

Yaşlı Canlı Vericilerden Yapılan Renal Transplantasyon ve Takip Sonuçları: İstanbul Tıp Fakültesi Deneyimi

Older Living Donor Renal Transplantation and Results of Follow-Up: İstanbul Faculty of Medicine Experience

Dr. Numan GÖRGÜLÜ,^a
Dr. Yaşar ÇALIŞKAN,^a
Dr. Berna YELKEN,^a
Dr. Halil YAZICI,^a
Dr. Aydın TÜRKMEN,^a
Dr. Mehmet Şükrü SEVER^a

^aNefroloji BD,
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 29.01.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 09.06.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Numan GÖRGÜLÜ
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
Nefroloji BD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
numangorgulu@gmail.com

ÖZET Amaç: Son dönem böbrek yetersizliğinde renal transplantasyon seçkin bir renal replasman tedavisi yöntemidir. Fakat, yeterli organ desteğinin az olması nedeni ile ideal canlı ve kadavra donör bulmak zordur ve merkezlerin bekleme listelerindeki hasta sayıları giderek artmaktadır. Bu nedenle marjinal donörlerin, yani 60 yaş üstü, hipertansiyonu veya diyabeti olan ve serum kreatinini 1.5-2 mg/dL'nin üzerinde olan kişilerin donör olarak kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu çalışmada, yaşlı canlı vericilerden böbrek nakli yapılan hastalarla, genç canlı vericilerden böbrek nakli yapılan hastaların hasta ve greft sağkalımı ve nakil sonrası komplikasyonlar bakımından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** 1983-2006 yılları arasında renal transplantasyon yapılan toplam 745 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma grubu; 65 yaş ve üzeri (65-79 yaş) canlı vericiden böbrek nakli yapılmış 44 hastadan oluşurken, kontrol grubu 65 yaş altındaki (31-64 yaş) canlı vericilerden böbrek nakli yapılan 44 hastadan oluşmaktadır. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların demografik özellikleri, takip süreleri, böbrek fonksiyonları, takip süreleri sonundaki ortalama greft ve hasta sağkalımları ve posttransplant komplikasyonlar karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Her iki grubun demografik özellikleri arasında bir farklılık saptanmadı. Çalışma grubunun ortalama greft sağkalımı 52.1 ± 35 ay, kontrol grubunun ise 58.8 ± 41 ay ($p=0.42$) idi. Gecikmiş greft fonksiyonu, akut tübüler nekroz, enfeksiyon, akut rejeksiyon sıklığı ve nakil sonrası hastanede yatış süresi açısından her iki grup arasında farklılık bulunmamıştır. Takip süreleri sonunda çalışma ve kontrol grubunun hasta sağkalım oranları sırasıyla %93.5 ve %95.5 ($p=0.59$); greft sağkalım oranları ise %79.5 ve %88.6 ($p=0.26$) idi. **Sonuç:** Yaşlı vericiler düşük kreatinin klerensleri ve azalmış nefron kitleleri nedeni ile ideal donör değildir; fakat yaşlı canlı vericilerden yapılan nakiller de gençlerden yapılan kadar başarılıdır ve hasta ve greft sağkalım oranları genç vericilerden yapılanlarınkine benzerdir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek transplantasyonu; greft sağkalımı

ABSTRACT Objective: Renal transplantation is a superior renal replacement therapy method in end stage renal disease. But, it is difficult to obtain the ideally cadaveric and living donor owing to inadequate organ supply and numbers of patients in waiting list of the centers are gradually increasing. Expanded criteria donors are being used more frequently worldwide because of organ supply. Therefore, using of marginal donors whose age is older than 60 years, and hypertensive and diabetic, and serum creatinine level is $> 1.5-2$ mg/dL are gradually widespread. We aimed to evaluate the patients with renal transplanted from older living donors, and from younger living donors regarding patient and graft survival and posttransplant complications in this study. **Material and Methods:** 745 patients who had renal transplanted between 1983 and 2006 were analyzed retrospectively. While study group composed 44 patients who had renal transplanted from older living donors whose ages were > 65 (65-79 years); control group composed 44 patients who had renal transplanted from younger living donors whose ages were < 65 (31-64 years) years. Demographic features, follow-up durations, renal functions, mean graft and patient survival at end of the follow-up and posttransplantation complication of patients of study and control group were compared. **Results:** There were no differences regarding demographic features between the two groups. Mean graft survival were 52.1 ± 35 months in the study group and 58.8 ± 41 months in the control group ($p=0.42$). Both groups did not differ with regard to the incidences of delayed graft function, acute tubular necrosis, infections, acute rejection, and days of hospital stay after transplantation. At the end of follow-up duration, study and control groups of patient survival rates were 93.5% and 95.5%, respectively ($p=0.59$) and graft survival rates in both groups were 79.5% and 88.6%, respectively ($p=0.26$). **Conclusion:** Older donors are not ideally donors due to their lower creatinine clearance, and decreased nephron mass; but, renal transplantations performed from older living donors are as successful as those from younger donors. Patient and graft survival rates of renal recipients from older living donors have similar those from younger donors.

