

Transplant Hastaya Yaklaşım

Prof.Dr.Oktay Eray
Akdeniz Üniversitesi Acil Tıp
AD

Tarihçe

- MÖ 200: Çin'de Kalp nakilleri denemeleri
- MÖ 600: otolog deri transplantasyonları (Hindu cerrah Sushruta- yüz plastik cerrahisi)
- Modern transplantasyon dönemi ise 18. Yüzyılın sonlarında deneysel cerrahinin babası olarak da bilinen **Hunter** tarafından başlatılmış olarak kabul edilmektedir.
- Carrel 1912'de vasküler anastomoz tekniği ile nobel ödülü almış ve teknik olarak başarılı nakillerin yolunu açmıştır.

Tarihçe

- Gerçek başarı ancak immünolojik gelişmelerden sonra mümkün olabilmektedir.
- İlk kan transfüzyonları 17. yy'da hayvanlar ve insanlar arasında denenmiş ve alınan korkunç sonuçlar nedeniyle bu konu 150 yıl boyunca bir daha gündeme gelememiştir.
- 1900 yılında Landsteiner ve Miller insanları kanlarındaki aglutininlere göre gruplandırarak transfüzyonları tekrar gündeme getirirken, doku tiplendirmesinin de yolunu açmışlardır.

Tarihçe

- 1923'de Williamson homolog ve otolog graftlemeyi kıyaslayarak doku tiplendirmesi için çalışmaların başlamasına sebep olmuştur.
- 1930'larda moleküler genetikçi George Snell farelerde histokompatibilite lokusu olan H-2 lokusunu keşfetmiştir.
- 1937'de Gorer insanlarda ilk histokompatibilite antijenini tanımlamış ve self-nonsel self ayrımını izah etmiştir.

Tarihçe

- 1943'de Medawar tavşanlarda deri grefti çalışmaları yapmış ve otograft-homograft ayrımında akraba olanlarla olmayanların farklılığını ortaya koymuştur.
- II. Dünya savaşında yanıklı hasarların tedavisinde plastik cerrah Gibson ile işbirliği yaparak immün yanıtın 3 temel özelliğini (tanıma, yıkım ve hafıza) tanımlamıştır.

Tarihçe

- 1952'de Dausset multiple kan transfüzyonu yapılanlarda lökoaglutininler oluştuğunu gözlemleyerek insanlarda HLA lokuslarının keşfine giden yolu açmıştır.
- 1964'de Terasaki ve arkadaşları sitotoksik antikorları kullanarak mikrolenfositotoksiste yöntemi ile antijenlerin serolojik olarak tanımlanmasını sağlamışlardır

- immünoşupresyon 1950'lerde John Loutit tarafından total vücut radyasyonu (TBI) ile farelerde denenmiş, 1958'de Murray (Boston) ve Hamburger (Paris) tarafından ayrı ayrı insanlara uygulanmıştır.
- 1960'larda AZT geliştirilmiş ve transplantasyonda kullanılmış. Ardından Starzl AZT ile kortikosteroidi kombine ederek başarının artmasını sağlamıştır.

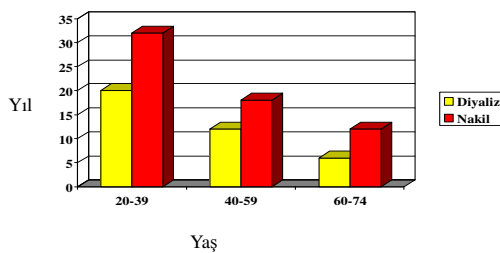
- 1960 ve 1970'lerden itibaren poliklonal antikor teknolojisi, siklosporinin keşfi, 1980'lerde monoklonal antikor teknolojisinin keşfi ile bu konudaki gelişmeler hız kazanmış, daha modern immünoşupressif ajanların keşfi ile neredeyse doku uyumuna bakılmaksızın transplantasyonlar yapılmaya başlamıştır

- Böbrek 29 Mart 1968 Atıf Taykurt
- Kalp 22 Kasım 1968 K. Beyazıt
- Böbrek 3 Kasım 1975 M. Haberal T.Karpuzoğlu
- Böbrek Kadavradan 1979 M. Haberal
- Organ Nakli Kanunu (2238)1979
- Kadavradan Karaciğer Nakli 1988
- Canlı Akrabadan Kısmi Karaciğer Nakli 1990

