

Nakledilmiş Böbreğini Kaybetmiş Olan Hastalar

Patients with a Failed Renal Transplant

ÖZ

Renal transplantasyon, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'nin en iyi tedavisidir. Öte yandan, transplantasyondan sonra erken veya geç dönemde hastaların büyük bir kısmında graft kaybı ortaya çıkmakta ve hastalar diyalize dönmektedir. Bu hastalar immünsupresif tedavi sürecinden geçmiştir ve rutin diyaliz hastalarına kıyasla pek çok tıbbi komplikasyon (özellikle enfeksiyon ve kanser gelişimi) için riskli durumdadır. Ayrıca, transplantasyonun sağladığı kaliteli hayattan sonra diyalizin getirdiği kısıtlamalar psikolojik problemlere yol açabilir. Söz konusu problemlerin nasıl önlenebileceği veya ortaya çıktıkları zaman nasıl tedavi edileceği konusu tartışmalıdır. Bu hastaların tedavi sürecindeki belirsizliklerini şu başlıklar altında incelemek mümkündür. 1- Graft disfonksiyonunun hangi aşamasında hastalar diyalize geri dönmelidir? 2- Graft kaybı sonrasında en uygun replasman tedavisi hangisidir? 3- Bu hastalarda diyaliz süresinde ortaya çıkabilecek başlıca problemler hangileridir ve nasıl tedavi edilmelidir? 4- Hastaların almakta oldukları immünsupresif ilaçlar hangi protokole göre kesilmelidir? 5- Graft nefrektomi indikasyonları nelerdir? 6- Retransplantasyonun getiri ve götürüleri nelerdir? Bu derlemede söz konusu problemlerin çözümleri irdelenmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Allograft yetmezliği, Diyalize dönüş, Graft nefrektomi, İmmünsupresyon, Retransplantasyon

ABSTRACT

Renal transplantation is the best method of renal replacement therapy for patients with end-stage renal disease. On the other hand in the early or late period of transplantation, majority of patients suffer from allograft failure and return to the dialysis. These patients carry the risks of adverse effects of previous immunosuppressive therapy (i.e infections and cancers). Furthermore, worse quality of life and many limitations of dialysis result in psychological problems. The controversial issues in treatment of these patients can be summarized under the headings of : 1- In which stage of allograft failure these patients should return to dialysis? 2- Which is the most appropriate renal replacement therapy after the renal allograft failure? 3- What are the main problems during dialysis practice and how should these problems be managed? 4- How should the immunosuppression regimen be managed? 5- What are the indications for transplant nephrectomy? 6- What are the advantages and drawbacks of retransplantation? In this review these problems were discussed.

KEY WORDS: Allograft failure, Graft nephrectomy, Immunosuppression, Retransplantation

Tülin AKAGÜN
Mehmet Şükrü SEVER

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi : 22.11.2011

Kabul Tarihi : 02.05.2012

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetersizliği olan (SDBY) hastalarda böbrek nakli tercih edilen renal replasman tedavisidir. Diyaliz tedavisindeki hastalar ile kıyaslandığında, böbrek nakli yapılmış olan hastaların sağkalımı (1) ve yaşam kalitesi (2) daha iyi, sağlık harcamaları ile ilgili giderleri ise daha azdır (3).

Öte yandan transplantasyonun sağlamış olduğu bu avantajlar sürekli değildir; bir süre sonra hastaların büyük çoğunluğunda allograft yetmezliği ortaya çıkar. Kadavra ve canlı donörlerden yapılan böbrek nakli sonrasında 5 yıllık graft sağkalımı sırasıyla %66 ve %67'dir. (4). United States Renal Data System (USRDS) veri tabanı kayıtları-

Yazışma Adresi:

Tülin AKAGÜN
Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Gsm : 0 505 451 48 70
E-posta : tulinozbay@yahoo.com

rına göre hastaların yıllık graft kaybı oranının %4 olduğu gösterilmiştir (5). Aynı ülkenin transplantasyon veritabanı (UNOS/OPTN) incelenerek yapılmış olan bir başka çalışmada yıllar içinde renal allograft sağkalımının transplantasyonun ilk aylarında iyileşme gösterdiği, ancak geç dönemde bu iyileşmenin kaybolduğu ve hastaların önemli bir kısmında allograft yetmezliği geliştiği tespit edilmiştir (6). Bu analizlerin işaret ettiği ortak nokta şudur: Diyalize dönen graft kayıplı hasta sayısı yıldan yıla artmaktadır; 2002 yılında diyalize başlayan 103,318 hastanın 4218'i (%4) renal allograft yetmezliğine bağlı olarak diyalize başlamıştır ve bu sayı 1988'deki sayının yaklaşık olarak iki katıdır (7).