Key Words: Kidney transplantation; graft survival

Diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkların ve yaşlı nüfusun artışı, ülkemizde ve tüm dünyada son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) prevalansında artışa yol açmıştır. Birleşik Devletler Renal Veri Sistemi'ne göre halen 300 binden fazla insanın SDBY'ye yakalandığı ve 2010 yılında bu sayının 2.2 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Türkiye'de ise, 50 binden fazla diyaliz hastası bulunmaktadır. Renal transplantasyon, birçok hastanın hayat kalitesini ve sağlığını arttırır.¹⁻³ Hiç diyalize başlanmamış veya kısa süre diyaliz tedavisi görenlere renal transplantasyon yapıldığında iyi sonuç alınır.⁴ Renal transplantasyonun seçkin bir replasman tedavisi olması nedeni ile bu tedaviye ilgi artmakla birlikte, yeterli organ desteğinin az olması sıkıntılı bir durumdur, çünkü ideal canlı ve kadavra donör bulmak zor olmakta, merkezlerin bekleme listelerindeki hasta sayısı giderek artmaktadır. Bu durum, otoriteleri ideal olmayan, "marjinal" ya da başka deyişle "genişletilmiş kriterli donör (expanded criteria donor)" arayışına itmiştir. Marjinal donörler, genellikle 60 yaş üstü, hipertansiyonu veya diyabeti olan ve serum kreatininini 1.5-2 mg/dL'nin üzerinde olan kişilerdir ve bu donörlerden yapılan nakillerin sayısı giderek artmaktadır.⁵ Yurt dışı yayınlarda genellikle marjinal kadavra donörlerden yapılan çalışmalar vardır, ancak, canlı marjinal donörlerden yapılan renal transplantasyonla ilgili yayın sayısı fazla değildir.⁶⁻⁹ Bu çalışmada, yaşlı canlı vericilerden böbrek nakli yapılan hastalarla, genç canlı vericilerden böbrek nakli yapılan hastaların hasta ve greft sağkalımı ve nakil sonrası komplikasyonlar bakımından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1983-2006 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesinde böbrek transplantasyonu yapılan toplam 745 hasta incelendi. Çalışma grubu 65 yaş ve üzeri (65-79 yaş) canlı vericiden böbrek nakli yapılmış 44 hastadan oluşurken; kontrol grubu 65 yaş altındaki (31-64 yaş) canlı vericilerden böbrek nakli yapılan 44 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubu hastaları, 745 hasta içerisinde çalışma grubunun özelliklerine en yakın özellikteki hastalar arasından seçildi. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların demografik özellikleri, primer böbrek

hastalıkları, takip süreleri, diyaliz tipi ve süreleri, HLA uyumu, böbrek fonksiyonları, takip süreleri sonundaki ortalama greft ve hasta sağkalımları ve posttransplant komplikasyonlar karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 11.0 programı kullanıldı. Verilerdeki dağılımın normallik analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Nicel tüm veriler normal dağılıma uygun olduğu için değişkenler ortalama \pm standart sapma (ort. \pm ss) olarak tanımlandı ve gruplar arası ortalamaların değerlendirilmesinde Student t-testi kullanıldı. Nitel veriler sıklık (%) olarak tanımlandı ve gruplar arası sıklıkların karşılaştırılmasında Fisher's testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki doğrusal bağlantıyı incelemek için Pearson bağlantı katsayısı kullanıldı p değeri 0.05'ten küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmamız retrospektif olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır.

