

**BÖBREK TRANSPLANTASYONU UYGULANAN OLGULAR:
5 YILLIK SONUÇLARIN ANALİZİ**
**Outcome of Renal Transplantation at Erciyes University Medical Faculty:
Analysis of 5 year results**

Ayhan DOĞUKAN¹, Bülent TOKGÖZ¹, Oktay OYMAK², Hülya TAŞKAPAN³,
Erdoğan SÖZÜER⁴, Zeki YILMAZ⁴, Türkan PATIROĞLU⁵,
Ruhan DÜŞÜNSEL⁵, Cengiz UTAŞ²

Özet

Amaç: Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 5.5.1994 tarihinden 13.8.2000 tarihine kadar renal transplantasyon uygulanan olguların mortalite ve morbidite ile ilgili verilerinin sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Sağkalım oranlarının hesaplanmasında Kaplan-Meier ve gruplardaki sağkalım oranlarının hesaplanmasında Log-rank testi kullanıldı.

Bulgular: Düzenli hemodiyaliz veya SAPD uygulanan hastalardan transplantasyona engel oluşturacak kontrendikasyonları olmayan 30 hastaya (Ortalama yaş 29.8 ±7.1 yıl) renal transplantasyon uygulandı. Donör kaynağı 19 (%63.3) olguda canlı, 11 olguda (%36.7) ise kadavra idi. Üç hastada akut rejeksiyon epizodu tanısı konularak tedavi verildi. Üç hastada kronik rejeksiyon, beş hastada cerrahi işleme bağlı komplikasyonlar gözlemlendi. Üriner infeksiyonlar en sık gözlenen infeksiyöz komplikasyondur. İzlem süresi boyunca dört hasta çeşitli sebeplere bağlı olarak kaybedildi. Greft kaybı gelişmiş altı hasta kronik hemodiyaliz programına geri döndü. Halen fonksiyone greft ile takip edilen hasta sayısı 20'dir.

Sonuç: Bir yıllık hasta sağkalımı % 96, beş yıllık hasta sağkalımı ise % 67 olarak tespit edilmiştir. Bir yıllık renal sağkalım %82, beş yıllık renal sağkalım ise % 48 olarak bulunmuştur. Canlı vericiden yapılan nakillerde 1 yıllık renal sağkalım oranı % 83, kadavra böbreği nakillerinde ise % 80 idi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Anahtar Kelimeler: Böbrek Transplantasyonu, Komplikasyonlar, Sağkalım Oranları

Renal transplantasyon, son dönem böbrek yetmezliği hastalarının hayat kalitesinde önemli

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, KAYSERİ
Nefroloji. Y.Doç.Dr.¹, Prof.Dr.², Doç.Dr.³,
Genel Cerrahi. Prof.Dr.⁴,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Prof.Dr.⁵,

Geliş tarihi: 1 Temmuz 2001

Abstract

Purpose: We aimed to evaluate the outcome of renal transplantation patients between the dates 5.5.1994 and 13.8.2000 at Erciyes University Medical Faculty.

Material and Method: Survival rates were estimated by Kaplan-Meier test and survival rates in groups by Log-rank test.

Results: A total of 30 patients without any contraindications for transplantation underwent regular hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis and had renal transplantation. Nineteen of transplanted kidneys were received from living donors whereas cadaveric kidneys were used in 11 patients. Acute rejection was diagnosed and treated in 3 patients. Chronic rejection was diagnosed in 3 patients. Complications due to surgical procedure developed in 5 patients. Urinary infections were the most common form of infectious complications. A total of 4 patients died of various causes.

Conclusion: Patients' survival rates were 96% and 67% for the first year and for 5 years of the follow up period, respectively. On the other hand, graft survival rates were 82% and 48% for the first year and for 5 years of the follow up period, respectively. No significant difference was found between the graft survival rates of living and cadaveric donor kidneys (83% and 80%, respectively; $p>0.005$) for the first year.

