

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

RENAL TRANSPLANTASYON YAPILAN HASTALARDA
ANJİOTENSİNOJEN, ANJİOTENSİN II TİP 1 RESEPTÖR VE
PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1 GEN
POLİMORFİZMLERİNİN KRONİK ALLOGRAFT
DİSFONKSİYONU İLE İLİŞKİSİ

118716

NEFROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm.Dr. KADRİYE ALTOK REİS

118716 T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. TURGAY ARINSOY
ANKARA-2002

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Giriş ve amaç.....	1
Genel bilgiler.....	3
Materyal ve metod.....	17
Sonuçlar.....	22
Tartışma ve sonuç.....	30
Özet.....	38
Kaynaklar.....	39

GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek transplantasyonu son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların kesin tedavi yöntemidir (75). İmmünsüpresif tedavilerdeki gelişmelere bağlı olarak akut rejeksiyon ataklarında belirgin bir azalma sağlanmıştır. Bir yıllık graft yaşam sıklığı canlı donör transplantları için % 95, kadavra donör transplant hastalar için %90 olarak gösterilmektedir. Ancak birinci yıldan sonraki graft yaşam süresinde anlamlı bir iyileşme elde edilememiştir. (19,48,26)

Geç dönem graft yetersizliğinin en önemli nedeni kronik allograft disfonksiyonudur. (19,48,11,26). Kronik allograft fonksiyonunu etkileyen immunolojik, hemodinamik ve sosyal faktörler söz konusudur (19). Kronik allograft disfonksiyonu için çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Doku uyumunun derecesi, soğuk iskemi zamanı, geçikmiş allograft fonksiyonu, akut rejeksiyon sıklığı , alıcının; yaşı, cinsi, ırkı, vericinin: yaşı, cinsi ve ırkı, alıcının genel sağlık durumu, proteinüri, hipertansiyon ve geçirilen enfeksiyonlar ve transplantasyonun yapıldığı merkez kronik allograft disfonksiyonu için başlıca belirleyici faktörler arasında gösterilmektedir. (19, 26, 42, 48,63,71)

Kronik allograft disfonksiyonunda klinik gidişi yavaş ve progresif renal fonksiyon kaybı şeklindedir. Morfolojik olarak interstisyel fibrozis, tubuler atrofi, arteriolopati ve bazı vakalarda glomeruloskleroz gelişimi söz konusudur (38). Kronik allograft disfonksiyonu gelişimindeki faktörler tam olarak aydınlatılamamakla beraber immunolojik faktörler kadar immunolojik olmayan faktörler de etkili bulunmuştur (6,42).

Kronik allograft yetersizliği histopatolojik olarak son dönem böbrek yetersizliği ile benzerlikler göstermektedir (6,45). Renin-Anjiotensin sisteminin (RAS) normalden fazla uyarılması böbrekte filtrasyon artışına neden olur (45,73). Plazmadaki yüksek renin aktivitesi böbrekte lokal iskemiye arttırır (73), anjiotensin II, sitokinler (interlökin-1,interlökin-6) ve

büyüme faktörlerinin Platelet Derived Growth Factor (PDGF) ve Transforming Growth Factor- β , (TGF- β) artışına yol açarak kronik allograft disfonksiyonu fizyopatolojisine katkıda bulunur (29). Anjiotensin II nin fibrozis oluşumu ile ilgili etkilerini plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyini arttırarak gerçekleştirdiğini gösteren yayınlar mevcuttur (44,81).

RAS kan basıncı regülasyonu, renal ve kardiyovasküler hastalıkların progresyonunda önemli rol oynar. Esansiyel hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve ilerleyici renal yetmezlikle renin-anjiotensin sistemi komponentlerinin genetik varyantları arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (14). Abdi ve ark renal transplant fonksiyon bozukluğu ve hızlı kronik progresyonla anjiotensin konverting enzim (ACE) D, anjiotensinojen (AGT) AA genotipleri arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (1).

Bizim çalışmamızda anjiotensinojen (M235T), anjiotensin II tip I reseptör (A1166C) ve PAI -1 gen polimorfizminin renal transplantlı hastalarda kronik graft sağkalımı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Ayrıca kronik allograft disfonksiyonunda etkili olabilecek alıcı; kilosu, yaşı, cinsi , verici; yaşı, cinsi, alıcıda transplant öncesi ve sonrası hipertansiyon varlığı, akut rejeksiyon atak sıklığı, proteinüri , HLA mismatch sayısı incelenmiştir.

Çalışmamızda belirli genetik özellikleri taşıyan hastaların uzun dönem graft disfonksiyonu açısından risk grubunda olup olmadıklarının önceden belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetersizliğini gideren ve halen kabul görmüş bir tedavi şeklidir. İmmunsupressif tedavideki gelişmeler, doku grubu tayinindeki ilerlemeler, akut rejeksiyon ataklarının daha iyi takip ve tedavi edilmesi, enfeksiyonların tanı ve tedavisindeki gelişmeler, erken dönemdeki allograft sürvisini olumlu yönde etkilemiş ancak uzun dönem allograft sağkalımında geçen yıllara rağmen çok önemli değişiklik elde edilememiştir (48,41,63,26,43).

Geç allograft disfonksiyonu transplantasyondan 3 ay sonra ortaya çıkar, buna neden olan başlıca faktörler tabloI de gösterilmiştir(38).

TabloI : Geç Allograft disfonksiyonunun başlıca nedenleri

Mekanik nedenler:Obstriksiyon (üreteral stenoz, taş, lenfosel, renal arter stenozu)

Enfeksiyonlar:Pyelonefrit, Sitomegalovirus (CMV)

İlaç nefrotoksisitesi :(Siklosporin ve takrolimus)

Tekrarlayan primer hastalık:Diabetes mellitus, oxalosis, glomerulonefrit, hemolitik üremik sendrom

De novo glomerulonefrit

Kronik rejeksiyon

Böbrek transplantasyonlu hastalarda kronik allograft disfonksiyonu , en önemli geç dönem graft yetersizlik nedeni olup, genellikle allografte karşı oluşan ve giderilemeyen düşük yoğunluktaki kronik immunolojik cevaba bağlıdır (48,11,12).

Kronik allograft disfonksiyonu, allograftın fonksiyonlarında başka bir neden olmaksızın bozulma ile kendini gösterir. Herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir, ancak en azından transplantasyon tarihinden üç ay sonra aralıklı iki serum kreatinin tayininin, normale göre arttığı gösterilmelidir (12). Seyri, kronik ilerleyici bir böbrek hastalığının seyrine benzer. Glomerül filtrasyon değerinin azalması aylarca veya yıllarca sürebilir. Filtrasyon değerindeki azalma yaklaşık 0,5 ml/dk/ay hızında belirlenebilir, ancak bazı hastalarda gidiş hızlı olabilir (12,23,26,42,45,70,). Plazma kreatinin konsantrasyonlarında yavaş artış, kan basıncı artışı ve günlük 1-2 gram arasındaki proteinüri, kronik allograft disfonksiyonu düşündürülen bulgulardır (6-11-18-19). Proteinüri nefrotik düzeyde de olabilir ve sıklıkla kronik transplant glomerulopatisine eşlik eder (12,23,26,42,45,70).

Kronik böbrek yetersizliği ile kronik allograft yetersizliği bir çok bakımdan benzerlikler taşır. Ortaya çıkan histopatolojik görünüm son dönem böbrek yetersizliğinde ortaya çıkan tabloyu andırır (45,6). Kronik rejeksiyon veya kronik allograft disfonksiyonunun gelişimindeki faktörler tam aydınlatılamamakla beraber, immunolojik faktörler kadar, immunolojik olmayan faktörler de etkili bulunmuştur (42,6)

Nefron kaybına yol açan mekanizmalar, ilerleyici böbrek hastalığında ortaya çıkan mekanizmalarla aynıdır. Kişinin metabolik ihtiyacı ile nefron kitlesi arasındaki uyumsuzluk nefron kaybını artırır. Glomerül hiperfiltrasyonu ve büyüme faktörleri, glomerül hemodinamiğini değiştirerek nefronlarda hipertrofiye ve bunun sonucunda da nefron zedelenmesine yol açarlar (18,19,20). Glomeruler filtrasyon artışının böbrekte bölgesel Renin-Anjiotensin sisteminin normalden fazla uyarılmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (13,18,22).RAS böbrekte lokal iskemiye artırıcı (22) etkisinden başka, bazı sitokinler (IL-1) ve büyüme faktörlerinin (platelet derivated growth factor- PDGF ve transforming growth

factor-B,TGF-B) düzeylerini artırarak kronik allograft disfonksiyonu fizyopatolojisine katkıda bulunur (73).

Kronik allograft disfonksiyonu histolojisi ateroskleroz ile benzerlikler gösterir. Deneysel çalışmalarda glomerül hiperfiltrasyonu, mesangiyum büyümesi damar düz kaslarının hipertrofisi ve interstisyel fibrozisten sorumlu moleküller gösterilmiştir (12). Bu moleküller sitokinler (IL-1, IL-6 TNF α), adhezyon molekülleri (Selektin, intergrin, intercellular adhesion molecul-ICAM, vascular cellular adhesion molecul-VCAM), peptid yapıda büyüme faktörleri (PDGF, TGF- β , Insulin Like Growth Factor-1 (IGF-1), bFGF(fibroblast growth factor), VEGF(vascular endotel growth factor)) ve bu faktörlerin reseptörleridir (6,42,45).

Büyüme Faktörleri; PDGF düz kas hücrelerini için çok etkili bir kemoatraktan ve mitojendir. Ayrıca fibroblast , monositler ve nötrofillerin kemotaksisine neden olur. A ve B olmak üzere iki polipeptid zincirine sahiptir. Özellikle kronik allograft disfonksiyonuda endotel üzerine PDGF-BB nin arttığı ve PDGF reseptörünün damar lezyonlarında önemli rolü olduğu belirtilmektedir. TGF- β fibroblastlar için çok güçlü kemotaktik faktör olup; yeni ekstraselüller matriks yapımını artırır ve matriks proteinlerinin yıkımını azaltır. Kronik allograft disfonksiyonuda endotelde TGF- β oluştuğu bildirilmiştir. Bunların dışında damar düz kas hücreleri, fibroblastlar için çoğaltıcı etkiye sahip Insulin Like Growth Factor-1 (IGF-1) fibroblast büyüme faktörü (FGF), Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF) de rejeksiyona katkıda bulunur (73).

