

Böbrek Naklinde Marjinal Verici Kullanımında Güncel Yaklaşımlar

Current Approaches for Marginal Donor Usage in Kidney Transplantation

ÖZ

Canlıdan böbrek bağışını artırma çabalarına ve çapraz nakil gibi stratejilere rağmen, organ kıtlığı böbrek nakli bekleyen son dönem böbrek hastaları için önemli bir problemdir. Verici havuzu daha fazla genişletilmiş kriterli verici (ECD) böbreği kullanılarak genişletilebilir. ECD nakillerde greft sağkalımı daha kısa olmasına karşın, bu böbrekler idame hemodiyalizdeki hastalara göre daha fazla sağkalım avantajı sağlar. ECD böbreklerin kullanımı mevcut nakil oranlarını korumak için gereklidir. ABD’de Böbrek Nakli Komitesi, Birleşik Ulusal Organ Paylaşımı Yönetim Kurulu’na böbrek verici profil endeksi ile derecelendirmeye başlanarak böbrek dağıtımı yapılmasını önermiştir. Son zamanlarda, İspanya’da böbrek nakli ile ilgili önde gelen bilimsel topluluklar, ECD böbrek kabul kriterleri ve ülke çapında bu vericilerden nakle erişimin standardizasyonunda ortak eylemler için bir konsensüs geliştirmiştir. Burada, marjinal verici kullanımı ile ilgili güncel stratejileri gözden geçirmeyi amaçladık.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Böbrek nakli, Greft sağkalımı, Marjinal verici, Organ kıtlığı

ABSTRACT

Organ shortage is a significant problem for patients with end-stage renal disease seeking kidney transplantation despite efforts for increasing living kidney donation and strategies such as paired exchange. The donor pool can be expanded using more extended criteria donor (ECD) kidneys. Although graft survival in ECD transplants is shorter, these kidneys still provide a survival advantage over maintenance dialysis. The use of ECD kidneys is necessary to maintain current rates of transplantation. In United States, the Kidney Transplantation Committee is presented the United National Organ Sharing Board of Directors a document which calls for the allocation process to start by grading the kidney via a kidney donor profile index. Recently, major scientific societies related to renal transplantation in Spain have developed a consensus for the acceptance criteria of ECD kidneys and for the common actions to standardize access to transplantation with these donors nationwide. Herein, we aim to review the current strategies associated with marginal donor usage.

KEY WORDS: Kidney transplantation, Graft survival, Marginal donor, Organ shortage

GİRİŞ

Ülkemizde ve tüm dünyada bekleme listelerindeki hasta sayısı hızla artmasına rağmen, organ nakli sayısı aynı hızla artmamaktadır. Bu nedenle hem canlı hem de kadavra verici havuzunun genişletilmesi amacıyla farklı stratejiler geliştirilmektedir. Son yıllarda organ nakli merkezleri daha fazla sayıda marjinal (ideal şartları taşımayan) verici grefti kullanmaya yönelmişlerdir. Marjinal verici kriterleri bakımından

merkezler arasında görüş birliği yoktur. Ayrıca son raporlar marjinal verici greftlerinden yapılan nakillerde, optimal vericilere göre daha fazla cerrahi ve medikal komplikasyon geliştiğini göstermektedir (1-4). Bununla birlikte marjinal verici greftlerinin kullanıldığı nakillerde; risk yarar oranı, uzun dönem greft sağkalımı ve standart kriterler açısından tartışmalar ve endişeler giderek artmaktadır (5,6). Bu derlemede, marjinal böbrek kullanımı ile ilgili yeni stratejiler ve alıcıdaki sonuçları değerlendirilmiştir.

Yavuz AYAR
Alparslan ERSOY

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Kliniği,
Bursa, Türkiye



Geliş Tarihi : 18.02.2015

Kabul Tarihi : 10.04.2015

Yazışma Adresi:
Alparslan ERSOY
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel : +90 224 295 14 13
E-posta : alpersoy@uludag.edu.tr

Standart ve Genişletilmiş Kriterli Vericiler

Yaş, serum kreatinin (SCr) konsantrasyonu, serebrovasküler olay (CVO) ve hipertansiyon (HT) faktörleri dikkate alınarak verici için greft yetmezliği rölatif riski belirlenir. Genişletilmiş kriterli verici (expanded or extended-criteria donor: ECD) olarak kabul edilen vericiler aşağıda belirtilmiştir (7):

- 50-59 yaş arasında; CVO + HT + SCr >1.5 mg/dL, CVO + HT, CVO + SCr >1.5 mg/dL veya HT + SCr >1.5 mg/dL olması,
- ≥60 yaş ise yukarıdakilere ek olarak CVO, HT veya SCr >1.5 mg/dL kriterlerinden birisinin olması,
- tek başına ≥60 yaş olması.

Yukarıdaki özellikleri taşımayan 60 yaşın altındaki tüm vericiler standart kriterli vericilerdir (standard criteria donor: SCD). İdeal referans grubu; hipertansif olmayan, ölüm nedeni CVO olmayan ve son SCr değeri 1,5 mg/dL'den (133 µmol/L) daha az olan 10-39 yaş arasındaki kişilerdir. ECD organının nakil sonrası 2 yıllık tahmini allogreft yetmezliği riski, ideal referans grubuna göre en azından %70 daha fazladır (7). 2000-2004 yılları arasındaki OPTN/UNOS (Organ Procurement and Transplantation Network / United Network of Organ Sharing) böbrek nakli kayıtlarında 5 yıllık greft ve hasta sağkalımları; sırasıyla canlı vericiden (living kidney donor: LKD) nakil için %80 ve %90, SCD için %69 ve %90 ve ECD için %55 ve %82 olarak bildirilmiştir. 1995-1999 aralığına göre anlamlı bir düzelme olmamıştır. İnsan lökosit antijeni (HLA) uyumlu ECD nakil oranı 2001'de %12'den, 2004'te %4'e azalmıştır. HLA uyumlu ECD böbreklerde 5 yıllık greft sağkalımı, uyumsuz olanlara göre daha iyi bulunmamıştır (8).

Marjinal böbreklerin kullanımını iyileştirme amacıyla farklı skorlamalar da kullanılmıştır (9). Kadaverik verici skorlama sistemi ile nakil sonrası erken dönemde hemodiyaliz ihtiyacı, SCr düzeylerinin düşme hızı ve hastanede kalma süresi düzeltilir. 1996-2003 OPTN/UNOS kayıtlarından, tek böbrek nakli yapılan erişkin alıcı greftleri (35.878 LKD, 47.941 SCD ve 10.399 ECD) için 1 yıllık greft sağkalımlarını etkileyen ilk 5 faktör belirlenmiştir (10):

- LKD greftler için nakil öncesi diyaliz süresi (%14), alıcı yaşı (%13), vücut kitlesi (%12), panel reaktif antikor (PRA) (%10) ve indüksiyon tedavisi (%10);
- SCD greftler için verici yaşı (%24), alıcı yaşı (%12), nakil öncesi diyaliz süresi (%12), HLA DR eşleşmesi (%6) ve nakil öncesi tıbbi durum (%6);
- ECD greftler için verici yaşı (%18), nakil öncesi diyaliz süresi (%10), alıcı yaşı (%10), nakil öncesi tıbbi durum (%10) ve alıcı vücut kitlesi (%6).

Uzun dönem sonuçları etkileyen faktörler ise LKD greftler için verici yaşı (%28), alıcı ırkı (%15), yaş (%15), nakil yılı (%13) ve alıcı cinsiyeti (%11); SCD greftler için verici yaşı

(%35), alıcı ırkı (%23), nakil yılı (%15), alıcı cinsiyeti (%8) ve yaş (%5); ECD greftler için verici yaşı (%33), alıcı cinsiyeti (%20), ırk (%15), nakil yılı (%8) ve alıcının primer hastalığı (%5) olarak belirlenmiştir. Bu bulgular verici yaşının SCD ve ECD nakillerde sağkalım oranlarını etkileyen başlıca faktör olduğunu göstermektedir (10). 1995-2005 yılları arasında ≥60 yaş vericilerden ECD greft alanlarda yapılan retrospektif bir araştırmada, vericileri 50-59 yaşında (n=255) olanların greft sağkalımı ve fonksiyonu, ≥60 yaşında (n=72) olanlara göre daha iyi bulunmuştur (daha genç ve yaşlılarda sırasıyla 1, 3 ve 5 yıllık sağkalımlar: %87,7'ye karşılık %81,9, %73,1'e karşılık %66,6 ve %60,1'e karşılık %51,7) (11). Gecikmiş greft fonksiyonu (DGF) yaşlılarda daha fazla olmasına (%34,6'ya karşılık %28,8) karşın, mortalite oranları değişmemiştir. Verici yaşına göre iki gruba ayrılan alıcıların [50-69 yaş (n=302) ve ≥70 yaş (n=60)] değerlendirildiği bir başka araştırmada ise, her iki grupta ilk altı ay DGF, akut rejeksiyon ve greft ömrü benzer bulunmuştur (12).