BULGULAR

Çalışma ve kontrol grubunun ortalama donör yaşları, sırasıyla 69 ± 3 ve 49.5 ± 9 yıl ($p= 0.00$) idi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, takip süreleri, primer böbrek hastalığı, diyaliz tipi, süresi, son böbrek fonksiyonları ve HLA uyumu açısından fark yoktu (Tablo 1). Posttransplant erken dönemde, gecikmiş greft fonksiyonu, akut tübüler nekroz, enfeksiyon, akut rejeksiyon sıklığı ve hastanede kalış süreleri açısından her iki grup arasında yine fark yoktu (Tablo 2). Ortalama greft sağkalım süreleri açısından bakıldığında çalışma grubunun 52.1 ± 35 (3-123) ay ve kontrol grubununki ise 58.8 ± 41 (1-155) ay ($p= 0.42$) idi. Takip süreleri sonunda çalışma grubundan 4, kontrol grubundan 2 hasta kaybedildi. Takip süreleri sonunda çalışma grubundan 9, kontrol grubundan 5 hasta greftini kaybetti ($p= 0.26$). Takip süreleri sonunda çalışma ve kontrol grubunun hasta sağkalımları sırasıyla %93.5 ve %95.5 ($p= 0.59$); greft sağkalımları ise %79.5 ve %88.6 ($p= 0.26$) idi. Çalışma ve kontrol grubunun mortalite oranları sırasıyla %6.5 ve %4.5 ($p= 0.40$) idi. Çalışma grubunun son serum kreatinin ortalaması 2.1 mg/dL, kontrol grubununki 1.8 mg/dL ($p= 0.346$) iken; çalışma grubunun son kreatinin klirensi 56 ± 17 mL/dakika, kontrol grubununki 66 ± 25 mL/dakika ($p= 0.069$) idi.

TABLO 1: Hastaların demografik özellikleri ve böbrek fonksiyonları.

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
	(n= 44)	(n= 44)	
Ortalama donör yaşı	69 ± 3	49,5 ± 9	0.000
Ortalama hasta yaşı	37 ± 6.6	35 ± 8	AD
Cinsiyet (Erkek/kadın)	29/15	29/15	AD
Takip süresi (ay)	54 ± 34	60 ± 40	AD
Diyaliz süreleri (ay)	72 ± 23	74 ± 29	AD
Diyaliz tipi (HD/PD)	41/3	39/5	AD
HLA uyumsuzluğu (n)			
HLA-A (0/1/2)	7/35/2	8/34/2	AD
HLA-B (0/1/2)	14/28/2	15/26/3	AD
HLA-A (0/1/2)	13/28/3	19/23/2	AD
Primer tanı (n)			AD
Diyabetik nefropati	3	2	
Kronik piyelonefrit	3	6	
Primer nefroskleroz	3	2	
Kronik glomerülofrit	10	16	
Polikistik böbrek hastalığı	2	2	
Amiloidoz	7	4	
Ürolojik	2	3	
Bilinmeyen	14	9	
Ortalama son serum kreatinini (mg/dL)	2.1 ± 1	1.8 ± 1.5	AD
Ortalama son kreatinin klerensi (Cockcroft-Gault yöntemi) (mL/dk)	56 ± 17	66 ± 25	AD

AD: Anlamli değil.

TARTIŞMA

Diyalizle kıyaslandığında renal transplantasyonun ekonomik, sosyal ve medikal anlamda üstünlüğü söz konusu olduğundan böbrek nakline olan ilgi artmakta, fakat yeterli sayıda donör temin edilemediğinden, artan donör ihtiyacı yaşlı vericilerden sağlanmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte renal fonksiyonlarda kayıp gözlendiğinden yaşlı canlı vericilerin donör olarak kullanılmasına sıcak bakılmaz.^{10,11} Çünkü, yetersiz nefron kitlesinin hiperfiltrasyon ve greft kaybına yol açtığı düşünülür.^{12,13} Daha da önemlisi, yaşa bağlı renal fonksiyonlarda ve nefron kitlesindeki azalma yaşlı donörde de böbrek hastalığına yol açabilir.

