

Böbrek Transplantasyonu

Bülent ERBAY*

Son devre kronik böbrek yetmezliği gelişen hastalarda, hastanın yaşamını devam ettirebilmek için diyaliz (hemodiyaliz veya periton diyalizi) ve transplantasyon uygulamalarının yapılması gereklidir. Diyaliz yöntemleri ile böbreğin tüm fonksiyonlarını yerine getirebilmek olanaksızdır. Bu nedenle bazı bozukluklar devam ederek hasta morbidite ve mortalitesini arttırmışlar ve yaşam kalitesi ideal olmaktan uzaktır. Buna karşılık başarılı olarak yapılan böbrek transplantasyonu hastayı normal yaşama döndürür. Ekonomik yönü ile transplantasyon, diyalize göre çok daha uygun olmaktadır. Ancak transplantasyon için kontrendikasyonu olan hastaların yaşamını sürdürmede diyaliz tedavisi önemlidir.

Kronik terminal böbrek yetmezliği olan hastalarda diyalize başlama zamanını çok iyi belirlemek ve hastada geri dönüşü olmayan bozuklukların gelişmesine izin vermemek gereklidir. Kronik diyaliz tedavisi gerektiği anda hastaya böbrek transplantasyonu yapılmasında gerekiyor demektir.

Konunun işlenmesi sırasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Transplantasyon merkezinde yapılan 130 canlı donör böbrek transplantasyonu uygulama sonuçlanmada yeri geldikçe değinilecektir.

Böbrek Transplantasyonu İndikasyonları

Glomerülonefritler	Obstrüktif üropati
-İdyopatik ve postinfeksiyöz	Toksik
-Membranöz ¹	-Analjezik nefropatisi
-Mezangiokapiller(TipI)	
-Mezangiokapiller(TipII) ¹	Sistemik hastalıklar

-IgA Nefropatisi ¹	-SLE
-Antiglomerüler bazal membran hast ¹	-Vaskülit
-Fokal glomeruloskleroz	-Progresif sistemik skleroz ²
-Henoch-Schoenlein	
Kronik pyelonefrit	Hemolitik üremik sendrom
Hereditör böbrek hst.	Tümörler
-Polikistik böbrek	-Wilms tümörü
-Medüller kistik hast.	-Renal hücreli kar sin om ²
-Alport sendromu	-Multipl miyelom
Metabolik hastalıklar ²	Konjenital
-Diabetes mellitus ²	-Hipoplazi
-Oksalozis ¹	-Atnah böbrek
-Amiloidozis ¹	İrreversibl akut böbrek yetmezliği
-Gout	Akut kortikal nekroz
Sistinozis	-Akut tübüler nekroz

Travma

- 1: Transplantasyondan sonra hastalığın nüksü sıktır
- 2: Özel sorunlar vardır
- 3: Başarı oranı düşüktür.

Böbrek transplantasyonunun başardığı olmasında hastanın seçimi ve iyi hazırlanması önemlidir. Zamanımızda transplantasyon adaylarının seçiminde kullanılan kriterler çok dar sınırlar içinde kalmıştır.

Beş yaşının altı ve 70 yaşının üzerindeki şahıslarda transplantasyonun başarı oranı düşüktür (23).

*Ankara Üniv. Tıp Fak. Nefroloji A.B.D.

Önemli bir ekstrarenal hastalığın varlığı dikate alınmalıdır. Örneğin D.mellitus, periferik ateroskleroz, serebrovasküler hastalık, özellikle koroner arter hastalıkları transplantasyon riskini arttırabilir fakat kontrendike değildir. Hastalığın derecesi ölçülür ve ek risk faktörler değerlendirilir. Anamnezinde hipertansif serebrovasküler hastalık olanlarda hipertansiyon kontrol altına alındıktan sonra transplantasyon yapılır. Koroner aterosklerozda gerekirse önceden by-pass operasyonu da yapılarak transplantasyon uygulanabilir (10). Diabetes mellituslu hastalarda geri dönüşü olmayan komplikasyonlar iyi değerlendirildikten sonra yapılan transplantasyonun başarı oranı non-diabetikler ile ortalama aynı düzeydedir, ancak diabetik hastalar riskli grubu oluşturur (6). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı transplantasyondan sonra öldürücü pulmoner infeksiyon riskini arttırır. Pulmoner fonksiyon testleri ile değerlendirilmelidir. Biyopsi ile kesinleştirilmiş ilerleyici kronik hepatit de transplantasyonda kontrendikasyon oluşturur. Ancak son yıllarda yoğun uygulanmaya başlanan kombine organ transplantasyonu düşünülebilir. Metastazsız böbrek tümörleri hariç diğer organ maligniteleri transplantasyon için önemli bir engel oluşturur. Transplantasyondan sonra uygulanacak olan immünosupresif tedavi malignitenin hızla yayılmasına neden olur. İnfeksiyonlar yönünden de hastalar iyi değerlendirilmelidir. Akut veya tedavi edilebilir kronik infeksiyon odakları hızla ortadan kaldırılmalıdır. Tedavi ile kontrol edilemeyen kronik infeksiyonlar (Tbc, osteomyelit,..) transplantasyon için kontrendikasyon oluşturur. Aşağı üriner yolların durumu incelenmeli gerekirse operasyondan önce gerekli ürolojik onarımlar yapılmalıdır.

Daha önce transplantasyon yapılan ve kronik rejeksiyona uğramış olan hastalar sitotoksik antikorlar ve diğer immünojenik parametrelerle değerlendirilmeli ve izlenmelidir.

