

Kadavradan Transplantasyon Yapılan Organ Kardeşi Böbrek Alıcılarının Geç Dönem Sonuçları

M. C. Yağmurdu, R. Emiroğlu, H. Karakayalı, M. Haberal

Özet

Amaç: Bu çalışmada, aynı kadavradan böbrek transplantasyonu yapılan organ kardeşi böbrek alıcılarında uzun dönemde greft ve hasta sağkalımını etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmada, 1985-2001 yılları arasında 56 kadavradan böbrek transplantasyonu yapılan 112 böbrek alıcısı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada 112 hasta, ameliyat zamanlamasına göre her biri 56 hastadan oluşan iki gruba ayrıldı (Grup 1 önce ameliyata alınan, Grup 2 sonra ameliyata alınanlar). Ameliyatlar aynı transplant ekibi tarafından gerçekleştirildi. Her iki hasta grubunda da prednizolon, azathioprine ve cyclosporine A'dan oluşan düşük doz immünsupresyon protokolü uygulandı. Grup 1'de 7, Grup 2'de 5 hastada cyclosporine A'dan Tacrolimus'a dönüşüm yapıldı. Demografik özellikler, akut rejeksiyon ataklarının sayısı, serum kreatinin düzeyleri, kreatinin klirens değerleri, greft ve hasta sağkalım oranları, ameliyat sonrası komplikasyonla, alıcı vücut ağırlıkları, soğuk iskemi zamanları ve de novo malignansiler çalışıldı. Sonuçların analizinde Wilcoxon signed rank ve ki Kare testleri kullanıldı.

Sonuçlar: Her iki grupta HLA uyum oranları benzer bulundu. Ortalama soğuk iskemi zamanı Grup 1 ve 2'de sırasıyla 22.1 ± 8.7 ve 23.3 ± 9.1 saat olarak bulundu ($p > 0.05$). Ameliyat sonrası ilk 1 ay içindeki akut rejeksiyon oranları her iki grupta benzerdi. Serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin klirens değerlerinde ameliyat sonrası ilk 1 ayda farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Bir, 3 ve 5 yıllık greft sağkalım oranları Grup 1 ve Grup 2'de sırasıyla %97 vs %92, %74 vs %77 and %27 vs %24, olarak bulundu. Hemodialize dönüş oranları Grup 1 de

%18($n=10$), Grup 2'de %23($n=13$) olarak bulundu ($p > 0.05$). Bütün takip süresince yapılan kontrollerde proteinüri oranı (günde 200 mg ve üzeri) Grup 2'de Grup 1'e oranla yüksek bulundu (ki kare, $p=0.03$). Grup 1'de 1, Grup 2'de 2 hastaya ikinci defa böbrek transplantasyonu yapıldı. Grup 1'de 1 hastada, Grup 2'de 2 hastada olmak üzere toplam 3 hastada post-transplant malignansi saptandı. İlgi çekici olarak aynı donörden organ transplantasyonu yapılan iki alıcıda T hücreli lenfoma tanısı kondu. Ayrıca vücut ağırlıkları, rejeksiyon oranları, ve greft sağkalım oranları her iki grupta da benzer bulundu.

Yorum: Sonuç olarak, soğuk iskemi zamanı ve HLA uyumu ve immünsupresif protokolü aynı olan organ kardeşi kadavra böbrek alıcılarının uzun ve kısa dönemde sonuçları farklılık göstermemiştir.

Anahtar kelimeler: Vücut ağırlığı, HLA uyumu, organ kardeşi

Summary

Analysis of Long-Term Results for Transplantation of Paired Cadaveric Kidneys

Aim: The aim of this study was to identify factors that may affect long-term graft and patient survival in paired cadaveric kidney transplantation. Outcomes for 112 renal transplant patients who received paired cadaveric kidneys between 1985 and July 2001 were retrospectively evaluated.

Material and Methods: Two study groups were established according to the timing of the transplantation. The Group I ($n=56$) patients received the first kidney in each pair, and the Group II ($n=56$) patients received the second kidney. All the surgeries were performed by the same transplantation team, and the same triple-drug low-dose

immunosuppression protocol (prednisolone, azathioprine and cyclosporine A) was used in both groups. Cyclosporine A was converted to tacrolimus in seven patients in Group I and five patients in Group II. The two groups were compared with respect to demographic characteristics, HLA mismatches, cold ischemia time, recipient body weight at the time of transplantation, serum creatinine level and creatinine clearance rate after transplantation, number of acute rejection episodes, frequency of return to hemodialysis, types and frequencies postoperative complications, de novo malignancies, and graft and patient survival rates.