Key Words: Renal Transplantation, Complications, Survival

olumlu değişiklikler sağlayan en seçkin tedavi yöntemidir (1). Başarılı bir transplantasyon, sürekli diyaliz uygulamasının ve buna bağlı birçok sorunun bitmesini, sosyal hayata daha rahat ve etkin bir katılımı sağlayabilmektedir. Bununla birlikte, transplantasyon sonrası hayat boyu immünsüpresif ilaç kullanma zorunluluğuna bağlı olarak infeksiyon hastalıklarına ve tümör gelişimine

eğilimin artması gibi istenmeyen etkiler, akut veya kronik rejeksiyon sonucu greftin fonksiyon kaybına uğraması bugün için tam olarak çözülemeyen sorunlardır (2). Kadavradan organ alımları için çabalar giderek daha başarılı olmaktadır ancak transplantasyon bekleyen hasta sayısı da hızla artmaktadır (2). Bu durumda organ bağışları ihtiyacın çok gerisinde kalmaktadır ve canlı organ vericileri halen en önemli organ kaynağı olma özelliklerini korumaktadır. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ilk renal transplantasyon 5.5.1994 tarihinde yapılmıştır. Bu çalışmada 5.5.1994 ile 13.8.2000 tarihleri arasında bu merkezde renal transplantasyon uygulanan olguların mortalite ve morbidite ile ilgili verilerinin sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Transplantasyon Öncesi Hazırlık

Transplantasyona hazırlama programı içindeki hastalarda primer böbrek hastalığının, diyalizin ve kronik böbrek yetmezliğinin organ komplikasyonları değerlendirildi ve transplantasyonun getireceği ilave riskler azaltılmaya çalışıldı. Yapılan değerlendirmeler sonunda malignite, aktif enfeksiyon, ilerlemiş karaciğer, akciğer veya kalp hastalığı, peptik ülser gibi transplantasyona engel oluşturacak kontrendikasyonları olmayan 30 hastaya transplantasyon uygulandı.

Canlı Donörden Transplantasyon

Her potansiyel böbrek vericisi adayı ilk basamakta alınan ayrıntılı bir anamnez sonrası muayene edildi ve kan grubu, kan biyokimyası ölçümleri yapıldı ve HLA doku grubu antijenleri belirlendi. Doku grupları uygun vericiler, kulak burun boğaz, psikiyatri, üroloji, jinekoloji (kadın hastalar) bölümlerince değerlendirildi ve transplantasyona engel bir patoloji tespit edilmeyenlerde böbreklerin vasküler ve renal anatomisi ultrasonografi, intravenöz pyelografi ve distal selektif anjiyografi yapılmak suretiyle incelendi.

Kadavra Donörden Transplantasyon

Merkezimizde uygun bir donör böbrek bulmak amacıyla diyaliz hastalarının tıbbi bilgilerinin toplandığı, belli aralıklarla güncelleştirilen bir böbrek nakli bekleyen hasta veri tabanı oluşturuldu. Donör bulunduğu kan grubu uygun ve öncelikle HLA-DR uyumu göz önüne alınmak üzere en yakın doku uyumuna sahip aday hastalar çağrıldı ve güncel laboratuvar ve fizik muayene bulguları ile değerlendirilerek transplantasyona uygunluğu araştırıldı. Uyumlu antijen sayısı aynı bulunan adaylar arasında seçim yapılırken primer böbrek hastalığı, klinik durumu, yaş, diyaliz süresi, psikolojik ve entelektüel durumu da gözetildi. Son aşamada HLA cross-matching yöntemiyle uyumluluk değerlendirilerek uygun alıcı tespit edildi. Planlanan immünsüpresif tedavinin ilk dozu operasyondan önce verildi.