Böbrek Transplantasyonunda Kontrendikasyonlar(12)

1. Yaygın malignite
2. Kronik infeksiyonlar (Tbc, osteomyelit,...)
3. Progresif karaciğer hastalığı
4. Refrakter kalp yetmezliği
5. Kronik solunum yetmezliği

6. Yaygın vasküler hastalık (koroner, serebral, periferik)
7. Koagülasyon bozukluğu
8. AIDS
9. Ciddi mental gerilik
10. Psikoz, alkolizm, ilaç alışkanlığı
11. Düzeltmesi olanaksız üriner traktüs bozuklukları
12. İlerlemiş diyaliz demensia

Transplantasyondan önce Bilateral veya Unilateral Nefrektomi İndikasyonları (3)

1. Volüme bağımlı olmayan kontrolü güç hipertansiyon
2. Böbreklerin kronik infeksiyon kaynağı olması
3. Veziko-üreteral reflü
4. Polikistik böbrek
5. Aşırı hematüri
6. Aşırı proteinüri
7. Antiglomerüler bazal membran hastalığı

Özellikle kadavra transplantasyonu programına alınmış olan hastaların her an transplantasyona hazır durumda tutulması gerekir. Bu nedenle hastalar boğaz, balgam, idrar, gaita, vaginal kültürler, HbsAg, HBsAb, Anti-HTLV III, CMV, akciğer ve sinüs grafileri, EKG, AKŞ, ALT, AST, GGT, S. Kalsiyum, T. Protein kontrolleri ile aylık izlemeye alınmalıdırlar.

BÖBREK TRANSPLANTASYONUNDA ORGAN VERİCİLERİ (DONÖR)

Böbrek transplantasyonunda iki tip donör kullanılmaktadır:

1. Canlı Donör
2. Kadavra Donörü

Canlı Donör

Organ transplantasyonları içinde yalnız böbrek transplantasyonunda canlı donör kullanılmaktadır. Bu amaçla 1,2,3, derece kan akrabaları ile eşler değerlendirmede gözönüne alınır. Bunların dışımda canlı yabancı kişiden organ alınması ve aktarılması gerek Ülkemizde gerekse diğer ülkelerde yasaktır. Canlı donörler mutlaka gönüllü olmalıdır. Donör olmaları için baskı yapılmamalı ve yapılmasına izin verilmemelidir.

Donör olmaları için baskı yapılmamalı ve yapılmasına izin verilmemelidir. Gönüllü canlı donörlere nefrektominin riskleri ve yapılacak işlemin sonuçları detaylı olarak anlatılmalıdır. Nefrektomi riski %0.2 olan genel operasyon riskinden fazla değildir. Donör seçiminde önce kan grubu uyumu aranır. AB grubu genel alıcı o grubu genel vericidir. Kan transfüzyonunda uygulanan kurallar geçerlidir. Rh faktörü transplantasyonda gözönüne alınmaz, ancak önceden donör spesifik kan transfüzyonu yapılacak olanlarda dikkate alınmalıdır. Kan grubu uygunluğundan sonra doku grubu uygunluğu araştırılır. Kardeşler arasında yapılacak transplantasyonda Mendel kanunlarına göre haplotip geçişi değerlendirilir. Buna göre, kardeşler %50 bir haplotip farklılık, %25 iki haplotip farklılık, %25 iki haplotip uyum göstereceklerdir. İki haplotip uyum gösteren yani identik doku uyumu olan kardeşler arasında yapılacak olan trnasplantasyonun başarı oram çok yüksek olacaktır.

Donör belirlendikten sonra klinik, laboratuvar ve radyolojik incelemelerle tam olarak değerlendirilir. Şahıs tek böbrekli kaldığında herhangi bir sorun çıkmıyacağına ve operasyon için bir engel olmadığına karar verildiği zaman transplantasyon işlemi yapılır. Değerlendirmede donör öncelikli olarak korunmalıdır.

Kadavra Donörü

Değişik nedenlerle geri dönüşü olmayan beyin sapı ölümü gelişmiş, spontan solunumu olmayan, solunumu volüm respiratörü ile devam ettirilen vital fonksiyonları medikal destek ile sürdürülebilen tıbben ölmüş hastalardan alınan organlar kullanılmaktadır.

Donör Olabilecek Hastalar

1. Akut nöroşirurjik veya nörolojik ölüm (travma, operasyon,...)
2. Subaraknoid kanama
3. Aşırı ilaç alımım (nefrotoksik olmayan)
4. Metastazsız beyin tümörü
5. Önemli organ hasarı gelişmemiş (beyin ölümü hariç) akut kardiak ölüm
6. Hepatik koma ile ölüm (HBsAg negatif ve irreversibl böbrek yetmezliği yapmamış)
7. Metabolik veya endokrinolojik beyin ölümü
8. Hipotermi

Donör Seçim Kriterleri

1. 65 yaşının üzerinde olmaması
2. Belirgin hipertansiyon öyküsünün olmaması
3. Primer böbrek hastalığı öyküsü ve bulgularının olmaması
4. HBsAg ve Anti-HTLV III pozitifliğinin olmaması
5. Uzun süreli komplikasyonlu diabetes mellitusun olmaması
6. MSS nin primer maligniteleri ve bazal hücreleri cild kanserleri dışında malignitenin olmaması
7. Önemli kontrolü güç akut ve kronik infeksiyonun olmaması
8. 50 mmHg darı düşük hipotansif atak olmaması
9. Böbrek travmasının olmaması gereklidir.

