

Renal Transplantasyonda Kronik Allogreft Disfonksiyonu

Chronic Allograft Dysfunction in Renal Transplantation

Doç. Dr. Alp Gürkan

S.B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Organ Nakli Merkezi, İzmir

2008;17 (Ek / Supplement 1) 39-46

Böbrek transplantasyonunda cerrahi teknik, 50 yıl önce yapılan ilk başarılı böbrek naklinden beri değişmeden uygulanmaktadır. Ancak bu başarılı tekniğe karşın tüm organ transplantasyonlarında olduğu gibi böbrek naklinde de immünolojik sorunlar tamamen çözülmemiştir. Erken dönemde akut rejeksiyon problemi dışında geç dönemde böbrek fonksiyonlarının giderek bozulmaya yüz tutması, hastalar ve bu konuyla uğraşan hekimler arasında ciddi sınırlara yol açmaktadır.

Siklosporinin 1975 yılında klinik kullanıma girmesi öncesi %60 civarında olan 1 yıllık greft sağkalım oranı, yeni ilaçların uygulanmaya başlanmasından sonra %90 seviyesinin üzerine çıkmıştır (1). Buna paralel olarak akut rejeksiyon (AR) oranlarında da iyimser sonuçlarla karşılaşmaktadır. 1995 yılında ilk yıl içinde görülen AR oranı %21.4, 2. yıl içinde ise %22.5 olurken, bu oranlar sırasıyla, 1998 yılında %6.7 ve %5.8; 2000 yılında ise %6 ve %2.9 olarak bulunmuştur (2). 1 yıllık greft sağkalım ve AR oranlarındaki bu gelişmelere karşın uzun süreli greft sağkalım oranlarında buna paralel bir iyileşme ne yazık ki görülmemiştir. Hariharan (3), 1 yıldan sonraki greft sağkalım oranlarında 1988 ile 1994 yılları arasında ancak %4 civarında bir fark olduğunu saptamıştır. Bir başka çalışmada ise Meier-Kriesche (2). 1988 ile 1995 yılları arasında greft yarı ömrünün ancak 6 ay uzadığını bildirmiştir.

Transplantasyondan 1. yıl sonrası greft kaybı nedenleri incelendiğinde, kronik allogreft disfonksiyonu (%60) ve ölüm (%40) en önemli nedenler olarak

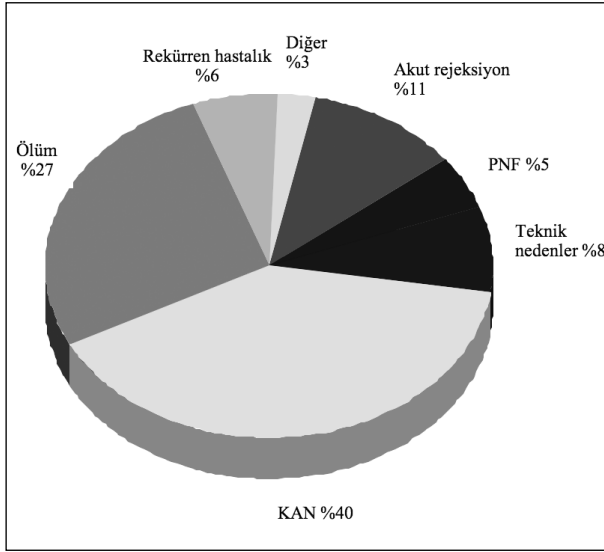
karşımıza çıkmaktadır (Şekil 1) (4). Kronik allogreft disfonksiyonunun en önemli sebebi de kronik allogreft nefropatisidir (KAN). Kronik allogreft disfonksiyonuna sebep olan diğer etmenler arasında de novo veya rekürren hastalık ve AR sayılabilir. Siklosporin (Cs) içeren immünoşüpresif tedavi protokolü uygulanan hastalarda, transplantasyon sonrası 1. yılda KAN %40 oranında greft kaybına neden olurken, ölüm, greft kaybının %27'sinden sorumlu tutulmuştur (Şekil 2) (5).

KAN, birçok fizyopatolojik mekanizmaların sırayla veya aynı anda etken olduğu, proteinüri ve progresif greft kaybı ile seyreden bir klinik sendrom olarak tanımlanabilir. Kronik allogreft nefropatiyi tetikleyen faktörlerden bağımsız, patolojik olarak böbreklerde sklerotik ve fibrotik değişikliklerle karakterize interstisyel fibrozis, tübüler atrofi, glomerüloskleroz ile arter ve arteriyollerde konsantrik intimal kalınlaşma gözlenmektedir. Ekstrasellüler matrikste ki bu değişiklikler glomerüler hiperfiltrasyon sendromuna neden olur. Başlangıçta nefron kaybı glomerüler kapillerde sayı ve uzunluk artışı ile kompense edilmekte (6,7) ise de progresyon ile birlikte glomerül ve interstisyum epitelyumunda oluşan apopitoz glomerüloskleroz benzeri gelişmelere neden olarak renal fonksiyon kaybına yol açar (8,9).