Risk Faktörleri

Kronik allograft disfonksiyonu gelişimi için çok sayıda risk faktörü belirlenmiştir. Doku uyumunun derecesi, alıcının panel reaktif antikor (PRA) titresini, alıcının yaşı, cinsi, ırkı ve genel sağlık durumu (obesite), vericinin yaşı, cinsi, ırkı ve kadaverik nakillerde ölüm nedeni,

soğuk iskemi süresinin uzaması, gecikmiş graft fonksiyonu, erken ve geç akut rejeksiyon atakları, transplantasyondan sonraki enfeksiyonlar, alıcıda önceki veya transplantasyondan sonra ortaya çıkan hipertansiyon, alıcının hiperlipidemisi, alıcıda proteinüri (hem rejeksiyon göstergesi, hem de risk faktörü) ve alıcının serum albumin düzeyi, transplantasyon merkezinin etkisi kronik allograft disfonksiyonu gelişimine katkıda bulunan faktörler arasındadır(19).

Doku uyumu:İnsan lökosit antijenlerinin (Human Leukocyte Antigens, HLA) alıcı ve verici arasındaki uyumsuzluğu (mismatch), özgül immunolojik zedelenme sonucunda allograftın hem akut, hemde kronik kaybı için risk taşır (63,11,24).

Alıcıda sınıf I HLA ya karşı oluşan antikorların varlığını gösteren PRA titresi % 50 den yüksek olduğu zaman uzun dönem graft yaşam süresi anlamlı şekilde kısalır (57,63).

Yaş:Alıcı yaşının yüksekliği kronik allograft disfonksiyonu için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. İleri yaşta artan aterosklerozun kronik allograft disfonksiyonu gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (45,57,63). Elli yaşından büyük ve on yaşından daha genç vericilerde allograft yaşam süresi azalmıştır. Yaşa bağlı olarak glomeruloskleroz ve ateroskleroz nefron sayısını azaltır ve dolayısıyla filtrasyon değeri düşer (6,12,45). İnfantil vericilerde (< 3 yaş) ise, yetişkin insanın metabolik ihtiyacına cevap verebilmek için, glomerül hipertrofisi ile filtrasyon kapasitesinin artırılması, graft yaşam süresinin ksalmasında etkili olabilir (45,57).

İrk:Siyah ırkın böbrek vericisi olarak kullanıldığı transplantasyon olgularında, greft yaşam süresinin beyaz ırka göre anlamlı şekilde düşük olduğu gösterilmiştir. Bu farklılık metabolik ihtiyaca ve alloantijenik cevabın farklılığına bağlanmaktadır (36,48,53).

Cins: Tüm ırklardaki kadınlarda, böbrek boyutları küçük ve ağırlıkları %10-20 oranında düşük ve nefron sayıları az olduğundan ; erkeklerin fizyolojik ihtiyaçlarına uygun

değildir. Bu nedenle, kadın vericiden böbrek alan erkeklerde uzun dönem graft sürvisi, erkek vericiden alanlara göre daha kısadır (71,12, 45,53 ,2,79).

Soğuk iskemi zamanı: Hem erken dönemde, hem de geç dönemde soğuk iskemi zamanının uzaması allograftte zedelenmeye yol açarak allograft sürvisini kısaltır (71,11,42,79).

Soğuk iskemi zamanın uzaması ve reperfüzyon zedelenmesinin bir belirtisi olan graft fonksiyonlarındaki gecikme (Delayed Graft Function-DGF), bağımsız olarak hem kısa, hem de uzun dönemdeki sürviyi olumsuz etkiler (24).

Sıcak iskemi zamanı: Sıcak iskemiye organların duyarlılığı farklılık gösterir. Böbrek dokusundaki zedelenme sıcak iskemi zamanı 30 dakikanın altında ise büyük bir olasılıkla geri dönüşümlüdür. Sıcak iskemi zamanının uzaması; oksijen ve beslenme eksikliğinin devamı, anaerob metabolizma, katabolizma ürünlerinin ortaya çıkması ve eritrositlerle lökositlerin damar sistemini tıkanmasıyla sonuçlanacağından önemli ölçüde renal harabiyete yol açabilir(52).

Akut Rejeksiyon ataklarının sıklığı: Yapılan çalışmalar göstermiştir ki akut rejeksiyon atak sayısı ile kronik allograft disfonksiyonu gelişimi arasında belirgin bir ilişki vardır(49,51). Akut rejeksiyonun sayısı, zamanı ve ağırlığı graft sürvisini belirlemektedir (48,11,49,60).

Uygun tedavi edilmeyen akut rejeksiyon atakları, kronik allograft disfonksiyonua daha kolay yol açar (49).Collaborative Transplant Study analizinde akut rejeksiyon tedavisi alan hastaların 6 yıllık graft sağkalım oranları, normal seyirli vakalara göre belirgin olarak düşük bulunmuştur (%60 ve %75).Tedaviden sonra greft fonksiyonları normale dönen (serum kreatinin<1,5 mg/dl) hastalarda 6 yıllık graft yaşam süresi , akut rejeksiyon atağı görülmeyenlere göre sadece % 2 oranında düşük bulunmuştur(34). Akut rejeksiyon atakları

doğrudan alloantijene yönelik immunolojik cevap sonucunda nefron zedelenmesi, nefron sayısında azalma ve grafitte fonksiyon kaybına neden olur (49,51). Matas ve arkadaşlarının 653 renal transplantlı vakasını inceledikleri bir çalışmada; birden fazla rejeksiyon atağı geçiren ve ilk rejeksiyon atağı birinci yıldan sonra olan vakalarda greft yaşam süresini daha düşük bulmuşlardır(49). Geç rejeksiyon ataklarının tedaviye cevabı eken dönemde olanlara göre daha düşük bulunmuştur (49,,60).

Enfeksiyonlar:Uzun dönem allograft sürvisinde greft kaybının en önemli nedenlerinden birisi de enfeksiyonlardır. Graftı normal çalışan hastanın enfeksiyon sonucunda ölmesi, doğal olarak greft kaybına yol açar (56,8,61). Sistemik enfeksiyon yapan tüm bakteri, mantar ve parazitlere bağlı enfeksiyonlar, hasta sürvisini azaltarak greft ömrünü olumsuz etkilerler (56). Özellikle sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonları allograft sürvisine önemli derecede etki eder. Bu enfeksiyon, hem hasta mortalitesini, hemde doğrudan greft kaybı riskini artırır (9,58,69).

Hipertansiyon; Transplantasyon yapılan hastalarda, en sık komplikasyonlardan biri olarak bildirilen hipertansiyona, değişik oranlarda (% 6-80, ortalama %50) rastlanılmaktadır (55,59).Hipertansiyon prevalansının değişkenlik göstermesinin nedeni, hipertansiyon olarak kabul edilen kan basıncı kriterlerinin farklı kabul edilmesidir (55). Siklosporin kullanılmadan önce %40-50 civarında olan hipertansiyon sıklığı, siklosporinin kullanıma girmesiyle artmıştır (13,59). Serilerin çoğunda, bu sıklık %75 olarak verilmektedir (55). Tedaviye rağmen, olguların %20 sinde sistolik kan basıncı 160 mmHg nın ve %40 ında ise diyastolik kan basıncı 90 mmHg nın üzerindedir (59). Hastaların %30 unda bir veya daha çok ilaç almalarına rağmen kontrolsüz kötü gidişli bir hipertansiyon vardır(55).

Kan basıncı yüksekliği transplantasyondan önce hipertansif olma, vücut ağırlığı, verici böbreği, immunsupresif ilaçların tipi, nakledilen böbrekte renal arter darlığı, hastanın kendi

böbrekleri, allograftta tekrarlayan veya yeni gelişen glomerulonefritin yol açtığı fonksiyon bozukluklar gibi faktörlerle ilişkilidir (55,59).

Proteinüri

Kronik allograft rejeksiyonunda orta ağırlıkta proteinüri olabilmektedir (48,26,45,25). Öte yandan, proteinüri graft yetersizliği için bağımsız bir risk faktörüdür. Özellikle, transplantasyondan sonraki erken proteinüri, kronik allograft disfonksiyonunun ilerlediğinin açık bir göstergesidir (48,25). Kronik allograft yetersizliğinin bir göstergesi olan proteinürinin, rejeksiyona bağlı zedelenmedeki etkisi tam açık değildir. Ancak nefrotik sendromlu ve diyabetik böbreklerde proteinürinin varolan lezyonun ilerlemesine yol açtığı kaydedilmiştir (83). Hiperfiltrasyon yapıcı etkisi yanında; tubulus ve interstisyum metabolizmasını artırarak, serbest oksijen radikallerinin oluşumu ile zedelenmeye katkıda bulunduğu saptanmıştır (83,29). Proteinüri miktarının azalmasının, böbrek fonksiyonları ve graft sürvisi üzerine olumlu etkide bulunduğu gösterilmiştir (48,25).

Renin-Angiotensin Sistemi

Renin-Angiotensin Sistemi vücutta homeostatik birçok olayda önemli rol oynayan endokrin sistemlerden biridir. Özellikle su-elektrolit dengesinin, kan hacminin ve arter kan basıncının düzenlenmesinde ve fizyolojik düzeylerde devamının sağlanmasında temel görev alır. Dolaşım düzenini, optimal arter kan basıncının devamını ve kan volumünü sağlar.

Renin aferent arteriol duvarında bulunan ve aynı nefronun makula densa hücreleriyle devamlılık gösteren juxtaglomerüler aygıtta preprorenin şeklinde sentezlenir. Preprorenin proteolitik enzimler vasıtasıyla önce prorenin daha sonra da reninedönüştürülür (68). Renin salınımı sodyum, klor ve kalsiyum gibi elektrolitlerin konsantrasyonundan etkilenir. Paratiroid hormon, glukagon, vazoaktif intestinal polipeptit renin salınımını artırırken; angiotensin, natriüretik faktör ve somatostatin renin salınımını baskılar. Renin karaciğerden

alfa₂ globulin fraksiyonunda salgılanan angiotensinogene etki ederek, Ang I'e dönüştürür. Bir dekapeptid olan Ang I akciğer kapillerinin endotel yüzeylerinde bulunan ACE etkisiyle yaklaşık 1 saniye içerisinde bir oktapeptid olan Ang II'ye çevrilir. Angiotensin II kan dolaşımında ancak 30-120 saniye kadar kalır ve fizyolojik etkisinin reseptör düzeyinde gerçekleştirerek Ang III'e dönüşür (15).