Günümüzde insanların yaşam süreleri uzamıştır. Dolayısıyla diyaliz nüfusu da yaşanmaktadır. Son yıllarda böbrek bekleme listelerindeki yaşlı insanların sayısı da artmaktadır. ABD'de 2000-2008 yılları arasında 60-69 yaşında 24.877 kişi, 70-79 yaşında 6.103 kişi, 80 yaş ve üzerinde 199 kişi böbrek nakli olmuştur (13). %82,9'u erkek ve %87,9'u beyaz olan bu kişilerde, diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığının daha az olduğu görülmektedir. ≥80 yaş kişilerde daha fazla ECD greft kullanılmış, canlıdan nakil düşük oranda gerçekleşmiştir. ≥80 yaşta kişilerde 60-69 yaşındakilere göre perioperatif mortalite (nakil sonrası ilk 30 gün; %2,5'a karşılık %1,4) ve greft kaybı riski daha yüksek olmakla birlikte, ≥80 yaşta kişilerde ECD veya SCD grefti alanlar arasında sağkalım farkı gözlenmemiştir (13).

2005 yılında bir grup araştırmacı ECD greftlerden sağkalım yararı görecektir grupları; daha yaşlılar, diyabetikler ve uzun süreli bekleme listesinde kayıtlı olanlar olarak belirlediler (Merion algoritmi) (14). 2003-2008 arasında UNOS verilerindeki 142.907 ilk kadaverik vericili nakil içinde yukarıdaki algoritme uyan ve ECD greft kabul edenlerin oranı %49,8 idi. Araştırmacılar, yayınlanan tavsiyeleri uygulamada merkezler arasında belirgin farklılıklar olduğunu belirlediler (14,15). Ülkemizde de İzmir Ege grubu 1997-2005 yılları arasında farklı vericilerden yapılan [standart LKD (n:191), standart yaşlı LKD (≥60 yaş, n:67), SCD (n:154) ve ECD (n:46)] böbrek nakillerinin sonuçlarını değerlendirdiler. Ölüme ayarlı 7 yıllık greft sağkalımı bu gruplarda; sırasıyla %81,6, %64,8, %84,7 ve %68,3 bulundu. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR); standart yaşlı LKD greftlerde standart LKD ve SCD greftlerden, ECD greftlerde de SCD greftlerden daha düşük bulundu (16). Bu gözlem, standart yaşlı LKD ve ECD greftlerde sonuçların daha kötü olduğunu düşündürmektedir.

Soğuk İskemi Süresi

ECD greftlerde primer non-fonksiyon (PNF) riski, SCD greftler ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. UNOS ECD

kriterlerinin kullanıldığı aşağıdaki çalışmalarda araştırmacılar soğuk iskemi süresinin (CIT) greft fonksiyonu üzerindeki önemine odaklanmışlardır. 5 yıllık bir dönemde ECD (n=1312, yaş: 50,9±13) ve SCD (n=8451, yaş: 44,9±13,9) greftli nakil hastalarında CIT'i minimize etmenin, kötü greft fonksiyonunu azaltmadaki etkinliği değerlendirilmiştir (17). DGF ve PNF sıklığı, ECD greftlerde daha fazla bulunmuştur. Bu çalışma, CIT'i minimize etmenin potansiyel yarar sağladığı sonucuna varmakla birlikte, ECD greftlerin SCD greftlere göre daha duyarlı olmadığını bildirmiştir. Kore'de yapılan bir çalışmada da 4 yıllık dönemde ortalama CIT'i 3,8±2,2 saat olan 117 SCD ve 26 ECD hastasının 1 ve 3 yıllık greft sağkalımları benzer bulunmuştur (sırasıyla %99,1 ve %94,4 karşılık %100 ve %92,9) (17). OPNT ve Nakil Alıcıları Bilimsel Kayıt (Scientific Registry of Transplant Recipients: SRTR) verilerinde ECD için bu oranlar daha düşüktür (1 yıllık: %86,7 ve 3 yıllık: %73,2). 11 saatten daha az CIT'i olan nakil oranı da %20'dir (18). Yazarlar oranlardaki farklılığı CIT'in ülkelerinde daha kısa olması ile açıklamışlardır (17). Pulsatil perfüzyonun kullanılmadığı ve ortalama CIT'in 14,6 saat olduğu 390 ardışık böbrek alıcısını (%78 SCD ve %22 ECD) içeren 7 yıllık retrospektif bir incelemede; tüm ECD kohortunda düşük eGFR ile ilişkili tek faktör olarak CIT (ortalama CIT: ECD için 18,3 saat ve SCD için 13,6 saat) bulunmuştur (19). CIT'in 18 saate kadar uzaması, nakil sonrası 6. ayda düşük eGFR (≤50 mL/dk) riskini 2,2 kat arttırmaktadır. Risk 3. yılda daha yüksek olmaktadır (19). Başka çalışmalar da ECD greftlerin sağkalımının SCD'lere göre daha düşük olduğunu desteklemektedir. Ama risk faktörleri olmayan 60 yaş üzeri greftlerde fonksiyon ve sağkalım, 2 veya 3 risk faktörü olan 50-59 yaşındaki vericilerinkine göre daha iyi bulunmuştur (20).

Kalp Atımı Durduktan Sonra Alınan Böbreklerin Kullanımı

Beyin ölümü gerçekleşen vericiden (donation after brain death: DBD) greft kullanımını ile karşılaştırıldığında, kalp atımı durduktan sonra alınan greftlerde (donation after cardiac death: DCD), PNF ve DGF daha fazla görülmeyle birlikte, greft sağkalımları ve fonksiyonları bakımından aralarında bir fark bildirilmemektedir (21). DCD greftlerle ilgili endişeler; yaşlı vericilerin oranının artması ile ulusal ve uluslararası yaygın tahsis politikaları uygulamalarıdır. Böbrek saklama sürelerinin uzaması PNF riskini artırır (22). Ancak verici yaşının aksine CIT artışı DCD greft ömrünü olumsuz etkileyebileceğinden (23), lokal tahsis ile CIT kısa tutularak DCD kullanımını bir seçenek olabilir (22). İngiltere'de kontrollü DCD, kadaverik havuzun %40'ını oluşturur. DCD kullanımını, DBD ve canlı verici sayısı plato çizmesine rağmen, bekleme listesindeki hasta sayısında küçük bir azalma sağlamıştır (22,24). DCD greft kullanım oranının %20'nin üzerinde olduğu Belçika'da ise 2012-2013 yılları arasında DCD kullanımını ile bekleme listesinde bir değişiklik gözlenmemiştir (25,26). Bazı ülkelerde ise DCD nakli sonrası DBD nakli sayısında düşüş görülmüştür. İngiltere'de

2003-2012 yılları arasında (toplam nakil 2003'de 1748, 2012'de 2901) LKD (milyonda 7.6'dan 16.3'e) ve DCD (milyonda 1.9'dan 11,7'ye) kullanımı yükselirken, DBD kullanma oranı milyonda 20'den 17,7'ye gerilemiştir (24).

İkili Böbrek Nakli

Her iki greftin tek alıcıya nakledilmesiyle toplam nefron sayısı ve böbrek fonksiyonları artırılarak, marjinal böbreklerin kullanım dışı kalmaması amaçlanmaktadır. Uzun cerrahi süresi, alıcıda operasyon sırasında ve sonrasında komplikasyon riski artışı nedeniyle, başta ABD olmak üzere birçok ülkede ikili böbrek nakli kullanım oranları %2'yi geçmemektedir. UNOS ikili böbrek dağıtım kriterlerine göre vericide aşağıdaki kriterlerden en az ikisi olmalıdır: verici yaşı >60, başvuru sırasında eGFR <65 mL/dak, organ çıkarımı anında SCr >2,5 mg/dL olması, vericide medikal hastalıklar (HT ve/veya DM) veya uygunsuz renal histopatoloji (%15< glomerüloskleroz <%50) (27).

>65 yaş vericilerden eGFR'si 30-60 mL/dk olduğunda ikili, >60 mL/dk ise tek ECD böbrek nakli yapıldığında, 1 yıllık hasta ve greft sağkalımları benzer bulunmuştur (28). Bir diğer çalışmada da ikili ECD greft nakli, 1 ve 4 yıllık greft sağkalımı ve böbrek fonksiyonları açısından iyi sonuç vermiştir (29). Ameliyatı daha karmaşık olmakla birlikte, yazarlar ikili nakil için ölüm nedeni CVO olan >65 kg ağırlığındaki bir kadın vericinin prototip olduğunu, bu böbreklerin de en çok kilolu <70 yaş erkek alıcılara nakledildiğini bildirmişlerdir.

Avrupa Böbrek Nakli İyi Uygulamalar Rehber Geliştirme Grubu (ERBP) seçilmiş olgularda ikili böbrek naklini önermektedir (Tablo I) (5). İkili böbrek nakli, daha uzun yaşam beklentisi olan genç alıcılarda gelecekte yeniden nakil yapılması durumunda muhtemelen cerrahi teknik açısından (iki iliak fossa işgali nedeniyle) sorun yaratabilir. Bu durum uygun iliak damarları ve böbrek boyutları olanlarda aynı tarafa nakille önlenebilir (30).