Epidemiyoloji

- En çok transplantasyonu yapılan solid organ böbrektir
- 2001'de ABD'de yapılan 23.000 transplantın 14.000'i renal transplanttır
- Halen 51.000 hasta böbrek transplantasyonu için beklemektedir
- 2.900 hasta transplantasyonu beklerken ölmektedir

Son dönem böbrek yetmezlikli hastaların yaşam süreleri

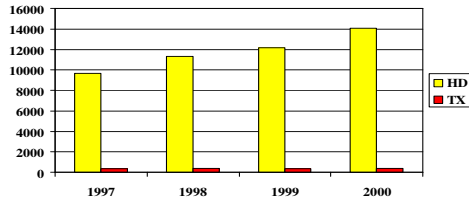


BEKLENEN YAŞAM SÜRELERİ

USRDS. Am J Kidney Dis 42(6), Suppl 5, p 107, 2003

Yaş	Normal	Diyaliz	Nakil
20-24	58	14	35
25-29	53	12	31
30-34	48	10	27
35-39	43	8	24
40-44	39	7	20
45-49	34	6	17
50-54	30	5	15
55-59	25	4	12
60-64	21	4	10

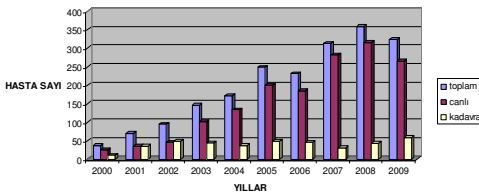
Türkiye'deki HD ve TX hastalarının yıllara göre dağılımı



Maliyet

- 287.000\$/5 YIL DİYALİZ
- 102.000\$/5 YIL BÖBREK NAKLİ
- 70.000 DİYALİZ HASTASI
- 7000 /YIL YENİ DİYALİZ HASTASI
- 2000/YIL ORGAN NAKLİ
- 15.000 HD MAKİNASI (250-300 BİN DOLAR)
- TÜRKİYE'DE 2007 YILINDA 1.5 MİLYAR DOLAR HD TEDAVİSİ İÇİN HARCANDI.

YILLARA GÖRE BÖBREK NAKİLLERİ



2009 YILINDA TÜRKİYE 'DE

- TOPLAM TX SAYI : 2000
- KADAVRA VERİCİLİ TX : 431
- KADAVRA DONÖR SAYISI : 298
- KULLANILAN DONÖR SAYISI : 261
- ACİL BÖBREK : 9

- TOPLAM BÖBREK NAKLİ SAYISI :2004

2009 YILINDA YAPILAN TX SAYI : 324
 CANLI VERİCİLİ TX : 265
 KADAVRA VERİCİLİ TX : 59
 ÇAPRAZ TX : 20
 PREEMPTİF : 48

- KBY
 - Toplam 70 bin
 - Ulusal Böbrek Bekleme Listesinde olanlar 18 bin
- KRONİK KARACİĞER YETMEZLİĞİ
 - 2 bin bekleme listelerinde
 - 50 bin civarında tıbbi takipte olan vaka var
- KRONİK KALP YETMEZLİĞİ
 - 1.000 bekleme listelerinde
 - 50 bin civarında tıbbi takipte olan vaka var

- **Kronik böbrek yetmezlikli hastaların tamamına yakını böbrek nakli adaydır**

- Alıcı adayının diyaliz süresinin uzunluğu, nakil sonrası uzun dönem sonuçlarının kötüluğunun (Montagnino et al 1997) ve artmış mortalite hızının (Cosio et al 1997) bağımsız bir risk faktörüdür.
- **Bu nedenle nakil için en uygun dönem hastanın son dönem böbrek yetmezliğine adım attığı en erken dönemdir.**

- Nakil sonrası ilaçların düzensiz kullanımı graft kaybının en temel nedenlerinden biridir (Didlake et al 1988, Kiley et al 1993).
- **Bu nedenle, nakil öncesi diyet ve tedavilerine uymayan, sigarayı bırakmayı reddeden, alkol ve ilaç bağımlılığı olan hastalar nakil için uygun adaylar değildir.**