Bu hastalar immünsupresif tedavi sürecinden geçmiştir ve rutin diyaliz hastalarına kıyasla pek çok tıbbi komplikasyon (özellikle enfeksiyon ve kanser gelişimi) için riskli durumdadır. Ayrıca, transplantasyonun sağladığı kaliteli hayattan sonra diyalizin getirdiği kısıtlamalar psikolojik problemlere yol açabilir. Söz konusu problemlerin nasıl önlenilebileceği veya ortaya çıktıkları zaman nasıl tedavi edileceği konusu tartışmalıdır.

1. Renal allograft yetmezlikli hastalarda diyalize dönüş zamanı

Literatürde son dönem böbrek yetersizlikli (SDBY) hastalarda diyalize başlama zamanı ile ilgili öneriler mevcut olduğu halde (8, 9, 10) renal allograft yetmezlikli hastalarda diyalize dönüş zamanlaması hakkında kesin veri yoktur. Arias ve ark. (11) graft disfonksiyonu nedeniyle hemodiyalize (HD) dönmüş 70 hasta ile ilk kez hemodiyalize başlayacak olan SDBY'li 122 hastayı geriye yönelik olarak karşılaştırmıştır. Nakledilmiş böbreğini kaybetmiş grupta HD'e başlangıç aşamasında üre değeri daha yüksek ($p=0,018$) ve hemoglobin düzeyi ($p=0,04$) daha düşük bulunmuştur. Nakledilmiş böbreğini kaybetmiş grupta diyalize dönüş anında GFH 9 mL/dak iken ilk kez HD'e başlanacak olan SDBY'li grupta 13 mL/dak olarak saptanmıştır ($p=0,048$). Hastaların diyalize döndükten sonraki ilk yıl içinde en az bir kez hastaneye başvurusu olarak tanımlanan morbidite nakledilmiş böbreğini kaybetmiş grupta %57, SDBY'li grupta %29 olarak bulunmuştur; graft disfonksiyonu olan grupta hasta sağkalımı 1. yılda %73'tür. Özetle, diyalize geç başlamak renal allograft yetmezlikli hastalarda mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır (11).

Diyalize geç dönmenin temel sebeplerinden biri düzenli nefrolog kontrolünde bulunmamaktır. Öte yandan, nefrologlar tarafından izlenen hastaların da diyalize geç başlaması sık görülen bir durumdur. Hem hastanın ve zaman zaman doktorun graft kaybını kabullenmemesi diyalize dönüşlerde gecikmeye neden olmaktadır (11, 12). Ayrıca, uzun süreli kortikosteroid tedavisi kas kitlesini ve dolaylı şekilde kreatinin üretimini azaltabilir; böylece serum kreatinin düzeyi tayiniyle böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi yanlışlıklara yol açabilir (12). Bu konuda yapılmış ilginç bir çalışmada böbrek nakli yapılmış olan 284

hastada inulin klirensi, Cockcroft-Gault ve Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülleri ile glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değerlendirilmiş, böylece Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) rehberine göre kronik böbrek hastalığının evresi belirlenmiştir. Sonuçta hastaların %25'inde hesaplanan GFH'nin inulin klirensi ile hesaplananla uyuşmadığı saptanmıştır. Ayrıca formül ile değerlendirildiğinde böbrek nakli yapılmış olan hastaların 2/3'ünden azı K/DOQI kriterlerine göre doğru evrelenebilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda yazarlar, K/DOQI rehberinin kronik allograft nefropatili hastalara uygulanması durumunda yanlış sonuçlar elde edilebileceğini belirtmişlerdir (13). Özetle hem hastanın, hem de doktorun graft kaybını kabullenmekteki isteksizliği ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesindeki yanlışlıklar transplant nefropatili hastaların diyalize dönüşlerinde gecikmelere yol açmaktadır.

Diyalize dönüş için uygun zamanı değerlendirirken; graft kaybının nedeni, eşlik eden hastalıkların ve ağır proteinürinin varlığı gibi faktörler de göz önüne alınmalı ve her hasta için ayrı ayrı belirlenmelidir.