Marjinal Böbrekler İçin Organ Saklama Stratejileri

Son yıllarda yapılan çalışmalar, ECD'ye uygun olarak DCD'de organ saklamada statik soğuk depolama yerine hipotermik makine perfüzyonunu (HMP) önermektedir. Bu sayede DGF'nin engellendiği görülmüştür (31,32). ABD'de 2000-2011 yılları arasında ECD ve SCD'ye göre, DCD'de HMP ile ilgili verilerin analizi, CIT'in belirgin olarak azaldığını ve bunun DGF'yi engellediğini göstermektedir (33). Ancak HMP'nin PNF, akut rejeksiyon ve uzun dönemde hasta ve greft sağkalımı üzerine etkisi yoktur (34,35). Yüksek maliyeti ise en önemli dezavantajdır (5).

Normotermik ex-vivo ve postmortem perfüzyon ile böbreğin, sıcak, oksijenli kan veya analog solüsyonla dolaşımı sağlanıp, hipotermik bazı etkileri engellenebilir. Geleneksel soğuk depolama ile korunan verici greftleri karşılaştırıldığında, ex-vivo normotermik perfüzyon uygulanan marjinal vericilerde daha az

Tablo I: ERBP böbrek verici ile alıcı değerlendirme ve yönetimi (5).

	Kategori
Böbrek atılma riski yüksek olan alıcılara, tek böbrek nakli mümkün değilse, ikili böbrek nakli bir seçenek olarak sunulabilir	1C
Böbrek naklinde böbreklerin kalitesi, atılması, tek ve ikili böbrek kullanılması ile ilgili belirsizlik varsa, alıcı ve vericinin klinik değerlendirmesi ile öyküsü göz önüne alınarak pretransplant biyopsi yapılabilir	2D
Daha önceden düşük verici yaşı nedeniyle pediatrik vericiden nakil olup böbreği atanlarda, tek böbrek nakli mümkün değilse ikili böbrek nakli önerilebilir	1B
Yine ikili böbrek nakli, verici vücut ağırlığı <10 kg olanlarda düşünülebilir	1D

ERBP: European Renal Best Practice Transplantation Guideline.

DGF tespit edilmiştir (36). Fakat bu tedavinin klinik kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (37). Kontrolsüz DCD'lerde, yine ekstrakorporeal membranöz oksijenizasyon (ECMO) reperfüzyon için alternatif bir seçenek olabilir (38).

Böbrek Biyopsisi

Klinik parametreler yanında, böbrek biyopsi sonuçları verici kalitesini değerlendirmede bağımsız bir belirteç olarak tartışılmaya devam edilmektedir. Böbrek biyopsisi fibrozisin derecesini belirlemek için cerrahi sırasında kama (wedge) veya iğne biyopsisi tekniğiyle yapılır. Glomerüllerde skleroz yüzdesi, arterioler hasar, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi derecelerine bakılır. Skleroz derecesi %15-20'yi aşarsa, nakil merkezleri organı kullanmamayı tercih etmektedir. 1995 yılında ileri yaş (>50 yaş) ve travmatik olmayan CVO nedeniyle ölümü gerçekleştiren vericilerde böbrek biyopsisi rutin olarak uygulanmaktaydı. 65 verici biyopsisinin retrospektif olarak değerlendirildiği bir analizde, >%20 glomerüloskleroz izlenen hastalarda DGF ve kötü greft sağkalımı görülmüştür (39). Kadaverik 3444 vericinin, 1999-2001 yılları arasında değerlendirildiği bir çalışmada ise, böbrek biyopsisi ve kreatinin klirensi sonuçları ile greft ömrü ve 1 yıllık sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır (40). Glomerüloskleroz verici ilişkisini değerlendiren 200 kişilik bir çalışmada, verici yaşı dışlandığında ikisi arasında anlamlı birliktelik saptanmıştır (41). SRTR/OPTN 1999-2005 verilerinin incelendiği bir çalışmada, yaklaşık %75'i böbrek biyopsili 12.536 ECD nakilde (%41'i kullanım dışı) grefti kullanmama olasılığı glomerülosklerozun derecesi ile progresif artış göstermiştir (42). Çalışmalar sonuçta verici dışlama kriteri olarak tek başına böbrek biyopsisini önermemektedir (40,42). Diğer böbrek biyopsisi ile ilgili kapsamlı çalışmalarda, greft sonuçlarını analiz etmek için glomerüloskleroz dışında tübüler, interstisyel ve vasküler bulgulara da bakılmıştır. Karpinski ve ark. (43) 34 verici pretransplant biyopsisini glomerüloskleroz, interstisyel fibrozis, tübüler atrofi ve vasküler hastalık olarak 4 ana başlık içinde yorumlamıştır. Verici renal patolojilerini ağır hastalığı olanlar hariç, 0-3 arasında puanlamışlar. Bu skorlama sistemi, sonradan Remuzzi grubu tarafından da kullanılmıştır (44). Verici damar skoru 3/3 olanlarda DGF %100 görülmekte

ve alıcıda ilk yıl SCr düzeyleri kötü seyretmektedir. Bosmans ve ark. (45) kadaverik nakil yapılan 50 alıcıda, 1,5 yıl içinde fonksiyonel ve morfolojik bulgu olarak en sık intimal fibrotik kalınlaşma tespit etmiştir. 597 SCD ve ECD naklin incelendiği bir çalışmada, vericideki ateroskleroz bulgularının greft ömrünü belirgin olarak etkilediği görülmüştür (46). Bu çalışmalardaki en önemli eksiklikler; düşük hasta sayıları, homojen olmayan vasküler bulgular, bağımsız kohortları doğrulama eksikliği ve çalışmalar arasında karşılaştırma olmamasıdır. Ayrıca verici yaşı ve greft fonksiyonu gibi çoklu değişkenler ve böbrek biyopsisi gibi tek bir değişken greft kalitesini değerlendirmede tek başına yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden yanlışlıkla greft kaybı ile ilgili bağımsız etkenler olarak görülebilirler. Remuzzi, Karpinski gibi puanlamasını 60 yaş üstü hastalarda kullanacak şekilde uyarlamıştır (43, 44). Maryland grubu da (Maryland aggregate pathology index: MAPI) greft yetmezliği tahmininde glomerüller, tübüler, interstisyel ve damarsal bulguları içeren bir patoloji skorlama sistemi oluşturmuştur (47). Retrospektif oluşturulmuş olması, patolojik analiz yetersizliği ve doğrulayıcı çalışma eksikliği nedeniyle bu endeks de günümüzde kullanılmamaktadır.

Son zamanlarda, verici özellikleri ile böbrek biyopsisi sonuçlarını içeren, geniş kapsamlı klinikopatolojik skorlamalar da kullanılmıştır (48,49). Retrospektif bir araştırma; glomerüloskleroz, verici SCr ve HT öyküsü kriterlerinden sadece verici yaşının, 1 yıllık tahmini kreatinin klirensi hakkında bilgi vermekte yetersiz kaldığını göstermiştir. Glomerülosklerozun skorlamaya eklenmesi, tek başına istatistiksel anlamlılığı ve klinik puanlamayı 0,78'den 0,84'e çıkarmıştır (50). 500'ün üzerinde alıcı ve vericinin değerlendirildiği bir analizde, verici yaşı ve biyopsisini içeren farklı bir skorlama kullanılmıştır. Verici fonksiyonlarının değerlendirilmediği bu puanlama sisteminin, 5 yıllık allogreft kaybını göstermedeki istatistiksel uyumluluğu 0,81 bulunmuştur (49). Biyopsi yorumunda frozen bulguları analiz için yeterli olmayabilir, glomerüller puanlamada glomerül sayısı önemlidir. Yine kama biyopsi glomerülosklerozu abartılı gösterebilir, formalin ile fiksasyon da CIT'i artmış gösterebilir (50). Sonuç olarak, verici biyopsi

sonuçları kolay ulaşılabilir veriler olmakla beraber, verici klinik bulguları yeterli olmadığında, greft ömrünü tek başına gösteren bağımsız bir değişken değildir. Yeni çalışmalar histolojik bulguların olmadığı puanlama sistemleri ile klinisyene farklı bir bakış açısı kazandırmayı amaçlamaktadır.

Böbrek Verici Kalitesinin Değerlendirilmesi

Yaşlanma ile nefron kaybı ve GFR düşüşü görülmektedir. Bununla beraber böbrek fonksiyonları bozulmasına rağmen, kas kitlesinde azalma SCr değerlerinin normal ölçülmesine yol açabilir (51). HT ve CVO'lara bağlı ölüm nedenleri, greft ömrünü azaltır. HT ve CVO nedeniyle ölen vericiler karşılaştırıldığında, ECD greftlerde rölafit sağkalım riski SCD greftlere göre 1,7 kattan daha fazladır. Hasta yaşının ≥ 60 veya 50-59 arasında olması, SCr değerinin $>1,5$ mg/dL olması ve SVO ile HT öyküsünün risk faktörü olarak eklenmesi ECD'de greft başarısızlığını 1,7'den 2,69'a çıkarmaktadır (52).