KAN histopatolojik bir tanı olup transplante böbrek hasarlanmasının son halini temsil eder (10). Böbrek biyopsileri 1990ların başında Kanada'nın Banff şehrinde sınıflandırmaya başladığında, önce akut rejeksiyon sınıflaması ön planda olmuş, daha sonraki yıllarda KAN bir antite olarak Banff sınıflamasına uyarlanmıştır (11). KAN ile ilgili histopatolojik sınıflama ise 1999 yılında son şeklini almıştır (Tablo 1) (10).

Yazışma adresi: Alp Gürkan

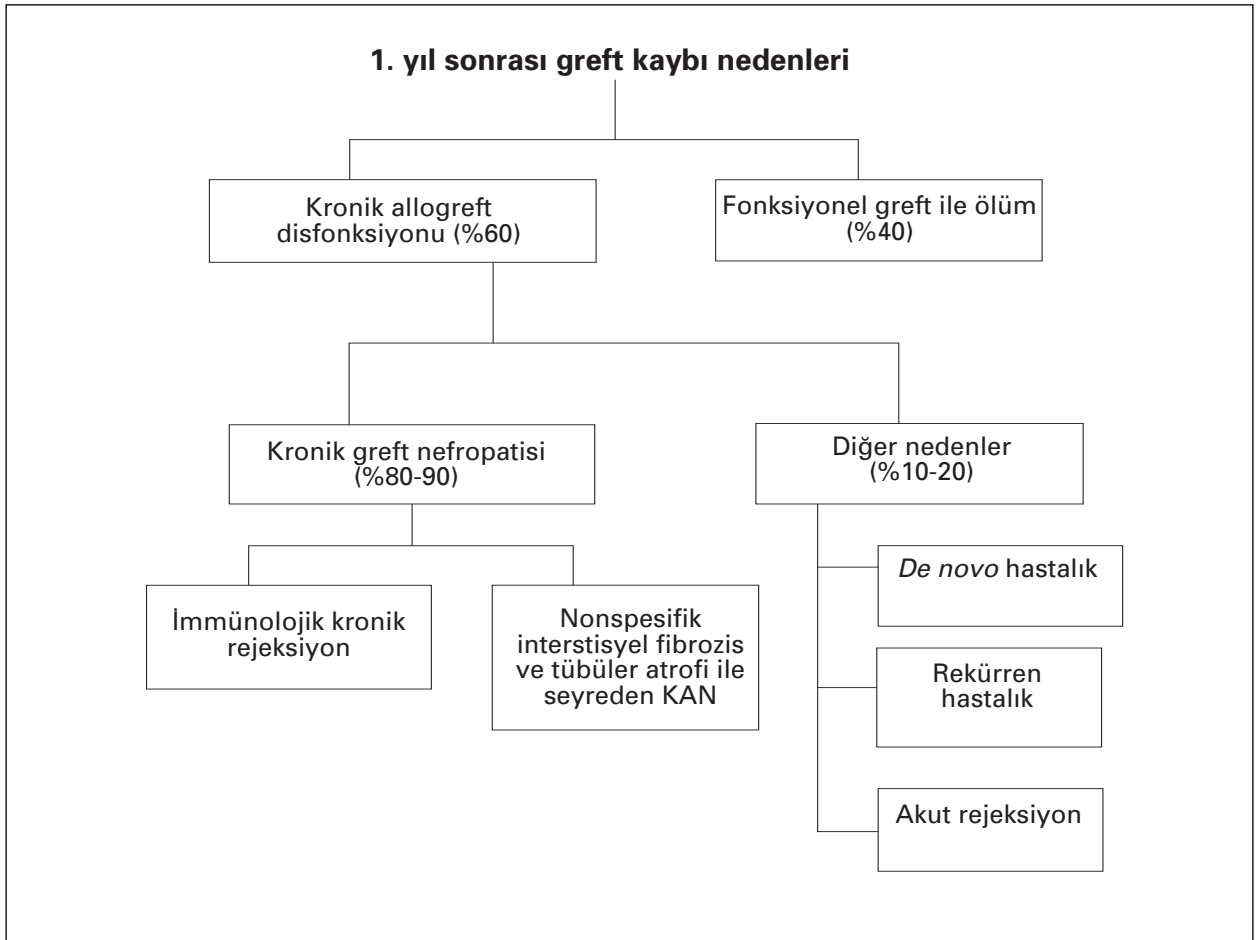
S.B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Organ Nakli Merkezi, İzmir



Şekil 1. Siklosporin tedavisi alan hastalarda böbrek kaybı nedenleri (4).