Alternatif Angiotensin II üretim yolları

Son yıllarda Ang II'nin renin ya da ACE'den bağımsız olarak böbrek, surrenal, santral sinir sistemi kalp ve damar duvarı gibi pek çok dokuda bulunan lokal enzimatik yollar aracılığıyla da sentezlendiği gösterilmiştir. Selektif olmayan bir çok proteazlar (tonin, katepsin G ve kallikrein) Ang I'den ve ya doğrudan angiotensinogenden Ang II üretebilmektedir (78). Lokal Ang II üretimi kalp yetmezliği, myokard infarktüsü, böbrek yetmezliği ve ateroskleroz gibi hipertansiyonla ilişkili patolojik değişikliklerin progresyonunda rol oynar.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, Ang II'nin hemodinamik etkilerinden bağımsız, direkt olarak sklerozise yol açabileceğini göstermiştir. Angiotensin II'nin ratlara sürekli infüzyonu interstisiyel fibrozise neden olmaktadır (33). Angiotensin II'nin sklerotik etkileri kendisinin büyüme faktörü gibi etki etmesinin yanısıra TGF-β1, PDGF, adezyon molekülleri, ve α-düz kas aktin gibi diğer büyüme faktörlerini uyarması ile de ilişkilidir (85). Vasküler düz kas hücre kültürüne Ang II eklenmesinin TGF-β salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca Ang II'nin TGF-β1'i aktif şekle dönüştürdüğü bilinmektedir (86). Shihab ve ark. geliştirdikleri siklosporin toksitesi modelinde Ang II blokajının TGF-β1 ve PAI-1 ekspresyonunu azalttığını göstererek, siklosporinin oluşturduğu fibrozisin renal hemodinamiden bağımsız olarak Ang II'nin uyardığı TGF-β 1 ve PA-1 ekspresyonundan kaynaklandığını öne sürmüşlerdir.

Angiotensin II' nin TGF- β 1'in salınmasını uyararak matriks üretiminde artışa yol açarken, PAI-I salınımını da uyararak matriks degradasyonunda azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir(66).

Angiotensin II tip 1 reseptörleri (AT 1) Ang II'nin bilinen etkilerinden sorumludur. Angiotensin II tip 1 reseptörleri böbrekte en yoğun olarak glomerül, tübül ve eferent arteriolde, anjiotensin II tip 2 (AT2) reseptörleri ise aferent arteriollerde bulunur. AT 1 reseptörlerinin uyarılması hem aferent hem de eferent arterioller vasokonstriksiyona yol açmasına rağmen, azalmış renal perfüzyon basıncı ve hastalık durumlarında eferent arteriollerin daha fazla konstrikte olması sonucu intraglomeruler hidrostatik basıncı sağlar ve filtrasyon fraksiyonunu artırır. Proksimal tübüllerde AT1 reseptörlerinin uyarılması sodyumbikarbonat ve su reabsorbsiyonunu artırır (65). Böylece Ang II direkt olarak proksimal tübüller üzerine etki ederek ve aldosteron salınımını tetikleyerek sodyum birikimine neden olur. Denge kurulduktan sonra negatif feedback mekanizmasıyla JG hücrelerdeki AT1 reseptörlerinin uyarılması ile renin sentez ve salınımı azalır (67).

Angiotensin tip 1 reseptörlerinin uyarılması diabet, hipertansiyon ve diğer kardiovasküler hastalıklarda böbrekte patolojik etkilere sahiptir. Sürekli Ang II verilen diabetik hayvanlarda glomeruloskleroz ve tubulointerstisyel hasar geliştiği gösterilmiştir (5). Angiotensin II' e maruz kalan mezengial hücre kültürlerinde hipertrofi gösterilmiştir (4).

Angiotensinogen gen (AGT) polimorfizmi

Angiotensinogen geni (AGT) 1. kromozomda yer alan, 5 ekzon ve 4 introna sahip yaklaşık 13,000 nukleotid baz çifti içeren bir gendir. Yüksek kan basıncı geliştirmeye yatkın olan ailelerle yapılan çalışmalar; ailelerinde hipertansiyon saptanan kişilerde anjiyotensinojen düzeylerinin daha yüksek olduğunu ortaya koyarak, dikkatleri anjiyotensinojen lokusuna

çektir. Angiotensinogen geni üzerinde pek çok bölgede polimorfizm araştırılmıştır. Bu güne kadar bu lokusta bialellik (iki alelli) 10 polimorfizm belirlenmiştir(17). En çok ilgi toplayan polimorfik varyant 235. pozisyonda methionin yerine threoninin kodlayan mutasyon olmuştur (M235T) (39).

Genetik ve moleküler çalışmalar, angiotensinogen gen lokusundaki değişikliklerin kan basıncı regülasyonu ve esansiyel hipertansiyon gelişiminde bireysel farklılıklara neden olduğunu göstermiştir. Renin-angiotensin sisteminin aktivitesi, oluşan Ang II miktarına bağlıdır. Reninin aksine AGT'nin plazma konsantrasyonu çok yavaş değişir. Angiotensinogenin kan basıncı regülasyonu üzerine etkisinin hücre dışı sıvı kontrolü yoluyla olduğu öne sürülmüştür (84). Transgenik hayvanlarda AGT genlerinin sayısı artırıldığında plazma AGT seviyelerinin ve buna bağlı olarak da kan basıncının yükseldiği saptanmıştır. Hem intrarenal hem de dolaşımdaki AGT'nin glomerüler filtrasyon ve sodyum regülasyonu gibi renal etkilerinin hemodinamik olduğu öne sürülmüştür. Proksimal tübüllerde AGT'nin plazmadan 2 kat yüksek bulunması AGT'nin proksimal tübüllerde fazla miktarda oluştuğu görüşünü desteklemiştir ve proksimal tübüllerin iç ve dış kısmında AGT reseptörleri saptanmıştır. Tüm bu gözlemler özellikle proksimal tubulde olmak üzere AGT'nin tübüler fonksiyonlar üzerinde önemli etkisi olduğunu göstermiştir. TT genotipine sahip bireylerde plazma angiotensin düzeyinin, MM genotipine sahip bireylere göre %20 daha yüksek olduğu gösterilmiştir (32). Angiotensinin renin tarafından yıkılması renin-angiotensin kaskadında hız kısıtlayıcı basamak olduğu için, angiotensinogenin aşırı ekspresyonu tüm RAS sisteminin aktivitesinin artışına neden olmaktadır .

Angiotensinogen gen M235T polimorfizminin esansiyel hipertansiyon, ateroskleroz ve KKH ile ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilmiş ve TT genotipine sahip olan bireylerin bu hastalıklar için riskli oldukları belirtilmiştir (20,32,39).

Angiotensin II tip I reseptör (AT₁R) gen polimorfizmi

Angiotensin II tip I reseptör geni 3. kromozomun uzun kolunda, beş ekzon ve dört introna sahip, 55kb uzunluğunda olan bir genidir. Angiotensin II Tip 1 reseptör geninde pek çok polimorfizm tanımlanmıştır (14). İlk kez Bonnardeux (7) ve ark AT₁R gen polimorfizmleri ile esansiyel hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve hipertansif erişkinlerde bu polimorfizmlerden sadece genin 3'-untranslated bölgesinde +1166 pozisyonundaki adenosin ve sitozinin yer değiştirmesi (A¹¹⁶⁶→C) sonucu ortaya çıkan polimorfizmin essansiyel hipertansiyonlu hastalarda anlamlı derecede fazla olduğunu göstermişlerdir. Daha sonra tedavi almamış esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılmış bir çalışmada bu polimorfizmin tedavi öncesi sistolik ve diastolik kan basıncının bağımsız bir belirleyicisi olduğu öne sürülmüştür (35).

Angiotensin II Tip 1 reseptör gen polimorfizminin hemodinamik fonksiyonlarla ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada hipertansiyonlu hastalarda ACE inhibitörleriyle tedavi sonrası aortik kalınlamadaki azalma değerlendirilmiş ve CC genotipine sahip olanlarda ACE inhibitörlerine duyarlılığın daha fazla olduğu gösterilmiştir (3). Bu sonuç C allelinin RAS aktivitesiyle ilişkili olduğunu ve A¹¹⁶⁶→C polimorfizminin kardiovasküler ilaç tedavisinde hemodinamik yanıtı belirleyebileceği görüşünü desteklemiştir. Yakın zamanda Miller ve ark. (50) sağlıklı bireylerde A¹¹⁶⁶→C genotipi ile renal ve sistemik hemodinamik fonksiyonların ilişkisini göstermişlerdir. C allelinin daha düşük GFR, renal kan akım hızı ve efektif renal plazma akımıyla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca Ang II reseptör blokajı ile sadece C alleli olanlarda kan basıncı düşüklüğü ve GFR'de artış saptamışlardır. Bu sonuçlar C allelinin artmış Ang II aktivitesiyle ilişkili olduğu hipotezini desteklemiştir (14)

Pek çok çalışmada $A^{1166} \rightarrow C$ gen polimorfizmi, esansiyel hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diabetik nefropati arasındaki ilişki gösterilmiş olmasına rağmen bu ilişkiden sorumlu mekanizma tam olarak açıklanamamıştır (3,7,35).

Esansiyel hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve ilerleyici renal yetmezlikle renin-anjiyotensin sistemi komponentlerinin genetik varyantları arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (14). Renal transplantlı hastalarda bu genetik varyantları araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Abdi ve ark renal transplant fonksiyon bozukluğu ve hızlı kronik progresyonla ACE (D), AGT (AA) genotipleri arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (1).

Fibrinolitik sistem ve PAI-1 gen polimorfizmi

Fibrinoliz herhangi bir sebeple damar içinde oluşmuş, fibrin varlığında, bunun yapısının bozulması anlamına gelir. Esas itibariyle bir enzimatik işlem olan fibrinolizisin hangi enzimlerle gerçekleştiği ve bu enzimlerin fonksiyonları oldukça iyi bilinmektedir. Fibrinolizde iki temel enzim türü vardır. Bunlar aktivatör ve inhibitör enzimler olarak ikiye ayrılırlar. Aktivatör enzimler arasında doku plazminojen aktivatör (t-PA) ve ürokinaz plazminojen aktivatör (u-PA); inhibitör enzimler arasında plazminojen aktivatör inhibitör 1 ve 2 (PAI-1 ve 2) ve antiplazmin en önemlileri olarak sayılabilirler (40)

Yüksek PAI-1 düzeylerinin vasküler hastalık riski ile ilişkisi olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır. Bazı intraabdominal yapışıklıklarda, deneysel glomerülonefritlerde PAI-1 yüksekliği gözlenmiştir. (76, 82,27) . PAI-1 sentezinin Anjiyotensin II tarafından uyarılabildiğini gösteren çalışmalar vardır.