2. Allograft kaybı sonrasında uygun renal replasman tedavisinin belirlenmesi

Nakledilmiş böbreğini kaybetmiş olan hastalarda diyalize dönüş aşamasında hemodiyalize ya da periton diyalizine (PD) dönüş hakkında yerleşik bilgi yoktur. Duman ve arkadaşlarının (14) yaptıkları geriye yönelik bir çalışmada nakledilmiş böbreğini kaybetmiş 32 hasta ile daha önce böbrek nakli ya da HD uygulanmamış 82 PD hastası karşılaştırılmıştır. Nakledilmiş böbreğini kaybetmiş hasta grubunda peritonit atağı sıklığı $2,42\pm 0,41$ atak/hasta, hiç nakil olmamış hasta grubunda ise $1,61\pm 0,15$ atak/hasta bulunmuştur ($p=0,013$). Hasta sağkalımı 1., 3. ve 5. yıllarda nakledilmiş böbreğini kaybetmiş olan hastalarda %93 ve hiç nakil olmamış PD hastalarında ise sırasıyla %97; %89 ve %82 olarak saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel yönden anlamsızdır. Sonuçta nakledilmiş böbreğini kaybetmiş olan hastalarda PD'nin iyi bir tedavi seçeneği olduğu, ancak PD'ne başladıktan sonra devam edegelen immünsupresyonun yüksek peritonit oranı ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. (14).

Bu konuda yapılmış en büyük çalışmada 494 nakledilmiş böbreğini kaybetmiş PD hastası, 491 yeni PD hastası ve 479 HD'den PD'e dönüş yapan hasta karşılaştırılmıştır (15). Sonuçta teknik sağkalım ve mortalite açısından her üç hasta grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır; ancak bu seride de immün sistemi baskılanmış olan hastalarda daha yüksek oranda peritonit görülmüştür. Benzer şekilde nakledilmiş böbreğini kaybetmiş hastalarda PD ve HD tedavilerinin karşılaştırıldığı geriye yönelik bir çalışmada 21 PD ve 39 HD hastasının kayıtları incelenmiş ve takip süresince 2 grup arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (16). Sonuç olarak, her üç çalışmada da PD'nin günlük pratikte uygulandığından daha sık kullanılması önerilmiştir.

3. Allograft yetmezlikli hastalarda ortaya çıkabilecek problemler

Başarılı bir transplantasyon sürecinden sonra diyalize dönen hastaların hem morbiditesi hem de mortalitesi önemli ölçüde artmıştır. Graftını kaybederek diyalize dönen hastaların, fonksiyone graftlı transplant hastalarının ve nakil için bekleme listesindeki diyaliz hastalarının incelendiği toplam 89.000 olguluk bir serinin sonuçları ilgi çekicidir (17). Ölüm oranları graft fonksiyonları iyi olan hastalarda en düşük, bekleme listesindeki hastalarda yüksek ve graft yetmezliği gelişmesi sonucunda diyalize dönen hastalarda ise en yüksek bulunmuştur. Böbrek nakli öncesi ve sonrası zaman sürecinde diyabetik hastalar ve yaşlı hastalarda ölüm riskinin artmış olduğu bulunmuştur (17). Söz konusu araştırmada, sepsise bağlı ölümlerin graft yetmezliği geliştikten sonraki ilk üç ayda göreceli olarak artmış olduğu (mortalite; graft yetmezlikli hastalarda %16,8, bekleme listesindeki hastalarda %14 ve fonksiyone graftları olan hastalarda %12,7) saptanmıştır. Kansere bağlı ölüm oranları incelendiğinde; bekleme listesinde kansere bağlı ölüm oranının 100 hasta yılı için 0,18 iken, graft fonksiyonları iyi olan hastalarda 0,11 ve graft yetmezliği geliştikten sonra ise 0,25 olarak tespit edilmiştir (17).

Bu hastaların belirli bir süre ile immüsupresif tedavi görmüş olmaları, üzerlerinde inflamasyon kaynağı olabilecek bir organ taşımaları ve psikolojik sorunlarının varlığı komplike bir klinik seyire yol açabilir. Yapılan bir çalışmada, 1985-1995 yılları arasında renal allograft yetmezliği gelişmiş olan 19.208 böbrek nakli yapılmış olan hastanın kayıtları incelenmiştir. Sonuçta ölüm oranı standart diyaliz hastalarına kıyasla çok daha yüksek (%34,5) bulunmuştur (18).