1994-1999 yılları arasında, yetişkin verici böbrekleri UNOS SRTR sistemine göre değerlendirildi. Skorum sistemi 7 verici değişkeninden (yaş, HT öyküsü, son kreatinin klirensi, ölüm nedeni, DM öyküsü, CIT ve renal arter plağı şiddeti) geliştirildi. Puanlara göre 4 derece saptandı. Verici skoru ve derecesi arttıkça, erken greft fonksiyonun anlamlı azaldığı saptandı. Puanı 20'nin üzerinde olan ve ECD kriterlerini içerenler marjinal verici olarak kabul edildi (2). ABD'de 1996-2002 yılları arasında SRTR verilerine, alıcı ve verici CMV serolojisi, ırk, CIT ve DM öyküsü de eklenerek verici risk sınıflaması yapılmıştır (I'den IV'e kadar) (53). Bu skorlama önceki çalışmalara göre daha iyi greft sağkalımı tahmini yapsa da günlük pratikte fazla kullanılmamaktadır.

Böbrek Verici Profil Endeksi (KDPI)

Daha çok verici verisi, klinik ve histolojik bulgular ile alıcının özellikleri de eklenerek yeni prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiştir (54). UNOS Böbrek Nakli Komitesi 2014 yılının sonunda verici kalitesi açısından yeni bir skorlamayı (böbrek verici profil endeksi: Kidney Donor Profile Index -KDPI) onaylamıştır. KDPI süreklilik gösteren ve sadece kadaverik vericiler için tasarlanmış bir skorlamadır. Bu yeni skorlama ile ECD ve SCD kriterleri arasındaki ikilem kaldırılmaya çalışılmıştır (55).

Diğer vericilere göre verici böbreklerin kalitesini ifade eden KDPI, verici demografik bilgilerini ve klinik parametrelerini birleştiren sayısal bir ölçümdür. Öncelikle kadaverik verici için böbrek verici risk endeksi (Kidney Donor Risk Index: KDRI) hesaplanarak KDPI elde edilir. KDRI ortanca (50. persentil) vericiye göre, belirli bir kadaverik vericiden ortalama yetişkin bir alıcıya nakledilen böbreğin nakil sonrası greft yetmezliği rölafit riskini tahmin eder (55). İlk kez Rao ve ark. (56) önceki verici kalitesi değerlendirme kriterlerini geliştirmek ve kullanımını kolaylaştırmak için KDRI olarak adlandırılan skorlama sistemini geliştirdiler. 1995-2005 yıllarına ait ulusal veriyi kullanarak ABO uyumlu, ilk kez tek böbrek kadaverik nakli yapılan 69.440

alıcının ölüm veya greft kaybı risklerini cox regresyon analizi ile incelemişlerdir. Bu model bağımsız olarak greft yetmezliği ve ölümle ilişkili verici ve nakil faktörlerini kapsamaktadır: verici yaşı, ırk, boy, ağırlık, HT veya DM öyküsü, CVO nedeniyle ölüm, hepatit C serolojisi, SCr değeri, kalp atımı durduktan sonra böbrek bağıışı, HLA B ve DR uyumu, CIT ve ikili böbrek nakli. Bu analizde; yaş KDRI'de en büyük etkiye sahipti ve özellikle >50 yaşta bu etki daha belirgindi. Ek olarak her bir yıl, greft yetmezliğinde %1 artışa karşılık geldi. Düşük boy ve kilo, bütün belirteçler normale renal kitlenin azaldığını gösteriyordu. SCr yüksekliği ile KDRI artışı paralellik gösterdi. SCr >1.5 mg/dL olan vericilerde bu artış düzeyi azaldı. Bu endekste sigara kullanımı ve cinsiyetin greft kaybı ile ilişkisi kanıtlanamamıştır (56).

UNOS Böbrek Nakli Komitesi 2014 rehberinde KDRI hesaplanırken değerlendirmeye alınan verici özellikleri; yaş, boy, kilo, ırk (Afro-Amerikan bağıışçılar), SCr, HT veya DM öyküsü, ölüm nedeni, hepatit C durumu ve kalp atımı durduktan sonra böbrek bağıışıdır (55). Böbrek biyopsisinin skorlama kriterleri arasında yer almadığı bu hesaplama bir web adresinden kolayca ulaşılabilir ([http://optn.transplant.hrsa.gov/converge/resources/ allocationcalculators.asp?index=81](http://optn.transplant.hrsa.gov/converge/resources/allocationcalculators.asp?index=81)). Referans verici; SCr 1 mg/dL, >40 yaş, siyahi ırktan olmayan, boyu 1.70 m, kilosu 80 kg, DM veya HT olmayan, hepatit C serolojisi negatif ve ölüm nedeni CVO olan beyin ölümü gerçekleşmiş vericidir (KDRI= 1.00). KDRI 1 olanlar takvim yılına göre medyan (50. persentil) vericidir. KDRI; medyan verici ile belirli bir kadaverik verici karşılaştırıldığında, nakil sonrası rölafit greft yetmezliği riskini tahmin eder. Örneğin 1,28 KDRI, medyan verici ile karşılaştırıldığında 1,28 kat artmış greft kaybı riskini ifade eder. KDRI skoru 0,5 ile 3,5 arasında değişir. Düşük KDRI değerleri yüksek, yüksek KDRI değerleri ise düşük verici kalitesi ile ilişkilidir. Yüksek değerler beklenenden daha düşük greft ömrüne işaret eder (55).

KDPI, verici risk belirteçlerine bağılı olarak 1-100 arasında yüzdeler ile ifade edilmektedir. Elde edilen değerler, greftin geniş paylaşımını teşvik etmek ve kullanımını hızlandırmak için daha fazla nakil merkezine ve geniş bir coğrafi alana sunulmaktadır. Nakil programları, tıbbi şartlara bağılı olarak KDPI'ye göre, her alıcıya özel seçenekler sunabilmektedir (57,58). Tablo II'deki sağkalım oranı tahminleri, istenen KDPI değerlerinde sağkalım tahminine izin veren tek bağımsız değişkenin log(KDRI) olduğu Cox regresyon modeline dayanmaktadır (55).

OPTN/UNOS 2002-2012 kayıtları değerlendirildiği zaman, KDPI >90 olanlarda ikili böbrek naklinin KDPI >90 olan tek ECD nakillerine göre daha az greft yetmezliği ve daha iyi hasta sağkalımı ile ilişkili olduğu görülmüştür (27). 135.311 nakil hastasında greft kalitesi KDPI'ye göre değerlendirildiğinde; 70-79 yaşında greft ömrünün normal, 79 yaş üstünde ise daha düşük olduğu bildirilmiştir (59). Çalışma yaşlı hastalara orta veya düşük kalitede verici nakli arasında fark olmadığını göstermiştir. İkili veya tek böbrek nakli ile 60 hastada (ortalama verici yaşı 71,6) başarılı sonuçlar elde edilmiştir (59,60).

Tablo II: Verici KDRI değerlerine göre tek böbrek greft sağkalım oranlarının tahmini* (55).

KDPI	KDRI	1. yıl	2. yıl	3. yıl	5. yıl	8. yıl
%1	0,57	%95,3	%92,7	%89,9	%83,3	%72,2
%5	0,63	%94,8	%92,0	%88,9	%81,8	%69,9
%10	0,67	%94,4	%91,4	%88,1	%80,6	%68,1
%20	0,75	%93,8	%90,5	%86,8	%78,6	%65,1
%30	0,82	%93,2	%89,5	%85,6	%76,7	%62,3
%40	0,91	%92,5	%88,5	%84,2	%74,5	%59,2
%50	1,00	%91,7	%87,3	%82,6	%72,2	%55,9
%60	1,11	%90,8	%86,0	%80,8	%69,6	%52,4
%70	1,23	%89,8	%84,5	%78,9	%66,7	%48,6
%80	1,39	%88,6	%82,6	%76,5	%63,3	%44,2
%90	1,62	%86,7	%79,9	%72,9	%58,3	%38,2
%95	1,84	%85,0	%77,5	%69,8	%54,2	%33,5
%99	2,25	%81,8	%72,9	%64,2	%46,9	%25,9

* OPTN verisi 2004-2011 yılları arasında yapılan primer, soliter, erişkin kadaverik böbrek nakillerini kapsamaktadır.