PAI-1 geni 7. kromozonda saptanmıştır. PAI-1 379 amino asit içerir ve molekül ağırlığı 50.000 daltondur. Plazmadaki aktif PAI-1 düzeyi oldukça düşük düzeydedir (5-20 ng/ml). PAI-1 gerek tek gerekse çift zincirli t-PA ve u-PA'nın en güçlü inhibitörüdür (40).

Yapılan bazı çalışmalarda PAI-1 düzeylerinin kronik böbrek yetmezlikli hastalarda sağlıklılara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca KBY'li hastalardaki PAI-1 düzeyinin hemotokrit seviyeleri ve hiperlipidemi ile pozitif korelasyonu olduğunu gösteren bir takım çalışmalar da vardır (28,77,31)

Bu gözlemlere dayanarak yapılan bazı çalışmalarda anjiotensinin direk olarak PAI-1 ekspresyonunu etkilediği ve vasküler skleroza yol açtığını gösteren sonuçlar elde edilirken tam tersine ACE inhibisyonu yapıldığı zaman PAI-1 düzeylerinin azaldığıda gösterilmiştir (22,54,46).

Kateterizasyona sekonder endotel zedelenmesi ve radyasyona bağlı böbrek damar endoteli zedelenmesi oluşturulan fare modellerinde RAAS aktive olduğunu ve bunun PAI-1 ekspresyonuna yol açarak glomerüler filtrasyonda (GFR) azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. (22,54). Ma ve ark. ratlarda yaptıkları bir çalışmada AT 1 reseptör antagonistlerinin PAI-1 düzeyini azaltarak glomeruler ve vasküler sklerozisi yavaşlattığını, hatta geriletliğini göstermiştir(44).

Dolaşımdaki PAI-1 düzeyinin artışı fibrinolitik sistemi baskılamaktadır. Prospektif çalışmalarda bozulmuş fibrinolizis, vasküler olaylar için güçlü bir belirleyici olarak gösterilmektedir. Bozulmuş fibrinolizisin muhtemelen fibrin birikimi ve trombozu artırarak ateroskleroz gelişmesini arttırdığı düşünülmektedir(47). Bir çalışmada hipertansif hastalarda bozulmuş fibrinolizisin, baskılanmış t-PA aktivitesi ve atılmış PAI-1 aktivitesi ile beraberliği hipertansif Çinli hastalarda gösterilmiştir (30). Ayrıca ACE DD genotipi ile yüksek ACE aktivitesi ve beraberinde yüksek PAI-1 düzeyi beraberliği gösterilmiştir.(47)

Yakın tarihlerde yapılan çalışmalarda 4G5G (tek baz guanin insersiyon-delesyon) polimorfizimi ile serum PAI-1 yüksekliği ve myokard infarktüsü arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Bu ilişki ve PAI-1 yüksekliği 4G4G genotipi için 5G5G olanlara göre daha güçlü bulunmuştur(37).



MATERYAL VE METOD

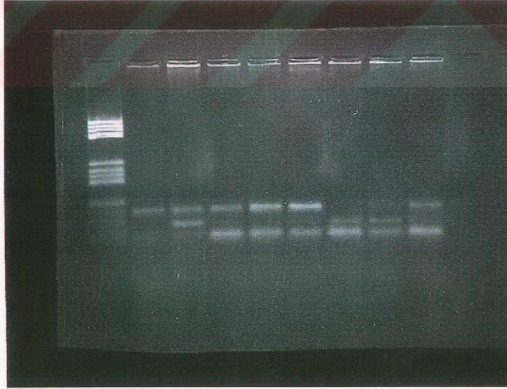
Çalışmaya 1 yıldan uzun takibi olan ve erken dönem (ilk üç ay) serum kreatinin düzeyleri normal ($< 1,5$ mg/dl) olan 82 renal transplantlı hasta alındı. Başlangıç değerlerine göre kreatinin düzeylerinde % 20 den fazla artış tesbit edilen hastalar kronik allograft disfonksiyonu olarak tanımlandı. Serum kreatinin düzeyi olarak son 1 yıllık değerlerin ortalaması alındı. Erken dönem böbrek fonksiyonları kötü olan, siklosporin veya takrolimus toksisitesi olan, transplant arter stenozu olan, üreteral obstrüksiyon, nekroz gibi mekanik problemi olan hastalar ve enfeksiyon (pyelonefrit, CMV) vb) nedeniyle böbrek fonksiyonları bozulan hastalar çalışma grubuna alınmadı. Hastalar; alıcıların yaşı, cinsi, verici yaşı, cinsi, akut rejeksiyon atak sıklığı, HLA mismatch sayısı, transplant öncesi ve sonrası hipertansiyon, canlı veya kadavra donör, transplant sayısı, son 1 yıl ortalama serum kreatinin değerleri, ilk 6 aylık ortalama serum kreatinin değerleri yönünden incelendi.

Hastalar üçlü immunsupresif tedavi kullanmaktaydı (siklosporin A / takrolimus - Azathiopirin/mycophenolate - Prednizolon). Toplam 82 hastanın 76'sı kalsinörin inhibitörü (siklosporin A:66, takrolimus:10) ve pürin antagonisti (azatioprin:56 , mycophenolate mofetil:20) tedavisi alıyordu. Diğer hastalar pürin antagonisti ve steroid tedavisi alıyordu. Anjiotensinojen II tip I gen polimorfizmi için 100, PAI-1 gen polimorfizmi için 80 sağlıklı kontrol kullanıldı. Hasta ve kontrol grubundan EDTA'lı tüpe 3 cc kan alınmış ve DNA'ları izole edildikten sonra -70°C 'de saklanmıştır. Gen polimorfizmleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi pediatrik nefroloji laboratuvarında çalışılmıştır.

ACE, AGT, AT1R gen polimorfizmi çalışma yöntemi

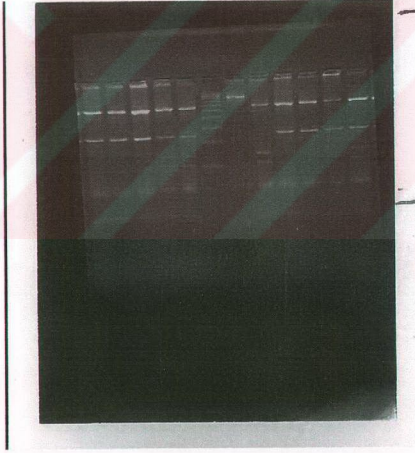
Genomik DNA, periferik kan hücrelerinden amonyumbromid tuzları kullanılarak denaturasyon-presipitasyon yapılarak izole edildi. İlgili bölgelerin polimeraz zincir reaksiyon

amplifikasyonu (75mM Tris-HCl (pH:8,8), 200 mM(NH₄)₂SO₄, 0,1% Tween-20, 2,0mM NH₄ MgCl₂, her dNTP'nin 50mM'si, her spesifik primerden 50pmol; 1,25 ünite taq DNA polimeraz ve 0,2-0,5 µg DNA örneği ile hazırlanan karışım ile) yapıldı. Perkin Elmer 9600 termal cycler cihazında 94°C –30saniye de, 60 °C-45 saniye ve 68 °C-1 dakika da 30 siklus yapıldı. Angiotensinogen genotip (M235T) tespiti için 5'-TGACAGGATGGAA GACTGGCTGCTCCCTGC3' ve 5'-AGCAGA-GAGGTTTGCTTACCTTG3' primer dizilimleri kullanıldı. 104-bp'lık PCR ürünleri Msp I restriksiyon enzimi ile kesildi (RFLP). Parçalanmış ürünler, 73 ve 31bp %4'lük High Melt-small Fragment AgarGel (CLP Inc, USA) elektroforezi ile analize edildi. Ekzon 2'de 235 (M235T) pozisyonunda oluşan nonsense nokta mutasyonu methionin (M) ile Threoninin (T) yer değiştirmesine neden olmaktadır Heterozigotlar (MT) 3 band gösterirken, T-tip varyantlar parçalanmadı ve sadece 104-bp bandı gösterdi (Şekil 5).



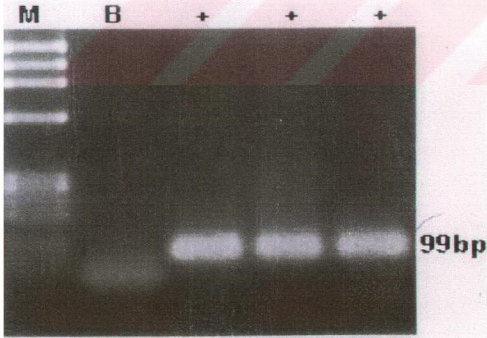
Şekil 5. Angiotensin M235T-Msp I DNA bantları. 3. ve 8. bantlar: MT (104 bp, 736 bp, 31bp); 4,5, 6. ve 9. bantlar: MM 7. bant: TT (73 bp, 31 bp)

Angiotensin II reseptör tip 1 genotip (A1166C) tespiti için 5'AATGCTTGTAGCCAAAGTCACT3' ve 5'GGCTTTGCTTTGTCTTGTG3' primerleri kullanıldı. Angiotensin reseptör geninin untranslated 3' bölümündeki 1166. nükleotidde Adenosinin cytosine ile yer değiştirmesi neden olan nokta mutasyonu, Dde restriksiyon enzimi için bir restriksiyon bölgesi yaratır. Spesifik primerlerle PCR amplifikasyonu 850-bp'lik fragman oluşturdu. Dde1enzimiyle kesilme C alleli varlığında 600 ve 250bp-fragmanlara neden oldu. Homozigot CC 600-bp uzunluğunda 3, Homozigot AA 250-bp 2 ve heterozigotlar (AC) 110-bp uzunluğunda 4 band oluşturdu (Şekil 6).