Nakledilmiş böbreğini kaybetmiş hastalarda artmış kardiyovasküler mortalite değişik nedenlere bağlı olabilir. Bilinen kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak son yazılarda endotel disfonksiyonunun da kardiyovasküler morbidite ve mortalitede önemli rol aldığı ortaya konmuştur. Bu konuyu araştırmak amacı ile polikliniğimizde izlediğimiz nakledilmiş böbreğini kaybetmiş hastalar ile hiç nakil olmamış hemodiyaliz hastaları koroner akım rezervi (Coronary Flow Reserve=CFR) tayini ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta nakledilmiş böbreğini kaybetmiş olan hastalarda CFR daha düşük olarak saptanmıştır (1,60±0,20 ve 1,75±0,30, p=0,028) (19, 20). Söz konusu bulgu nakledilmiş böbreğini kaybetmiş olan hastalarda endotelial ve koroner mikrovasküler disfonksiyonla uyumludur. Ayrıca nakledilmiş böbreğini kaybetmiş olan hastalarda serum albümin düzeyinin daha düşük ve CRP'nin (C-reaktif protein) daha yüksek olduğu dikkat çekmiştir; bu bulgu da nakil böbreğini kaybetmiş olan hastalarda inflamasyonun artmış olmasıyla ilişkilidir (19).

Yine kliniğimizde gerçekleştirilmiş başka bir çalışmada nakledilmiş böbreğini kaybetmiş periton diyaliz hastaları, hiç nakil olmamış periton diyaliz hastaları ile karşılaştırılmıştır.

Sonuçta hemodiyaliz hastalarına benzer şekilde nakledilmiş böbreğini kaybetmiş hastalarda CFR daha düşük (1,52±0,20 ve 1,91±0,53, p=0,022) ve CRP daha yüksek bulunmuştur (20). Söz konusu bulgular rejekte graftın yol açtığı inflamasyona bağlanmıştır.

Diğer bir çalışmamızda ise; nakledilmiş böbreğini kaybetmiş hemodiyaliz hastaları ve hiç nakil olmamış hemodiyaliz hastalarının beslenme durumlarını araştırmak amacıyla antropometrik ölçümler (beden kitle indeksi, biceps ve triceps kalınlığı) ve bazı biyokimyasal parametreler (kolesterol, albümin, CRP) değerlendirilmiştir. Nakil edilmiş böbreğini kaybetmiş olan hastalarda serum albümin düzeyi daha düşük ve CRP düzeyleri ise daha yüksektir; bu hasta grubunda antropometrik ölçümler ise anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır (21).

Renal allograft yetmezlikli hastalarda kronik inflamatuvar durum, artmış kardiyovasküler risk, süregelen immüsupresyonun yol açtığı sorunlar (enfeksiyon, kanser) ve diyalize geç dönülmesi artmış mortalite oranı ile ilişkili olabilir (11, 22, 23).

4. İmmüsupresif tedavinin yönetimi

Literatürde graft nefrektomi yapılmamış diyaliz hastalarında immüsupresif tedaviye devam edilmesi ya da kesilmesi yönünde farklı görüşler vardır (23, 24). İmmüsupresif tedaviye devam edilmesi durumunda artmış enfeksiyon, kardiyovasküler hastalık, malignite ve osteoporoz riskleri söz konusudur. Ancak, bu tedavinin kesilmesi halinde kalan böbrek fonksiyonlarının kaybı, akut rejeksiyon riski, duyarlılaşma riski (23, 24) ve steroid kesilme sendromu (adrenal yetmezlik) (25, 26) ortaya çıkabilir.

Hem hemodiyaliz, hem de periton diyalizi hastalarında artakalan böbrek fonksiyonlarının korunması yaşam kalitesi ve sağkalım açısından önemlidir (27, 28). İmmüsupresif tedaviye devam edilmesi transplant fonksiyonunu daha iyi koruyabilir; ancak bu grup ilaçların ciddi yan etki potansiyeli vardır (16, 24). 1972-1996 yılları arasında 197 kez renal transplantasyon yapılan 177 hastaya ait kayıtların incelendiği geriye yönelik bir çalışmada, immüsupresif tedaviye düşük dozda devam edilen ve bu tür ilaçları kesilen hastalara ait veriler incelenmiştir. İmmüsupresif tedavi rejimlerinde ortalama günlük ilaç dozları: prednizon 7,3±13,63 mg azathioprine 56±35,3 mg ve siklosporin 232±168 mg şeklindedir. Sonuçta immüsupresif tedaviye devam edilen grupta enfeksiyonlara ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riskinin artmış olduğu tespit edilmiştir; ancak akut rejeksiyon oranları benzer bulunmuştur (29). Bu çalışmanın sonunda yazarlar, rejeksiyon gelişmiş olan böbrek nakilli hastalarda immüsupresif tedavinin kesilmesini tavsiye etmiştir.