Beyin Sapı Ölümünün Saptanması (16)

A. Beyin sapı reflekslerinin olmaması

1. Pupiller ışık refleksinin olmaması (dişate **fiks pupil**)
2. Kornea uyarısına göz kırpmaya cevabının olmaması
3. Buz su ile kulağın irrigasyonuna göz **hareketlerinin** cevapsızlığı
4. Supraorbital basıya yüz hareketlerinin **cevapsızlığı**
5. Boğaz ve respiratuvar pasajın uyarılmasına öksürük cevabının olmaması

B. Geri dönüşü olmayan apne

1. Koma hali ve apnenin en az 12 **saatten beri** devam ediyor olması
2. Respiratörden ayrıldıktan sonra 3-10 **dakika** süre ile intratrakeal kateter ile **dakikada 6 lt.âlOO 02** verilerek (bu süre PC02 nin 50 **Toor üstüne** çıkmasına yeterlidir) **bu süre içinde spontan solunum** hareketleri dönmezse ve 1 **saat sonra yapılan** tekrarda aynı sonuç alınırsa **beyin sapı ölümü** kesindir.
3. Primer hipotermi, ilaç intoksikasyonu, **ciddi** metabolik veya endokrin **bozukluklarda total izleme** süresi 48-60 saattir.

Beyin sapı ölümüne karar vermede EEG ve serebral anjiyografi artık kullanılmamakta ve yukarıdaki kriterlere göre kaçır verilmektedir.

BÖBREĞİN KORUNMASI

Canlı donör böbrek transplantasyonunda sıcak ve soğuk iskemik zamanları çok kısa olduğundan böbrek doku hasarı gelişmemektedir.

Kadavra böbrek transplantasyonunun başarısında nefrektomiden önce böbreğin korunması ve sonra saklanması çok önemlidir.

Potansiyel kadavra donörünün izlenmesinde böbrekte irreversible hasar gelişmemesi için dikkat edilmesi gereken uygulamalar şunlardır:

1. EKG
2. Tele-akciğer grafisi
3. Laboratuvar incelemeleri- Tam kan, hematokrit, kan elektrolitleri, kan gazları ve rezerv alkali, BUN, S.kreatinin, ALT, AST, AKŞ, tam idrar. Hemokültür, idrar kültürü, boğaz kültürü....
4. Hastanın monitorizasyonu (kardiak, arteriyel, üriner)
5. Entübasyon ve volüm respiratörüne bağlama
6. Sistolik kan basıncı 70 mmHg'nin altına düşürülmemelidir.
7. Saatlik idrar volümü 100 ml veya üzerinde olmalıdır. Bunu devam ettirebilmek için gerektiğinde 20-40 gr mannitol ve 40-1000 mg furosemid verilmelidir.
8. Santral venöz basınç 10 mmHg'nin üzerinde tutulacak şekilde donör hidrate edilmelidir.
9. Vazopressör ilaçlardan mümkün olduğu kadar sakınılmalıdır. Mutlaka gerekiyorsa DOPAMİN kullanılmalıdır.
10. Vücut ısısı 37 derece düzeyinde tutulmalı, gerekirse donör ısıtılmalı.

Böbrek donörden alındıktan sonra iskemik hasardan korumak için soğutmak gerekir. Soğutma işlemi intraselüler kompartmandakine eş değer düzeyde elektrolit ve osmolariteyi 320-340 mOsm düzeyinde tutacak değişik hiperosmolar maddeler içeren 4 dereceye soğutulmuş özel perfüzyon solüsyonları ile yapılır. Bu amaçla halen en sık kullanılan Collins ve Eurocollins solüsyonlarıdır (4).

Eurocollins Solüsyonunun içeriği

Sodyum	10	mmol/lit
Potasyum	108	
Bikarbonat	10	
"Klorid	15	

Fosfa	
Glukoz	180
Osmolarite	340 mmol/kg
pH	7.3

Glukoz ve konsantre elektrolit solüsyonları 2 derecede ayrı ayrı saklanır. Kullanılacağı sırada karıştırılır. Kullanım sırasında prokain ve heparinde eklenebilir. Perfüzyon solüsyonları ile soğutmadan sonra böbreğin oksijen tüketimi ve metabolik aktivitesi normalin %5'ine iner. Bu yöntemle böbreğin maksimum kullanılabilir süresi 72 saattir. Düz soğutmanın etkileri şu şekilde özetlenebilir:

1. Bazı enzimler inaktive olur. Bu inaktivasyon bir kısmında geri dönüşlü (piruvat kinaz, glutamat dehidrogenaz, arginosüksinaz) bir kısmında geri dönüşlü değildir (gliseraldehit dehidrogenaz, laktat dehidrogenaz)
2. Na-K ATP az inaktive olur. İntrasellüler Na ve su artar, selüler K ve Mg azalır. Suyun girişi hücreyi şişirir ve K kaybı vital selüler enzim reaksiyonlarını azaltır.
3. ADP mitokondri içine giremez
4. Kalsiyumun hücreye girişi ve sistolik kalsiyum artar, selüler nekroza neden olur.
5. Serbest metabolik artıklara bağlı reperfüzyon hasarı.

Perfüzyon solüsyonlarının içerikleri, bu soğuk iskemik hasarı önlemeye yöneliktir. Bu nedenle bazı merkezlerde bu solüsyonlara değişik koruyucu maddeler de eklenmektedir (Trifluperazine, glutatyon, adenozin, insülin, allopurinol, steroid gibi) (20).

HLA DEĞERLENDİRMESİ VE LCM

Organ transplantasyonlarında maksimum doku uygunluğu başarıyı etkileyen en önemli faktörlerdendir. İnsanlardaki başlıca doku uygunluğu kompleksi (MHC) 6. kromozomun kısa koluna yerleşmiştir. MHC kompleksi üzerinde HLA (insan lökosit antijeni) genetik bölgesi bulunmaktadır. Bu bölgede 5 genetik loküs vardır: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D ve HLA-DR. HLA-B ve HLA-D/DR loküsleri arasında klas III antijenleri denilen C2, C4 ve properdin (B(Bf))

bulunmaktadır. HLA-A,B,C loküsüne klas I, HLA-D loküsüne klas II antijenleri denilir.

