTCBML)

PTCBML kronik AAR ile ilişkilidir. Bu durum genellikle elektron mikroskobu ile tespit edi-



Fotoğraf 8. Subendotelyal yerleşimli lenfosit, arter duvarında fibrinoid nekroz varlığı, H&E

lir, ancak ciddi vakalarda ışık mikroskobu ile kapiller bazal membranların kalınlaşması görülebilir. Transplant glomerülopatiye benzer şekilde, PTCBML'nin tekrarlanan PTC hasarı ve onarımının sekeli olduğuna ve lümenin ilerleyici daralmasıyla birlikte tekrarlanan bazal membran oluşumuna yol açtığına inanılmaktadır.

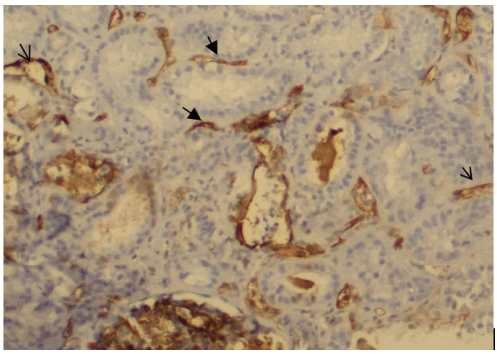
Transplant arteriopati

Transplant arteriyopatiye kronik AAR ve THR neden olabilir. Transplant arteriyopatide arteriyel intima kalınlaşarak neointima oluşur, sıklıkla köpüksü makrofajlar ve lenfositler içerir. Ancak hipertansif arteriyosklerozun fibroelastozisinden farklı olarak transplant arteriyopatisi ile ilişkili neointimada elastik lameller görülmez.

Peritübüler kapillerlerde C4d boyanması

Kompleman C4d, kompleman aktivasyonunun bir ürünüdür ve bu molekülün PTC'lerde ve vasa rektada (fotoğraf 9) doğrusal, çepeçevre boyanması, AAR için tanısal olarak kullanılabilir.

C4d pozitifliğinin değerlendirilmesi boyama yöntemine göre değişmektedir. İmmünofloresan, immünohistokimyasal yöntemlere göre daha duyarlıdır ve boyama yoğunluğu, C4d'nin antijen-antikor reaksiyon bölgesinde mevcut olduğu sürenin uzunluğundan da etkilenebilir. İmmünhistokimya tekniğinde (+) şiddette boyanma kabul edilirken, immünfloresan yöntemle incelemede boyanma şiddeti en az (++) olmalıdır. İnterstisyel fibrozis ve tubuler atrofi alanları değerlendirmeye dahildir, enfarkt alanları değerlendirme dışı bırakılmalıdır.

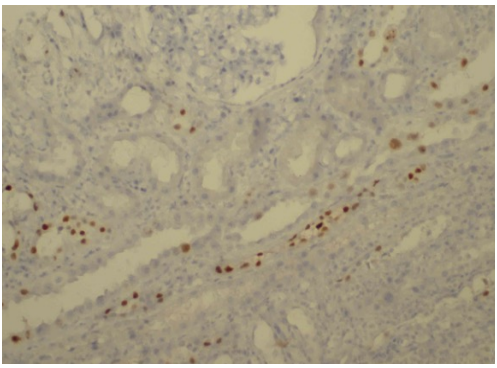


Fotoğraf 9. İmmunhistokimyasal C4d antikoru ile peritübüler kapillerlerde çepeçevre boyanma

AAR, C4d pozitifliği (C4d-negatif AAR) olmadan da ortaya çıkabilir ve ABO uyumsuz greftlerde C4d boyaması rejeksiyon olmadan pozitif olabilir. Glomerüler C4d boyanması, klinik önemi olmasa da, C4d pozitif vakalarda C4d negatif vakalara göre daha sık görülür.

Polyomavirüs yükü (pvl)

Korteks ve medullada tespit edilen polyomavirüs ilişkili değişikliklerin (ışık mikroskopide viral inklüzyonlar, SV40 immünhistokimyasında nükleer pozitiflik) yaygınlığıdır (fotoğraf 10).



Fotoğraf 10. İmmunhistokimyasal SV40 antikoru ile belirginleşen, polyomavirüs ile enfekte tübül epitel hücreleri

Tek bir tübül epitel hücresinde inklüzyon veya nükleer pozitiflik görülmesi yeterlidir. İmmünhistokimyasal inceleme daha sensitif olduğundan, pvl skorunun belirlenmesinde çalışılması mutlak gereklidir. Polyomavirüs nefropatisi skorlamasında polyomavirüs yükü (pvl) ve interstisyel fibrozis (ci) skoru birlikte kullanılır.

REJEKSİYON TİPLERİ

Çoğu rejeksiyon vakasında renal allograft biyopsisi, ağırlıklı olarak hücresel veya antikor aracılı mekanizmalardan kaynaklanan morfolojik hasarları gösterir. Transplantasyon sonrası süreye ve rejeksiyon aktivitesine bağlı olarak bu durum akut/aktif veya kronik olarak sınıflandırılabilir.

Ancak biyopside, akut ve kronik değişiklikler aynı anda mevcut olabilir. Daha da önemlisi "akut ve kronik" terminolojisi, bir hastalığın başlangıç zamanını belirten klinik terimler olsa da, burada bu sınıflandırma, biyopsi zamanından ziyade aktiviteyi veya inaktiviteyi yansıtır. Bu nedenle nakil sonrası dönemde aktif lezyonlar geç ortaya çıkabilir, kronik lezyonlar ise erken gelişebilir.

Aktivite durumuna göre rejeksiyon patolojisi

Akut (aktif) rejeksiyon; tübülit, interstisyel inflamasyon, glomerülit, peritübüler kapillarit ve arterit ile karakterize edilir.

Kronik rejeksiyon; tübüler atrofi, interstisyel fibrozis, transplant glomerülopatisi, peritübüler kapillerlerin (PTC) bazal membranlarının çok katmanlı olması ve transplant arteriyopatisi ile karakterize edilir.

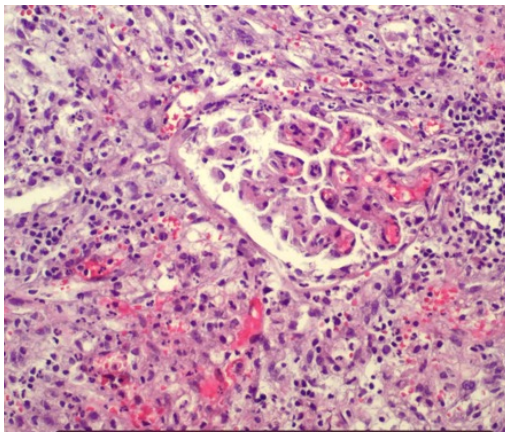
Transplante böbrekte gelişen hastalıkların sıklığı transplantasyon sonrası geçen süreye göre farklılıklar gösterir. İlk bir haftada iskemiye bağlı akut tübüler hasarlanma, hiperakut rejeksiyon ve cerrahi komplikasyonlar (akut vasküler trombüs, anastomoz kaçakları, hematom gibi) görülür. İlk üç aylık dönemde akut T-hücre aracılı rejeksiyon, akut antikor aracılı rejeksiyon ve kalsinörin inhibitör toksisitesi sıktır. Sonraki dönemde ise bunlara viral enfeksiyonlar ve rekürren glomerüler hastalıklar eklenir.

Hiperakut ve akut rejeksiyon genellikle graft fonksiyonlarının hızla bozulduğu erken dönemde, kronik rejeksiyon ise fonksiyonların zaman içinde yavaş yavaş bozulduğu aylar veya yıllar süren bir süreçte gelişir. Akut rejeksiyon, bazen böbrekte hasara neden olan bir durum sonrası (kalsinörin toksisitesi, polyomavirüs enfeksiyonu gibi) veya normal fonksiyon gösteren bir böbrekte yıllar sonra da görülebilir. Kronisite özellikleri gösteren akut rejeksiyon atakları ise kronik aktif rejeksiyon olarak sınıflandırılır.

Hiper-akut rejeksiyon

Grefte karşı yapılan en dramatik ve yıkıcı immunolojik saldırıdır. Dolaşımda bulunan kompleman-aracılı IgG antikoru nedeniyle oluşur. Hiperakut rejeksiyon genellikle cerrahi sırasında görülen nadir bir komplikasyondur. İmplantasyon sırasında, renal arter anastomozunu takip eden dakikalar veya saatler içinde böbrek benekli görünüm alır, daha sonra koyulaşır ve siyanotik hal alır. Histolojik inceleme yaygın greft infarktüsünü doğrular.