KAN'a sebep olan risk faktörlerini immünolojik ve immünolojik olmayan şekilde ikiye ayırabiliriz. İmmünolojik faktörler arasında fazla HLA "mismatch: doku uyumsuzluğu" sayısı, AR ataklarının şiddeti ve sıklığı, yüksek PRA düzeyleri, donör spesifik anti-HLA antikorunun varlığı, CMV infeksiyon ataklarının varlığı ve yetersiz immünoşüpresyon sayılabilir. İmmünolojik olmayan faktörler de takılan organın kalitesi (böbrekteki glomerül sayısı), donörün yaşlı olması, iskemik (soğuk veya sıcak) hasarın uzun olması, ameliyat sonrası dönemde gecikmiş greft fonksiyonu veya akut tübül nekroz görülmesi, özellikle kalsinörin inhibitörleri (KN-İ) gibi bazı ilaçları kullanması, hastaya hipertansiyon veya hiperlipideminin eşlik etmesi olarak belirtilebilir (Tablo 2).

İmmünolojik faktörler erken dönemdeki tübulo-interstisyel hasarla karşımıza çıkar ve histopatolojilerinde peritübül kapillerde C4d akümülyasyonu oldukça özgüdür (12). Bu hastalarda ayrıca donör-



Şekil 2. Transplantasyon sonrası böbrek kaybı nedenleri (3).

Tablo I. KAN histopatolojik sınıflaması**İnterstisyel fibrozis**

- ci0: Kortikal alanda %5'e varan interstisyel fibrozis
- ci1: Hafif; Kortikal alanda %6-25 interstisyel fibrozis
- ci2: Orta; Kortikal alanda %26-50 interstisyel fibrozis
- ci3: Şiddetli; Kortikal alanda %50'den fazla interstisyel fibrozis

Tübüler atrofi

- ct0: Tübüler atrofi yok
- ct1: Kortikal alanda %25'e varan tübüler atrofi
- ct2: Kortikal alanda %26-50 tübüler atrofi
- ct3: Kortikal alanda %50'den fazla tübüler atrofi

Derecelendirme

- I derece (Hafif): ci1, ct1
- II derece (Orta): ci2/ct2; ci1/ct2; ci2/ct1
- III. derece (Şiddetli): ci3/ct3; ci2/ct3; ci3/ct2

Tablo II. KAN için risk faktörleri**Modifiye Edilemeyen**

- Donörle ilişkili özellikler (yaş, mevcut hastalık)
- Bağış ile ilişkili olaylar (soğuk iskemik süresi)
- HLA uyumsuzluğu
- Alloantijenlere immün cevap
- Nakil sonrası durumlar (aşırı stres, oksidatif stres)

Modifiye Edilebilen

- Kalsinörin-inhibitörü nefrotoksitesisi
- Nakil sonrası ortaya çıkan hastalık (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi)
- Yetersiz immünoşüpresyon
- Viral enfeksiyon
- Proteinüri

spesifik antijenlerde saptanır (13). Tekrarlayan akut rejeksiyonlar dışında süregelen subklinik rejeksiyon işlemi söz konusudur. Süregelen subklinik rejeksiyonların erken tanınması ve erken tedavisi için birçok merkez günümüzde protokol biyopsilerini önermektedir. Subklinik rejeksiyonların tedavisinde yetersiz kalınmasının, akut serum kreatinin değişikliği olmadan, sinsi bir şekilde tübüleri yok ettiği ve interstisyumda fibroze yol açtığı bilinmektedir (14). KN-İ nefrotoksitesisi ile birlikte görülen KAN'da ise ilerleyici arteriolar hiyalinozis, iskemik glomerülo-skleroz ve interstisyel fibrozis söz konusudur. KAN genellikle hipertansiyon, proteinüri ve serum kreatinin düzeyi veya glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile ölçülebilen böbrek işlevindeki tedrici bozuklukla ka-

rakterizedir. Bu tedrici bozukluk her zaman çizgisel bir seyir takip etmeyip dalgalanmalar gösterebilir. Ancak bazen bir sebep olmaksızın aniden, bazen kronik gidişin üstüne bir başka nedenle irreversibl olarak eşik değerin altına düşüp hastanın kronik diyaliz programına dönmesine neden olabilir.

Kronik allogreft disfonksiyonu nedenleri arasında bazı spesifik hastalıklar, kronik kalsinörin inhibitör kullanımı, diyabet ve hipertansiyon gibi nonspesifik faktörler ile transplant glomerülopati sayılabilir. Spesifik hastalıkların en sık karşılaşılan nedeni alıcıdaki hastalığın nüksüdür. IgA glomerülo-nefriti %30 oranında nüks ederken, membranoproliferatif glomerülo-nefritte ve hemolitik üremik sendromda (HUS) bu oran %60'lara kadar çıkabilir. Greft kaybı

açısından rölatif risk IgA nefropatisinde 1.2 iken, HUS'de 5.6'ya yükselir.