Şekil 6: Angiotensin tip1 reseptör A1166C-DdeI DNA bantları
 6.bant: boyut belirleyici; 7.bant: 1.tur PCR amplifikasyon ürünü
 1,2,3,9,10,11. bantlar :AA ; 4,5,8,12. bantlar: AC

Genomik DNA, periferik kan hücrelerinden amonyumbromid tuzları kullanılarak denaturasyon-presipitasyon yapılarak izole edildi. İlgili bölgelerin polimeraz zincir reaksiyon amplifikasyonu (100mM Tris-HCl (pH:8,3), 500 mM KCl, 15mM MgCl, 1,25 ünite taq DNA polimeraz ve 0,2-0,5 µg DNA örneği ile hazırlanan karışım)ile yapıldı. Perkin Elmer 9600 termal cycler cihazında 94°C -30saniye , 60 °C-30 saniye ve 72 °C-45 saniye olmak üzere toplam 45 siklus yapıldı. Amplifikasyonda ilk olarak 5'-CACAGAGAGAGTCTGGCCACGT-3' ve 5'-CCAACAGAGGACTCTGGTCT-3' primerleri kullanıldı. Amplifiye edilen PCR ürünleri %1,5'luk agaroz jel elektroforezinde analiz edildi. Polimeraz zincir reaksiyon amplifikasyonu sonucunda 5G alleli 99 base-pairde ve 4G alleli, 98 base-pairde bant verdi. Şekil(7).



Şekil : (7) PAİ-1 4G, 5G DNA bantları

İstatistiksel yöntem

Genlerin sıklığı direkt olarak sayılarak belirlenmiş ve gruplar arasında PAI-1, AGT ve AT1 allel ve genotip dağılımları 'ki-kare testi' ile değerlendirilmiştir. Ki-Kare testinin kullanılmasının uygun olmadığı durumlarda Fisher's exact testi kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için hasta sayılarının yüzdeleri değil gerçek sayılar kullanılmıştır. p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. Transplantasyon yapılan hastaların klinik sonuçları ortalama \pm standard deviasyon olarak verilmiştir. Genotiplerine göre hastalar gruplandırıldıktan sonra kreatin düzeyleri Kruskal–Wallis varyans analizi ile karşılaştırılmış, serum kreatinin, hasta yaşı ,donör yaşı, transplantasyon süresi, kreatinin klirensi, proteinüri düzeyleri için pearson korelasyon ve kreatinin düzeyi ,akut rejeksiyon atak sayısı, transplantasyon sayısı, mismatch sayısı arasında spearman korelasyon testi yapılmıştır . İstatistiksel analiz SPSS 9.0 programında yapılmıştır.

SONUÇLAR

Çalışmaya yaş ortalaması $34,87 \pm 11,22$ olan 47 erkek, 35 kadın renal transplantlı hasta alındı. Anjiyotensinojen ve anjiyotensin II tip 1 reseptör gen polimorfizmi için 100 sağlıklı kontrol kullanıldı (54 erkek,46 kadın, yaş ortalaması $35,54 \pm 10,26$). PAI-1 gen polimorfizmi için 80 sağlıklı kontrol alındı (45 erkek, 35 kadın, yaş ortalaması $36 \pm 12,41$).

Tablo2. Renal transplant alıcı ve donör özellikleri

	KAD(-) N=50	KAD(+) N= 32	P değeri
Erkek/Kadın	26/24	21/11	NS
Yaş (ortalama \pm SD)	$34,42 \pm 11,85$	$35,56 \pm 10,31$	NS
Donör yaş	$40,36 \pm 9,15$	$43,22 \pm 6,50$	NS
Erkek donör	%50	%56	NS
Hipertansiyon	%81,3	%90	NS
Canlı donör (n=62)	38	24	NS
0 HLA mismatch	%14	%12,5	NS
3, 3+ HLA mismatch	%42	%47	NS
Kreatinin düzeyi ¹	$1,10 \pm 0,16$	$1,07 \pm 0,17$	NS
Kreatinin düzeyi ²	$1,09 \pm 0,18$	$1,85 \pm 0,47$	0,001

¹ bazal serum kreatinin düzeyleri

² son 1 yıllık ortalama kreatinin düzeyleri

KAD; kronik allograft disfonksiyonu

Renal transplantlı hastalarından kronik allograft disfonksiyonu olanların sayısı 32 (21 E %65,6 ve 11 K %34,4) idi. Renal fonksiyonları normal olanların sayısı 50 (26E %52 ve 24 K % 48) idi. Kronik allograft disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet yönünden fark yoktu ($p > 0,05$)(tablo 2). Kronik allograft disfonksiyonu olan ve olmayan

hastaların yaş ortalamaları farklı değildi ($35,56 \pm 10,31$ ve $34,42 \pm 11,85$, $p > 0,05$) Tablo3 de gösterilmiştir.

Tablo3: Kronik allograft disfonksiyonu olan (KAD+) ve olmayan (KAD-) hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

	KAD (-) n=50	KAD (+) n=32
Cinsiyet (E/K)	26 (%52) / 24 (%48)	21 (%65,6) / 11 (%34,4)
Yaş (ort \pm st d)	34,42 \pm 11,85	35,56 \pm 10,31

Donör yaşı değerlendirildiğinde kronik allograft disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında fark yoktu ($43,22 \pm 6,50$ ve $40,36 \pm 9,15$, $p > 0,05$). Donör cinsiyeti açısından kronik allograft disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında fark yoktu (18 E %56,3, 14 K %43,7 ve 25E %50, 25 K %50) $p > 0,05$.

Graft fonksiyonları iyi giden hastalar 12 ile 190 ay arasında ortalama 51,22 ay (median 39,5) izlenmişti. Kronik allograft disfonksiyonu olan hastalar 20 ile 190 ay arasında ortalama 68,13 ay (median 49,00) izlenmişti. Kronik allograft disfonksiyonu olan hastalar daha uzun takip süresine sahipti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Kronik allograft disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların akut rejeksiyon atak sıklığı yönünden aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (0 atak %48 / %63, 1 atak %48 / %34, 2 veya daha fazla atak %4 / %3) ($p > 0,05$).

Toplam 82 hastanın 69'unun (%84,4) transplantasyon öncesi, 71'inin de (%86,6) transplantasyon sonrası hipertansiyonu vardı. Kronik allograft disfonksiyonla transplantasyon öncesi ve sonrası hipertansif olma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmadı($p>0,05$). Transplantasyon sonrası hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların kreatinin düzeyleri arasında fark yoktu ($1,39\pm0,55$ ve $1,38\pm0,37$) $p>0,05$.

Canlı ve kadavra donör kullanılması ile kronik allograft disfonksiyonu arasında ilişki tesbit edilmedi($p>0,05$)(tablo 4).

Tablo 4: Kronik allograft disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların donör dağılımı

	Donör		Toplam
	Canlı	Kadavra	
KAD (-)	38 (%76)	12 (%24)	50
KAD (+)	24 (%75)	8 (%25)	32
Toplam	62 (%75,6)	20 (24,4)	82

$p>0,05$

Angiotensinogen (M235T) Gen Polimorfizmi

Renal transplantasyon yapılan olgular MM, MT, TT genotip dağılımı yönünden kontrol grubundan farklıydı (29/48/5 ve 61/37/2). Transplantasyon yapılmış olan grupta M ve T allel dağılımı yine sağlıklı kontrollerden farklıydı (106/58 ve 159/41).Kronik böbrek yetmezliği sonucunda renal transplantasyon yapılan hastalarda MM genotipi ve M allel sıklığı sağlıklı kontrollerden daha düşük bulunmuştur ($p<0,005$)(tablo 5).

Kronik allograft disfonksiyonu olan vakalarda, normal graft fonksiyonu olanlara göre MM genotipi ve M allel sıklığı daha düşüktü ($p<0,005$) (Tablo 5). MT genotipini taşıma kronik allograft disfonksiyonu riskini 3,5 kat artırıyordu (%95 güven aralığı 1,21-10,20).

T allelini taşıyan hastalarda ise kronik allograft disfonksiyonu 2,029 kat daha sık görülmekteydi (%95 güven aralığı 1,054-3,905).

Tablo 5: M235T genotip ve allel dağılımı

Genotip/allel	KAD(-) (%) N=50	KAD(+) (%) N=32	Transplant N=82	Kontrol N=100
M235T genotip				
MM	23 (46)	6 (18,8)*	29 (35,4)*	61 (61)
MT	25 (50)	23 (71,9)	48 (58,5)	37 (37)
TT	2 (4)	3 (9,4)	5 (6,1)	2 (2)
Allel dağılımı				
M	71 (71)	35 (54,7)**	106 (64,6)*	159 (79,5)
T	29 (29)	29 (45,3)	58 (35,4)	41 (20,5)

*p<0,05, **p<0,001

MM, MT, TT genotip dağılımının erkek ve kadın cinsiyetiyle ilişkisi saptanmadı (14/29/4 ve 15/19/1) (p>0,05). Akut rejeksiyon atak sıklığı, transplantasyon öncesi ve sonrası görülen hipertansiyon ile M235T genotip dağılımı arasında fark yoktu(p>0,05).

PAI-1 Gen Polimorfizmi (4G4G / 4G5G / 5G5G)

Renal transplantasyon yapılan hastalarla sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında 4G4G/ 4G5G/ 5G5G genotip dağılımları arasında fark yoktu (22 / 37 / 23 ve 27 / 35 / 18) (p>0,05). Kontrol grubu (n=80) kronik graft disfonksiyonu olan hastalarla (n=32) karşılaştırıldığında ise hasta grubunda 5G5G genotipinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi (p<0,05). Kontrol grubu ile graft fonksiyonları iyi giden renal transplantlı vakaların 4G4G / 4G5G / 5G5G genotip dağılımı arasında fark saptanmadı (p>0,05)(tablo 6).

Transplantasyon yapılan hastalar ve sağlıklı kontroller arasında 4G/5G allel dağılımı farklı değildi (81/ 83 ve 89 / 71) ($p > 0,05$). Ancak kronik allograft disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların allel dağılımı incelendiğinde 5G allelinin graft fonksiyonları iyi giden hastalarda daha yüksek, kronik allograft disfonksiyonu olan hastalarda ise düşük oranda olduğu gözlemlendi (57 / 26 , $p < 0,05$)(tablo 6).