Transplantasyon Operasyonu

Donör nefrektomi operasyonu ekstraperitoneal yolla uygulandı. Transplant böbrek, alıcıda sağ iliak fossaya yerleştirildi. Vasküler anastomozların yapılmasını takiben üreteroneosistostomi alıcı mesanesinin üst dış yanına ayrı bir sistostomi insizyonu ile intravezikal mukoza altı tünel hazırlama tekniğiyle gerçekleştirildi. Greft perfüzyonunu sağlamak üzere klemp açılmadan hemen önce 500 mg metil prednizolon intravenöz yolla verildi. Tüm hastalara ürolojik komplikasyon sıklığını azaltmak amacıyla operasyon esnasında üreteral çift J kateter yerleştirildi.

Transplantasyon Sonrası Takip

Erken postoperatif dönemde santral venöz basınç, idrar miktarı ve serum elektrolitleri yakından izlenerek sıvı elektrolit dengesi sağlandı. Çift J kateter postoperatif üçüncü haftadan sonra lokal anestezi altında sistoskopi ile alındı ve komplikasyon yoksa hastalar taburcu edildi. Taburcu olduktan sonra hastalar, normal koşullar altında her 30 günde bir poliklinik kontrolüne geldiler.

İstatistiksel Analiz

Transplantasyon sonrası sağkalım oranlarının hesaplanmasında Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

Gruplardaki sağkalım oranları Log-rank testi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 5.5.1995 ile 13.8.2000 tarihleri arasında düzenli hemodiyaliz veya SAPD uygulanan toplam 30 hastaya renal transplantasyon uygulandı. Son dönem böbrek yetersizliğinin nedeni altı olguda kronik glomerülonefrit, beş olguda obstrüktif nefropati / kronik pyelonefrit, üç olguda hipertansif nefroskleroz idi. 16 olguda ise primer neden bilinmiyordu. Hastaların 22'si kronik hemodiyaliz (ortalama diyaliz süresi 30.7 ± 4.9 ay), sekizi SAPD tedavisi (ortalama diyaliz süresi 20.2 ± 4.5 ay) almaktaydı. Olguların 17'si erkek (ortalama yaş 31.3 ± 6.7 yıl), 13'ü kadın (ortalama yaş 28.0 ± 7.4 yıl) idi. Alıcıların yaşları 17-47 arasında ve ortalama olarak 29.8 ± 7.1 yıl idi.

HBsAg ve Anti-HCV Pozitif Olgular

Merkezimizde HBsAg pozitif olan hastalara transplantasyon yapılmadı. Anti-HCV pozitif olup HCV RNA'sı negatif olan ve karaciğer biyopsi bulguları uygun olan üç hastaya renal transplantasyon uygulandı.

Donör Kaynakları

Donör kaynağı 19 (%63.3) olguda canlı idi ve hastaya yakınlık dereceleri altı olguda baba, sekiz olguda anne, üç olguda kardeş, iki olguda eşlerden oluşuyordu. On bir olguda (%36.7) ise kaynak kadavra idi. Kadavra böbreğinin yedisi merkezimizde, dördü Organ Nakli Kuruluşları Koordinasyon Derneğince sağlandı. Ayrıca merkezimizden dört kadavra böbreği dernek aracılığı ile uygun hastaların bulunduğu hastanelere gönderildi.

HLA Doku Uyumu

Canlı vericilerin 18'inde bir haplotip, kardeş vericisi olan bir hastada ise full match uyumu vardı. Ancak bu olgu primer yetmezlik ile sonuçlandı. Bu hastaya daha sonra kadavradan ikinci transplantasyon uygulandı. Kadavra nakillerinin tümünde üç antijen uyumu vardı.

İmmünsüpresif Tedavi Protokolü

Hastaların tümünde Kortikosteroid, Azathioprin ve Siklosporinden oluşan üçlü immünsüpresif tedavi uygulandı. Siklosporine bağlı trombotik mikroanjiopati gelişen bir hastada tedaviye Kortikosteroid ve Azathioprin ile devam edildi.

Operasyon sonrası hastanede kalış süresi alıcı için 35.1 ± 3.1 gün, verici için 7.2 ± 0.5 gün idi. Hastaların operasyon sonrası izlem süresi 2-72 aydı.