Böbrek transplantasyonunda devrim yaratan Cs ile daha sonra kullanıma giren takrolimus AR şiddet ile sıklığını belirgin ölçüde azaltmış ve erken dönem böbrek sağkalımında belirgin bir düzelme sağlamıştır. Ancak bu ilaçların uzun süre kullanılması klinisyenler arasında bir ikilemin doğmasına neden olmuştur. Allogreftte karşı oluşan reaksiyonu kontrol altına almak için kullanılan bu güçlü ilaçlar aynı zamanda nefrotoksik yan etkileriyle böbrekte progresif fibrozise yol açarak KAN'a neden olmaktadır. KN-İ renal vazokonstrüksiyon, proksimal tübüler toksisite, interstisyel nefrit ve vaskülopatiyeye yol açmaktadır. Bu belirtiler aynı zamanda bu ilaçları böbrek dışı organ nakli için alan hastaların böbreklerinde de görülmektedir. Histopatolojik olarak proksimal tübülüslerde izometrik vakuolizasyon, dev mitokondriolar ve mikrokalsifikasyonlar saptanmakta, arter ve arteriollerde ise intimal mukoid kalınlaşma ve nodüler hiyalinizasyon saptanmaktadır. Arteriolar hiyalinozis, genellikle transplantasyondan 3-12 ay sonra görülmekte ve Cs çukur seviyesinin 3 aylık ortalamasının 200 ng/ml düzeyinin üzerinde seyrettiğinin göstergesi olmaktadır (15). Bu histopatolojik değişiklik doz azaltılmasıyla geri dönüşümlü olabildiği halde özellikle ilk 5 yıl siklosporinin 5 mg/kg'dan daha yüksek dozda uygulandığı hastalarda kalıcı olmakta ve hastaların %75'inde görülmektedir.

KN-İ, anjiyotensin 2, TGF- β , osteopontin gibi sitokinlerin sentezini artırırken, NO sentezini azaltarak fibrozise neden olur (16). Siklosporin, süperoksit ajanların yapımını (17) ve vasküler permeabilityi (18) artırır, endotelde apoptozise neden olarak (19) von Willabrand faktörün salınmasına (20) yol açar. Ayrıca, bu ajanlar hastada hipertansiyon ve hiperlipidemi gelişmesini de kolaylaştırır. Bu faktörlerin yarattığı progresif endotel hasarı sonuçta tübulo-interstisyel fibrozis ve atrofiye yol açar. Fibrozis ise kan akımının daha da azalmasına ve böylece hipoksinin artmasına yol açarak fasit daire ile olayların ilerlemesine neden olur. Kalsinörin inhibitörleri ayrıca sistemik arteriyel hipertansiyona yol açarak KAN oluşumuna yol açar. KN-İ kullanan hastalarda %40-70 sistemik hipertansiyona rastlanmaktadır (21). KN-İ'nin yarattığı bu hipertansiyondan endotelin sorumlu tutulmaktadır. Deneysel çalışmalarda endotelin reseptor antagonisti verilen hayvanlarda, kontrol grubunda oluşan Cs ile tetiklenen hipertansiyon gelişmemiştir (22). Ancak hasta sayısı büyük

Avrupa (23) ve Amerika (24) çalışmalarında siklosporinin hipertansif etkisinin takrolimustan fazla olduğu görülmüştür.

TGF- β , fibrozisten en fazla sorumlu olan sitokinlerden biridir (25). TGF- β , direkt olarak ekstraselüler matriks komponentlerinin sentezini uyarır ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) gibi proteaz inhibitörlerini stimüle ederek matriksin çözünmesini bloke eder (25,26). Ayrıca, TGF- β , bugüne kadar bilinen en kuvvetli vazokonstrüktör madde olan endotelin-1 yapımını da artırır. Vazokonstrüksiyonun da kronik böbrek yetmezliğinden sorumlu en önemli faktörlerden biri olduğu bilinmektedir (27). Losartan ile TGF- β seviyesi düşürülen hayvanlarda interstisyel fibrozis ve dolayısıyla KAN gelişmesi engellenmiştir (28).

Takrolimus (n=79) ve siklosporin (n=65) kullanılan 144 kadaverik böbrek transplantasyonlu hastalar üzerinde yapılan protokol biyopsilerde 2 yıl sonunda takrolimus kullanan hastaların %62.0, siklosporin kullananlarda ise %72.3 oranında KAN histopatolojik bulguları ortaya çıktığı belirlenmiştir (29). Gruplar arasında KAN görülme oranı açısından fark saptanmamıştır. Ancak yaşlı donörlerden böbrek alınanlarda (p<0.01), KN-İ nefrotoksitesisi saptananlarda (p<0.001), sitomegalovirüs enfeksiyonu geçirenlerde (p=0.038) ve ilk yıl içinde AR atağı geçirenlerde (p=0.045) aldığı ilaca bakmaksızın KAN görülme oranının fazla olduğu bildirilmiştir. Çok değişkenli analizde ise KAN açısından en anlamlı etkenlerin nefrotoksisite ve AR olduğu gösterilmiştir.