Operasyon öncesi immun sistem yönünden tam değerlendirilmemiş (lenfosit cross match testi pozitif, PRA > % 20 olan aşırı du-



Fotoğraf 11. İnterstisyel hemoraji, mikst tipte interstisyel inflamasyon, fokal nekroz bulguları, H&E

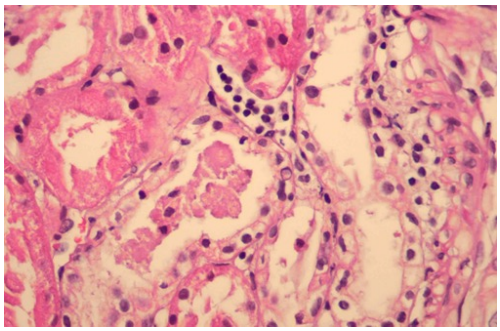
yarlı hastalar) alıcılarda görülebilecek ender bir durumdur. Bu tip vakalar genellikle, daha önce transplant hikayesi olan yada multipar kadınlarda gelişen sensitizasyona bağlıdır.

Histopatolojik olarak şiddetli endotelyal ve arteriyal hasar ile karakterizedir; arteritis (sıklıkla transmural), trombosit agregasyonu, vazospazm, polimorf nüklelökosit (PMN) infiltrasyonu ile küçük damarlardan büyük damarlara doğru progresif tromboz, interstisyel ödem ve hemoraji ile kortikal nekroz vardır (fotoğraf 11). İmmunhistokimyasal olarak C4d, peritübüler kapillerde yaygın pozitif boyanma gösterir. Ancak sürecin başlarında C4d negatif olabilir. Bu vakalar genellikle geri döndürülemez.

Aktif Antikor Aracılı Rejeksiyon (Aktif AAR)

Aktif AAR'lu hastalar akut allograft fonksiyon bozukluğu, yüksek serum kreatinin düzeyi ve bazen de azalmış idrar çıkışı ve/veya greftin hassasiyeti ile ortaya çıkar.

Aktif AAR çoğunlukla transplantasyondan sonraki ilk birkaç hafta içinde meydana



Fotoğraf 12. Peritübüler kapillerde lenfosit infiltrasyonu, H&E.

gelir, ancak herhangi bir zamanda, özellikle de uyumsuzluk veya doz azaltımı nedeniyle immünsüpresyonun azaldığı durumlarda meydana gelebilir. Hamilelikler, kan nakilleri veya önceki nakiller yoluyla ön duyarlılaşma önemli risk faktörleridir. Akut AAR tüm böbrek transplant vakalarının yaklaşık % 5-7'sinde izlenirken, presensitize pozitif crossmatch hastalarında gelişen akut rejeksiyonun %20 -48'inden sorumludur.

Işık mikroskobunda en erken bulgu peritübüler kapillerlerde nötrofil veya lökosit infiltrasyonudur (fotoğraf 12).

Peritübüler kapillariti, endotel hasarı ve glomerüler ve interstisyel kapillerlerin trombozu takip eder. İnterstisyum tipik olarak değişken derecelerde ödemli, bazı durumlarda konjesyonedir. Akut AAR'nun histolojik özellikleri kesinlikle spesifik değildir ve bu nedenle kesin tanı için tek başına yeterli değildir. İmmünoglobulinlerin ve kompleman bileşenlerinin yarı ömrünün kısa olması nedeniyle immünofloresan çalışmaları spesifik antikor veya kompleman birikimini ortaya çıkarmaz. Bununla birlikte, C4'ün stabil bir yıkılma ürünü olan C4d, doku proteinlerine kovalent olarak bağlanır ve 7-10 gün kalabilir. Dolayısıyla aktif antikor aracılı rejeksiyon için belirteç görevi görür.

Aktif antikor aracılı rejeksiyon için (kategori 2) tanı kriterleri aşağıdakilerin gösterilmesini gerektirir;

1. Akut mikrovasküler hasarın morfolojik kanıtı (glomerülit, peritübüler kapillerit, intimal veya transmural arterit),
2. Antikorun vasküler endotel ile etkileşiminin kanıtı veya AAR için doğrulanmış biyopside gen transkriptlerinin ekspresyonunun arttığının kanıtı ve
3. Donöre özgü HLA'nın veya diğer anti-donör endotelyal antijeninin dolaşımda olduğuna dair serolojik kanıtı (donör spesifik antikor).

AAR tanısı için üç kriterin de mevcut olması gerekir. Aktif AAR'nun ayırıcı tanısına giren akut THR'dan ayırmada peritübüler kapillerit, arterlerde fibrinoid nekroz, glomerülit, tromboz ve iskemik nekroz varlığı kullanılır. Bu lezyonlar içerisinde en yararlısı peritübüler kapillerittir. Peritübüler kapillerlerde C4d pozitifliği de ayırıcı tanıda yararlıdır.

Kronik Aktif Antikor Aracılı Rejeksiyon (Kronik aktif AAR)

Banff'05 toplantısıyla kronik allograft nefropatisinin (CAN) ortadan kaldırılmasının ardından, patologların kronik allograft hasarı olan biyopsileri bildirirken spesifik etiyolojiyi belirlemeleri önerilir. Kronik hasar, rejeksiyonla veya rejeksiyonla ilgili olmayan nedenlere bağlı olabilir. Herhangi bir etiyoloji belirlenemediğinde biyopsi, "herhangi bir spesifik etiyoloji kanıtı olmaksızın interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi" olarak sınıflandırılabilir (kategori 5). Kronik AAR tanısı için aktif AAR kriterlerinden endotel antikor etkileşimi veya artmış gen ekspresyonu ve donör spesifik antikor varlığına ilave olarak kronik hasar bulgularından en az birinin bulunması gerekir. Kronik hasar bulguları; transplant arteriyopati, transplant glomerülopati, peritübüler kapiller bazal membranlarında lamellasyon, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofidir.

Bu paterne sahip hastalarda sıklıkla belirgin proteinüri vardır. Transplant glomerülopati, dolaşımdaki donöre özgü HLA antikorları ve önceki AAR öyküsü ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve 3 yıllık greft sağkalımı yaklaşık %50 dir.

Aktif AAR'na benzer şekilde, kronik AAR için tanı kriterleri tanımlanmıştır. Kronik hasarın histolojik kanıtlarına ek olarak, aktif AAR kriterlerinden üç unsur mevcut olmalıdır. Aktif ve kronik AAR tanısı morfolojik, immünohistolojik ve serolojik kanıtlar gerektirir (tablo 2).

Tablo 2. Antikor ilişkili Rejeksiyon

	Morfoloji	İmmünoloji	Seroloji
Akut AAR	Mikrovasküler inflamasyon (g>0 ve/veya ptc >0) İntimal veya trasmural arterit	PTC de lineer C4d boyanması, gen transkrip ekspresyonunda artış	DSAs
Kronik Aktif AAR	Mikrovasküler inflamasyon, TG (cg >0), PTC bazal membranında multilaminasyon, arteriyel intimal fibrozis	PTC de lineer C4d boyanması, gen transkript ekspresyonunda artış	DSAs
Kronik AAR	TG (cg >0), şiddetli PTC bazal membran multilaminasyonu, arteriyel intimal fibrozis	Öncesinde aktif veya kronik aktif AAR tanısı	DSAs

Aktif ve kronik hasarı düşündüren morfolojik özellikler farklıdır, ancak kronik aktif AAR'da aktif ve kronik hasar bulguları bir arada bulunabilir. Bunun aksine immünohistolojik ve serolojik göstergeler aktif ve kronik AAR için aynıdır.

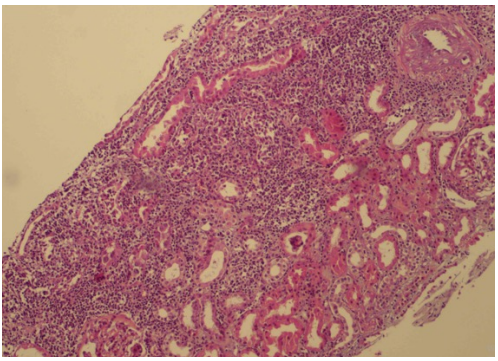
Transplantasyon sonrası ilk yılda, C4d+ biyopsisi olan hastalarda transplant glomerülopatisi (TG) sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Geçtiğimiz on yılda, geç greft başarısızlığının sıklıkla kronik AAR'dan kaynaklandığı ortaya çıktı ve bu oran %60 civarındadır.

Akut T hücre Aracılı Rejeksiyon (Akut THR)

Akut THR, T hücre aracılı rejeksiyon nedeniyle allogreftin fonksiyonunun hızlı (günler içinde) kaybı olarak tanımlanır. Akut THR, immünsüpresyonun azaltılması veya durdurulması durumunda nakilden yıllar sonra bile meydana gelebilir.