Hemoglobin değeri transplantasyon öncesi ortalama 10.3 gr/dl iken, son kontrol itibarıyla 12.9 gr/dl idi.

Komplikasyonlar

Merkezimizde gerçekleştiren renal transplantasyon olgularında gözlenen komplikasyonlar Tablo 2'de toplu halde görülmektedir. Transplantasyon öncesi hemodiyaliz veya SAPD uygulanan hastalarda komplikasyon gelişimi ve sağkalım oranları farklı değildi ($p > 0.05$).

Akut Rejeksiyon

Üç hastaya postop 7-15. günler arası akut rejeksiyon gelişti. Akut rejeksiyon gelişen hastaların tümünde tedavi olarak pulse kortikosteroid uygulandı. Pulse kortikosteroide cevap alınamayan bir hastaya OKT₃, diğerine ATG uygulandı.

Kronik Rejeksiyon

Üç hastada kronik rejeksiyon greft biyopsisi ile gösterildi (15,16 ve 64. aylarda). Bu hastalardan kronik rejeksiyon için bilinen faktörlerden bir hastada akut rejeksiyon gelişmişti. Siklosporin dozunda düşüklük (< 5 mg/kg), infeksiyon ve retransplant öyküsü yoktu. Kronik rejeksiyon sonrası hastalar tanıdan dört, altı ve sekiz ay sonra hemodiyaliz programına alındı.

Cerrahi Komplikasyonlar

Toplam beş hastada cerrahi işleme bağlı gelişen komplikasyonlar izlendi. Bunlar bir hastada üreteral obstrüksiyon, üç hastada lenfösel ve bir hastada gelişen vasküler komplikasyondur. Hastaların hiçbirinde veziköüreteral kaçak, postoperatif hematoma ve insizyonel herni gelişimi gözlenmedi.

İnfeksiyöz Komplikasyonlar

Transplantasyon sonrası gelişen en sık infeksiyöz komplikasyon üriner infeksiyonlardı (altı hasta, % 20). Dört hastada oral kandidiyazis (%13.3), birer hastada ise akciğer infeksiyonu ve yara yeri infeksiyonu (%3.3 ve %3.3) gelişimi tespit edildi. İki hastada 6. ve 12. aylarda anti-HCV pozitifleşti. Olguların hiçbirinde HIV enfeksiyonu gözlenmedi.

Postransplant Diabetes Mellitus

Transplantasyon sonrası dönemde açlık kan glukoz düzeyi 140 mg/dl'yi aşan üç hastada postransplant Diabetes Mellitus (PTDM) tanısı kondu.

Diğer Komplikasyonlar

Üç hastada primer yetersizlik (non-fonksiyone greft) nedeni ile greft kaybedildi. Akut tübüler nekroz toplam üç hastada gözlemlendi. İki DVT, biri renal arter trombozu, biri siklosporine bağlı trombotik mikroangiopati olmak üzere toplam üç hastada tromboembolik fenomen gelişti. Dört hastada postransplant eritrositoz gelişti. Takipler boyunca hiçbir hastada maligniteye rastlanmadı. Transplantasyondan sonra yedi hastada sebat eden hipertansiyon vardı ve bu hastalar antihipertansif ilaç kullanmaya devam ettiler. Hastaların ikisinde siklosporine bağlı diş eti hiperplazisi, üçünde proteinüri gözlemlendi.

Sağkalım Oranları

İzlem süresi boyunca 16, 35, 48 ve birinci aylarda, dört hasta çeşitli nedenlere bağlı olarak kaybedildi. Başlıca ölüm sebepleri koroner arter hastalığı (bir hasta, postransplant 35. ay), infeksiyon (iki hasta, 16. ve 1. ay) ve serebrovasküler hastalık idi (bir hasta 48.ay).

Primer greft yetmezliği ve kronik rejeksiyon sonucu greft kaybı gelişmiş altı hasta kronik hemodiyaliz programına geri döndü.