Klas I antijenleri nükleuslu tüm insan hücrelerinin yüzeyinde vardır. Gref rejeksiyonu sırasında alıcı tarafından tanınan başlıca antijenlerdir. Killer T hücreleri tarafından tanınan hedef antijenlerdir. Klas II antijenleri, mononükleer fagositler, endotel hücreleri, Langerhans hücreleri, aktive olmuş T hücreleri ve özellikle B lenfositleri yüzeyinde bulunur. HLA-D/DR bölgesi antijenleri cell-mediated sitolizin duyarlaşma fazında (afferent kol) etkilidir.

Canlı akraba donörlerinden transplantasyonda haplotip geçişi aranır. 2 haplotip uyumu gösterenlerde başarı oranı çok yüksektir.

Kadavra donörü transplantasyonunda klas I antijen uyumu önemlidir, ancak HLA-D/DR uyumu daha önemlidir (15).

Alıcının serumunda vericinin doku antijenlerine karşı antikorlar varsa hastanın duyarlaşmasından söz edilir. Alıcının serumu vericinin lenfositleri ile karşılaştırılır (LCM). Pozitifliğinde yapılacak olan transplantasyonda hiperakut rejeksiyon olur.

CERRAHİ TEKNİK

Canlı donör böbrek transplantasyonunda hangi böbreğin alınacağına intravenöz pyelografi, radyonükleid renogram ve renal angiografi ile karar verilir. Prensip en sağlıklı olan böbreğin donörde bırakılmasıdır. Değerlendirmede arteryel yapıda (tek arter, birden fazla arter, polar arterler) önemlidir ve cerrahi anastomoz tekniğini önceden yönlendirir. Tek arterli böbrek tercih edilir. Donör nefrektomisi sırasında böbrek yağ dokusundan arındırılır, pelvisin korunmasına özen gösterilir (üreter perfüzyonunu bozmamak için). Vasküler anatomik uyum nedeni ile alınan böbrek alıcının karşı taraf fossa iliakasına yerleştirilir (Örneğin donörden sağ böbrek alınmış ise alıcının sol fossa iliakasına). Renal arter alıcının arteria iliaca internasına uç-uca veya bazan A.iliaca eksternaya uç-yan anastomoz edilir. Böbrek veni, alıcının eksternal veya ana iliak venine uç-yan anastomoz edilir. Kadavra donöründen nefrektomi yapılırken renal arter veya arterler aortik patch tekniği ile ana iliak veya eksternal iliak artere anastomoz edilir. Bir-

den fazla arteri olanlarda böbreğin soğutma işlemi sırasında dışarıda birbirine anastomoz edilerek tek arter haline getirilir veya alıcıda ayrı ayrı arterlere anastomoz edilir. Özellikle üreter perfüzyonunu sağlamaları nedeni ile alt kutup polar arterlerin mutlaka korunması ve anastomoz edilmesi gerekir. Vasküler anastomozlar tamamlandıktan sonra üreter anastomozuna geçilir. Üreter mesaneye 15-20 mm uzunluğunda submukozal tünelden geçirilerek implante edilir.

Hastanın kendi eski böbrekleri genellikle yerinde bırakılır. Daha önce belirtilen nefrektomi indikasyonları olduğu zaman transplantasyon operasyonundan 6-8 hafta önce bilateral veya unilateral nefrektomi yapılır.

İMMUNSUPRESYON

Allogreft böbreğin transplantasyondan sonra en önemli sorunu rejeksiyondur. Kullanılan ilaçların tipi ve protokolü transplantasyon merkezlerine göre değişiklik gösterirse bütün hastalar rutin immünosupresif tedavi alırlar. Bu ilaçların hepsi alıcının immün sisteminde non-spesifik depresyona neden olduğundan, transplant alıcılarında morbidite ve mortahtenin en önemli nedeni enfeksiyondur.

Prednizolon ve Azathioprin

Uzun zamandır ikili olarak organ transplantasyonunda kullanılan immünosupresif ilaçlardır. Azathioprin bir 6-mercaptopurin derivativesidir, DNA ve RNA sentezini inhibe ederek etkili olur. Böylece antijene lenfosit cevabı baskılanarak antikor oluşumu önlenir. Uygulamada azathioprine düşük veya yüksek doz kortikosteroid eklenebilir. Kliniğimizde uyguladığımız protokolde, azathioprine başlangıçta yüksek doz kortikosteroid eklenerek hızla idame doza (10-15 mg/gün) inilir.

- 0. gün 1000 mg/gün metilprednizolon
- 1. gün 500
- 2. gün 500
- 3. gün 150 mg/gün oral prednizolon
- 4. gün 100
- 5. gün 90"

Bundan sonra hergün 10 mg azaltılarak 30 mg/gün'e inilir. Daha sonra haftada 5 mg azaltılarak idame doza geçilir.

Azathioprin uygulamasında operasyon günü 5 mg/kg IV verilir. Oral alınımına geçtikten sonar 2.5-3 mg/kg ile devam edilir.

Cyclosporin A (CsA) (1):

Clindrocarpon lucidum ve Trichoderma polysporum isimli mantarlardan izole edilen yeni bir immünosupresif ilaçtır. Sitotoksik T hücrelerinin (Tc) oluşumunu inhibe eder. T-Helper hücresi üzerinden olan bu etki ile Lenfokinlerin, özellikle IL-2 nin oluşumu bloke olur. CsA, nın klinik uygulamasında da transplantasyon merkezleri arasında farklılıklar vardır. Kan düzeyi kontrolü ile kullanılmaktadır. Effeklif ve genellikle toksik olmayan kan düzeyi 200-500 ng/ml dir. Kadavra ve canlı böbrek transplantasyonunda uygulama farklıdır. Canlı böbrek transplantasyonunda yüksek dozda (15 mg/kg) başlanıp ideal kan düzeyi elde edilmeye kadar doz azaltılarak idameye geçilir. Kadavra transplantasyonunda greftin fonksiyonu genellikle hemen başlamadığından nefrotoksik etkisi gözönüne alınarak CsA düşük dozda başlanılarak böbrek fonksiyonu ve kan düzeyine göre doz yavaş yavaş arttırılmalıdır.