T hücreleri böbrekteki donör doku uyumluluk antijenlerini tanır ve tübülleri, interstisyumu ve damarları ayrı ayrı veya kombinasyon halinde etkiler. Akut THR, interstisyel ödem, akut tübüler hasar ve tübülitin eşlik ettiği, lenfositler ve monositler dahil olmak üzere mononükleer hücrelerin interstisyel infiltrasyonu ile karakterize edilir (fotoğraf 13). Histolojik olarak tübülit, tübüler bazal membran boyunca mononükleer hücrelerin (lenfositler veya makrofajlar) tübülleri istila etmesiyle ortaya çıkar. Atrofik tübüllerde tübülit tanısı konmamalıdır.

Derece IA hücresel rejeksiyon, sağlam kortikal interstisyumun >%25'inde orta derecede tübülitin eşlik ettiği inflamasyonun varlığını gerektirir (t2). Daha düşük dereceli



Fotoğraf 13. İnterstisyel alanda yoğun lenfosit infiltrasyonu, H&E

interstisyel inflamasyon veya tübülit, akut T hücresi aracılı rejeksiyon için "şüpheli" olarak sınıflandırılır (kategori 3). Derece IB, IA ile aynı derecelendirme kriterlerine sahiptir ancak ciddi tübülit (t3) vardır. Vasküler (tip II) akut T hücresi aracılı rejeksiyon, vasküler endotelin altında mononükleer hücrelerin varlığıyla tanımlanır (v>0). Derece II ayrıca hafif ila orta şiddette intimal arteriti (v1), şiddetli intimal arteritden (v2), IIA ve IIB olarak ayırır (tablo 3).

Endotele yapışık veya sadece adventisyada lenfositlerin bulunması, vasküler hücre reddinin tanısı olarak kabul edilmez. Aynı şekilde venülit de vasküler rejeksiyon tanımına dahil değildir. Arteriyel endotelin altında bir mononükleer hücre, endarterit tanısı için yeterlidir. Ağır vakalarda damarların intiması ödem ve fibrin birikimi ile endotel şişmesi, proliferasyon ve dejenerasyonla genişleyebilir. Tip III vasküler reddi oluşturan özellikler olan fokal miyosit nekrozu ile ortamı etkileyen transmural mononükleer sızıntılar bulunabilir.

İzole "v" lezyonlarla ilgili olarak, bu senaryo, çok az ilişkili tübülointerstisyel inflamasyonun eşlik ettiği veya hiç ilişkili olmadığı,

Tablo 3. T Hücre İlişkili Rejeksiyon

Tanımlama	Banff Skor
Akut THR	
Tip IA Orta derecede tübülit ve en az orta derecede interstisyel inflamasyon	t2i2 veya t2i3
Tip IB Şiddetli tübülit ve en az orta derecede interstisyel inflamasyon	t3i2 veya t3i3
Tip IIA Hafif veya orta intimal arterit	v1
Tip IIB Şiddetli intimal arterit	v2
Tip III Transmural arterit ve/veya fibrinoid nekroz	v3
Kronik Aktif THR	
Grade IA Orta derecede tübülit en az orta derecede kortikal inflamasyon, skarlı kortikal alanda orta derecede inflamasyon	t2,ti>2 ve i-IFTA>2
Grade IB Şiddetli tübülit en az orta derecede kortikal inflamasyon, skarlı kortikal alanda orta derecede inflamasyon	t3, ti>2 ve i-IFTA>2
Grade II Arteriyel intimal fibrozis ve mononükleer hücre infiltrasyonu	cv1, cv2 veya cv3

genellikle v1 olarak sınıflandırılan endarteriti ifade eder. Bu lezyonların AAR, THR ve iskemik değişiklikler dahil olmak üzere farklı durumlarla ilişkili olduğu görülmüştür.

Banff 2013'te bu lezyonlara sahip hastaların allogreft kaybı riskinin 3,5 kat artığı belirtilmiştir. Bu nedenle uzun vadeli böbrek nakli hasarını/başarısızlığını önlemek için bu lezyonlar akut rejeksiyon olarak tedavi edilmelidir.

Kronik Aktif T Hücre Aracılı Rejeksiyon (Kronik aktif THR)

Kronik aktif THR, donör antijenlerine karşı devam eden T hücre aracılı immünolojik reaksiyona bağlı olarak kronik greft hasarının bir şeklidir. Bu süreç aktiftir ve aylar, yıllar boyunca yavaş yavaş ilerler. Tanı kriterleri total inflamasyon, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi alanlarındaki inflamasyon, kronik allograft arteriopati ve eşlik eden aktif süreç bulgusu olan tübülittir. Biyopsiler değerlendirilirken antikor aracılı rejeksiyon ve T-hücre aracılı rejeksiyonun bir biyopside aynı anda görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Akut ve kronik THR tanısı büyük ölçüde tübülointerstisyel kompartmandaki morfolojik değişikliklere bağlıdır. Akut THR için tanısal kriterler Banff 1991'den bu yana önemli ölçüde değişmemiştir ve atrofik olmayan tübüllerin, interstisyumun ve damarların aktif inflamasyonuna göre derecelendirilmiştir.

Ancak kronik aktif THR kriterleri Banff 2017'de güncellenmiştir. Kronik aktif THR'u teşhis etmek için, atrofik tübüller ve interstisyel fibrozun yanı sıra skarsız tübüller ve interstisyumda skoru > 2 olan tübülointerstisyel inflamasyon mevcut olmalıdır.

Bu kategorinin tanımlanmasında iki kavram önemlidir; kortikal parankimin toplam inflamasyon skoru (ti) ve interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi alanlarındaki inflamasyon (i-IFTA).

Kronik aktif THR derece I tanısı, toplam korteksin >%25'ini kapsayan inflamasyonu (ti skoru 2 veya 3) ve >25 sklerotik böbrek parankiminin inflamasyonunu (i-IFTA skoru 2 veya 3) ve ayrıca tübüliti gerektirir.

Tübülitin derecesi, derece I'i IA (t2) ve Derece IB (t3) olarak ayırır. Derece II, kronik

allograft arteriyopatinin varlığı ile tanımlanır. Bu, ayrıca hem kronik hem de aktif AAR ile eş zamanlı olarak görülebilir. Bununla birlikte, aktif THR kriterlerini karşılayan eş zamanlı bulguların varlığında yalnızca kronik aktif THR tanısı konmalıdır.

Bu bulgular THR için spesifik değildir; tübülointerstisyel nefrit, pyelonefrit, polyomavirus nefropatisi, iskemi, üriner obstrüksiyon, lenfoproliferatif hastalıklarda da görülebilir. Rejeksiyonda inflamasyon ve özellikle inflamasyon alanlarında tübülit ön plandadır. Proksimal tübülüslerdeki tübülit THR için değerli bir bulgudur. Ayırıcı tanıya girebilecek hastalık ve durumların diğer bulguları değerlendirilmelidir.

Akut THR tanı kriterlerini karşılamayan interstisyel inflamasyon ve tübülit durumu Akut T-hücre aracılı rejeksiyon kuşkusu (borderline değişiklikler) olarak sınıflandırılır (kategori 3).

Borderline, akut, kronik aktif THR tanı kriterlerine Tablo 3'de yer verilmiştir.

REJEKSİYON DIŞI DİĞER DEĞİŞİKLİKLER

Allograft histolojisinin yorumlanmasında alıcı ve donör faktörleri dikkate alınmalıdır. Örneğin, yaşlı donörlerde belirgin glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozis olabilir ve beyin ölümü gerçekleşen donörlerin böbreklerinde iskemik değişiklikler olabilir. Nadiren donörden taşınan hastalık sıfırıncı zamanda veya erken biyopsilerde görülebilir. Bu durumda implantasyon veya sıfırıncı saat protokol biyopsileri referans olarak faydalı olabilir. Geç transplantasyon biyopsilerinde glomerüler, metabolik veya sistemik hastalıkların tekrarlayan veya yeni gelişme olasılığı dikkate alınmalıdır.

Ek olarak, herhangi bir zamanda allograftı etkileyebilecek allograft hasarının rejeksiyonla ilgili olmayan bir dizi nedeni vardır. İmmünsüpresif ilaçlar, özellikle kalsinörin inhibitörleri de akut veya kronik değişikliklere neden olabilir.

Polyoma (BK) virüsü, sitomegalovirüs, adenovirüs veya Epstein-Barr dahil virüsler, uygun koşullar altında allograftı enfekte edebilir.

Böbrek allogrefti aynı zamanda primer glomerülopatinin (örn. fokal ve segmental glomerüloskleroz, IgA nefropatisi, membranöz glomerülopati, membranoproliferatif glomerülonefrit) nüksetmesi veya primer hastalık süreci (lupus nefriti, diyabet) ile ilgili değişiklikler de gösterebilir, veya glomerülopati geçmişi olmayan bir olguda "de- novo" yeni bir süreç olarak da ortaya çıkabilir.