Bu konu hakkındaki bir başka raporda erken (ilk 1 yıl içinde) allograft yetmezliği gelişen hastalarda tüm immüsupresiflerin kesilerek, pre-emptif nefrektomi uygulanması önerilmektedir (25). Bir yıldan sonra gelişen geç allograft yetmezliğinde ise akut rejeksiyonu önlemek için düşük doz immüsupresif

tedaviye devam edilmesi (30, 31) veya risklerin faydalarına ağır basması nedeniyle immüsupresyonun kesilmesi önerilmektedir (25).

Literatürde immüsupresif tedavinin kesilme şekli ile ilgili standart bir protokol yoktur. Graft rejeksiyonu geliştikten sonra öncelikle azathioprine, mikofenolat mofetil ve sirolimus gibi anti-proliferatif ajanların, daha sonra ise bir ay içinde kalsinörin inhibitörlerinin kesilmesi ve son olarak kortikosteroidin 2-3 ay içinde azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (23, 24, 32).

Uzun süre kortikosteroid tedavisi alan renal transplantlı hastalarda; bu preparatların kesilmesine ve endojen steroid hormon sentezinin de baskılanmış olmasına bağlı olarak kortikosteroid kesilme sendromu ortaya çıkabilir. Renal transplantlı hastalarda kortikosteroid kesilmesi sonrasında adrenal fonksiyonların incelendiği bir çalışmada, uzun süre kortikosteroid tedavisi alan hastaların %14'ünde bazal açlık kortizolünün baskılandığı gösterilmiştir (33). Sonuç olarak, steroid tedavisinin 48 ay içinde ve bazal kortizol değerlendirilmesi yapıldıktan sonra kesilmesi önerilmiştir (33). Ancak bu öneriye katılmak güçtür; bu kadar uzun süreli steroid uygulaması ile hastalarda çok farklı komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

5. Graft nefrektomi indikasyonları

Kronik inflamasyonun rejeksiyon gelişmiş olan böbrek nakilli hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran sebeplerden biri olduğu bilinmektedir (22). Bu nedenle kronik inflamasyonun kaynağı olarak rejeksiyon gelişmiş olan grafitın çıkarılması gündemdedir; öte yandan, graft nefrektomi yapılmasının olumlu ve olumsuz etkileri vardır. Olumlu yönleri: İnflamasyon kaynağını (22) ve immüsupresyonun getirdiği riskleri ortadan kaldırma (34); olumsuz yönleri ise: artakalan böbrek fonksiyonlarının sonlandırılması (24), nefrektomi operasyonuna bağlı riskler (22, 24) ve duyarlılaşma riskidir (25). Bu görüşe göre antijenik bir uyarı olan grafitın yerinde bırakılması sürekli uyarıya yol açarak zaman içinde antikor titrasyonunda azalmayı engelleyebilir. Öte yandan, bazı olgularda grafitın çıkarılması anti-HLA antikorların serum düzeylerinin artışı ve hastaların immünolojik açıdan daha duyarlı hale gelmesine neden olabilmektedir; bu durumun temel nedeni grafitın antikorları emici etkisinin (sünger etkisi fenomeni) ortadan kalkmasıdır (25, 34).

Renal allograft yetmezliği nedeniyle HD'e dönen ateş, kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik gibi semptomları olan 29 hasta ile asemptomatik 14 hastayı ve ayrıca hiç nakil olmamış 121 HD hastasını karşılaştıran bir çalışmada; rejeksiyon gelişmiş olan böbrek nakilli hastalarda eritropoietin direnci ile beraber daha derin anemi, daha düşük serum albumin ve prealbumin düzeyleri ve daha yüksek CRP düzeyleri bulunmuştur (22). Asemptomatik rejeksiyon gelişmiş olan böbrek nakilli hastalarla kıyaslandığında semptomatik hastalarda hemoglobin (Hb) düzeyi daha düşük; ferritin, CRP düzeyleri ile eritrosit sedimentasyon hızı daha yüksektir. Transplant nefrektomi uygulanan hastalar,