Kronik allograft disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların 4G4G / 4G5G / 5G5G genotip dağılımı belirgin farklılık gösteriyordu. Graft fonksiyonları iyi giden hastalarda 5G5G genotip sıklığı , kronik allograft disfonksiyonu olanlara göre belirgin olarak daha yüksekti (21 / 2) ($p < 0,001$, Tablo 6)

Tablo 6: PAİ-1 genotip ve allel dağılımı

Genotip / allel	KAD (-) (%) N=50	KAD (+) N=32	Transplant N=82	Kontrol N=80
PAİ-1 genotip				
4G4G	14 (28)	8 (25)	22 (26,8)	27(33,8)
4G5G	15 (30)	22(68,8)	37(45,2)	35(43,7)
5G5G	21 (42)**	2 (6,2)**	23(28)	18(22,5)
Allel dağılımı				
4G	43(43)	38(59,4)	81(49,4)	89(55,6)
5G	57(57)*	26(40,6)*	83(50,6)	71(44,4)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

PAİ-1 genotip dağılımının akut rejeksiyon atak sayısı, transplantasyon öncesi ve sonrası hipertansif olma ve cinsiyet ile ilişkisi olmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$).

MM, MT, TT genotip dağılımı ile 4G4G, 4G5G, 5G5G genotip dağılımı arasında ilişki saptanmadı (Tablo7).

Tablo 7 : M235T, PAİ-1 genotip ilişkisi

	4G4G (%)	PAİ-1 Genotip dağılımı	
		4G5G	5G5G
M235T			
MM	7(24,1)	10(34,5)	12(41,4)
MT	15(31,3)	23(47,9)	10(20,8)
TT		4 (80)	1 (20)
p>0,05			

Relatif risk değerlendirilmesinde, 4G4G genotipine sahip olanlarda kronik allograft disfonksiyonu riski, 5G5G taşıyanlara göre 5,98 kat daha fazla görülmekteydi (% 95 güven aralığı :1,11-32,25). Bu risk 4G5G genotipine sahip olanlarda, 5G5G olanlara göre 15,4 kat daha fazla tespit edildi (% 95 güven aralığı 3,13-76,92). Renal transplantlı hastalarda kronik allograft disfonksiyonu riski 4G alleli taşıyanlarda, 5G taşıyanlara göre 1,94 kat daha fazla tespit edildi (% 95 güven aralığı 1,05-3,66).

Angiotensinogen II Tip 1 Reseptör (A1166C) Gen Polimorfizmi

AA, AC, CC genotipleri değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubu ile renal transplantasyon uygulanan hastalar arasında fark vardı (28/70/2 ve 52/28/2) (p<0,001). A / C allellerinin dağılımı transplantlı hastalarda sağlıklı kontrollerden farklılık gösteriyordu (132 / 32 ve 126 / 74) (p<0,001)(Tablo 8).

Kronik allograft disfonksiyonu olan ve olmayan vakaların AA, AC, CC genotip dağılımı farklı değildi (17 / 15 / 0 ve 35/ 13 / 2) ($p>0,05$)(tablo 8).

A /C allel dağılımı graft fonksiyonları normal olanlarla, kronik renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda farklı değildi (83 /17 ve 49 / 15) ($p>0,05$)(tablo 8).

Tablo 8 : Renal transplantlı, KAD(-), KAD(+) ve kontrollerin A1166C genotip dağılımı

	AA		AC		CC	
	N	%	N	%	N	%
Kontrol / Transplant P <0,001	28/52	(28/63,4)	70/28	(70/34,1)	2/2	(2/2,4)
KAD(-) / KAD(+) P >0,05	35/17	(70/53,1)	13/16	(26/46,9)	4/0	(4/0)
Kontrol / KAD(-) P < 0,001	28/35	(28/70)	70/13	(70/26)	2/2	(2/4)
Kontrol / KAD(+) P <0,05	28/17	(33,8/28)	70/15	(70/46,9)	2/0	(2/0)

Graft fonksiyonları iyi giden hastalarda A / C allel sıklığı sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark vardı (83 /17 ve 126 /74). Graft fonksiyonları iyi giden hastalarda kontrol grubuna göre A alleli fazla C alleli daha düşük oranda görülüyordu ($p<0,001$)(tablo 9) .

Kronik allograft disfonksiyonu olan vakalarda da kontrol grubuna göre A alleli fazla C alleli daha düşük oranda görünmekteydi ($p=0,46$). Ancak aradaki fark graft fonksiyonu iyi olan hastalardaki kadar belirgin değildi (tablo 9).

Tablo 9 : Renal transplantlı, KAD(-), KAD(+) ve sağlıklı kontrollerde A1166C allel sıklığı

	A		C		P değeri
	N	%	N	%	
Kontrol /Transplant	126/132	(63/80,5)	74/32	(37/19,5)	$P<0,001$
KAD(-) / KAD(+)	83 /49	(83/76,6)	17/15	(17/23,4)	$p>0,05$
Kontrol / KAD(-)	126/83	(63/83)	74 / 17	(37/17)	$p<0,001$
Kontrol / KAD (+)	126/49	(63/76,6)	74/15	(37/23,4)	$p<0,05$

Hastaların AA, AC, CC genotipine sahip olma ve A ya da C alleli taşımalarıyla akut rejeksiyon atak sıklığı, transplantasyon öncesi ya da sonrası hipertansif olma ve cinsiyet arasında ilişki yoktu ($p>0,05$).

M235T ve A1166C genotip dağılımları incelendiğinde MM genotipine sahip olan renal transplantlı hastalarda AA genotip sıklığı anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$)(Tablo10).

Tablo 10 : M235T ve A1166C genotip dağılımı

M235T	(%)	A1166C	
	AA	AC	CC
MM	24 (82,8)*	5 (17,2)	-
MT	23 (47,9)	23 (47,9)	2 (4,2)
TT	5 (100)	-	-

* $P<0,05$

TARTIŞMA

Renin anjiotensin sistemi esansiyel hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve ilerleyici böbrek hastalığı patogeneğinde önemli rol oynar. Anjiotensin II, güçlü vazokonstriktif bir mediatördür. Bundan başka hücrel proliferasyon, ekstrasellüler matriks protein sentezi ve birikiminde rol alır. Bu etkiler çeşitli organ sistemlerindeki ilerleyici fibrotik hastalığa katkıda bulunmaktadır (14). A II nin efferent arterioldeki tercihli vazokonstriktif etkisi intraglomeruler basıncı arttırmakta bu da doğal olarak glomeruler hasara yol açmaktadır. Ayrıca A II proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyararak da glomeruler hasarı arttırmaktadır (10). Yapılan çalışmalarda ACE inhibitörlerinin renal yetmezliğin ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (1). Kronik renal allograft rejeksiyonu olan ratlarda ACE inhibitörlerinin proteinüriyi azalttığı, morfolojik hasarı düzelttiği ve büyüme faktörleri ile sitokinlerin m-RNA sentezini engellediği gösterilmiştir (72).

RAS ile ilgili fizyolojik etkilerin çoğunluğu anjiotensin II reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir(14). İnsan endotel hücrelerinin ACE aktivitesini eksprese ettikleri ve bu aktivasyon sonucu oluşan Ang II'nin protein sentezi, miyosit büyümesi ve kollojen ekspresyonuna neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca endotelial A II reseptörlerinin uyarılması güçlü bir vazokonstriktif ajan olan endotelin ve PAI-1 gibi mediatörlerin salınmasını uyarır (4,65).

Çok sayıda fizyolojik etkileri olan RAS komponentlerinin genetik varyantları incelendiğinde anjiotensinojen, A II ve ACE aktivitelerinde artış tesbit edilmiştir (1,14).

Bizim çalışmamızda renal transplantlı hastalarda A II aktivitesini arttırdığı gözlenen AGT ve AT 1 reseptör gen polimorfizmi ile fibrozis patogeneğinde rol alan PAI-1 gen polimorfizminin kronik allograft disfonksiyonu ile ilişkisi araştırılmıştır.

Kronik allograft disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların alıcı yaşı, verici yaşı, canlı ya da kadavra donör kullanımı, HLA mismatch sayısı, akut rejeksiyon atak sayısı yönünden aralarında fark yoktu. Canlı donör kullanılan transplant alıcılarının kadavra donör kullanılanlara göre daha iyi prognoza sahip olduklarını düşünülmektedir, büyük olasılıkla canlı vericilerden alınan böbreklerin fonksiyonel ve anatomik olarak daha sağlıklı olmasının greft yaşam süresini olumlu etkileyebileceği önesürülmektedir(34). Bizim çalışmamızda canlı ya da kadavra donör kullanımının kronik allograft disfonksiyonu gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmayışının, çalışmaya alınan hastalarda canlı donör kullanım oranının yüksek (%76) olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Hasta grubumuzdaki alıcı ve vericiler arasında birinci dereceden akrabalık sözkonusu olması ve ayrıca A, B, DR gurubundan en az birer uyum şartı arandığından mismatch sayıları genellikle düşük olarak tesbit edildi. Bu nedenle mismatch sayılarının kronik allograft disfonksiyonu olan ve olmayan hasta grubunda anlamlı derecede farklı bulunmayabileceği düşünüldü.

AGT gen polimorfizmi:

Yapılan çalışmalarda TT genotipine sahip bireylerde plazma angiotensin düzeyinin MM genotipine sahip bireylere göre %20 daha yüksek olduğu gösterilmiştir (32). Angiotensinin renin tarafından yıkılması renin-angiotensin kaskatında hız kısıtlayıcı basamak olduğu için, angiotensinojenin aşırı ekspresyonu tüm RAS sisteminin aktivitesinin artışına neden olmaktadır. Pek çok çalışmada TT genotipinin erken başlangıçlı koroner arter hastalığı, myokard infarktüsü, hipertansiyon ve diabetik nefropati gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (20,32).

Gumprecht ve akadaşları ACE ve AGT (M235T) gen polimorfizminin son dönem böbrek yetmezliği riskini arttırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmada incelenen toplam 170 son dönem böbrek yetmezlikli hastanın ACE allel frekansları incelendiğinde I alleli %43, D alleli

%57 olarak bulunmuştur($p<0,05$). Çalışmadaki 69 interstisyel nefritli hastanın AGT allel frekansları değerlendirildiğinde T alleli %64, M alleli %36 oranında bulunmuş ve interstisyel nefrit gelişen hastalarda T allel sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir (21).