Terasaki ve ark. yaşlı kadavra donörlerden yapılan nakillerde, gecikmiş greft fonksiyonu, rejek-

siyon ve greft kaybının daha sık olduğunu belirtmişlerdir.¹⁴ Tersine, Remuzzi ve ark., önceden nefron dozu histolojik olarak belirlenerek ona göre tek veya çift böbrekle yaşlı kadavra donörlerden yapılan transplantasyonun başarılı olduğunu, alıcıların 3 yıllık takiplerinde renal fonksiyonların çok iyi olduğunu bildirmiştir.¹⁵ Donörlerle ilgili orta dönem sonuçlarına ilişkin bir çalışmada, yaşlı ve genç canlı vericilerden böbrek alan alıcıların 5 yıllık greft sağkalımı ve serum kreatininlerinin aynı, fakat yaşlı donör alıcılarının kreatinin klerenslerinin daha düşük olduğunu göstermiştir.¹⁶ Kerr, 55 yaş üstü canlı vericilerin alıcılarında greft sağkalımı açısından fark olmadığını bildirmiştir.¹⁷ Çalışmamızdaki sonuçlar, Kerr'in sonuçlarını desteklemektedir. Aslında sonuçların yorumlanmasında gruplar arasındaki demografik farklılıkların gözden kaçırılmaması gereklidir. Özellikle çalışma grubunun yaş ortalamasının belirgin olarak yüksek olması, sonuçların görüldüğünden çok daha iyimser yorumlanmasına neden olabilir. Çünkü, donör özellikleri dışında alıcıya ait ilerlemiş yaş ve buna bağlı birçok komorbid durum grefti olumsuz etkileyebilecekken böyle bir sonuçla karşılaşmamıştır. Diğer araştırmacılarda, yine 60 yaş üstü canlı vericilerin alıcılarının greft sağkalımlarının, daha genç olanlarıkiyle farklılık göstermediğini belirtmişlerdir.¹⁸⁻²⁰ Kumar'ın çalışması¹⁶ dışındaki diğer çalışmalar, yaşlı canlı vericilerin alıcılarında rejeksiyon sıklığının artmadığını göstermiştir.^{17,19} Rejeksiyon sıklığının arttığı çalışmada da akut tübüler nekrozda artış bulunmamıştır.²⁰ Yaşlı donörlerden gelen böbreklerde akut rejeksiyon gelişmesi, alıcının immüno- lojik reaksiyonu ile ilgili bir durum olsa da, iskemiye duyarlı olan bu böbreklerin antijen ekspresyonunu arttırarak rejeksiyona zemin hazırlayabildiği bilinmektedir. Bu nedenle bu hastalarda akut tübüler nekroz zemininde de rejeksiyon gelişebilir. Buna karşın, serimizde de akut rejeksiyon sıklığı artmamıştır, bu durum, çalışma grubunun daha yaşlı ve immüno- lojik yönden daha az reaksiyon veren hastalardan oluşma ihtimalini akla getirebilir.

Johnson ve ark.nın çalışmasında, 50 yaş üstü ve altı canlı vericilerin alıcılarında 1 yıllık greft ve has-

TABLO 2: Hastaların posttransplant erken dönem komplikasyonları ve sağkalım oranları.

	Çalışma grubu (n= 44)	Kontrol grubu (n= 44)	P
Gecikmiş greft fonksiyonu oranı (%)	4	2	AD
Akut tübüler nekroz oranı (%)	4	2	AD
Enfeksiyon oranı (%)	34	37	AD
Akut rejeksiyon oranı (%)	5	4	AD
Hastanede kalış süresi (gün)	25 ± 20	25 ± 13	AD
Ortalama greft sağkalım süresi (ay)	52.1 ± 35	58.8 ± 41	AD
Takip sonunda greft sağkalım oranı (%)	79.5	88.6	AD
Takip sonunda hasta sağkalım oranı (%)	93.5	95.5	AD
Mortalite oranları (%)	6.5	4.5	AD

AD: Anlamli değil.