Results: Groups I and II were similar with respect to numbers of HLA mismatches and mean cold ischemia time (22.1 ± 8.7 and 23.3 ± 9.1 hours, respectively; $p > 0.05$). The mean recipient body weights, rates of acute rejection in the first month post-surgery, and the mean serum creatinine levels and creatinine clearance rates at 30 days post-transplantation were also statistically similar ($p > 0.05$ for all). The 1-, 2- and 5-year graft survival rates for Group I vs Group II were 97% vs 92%, 74% vs 77% and 27% vs 24%, respectively ($p > 0.05$ for all). The two groups were similar with respect to frequency of return to hemodialysis (10/56 vs 13/56; $p > 0.05$). Three patients (one in one in Group I and two in Group II) underwent re-transplantation, and three patients (one in one in Group I and two in Group II) developed post-transplant malignancies. Interestingly, post-transplantation T-cell lymphoma developed in both patients who received the kidneys from one donor.

Conclusion: When cold ischemia times, numbers of HLA mismatches, and immunosuppressive protocols are similar, the short- and long-term outcomes for paired cadaveric-kidney transplantations are comparable.

Key words: Body weight, paired kidneys, transplantation

Kadavradan yapılan organ transplantasyonları, organ kısıtlılığına en etkin çözüm olmaktadır. Son yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere, kadavradan yapılan transplantasyonlarda 1 yıllık greft sağkalım oranı önemli oranda yükselirken, uzun dönem sağkalım oranları değişmemektedir (1,2,3). Kadavradan transplantasyon yapılan böbrek alıcılarında uzun dönem greft fonksiyonlarına etki edebilecek alıcı ya da verici ile ilgili olabilecek bazı etkenler halen belirsizliğini korumaktadır (4,5,6,7). Bunlar

içinde, alıcı ile ilgili olarak immünsupresif protokollü ve HLA uyumu en çok çalışılan konular olmuştur. Siklosporin A(CycA)'ın kullanıma girmesi 1 yıllık greft sağkalım oranını belirgin olarak artırmakla birlikte, bu ilaçla ilgili olarak uzun dönem greft fonksiyonlarına etki edebilecek bazı etkenler tam olarak bilinmemektedir. Bir çok retrospektif çalışmada HLA uyumu oranı yüksek kadavra böbrek alıcılarında sağkalım oranı da yüksek bulunmuştur (8,9,10). Fakat kadavra böbrek transplanasyonlarında ideal HLA uyumu oranı sağlanması, bu antijen grubundaki genetik değişkenlik nedeniyle son derece zordur (11). Böbrek transplantasyonu sonrasında greft kayıplarından en çok kronik rejeksiyon ve HLA uyumu sorumlu tutulmaktadır (12,13).

Bu retrospektif klinik çalışmada amaç, aynı kadavranın iki böbreğini paylaşan organ kardeşi kadavra böbrek alıcılarında uzun dönem greft sağkalımını etkileyebilecek alıcı ile ilgili bazı etkenleri araştırmaktır.

Materyal ve Metot

Çalışmada 1 Ekim 1985 ve 1 Haziran 2001 yılları arasında ameliyat edilen 112 kadavra böbrek alıcısı (56 organ kardeşi) retrospektif olarak incelendi. Ameliyatlar aynı transplantasyon ekibi tarafından gerçekleştirildi.

Çalışmada 112 hasta, ameliyat zamanlamasına göre her biri 56 hastadan oluşan iki gruba ayrıldı (Grup 1 önce ameliyata alınan, Grup 2 sonra ameliyata alınanlar). Her iki hasta grubunda da prednizolon, azathioprine ve cyc A'dan oluşan düşük doz immünsupresyon protokolü uygulandı. Grup 1 de 7, Grup 2'de 5 hastada Cyc A'dan Tacrolimus'a dönüşüm yapıldı. Demografik özellikler, akut rejeksiyon ataklarının sayısı, serum kreatinine düzeyleri (mg/dL)(transplantasyon sonrası 7 ve 30. gün), 1-,3-, ve 5- yıl kreatinin klirens değerleri (mg/gün), 1-, 3-, 5 yıllık greft ve hasta sağkalım oranları, ameliyat sonrası erken dönem komplikasyonları, soğuk iskemi zamanları ve de novo malignansiler çalışıldı. Ayrıca erken dönem greft fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ameliyat sonrası 7. gün kreatinin değerlerinin 2 mg/dL olduğu hastalar gecikmiş greft fonksiyonu (GGF) olarak değerlendirildi. Hasta ölümü ya da hemodiyalize dönüş greft kaybı olarak kabul edildi.