Steroid CsA veya Steroid Azathioprin CsA kombinasyonları şeklinde kullanılabilir (2). Kliniğimizde düşük doz üçlü tedaviyi tercih ederek hem yeterli immünosupresyon sağlamayı hemde kullanılan ilaçlara bağlı yan etkileri minimumda tutmayı amaçlamaktayız.

Steroidlerin yan etkileri^ Azathioprin yan etkil/^

Gelişme geriliği	Kemik iliği depresyonu
Yara iyileşmesinin gecikmesi	Megaloblastik anemi
Cushingoid görünüm	Hepatotoksit
Osteoporoz ve miyopati	Saç dökülmesi
Hirsutizm	Malignité
Akne	İnfeksiyon riskinin artması
Katarakt	Allopurinol ile etkisinin artması
Diabètes mellitusu	
Peptik ülser	
Hipertansiyon	
Pankreatit	
Kolon perforasyonu	
Malignité	İnfeksiyon riskinin artması

Cyclosporin tedavisinin yan etkileri (12):

Nefrotoksisite, hemolitik üremik sendrom
Hepatotoksisite
Lenfoma, göğüs fibroadenom, skuamöz hücreli karsinom
Cild kalınlaşması, hipertrikosis Bulantı, kusma, diyare
Hiperpotasemi, hiperürisemi, hiperglisemi, hipomagnezemi
Tremor, konvülsiyonlar, halsizlik, depresyon, el ve ayakta yanma hissi
Sıvı retansiyonu, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hiperkoagülabilité
Dişeti hipertrofisi
Hemoliti anemi.

Anti-Lenfosit Globulin (ALG) (8):

İnsan lenfoid hücreleri ile hayvanların immünizasyonundan elde edilmektedir. Hayvan serumunun IgG fraksiyonu kuvvetli bir immünosupresif ajandır ve T lenfosit sayısını belirgin olarak düşürücü etki yapar. Proliferatif fonksiyonunda azaltır. ALG 15-20 mg/kg 100 ml. İzotonik NaCl solüsyonu içinde 4-6 saatle gidecek şekilde IV verilir, 5-10 gün uygulanır. Hastalar E-Rozet testi ile izlenir. Klasik tedaviye cevap vermeyen akut rejeksiyon ataklarında kullanıldığı gibi bazı merkezlerde profilaktik olarak kullanılmaktadır. Bu uygulama hem konvansiyonel (steroid azathioprin) hemde CsA protokolüne girmektedir. Özellikle kadavra transplantasyonunda böbreğin nonfonksiyonel olduğu erken devrede farkedilemeyecek olan ve genellikle geri dönüşlü olmayan akut rejeksiyonları önlemede çok önemlidir. Çünkü bu devrede azathioprin ve CsA dozlarında arttırılamamaktadır. Proflaktik kullanımda transplantasyonun 5-7. gününde başlanılır.

ALG tedavisinin yan etkileri:

Erken	Geç
Titreme, ateş	Viral infeksiyon (CMV, Herpes)
Eritem, pruritus	Antikor oluşumu
Trombositopeni	
Lokal flebit	
Serum hastalığı	
Anaflaksi	
Hemoliz	

Monoklonal Antikorlar (mAb) (OKT3) (5):

Yalnız seçilmiş lenfosit popülasyonlarına (örneğin matür T hücreleri) karşı hazırlanmış olan antikorlardır. A L G nin aksine normal insan doku ve hücreleri ile reaksiyon göstermez. Miligram dozlarında kullanıldığı için A L G uygulamasında görülen yan etkiler minimum düzeydedir. Klasik akut rejeksiyon tedavisine cevap vermiyen hastalarda kullanılır. Bazı merkezlerde profilaktik olarak kullanılmaktadır.

Kan Transfüzyonunun Etkisi (12)

Transplantasyondan önce yapılan kan transfüzyonları ile alıcı devamlı duyarlaşma göstermediği takdirde graft fonksiyonu, transfüzyon yapılmayanlara göre çok daha iyi olmaktadır. Canlıdan transplantasyon yapıldığında donör spesifik transfüzyon (DST), kadavradan transplantasyon yapıldığında randomize kan transfüzyonu şeklinde uygulanır. Kliniğimizde haplotip geçişi olmayan canlı kan akrabaları veya eşler arasında yapılan transplantasyonda DST uygulaması yapılmaktadır. Protokolde uygulamadan 2 gün önce 15 mg/kg Azathioprin başlanılır bir hafta ara ile 3 transfüzyon yapılır (200 ml taze kan) sonunda L C M testi negatif olan hastalarda transplantasyon yapılır. Kalıcı L C M pozitifliği transplantasyon için kontrendikasyondur. En önemli risk hastanın duyarlaşmasıdır.

Etki Mekanizması

1. Nonspesifik cevapsızlık. Demir yüklenmesi ve ferritin ile lenfosit fonksiyonunun baskılanması

2. Spesifik cevapsızlık

Hümorale

- Anti-idyotipik antikorların oluşumu
- Fc reseptörlerini bloke eden antikorların oluşumu

Selüler

- Farklı H L A antijenlerine karşı lenfosit klonlarının aktivasyonu transplantasyondan sonra yapılacak olan immüno-supresif tedavi bu aktive olmuş klonları ortadan kaldıracak ve grefe spesifik cevapsızlık oluşacaktır.
- Klonal inaktivasyon (antijen yüklenmesi)
- Supresör T hücre aktivasyonu

Transfüzyon sırasında sitostatiklerin kullanılması yukarıdaki olumlu etkileri belirli bir oranda azaltır. Bu nedenle birlikte kullanılmaları tartışmalıdır.