Pankreas-böbrek transplantasyonu uygulanan tip 1 diyabetli hastalarda yapılan protokol biyopsileri sonucu birinci yıl sonrası bile arteriolar hiyalinozis (%62.0), fibrozis (%33.2), tübüler mikrokalsifikasyon (%42.7) gibi KAN tanımlı histopatolojik bulgular saptanmıştır. Transplantasyondan 10 yıl sonrasında bu oranların %90'ın üzerine çıktığı, Banff 1 KAN'ın %100, Banff II ve III'ün %89.8 oranında görüldüğü bildirilmiştir (30).

KAN sebepleri arasında önemli bir grubu da hipertansiyon oluşturmaktadır. 29751 hastanın izlendiği çok merkezli CTS çalışmasında tansiyonu 140 mmHg'nın altında olan hastalar ile 180 mmHg'nın üstünde seyredenler arasında KAN gelişmesi açısından anlamlı fark bulunmuştur (31). Transplantasyon sonrası gelişen diyabetin de böbrek işlevi ve böbrek sağkalımına olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir (32). CMV enfeksiyonları virüsün direkt etkisi dışında rejeksiyon ataklarını da tetikleyerek KAN geliş-

mine neden olmaktadır (33,34). AR ataklarının sıklığı, şiddeti ve özellikle transplantasyon sonrası 3. aydan sonra görülmesi KAN gelişimi açısından istatistiksel açıdan anlamlı faktörler olarak saptanmıştır (34-36). 279 hastanın gözlemlendiği bir çalışmada, transplantasyondan 6 ay sonra görülen AR ataklarının mevcudiyetinin KAN riskini göreceli olarak (relatif risk) 3.8, rejeksiyon atağının şiddetli olmasının ise 2.7 kat artırdığı bildirilmiştir (34).

Altı yüz elli dört hastayı içeren gözlem çalışmasında hastaların 297'si ilk 3 ay içinde, 87'si ilk 3 aydan sonra bir veya daha fazla AR atağı geçirmiş olduğu gözlenmiştir (36). Bu çalışmada hiç AR atağı geçirmemiş, ilk 3 ay içinde ve daha sonra AR atağı geçirmiş hastaların 10 yıllık böbrek sağkalımları 3 grup halinde incelenmiş, 10 yıllık böbrek sağkalım oranları sırasıyla yüzde 94, 86 ve 45 olarak bulunmuştur. Geç AR ataklarının uzun dönem böbrek sağkalımını olumsuz etkilediği gösterilmiştir.

Uzun süre takipli protokol biyopsi serilerinde nefronların geri dönüşümsüz kaybı ve bunun histolojik göstergesi olan glomerüloskleroz ile kendini belli eden KAN 2 safhada karşımıza çıkar (14). İskemik hasarlanmanın erken dönemini takip eden 2-5 yıllık sürede az sayıda glomerül kaybı olur. Bu süre içindeki glomerüller hasarlanma subklinik rejeksiyonlar, soğuk iskemi süresi ve KN-İ nefrotoksitesi ile ilişkilidir. Daha sonraki dönemde periglomerüller fibrozis ve tübüler iskemiye bağlı atübüler glomerüller karşımıza çıkar. İnterstiyel fibrozis gelişimi 1 yıl içinde tübüler atrofi gelişiminin önüne geçer. Bu da tübüler hasar dışında iskemi-reperfüzyon hasarı ile immün mekanizmaların interstiyel hasarlanmaya ayrıca neden olduğunu göstermektedir (37).

KAN'ın Önlenmesi ve Tedavi Seçenekleri

Klinik olarak KAN gelişimini gösterecek biyopsi dışında elimizde objektif bir parametre yoktur. Ancak glomerüller filtrasyon hızının 30 ml/dk seviyesinin altına düştüğü durumlarda serum kreatinin düzeyinde yükselmeler başlar ve bundan sonra süreci geri döndürmek oldukça zordur (37). Bu nedenle nefrotoksik ilaçlardan kaçınma, hipertansiyon ve hiperlipidemi tedavisi gibi KAN gelişmesine yol açan sebeplerden korunmanın en önemli adımını oluşturmaktadır.