Sonuçların analizinde Wilcoxon signed rank ve ki kare testleri kullanıldı, $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

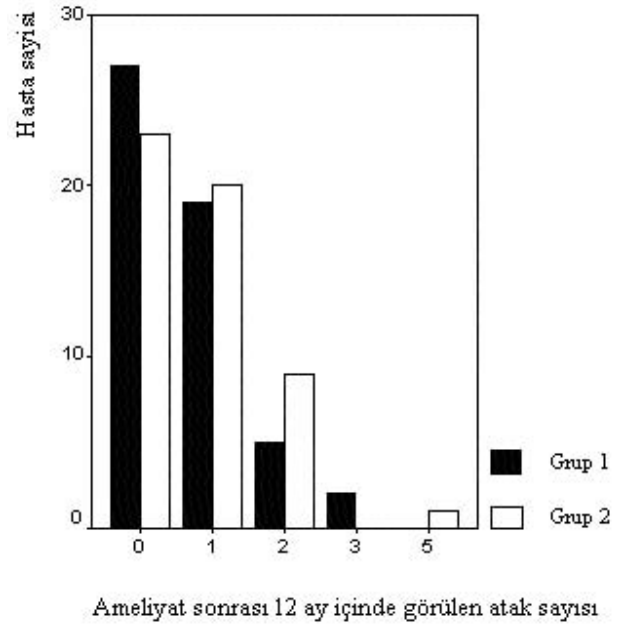
Sonuçlar

Her iki gruptaki hastaların demografik özellikleri ve izlem süreleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Her iki grupta da HLA uyum oranları benzerdi. Ortalama soğuk iskemik zamanı Grup 1’de 22.1 ± 8.7 saat, Grup 2’de 24.3 ± 9.1 saat ($p>0.05$). Ameliyat sonrası 30. günde ortalama serum kreatinin değerleri Grup 1’de 2.1 ± 1.8 mg/dL ($0.6-5.4$ mg/dL) ve Grup 2’de 2.5 ± 1.0 mg/dL ($0.8-8$ mg/dL) ($p>0.05$). Beş yıllık takip süresince akut rejeksiyon ataklarının sayısı her iki grupta da benzer bulundu (Şekil 1).

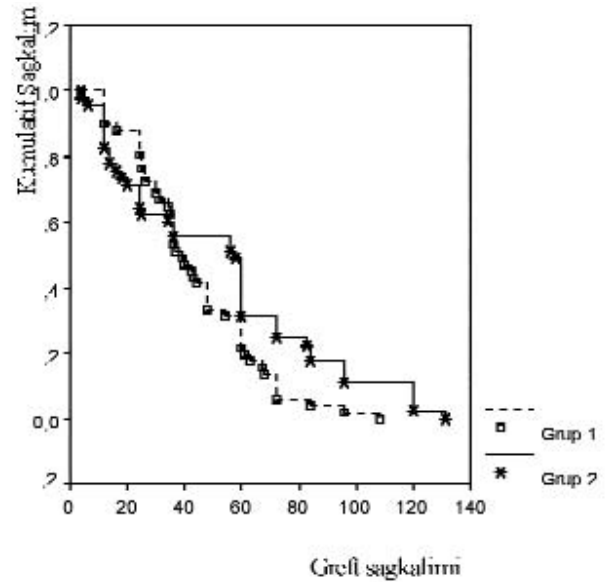
Tablo 1. Her iki gruptaki hastalara ait demografik verilerin ve izlem sürelerinin dağılımı