Kalsinörin İnhibitör Nefrotoksisitesi (KIN)

Kalsinörin inhibitörleri, bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlardır ancak ironik bir şekilde bu ilaçlar çeşitli mekanizmalar yoluyla böbrek toksisitesine neden olabilir. Histolojik özellikler akut ve kronik nefrotoksisite olmak üzere iki tipe ayrılabilir ve hedef lezyonlar glomerülleri, arteriyolleri ve tübülo-interstisyumu içerir.

Akut KI nefrotoksisitesinin karakteristik histolojik belirtileri; glomerüler kılcal damarlardaki erken histopatolojik değişiklikler arasında fibrin trombüsleri ve endotel hücre şişmesi yer alır. Bu TMA benzeri değişiklikler hafif ila şiddetli arasında değişir ve bazen hiçbir klinik belirti olmadan hafif değişiklikler meydana gelir. Ek olarak, afferent arterioler vazokonstriksiyon ve tübüllerin izometrik vakuolizasyonunu içerir.

Kronik KI nefrotoksisitesinin karakteristik histolojik belirtileri; glomerüler kapillerde bazal membran kalınlaşması ve çoğalmasını içerir. Medya tabakasında düz kas hücrelerinin yerini aldığı nodüler hiyalin birikintileri, KI nefrotoksisitesindeki geç değişikliklerin belirgin özellikleridir. Kronik tübüler hasarda IF/TA meydana gelebilir ancak bu değişiklikler spesifik değildir.

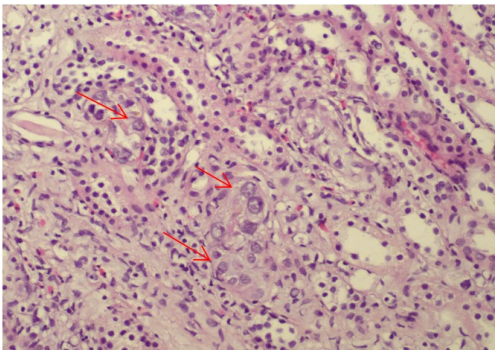
Kİ'lerinin neden olduğu son dönem böbrek yetmezliği %3,2-4,8 ile nadirdir.

Polyoma /BK Virüsü Nefriti

BK virüsü, polyomavirüs ailesinin bir üyesidir ve hem JC virüsü hem de simian virüsü 40 (SV40) ile akrabadır. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde gizli bir enfeksiyonun yeniden aktivasyonuna bağlı olarak böbrek allogreftinin tübülointerstisyel inflamasyonunun önemli bir nedenidir. Bu durum belirgin bir interstisyel mononükleer infiltrasyon ve tübülit ile karakterizedir.

Akut hücresel rejeksiyona benzerliği göz önüne alındığında, uygun tedaviyi yönlendirmek için tanıyı doğru bir şekilde koymak çok önemlidir. BK virüsü pozitif biyopsilerde immün baskılamanın azaltılması ve rejeksiyon vakalarında immün baskılamanın arttırılması gerekir.

Medullayı içeren en az iki kor biyopsinin yanlış negatiflik olasılığını belirgin azalttığı bildirilmiştir. Enfekte tübül epitel hücrelerinin nükleusları irileşir. Nükleer hiperkromazi, intranükleer viral inklüzyon, tübülit, virüsün hızlı replikasyonuna bağlı epitel hücrelerinde lizis ve dökülme görülür (fotoğraf 14). En önemli bulgu intranükleer viral inklüzyondur. Polyoma virüs için, immünistokimyasal olarak SV40 ile doğrulama mümkündür.



Fotoğraf 14. Tübül epitel hücrelerinde irileşme, intranükleer inklüzyonlar, H&E

Akut Tübüler Nekroz

Allogreftin akut tübüler nekrozu (ATN), postoperatif erken dönemde ortaya çıkan yaygın bir komplikasyondur ve genellikle uzun süreli sıcak veya soğuk iskeminin bir sonucudur ve özellikle kadavra transplantasyonlarında yaygındır.

Transplantasyondan sonraki ilk hafta içinde geçici diyaliz gerekiyorsa gecikmiş greft fonksiyonu (DGF) terimi kullanılır. DGF, soğuk ve sıcak iskemi zamanına bağlı akut iskemik hasar ve tek başına veya akut iskemi ile birlikte ilaç toksisitesi (özellikle kalsinörin inhibitörleri) gibi allograftı etkileyebilecek diğer nedenleri içeren çeşitli olası patolojik süreçleri kapsayan klinik bir terimdir.

Transplantasyondan hemen sonraki dönemde, eğer böbrek fonksiyonu düzelmezse ve/veya marjinal düzeyde kalırsa biyopsi endikedir. Bu senaryoda biyopsi, rejeksiyon, ilaç toksisitesini veya iskemik olmayan diğer yaralanmaları dışlamak için faydalıdır.

Nativ böbreklerde olduğu gibi ATN, tübüler epitel hücrelerinin düzleşmesi, fırçamsı kenar kaybı, fokal epitelyal pıhtılaşma nekrozu ve apoptoz, sitoplazmik bazofili ve epi-

telyal rejenerasyonun kanıtları ile karakterize edilir. İnterstisyel ödem olabilir ancak interstisyel inflamatuar hücreler genellikle seyrektir. Peritübüler kapillerlerin inflamasyonu veya nötrofilik marjinasyonu ATN ile uyumlu bulgular değildir. Peritübüler kapillerler C4d ile negatif olmalıdır. ATN ortamında C4d ile yaygın pozitif peritübüler kapillerlerin bulunması, Banff 2017'nin revize edilmiş kriterlerindeki tip I akut antikor aracılı rejeksiyon ile tutarlıdır.

Hastalar gerektiğinde diyalizde tutulur ve böbrek fonksiyonu düzelene kadar kalsinörin inhibitörlerine ara verilir.

Tekrarlayan Glomerüler Hastalıklar

Tekrarlayan glomerüler hastalık küçük ama önemli bir sorundur. Allograftların %1-8'ini etkilediği bilinmekle birlikte, protokol biyopsilerine dayalı son dönem çalışmalar, nativ böbrek hastalığı nüks oranının, daha fazla olduğunu göstermektedir.

Tekrarlayan hastalığın tanısı, primer böbrek hastalığının uygun şekilde tanımlanmasını ve allograft biyopsisinin yeterli mikroskopik değerlendirmeden geçmesini gerektirir. Daha da önemlisi, epizod veya protokol biyopsilerinin zamanlaması veya kriterleri kuruma göre farklılık gösterir; bu farklılıklar hastalığın tekrarlama oranını ve süresini etkileyebilir (tablo 4).

Allograftta tekrarlayan en yaygın glomerüler hastalık, yoğun depozit hastalığıyla birlikte membranoproliferatif glomerülonefrittir (önceden tip II), bunu immün kompleks ilişkili membranoproliferatif glomerülonefrit (önceden tip I) takip etmektedir. Sıklık sırasına göre fokal segmental glomerüloskleroz, membranöz glomerülopati, IgA nefropati/ Henoch-Schoenlein purpurası ve hemolitik üremik sendrom, anti-GBM hastalığı (%5-10) ve lupus nefriti (%5'ten az) yer almaktadır. Allograftta sıklıkla tekrarlayan sistemik hastalıklar arasında diyabetik nefropati, amiloidoz, oksalozis ve Fabry hastalığı bildirilmiştir.

De novo Glomerüler Hastalık

Allogreftin doğal böbreğin orijinal hastalığından farklı bir glomerüler hastalık geliştirmesi durumunda "de novo" glomerülopati tanısı konur. Bu nedenle orijinal hastalığın belgelenmesi gereklidir. "Tekrarlayan glomerülopatilerin" çoğunda olduğu gibi, "de novo glomerülopatiler" de rejeksiyon atakları sırasında alınan biyopsilerde veya yeni teşhis edilen proteinüri ve/veya aktif idrar sedimentinin değerlendirilmesinde tesadüfen teşhis edilir.

Membranöz glomerülopati, allograftta meydana gelen en yaygın de novo glomerü-

Tablo 4. Glomerüler hastalık nüks oranları ve graft kayıp riskleri

	Rekürrens oranı	Graft kayıp riski
IgAN	%30-35	%3-5
IgA vasküliti	%15-53	%7,5 -21
FSGS	%30-60	%50
MN	%30-45	%10-50
MPGN tip I	%30-50	%15
MPGN tip II (DDD)	%66-100	%34- 66

ler hastalıktır ve bildirilen insidansı %2-5'tir. Proteinüri (bazen nefrotik aralıkta) ile birlikte nakilden 2 yıl sonra ortaya çıkar. De novo anti-glomerüler bazal membran hastalığı, son dönem kalıtsal nefrit nedeniyle nakledilen böbreklerin %15'e kadarında görülür. FSGS'nin kollapsing varyantlarını geliştiren hastalarda sonuç özellikle kötüdür.