Halen 20 hasta fonksiyone greft ile takip edilmektedir.

Bu bulgularla bir yıllık hasta sağkalımı %96, beş yıllık hasta sağkalımı %67 (Ort. 58.4 ± 5.6 ay) olarak tespit edilmiştir. Diğer taraftan bir yıllık renal sağkalım %82 (canlı %83, kadavra %80), beş yıllık renal sağkalım %48 (canlı %50, kadavra %40 ve Ortalama 43.1 ± 6.2 ay) olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Canlı vericiden yapılan nakillerde bir yıllık renal sağkalım oranı %83, kadavra böbreği nakillerinde ise %80 idi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Çoğu ülkede rutin hale gelen renal transplantasyonda cerrahi teknikte ve immünsüpresif tedavideki ilerlemelere rağmen, kronik rejeksiyon insidansında istenen başarı sağlanamamıştır (2). Kronik rejeksiyonun tanı kriterleri standart hale getirilemediğinden, sıklığı merkezlere göre değişmektedir. Knight ve ark. ortalama 44 aylık takip edilen 643 hastada kronik rejeksiyon insidansını %11 (3), McDonald ve ark. %13 (4) olarak bildirirken, Rao ve ark. (5) 10 yıl sonra tüm yetersizliklerin %86'sının kronik rejeksiyona bağlı olduğunu gözlemişlerdir. Merkezimizde uygulanan renal transplantasyon olgularından üçünde kronik rejeksiyon greft biyopsisi ile gösterildi. Cerrahi komplikasyonlar, hastalarımızda önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olarak görünmemektedir. Bununla beraber, immünolojik kökenli komplikasyonlar en önemli sorunu oluşturmaktadır.

Hipertansiyon, renal transplant alıcılarında sık görülen bir komplikasyondur (%60-70). Post-transplant hipertansiyon greft için zararlı olabilmekte, ayrıca kardiovasküler ölüm için önemli bir risk oluşturmaktadır. Renal arter

stenozu, immünsüpresif ilaçlar, kronik rejeksiyon, nativ böbrekler post-transplant hipertansiyondan sorumludur (6). Literatürde %1-23 oranında bildirilen (7) renal arter stenozu bir hastamızda 16. ayda gözlenmiş ve anjioplasti ile tedavi edilmiştir. Transplantasyon öncesi hemodiyaliz veya SAPD uygulanan hastalarda komplikasyon gelişimi ve sağkalım oranları açısından bir fark gözlenmedi. Nadir çalışmalar (8) dışında, çalışmaların çoğunda her iki grup arasında greft sağkalımı arasında fark saptanmamıştır (9). Yine bu hastalar arasında peritonit dışı infeksiyon gelişimi açısından fark gözlenmemiştir. Transplantasyon sonrası peritonit oranı %5, çıkış yeri infeksiyonu %2.5 olarak bildirilmektedir (10). Bir hastamızda üçüncü haftada peritoneal kateter çıkış yerinde infeksiyon gelişmiş, kateterin çıkarılması ve uygun antibiyotik tedavisi ile düzelmiştir.

Posttransplant DM sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Çünkü ortak bir tanım henüz yapılmamıştır. Jindal açlık kan şekerinin ilk iki haftada 200 mg/dl'den, sonra herhangi bir zamanda 400mg/dl'den yüksek olmasını PTDM olarak tanımlarken (11), tanımların çoğu açlık kan şekerinin iki kez 140 mg/dl'den fazla olması şeklindedir (12). Biz açlık kan glukoz düzeyinin en az iki kez 140 mg/dl ve üzerinde bulunan hastalarımızda PTDM tanısını koyduk (12). PTDM gelişen üç hastanın sadece birinde insülin tedavisine gerek duyulurken, diğer ikisinde diyet tedavisi yeterli olmuştur. PTDM gelişen üç hastanın hiçbirinde pulse steroid kullanılmamıştır.