Son bir çalışmada 2002-2011 yılları arasında ilk kez kaydı yapılan 184,277 erişkin alıcı adayında, yüksek KDPI böbrek nakli (KDPI %71-80, %81-90 veya %91-100) ile konservatif düşük KDPI yaklaşımının (%0-70, %0-80 ya da %0-90 KDPI'li böbrek nakli olana kadar bekleme listesinde kalmak) mortalite riskine etkisi zamana bağlı Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir (61). Yüksek KDPI'li nakillerde mortalite riski kısa dönemde artarken, uzun vadede azalmıştır. KDPI değerleri %71-80, %81-90 ve %91-100 olan alıcılarda kümülatif sağkalım sırasıyla 7,7, 18 ve 19,8 ayda başabaş noktasına ulaştıktan sonra sağkalım yararı gözlenmiştir. 5 yıllık kümülatif sağkalım yüksek KDPI gruplarında konservatif yaklaşıma göre daha iyi bulunmuştur. Yüksek KDPI'li böbrek naklinin yararı, >50 yaşın üzerindeki ve ortanca bekleme süresi ≥ 33 ay olan merkezlerdeki hastalarda en büyük olmuştur. Yüksek KDPI'li böbrek nakli, alıcılara daha uzun süreli yaşama şansı sağlayabilir. Bu nedenle yüksek KDPI puanlı kadaverik verici böbrekleri otomatik olarak reddedilmelidir.

KDPI: Etkinliği ve Sınırları

Bu skorum sisteminin ECD kriterleri ile karşılaştırıldığında birçok avantajı vardır. Vericiye ait 10 faktörü içermesi, greft fonksiyonu açısından daha hassas bir değerlendirme sağlar. ECD, SCD ile kıyaslandığında daha yüksek organ kalitesine ve daha düşük KDRI'ye sahiptir. Aynı KDRI aralığında SCD ve ECD'nin greft sağkalımı göstergesi benzerdir (62). Bununla birlikte, KDRI/KDPI skorlarını, verici uygunluğunu belirlemek için tek bir ölçüt olarak kullanmak uygun değildir. Skorum sisteminde greft ömrünü etkileyebilen aşağıdaki bilgiler yer

almamaktadır: özellikle anatomik anormallik, travma gibi hasarlar, herhangi bir hastalık ve malignitenin değerlendirilmesi, HLA uyumu, yaş/böbrek boyutu uyumsuzluğu, rekürren ve primer glomerulonefrit riski ve donör spesifik antikor varlığı. Nakil ekibinin KDRI/KDPI'nin yanında mutlaka bu faktörleri de değerlendirmesi gerekir.

KDRI ve KDPI: Doğruluğu ve Amaçları

KDRI/KDPI skorum kolay uygulanabilir ve birçok çalışmada karşılaştırılabilir bir skorum sistemidir. Nakil merkezleri bekleme listesinde olan hastaları için SCD/ECD skorları yerine, greft sağkalımını daha iyi tahmin eden KDRI/KDPI puanlamasını kullanabilirler. Pine ve ark. (63) DCD nakli olan 184 alıcıdan KDRI'sı 1.5 olanlarda 5 yıllık greft ömrünü daha düşük bulmuşlardır. Hernandez ve ark. (59) 70 yaş üstü alıcılarda KDPI ile düşük ve orta kalitede vericiler arasında bir fark saptamamışlardır. Kore'de yapılan bir analizde KDRI'nın, greft ömrünü ve kreatinin klirensini, kısa CIT ile beraber SCD/ECD ve verici patolojisinden daha iyi belirlediği görülmüştür (64).

UNOS, 2014 yılı sonunda ABD'de yeni bir strateji başlatmıştır (65). Bekleme listesindeki her aday için nakil sonrası tahmini sağkalım skoru (Estimated Post-Transplant Survival: EPTS) hesaplanarak, uzun ömürlü bir eşleştirme hedeflenmiştir. EPTS; alıcı yaşı, diyaliz süresi, önceki organ nakli ve DM gibi dört farklı değişkene dayanmaktadır. EPTS'si yüksek olan alıcıların %20'sinde, nakilden 8 yıl sonra sağkalım %90'ı bulmaktadır. Düşük olanların %20'sinde ise sağkalım

8 yılın sonunda %50'nin altındadır. Amaç işlev gören greftle nakil sonrası yaşam süresini arttırmaktır. Ortalama KDPI <%20 olanlarda greft ömrü kadaverik nakillerde 11 yıl iken, canlı nakillerde 12 yıldır. KDPI %86 ile 100 arasında olanlarda böbrek ömrü ortalama 5,6 yılı bulmaktadır.

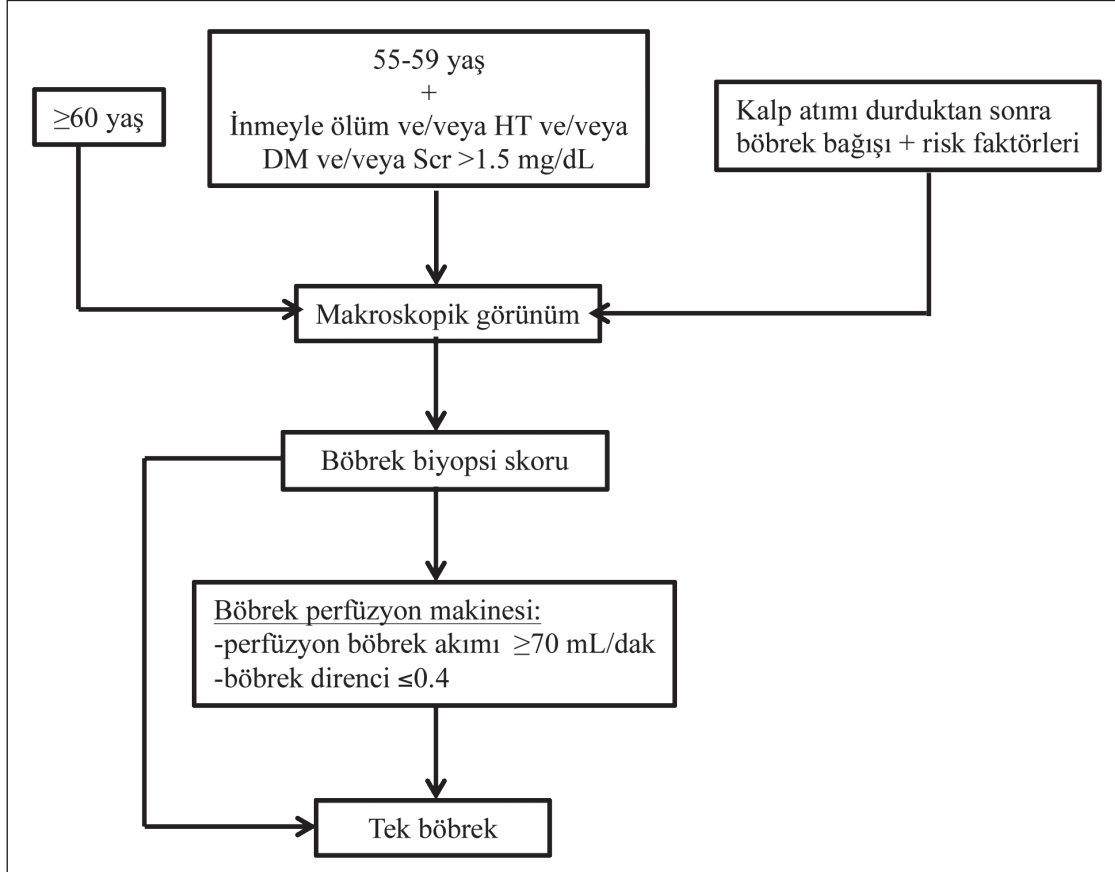
Sonuç olarak, KDPI'sı yüksek olanlarda (>%80) böbrek nakli konusunda çekinceler devam etmektedir. ABD'de 2002-2012 yılları arasında böbrek kullanmama oranları KDPI'sı %80-90 olanlarda %36, >90 olanlarda %63 olarak tespit edilmiştir (27). Bu sorunu çözmek amacıyla, tek veya ikili böbrek naklinde preimplantasyon biyopsisini içeren Karpinski-Pirani-Remuzzi skorlaması kullanılmıştır. Cerrahi süre ve komplikasyonlardan dolayı ikili böbrek nakli dünya genelinde azalmıştır. Sonuçta biyopsi tabanlı değerlendirmeyle, böbreği kullanmama oranı KDPI %80-90 olanlarda %15, KDPI %91-100 olanlarda %37 olarak saptanmıştır (58).

ECD Böbrekler İçin İspanya Konsensusu

Geçen yıl İspanya'da böbrek nakliyle ilgili kuruluşlar ECD böbrekler için ulusal bir konsensus yayınladılar (66). Vericide kreatinin klirensinin Cockroft-Gault formülü ile ölçülmesi önerilmektedir. Biyopsi ECD böbrekleri dışlamada tek kriter olarak kullanılmamalıdır. Organın makroskopik görünümünün tatmin edici olması da önemlidir. ECD böbreklerin, >60 yaş veya

HT ve/veya DM gibi yüksek risk faktörleri olan diyaliz süreleri uzun 55-60 yaşındaki hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir. Bu böbrekler 55 yaşından genç veya 2. nakil için bekleyen aşırı duyarlı hastalarda kullanılmamalıdır. Burada özel bir kan grubu nedeniyle uzun süredir bekleme listesinde olan genç hastalar hariç tutulmuştur. ECD böbrekler için Banff'a göre patolojik kriterler tanımlanmıştır. Aynı vericiden alınan her iki böbreğin biyopsileri ayrı ayrı değerlendirilmelidir. 0-4 hafif, 5-6 orta ve >6 şiddetli lezyonlar olarak skorlanmaktadır (glomerüloskleroz: 0=yok, 1=%1-10, 2=%11-20, 3=>%20; hyalin arteriyopati, fibröz intimal kalınlaşma ve interstisyel fibrozis/tübüler atrofi: 0=hayır, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli).