Literatürde renal transplantlı hastalarda renin-angiotensinsistemi gen polimorfizmini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Abdi ve arkadaşları 148 renal transplant alıcısını inceledikleri çalışmalarında ACE (D) ve angiotensinogenin bir başka genetik varyantı olan AG-6 (AA) genotipleriyle kronik renal disfonksiyon ve hızlı kronik progresyon arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bu ilişkinin AA genotipi için özellikle siyah ırktaki renal transplant alıcılarında daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir(1).

Literatürde AGT (M235T) gen polimorfizminin allograft fonksiyonlarına olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. El-Essawy ve arkadaşlarının posttransplant hastalarda AGT (M235T) gen polimorfizminin hipertansiyon varlığı ve ağırlığı ile ilişkisi olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmada toplam 294 renal transplant alıcısı ve 181 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış her iki grup arasında AGT genotip ve allel dağılımı yönünden de fark bulunmamıştır(16).

Bizim çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği gelişen ve renal transplantasyon yapılan hastalarda MM genotipi ve M allel sıklığı sağlıklı kontrollerden daha düşük bulunmuştur ($p<0,005$). Kronik allograft disfonksiyonu olan vakalarda, normal graft fonksiyonu olanlara göre MM genotipi ve M allel sıklığı anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,005$). MT genotipini taşıma kronik allograft disfonksiyonu riskini 3,5 kat arttırıyordu (%95 güven aralığı 1,21-10,20). T allelini taşıyan hastalarda ise kronik allograft disfonksiyonu 2,029 kat daha sık görülmekteydi (%95 güven aralığı 1,054-3,905).

AT 1 reseptör gen polimorfizmi:

AT 1 reseptörleriyle ilgili çok sayıda genetik polimorfizm tanımlanmış, fakat en çok A1166C polimorfizmi çalışılmıştır. Bonnardeux (7 ve ark AT₁R gen polimorfizmleri ile esansiyel hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve hipertansif erişkinlerde bu polimorfizmlerden sadece genin 3'-untranslated bölgesinde +1166 pozisyonundaki adenosin ve sitozinin yer değiştirmesi (A¹¹⁶⁶→C) sonucu ortaya çıkan polimorfizmin esansiyel hipertansiyonlu hastalarda anlamlı derecede fazla olduğunu göstermişlerdir(7). Daha sonra tedavi almamış esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılmış bir çalışmada bu polimorfizmin tedavi öncesi sistolik ve diastolik kan basıncının bağımsız bir belirleyicisi olduğu öne sürülmüştür (35). Buna karşılık Schmidt ve ark. Alman popülasyonunda A1166C gen polimorfizminin hipertansiyonla ilişkisini bulamamışlardır(64).

Hipertansiyona ek olarak A1166C gen polimorfizminin myokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır ve A1166C gen polimorfizminin ACE I/D gen polimorfizmi birlikteliğinde myokard enfarktüsü riskinin arttığı gösterilmiştir(74).

Angiotensin II Tip 1 reseptör gen polimorfizminin hemodinamik fonksiyonlarla ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada hipertansiyonlu hastalarda ACE inhibitörleriyle tedavi sonrası aortik kalınlaşmadaki azalma değerlendirilmiş ve CC genotipine sahip olanlarda ACE inhibitörlerine duyarlılığın daha fazla olduğu gösterilmiştir (3). Bu sonuç C allelinin RAS aktivitesiyle ilişkili olduğunu ve A1166C polimorfizminin kardiyovasküler ilaç tedavisinde hemodinamik yanıtı belirleyebileceği görüşünü desteklemiştir.

Yakın zamanda Miller ve ark. (50) sağlıklı bireylerde A1166C genotipi ile renal ve sistemik hemodinamik fonksiyonların ilişkisini göstermişlerdir. C allelinin daha düşük GFR, renal kan akım hızı ve efektif renal plazma akımıyla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Ayrıca Angiotensin II reseptör blokajı ile sadece C alleli olanlarda kan basıncı düşüklüğü ve GFR'de artış saptamışlardır. Bu sonuçlar C allelinin artmış Ang II aktivitesiyle ilişkili olduğu hipotezini desteklemiştir (14).

Bizim çalışmamızda AA, AC, CC genotipleri değerlendirildiğinde sağlıklı kontroller ile renal transplantasyon uygulanan hastalar arasında fark vardı (28/70/2 ve 52/28/2) ($p<0,001$). A / C allellerinin dağılımı transplanti hastalarda sağlıklı kontrollerden farklılık gösteriyordu (132 / 32 ve 126 / 74) ($p<0,001$).

Kronik allograft disfonksiyonu olan ve olmayan vakaların AA, AC, CC genotip dağılımı ve A / C allel dağılımı graft fonksiyonları normal olanlarla, kronik allograft disfonksiyonu olan hastalarda farklı değildi ($p>0,05$). Graft fonksiyonları iyi giden hastalarda A / C allel sıklığı sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark vardı (83 /17 ve 126 /74). Graft fonksiyonları iyi giden hastalarda kontrol grubuna göre A alleli fazla C alleli daha düşük oranda görülüyordu ($p<0,001$). Kronik allograft disfonksiyonu olan vakalarda da kontrol grubuna göre A alleli fazla C alleli daha düşük oranda görünmekteydi ($p =0,46$). Ancak aradaki fark graft fonksiyonu iyi olan hastalardaki kadar belirgin değildi.

El-Essawy ve ark. A1166C polimorfizmi için transplant hastaları ile kontrol grubu arasında genotipik ya da allelik dağılımda fark bulamamışlardır. Transplantasyon sonrası hipertansif olan ve olmayan hastaların genotip dağılımları sınırda bulunmuş, allel dağılımı ile hipertansiyonun şiddeti arasında ilişki tesbit etmemişlerdir(16).

Abdi ve ark. nın yaptığı çalışmada ise transplant alıcılarında A1166C gen polimorfizmi ile hipertansiyon arasında ilişki tesbit edilmiş, C alleli taşıyanlarda diyastolik kan basıncı belirgin olarak yüksek bulunmuştur(1).

PAI-1 gen polimorfizmi:

A II vazokonstriktör etkiden başka düz kas hücreleri, mezangial hücrelerde proliferasyon ve ekstrasellüler matriks artışına neden olmaktadır. A II aracılığıyla düz kas, endotelial hücreler ve mezangial hücrelerden salgılanması uyarılan PAI-1, proteolitik döngüde anahtar rol oynar. Düzeyi artan PAI-1 fibrinolizis ve ekstrasellüler matriks yıkımında inhibitör rol oynamaktadır(37). ACE inhibisyonu ile anjiotensin II yanısıra PAI-1 üretiminin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur(22,54).

Yakın tarihlerde yapılan çalışmalarda 4G5G genotipinin myokard enfarktüsü ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. PAI-1 düzeyleri 4G4G genotipine sahip bireylerde 5G5G genotipi taşıyanlara göre daha yüksek bulunmuştur(37,80). Sonuç olarak dolaşımda artan PAI-1 aktivitesi de antifibrinolitik etki göstermekte ve düz kas hücreleri ile mezangial hücrelerde kollojen birikimine neden olmaktadır. Kimura ve arkadaşları 208 non insulin dependent diabetes mellituslu hastanın 15 yıllık takibinde 56 hastada makrovasküler komplikasyon ve 98 hastada diabetik nefropati tesbit etmişlerdir. Bu hastalarda PAI-1 polimorfizmi çalışıldığında 4G4G genotipine sahip bireylerin nefropatinin ilerlemesi ve makrovasküler komplikasyonlar açısından risk gurubunda olduğu gösterilmiştir(37).

Ma ve ark. ratlarda yaptıkları bir çalışmada AT 1 reseptör antagonistlerinin PAI-1 düzeyini azaltarak glomeruler ve vasküler sklerozisi yavaşlattığını, hatta geriletliğini göstermişlerdir(44).

Renal transplantasyon yapılan hastalarda PAI-1 gen polimorfizmi ile ilgili literatürde yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda renal transplantasyon yapılan hastalarla sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında 4G4G/ 4G5G/ 5G5G genotip dağılımları arasında fark yoktu. Kontrol grubu, kronik graft disfonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında ise hasta grubunda 5G5G genotipinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı

olarak düşük olduğu gözlemlendi . Kontrol grubu ile graft fonksiyonları iyi giden renal transplantlı vakaların 4G4G / 4G5G / 5G5G genotip dağılımı arasında fark saptanmamıştır.

Transplantasyon yapılan hastalar ve sağlıklı kontroller arasında 4G/5G allel dağılımı farklı değildi. Ancak kronik allograft disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların allel dağılımı incelendiğinde 5G allelinin graft fonksiyonları iyi giden hastalarda daha yüksek, kronik allograft disfonksiyonu olan hastalarda ise düşük oranda olduğu gözlemlendi .

Kronik allograft disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların 4G4G / 4G5G / 5G5G genotip dağılımı belirgin farklılık gösteriyordu. Graft fonksiyonları iyi giden hastalarda 5G5G genotip sıklığı , kronik allograft disfonksiyonu olanlara göre belirgin olarak daha yüksekti.

Relatif risk değerlendirildiğinde, 4G4G genotipine sahip olanlarda kronik allograft disfonksiyonu riski, 5G5G taşıyanlara göre 5,98 kat daha fazla görülmekteydi (% 95 güven aralığı :1,11-32,25). Bu risk 4G5G genotipine sahip olanlarda, 5G5G olanlara göre 15,4 kat daha fazla tespit edildi (% 95 güven aralığı 3,13-76,92). Renal transplantlı hastalarda kronik allograft disfonksiyonu riski 4G alleli taşıyanlarda, 5G taşıyanlara göre 1,94 kat daha fazla tespit edildi (% 95 güven aralığı 1,05-3,66).

Sonuç olarak; M235T polimorfizmi için, renal transplantasyon yapılan hastalarda MM genotip ve M allel sıklığı sağlıklı kontrollerden daha düşüktü. A1166C ve PAİ-1 gen polimorfizimleri için, transplant alıcıları ve sağlıklı kontroller arasında genotip ve allel dağılımı yönünden fark saptanmadı.

Kronik allograft disfonksiyonu olan ve olmayan vakaların AA, AC, CC genotip dağılımı ve A / C allel dağılımı graft fonksiyonları normal olanlarla, kronik allograft disfonksiyonu olan hastalarda farklı değildi.