BÖBREK TRANSPLANTASYONUNUN KOMPLİKASYONLARI

Böbrek transplantasyonunun başarısında, operasyondan soma hastaların yakından izlenmesi, gelişen komplikasyonların erken tanınip tedavi edilmesi ve gelişebilecek komplikasyonlar yönünden gerekli önlemlerin alınması çok önemlidir. Böbrek transplantasyonundan sonra gelişebilecek komplikasyonlar akut ve kronik olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

En önemli postoperatif komplikasyon greft fonksiyonunun başlaması ve devamındaki yetersizliktir. Değişik şekillerde olabilir.

- Hiç fonksiyon olmaması,
- Fonksiyonun geç başlaması,
- Başlangıçta fonksiyon yapması sonra fonksiyon kaybı.

Bu durumlarda, akut tubuler nekroz, rejeksiyon ve cerrahi teknik komplikasyonlar göz önüne alınmalıdır.

Transplantasyondan sonra erken devrede anüri veya oligüri saptanırsa şu durumlar dikkatle incelenmelidir:

1. Hipovolemi

2. İdrar akışında engel. Foley sondasının açık olduğu gösterildikten sonra üreter anastomoz bölgesinde darlık ve ödem yönünden değerlendirilmelidir. Ultrasonografik inceleme yardımcıdır. Ödem ekarte edildikten sonra gerekirse reanastomoz için operasyon yapılabilir.

3. Yetersiz perfüzyon. (renal arter anastomoz darlığı, renal ven trombozu). İleri derecede renal arter stenozunda (%80 darlık) ve renal arter bükülmesinde böbrek fonksiyonu yetersizdir. Radionüklid renal dinamik inceleme yardımcıdır, gerekirse angiografik inceleme yapılır. Riskli olmasına karşın reanastomozu gerektirebilir.

4. Böbrek veya üretere dışarıdan bası (hematom, seroma, idrar, lenfosit)

5. Böbreğin iskemik hasarı. Rejeksiyon ve yukarıda belirtilen durumlar ekarte edildikten

sonra akut tübülcr nekroz (ATN) düşünölmelidir (21). Nedenleri şunlardır:

- Donorde hipovolemi, hipotansiyon (kadavra)
- Sıcak ve soğuk iskemi zamanının uzun olması
- Kortikal spazma ile birlikte travmatik ve güç nefrektomi.

ATN'da idrar Na atılımı artmıştır ve akut rejeksiyondan ayırmada yardımcıdır. ATN geliştiğı zaman hastaya hemodiyaliz uygulaması yapılır, nefrotoksik ilaçlar ve sitostatikler (CsA, azathioprin) azaltılır veya kesilir.

Rejeksiyon (11,18):

Rejeksiyon (atılım) reaksiyonu organ transplantasyonlarının en önemli sorunu olup, graft böbreğe karşı alıcının immun cevabının klinik bir ifadesi olarak kullanılır. Üç tipi vardır:

- Hiperakut ve akselere rejeksiyon
- Akut rejeksiyon
- Kronik rejeksiyon

Hiperakut ve akselere rejeksiyon, alıcının kanında bulunan, vericinin H L A antijenlerine karşı oluşmuş sitotoksik antikorlarla gelişen hümmoral immun cevaptır. Hiperakut rejeksiyon operasyon sırasında anastomozlar açılır açılmaz ortaya çıkar ve hiçbir tedaviye cevap vermez. Grefti çıkarmak gerekir. Trombosit agregasyonu, vazospazm, polimorf nüveli lökosit (PMN) infiltrasyonu görülür. Küçük damarlardan büyük damarlara doğru progresif tromboz ve doku nekrozu vardır. Akselere rejeksiyon, hiperakut rejeksiyonun ilk bir hafta içinde görölen şeklidir. Sıklıkla viral infeksiyonlarla birlikte dir. Bu hastaların %40 ı yüksek doz steroid (1000 mg/gün/3 gün) ve antikoagölan tedaviye cevap verir. Beraberindeki infeksiyon da tedavi edilmelidir. Tedaviye cevap vermeyen hastalarda greft nefrektomi yapılır.

Akut rejeksiyon, ilk üç ay içinde görölen en sık rejeksiyon şeklidir. Erken tanınıp tedavi edilmediğı takdirde, böbreğin ileri fonksiyonunu olumsuz yönde etkiler. Akut rejeksiyonun tanısında immünolojik testlerden çok klinik ve diğcr biokimyasal incelemeler kullanılmaktadır.

- Serum kreatinin ve B U N artışı
- Oligüri
- İdrar Na ve kreatinin atılımında azalma
- Su ve tuz retansiyonu, hipertansiyon
- Kilo artışı
- Graftın büyümesi ve ağırlı olması
- Ateş
- Proteinüri, lenfositüri, lizozimüri
- Lökositoz, lökosit formölde blastik transformasyon

Akut rejeksiyon, CsA nefrotoksitesisi, ATN, infeksiyonlar ile karışır. Radionüklid I-131 Hip-puran ve Tc-99 ile yapılan incelemelerde ıtrah fonksiyonunun azalması ve vasköler fazda gecikme akut rejeksiyonu gösterir. CsA nefrotoksitesitesinden ayırmada ince iğne aspirasyon biyopsisi (FNAB) (12), gerekirse graftın perkütan kesici iğne biyopsisi yapılır. CsA kan düzeyi yardımcı olabileceğı gibi yanıltıcı da olabilir. Histolojik olarak akut rejeksiyon, mononükleer hücrelerin, özellikle lenfosit ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir. İnterstitiyel dokuda yaygın ödem vardır. Akut rejeksiyon tedavisinde yüksek doz steroid (metilprednizolon 1000 mg/gün/3 gün) verilir. Azathioprin ve CsA dozu arttırılmaz, oligüri varsa tam tersine azaltılır. Yüksek doz steroid tedavisine yanıt vermeyenlerde A L G (15-20 mg/kg/gün/10-15 gün) veya monoklonal antikor (mAb) (OKT3) 5-15 mg/gün/10-15 gün verilir.