CIT'in 12 saatten daha kısa olması için ECD böbreklerin lokal kullanımı önerilmektedir. Saklama solüsyonu olarak Wisconsin Üniversitesi solüsyonu (UW) altın standart kabul edilmektedir. Zorunlu olmamakla birlikte pulzatil perfüzyon makineleri, ECD böbreklerle elde edilen sonuçları düzelttiği için önerilmektedir. Perfüzyon parametreleri (böbrek akımı ve renal vasküler direnç) düşük prediktif değer taşıdığı için ECD böbreklerin canlılığı için tek kriter olarak kullanılmamalıdır. Sonuçta ECD böbreklerin kabulü veya reddi için çok sayıda faktörün (vericinin klinik tablosu ve böbrek fonksiyonu, patolojik veri ve diğer bilgiler: makine perfüzyon kayıtları) birlikte değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (Şekil 1) (66).



Şekil 1: İspanya konsensusuna göre ECD böbrekler için karar algoritmi (66)

Aynı konsensus ECD böbrek alanlarda immünoşüpresif tedavi ile ilgili önerilerde bulunmuştur. ECD nakillerde, kalsinörin inhibitörlerini (CNİ) geç başlamak erken başlamaya göre avantajlı değildir. İnterlökin 2 reseptör antagonisti (IL-2ra), mikofenolat mofetil (MMF), steroid ve takrolimus (Tac: yaşlı alıcılarda hedef ilaç düzeyi 6-8 ng/mL, genç alıcılarda 10-12 ng/mL) içeren tedaviler iyi bir seçenek olabilir. Düşük immünolojik riski olanlarda steroid kesilmesi, sadece nakil sonrası DM gelişen ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda yararlı olabilir. Yüksek immünolojik riski olanlarda poliklonal antikor içeren (ATG) indüksiyon tedavileri önerilebilir. Hastalara immünoşüpresif tedavi başlanırken akut rejeksiyon, nefrotoksisite ve kardiyovasküler riski azaltan ama daha iyi bir metabolik profile sahip olanlar tercih edilmelidir (67-69). Symphony çalışması da ECD nakillerde Tac, MMF, steroid, IL-2ra içeren protokolü önermiştir (70).

SONUÇ

OPTN Böbrek Nakli Komitesi yeni bir böbrek dağıtım sistemi (Kidney Allocation System: KAS) geliştirmiştir (71). Böbrekleri kullanmama oranlarının yüksek olmasına, biyolojik nedenlerle eşleştirmenin zor olduğu adaylar için nakle erişimde değişkenlik olmasına, yaşam yılının gerçekleşmemesine ve yüksek yeniden nakille sonuçlanan bir eşleştirme sistemine tepki olarak geliştirilmiştir. Eski sisteme göre yenisinde birkaç önemli değişiklik yapılmıştır. Verici böbrek kalitesi KDPI ile değiştirilmiştir. Tüm erişkin adaylar bir EPTS skoru almıştır. EPTS ≤ 20 olanlara yerel, bölgesel ve ulusal sonuçlara göre KDPI ≤ 20 olan vericiden nakil önceliği tanınmaktadır. EPTS skoru, KDPI > 20 olanlarda kullanılmamaktadır.

Farklı bir puanlama ile duyarlı adaylara öncelik verilmesi amaçlanmıştır. PRA skoru %98'den fazla olanlara bölgesel ve ulusal öncelik tanınmıştır. Diyaliz önkayıt süresi adayın bekleme süresine eklenmiştir. A2 (A, non-A1) veya A2B (AB, non-A1B) kan grubu vericiden güvenli böbrek alabilecek kan grubu B olan adaylara daha fazla erişim sağlamak için yeni kurallar tasarlanmıştır. Pedyatrik alıcılar için öncelik, vericinin 35 yaşından küçük olması yerine ≤ 35 KDPI'ye dayalı olacaktır.

KDRI objektif marjinal verici sayısının ve kalitesinin artması için klinisyene bir rehber sunmaktadır. Hesaplama yapılırken, alıcı ve verici kriterlerini de içeren daha geniş bir KDRI sınıflamasına ihtiyaç vardır. KDRI, SCD ve ECD'ye göre daha kolay uygulanabilir. Klinik çalışmalarda karşılaştırma imkanlarını da artırmaktadır. İlerleyen dönemlerde, daha geniş ırk ve coğrafi özellikleri kapsayan skorlama sistemlerini içeren çalışmaların yapılması beklenmektedir. Böylece ABD, Avrupa gibi dünyanın birçok bölgesinde, marjinal, kadaverik ve canlı verici kullanımı ile ilgili standart politikaların oluşturulmasının önü açılır, organ ihtiyacı ve bekleme listesindeki hasta sayısı azalabilir.

ABD'de biyopsi özellikle ECD böbreklerin kullanım dışına çıkma oranını arttırmaktadır. Avrupa'da ise biyopsi bulgularına göre böbreklerin tek veya ikili dağıtılması ile daha iyi hasta ve greft sonuçları elde edilmektedir (72). Remuzzi ve ark. (44) daha yaşlı verici organlarının kullanımı için nakil öncesi verici biyopsisiyle birleştirilmiş bir protokol tanımlamıştır. Histolojik bulgularına göre organları tek veya ikili nakil olarak dağıtmışlardır (Tablo III).

ECD böbrekler eşleştirilirken nakil sonrası oluşabilecek maliyet artışı da göz önünde bulundurulmalıdır. Böbrek nakli sonrası tıbbi bakım masrafları eGFR azaldıkça daha da artmaktadır. 1995-2003 yılları arasında US Renal Data Sistem'indeki böbrek nakli alıcıları klinik ve fatura kayıtları incelendiğinde (7103 canlı verici, 22,110 SCD ve 2594 ECD); verici tipine bakılmaksızın 1 yıllık eGFR'nin düşük olması, nakil sonrası 2. ve 3. yıllarda anlamlı maliyet artışları ile ilişkili bulunmuştur. eGFR 45 mL/dk'nın altına düştükçe marjinal fiyatlar giderek artmıştır (73).

Sonuç olarak, ülkemizde de Sağlık Bakanlığı ve Organ Nakli ile ilgili dernekler bu gelişmeleri dikkate alarak organ paylaşımında ve dağıtımında yeni stratejiler geliştirmeli ve merkezler arasında verici kullanım kriterlerindeki farklılıklar en aza indirilmelidir. Şimdi kullanılan ulusal organ dağıtım ve paylaşım ilkelerine göre yapılan nakillerin sonuçları (greft ve hasta sağkalımları, morbidite ve maliyet) özellikle ECD nakiller açısından değerlendirilmelidir. Bu sonuçlar mevcut sistemin olumlu ve olumsuz yönlerinin görülmesini ve nerelerde düzenlemeler yapılmasının gerekli olduğunu ortaya koyabilir. İleri yaşta kişiler veya bekleme listesinde ölüm olasılığı fazla olan adaylar (DM ve kapsamlı eşlik eden rahatsızlığı bulunanlar, sınırlı diyaliz seçenekleri olanlar ve hiçbir canlı verici seçeneği olmayan oldukça duyarlı adaylar) için ECD böbrekler kullanılabilir. ECD greftleri önceden kabul ettiği bilinen kişiler için ayrı ek bir listeleme veya skorlama yapılırsa uygun HLA eşleşmesi yapılarak en kısa sürede organ dağıtımı yapılabilir. CIT gibi faktörlere bağlı PNF ve DGF gibi riskler de azaltılabilir. Yine Eurotransplant bölgesinde uygulanan alternatif bir yaklaşım, yaşlı kişilerin böbreğinin öncelikle yaşlı kişilere nakledilmesidir (5). Bu nedenle marjinal kadavra vericilerinin bekleme listesindeki hangi alıcı grubu için öncelikle kullanılmasının daha yararlı olacağı da tartışılmalıdır. Mevcut uygulamada merkezler yüksek puanlı daha genç adaylara ECD böbrekleri kullanabilmektedir. Bu noktada hastalar verici böbreğinin özellikleri ve riskler konusunda bilgilendirilmekte ama ekip organın en çok yarar görecektir kişiye kullanılıp kullanılmadığı konusunda tıbbi ve etik endişeler taşımaktadır. Doğru stratejiler geliştirilmesi, doğru alıcı için marjinal vericiden en iyi verimin alınmasını da beraberinde getirecektir. Dolayısıyla ülkemizde de ulusal bir konsensus oluşturulması gerekmektedir.