Gelecek Perspektifleri

Böbrek allograft biyopsilerinin, böbrek nakli hastalarının tedavisinde değerli bir araç ve altın standart olduğu kanıtlanmıştır ve bu nedenle bunların doğru sınıflandırılması, uygun tedaviye rehberlik etmede çok önemlidir.

Transplant böbrek rejeksiyonunun etkin tanısı için invaziv olmayan moleküler belirteçlerin keşfi ve uygulanması aktif araştırma alanlarıdır. Daha da önemlisi, kapsamlı bir yaklaşım geliştirmek için, özellikle kronik THR vakalarında doku patolojisi değerlendirmesi, transkriptomik ve idrar proteomiklerine ihtiyaç duyulabilir.

Yakın zamanda NanoString Banff konsorsiyumu, rejeksiyon biyobelirteçlerini belirlemek, doku hasarının ardındaki mekanizmaları ortaya çıkarmak ve parafine gömülü böbrek dokusunu kullanarak immünosüpresif ilaç toksisitesini ve enfeksiyonları izlemek amacıyla nCounter İnsan Organ Nakli Panelini geliştirmeye başladı.

Özetlemek gerekirse, transplant rejeksiyonunda kesin tanı için histolojik, laboratuvar ve özel moleküler belirteçlerin entegrasyonu gereklidir. Yapay zeka tabanlı yardım, teşhis doğruluğunu daha da artırma potansiyeline sahiptir.

Kaynaklar

1. Hyeon Joo Jeong. Diagnosis of renal transplant rejection: Banff classification and beyond. Kidney Res Clin Pract 2020;39(1):17-31 pISSN: 2211-9132 • eISSN: 2211-9140
2. Ai Katsuma, Takafumi Yamakawa, Yasuyuki Nakada, Izumi Yamamoto and Takashi Yokoo. Histopathological findings in transplanted kidneys Katsuma et al. Renal Replacement Therapy (2017) 3:6 DOI 10.1186/s41100-016-0089-0
3. İclal GÜRSES. Böbrek Transplantasyon Patolojisi ve Banff Sınıflaması Türkiye Klinikleri; 2023. p.60-70.
4. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff '05 meeting report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). Am J Transplant 2007;7:518-526
5. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. Am J Transplant 2008;8:753-760
6. Sis B, Mengel M, Haas M, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. Am J Transplant 2010;10:464-471.
7. Mengel M, Sis B, Haas M, et al.; Banff meeting report writing committee. Banff 2011 meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection. Am J Transplant 2012;12:563-570
8. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 kidney meeting report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for nextgeneration clinical trials. Am J Transplant 2018;18:293-307
9. Halloran PF, Reeve JP, Pereira AB, Hidalgo LG, Famulski KS. Antibody-mediated rejection, T cell-mediated rejection, and the injury-repair response: new insights from the genome Canada studies of kidney transplant biopsies. Kidney Int 2014;85:258-264.
10. Alexandre Loupy , Mark Haas2, Candice Roufosse, Maarten Naesens, Benjamin Adam , Marjan Afrouzian, Enver Akalin, Nada Alachkar, Kim Solez, Robert B Colvin, Michael Mengel. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2020 Sep;20(9):2318-2331. doi: 10.1111/ajt.15898. Epub 2020 May 28.
11. Christina L. Tamargo and Sam Kant. Pathophysiology of Rejection in Kidney Transplantation. J. Clin. Med. 2023, 12, 4130. https://doi.org/10.3390/jcm12124130.
12. Jesper Kers, Roman D Bülow, Barbara M Klinkhammer, Gerben E Breimer, Francesco Fontana, Adeyemi Adefidipe Abiola, Rianne Hofstraa. Deep learning-based classification of kidney transplant pathology: a retrospective, multicentre, proof-of-concept study. Lancet Digit Health 2022; 4: e18–26. https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00211-9