Kronik rejeksiyon, sık tekrarlayan, bazan da tek akut rejeksiyon atağını izler. Bazı hastalarda ise akut rejeksiyonun klinik bulguları olmadan serum kreatinin düzeyinde çok yavaş progresif bir artış görülür. Klinik olarak kronik parankimal böbrek hastalığı gibi davranır. Histolojik incelemede interstitiyel fibrozis ve endotelial proliferasyon ile damarların obliterasyonu saptanır. Tedavisi yoktur. Terminal böbrek yetmezliğı ile sonlanır.

İnfeksiyon

Transplantasyondan sonra rejeksiyonu önlemek amacı ile uygulanan immünosupresif tedavinin en ciddi komplikasyonu infeksiyondur. İnfeksiyon ve rejeksiyon birlikte bulunuyorsa, infeksiyonun tedavisine öncelik verilerek hasta kaybı önlenmelidir (14,17). İnfeksiyon değışik yerlerde yerleşim göstermektedir:

- a. Yara infeksiyonu
- b. Üriner sistem infeksiyonu
- e. Akciğer infeksiyonu
- d. Gastrointestinal infeksiyon
- e. Cild infeksiyonu

İnfeksiyonlardan değişik mikroorganizmalar sorumlu olabilir:

1. Çeşitli bakteriyel infeksiyonlar
2. Viral infeksiyonlar (sitomegalovirus, herpes zoster,...)
3. Fungal infeksiyonlar (kandida, kriptokoko- zis, aspergillozis,...)
4. Protozoal infeksiyonlar (pnömosistis karini)

İnfeksiyon durumunda hemen yapılması gereken incelemeler şunlardır:

- Akciğergrafisi : Eski grafilerle karşılaştırma
 Ultrasound : Özellikle transplantasyon bölgesi
 Kültürler : Kan, idrar, balgam, gaita

Bir transplantasyon hastasında açıklanamayan ateş durumunda tanıya yaklaşım için öncelikle incelenmesi gereken bölgeler ve özellikleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir (22):

Göğüs	Pulmoner infeksiyon, perikardit, endokardit
Ağız	Kandida, diş infeksiyonu, sinüzit
Alt ekstremite:	Derin ven trombozu
Yumuşak doku	Cild (mantar, nokardia), eklem, yara
Transplantasyon bölgesi	Rejeksiyon, abse hematoma, idrar kaçağı Peritonit, pankreatit,
Karın	: divertikülit
Üriner sistem	: Eski böbreklerde infeksiyon, sistit, prostatit
Santral sinir	: Listeria, kriptokok, aspergilloz,
Sistemik	: Tbc. infeksiyonu Viral infeksiyon, Tbc, malignite

Transplantasyon hastasında en önemli infeksiyon odağı akciğerlerdir. Ateş yüksekliği ve pulmoner infiltrasyon olan bir hastada kesin tanıya ulaşmak için gerekirse açık akciğer biyopsisi yapılmalıdır (13). Uygulanacak antibiyotik tedavisinde nefrotoksik olmayanlar özellikle tercih edilmeye çalışılmalıdır.

Türkiye Klinikleri Cilt 9, Sayı 4, 1989

Malignité:

Böbrek transplantasyonu ve sonra kronik immüno-supresyon yapılan hastalarda geç devrede malignité gelişme oranı %5-6 dır. Bu oran normal popülasyondan 100 defa daha fazladır. Cild ve dudak kanserleri en sık karşılaşılan malignitelere, normal popülasyondan 20 defa daha siktir. Skuamoz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom veya melanom şeklinde olur. Normallerden 30-40 defa daha sık görülen diğer bir malignité malign lenfomadır. En sık lenfoma şekli immüno-blastik olarak tanımlanan "büyük hücreli lenfoma"lardır. En önemli özelliklerinden biriside MSS nin tutulma sıklığıdır. CsA tedavisinin uygulanmasına başlandıktan sonra sık görülen diğer bir malignité Kaposi sarkomudur.

Malignitede Etyolojik Faktörler

1. İmmün denetim defekti
2. Onkojenik viruslar
3. Kronik antijenik stimülasyon
4. İmmüno-supresif ilaçların direkt neoplastik etkisi

Steroid Etkileri

1. Cushing sendromu: Hastaların çoğunda transplantasyondan soma kullanılan yüksek doz steroide bağlı olarak gelişir. Son yıllarda kullanılan CsA, steroid dozunu minimumda tuttuğundan görülme oranı daha azalmıştır.

2. Diabètes Mellitus: Latent D. mellitus steroid uygulaması ile manifest hale geçebilir. Diyet, oral antidiabetik veya insülin ile kontrol edilebilir.

3. Gastrointestinal Kanama: Genellikle eski ülserin aktivasyonuna bağlıdır. Tedavisinde H-2 reseptör inhibitörleri kullanılır. Bu grup ilaçlar plazma CsA düzeyini arttırlar.

4. Divertikülit: Steroid ve sitostatiklere bağlı olarak gelişen sekonder divertikülit acil olarak tedavi edilmezse sıklıkla perforasyon, peritonit ve ölüme neden olur. Atipik karın ağrısı ve diyare durumunda dikkatli olunmalıdır.