Renal transplant alıcılarında en sık görülen bakteriyel enfeksiyon, üriner enfeksiyonlardır ve görülme sıklığı açısından %6.1 ile %85 arasında çok farklı sıklık oranları bildirilmiştir (13,14). Merkezimizde üriner enfeksiyon oranı %20 idi ve hepsi ilk haftada meydana geldi.

HbsAg/Anti-HCV 'den kısaca bahsedilebilir. Sonuç olarak; hastalarımızdaki bir yıllık hasta ve greft sağkalım oranları beklenen düzeydedir (%96 ve %82). Başkent Üniversitesinin sonuçları; bir yıllık sağkalım oranı canlı- akrabadan yapılan

transplantasyonlarda %96 ve %93, akraba olmayan canlılardan yapılanlarda %93 ve %83, kadavradan yapılanlarda %85 ve %82 şeklindedir. Beş yıllık sağkalım oranlarının nispeten düşük olmasının nedeni hasta sayısının az olması ve ortalama takip süresinin henüz kısa olmasıdır. Kadavradan yapılan transplantasyonlar, canlılardan yapılanlar kadar başarılı olmamaktadır. Bizim hastalarımızda her iki grup arasında renal sağkalım oranları arasında anlamlı fark yoktur. Ancak hasta sayısı böyle bir sonucu öne sürmek için yeterli değildir. Kadavra transplantasyonlarında vericiye hiçbir zarar verilmemesi yönünden canlı vericili transplantasyonlara tartışılmaz üstünlüğü vardır.

KAYNAKLAR

1. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. Clin Transpl. 1999; 1-21.
2. Morris PJ. Factors influencing outcome in cadaveric renal transplantation. Br J Surg 1994; 81(5): 635-636.
3. Knight RJ, Kerman RH, Welsh M, et al. Chronic rejection in primary renal allograft recipients under cyclosporine-prednisolone immunosuppressive therapy. Transplantation 1991; 51:355-359.
4. McDonald AS, Belitsky P, Bitter-Suermann H, Cohen Ad, Croker J, MacSween M. Long-term follow-up cyclosporine treated renal allograft recipients. Transplant Proc 1988; 20:1239-1243.
5. Rao KV, Rose J. Incidence, histological patterns, and clinical outcome of rejection episodes occurring in the late post-transplant period. Transplantation 1985; 40: 631-637.
6. Curtis JJ. Hypertension following kidney transplantation. Am J Kidney Dis 1994; 23: 471-475.
7. Fervenza FC, Lafayette RA, Alfrey EJ, et al. Renal artery stenosis in kidney transplantation. Am J Kidney Dis 1998; 31: 142-148.
8. Gullou PJ, Will EJ, Davison AM, Giles GR. CAPD- A risk factor for renal transplantation? Br J Surg 1984; 71: 878-880.

9. *Transplantation in peritoneal dialysis and hemodialysis.* Winchester JF, Rotellar C, Goggins M, et al. *Kidney Int* 1993; 40: 101-105.
10. O'Donoghue DJ, Dyer PA, Gokal R. *Renal transplantation in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis.* In: La Gracea G, Chiaramonte S, Fabris A (eds), *Peritoneal dialysis.* Wichtig Editore, Milan 1988, pp259-264.
11. Jindal RM. *Post-transplant diabetes mellitus- A review.* *Transplantation* 58: 1994; 1289-1298.
12. Rao M, Jacob CK, Shastry JCM. *Post-transplant diabetes mellitus- A retrospective study.* *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 1039-1042.
13. Dummer JS, Hardy A, Poorstar A, Ho M. *Early infections in kidney, heart, and liver transplant recipients on cyclosporine.* *Transplantation* 1983; 36: 259-267.
14. Stuby U, Kaiser P, Grafinger P, Biesenbach G, Zazgornik J. *Urinary tract infection after renal transplantation under conventional therapy and cyclosporine.* *Transplant Proc* 1989; 21: 2110-2111.