nefektomi uygulanmayanlarla karşılaştırıldığında 6. ayda Hb ve albumin düzeyleri daha yüksek; CRP ve eritropoietin direnç indeksleri (U/kg/hafta/g/dL) ise daha düşüktür. Sonuçta allograft yetmezliği olup graft nefrektomi yapılmamış ve kronik inflamasyon bulguları gösteren rejeksiyon gelişmiş olan böbrek nakilli hastalarda transplant nefrektomi önerilmiştir (22). Öte yandan, renal allograft yetmezliği nedeniyle hemodiyalize dönen hastalarda halsizlik, iştahsızlık, ateş ve kilo kaybı gibi semptomlar olduğunda tüberküloz gibi infeksiyöz hastalıklar ve lenfoma gibi malign hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Allograft rejeksiyonu sonrasında transplant nefrektominin rolünü araştıran bir başka çalışmada ise, 1995-2003 yılları arasında rejekte transplantlı 19,107 hastanın verileri değerlendirilmiş ve erken (ilk 1 yıl içinde) allograft yetmezliği gelişen 3707 hastanın %56'na graft nefrektomi uygulanmıştır (35). Bu hasta grubunda ölüm riski daha yüksektir. Geç (1. yıldan sonra) allograft yetmezliği gelişen 15,400 hastanın ise %27'sine graft nefrektomi uygulanmıştır ve bu grupta ölüm riski daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada, transplant nefrektomilerin %89,3'nün allograft yetmezliği geliştikten sonra ilk bir yıl içinde yapıldığı saptanmıştır. Grafitını posttransplant erken dönemde kaybeden hastalarda daha sık ve daha hızlı graft nefrektomi gerektiği saptanmıştır (35). Bu nedenle, erken graft kaybı nedeniyle nefrektomi uygulanan hastalarda mortalitenin artmış olmasının nefrektomi operasyonuna değil, ancak graft ile ilişkili semptomlara bağlı olabileceği düşünülmüştür.

6. Retransplantasyon

Böbrek nakli, yaşam kalitesini ve süresini uzatan bir tedavi olduğu için rejeksiyon gelişmiş olan böbrek nakilli hastalarda retransplantasyon yapılması gündeme gelmektedir. Graft kaybı nedeniyle diyalize dönen hastalarda retransplantasyonun etkileri konusunda ayrıntılı veriler yoktur. Kanada Organ Nakli Verilerinde 1981-1998 yılları arasında böbrek nakli yapılmış olan 3067 hastadan 1163'üne retransplantasyon yapılmıştır. Diyalizde kalan hastalarla kıyaslandığında retransplantasyon yapılan grupta mortalitenin %50 azaldığı gösterilmiştir. Retransplantasyon yapılan hastaların mortalitesi yalnızca transplantasyon sonrası ilk ay içinde diyalizdeki hastalardan daha yüksektir (36). Retransplantasyon ile ilgili bir derlemede (37) en iyi sonucu alabilmek için retransplantasyon öncesinde hastanın ayrıntılı bir şekilde incelenmesi önerilmiştir. Bu rapora göre, hastaların fonksiyonel durumu, kardiyovasküler ve periferik vasküler hastalıkları, ayrıca graft kaybı nedenleri (rejeksiyon, primer hastalık nüksü, enfeksiyon, tedavi uyumsuzluğu) göz önüne alınmalı ve yaşa uygun malignite taraması yapılmalıdır. Bu değerlendirmelerden sonra her vaka için risk-yarar oranına göre karar verilmesi önerilmiştir (37). Retransplantasyon yapılan hastalarda gündeme gelen bir diğer sorun duyarlılaşmadır. Retransplantasyon için listede bekleyen hastalar, ilk kez nakil olacak hastalar ile kıyaslandığında daha yüksek PRA titresine sahiptir (38).

Retransplantasyon ile ilgili araştırmalar BK virüs nefropatisi (BKVN) nedeniyle greftini kaybetmiş olan hastalarda da yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda önceki greftini BKVN nedeniyle kaybeden hastalarda retransplantasyonun güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir; bu hastalarda greft nefrektomi yapılması konusunda rutin bir indikasyon yoktur (39, 40).