	Grup 1	Grup 2
Cinsiyet		
Erkek	34 (%61)	35 (%62)
Kadın	22 (%39)	21 (%38)
Ortalama yaş	34 ± 13 (13-66)	34 ± 12 (15-63)
Ortalama takip süresi	62 ay (5-120 ay)	60 ay (6-121 ay)
Toplam hasta sayısı	56	56

Bir-, 3- ve 5-yıllık greft sağkalım oranları Grup 1’de %97, %74 ve %27; Grup 2’de %92, %77 ve %24 olarak bulundu (Şekil 2). Ameliyat sonrası toplam komplikasyon oranı her iki grupta farklılık göstermemekle birlikte üriner sistemi ilgilendiren enfeksiyöz komplikasyonlar Grup 2’de daha sık olarak görüldü (Grup 1’de 10, Grup 2’de 17 hastada üriner sistemle ilgili ameliyat sonrası enfeksiyöz komplikasyon görüldü, $p=0.04$). Grup 1’de GGF oranı %41(23/56), Grup 2’de ise %62(35/56) idi ($p=0.04$). Her iki grupta da alıcılar GGF gelişip gelişmemesine göre ayrıldığında, GGF gelişen hastalarda 5 yıllık greft sağkalımının belirgin biçimde düştüğü görüldü ($p=0.004$)(Şekil 3). Greft nefrektomi oranı Grup 1’de %9(5/56), Grup 2’de %11(6/56) bulundu ($p>0.05$). Grup 1’de %20(11/56), Grup 2’de %23(13/56) hasta hemodiyaliz programına dönmüştür ($p>0.05$). Grup 2’de proteinüri oranı (>200 mg/gün) Grup 1’e göre belirgin oranda yüksek bulunmuştur (ki kare $p=0.03$)(Şekil 4).

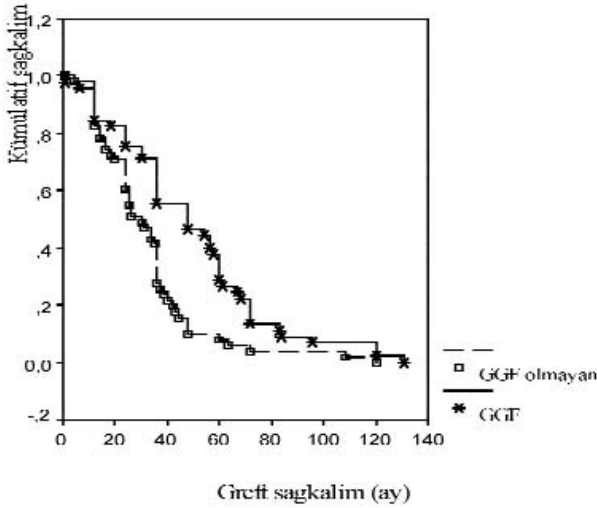


Şekil 1. Her iki grupta transplantasyon sonrası 5 yıl içindeki benzer akut rejeksiyon oranları

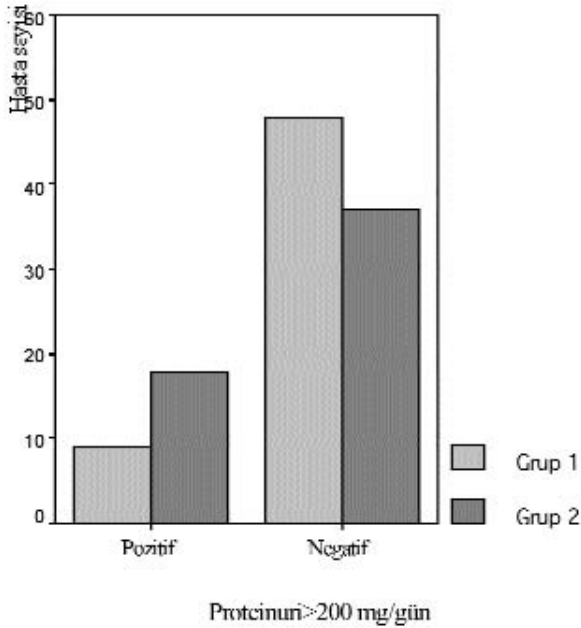


Şekil 2. Bir-, 3-, ve 5- yıllık greft sağkalım oranları: Grup 1’de %97, %74 ve %27; Grup 2’de %92, %77 ve %24 olarak bulundu

Grup 1’de 1 Grup 2’de 2 hastaya ikinci defa böbrek transplantasyonu yapıldı. Grup 1’de 1 hastada, Grup 2’de 2 hastada olmak üzere toplam 3 hastada post-transplant malignansi saptandı. İlgi çekici olarak aynı donörden organ transplantasyonu yapılan iki alıcıda T hücreli lenfoma tanısı kondu.