Tablo III: Pretransplant biyopsi protokolü, preparatların semikantitatif değerlendirme metodu* (44).

Glomerüller global skleroz: üç bölüme ayrılmakta (başlangıç, hafif, son), glomerüllerdeki global skleroz yüzdesi belirleyicidir 0 global skleroz yok 1+ <%20 global skleroz 2+ %20-50 global skleroz 3+ >%50 global skleroz
Tübüler atrofi 0 yok 1+ <%20 tübüller etkilenmiş 2+ %20-50 tübüller etkilenmiş 3+ >%50 tübüller etkilenmiş
İnterstisyel fibrozis 0 yok 1+ <%20 böbrek dokusunda fibrozis 2+ %20-50 böbrek dokusunda fibrozis 3+ >%50 böbrek dokusunda fibrozis
Arteriyel ve arteriyolar bulgular: eğer vasküler değişiklik fokal ise en ciddi lezyonu gösterir 0 yok 1+ damar lümen çapından daha az duvar kalınlığı artışı 2+ damar lümen çapına eşit veya biraz fazla duvar kalınlığı artışı 3+ damar lümen çapından daha fazla duvar kalınlığı artışı, oklüzyonla beraber
Son sınıflama: yukardaki bulgulara göre toplam puanlama 0 ile 12 arasında değişmektedir 0-3 hafif tek böbrek nakli için uygun 4-6 orta ikili böbrek nakli için uygun 7-12 ağır nakil için uygun değil

*Biyopsinin değerlendirilmesi için en az 25 glomerülün olması gerekir.

Böbrekler akut tübüler nekroz bulgusu mevcutsa, ikili böbrek nakli açısından değerlendirme dışı bırakılır.

KAYNAKLAR

1. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, Rigotti P, Baldan N, Beatini M, Valente U, Scalamogna M, Ruggenenti P; Dual Kidney Transplant Group: Long term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 2006;354:343-352
2. Nyberg SL, Matas AJ, Rogers M, Harmsen WS, Velosa JA, Larson TS, Prieto M, Ishitani MB, Sterioff S, Stegall MD: Donor scoring system for cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 2001;1:162-170
3. Remuzzi G, Grinyò J, Ruggenenti P, Beatini M, Cole EH, Milford EL, Brenner BM: Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. *Double Kidney Transplant Group (DKG)*. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2591-2598
4. Tullius SG, Volk HD, Neuhaus P: Transplantation of organs from marginal donors. *Transplantation* 2001;72:1341-1349
5. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group: ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:ii1-ii71
6. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Schnitzler MA, Stewart DE, Cherikh WS, Wainright JL, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL: OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant* 2014;14:11-44
7. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM: Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:114-125
8. Cecka JM: The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry. *Clin Transpl* 2005:1-16
9. Baskin-Bey ES, Kremers W, Stegall MD, Nyberg SL: United Network for Organ Sharing's expanded criteria donors: Is stratification useful? *Clin Transplant* 2005;19:406-412
10. Gjertson DW: Explainable variation in renal transplant outcomes: A comparison of standard and expanded criteria donors. *Clin Transpl* 2004;303-314
11. Głyda M, Włodarczyk Z, Czapiewski W: Results of renal transplantation from expanded criteria deceased donors - a single-center experience. *Ann Transplant* 2012;17:35-42

12. Machado S, Figueiredo N, Neves M, Macário F, Alves R, Mota A, Campos M: Kidney transplantation using donors over 70 years old: Are the criteria for organ allocation too expanded? *Transplant Proc* 2012;44:2289-2292
13. Huang E, Poommipanit N, Sampaio MS, Kuo HT, Reddy P, Gritsch HA, Pham PT, Wilkinson A, Danovitch G, Bunnapradist S: Intermediate-term outcomes associated with kidney transplantation in recipients 80 years and older: An analysis of the OPTN/UNOS database. *Transplantation* 2010;90:974-979
14. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, Ojo AO, Port FK: Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2005;294:2726-2733
15. Grams ME, Womer KL, Ugarte RM, Desai NM, Montgomery RA, Segev DL: Listing for expanded criteria donor kidneys in older adults and those with predicted benefit. *Am J Transplant* 2010;10:802-809
16. Tanrısev M, Hoşçoşkun C, Aşçı G, Sözbilen M, Fırat Ö, Ertılav M, Özkahya M, Töz H: Long-term outcome of kidney transplantation from elderly living and expanded criteria deceased donors. *Ren Fail* 2015;37:249-253
17. Johnston TD, Thacker LR, Jeon H, Lucas BA, Ranjan D: Sensitivity of expanded-criteria donor kidneys to cold ischaemia time. *Clin Transplant* 2004;18:28-32
18. Kim SM, Ahn S, Min SI, Park D, Park T, Min SK, Kim SJ, Ha J: Cold ischemic time is critical in outcomes of expanded criteria donor renal transplantation. *Clin Transplant* 2013;27:132-139
19. Goh CC, Ladouceur M, Peters L, Desmond C, Tchervenkov J, Baran D: Lengthy cold ischemia time is a modifiable risk factor associated with low glomerular filtration rates in expanded criteria donor kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2009;41:3290-3292
20. Koukoulaki M, Kyriakopoulos G, Nikolaidis C, Balaska A, Pistolas D, Drakopoulos S: Proposal of categorization of expanded criteria donors in renal transplantation. *Transplant Proc* 2014;46:3168-3171
21. Wadei HM, Heckman MG, Rawal B, Taner CB, Farahat W, Nur L, Mai ML, Prendergast M, Gonwa TA: Comparison of kidney function between donation after cardiac death and donation after brain death kidney transplantation. *Transplantation* 2013;96:274-281
22. Hosgood SA, Nicholson ML: Age and cold storage in kidneys from circulatory-death donors. *Lancet* 2013;381:703-704
23. Summers DM, Johnson RJ, Hudson A, Collett D, Watson CJ, Bradley JA: Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: A cohort study. *Lancet* 2013;381:727-734
24. Johnson RJ, Bradbury LL, Martin K, Neuberger J: UK Transplant Registry: Organ donation and transplantation in the UK-the last decade: A report from the UK national transplant registry. *Transplantation* 2014;97:S1-S27
25. Desschans B, Evrard P; Coordinator Transplant Section of the Belgian Transplant Society: Organ donation and transplantation statistics in Belgium for 2012 and 2013. *Transplant Proc* 2014;46:3124-3126
26. Le Dinh H, Monard J, Delbouille MH, Hans MF, Weekers L, Bonvoisin C, Joris J, Lauwick S, Kaba A, Ledoux D, de Roover A, Honoré P, Squifflet JP, Meurisse M, Detry O: A more than 20% increase in deceased-donor organ procurement and transplantation activity after the use of donation after circulatory death. *Transplant Proc* 2014;46:9-13
27. Tanriover B, Mohan S, Cohen DJ, Radhakrishnan J, Nickolas TL, Stone PW, Tsapepas DS, Crew RJ, Dube GK, Sandoval PR, Samstein B, Dogan E, Gaston RS, Tanriover JN, Ratner LE, Hardy MA: Kidneys at higher risk of discard: Expanding the role of dual kidney transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:404-415
28. Snanoudj R, Rabant M, Timsit MO, Karras A, Savoye E, Tricot L, Loupy A, Hiesse C, Zuber J, Kreis H, Martinez F, Thervet E, Méjean A, Lebre T, Legendre C, Delahousse M: Donor-estimated GFR as an appropriate criterion for allocation of ECD kidneys into single or dual kidney transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:2542-2551
29. Medina-Polo J, Pamplona-Casamayor M, Miranda-Utrera N, González-Monte E, Passas-Martínez JB, Andrés Belmonte A: Dual kidney transplantation involving organs from expanded criteria donors: A review of our series and an update on current indications. *Transplant Proc* 2014;46:3412-3415
30. Ekser B, Furian L, Broggiato A, Silvestre C, Pierobon ES, Baldan N, Rigotti P: Technical aspects of unilateral dual kidney transplantation from expanded criteria donors: Experience of 100 patients. *Am J Transplant* 2010;10:2000-2007
31. Bathini V, McGregor T, McAlister VC, Luke PP, Sener A: Renal perfusion pump vs cold storage for donation after cardiac death kidneys: A systematic review. *J Urol* 2013;189:2214-2220
32. O'Callaghan JM, Morgan RD, Knight SR, Morris PJ: Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes. *Br J Surg* 2013;100:991-1001
33. Gill J, Dong J, Eng M, Landsberg D, Gill JS: Pulsatile perfusion reduces the risk of delayed graft function in deceased donor kidney transplants, irrespective of donor type and cold ischemic time. *Transplantation* 2014;97:668-674
34. Jiao B, Liu S, Liu H, Cheng D, Cheng Y, Liu Y: Hypothermic machine perfusion reduces delayed graft function and improves one-year graft survival of kidneys from expanded criteria donors: A meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e81826
35. Gallinat A, Moers C, Treckmann J, Smits JM, Leuvenink HG, Lefering R, van Heurn E, Kirste GR, Squifflet JP, Rahmel A, Pirenne J, Ploeg RJ, Paul A: Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys from donors ≥ 65 years allocated in the Eurotransplant Senior Programme. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4458-4463
36. Nicholson ML, Hosgood SA: Renal transplantation after ex vivo normothermic perfusion: The first clinical study. *Am J Transplant* 2013;13:1246-1252