Çok merkezli, iyi planlanmış, prospektif randomize çalışmaların azlığı nedeniyle KAN tedavisinde yürütülecek strateji konusunda kesinleşmiş çözümler

yoktur. Ayrıca, KAN patofizyolojisinde birçok faktörün aynı zamanda rol oynaması, değişik faktörlerce oluşturulan reaksiyona benzer cevap ve tamir mekanizmalarının tetiklenmesi ve sonucunda nonspesifik fibrozis ile sklerozis yanıtalarının alınması, tedavideki stratejinin oluşturulmasını zora sokmaktadır. Ancak en önemli nokta bu süreçte immünolojik olan ve immünolojik olmayan sebeplerin ortaya konulmasıdır. Tedavi aşamasında en önemli karar aşaması subklinik rejeksiyon ve KN-İ toksisitesi ayrımıdır. 1., 2. ve 3. aylarda yapılan protokol biyopsileri sonucu subklinik rejeksiyonun tedavi edilmesinin KAN gelişimini önleyen en etkin strateji olduğu iddia edilmektedir (38). Bunun yanında ilk 6 ayda takrolimus ve MMF içeren güçlü immüno-supresif protokollerin de subklinik rejeksiyonu önleyici etkileri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (39,40). Ancak, bu protokollerin de CVM veya BK virüs nefropatisi gibi diğer KAN nedenlerine yol açtığı da bilinmektedir.

KAN gelişiminde immünolojik faktörlerin yer almasına karşın, özellikle KN-İ kan düzeylerinin terapötik seviyelerde olduğu durumlarda KN-İ dozlarında artışa gidilmesi önerilmemektedir. Aksine, bu ilaçların dozlarının azaltılması veya ilacın kesilmesi ile yerine veya yanına mikofenolat mofetil (MMF) veya sirolimus eklenmesi, KAN tedavisinin temelini oluşturmaktadır. MMF etiyolojisinde hümmoral immünitinin rol oynadığı KAN olgularında antikor sentezini ve antijen-antikor kompleksinin oluşmasını engellemektedir. Renal transplantasyon sonrası influenza aşısı yapılan hastalarda antikor düzeyi, MMF yerine Aza kullananlara göre Cs, kortikosteroid ve MMF kullanan grupta daha düşük ölçülmektedir (41).

Önceki yıllarda bu grup ilacın kesilmesi ve Aza ile steroid içeren tedavinin sürdürülmesi, AR oranlarının %40'lara çıkmasına neden olmuştur (42). MMF ve sirolimus gibi nefrotoksik olmayan ve daha güçlü ilaçların klinik kullanıma girmesiyle KN-İ dozunun azaltılması veya kesilmesi daha güvenle kullanılmaya başlanmıştır. Weir (43), Cs, Aza ile prednizolon kullanan ve serum kreatinin seviyesi ortalama 3.5 mg/dl olan 28 hastada, Cs dozunu yarıya düşürerek ve Aza yerine MMF kullanarak hastaların %75'inde GRF'de düzelme sağlamıştır. Aynı zamanda Cs'nin azaltılmasıyla ortanca arteriyel tansiyonun düzeldiği ve bunun da böbrek işlevinin düzelmesinde katkısı olduğu vurgulanmıştır. Aynı araştırmacı daha çok hastayı içeren, daha uzun takip süresi olan ve KN-İ'yi kesip veya dozunu azaltıp, Aza yerine

MMF'yi kullandığı bir başka çalışmada, bozulmaya yüz tutmuş böbrek işlevinde düzelme ve histopatolojik olarak TGF- β , ekspresyonunda azalma sağlandığını göstermiştir (44). Böbrek işlevlerindeki en iyi düzelme KN-İ'nin kesildiği grupta (%72.2) gözlenmiştir.

AR görülme sıklığı açısından Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'daki merkezlerin katıldığı çok merkezli çalışmanın verilerinin toplandığı bir meta-analizde 2 ve 3 gram MMF'nin AR atak hızını ve şiddetini Aza'ya göre istatistiksel olarak azalttığı ve 1 yıllık böbrek sağkalımının MMF gruplarında Aza'ya göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (45). 47693 hastayı içeren çok merkezli retrospektif bir çalışmada ise MMF'nin 1 yıldan sonra görülen geç AR oranını Aza'ya göre %65 oranında azalttığı saptanmıştır (49). 66774 hastayı içeren çok merkezli retrospektif bir diğer çalışmada ise AR etkisi düzeltilerek yapılan analizde MMF alan hastalarda KAN görülme oranı %27 azalmıştır (47). Bu çalışmada ayrıca hasta sağkalımı da MMF grubunda istatistiksel olarak daha iyi bulunmuştur. Biyopsi ile kanıtlanmış KAN tanısı alan 121 hastayı içeren prospektif bir çalışmada ise Cs alan hastalarda Cs düzeyi düşürülmeden MMF'nin tedavi protokolüne sokulması ile GFR eğrisindeki düşüşün sona erdiği gösterilmiştir (48).