- Yaşam beklentisi daha kısa olsa da, graft ömürleri yaşlı alıcılarda genç alıcılar ile benzer bulunmuş (Tesi et al 1994), 5 yıllık hasta yaşam hızları ise kendi yaş grubundaki diyaliz hastalarına göre daha fazla saptanmıştır (Segoloni et al 1998).
- İmmünosupresif tedavideki ilerlemeden sonra birçok transplant ekibi yaşlı kadavralardan alınan organları yaşlı alıcılara nakletmeyi uygun bulmaktadır (Sola et al 1998).
- **Alıcı yaşı böbrek nakli için bir kontrendikasyon değildir.**

Acil Tıp Uzmanının rolü

- Beyin ölümü olabilecek hastaların başarılı resusitasyonu ve erken dönemde organ nakli koordinatörlerine haber verilmesi.
- Potansiyel vericinin yoğun bakıma gidinceye kadar acil serviste bakımı ve organların korunması
- **Transplant hastaların acil servis başvurularında uygun bakım ve yönlendirmelerinin yapılması**

Morbidite ve Mortalite

- Renal greft prognozu:
 - Kadavradan nakillerde organ reddi atakları daha çok ve yaşam süresi daha kısa

	Organın 1 Yıllık Sağkalımı (%)	Organın 5 Yıllık Sağkalımı (%)
Canlı	95	76
Kadavra	89	61

■ Renal transplant sonrası morbiditenin başlıca sebepleri

- Hipertansiyon (% 46)
- Katarakt (% 23)
- Avasküler nekroz (% 18)
- Malign neoplazm (% 14)
- İYE (% 17)
- Kronik hepatit (% 6)
- Peptik ülser (% 4)
- AMI (% 4)
- Divertikülit (% 3)
- SVO (% 2) olarak belirlenmiştir.

Morbidite ve Mortalite

■ Alıcının prognozu:

- Canlı vericiden alanlar daha düşük mortaliteye sahiptir
- Daha az organ reddi atağı ve daha az immünsüpresyon gereksinimi

■ Mortalite

- Koroner hastalık (% 14 – 50)
- Sepsis (% 7 – 28)
- Neoplazm (% 9 - 28)
- Böbrek yetmezliği (% 0 – 28)
- İlk yılda ölümlerin çoğundan enfeksiyonlar sorumluyken, uzun dönemde ölümlerin çoğundan koroner arter hastalığı sorumludur.

2002 Türkiye verileri

Hastaların ölüm nedenleri	%
Enfeksiyonlar	34,8
KVS hastalıkları	30,4
Malignite	8,7
SVO	8,7
Diğer	4,4

İmmün Süpresif Ajanlar

- Transplanttan sonraki ilk altı ayda rejeksiyon riski çok fazla olduğu için bu dönemde yoğun tedavi şart.
- Erken post-transplant immün süpresif tedavi:
 - Anti-thymocyte globulin (Thymoglobulin®)
 - Alemtuzumab (Campath®)
 - Basiliximab (Simulect®), Daclizumab (Zenapax®)
 - Kortikosteroidler

■ İdame tedavisi:

- Cyclosporine (Neoral®, Gengraf®, Sandimmune®)
- Tacrolimus (Prograf®)
- Mycophenolic acid (Cellcept®, Myfortic®)
- Azathioprine (Imuran®)
- Sirolimus (Rapamune®)
- Kortikosteroidler

- İmmün süpresif ajanlar transplantın rejeksiyonunu önlerken hastayı enfeksiyonlara açık hale getirir ve yan etkileri ile pek çok probleme neden olurlar.

Kalsinörin İnhibitörleri

- Cyclosporine: Küçük (11aa) siklik polipeptit, fungal orijinli.
- Tacrolimus: Macrolide antibiyotik. *Streptomyces spp.* den izole edilmiştir.
- **Yan etkileri:**
 - Nefrotoksisite
 - Hipertansiyon
 - Hiperkolesterolemi
 - DM
 - Nörotoksisite
 - Elektrolit anormallikleri
 - Kozmetik problemler

- Mycophenolic acid: *Penicillim spp.*'den izole edilmiştir.
- Mycophenolat mofetil: Mycophenolic acid'in öncül formu
- **Yan etkileri:**
 - Gastrik yan etkiler
 - Lökopeni, anemi, trombositopeni
 - Enfeksiyona yatkınlık (öz. viral enfeksiyonlar)