37. Vogel T, Brockmann JG, Coussios C, Friend PJ: The role of normothermic extracorporeal perfusion in minimizing ischemia reperfusion injury. *Transplant Rev (Orlando)* 2012;26:156-162
38. Neyrinck A, Van Raemdonck D, Monbaliu D: Donation after circulatory death: Current status. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013;26:382-390
39. Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Amiri MH, Vera SR, Gaber AO: Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation* 1995;60:334-339
40. Edwards EB, Posner MP, Maluf DG, Kauffman HM: Reasons for non-use of recovered kidneys: The effect of donor glomerulosclerosis and creatinine clearance on graft survival. *Transplantation* 2004;77:1411-1415
41. Pokorná E, Vítko S, Chadimová M, Schück O, Ekberg H: Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. *Transplantation* 2000;69:36-43
42. Sung RS, Christensen LL, Leichtman AB, Greenstein SM, Distant DA, Wynn JJ, Stegall MD, Delmonico FL, Port FK: Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: Impact of biopsy and machine perfusion. *Am J Transplant* 2008;8:783-792
43. Karpinski J, Lajoie G, Cattran D, Fenton S, Zaltzman J, Cardella C, Cole E: Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation* 1999;67:1162-1167
44. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, Rigotti P, Baldan N, Beatini M, Valente U, Scalapogna M, Ruggenti P; Dual Kidney Transplant Group: Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 2006;354:343-352
45. Bosmans JL, Woestenburg A, Ysebaert DK, Chapelle T, Helbert MJ, Corthouts R, Jürgens A, Van Daele A, Van Marck EA, De Broe ME, Verpooten GA: Fibrous intimal thickening at implantation as a risk factor for the outcome of cadaveric renal allografts. *Transplantation* 2000;69:2388-2394
46. Kayler LK, Mohanka R, Basu A, Shapiro R, Randhawa PS: Correlation of histologic findings on preimplant biopsy with kidney graft survival. *Transpl Int* 2008;21:892-898
47. Munivenkatappa RB, Schweitzer EJ, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Thom KA, Perencevich EN, Haririan A, Rasetto F, Cooper M, Campos L, Barth RN, Bartlett ST, Philosophe B: The Maryland aggregate pathology index: A deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *Am J Transplant* 2008;8:2316-2324
48. Anglicheau D, Loupy A, Lefaucheur C, Pessione F, Létourneau I, Côté I, Gaha K, Noël LH, Patey N, Droz D, Martinez F, Zuber J, Glotz D, Thervet E, Legendre C: A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am J Transplant* 2008;8:2325-2334
49. De Vusser K, Lerut E, Kuypers D, Vanrenterghem Y, Jochmans I, Monbaliu D, Pirenne J, Naesens M: The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1913-1923
50. Dare AJ, Pettigrew GJ, Saeb-Parsy K: Preoperative assessment of the deceased-donor kidney: From macroscopic appearance to molecular biomarkers. *Transplantation* 2014;97:797-807
51. Epstein M: Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1106-1122
52. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, Delmonico FL, Wynn JJ, Merion RM, Wolfe RA, Held PJ: Donor characteristics associated with reduced graft survival: An approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002;74:1281-1286
53. Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, Meier-Kriesche HU: The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am J Transplant* 2005;5:757-765
54. Maggiore U, Cravedi P: The marginal kidney donor. *Curr Opin Organ Transplant* 2014;19:372-380
55. A guide to calculating and interpreting the kidney donor profile index (KDPI). (cited 2015 February 17). Available at http://optn.transplant.hrsa.gov/contentdocuments/guide_to_calculating_interpreting_kdpi.pdf
56. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, Port FK, Sung RS: A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: The kidney donor risk index. *Transplantation* 2009;88:231-236
57. Lee AP, Abramowicz D: Is the Kidney Donor Risk Index a step forward in the assessment of deceased donor kidney quality? *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1285-1290
58. Gandolfini I, Buzio C, Zanelli P, Palmisano A, Cremaschi E, Vaglio A, Piotti G, Melfa L, La Manna G, Feliciangeli G, Cappuccilli M, Scolari MP, Capelli I, Panicali L, Baraldi O, Stefoni S, Buscaroli A, Ridolfi L, D'Errico A, Cappelli G, Bonucchi D, Rubbiani E, Albertazzi A, Mehrotra A, Cravedi P, Maggiore U: The Kidney Donor Profile Index (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pretransplant donor biopsy assessment: Distribution and association with graft outcomes. *Am J Transplant* 2014;14:2515-2525
59. Hernandez RA, Malek SK, Milford EL, Finlayson SR, Tullius SG: The combined risk of donor quality and recipient age: Higher-quality kidneys may not always improve patient and graft survival. *Transplantation* 2014;98:1069-1076
60. Vistoli F, Boggi U, Vanadia Bartolo T, Del Chiaro M, Croce C, Gremmo F, Coletti L, Tregnaghi C, Paleologo G, Barsotti M, Rizzo G, Mosca F: Kidney transplantation from donors aged more than 65 years. *Transplant Proc* 2004;36:481-484
61. Massie AB, Luo X, Chow EK, Alejo JL, Desai NM, Segev DL: Survival benefit of primary deceased donor transplantation with high-KDPI kidneys. *Am J Transplant* 2014;14:2310-2316
62. Woodside KJ, Merion RM, Leichtman AB, de los Santos R, Arrington CJ, Rao PS, Sung RS: Utilization of kidneys with similar kidney donor risk index values from standard versus expanded criteria donors. *Am J Transplant* 2012;12:2106-2114
63. Pine JK, Ridgway DM, Goldsmith PJ, Baker RJ, Lewington AJ, Menon KV, Ahmad N, Attia M: Impact of age matching of donors to recipients on renal transplant outcomes following donation after cardiac death. *Transplant Proc* 2010;42:3954-3956

64. Han M, Jeong JC, Koo TY, Jeon HJ, Kwon HY, Kim YJ, Ryu HJ, Ahn C, Yang J: Kidney donor risk index is a good prognostic tool for graft outcomes in deceased donor kidney transplantation with short, cold ischemic time. *Clin Transplant* 2014;28:337-344
65. A guide to calculating and interpreting the estimated post-transplant survival (EPTS) score used in the kidney allocation system (KAS). (cited 2015 February 17). Available at http://optn.transplant.hrsa.gov/contentdocuments/guide_to_calculating_interpreting_epts.pdf
66. Lledó-García E, Riera L, Passas J, Paredes D, Morales JM, Sánchez-Escuredo A, Burgos-Revilla FJ, de Andrés Belmonte A, Oppenheimer F, Rodríguez-Ferrero ML, Solé M, Matesanz R, Valentín M, Pascual J: Spanish consensus document for acceptance and rejection of kidneys from expanded criteria donors. *Clin Transplant* 2014;28:1155-1166
67. Sánchez-Escuredo A, Alsina A, Diekmann F, Revuelta I, Esforzado N, Ricart MJ, Cofan F, Fernandez E, Campistol JM, Oppenheimer F: Polyclonal versus monoclonal induction therapy in a calcineurin inhibitor-free immunosuppressive therapy in renal transplantation: A comparison of efficacy and costs. *Transplant Proc* 2015;47:45-49
68. Carter JT, Chan S, Roberts JP, Feng S: Expanded criteria donor kidney allocation: Marked decrease in cold ischemia and delayed graft function at a single center. *Am J Transplant* 2005;5:2745-2753
69. Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, Farney AC, Hartmann EL, Moore PS, Rogers J, Iskandar SS, Gautreaux MD, Kiger DF, Doares W, Anderson TK, Hairston G, Adams PL: Intermediate-term outcomes with expanded criteria deceased donors in kidney transplantation: A spectrum or specter of quality? *Ann Surg* 2006;243:594-601
70. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P, Halloran PF; ELITE-Symphony Study: Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-2575
71. The new kidney allocation system (KAS): Frequently asked questions. (cited 2015 February 17). Available at http://optn.transplant.hrsa.gov/Content Documents/KAS_FAQs.pdf
72. Grifasi C, D Alessandro V, D Armiento M, Campione S, Scotti A, Pelosio L, Renda A: Can only histological evaluation determine the allocation of ECD kidneys? *BMC Nephrol* 2014;15:207
73. Schnitzler MA, Gheorghian A, Axelrod D, L'Italien G, Lentine KL: The cost implications of first anniversary renal function after living, standard criteria deceased and expanded criteria deceased donor kidney transplantation. *J Med Econ* 2013;16:75-84