Nefrotoksik olmaması nedeniyle KAN tedavisinde yararlı olacağı iddiasında bulunan bir diğer ilaç grubu da mTOR inhibitörleridir. Siklosporinin kesildiği ve sirolimusun Aza (49) veya MMF (50) ile kombine edildiği çalışmalarda etkili immünosüpresyon sağlanmakla beraber, sirolimus (51) veya everolimusun (52) KN-İ ile kombine edildiği çalışmalarda KN-İ toksisitesi artmaktadır. Ancak, everolimusun IL-2 blokerleri ve düşük doz Cs ile kombine edildiği protokoller umut verici gözükmektedir (53).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), angiopoietin veya endotel hücre büyüme faktörlerinin yapımını stimüle eden diğer ajanlar gibi büyüme faktörleri kullanılan anjiyojenik tedavilerin, endotel prekürsör hücreleri mobilize ederek, antiapoptik endotel hücre genlerini düzenleyerek ve böylece transplantte böbreğin mikrovasküler yapısını koruyarak böbreğin sağkalımını uzatma potansiyeline sahip olduğu iddia edilmektedir (54-56). Bu alandaki çalışmalar umut verici olmakla beraber ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, KN-İ grubu ilaçlar organ naklinin temel ilaç gruplarından biridir. Bu ilaçlar sayesinde

organ naklinde yeni ufuklar açılmış, AR oranları azalmış ve erken dönemde böbrek sağkalım oranları artmıştır. Ancak bu ilaçlar nefrotoksik yan etkileri nedeniyle uzun dönem böbrek sağkalımına etkili olamamıştır. MMF erken ve geç dönem AR oranını azaltarak, KAN oluşumunda tetikleyici mekanizmaları harekete geçiren KN-İ ajanlarının dozunun AR oranında artışa sebep olmadan azaltılmasına yardımcı olarak ve KN-İ düzeylerinde düşmeye neden olmadan böbrek fonksiyonlarında iyileşmeye yol açarak KAN tedavi stratejisinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Ayrıca, bu stratejide hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve proteinüri gibi immünolojik olmayan faktörlerle de aktif olarak mücadele edilmelidir.

Kaynaklar

1. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbaş A, Vitko S, Nashan B, et al. Symphony-Comparing standard immunosuppression to low dose cyclosporine, tacrolimus or sirolimus in combination with MMF, daclizumab and corticosteroids in renal transplantation. WTA Boston 22-27 June 2006.
2. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease rates over the most recent era. *Am J Transplantation* 2004;4:378-84.
3. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000;342:605-612.
4. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346:580-90.
5. Marcen R, Pascual J, Teruel JL, Villafruela JJ, Rivera ME, et al. Outcome of cadaveric renal transplant patients treated for 10 years with cyclosporine: is chronic allograft nephropathy the major cause of late graft loss? *Transplantation* 2001;72:57-62.
6. Marcussen N, Nyengaard J, Christensen S. Compensatory growth of glomeruli is accomplished by an increase number of glomerular capillaries. *Lab Invest* 1994;70:868-74.
7. Kang DH, Anderson S, Kim YC, Mazalli M, Suga S, Jefferson JA, et al. Impaired angiogenesis in the aging kidney: potential role of VEGF and TSP-1 in renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001;37:601-11.
8. Kang DH, Joly AH, Oh SW, Hugo C, Kerjaschki D, Gordon KL, et al. Impaired angiogenesis in the remnant kidney model: potential role of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1. *Am Soc Nephrol* 2001;12:1434-37.
9. Bohle A, Mackensen-Haen S, Wehrmann M. Significance of post-glomerular capillaries in the pathogenesis of chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 1996;19:191-5.
10. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55:713-23.
11. Solez K. International standardization of criteria for histologic diagnosis of chronic rejection in renal allografts. *Clin Transplant* 1994;8:345-50.
12. Mauiyyedi S, Pelle PD, Saidman S, Collins AB, Pascual M, Tolkoff-Rubin NE, et al. Chronic humoral rejection: identifi-