- Azathioprine: Purin analogu.
- **Yan etki:** Kemik iliği suprsyonu
- Sirolimus: Macrolide antibiyotik. *Streptomyces spp.*'den izole edilmiştir.
- **Yan etkileri:**
 - Nefrotoksisite
 - Anemi, trombositopeni, lökopeni
 - Hiperlipidemi, hipertrigliseridemi
 - Pnömoni

- Anti-Thymocyte Globulin: Poliklonal antikor (tavşan)
 - T Lenfositlerdeki CD3 reseptörler üzerinden etki
 - Periferdeki lenfositleri deprese eder
 - En önemli endikasyonu akut rejeksiyon tedavisi
 - İndüksiyon tedavisinde de kullanılır.

- Prednizon:
 - **Yan etkileri:**
 - Cushing sendromu,
 - Glikoz toleransında bozulma,
 - Adrenal süpresyon,
 - Osteoporoz,
 - Hipertansiyon,
 - Hiperlipidemi

Renal Transplant Sonrası Medikal Problemler

- Hiperlipidemi ve obezite
- Kardiyovasküler hastalıklar (10 kat↑)
- Hipertansiyon (%50 – 80)
- Sıvı – elektrolit bozuklukları
- Hiperparatiroidizm
- DM (%4 – 25)
- Seksüel fonksiyon bozuklukları
- Kanser
- Psikiyatrik bozukluklar
- Gastrointestinal hastalıklar
- Hematolojik problemler

Rejeksiyon

- Konağın immün sistemi verilen organı yabancı olarak tanır. Humoral ve hücrel immün sistem yolu aktive olarak organa saldırır.
- Alıcıların %30-50'de rejeksiyon gelişirken; %15-20'de tekrarlayan rejeksiyon epizotları görülür.

Rejeksiyon

- **Hiperakut rejeksiyon:** Hemen , sitotoksik antikorlar , geri dönüşümsüz
- **Akselere rejeksiyon:** İlk günler , haftalar ; hücrel , humöral ; antirejeksiyon tedavilerine cevap kötü
- **Akut rejeksiyon:** Herhangi bir zaman , greft şiş ve ağrılı , kreatinin artışı , idrar azalması , hipertansiyon , su tutulması , ateş , kırgınlık vs.
- **Kronik rejeksiyon:** Yavaş gelişir, interstisyel fibrozis , vasküler değişiklikler

Hiperakut rejeksiyon

- Greft damarlarında hızlı trombotik oklüzyon ile karakterize bir tablodur.
- Anastomozu takiben dakikalar içerisinde başlar.
- Özellikle IgM tipi antikorların endotele bağlanarak komplemanı aktive etmesi söz konusudur.
- Endotelden Von Willebrand faktör sekrete edilir.
- Kompleman aktivasyonu da endotel hücre hasarına yol açarak koagülasyonu başlatır.
- Subendotelial bazal membran proteinlerinin de trombositleri aktive etmesi sonucunda tromboz ve vasküler oklüzyon oluşarak, organda kalıcı iskemik hasar meydana gelir.

■ Sebebi;

- ABO uyumsuzluğu
- Tx öncesi HLA'nın doku tipini tanıyamaması

- Genellikle transplantın nefrektomisi ile sonuçlanır.

Akut rejeksiyon

- Transplantasyondan sonra 1 hafta ile 4 ay arasında ortaya çıkar ve ilk yıldan sonra da ataklar görülebilir.
- a) Akut Sıvısal Rejeksiyon :
 - Akut sıvısal rejeksiyon, greft kan damarlarındaki bazı hücrelerde nekroz ile karakterize bir durumdur.
 - Histolojik olarak hiperakut rejeksiyondaki trombotik oklüzyondan çok **bir vaskülit** söz konusudur.
 - Akut sıvısal rejeksiyondan endotelial hücre antijenlerine karşı gelişmiş IgG izotipinde alloantikorlar sorumludurlar.
 - Bu antikorlar kompleman aktivasyonuna da yol açarak etkili olurlar.
 - Bu olaya lenfositlerin de katılması nedeniyle alternatif bir şekilde "akut, vasküler rejeksiyon" olarak da isimlendirilmektedir.