SONUÇ

Diyalize dönen rejeksiyon gelişmiş olan böbrek nakilli hastaların sayısı giderek artmaktadır. Nakledilmiş böbreğini kaybetmiş olan hastaların prognozu hiç transplantasyon yapılmamış diyaliz hastalarına kıyasla daha kötüdür. Bu hastalarda diyalize dönüşün zamanlaması, greft nefrektominin indikasyonları, immüsupresyonun yönetimi ve retransplantasyon gibi konularda birçok belirsizlik vardır. Bu derlemede söz konusu problemlerin çözümleri irdelenmiş ve aşağıdaki sonuçlara varılmıştır: 1- Diyalize dönme aşaması her bir hasta için ayrı ayrı saptanmalı, ancak bu konuda çok geç kalınmamalıdır. 2- Graft kaybı sonrasında hem hemodiyaliz, hem de periton diyalizi uygun replasman tedavisi olabilir; periton diyalizine dönen hasta oranı beklenenden daha azdır. 3- Bu hastalarda diyaliz süresinde enfeksiyonların, kalp yetersizliğinin ve kanserlerin sıklığı artmıştır; erken dönemde ilgili branşlar ile konsültasyonlar yapılarak düzenlenecek tedavi morbidite ve mortalite oranlarını olumlu yönde etkiler. 4- Hastalarda en önce anti-proliferatifler, daha sonra kalsinörin inhibitörleri ve en geç olarak da steroidler kesilmelidir. 5- Graftta inflamasyon ve rejeksiyon bulgularının ortaya çıkması veya malignite gelişimi en sık greft nefrektomi indikasyonlarını oluşturur. 6- Retransplantasyon bir major ameliyat riski getirirken, ileri dönemde morbidite ve mortaliteyi çok azaltır; her hastada uygulanmaya çalışılmalıdır.

Graft yetersizliği geliştikten sonra bu hastaların geç kalmadan diyalize alınması, immüsupresif tedavinin en kısa sürede kesilmesi ve greft inflamasyonu geliştiğinde transplant nefrektomi yapılması konusunda fikir birliği vardır. Sağlık bilim oranlarını anlamlı şekilde artırdığı için bu hastalara mümkün olan en kısa zamanda retransplantasyon yapılmalıdır. Bu konuyla ilgili iyi planlanmış, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-1730
2. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, Muirhead N: A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50: 235-242
3. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C: Excerpts from the United States Renal Data System 2001 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (Suppl.6): 1-57

4. Cecka JM: The UNOS renal transplant registry. *Clin Transplant* 2001; 1-18
5. Collins AJ, Foley R, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, Kasiske B, Liu J, Mau LW, McBean M, Murray A, St Peter W, Xue J, Fan Q, Guo H, Li Q, Li S, Li S, Peng Y, Qiu Y, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Wang C, Weinhandl E, Zaun D, Zhang R, Arko C, Chen SC, Dalleska F, Daniels F, Dunning S, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers P, Agodoa L: Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 1-320
6. 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
7. Langone AJ, Chuang P: The management of the failed renal allograft: An enigma with potential consequences. *Semin in Dialysis* 2005; 18 (3): 185-187
8. Hakim RM, Lazarus JM: Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1319-1328
9. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, Harris A, Johnson DW, Kesselhut J, Li JJ, Luxton G, Pilmore A, Tiller DJ, Harris DC, Pollock CA; IDEAL Study: A randomized controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *NEJM* 2010; 363: 609-619
10. NKF/KDOQI hemodialysis and peritoneal dialysis adequacy guidelines, 2006. [www.kdoqi.org]
11. Arias M, Escallada R, de Francisco AL, Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Setién MA, Piñera C, Ruiz JC, Herráez I, Cotorruelo J: Return to dialysis after renal transplantation. Which would be the best way? *Kidney Int Suppl* 2002; 80: 85-88
12. Sleiman J, Garrigue V, Vetromile F, Mourad G: Return to dialysis after renal allograft loss: Is dialysis treatment initiated too late? *Transplant Proc* 2007; 39: 2597-2598
13. Mariat C, Alamartine E, Afiani A, Thibaudin L, Laurent B, Berthoux P, De Filippis JP, Thibaudin D, Mayor B, Eleassawy AB, Berthoux F: Predicting glomerular filtration rate in kidney transplantation: Are the K/DOQI guidelines applicable? *Am J Transplant* 2005; 5: 2698-2703
14. Duman S, Aşçi G, Töz H, Ozkahya M, Ertılav M, Seziş M, Ok E: Patients with failed renal transplant may be suitable for peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol* 2004; 36: 249-252
15. Mujais S, Story K: Patient and technique survival on peritoneal dialysis in patients with failed renal allograft: A case-control study. *Kidney Int* 2006; 70: 133-137
16. de Jonge H, Bammens B, Lemahieu W, Maes BD, Vanrenterghem Y: Comparison of peritoneal dialysis and haemodialysis after renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1669-1674
17. Gill JS, Rose C, Pereira BJG, Tonelli M: The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 2007; 71: 442-447