Şekil 3. GGF gelişen hastalarda, belirgin oranda azalma gösteren 5 yıllık greft sağkalımı (p=0.004)



Şekil 4. Grup 2'de Grup 1'e göre belirgin yüksek proteinüri oranı (<200 mg/gün) (iki kare p=0.03)

Tartışma

Kadavra böbrek transplantasyonlarında greft ve hasta sağkalımını etkileyebilecek alıcı ve verici ile ilgili etkenler oldukça iyi bilinmektedir. Bunlar içinde özellikle perfüzyon sıvıları ve yöntemleri,

retransplantasyon durumu, kadavra donörün ölüm nedeni en çok ilgi çeken konular olmuştur (15,16). Bu çalışmada aynı kadavranın iki böbreğini paylaşan kadavra böbrek alıcılarında, uzun dönem greft sağkalımını etkileyebilecek alıcı ile ilgili bazı etkenler çalışılmıştır.

Serimizde, ameliyatların hemen hemen aynı cerrahi ekip tarafından hemen hemen aynı sürede gerçekleştirilmesi, böbreklerin benzer şartlarda prezervasyonunun sağlanması, bütün hastalarda, aynı immünespresif ilaç protokolü kullanılması söz konusudur. Bu üniform tedavi ve uygulamaların sonucu olarak her iki çalışma grubunda toplam komplikasyon oranları aynı bulunmuştur. Ancak, böbreklerin daha sonra takıldığı ikinci hasta grubunda (Grup 2) üriner sistem enfeksiyonu oranının daha yüksek bulunması daha uzun soğuk iskezi zamanı (farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) ile ilgili olabilir. Bununla beraber; bu gruptaki 3 hastanın akciğer tüberkülozu geçirmiş olması ve soğuk iskezi zamanlarının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemesi göz önüne alınırsa alıcı ile ilgili bazı bilinmeyen etkenlerin varlığı söz konusu olabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda kadavra böbrek transplantasyonu sonrasında GGF görülmesi greft sağkalımı ile ilişkili bulunmuştur (16,17). Serimizdeki GGF olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranlarının daha düşük bulunması literatürdeki bulguları desteklemektedir. Literatürde, kadavra böbrek transplantasyonu yapılan organ kardeşi alıcılarda %40 oranında GGF görüldüğü bildirilmektedir (18). Hastalarımızda saptadığımız GGF insidansı literatürün değerlerine yakınlık göstermektedir (%46). Serimizde gruplar arasında uzun dönem sağkalım oranları arasında farklılık gözlenmemesine karşın, Grup 2'deki hastalarda GGF oranı daha yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak farklılık göstermemekle birlikte Grup 2'deki daha kısa olan greft sağkalım oranı bu GGF oranının yüksekliği ile ilgili olabilir. Çalışmamızda, aynı zamanda GGF ve akut rejeksiyon oranları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Grup 1 ile karşılaştırıldığında Grup 2'deki daha yüksek akut rejeksiyon oranı ve GGF insidansı, GGF ve akut rejeksiyon oranları arasında bir bağlantıyı düşündürmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada benzer bağlantı rapor edilmiştir (19).

Proteinüri oranının Grup 2’de daha sık olması akut rejeksiyon ve üriner system enfeksiyon oranlarının bu gruptaki yüksekliği göz önünde bulundurulduğunda enfeksiyon ve rejeksiyonun bir sonucu olarak değerlendirilebilir.

Daha önce de bahsedildiği gibi, ilginç olarak aynı kadavradan böbrek transplantasyonu yapılan alıcıların her ikisinde transplantasyon sonrasında T hücreli lenfoma gözlenmiştir. Bu hastaların birisi kadın diğeri de erkekti. Alıcılardan erkek olanında lenfoma yanında Kaposi sarkomu da saptanmış olması oldukça az rastlanan bir durumdur. Transplantasyon sonrasında gelişen lenfomaların %90’ının B hücreli lenfomalar olduğu göz önüne alınırsa bu durum ilgi çekici olarak kabul edilebilir (20,21).