5. Kolon Perforasyonu: Genellikle fungal infeksiyonlara bağlı olarak gelişir.

6. Akut Pankreatit: Nedeni tam olarak bilinmemektedir. Görülme oranı %5-8 dir. Sıklıkla fatal sonuçlanır.

Hipertansiyon

Transplantasyondan sonra görülen hipertansiyon rejeksiyon, renal arter anastomozunda darlık, hastanın eski böbrekleri, steroid ve CsA ya bağlı olabilir. Nedene yönelik tedavi yapılır. Hastanın eski böbrekleri sorumlu ve kontrolü güç ise bilateral nefrektomi veya bilateral renal arter embolizasyonu yapılır (19).

Tromboemboli

Greft böbrek tarafında venöz dönüşün engellenmesi ile o taraf alt ekstremitede tromboemboli olabilir. Amiloidozisli hastalarda yapılan böbrek transplantasyonundan sonra yaygın emboli (özellikle pulmoner) insidansı yüksektir. Trombosit antiagreganları veya antikoagülan tedaviden hastalar yararlanır. Amiloidozisli transplantasyon hastalarında kliniğimizde oral antikoagülan tedavi rutin uygulanmaktadır.

CERRAHİ KOMPLİKASYONLAR

Arteriyel Komplikasyonlar

Tromboz, rüptür ve erken obstrüksiyon, erken arteriyel komplikasyonlardır. Ana renal arterde tromboz insidansı çok düşüktür. Bizim serimizde karşılaşılmamıştır. Aksesuar arter üreteri beslemiyorsa trombozu çok önemli değildir.

Renal arter stenozuda sık görülmemektedir. Merkezimizde görülme oranı %3'tür. Tanısında radionüklid incelemeler ve DSA (digital subtrac-

tion angiography) çok yardımcıdır. Böbrek perfüzyon ve fonksiyonunu önemli oranda etkiliyorsa cerrahi onarım yapılır. Son yıllarda başarılı olarak perkütan transluminal anjioplasti (PTA) de uygulanmaktadır (7). Renal arter trombozu ve graft kaybı komplikasyonları vardır. Renal ven trombozu çok nadir bir komplikasyondur.

Lenfatik Komplikasyonlar

Teknik hatalara bağlı olarak graft lojunda lenfösel gelişebilir. Eksternal drenaj yapılabildiği gibi tercih edilen peritona internal drenajdır.

Ürolojik Komplikasyonlar

Üriner ekstremitasyon komplikasyonu %1-3 oranında bildirilmektedir (9). Bizim serimizde görülme oranı %4.7 dir. Kaçak anastomoz bölgesinden veya üreter perfüzyon bozukluğu sonucu gelişen üreter nekrozundan meydana gelir. Cerrahi girişimi gerektirebilir. Hafif anastomoz kaçakları spontan olarak kapanır.

Üreter stenozu erken postoperatif komplikasyonlardandır. En önemli nedenleri üreterin mesane tüneline sıkışması, koagulum ile obstrüksiyon veya dışarıdan basıdır.

Renal Allograft Rüptürü

Allograftın spontan rüptürü nadirdir. Genellikle akut rejeksiyon sırasında olmaktadır. Nedeni tam bilinmemektedir. Bizim serimizde %1.8 oranında görülmüştür. Bir hasta akut kanama ile kaybedilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bord JF, Feurrer C, Magnee C: Immunology 32,1017,1976.
2. Canafax DM, Sutherland DER, Simmons RL: Transplant. Proc 17,2671,1985.
3. Catto GRD: Clinical transplantation: Current practice and future prospects. MTP press limited Lancaster, England 1987.
4. Collins GM, Halasz NA. Transplantation 33,324,1982
5. Cosimi AB. Transplant, proc. 13,4621981.
6. Friedman EA: Kidney Int. 23(suppl) 14,161983.
7. Griinzig, A, Vetter W, Meier B, Kuhlmann U, Lancet i, 801, 1978.
8. Kreis, H., Mansouri, R., Descamps, J., Sandavino, R. Kidney Int. 19,4381981.
9. Lieberman, R.P., Glass, N.R., Crummy, A.B. Surg. Gynecol. Obstet. 155,667 1982.
10. McGeown M.G., Clinical Renal Transplantation and Immunosuppression. MTP press limited. Lancaster, England 1986.
11. Merrill, J.P, Transplant Proc. 3,2871971.
12. Morris, P.J. Kidney Transplantation: Principles and practice. Third ed. W.B. Saunders Company Philadelphia 1988.
13. Munda, R., Alexander, J.W., Girst, M.R., Gartside, P.S., Fidler, J.P. Ann. Surg. 187,126,1978.

14. Myerowitz, R.L., Medeiros, A.A., O'Brien, T.F. Am. J. Med. 53,308,1972.
15. Opelz, G., Terasaki, P.I. Transplantation 33,87,1982.
16. Ropper, A.H., Kennedy S.K., Russel, L. J. Neurosurgery 55,942,1981.
17. Rubin, R.H., Wolfson, J.S., Cosimi, a.B., Tolckoff-Rubin, N.e. Am. J. Med. 70,405,1981.
18. Russel, P.S. Transplant. Proc. 9,1327,1977.
19. Thompson, j.F., Wood R.F.M., Taylor H. M. Lancet ii, 424, 1984.
20. Wahlberg, J.A. Transplantation 43,5,1987.
21. Williams, G. M. Surg. Clin. North Am. 58,273,1978.
22. Winearls, G.G., Lane DJ., Kurtz, J. kidney transplantation. Sec-ed: Grunee-Stratton Ltd. London 1984.
23. Wing, A.J., Broyer M., Brunner, F.F. Proc. Eur. Dial. Transplant assoc. 20,2,1983.