ta sağkalımları benzer bulunmuş, sadece aynı zaman dilimindeki kreatinin seviyeleri yaşlı grupta fazla çıkmıştır. Gecikmiş greft fonksiyonu, akut hücrel

rejeksiyon ve kronik allogreft nefropatisi sıklığı arasında da yine farklılık çıkmamıştır.²¹ Beklendiği gibi, çalışma grubunun kreatinin klerensleri düşük, kreatinin düzeyleri yüksek çıkmıştır. Çalışmaların genelinin desteklediği gibi, orta ve uzun dönem greft sağkalım oranlarına etki etmeyen bu sonuçlar nedeni ile bu donörlerden vazgeçilmemelidir. Özellikle, beklenen yaşam süresi donörlerinki ile benzer olan yaşlı alıcılara bu kısıtlı nefron kitlesinin sunacağı kreatinin klerensi yeterli olacaktır.

SONUÇ

Yaşlı canlı vericilerden yapılan nakiller genç vericilerden yapılan nakiller kadar başarılıdır. Bizim çalışmamız yaşlı vericilerden yapılan nakillerde, hasta ve greft sağkalımı, akut rejeksiyon, akut tübüler nekroz, gecikmiş greft fonksiyonu ve postoperatif komplikasyonların genç vericilerden yapılan nakillere göre daha fazla olmadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Kasiske BL, Snyder J, Matas AT, Collins A. The impact of transplantation on survival with kidney failure. *Clin Transpl* 2000;14 (3):135-43.
- Schnitzler MA, Whiting JF, Brennan DC, Lin G. The expanded criteria donor dilemma in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 2003;75(12):1940-5.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341(23):1725-30.
- Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002;74(10):1377-81.
- Perico N, Ruggenenti P, Scalamogna M, Remuzzi G. Tackling the shortage of donor kidneys: how to use the best that we have. *Am J Nephrol* 2003;23(4):245-59.
- Gambino G, Giovalle MC, Maione C, Di Bona A. Use of marginal donors in kidney transplantation: our experience. *Transplant Proc* 2006;38 (4):999-1000.
- Stratta RJ, Sundberg AK, Rohr MS, Farney AC. Optimal use of older donors and recipients in kidney transplantation. *Surgery* 2006;139(3):324-33.
- Snoeijsa MGJ, Schaefera S, Christiaansb MH, van Hooffb JP, van den Berg- Loonenc PM. Kidney transplantation using elderly non-heart-beating donors: a single-center experience. *Am J Transpl* 2006;6(5):1066-71.
- Collini A, De Bartolomeis, Ruggieri G, Barni R, Bernini M. Long-term outcome of renal transplantation from marginal donors. *Transplant Proc* 2006;38(10):3398-9.
- Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976;31(2):155-63.
- Epstein M. Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(8):1106-22.
- Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Marques M. Does renal mass exert an independent effect on the determinants of antigen-dependent injury? *Transplantation* 2001;71(3):381-6.
- Barrientos A, Portoles J, Herrero JA. Glomerular hyperfiltration as a nonimmunologic mechanism of progression of chronic renal rejection. *Transplantation* 1994;57(5):753-6.
- Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM, Takemoto S. Significance of the donor age effect on kidney transplants. *Clin Transplant* 1997; 11(5):366-72.
- Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov B. Long-Term Outcome of Renal Transplantation from Older Donors. *N Engl J Med* 2006; 354(4):343-52.
- Kumar A, Verma BS, Srivastava A, Bhandari M. Long-term followup of elderly donors in alive related renal transplant program. *J Urology* 2000;163(6):1654-58.
- Kerr SR, Gillingham KJ, Johnson EM, Matas AT. Living donors >55 years. *Transplantation* 1999;67(7):999-1004.
- Ivanovski N, Popov Z, Kolevski P. Use of advanced age donors in living renal transplantation-is it justified. *Transplant Proc* 2001;33 (1-2):1227-8.
- Hadjiyannakis EJ, Hadjidimitriou F, Drakopoulos S. Renal transplantation from older living donors. *Transplant Proc* 2001;33(1-2):906-8.
- Tanaka K, Kinukawa T, Matsuura O. The effect of donor age on living-related kidney transplantation. *Transplant Proc* 2000;32(7): 1583-4.
- Johnson SR, Khwaja K, Pavlakis M, Monaco AP. Older living donors provide excellent quality kidneys: a single center experience. *Clin Transplant* 2005;19(5):600-6.