Sonuç olarak, soğuk iskemi zamanı, HLA uyumu ve immünesupresif protokolü aynı olan organ kardeşi kadavra böbrek alıcılarının uzun ve kısa dönemde greft ve hasta sağkalımı farklılık göstermemiştir.

Kaynaklar

1. Cecka JM. Outcome statistics of renal transplants with an emphasis on long-term survival. Clin Transplant 1994; 8: 324.
2. Schweitzer EJ, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Gores PF, Dunn DL. Causes of renal allograft loss. Ann Surg 1992; 214: 679.
3. Fischel RJ, Payne WD, Gillingham KJ. Long-term outlook for renal transplant recipients with one year function. Transplantation 1991; 51: 118.
4. Haberal M, Karakayali H, Bilgin N, Arslan G, Büyükpamukcu N, Velidedeoğlu E. Cadaver organs: limitations and results. Transplant Proc 1996; 28: 266-68.
5. Haberal M, Moray G, Bilgin N, Karakayali H, Arslan G, Büyükpamukcu N. Ten-year survival after a cold ischemia time of 111 hours in the transplanted kidney. Transplant Proc 1996; 28: 2333.
6. Hefty T, Fraser S, Nelson K, Bennet W. Comparison of UW and Euro-Collins solutions in paired cadaveric kidneys. Transplantation 1992; 53: 491-98.
7. Jang HJ, Kim SC, Kim SK, Han DJ. Paired kidneys as a study model for the analysis of factors affecting cadaveric renal allograft survival. Transplant Proc 1998; 30: 3669-70.
8. Butkus DE, Meydrech EF, Raju SS. Racial differences in the survival of cadaveric renal allografts: overriding effects of HLA matching and socioeconomic factors. N Engl J Med 1992; 327: 840-45.
9. Takemoto S, Terasaki PI, Cecka JM, Cho YW, Gjertson DW. Survival of nationally shared, HLA-matched kidney transplants from cadaveric donors. N Engl J Med 1992; 327: 834-39.
10. Gilks WR, Bradley BA, Gore SM, Klouda PT. Substantial benefits of tissue matching in renal transplantation. Transplantation 1987; 43: 669-74.
11. Mickey MR, Cook DJ, Terasaki PI. Recipient pool sizes for prioritized HLA matching. Transplantation 1989; 47: 401-3.
12. Almond PS, Matas A, Gillingham KJ. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. Transplantation 1993; 55: 752.
13. Hostetter TH. Chronic transplant rejection. Kidney Int 1994; 46: 266.
14. Gokhan M, Hamdi K, Gulnaz A, Alp D, Münire T, Bilgin N. Evaluation of renal transplant recipients of paired cadaveric kidneys. Transplant Proc 1999; 31: 3119-20.
15. Gaston RS, Hudson SL, Julian BA, Laskow DA, Deierhoi MH, Sanders CE. Impact of donor/recipient size matching on outcomes in renal transplantation. Transplantation 1996; 61: 383-88.
16. Bertoni E, Zanazzi M, Rosati A, Nistico A, Cirami C, Bandini S. Fate of kidneys retrieved from the same donor and grafted into different recipients: Do donor-related factors influence the graft outcome? Transplant Proc 1997; 29: 125-6.
17. Fontan MP, Rodriguez-Carmona A, Bouza P, Falco TG. Outcome of grafts with longlasting delayed graft function after renal transplantation. Transplant 1999; 62: 42-7.
18. Pfaff WW, Howard RJ, Patton PR, Adams VR, Rosen CB, Reed AI. Delayed graft function after renal transplantation. Transplantation 1998; 65: 219-23.
19. Senel FM, Karakayali H, Moray G, Haberal M. Delayed graft function: predictive factors and impact on outcome in living-related kidney transplantations. Renal Failure 1998; 20: 589-95.
20. van Gorp J, Doorneward H, Verdonck LF, Klöpping C. Post-transplantation T-cell lymphoma. Cancer 1994; 73: 3064-72.
21. Güz G, Arican A, Karakayali H, Demirhan B, Bilgin N, Haberal M. Two renal transplants from one cadaveric donor: one recipient with simultaneous B cell lymphoma and Kaposi’s sarcoma, and the other with T cell lymphoma. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1242-44.