- cation of antibody mediated chronic allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *Am J Soc Nephrol* 2001;12:574-82.
13. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, et al. Antibody-mediated rejection criteria: An addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003;3:708-14.
 14. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Delta analysis of posttransplantation tubulointerstitial damage. *Transplantation* 2004;78:434-41.
 15. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: Longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004;78:557-65.
 16. Sudhir K, MacGregor JS, DeMarco T, De Groot CJ, Taylor RN, Chou TM, et al. Cyclosporine impairs release of endothelium derived relaxing factors in epicardial and resistance coronary arteries. *Circulation* 1994;90:3018-23.
 17. Diederich D, Skopec J, Diederich A, Dai FX. Cyclosporine produces endothelial dysfunction by increased production of superoxide. *Hypertension* 1994;23:957-61.
 18. Moore LC, Mason J, Feld L, Van Liew JB, Kaskel FJ. Effects of cyclosporine on endothelial albumin leakage in rats. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:51-7.
 19. Kochi S, Takanaga H, Matsuo H, Ohtani H, Naito M, Tsuruo T, et al. Induction of apoptosis in mouse brain capillary endothelial cells by cyclosporine A and tacrolimus. *Life Sci* 2000;66:2255-60.
 20. Collins P, Wilkie M, Razak K, Abbot S, Harley S, Bax C, et al. Cyclosporine and cremaphor modulate von Willibrand factor release from cultured human endothelial cells. *Transplantation* 1993;56:1218-23.
 21. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1994;4 (Suppl 1):30-38.
 22. Takeda Y, Mitamori I, Wu P, et al. Effects of an endothelin receptor antagonist in rats with cyclosporine induced hypertension. *Am J Kidney* 1995;26:932-37.
 23. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. A report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997;64:436-43.
 24. Prisch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997;63:977-83.
 25. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor ., *Am Sci Med* 1995;268-77.
 26. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor , in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:1286-1292.
 27. Gellai M. Physiological role of endothelin in cardiovascular and renal hemodynamics: studies in animals. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:64-68.
 28. Border WA, Noble NA. Interactions of transforming growth factor, and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension* 1998;31:181-188.
 29. Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tarolimus versus cyclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998;66:1736-40.
 30. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.
 31. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 1998;53:217-221.
 32. Kasiske AM, Chakkerla H. Successful renal transplantation in American Indians. *Transplantation* 1998;66:209-14.
 33. Geddes CC, Church CC, Collidge T, McCurden EA, Gillespie G, et al. Management of cytomegalovirus infection by weekly surveillance after renal transplant: analysis of cost, rejection and renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1891-8.
 34. Humar A, Kerr S, Gillingham KJ, Matas AJ. Features of acute rejection that increase risk for chronic rejection. *Transplantation* 1999;68:1200-1203.
 35. Opelz G. Critical evaluation of the association of acute with chronic graft rejection in kidney and heart transplant recipients. The Collaborative Transplant Study. *Transplant Proc* 1997;29:73-76.
 36. Sijpkens YW, Doxiadis II, Mallat MJ, de Fijter JW, Bruijn JA, et al. Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation. *Transplantation* 2003;75:204-207.
 37. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3015-26.
 38. Rush D, Nickerson P, Gough J, McKenna R, Grimm P, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: A randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2129-34.
 39. Furness PN, Philpott CM, Chorbadjian MT, Nicholson ML, Bosmans JL, et al. Protocol biopsy of the stable renal transplant: A multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation* 2003;76:969-73.
 40. Moreso F, Alperovich G, Fulladosa X, Gil-Vernet S, Ibernon M, et al. Histologic findings in protocol biopsies performed in stable renal allografts under different immunosuppressive schedules. *Transplant Proc* 2003;35:1666-8.
 41. Smith KGC, Isbel NM, Catton MG, Leydon JA, Becker GJ, Walker RG. Suppression of the humoral immune response by micophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:160-4.
 42. Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, Alfrey EJ, Halloran P, et al. Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation* 2003;75:2048-2053.
 43. Weir MR, Anderson L, Fink JC, Gabregiorgish K, Schweitzer EJ, et al. A novel approach to the treatment of chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 1997;64:1706-1710.
 44. Weir MR, Ward MT, Blahut SA, Klassen DK, Cangro CB, et al. Long-term impact of discontinued or reduced calcineurin inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2001;59:1567-1573.
 45. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hoofman L, Baker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation* 1997;63:39-47.
 46. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, Gordon RD, Liebman MN, et al. Long-term use of mycophenolate mofetil is associated with a reduction in the incidence and risk of late rejection. *Am J Transplantation* 2003;3:68-73.
 47. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000;69:2405-2409.
 48. Molina MG, Seron D, Moral RG, Carrera M, Sola E, et al.

- Mycophenolate mofetil reduces deterioration of renal function in patients with chronic allograft nephropathy. A follow-up study by the Spanish Cooperative Study Group of Chronic Allograft Nephropathy. *Transplantation* 2004;77:215-220.
49. Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, et al. Sirolimus (rapamycin) based therapy in human renal transplantation. *Transplantation* 1999;67:1036-42.
 50. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramner L, Squifflet JP, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000;69:1252-60.
 51. MacDonald AS. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 2001;71:271-6.
 52. Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, Mourad G, Jaffe J, Haas T. Everolimus and reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients: A three-year phase II, randomized, multicenter, open label study. *Transplantation* 2004;9:1332-40.
 53. Pascual J. Concentration controlled everolimus (certican): Combination with reduced dose calcineurin inhibitors. *Transplantation* 2005;79:S76-S79.
 54. Kang DH, Hughes J, Mazzali M, Schreiner GF, Johnson RJ. Impaired angiogenesis in the remnant kidney model: VEGF administration reduces renal fibrosis and stabilizes renal function. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1448-57.
 55. Chavakis E, Dimmeler S. Regulation of endothelial cell survival and apoptosis during angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:887-93.
 56. Kang DH, Jeong HJ, Kim YS, Yang CW, Johnson RJ. Transplant graft vasculopathy: An emerging target for prevention and treatment of renal allograft dysfunction. *Yonsei Med J* 2004;45:1053-58.