■ b) Akut Hücresel Rejeksiyon :

- Bu tip rejeksiyon parenkimal hücrelerde nekroz ile karakterize ve genellikle lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu ile birliktedir.
- Bu infiltrasyondaki lökositler greft parankim hücrelerinin lizisinden sorumludurlar.
- Akut hücresel rejeksiyondan birçok farklı efektör mekanizma sorumlu tutulabilir:
 - Aktive makrofajlara bağlı lizis (geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunda olduğu gibi),
 - Doğal öldürücü (NK: Natural killer) hücre lizisi.

■ Klinik prezentasyonu güvenilmezdir.

- Hipertansiyon,
- İdrar çıkışında azalma,
- Ciddi durumlarda ateş,
- Lökositoz,
- Greft alanında ağrı olabilir.
- En anlamlı kriter kreatinin değerindeki akut değişiklik!

Kronik Rejeksiyon

- Normal organ yapısının kaybolduğu, fibrozis ile karakterize bir durumdur.
- Patogenezi akut rejeksiyona oranla daha az anlaşılmıştır.
- Fibrozis, akut rejeksiyondaki hücre nekrozunun iyileşme sürecinde gelişiyor olabilir.
- Kronik geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunda olduğu gibi aktive makrofajların, trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi mezankimal hücre büyüme faktörü salgılaması ile ya da kan damarlarındaki hasarlara bağlı olarak ortaya çıkan kronik iskemiyeye bir yanıt şeklinde gelişmesi ihtimali de vardır.

Enfeksiyonlar

- Transplantasyon sonrası ilk yılda mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir.
- %40 – 80 oranında görülür.
- Pre-operatif immünizasyon ve postoperatif profilaktik antibiyoterapi ile bu oran azalır.

■ En sık enfektif ajanlar:

- Bakteriyel: %45,9
- Viral: %40,6
 - CMV: %31
 - HSV: %23
 - HZV: %23
- Enfeksiyonlar içinde en sık **pnömoni** görülür.
- Enfeksiyonlara bağlı ölümlerin yarısından sorumludur.

Transplant zamanına göre;

1. ay: Cerrahiye bağlı enfeksiyonlar

- Üriner sistem enfeksiyonu → E. coli
- IV ve yara yeri enfeksiyonu → S. aureus
→ S. viridans
- Pnömoni → S. pneumonia

1 – 6 ay arası: Opportunistik enfeksiyonlar:

- Viremi → CMV, EBV
- Pnömoni → P. carinii
- Menenjit → L. monocytogenesis
- Sepsis → A. fumigatus

6. aydan sonra: Hastalar 3 gruba ayrılır.

1. Kötü greft fonksiyonu, birden fazla rejeksiyon atağı ve yüksek doz immün süpresif tedavi
 - Akut/kronik opportunistik enfeksiyonlar
 - P. carinii, Candida, vs
2. Minimal immünsüpresyon ile normal greft fonksiyonu
 - Enfeksiyon riski normal popülasyonla aynı
3. Latent virüslerle kronik enfekte hastalar
 - CMV, EBV, HBV, HCV
 - Sekonder end organ hasarına gidiş

Viral**CMV:**

- Renal transplant hastasında en önemli viral ajan.
- Seropozitif donörden transplantasyonla geçer.
- Primer enfeksiyon;
 - Ateş,
 - Malazi,
 - Artralji,
 - Myalji,
 - LAP
- Dokulara invazyonu ile; hepatit, pnömoni, korioretinit, GI ülserler
- Lökopeni ve deprese sellüler immüniteye bağlı opportunistik enfeksiyonlara eğilim
- Tedavi edilmezse %10-15 mortalite.

EBV:

- Non-komplike mononükleoz sendromu:
 - Ateş, hepatit, lökopeni, atipik lenfositöz
- Posttransplant lenfoproliferatif hastalık
 - En sık; santral sinir sistemi, renal alogreft, GI sistem
- Diğer ;
 - Odağı bilinmeyen ateş, pulmoner infiltrasyon, GI kanama veya perforasyon

VZV:

- Çoğu hasta transplant öncesi enfekte olup reaktivasyon tipi hastalıkla prezente olurlar.
- Basit chickenpox sendromu
 - Cilt erüpsiyonları
 - Virülan hastalığa progresyon; hemorajik pnömoni, ensefalit, hepatit, pankreatit

HSV:

- İlk aylarda rölaf olarak daha sık.
- Mukokütenöz ülserasyonlarla beraber çoğunlukla reaktif hastalık olarak ortaya çıkar.
- İlk aylarda yaşamı tehdit eden hepatit, pnömoni, meningoensefalite neden olabilir.
- Hastalarda klasik herpes lezyonları olmadığından tanıda klinik şüphe önemlidir.