adoport®
Takrolimus

ADOPORT 0.5 mg, 1 mg, 5 mg kapsül

Takrolimus hızlı veya uzatılmış salımlı formülasyonlarının dikkatsiz, kasıtlı olmadan veya denetimsiz olarak birbiriyle değiştirilmesi emniyetli değildir. Bu durum, organ reddine yol açabilir veya takrolimusa sistemik maruziyette klinik farklılıklara bağlı olarak, bağışıklık sisteminin aşırı baskılanmasını da kapsayan yan etki sıklığını artırabilir. Hastalar, günlük doza karşılık gelen tek bir takrolimus formülasyonu ile tedavilerine devam etmelidirler; formülasyondaki veya uygulanan dozdaki değişiklikler yalnızca organ nakli uzmanının yakın denetimi altında gerçekleştirilmelidir. Uygulanan takrolimus herhangi bir alternatif formülasyonla değiştirildiğinde, terapötik ilaç izlemi mutlaka gerçekleştirilmeli ve sistemik takrolimus maruziyetinin sürdürüldüğünden emin olmak amacıyla doz ayarlamaları yapılmalıdır. Her kapsül etkin madde olarak 0.5 mg takrolimus'a eşdeğer 0.511 mg, 1 mg takrolimus'a eşdeğer 1.022 mg, 5 mg takrolimus'a eşdeğer 5.110 mg takrolimus monohidrat içerir. Terapötik endikasyonlar: ADOPORT, allojenik karaciğer, böbrek ve kalp nakli uygulanan hastalar ile konvansiyonel immünosüpresif tedavilere dirençli olan karaciğer, böbrek ve kalp nakli uygulanmış hastalarda kullanılır. Pozoloji ve uygulama şekli: Günlük oral dozun iki bölünmüş doz şeklinde uygulanması önerilmektedir. Maksimum emilimi sağlayabilmek amacıyla, kapsüller genel olarak aç karnına veya yemeklerden en az bir saat önce veya 2-3 saat sonra alınmalıdır. Doz tavsiyeleri - Karaciğer nakli: Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - erişkinler: Oral ADOPORT tedavisine, 0,1-0,2 mg/kg dozunda başlanmalıdır. Uygulama, cerrahi müdahale uygulandıktan sonraki yaklaşık 12 saat içerisinde başlamalıdır. Çocuklar: 0,3 mg/kg/gün'lük oral başlangıç dozu. Böbrek nakli: Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - erişkinler: Oral ADOPORT tedavisine, 0,2-0,3 mg/kg dozunda başlanmalıdır. Uygulama, cerrahi müdahale uygulandıktan sonraki yaklaşık 24 saat içerisinde başlamalıdır. Çocuklar: 0,3 mg/kg/gün'lük oral başlangıç dozu şeklinde alınmalıdır. Rejeksiyon tedavisi – Karaciğer nakli/Böbrek nakli-erişkinler ve çocuklar: ADOPORT dozunun artırılması, ilave kortikosteroid tedavisi ve mono/poliklonal antikorların kısa süreli uygulanması, rejeksiyon epizodlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Kalp nakli: Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - erişkinler: Antikor indüksiyonunu takiben, oral ADOPORT tedavisine, 0,075 mg/kg dozunda başlanmalıdır. Uygulamaya, cerrahi müdahale uygulandıktan sonraki beş gün içerisinde veya hastanın klinik durumu stabilleştiğinde mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Çocuklar: Oral tedavinin ilk dozu, intravenöz tedavi sonlandırıldıktan sonraki 8-12 saat içerisinde başlayacak şekilde günlük 0,3 mg/kg olmalıdır. Antikor indüksiyonunu takiben, ADOPORT tedavisi oral olarak başlatılıyorsa, önerilen başlangıç dozu iki bölünmüş doz şeklinde günde 0,1-0,3 mg/kg'dır. Rejeksiyon tedavisi - erişkinler ve çocuklar: Tedavisi ADOPORT ile değiştirilen erişkin hastalarda, oral başlangıç dozu iki bölünmüş doz şeklinde günde 0,15 mg/kg olarak uygulanmalıdır. Tedavisi ADOPORT ile değiştirilen pediyatrik hastalarda, oral başlangıç dozu iki bölünmüş doz şeklinde günde 0,2-0,3 mg/kg olarak uygulanmalıdır. Hedef tam kan konsantrasyonu önerileri: Transplantasyon sonrası dönemde takrolimusun tam kan çukur seviyeleri izlenmelidir. Doz oral yoldan alındığında, tam kan çukur seviyelerinin ölçümü son uygulamadan 12 saat sonra (bir sonraki dozdan hemen önce) gerçekleştirilmelidir. Klinik deneyimde, transplantasyon sonrası erken dönemde, tam kan çukur seviyeleri karaciğer transplantasyonu uygulanmış hastalarda genellikle 5-20 mg/mL, böbrek ve kalp transplantasyonu uygulanmış hastalarda ise genellikle 10-20 ng/mL arasında değişebilmektedir. Bunu takip eden idame tedavisi sırasında, karaciğer, böbrek ve kalp transplant alıcılarında kan konsantrasyonları genellikle 5-15 ng/mL aralığında değişmektedir. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Böbrek yetmezliği: Takrolimusun farmakokinetik özellikleri renal fonksiyonlar tarafından etkilenmediğinden, doz ayarlaması gerekmemektedir. Karaciğer yetmezliği: Önerilen hedef aralığındaki tam kan çukur seviyelerini elde edebilmek için, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekebilir. Pediyatrik popülasyon: Genellikle pediyatrik hastalarda, erişkinlerdekine benzer kan seviyelerinin elde edilebilmesi için erişkin dozunun 1½ - 2 katı dozların kullanılması gerekmektedir. Geriyatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda doz ayarlamasının gerekli olduğunu gösteren bir veri bulunmamaktadır. Diğer: Hastanın klinik durumu ve siklosporin kan konsantrasyonları dikkate alındıktan sonra ADOPORT tedavisi başlatılmalıdır. Siklosporin kan seviyeleri yüksek olan hastalarda tedavi ertelenmelidir. Pratikte, siklosporin tedavisi sonlandırıldıktan 12-24 saat sonra ADOPORT tedavisi başlatılmaktadır. Siklosporin klerensi etkilenmiş olabileceğinden, siklosporin tedavisi sonlandırıldıktan sonra da siklosporin kan seviyelerinin izlenmesi sürdürülmelidir. Formülasyondaki veya rejimdeki değişiklikler sadece transplant uzmanının yakın gözetimi altında gerçekleştirilmelidir Kontrendikasyonlar: ADOPORT, takrolimusa, diğer makrolid immünosüpresiflere ya da bileşiminde bulunan diğer maddelere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Transplantasyon sonrası ilk dönemde rutin olarak şu parametrelerin çok yakından takibi gerekmektedir: Kan basıncı, EKG, nörolojik ve görme durumu, açlık kan şeker seviyeleri, elektrolitler (özellikle potasyum), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hematolojik parametreler, pıhtılaşma değerleri ve plazma proteinlerinin belirlenmesi. Klinik olarak anlamlı değişiklikler gözlenirse, immünosüpresif tedavi gözden geçirilmelidir. Hızlı veya uzatılmış salımlı takrolimus formülasyonlarının dikkatsiz, kastsız veya kontrol edilmeden değiştirilmesi güvenli değildir. Bu durum, organ reddi veya düşük veya fazla takrolimus maruziyetinin sonucunda gelişen diğer yan etkilerin dahil olduğu ciddi advers olaylara neden olabilir. Hastalar, tek bir formülasyonla ve ona uyan dozda tedavi edilmeli ve aynı takrolimus formülasyonu ile tedaviye devam edilmelidir. Transplantasyon sonrası ilk dönemde rutin olarak şu parametrelerin çok yakından takibi gerekmektedir: Kan basıncı, EKG, nörolojik ve görme durumu, açlık kan şeker seviyeleri, elektrolitler (özellikle potasyum), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hematolojik parametreler, pıhtılaşma değerleri ve plazma proteinlerinin belirlenmesi. Klinik olarak anlamlı değişiklikler gözlenirse, immünosüpresif tedavi gözden geçirilmelidir. Hızlı veya uzatılmış salımlı takrolimus formülasyonlarının dikkatsiz, kastsız veya kontrol edilmeden değiştirilmesi güvenli değildir. Bu durum, organ reddi veya düşük veya fazla takrolimus maruziyetinin sonucunda gelişen diğer yan etkilerin dahil olduğu ciddi advers olaylara neden olabilir. Hastalar, tek bir formülasyonla ve ona uyan dozda tedavi edilmeli ve aynı takrolimus formülasyonu ile tedaviye devam edilmelidir. Etkileşim potansiyeli olan maddeler :Özellikle güçlü CYP3A4 inhibitörleri (telaprevir, boseprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromisin ya da klaritromisin gibi) ya da indükleyicileri (rifampisin, rifabutin gibi) olmak üzere etkileşim potansiyeli olan maddeler takrolimus ile birlikte kullanıldığında, istenen takrolimus maruziyetinin korunması için takrolimus kan düzeyi izlenmelidir. Etkileşim riskine bağlı olarak takrolimusun kan konsantrasyonlarında ve klinik etkililiğinde azalmaya veya takrolimusun kan konsantrasyonlarında ve toksisitesinde yükselmeye yol açabileceği için ADOPORT alırken St. John's wort (Hypericum perforatum) içeren bitkisel preparatlar veya diğer bitkisel preparatların kullanımından kaçınılmalıdır. Yüksek potasyum alımından veya potasyum tutucu diüretiklerin kullanımından kaçınılmalıdır. Nefrotoksik veya nörotoksik etkileri olduğu bilinen tıbbi ürünlerin takrolimus ile kombinasyonu bu etkilerin riskini artırabilir. Aşılama : İmmünosüpresanlar aşılanma cevabını etkileyebilir ve takrolimus tedavisi sırasında yapılan aşılama daha az etkili olabilir. Canlı atenüe aşıların kullanımından kaçınılmalıdır. Gastrointestinal hastalıklar : Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal perforasyon bildirilmiştir. Gastrointestinal perforasyon yaşamı tehdit edebilecek ya da ciddi bir duruma yol açabilecek tıbben önemli bir olay olduğundan, şüpheli semptom ve belirtilerin ortaya çıkması halinde hemen uygun tedavi uygulanmalıdır. Diyare epizodları sırasında kandaki takrolimus seviyeleri anlamlı olarak değişebileceğinden, diyare epizodları süresince takrolimus konsantrasyonlarının daha dikkatli izlenmesi tavsiye edilmektedir. Siklosporin ve takrolimusun kombine kullanımından kaçınılmalı ve daha önceden siklosporin almış hastalara takrolimus uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Kardiyak hastalıklar: Kardiyomiyopati olarak bildirilen, ventriküler hipertrofi veya septum hipertrofisi seyrek durumlarda gözlenmiştir. Bu vakaların çoğu reversibl olmakta ve özellikle, takrolimus tam kan çukur konsantrasyonları önerilen maksimum değerlerden daha yüksek olan çocuklarda meydana gelmektedir. Daha önceden var olan kalp hastalığı, kortikosteroid kullanımı, hipertansiyon, böbrek veya karaciğer disfonksiyonu, enfeksiyonlar, sıvı yüklenmesi ve ödemin dahil olduğu diğer faktörlerin, klinik koşullara ait riskleri artırdığı gözlenmiştir. Buna göre, özellikle küçük çocukların ve yüksek miktarda immünosüpresan alan hastaların, transplantasyon öncesi ve sonrasında (örn: başlangıçta 3 ayda ve sonrasında 9-12 ayda) ekokardiyografi veya EKG gibi prosedürler kullanılarak izlenmesi gerekmektedir. Eğer tedaviye bağlı anormallikler gelişirse, ADOPORT tedavi dozunun azaltılması veya tedavinin diğer immünosüpresif ajana geçilerek değiştirilmesi düşünülmelidir. Takrolimus QT aralığını uzatabilir ve Torsades de Pointes'e neden olabilir. Kişisel ya da ailesel QT uzaması, konjestif kalp yetmezliği, bradiaritmi ve elektrolit anormalliği olan hastalar dahil olmak üzere QT uzaması riski olan hastalara dikkatli davranılmalıdır. Konjenital ya da kazanılmış uzun QT sendromu şüphesi ya da tanısı olan hastalarda, QT aralığını uzattığı/elektrolit anormalliğine yol açtığı/takrolimus maruziyetini artırdığı bilinen ilaç kullanan hastalarda da dikkatli davranılmalıdır. Lenfoproliferatif hastalıklar ve maligniteler: Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda, Epstein-Barr Virüsü (EBV) ile ilişkili lenfoproliferatif bozukluklar gelişebildiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). ADOPORT tedavisine geçilen hastalarda beraberinde anti-lenfosit tedavi uygulanmamalıdır. Çok küçük (2 yaşın altındaki) EBV-VCA sero-negatif çocuklarda lenfoproliferatif bozukluk gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda takrolimus tedavisine başlamadan önce, EBV-VCA serolojisi araştırılmalıdır. Tedavi sırasında, EBV-PCR ile dikkatli izleme önerilmektedir. Kanda pozitif EBV-PCR varlığı aylarca devam edebilir ve kendi başına lenfoproliferatif hastalık veya lenfomaya işaret etmez. Diğer immünosüpresif ajanlarda olduğu gibi, malignan deri değişiklikleri riski nedeniyle güneşe ve UV ışığına maruziyet, koruyucu bir giysi ve yüksek koruma faktörlü güneş kremi kullanılarak azaltılmalıdır.Diğer etkili immünosüpresif bileşiklerde olduğu gibi, sekonder kanser riski bilinmemektedir. Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES): Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda PRES geliştiği bildirilmiştir. Eğer takrolimus alan hastalarda, baş ağrısı, değişmiş mental durum, nöbetler ve görme bozuklukları gibi PRES'e bağlı semptomlar mevcut ise radyolojik prosedürler (örn. MRI) gerçekleştirilmelidir. Eğer PRES teşhis ediliyorsa, yeterli kan basınç kontrolü sağlanması ve sistemik takrolimusun hemen kesilmesi önerilmektedir. Çoğu hasta uygun önlemler alındıktan sonra tamamen iyileşmektedir. Göz hastalıkları: Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda bazen görme kaybına kadar ilerleyen göz hastalıkları bildirilmiştir. Bazı vakalar alternatif immünosupresana geçmeye karar verdiklerini bildirmiştir. Hastalara görme keskinliğindeki değişiklikleri, görme rengindeki değişiklikleri, bulanık görme veya görme alanı bozukluğundaki değişiklikleri bildirmeleri tavsiye edilmelidir ve bu durumlarda, bir oftalmolog yönlendirmesiyle uygun şekilde derhal değerlendirme yapılması önerilmektedir. Fırsatçı enfeksiyonlar dahil enfeksiyonlar: ADOPORT dahil, immünosüpresanlarla tedavi edilen hastalar, BK virüsü (Polyomaviridae ailesinden bir insan polioma virüsüdür) ile ilişkili nefropati ve Jacobs Creutzfeld virüsü ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gibi fırsatçı enfeksiyonlar (bakteriyel, fungal, viral ve protozoal) dahil enfeksiyonlar için artan riski altındadır. Hastalar ayrıca viral hepatit ile enfeksiyon için artan risk altındadır (örneğin, hepatit B ve C reaktivasyonu ve de novo enfeksiyonunun yanı sıra kronik olabilen hepatit E). Bu enfeksiyonlar çoğunlukla, yüksek toplam immünosüpresif yüke bağlıdır ve kötüleşen hepatik ve renal fonksiyonu veya nörolojik semptomları bulunan immunsüprese hastalarda hekimlerin diferansiyel tanıyı göz önünde bulundurması gereken ciddi veya ölümcül durumlara neden olabilmektedir. Önlem ve müdahale uygun klinik kılavuzlar doğrultusunda yapılmalıdır. Saf kırmızı kan hücresi aplazisi:Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda saf kırmızı kan hücresi aplazisi (PRCA) geliştiği bildirilmiştir. Tüm hastalarda parvovirüs B19 enfeksiyonu, altta yatan hastalık ya da eşzamanlı ilaç gibi PRCA risk faktörleri bildirilmiştir. Laktoz: Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir. Sodyum: Bu tıbbi ürün her kapsülde 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder. Dozu nedeniyle sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri: Metabolik etkileşimler: CYP3A4'ü inhibe ettiği veya indüklediği bilinen tıbbi ürünler veya bitkisel ilaçlar, takrolimus'un metabolizmasını etkileyebilir ve dolayısıyla takrolimus kan seviyelerini artırabilir veya azaltabilirler. Bu nedenle, CYP3A metabolizmasını değiştirme potansiyeli bulunan maddeler ile birlikte alındığında takrolimus kan seviyeleri ile QT uzamasının (EKG ile), renal fonksiyon ve diğer yan etkilerin yakından izlenmesi ve istenen takrolimus maruziyetini sağlamak amacıyla takrolimus dozunun uygun şekilde ayarlanması ya da ara verilmesi önerilmektedir. Metabolizma inhibitörleri: Klinik açıdan, aşağıdaki maddelerin takrolimus kan seviyelerini artırdığı gösterilmiştir: Ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve izavukonazol gibi antifungal ajanlar ile makrolit antibiyotik eritromisin veya HIV proteaz inhibitörleri (örn: ritonavir, nelfinavir, sakinavir) veya HCV proteaz inhibitörleri (örn. telaprevir, boseprevir ve dasabuvir ile ve dasabuvir olmadan, ombitasvir ve paritaprevirin ritonavir ile kombinasyonu), farmakokinetik arttırıcı kobikistat ve tirozin kinaz inhibitörleri nilotinib ve imatinib) ile birlikte verildiğinde güçlü etkileşimler gözlenmektedir. Bu maddelerin birlikte kullanımı, takrolimus dozunun hemen hemen tüm hastalarda azaltılmasını gerektirebilmektedir. Greyfurt suyunun, takrolimus kan seviyelerini artırdığı bildirilmiştir ve bu nedenle greyfurt suyunun içilmesinden kaçınılmalıdır. Takrolimus yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanma affinitesi yüksek olan ilaçlar (örn. NSAİİ (nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar), oral antikoagülanlar ya da oral antidiyabetikler) ile etkileşim olasıdır. Sistemik takrolimus maruziyetini artıran diğer potansiyel etkileşimler prokinetik ilaç metoklopramid, simetidin ve magnezyum-alüminyum-hidroksidi içerir. Metabolizma indükleyicileri: Klinik açıdan, aşağıdaki maddelerin takrolimus kan seviyelerini azalttığı gösterilmiştir: Rifampisin, fenitoin veya St. John's Wort (Hipericum perforatum-Sarı Kantaron) ile birlikte, hemen hemen tüm hastalarda takrolimus dozunu artırmayı gerektiren güçlü etkileşimler gösterilmiştir. Klinik olarak anlamlı etkileşimler ayrıca fenobarbital ile de gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin idame dozlarının takrolimus kan seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Takrolimus, steroid bazlı kontraseptiflerin klerensini azaltabileceğinden hormon maruziyetinin artmasına neden olur. Kontraseptif önlemler üzerinde karar verirken özel dikkat gösterilmelidir. Mikofenolik asit: Mikofenolik asidin enterohepatik resirkülasyonunu engelleyen siklosporinden, bu etkinin olmadığı takrolimus kombinasyon tedavisine geçiş yapılırken, mikofenolik asit maruziyeti değişebileceğinden dikkatli olunmalıdır. Takrolimus tedavisi hiperkalemi ile ilişkilendirilebileceğinden veya daha önceden var olan hiperkalemiyi şiddetlendirebileceğinden; fazla miktarda potasyum alımından veya potasyum tutucu diüretiklerin (amilorid, triamteren veya spironolakton gibi) kullanımından kaçınılmalıdır. Gebelik kategorisi: C Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon): Takrolimus steroid yapıdaki kontraseptiflerin klerensini artan hormon maruziyetine bağlı olarak azaltabileceğinden, kontraseptif önlemler üzerinden karar verirken özel dikkat gösterilmelidir. Etkili ve hormonal olmayan doğum kontrol yöntemleri tercih edilmelidir. Gebelik dönemi:İnsan verileri takrolimusun plasentadan geçebildiğini göstermektedir. Organ transplant alıcılardan elde edilen sınırlı veriler, diğer immünosüpresif tıbbi ürünlere kıyasla takrolimus tedavisinde hamilelik süresince ve sonrasında artan yan etki riski olduğuna dair bir bulgu göstermemektedir. Bugüne kadar, herhangi bir başka epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. Ancak, spontan düşük olayları bildirilmiştir. Tedaviye ihtiyaç duyulması nedeniyle, daha güvenli bir alternatif olmadığında ve elde edilecek yarar fetusa olan potansiyel riskten fazla olduğundan takrolimus kullanımı gebe kadınlarda düşünülebilir. In utero maruziyet durumunda, takrolimusun olası yan etkilerine (özellikle böbrekler üzerindeki etkileri) karşı yenidoğanın izlenmesi tavsiye edilmektedir. Prematüre doğum (<37 hafta) ve aynı zamanda yenidoğanda genellikle kendi kendine normale dönen hiperkalemi riski bulunmaktadır. Sıçan ve tavşanlarda takrolimus, maternal toksisite gözlenen dozlarda embriyofetal toksisite göstermiştir. ADOPORT gerekli olmadıkça hamilelik döneminde kullanılmamalıdır. Laktasyon dönemi: İnsan verileri, takrolimusun anne sütüne geçtiğini göstermektedir. Yenidoğandaki zararlı etkileri göz ardı edilemeyeceğinden, ADOPORT kullanırken kadın hastalar emzirmemelidir. Üreme yeteneği/Fertilite: Takrolimusun sıçanlarda erkek fertilitesi üzerinde sperm sayı ve hareketinde azalma biçiminde olumsuz etkisi gözlenmiştir. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler: Takrolimus, görsel ve nörolojik bozukluklara neden olabilir. ADOPORT alkol ile birlikte alındığında bu etkiler güçlenebilir. Hastalar araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır. İstenmeyen etkiler: Altta yatan hastalığın varlığı ve birden fazla ilacın birlikte kullanımı nedeniyle, immünosüpresif ajanlarla ilişkilendirilen yan etki profilinin saptanması güçtür. Aşağıda bildirilen yan etkilerin çoğu geri dönüşlüdür ve/veya dozun azaltılması ile azalır. Oral kullanım sırasında gözlenen yan etkilerin sıklığı IV kullanım sırasında gözlenen yan etkilerden daha az gibi gözükmektedir. Yan etkiler gözlenme sıklıklarına göre şu şekildedir: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Diğer kuvvetli immünosüpresif ajanlar için de bilindiği gibi, takrolimus kullanan hastalar sıklıkla enfeksiyon riski altındadır (viral, bakteriyel, fungal ve protozoal). Önceden var olan enfeksiyonlar alevlenebilir. Hem yaygın hem de lokalize enfeksiyonlar oluşabilir. ADOPORT dahil olmak üzere, immünosüpresanlarla tedavi edilen hastalarda, BK virüsü ile ilişkili nefropati vakaları ve aynı zamanda Jacobs Creutzfeld virüsü ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir. İmmünosüpresif tedavi alan hastalarda, gelişen malignite riski artmaktadır. Takrolimus tedavisine bağlı olarak, EBV ile ilişkili lenfoproliferatif bozuklukların da bulunduğu kötü huylu ve iyi huylu neoplazmların ve cilt malignitelerinin gözlendiği bildirilmiştir. Hızlı veya uzatılmış salımlı takrolimus formülasyonlarının dikkatsiz, kastsız veya kontrol edilmeden değiştirilmesinin dahil olduğu ilaç tedavisi hataları gözlenmiştir. Transplant reddi ile ilişkili bazı vakalar rapor edilmiştir (mevcut veriler üzerinden sıklıkları belirlenememektedir). Uzuvlarda ağrı, Kalsitonin İnhibitörü kaynaklı Ağrı Sendromu (CIPS) parçası olarak bazı vaka raporlarında tanımlanarak yayımlanmıştır. Tipik olarak, iki taraflı ve simetrik, şiddetli, alt uzuvlarda yükselen ağrı olarak ortaya çıkar ve takrolimusun supra terapötik seviyeleri ile ilişkili olabilir. Bazı vakalarda, alternatif bir immunsupresana geçiş gerekli olmuştur. Detaylı bilgi için TİTCK üzerinden kısa ürün bilgisine bakınız. (www.titck.gov.tr) BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORA DANIŞILMALIDIR. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması: Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99). Doz aşımı ve tedavisi: Doz aşımı ile ilgili deneyim sınırlıdır. Bildirilen birkaç kazara doz aşımı vakasında tremor, baş ağrısı, bulantı ve kusma, enfeksiyonlar, ürtiker, letarji ve kan üre azotunda, serum kreatinin konsantrasyonunda ve alanin aminotransferaz seviyelerinde artış gözlenmiştir. ADOPORT tedavisinin spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Doz aşımı olması durumunda, genel destekleyici önlemler ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Geçimsizlikler: Takrolimus PVC ile geçimsizdir. Raf ömrü: 24 ay. Aluminyum poşeti açıldıktan sonra 12 ay. Saklamaya yönelik özel tedbirler: 25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız. Blisterler kuru bir yerde saklanmalıdır. Ambalajın niteliği ve içeriği: Trilamine torbalarda, PVC/PE/ PVDC/Al blisterlerde 50 kapsül. RUHSAT SAHİBİ: Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş. Suryapı & Akel İş Merkezi Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad. No: 6 34805 Kavacık / Beykoz / İstanbul RUHSAT NUMARASI: ADOPORT 0,5 mg Kapsül: 134/27. ADOPORT 1 mg Kapsül: 132/88 ADOPORT 5 mg Kapsül: 132/89. İLK RUHSAT TARİHİ: ADOPORT 0,5 mg Kapsül ilk ruhsat tarihi: 27.09.2012. ADOPORT 1 mg Kapsül ilk ruhsat tarihi: 09.03.2012. ADOPORT 5 mg Kapsül ilk ruhsat tarihi: 09.03.2012. KÜB Yenilenme Tarihi: 18.12.2019. PARAKENDE SATIŞ FİYATI: ADOPORT 0,5 mg Kapsül 461,94 KDV Dahil (25.12.2023 tarihi itibariyle), ADOPORT 1 mg Kapsül 901,58 KDV Dahil (25.12.2023 tarihi itibariyle), ADOPORT 5 mg Kapsül 3.343,56 KDV Dahil (25.12.2023 tarihi itibariyle). REÇETE İLE SATILIR. DAHA GENİŞ BİLGİ İÇİN FİRMAMIZA BAŞVURUNUZ. Sandoz ürünleri ile ilgili advers olayları adverse.event.turkey@sandoz.com adresine e-posta göndererek ya da 0 216 681 20 00 numarasına faks çekerek Hasta Güvenliği Departmanı'na bildirebilirsiniz.