18. Ojo A, Wolfe RA, Agodoa LY, Held PJ, Port FK, Leavey SF, Callard SE, Dickinson DM, Schmouder RL, Leichtman AB: Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: Multivariate analyses from the United States Renal Data System. *Transplantation* 1998; 66 (12): 1651-1659
19. Gorgulu N, Yelken B, Caliskan Y, Elitok A, Cimen AO, Yazici H, Ofiaz H, Golcuk E, Ekmekci A, Turkmen A, Yildiz A, Sever MS: Endothelial dysfunction in hemodialysis patients with failed renal transplants. *Clin Transplant* 2010; 24: 678-684
20. Gorgulu N, Yelken B, Caliskan Y, Elitok A, Cimen O, Yazici H, Ofiaz H, Turkmen A, Bozfakioglu S, Sever MS: Endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients with and without failed renal transplants. *Transplant Proc* 2009; 41: 3647-3650
21. Yelken BM, Gorgulu N, Caliskan Y, Yazici H, Turkmen A, Yildiz A, Sever MS: Comparison of nutritional status in hemodialysis patients with and without failed renal allografts. *Clin Transplant* 2010; 24: 481-487
22. López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofré R, Carretero D, Rodríguez-Benitez P, Villaverde M, Pérez-García R, Nassar GM, Niembro E, Ayus JC: Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2494-2501
23. Danovitch GM: Chronic renal failure after renal transplantation, How should the immunosuppressive regimen be managed in patients with established chronic allograft failure? *Kidney Int Suppl* 2002; 80: 68-72
24. Marcen R, Teruel JL: Patient outcomes after kidney allograft loss. *Transplantation Reviews* 2008; 22: 62-72
25. Vanrenterghem Y, Khamis S: The management of the failed renal allograft. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 955-957
26. Sever MS, Türkmen A, Yildiz A, Ecder T, Orhan Y: Fever in dialysis patients with recently rejected renal allografts. *Int J Artif Organs* 1998; 21 (7): 403-407
27. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill D: Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: A reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2158-2162
28. Shenim D, Bostom AG, Laliberty P, Dworkin LD: Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 85-90
29. Smak Gregoor PJ, Zietse R, van Saase JL, op de Hoek CT, IJzermans JN, Lavrijssen AT, de Jong GM, Kramer P, Weimar W: Immunosuppression should be stopped in patients with renal allograft failure. *Clin Transplant* 2001; 15: 397-401
30. Thomas PP, Jacob CK, Kirubakaran MG, Pandey AP, Gopalakrishnan G, Shastry JC: Indication for routine allograft nephrectomy in cases of irreversible rejection. *Transplantation* 1989; 48: 155
31. Diaz Gallo C, Griño JM, Seron D, Castela AM, Franco E, Alsina J: Routine allograft nephrectomy in late renal failure. *Transplantation* 1990; 44: 1204
32. Kendrick EA, Davis CL: Managing the failing allograft. *Semin Dial* 2005; 18 (6): 529-539
33. Miozzari M, Ambühl PM: Steroid withdrawal after long-term medication for immunosuppressive therapy in renal transplant patients: adrenal response and clinical implications. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2615-2621
34. Bennett WM: The failed renal transplant: In or out? *Semin Dial* 2005; 18 (3): 188-189
35. Johnston O, Rose C, Landsberg D, Gourlay WA, Gill JS: Nephrectomy after transplant failure: Current practise and outcomes. *Am J Transplant* 2007; 7: 1961-1967
36. Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SS: Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation* 2006; 82: 669-674
37. Koch MJ: Considerations in retransplantation of the failed renal allograft recipient. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13 (1): 18-28
38. Magee JC, Barr ML, Basadonna GP, Johnson MR, Mahadevan S, McBride MA, Schaubel DE, Leichtman AB: Repeat organ transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007; 7: 1424-1433
39. Geetha D, Sozio SM, Ghanta M, Josephson M, Shapiro R, Dadhania D, Hariharan S: Results of repeat renal transplantation after graft loss from BK virus nephropathy. *Transplantation* 2011; 92: 781-786
40. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Neff R, Cheng Y, Abbott KC: Retransplantation after BK virus nephropathy in prior kidney transplant: An OPTN Database Analysis. *Am J Transplant* 2010; 10: 1312-1315