■ Diğer viral enfeksiyonlar:

- HBV – HCV
- İnfluenza
- Parainfluenza
- Adenovirüs
- RSV
- Parvovirüs

Bakteriyel

İdrar yolu enfeksiyonu:

- Hastaların %30 – 40'ında görülür.
- İlk 6 aydaki profilaktik tedaviyle %5 – 10'a düşer.
- Gram (-) bakteriyemilerin %60'ından sorumludur.
 - E. coli
 - Enterokok
 - P. aeruginosa
- Gram (+)'lerden üriner kateterler sorumlu

GIS:

- Salmonella
 - Camphilobacter
 - Listeria
 - Nocardia → Ateş, öksürük, pulmoner infiltrasyon
 - Tuberculosis → Tipik bir prezentasyonu yok
- Gastroenterit

Fungal

- Hastaların %2-14'de transplantasyon sonrası herhangi bir dönemde fungal enfeksiyon görülebilir.

C. albicans:

- Özellikle steroid kullanımı risk faktörü
- Mukokütenöz hastalık; orofarenks, özefagus ve vajinada
- Dissemine hastalık; endokardit, aortit, osteomyelit, menenjit, beyin apsesi

- C. neoformans → Ac, deri ve SSS
- A. fumigatus, A. flavus → Ac, deri ve SSS
- Mucormucosis → DM ve steroid kullanımı risk faktörü

Paraziter

P. carinii:

- Pnömoni etkeni.
- Profilaktik tedavi başlanmadan önce %10'dan fazla hastada görülüyordu.
- İmmüsupresyon ve CMV enfeksiyonu en büyük risk faktörüdür.
- İlk 6 ayda çok sık
- Ateş, kuru öksürük, egzersiz dispnesi, intersitisel pulmoner infiltrasyon

Acil serviste ne yapılmalı?

ÖYKÜ

- Hastanın mevcut şikayeti?
- ATEŞ???
- Transplant yaşı?
- Donör?
 - Canlı, kadavra
- Rejeksiyon öyküsü?
- Kullandığı ilaçlar?
- İmmüsupresif tedavi?
- Tedaviye uyum?
- Önceki / kronik enfeksiyon?
- Hasta biriyle temas?

Fizik Muayene

- Mental durum / nörolojik muayene
 - Nörotoksisite, menenjit, ensefalit
- Hidrasyon durumu
- Baş-boyun
 - Periorbital ödem → Glomerulonefrit
 - Retina → Koryoretinit, Endoftalmit
 - Sinüsler → Mucor, İnvaziv fungal hastalık
 - Ağız içi → Candida, HSV
 - Boyun → Retrofarengeal abse
 - LAP → CMV, EBV, Hepatit

- AC → Pnömoni
- Kalp → Perikardiyal sürtünme sesi
 - Üremi veya diseminat viral enfeksiyon komplikasyonu
- Abdomen → Peritonit
- Renal greft → Oskültasyon!!
- Rektal → Rektal abse
- Ekstremiteler → Ödem

- Ateşin olmaması enfeksiyonu dışlamaz!
- Ateşin olması da sadece enfeksiyon anlamına gelmez!
 - Hipersensitivite reaksiyonu
 - Rejeksiyon
 - Malignensi
- FM bulguları normal olabilir.

Laboratuvar

- Tam kan, BUN, Cr
- KCFT, elektrolitler
- TİT
- AC Grafisi (PA, AP ve lateral)
- Takrolimus ve siklosporin seviyesi
- Kültür (Kan, idrar)
- Renal USG

Son olarak;

- Bu hastaların acil serviste değerlendirilmesi; acil servis hekimi, transplantasyon timi ve radyoloğun katıldığı bir ekip çalışması gerektirir!

Özet olarak;

- Renal transplant hastaları değerli hastalardır.
- Özellikle ilk ayda rejeksiyona dikkat!...
- Enfeksiyonlar açısından dikkatli sorgula
- Laboratuar bulgularını dikkatli değerlendir
- Konsultasyon eşiğini düşük tut.