ADO-11-12.2023

SANDOZ

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

1. Üriner Sistem Tas Hastalığının Tedavisi
2. Üriner Inkontinans Tanı ve Tedavi
3. Mesane Kanseri Güncelleme
4. Böbrek Kanseri Güncelleme
5. Testis Kanseri Güncelleme
6. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı
7. Uretra Darlıklarına Yaklasım
8. Erkek ve Kadın Cinsel Saglıgı
9. Güncel Üroloji
10. Robotik Üroloji Güncelleme
11. Pratik Ürodinami
12. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı 2.Baskı
13. Tıp Hukuku
14. Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi
15. Çocuk Ürolojisi Güncelleme
16. Ürolojide Lazer Kullanımı
17. Üroonkoloji El Kitabı
18. Güncel Üroloji 2.Baskı
19. Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri
20. Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası
21. Üroonkoloji Operatif Atlas
22. Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri
23. Tıp Fakültesi Ögrencileri için Üroloji Ders Kitabı
24. Ürolojik Aciller
25. Güncel Üroloji Genisletismis ve Güncellenmis 3. Baskı
26. Kadın Mesane Çıkıs Obstruksiyonu: Teshis ve Tedavi
27. Avrupa Üroloji Dernegi (EAU) Kılavuzları 2022 baskısı
28. Prematür Ejakülasyon Kontrol ve Takip Algoritmi
29. Sorularla AAM ve Fesoterodin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler
30. Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri
31. Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler
32. Mesane Kanserinde Intravezikal Tedaviler
33. Lokal Ileri Evre Prostat Kanseri
34. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Tedavi
35. Prostat Kanserinde Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu
36. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Fitoterapi
37. Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek Infertilitesindeki Yeri
38. Ürologlar Istatistik Hakkında Ne Bilmelidir?
39. Sorularla AAM Tedavisinde Oksibutinin Transdermal Flaster
40. Multiparametrik MRG/TRUS Füzyon Biyopsi Cihazları
41. Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi
42. Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseröz Lezyonlar
43. Tribulus Terrestis (TT)'in Erektil disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı
44. Üroloji Pratiginde Florokinolonların Kullanım Endikasyonları, Yan Etkileri ve Riskleri (TÜD-2019)
45. Sorularla Erektil Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde Intrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Degerlendirilmesi
46. Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu
47. Nitrofurantoin: Eski Aktör Yeni Rol
48. Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler
49. Üroloji Pratiginde Fosfomisinin Güncel Durumu (TÜD-2020)
50. Videolar Esliginde Uretra Darlıgı Cerrahi Tedavileri
51. Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Rolü
52. Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını
53. BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı
54. Rosgenyl Man'in Erkek Infertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
55. Asistan Egitimi ve Burs Imkanları Kılavuzu
56. Güncel Literatür Esliginde (2021-2022) Erektil Disfonksiyon Tedavisinde Tadalafil
57. Benign Prostat Hiperplazisi Nedenli Alt Üriner Sistem Semptomları Tedavisinde Tadalafil
58. Sorularla Tadalafil
59. Fercyte Liquid'in Erkek Infertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
60. Cinsiyet Gelisim Bozuklukları
61. Renal Transplantasyon Cerrahisi

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ BÜLTENLERİ

KB Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni
Ürolojik Onkoloji Bülteni
Pediatrik Üroloji Bülteni

ISBN 978-605-335-851-0
9 786053 358510