Kronik allograft disfonksiyonu olan hastalarda MM genotip ve M allel sıklığı graft fonksiyonları iyi giden hastalara göre belirgin olarak düşük tesbit edildi. Kronik allograft disfonksiyonu olan hastalarda 5G5G genotip ve 5G allel sıklığı graft fonksiyonları iyi giden hastalara göre belirgin olarak düşük tesbit edildi.

AGT M235T polimorfizmi için MT, TT genotipi ve T alleli taşıyan bireyler, PAI-1 gen polimorfizmi için 4G4G,4G5G genotipi ve 4G alleli taşıyan hastalar kronik allograft disfonksiyonu yönünden daha riskli grupta görünmektedir. Bu bulguları destekleyen geniş vaka sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Tranplantasyon öncesi kronik allograft disfonksiyonu yönünden riskli ve RAS aktivitesi yüksek olduğu düşünülen hasta gruplarında yakın izlem ve profilaktik ACE inhibitör ya da AT 1 reseptör bloker tedavi önerilebileceği düşünülmektedir.

ÖZET

RAS kan basıncı regülasyonu, renal ve kardiyovasküler hastalıkların progresyonunda önemli rol oynar. Esansiyel hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve ilerleyici renal yetmezlikle renin-anjiyotensin sistemi komponentlerinin genetik varyantları arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. PAI-1 in renin anjiyotensin sistemi ve artmış trombotik risk ile ilişkili oluşu ve anjiyotensin II nin PAI-1 düzeyini artırarak fibrozis gelişimini arttırdığı önesürülmektedir..Kronik rejeksiyonda morfolojik olarak interstisyel fibrozis, tubuler atrofi, arteriolopati ve bazı vakalarda glomeruloskleroz sözkonusudur.

Bu çalışmada Anjiyotensinojen (M235T) , anjiyotensin II tip 1 reseptör (AT 1) (A1166T) ve PAI-1 genotiplerinin kronik allograft disfonksiyonu (KAD) ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya Gazi ve Hacettepe Üniversitesi hastanelerinde takip edilen 82 renal transplantlı (47 E, 35 K ve ort. yaş 34,87±11,22) ve AGT, AT 1 için 100 (54 E, 46 K ve ort. yaş 35,54 ± 10,26) ve PAI-1 için 80 (45 erkek, 35 kadın ve yaş 36,54 ± 12,41) sağlıklı kontrol alındı. KAD olan vakalarda, graft fonksiyonları iyi olanlara göre MM genotipi ve M allel sıklığı daha düşüktü ($p<0,005$). KAD olan ve olmayan hastaların AA, AC, CC genotip ve A, C allel dağılımları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Graft fonksiyonları iyi olan vakalarda kontrol grubuna göre A alleli fazla C alleli daha düşük oranda görülüyordu ($p<0,001$). Graft fonksiyonları iyi giden hastalarda 5G5G genotip ve 5G allel sıklığı , KAD olanlara göre belirgin olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

Sonuç olarak transplantasyon öncesi AGT, AT 1 ve PAI-1 genotiplerinin bilinmesi hastaların kronik allograft disfonksiyonu açısından risk grubunda olup olmadıklarının belirlenmesinde yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Abdi R, Huong TB, Zee R, Brenner BM, Milford EL. Angiotensin gene polymorphism as a determinant of posttransplantation renal dysfunction and hypertension. *Transplantation* 2001;72:726-729
2. Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ. Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. *Transplantation* 57(6):871-876,1994
3. Amant C, Hamon M, Bauters C, Richard F, Helbecque N, McFadden EP, Escuderox, Lablanche JM, Amouyel P, Bertrand ME: The angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction. *J Am Coll Cardiol* 29: 486-490, 1999
4. Anderson PW, Do YS, Hsueh WA: Angiotensin II causes mesangial cell hypertrophy. *Hypertension* 21:29-35, 1993
5. Anderson S: Physiologic actions and molecular expression of the renin-angiotensin system in the diabetic rat: *Miner Electrolyte Metab* 24:406-411, 1998
6. Barrientos A, Portoles J, Herrero JA, Torralbo A, Prats D, Gutierrez-Millet V, Blanco J. Glomerular hyperfiltration as a nonimmunologic mechanisms of progression of chronic rejection. *Transplantation* 57(5):753-755,1994
7. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunmaitre X, Fery I, Charru A, Clauser E, Tiret L, Cambien F, Corvol P, Soubriet F: Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension* :24: 63-69,1999
8. Brayman KL, Stephanian E, Matas AJ. Analysis of infectious complications occurring after solid organ transplantation. *Arch Surg* 127(1):38-43,1992

9. Burns KD, Johnson-Whittaker L, Couture RA, Eidus L, Garber G. Successful treatment of renal allograft rejection in the presence of cytomegalovirus disease. *Am J Nephrol* 10:162-166,1990
10. Campistol JM, Inigo P, Jimenez W. Losartan decreases plasma levels of TGF-beta 1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 56(2):714,1999
11. Carpenter C. Long term failure of renal transplantation: Adding insult to injury. *Kidney Int* 48(suppl 50):40-44, 1995
12. Chertow GM, Brenner BM, Mackenzie HS, Milford EL. Nonimmunologic predictors of chronic renal allograft failure: Data from The United Network of Organ Sharing. *Kidney Int* 48(suppl. 52):48-51,1995
13. Curtis JJ. Hypertension following kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*23(3):471-475,1994
14. Duncan JA, James W, Scholey, Judith A. Miller. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in humans: physiology and pathophysiology of the genotypes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10:111-116, 2001
15. Dzau VJ , Sasamura H, Hein L: Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: Physiological and pharmacological implications : *J Hypertens* 11:S13-S18, 1993
16. El-Essawy AB, Berthoux P, Cecillon S et al. Hypertension after renal transplantation and polymorphism of genes involved in essential hypertension: ACE, AGT, AT1R, and ecNOS. *Clin Nephrol* 2002:57:192-200
17. Elliot HL, Connel JMC, Mcinnes GT. The year in hypertension (Oxford) 2001. S. 197-198

18. Feehally J, Harris KP, Bennet SE, Walls J. Is chronic renal transplant rejection a non-immunological phenomena? *Lancet* 30:486-488,1986
19. Fotiadis CN, Govani MV, Helderma JH. Renal allograft dysfunction *Textbook of Nephrology*. Fourth edition . Massry SG, Glassock RJ (ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001,S:1617-1624
20. Gardemann A, Stricker J, Humme J, Nguyen QD, Katz N Philipp M, Tillmanns H, Hehlein FW, Haberbosch W: Angiotensinogen T174M and M235T gene polymorphisms are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 145(2):309-314
21. Gumprecht J, Zychma MJ, Grzeszczak W . Angiotensin-1 converting enzyme gene insertion/deletion and angiotensinogen M235T polymorphisms: risk of chronic renal failure. *Kidney Int* 2000:58:513-519
22. Hamdan AD, Quist WC, Gagne JB, Feneer EP. Angiotensin converting enzyme inhibition suppress plasminogen activator inhibitor-1 expression in the neointima of balloon-injured rat aorta. *Circulation* 93:1073-78,1996
23. Hancock WW, Gee D, De Moerloose P, Rickles FR, Ewan WA, Atkins RC. Immunohistological analysis of serial biopsies taken during human allograft rejection. *Transplantation* 39(4):430-438, 1985
24. Hayry P, Myllarniemi M, Aavik E. Chronic allograft rejection. *Transplant Proc.* 28(4):2337-2338,1996
25. Hohage H, Kleyer U, Brückner D, Augst C, Zidak W, Speikar C. Influence of proteinuria on long term transplant survival in kidney transplant recipients. *Nephron* 75:160-165,1997
26. Hostetter TH. Chronic transplant rejection. *Kidney Int* 46: 266-279, 1994

27. Hunley TE, Jullian BA, Phillips JA. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism: Potential silencer motif and impact on progression in a IgA nephropathy. *Kidney Int* 49:571-577,1996
28. Irish BA. Plasminogen activator inhibitor-1 in chronic renal disease and dialysis. *Metab* 46(1):36-40,1997
29. Jardine A. Angiotensin II and glomerulonephritis. *J Hypertens* 13:487-493,1995
30. Jeng JR, Harn HJ, Yueh KC, Jeng CY, Shieh SM. Plasminogen activator inhibitor-1 and angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 11:235-239,1998
31. Jen-Jar L, Karmal S, Lance P, Clair C, Clifford PS, Stewart L. Correlation between plasminogen activator inhibitor-1 and peritoneal transport in pediatric CCPD patients. *Perit Dial Int* 15:246-251,1995
32. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, LaLouel JM: Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 71:169-180, 1992
33. Johnson RJ, Alpers CE, Yoshimura A, Lombardi D, Pritzi P, Floege J, Schwartz S. Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension* 19:464-474, 1992
34. Kahan BD, Ponticelli C: Principles and Practice of Renal Transplantation(Martin Dunits Ltd,London). 2000. S:481-492
35. Kainulainen K, Perola M, Terwilliger J, Kaprio J, Kaskenvuo M, Syvanen AC, Vartiainen E, Peltonen L, Kontula K. Evidence for involvement of the type 1 angiotensin II receptor locus in essential hypertension. *Hypertension* 33: 844-849,1999
36. Kasiske BL, Masy ZA, Guijarro C, Ma JZ. Chronic renal allograft rejection and clinical trial design. *Kidney Int.*48(supp52): 116-119,1995

37. Kimura H, Geyjo F, Suzuki Y, Suzuki S, Miyazaki R, Arakawa M. Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-1 genes in diabetes and macroangiopathy. *Kidney Int* 1998;54:1659-1669
38. Krensky AM, Clayberger C. Immunology and Genetics of Transplantation. Textbook of Nephrology. Fourth edition . Massry SG, Glassock RJ (ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001, S:1601-16
39. Lalouel J, Rohrwasser A, Terreros D, Morgan T, Ward K. Angiotensinogen in essential hypertension: From Genetics to Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 12: 606-615, 2001
40. Lee GR , Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. Wintrob's Clinical Hematology. 10 th ed.(Egypt).1999,S:723-732
41. Leendert CP. Chronic renal transplant loss. *Kidney Int* 47: 1491-1499,1995
42. Lemstrom KL, Koskinen P, Hayry P. Molecular mechanisms of chronic renal allograft rejection. *Kidney Int* 48(suppl 52):2-10, 1995
43. Lewis RM. Long term use of cyclosporin A does not adversely impact on clinical outcomes following renal transplantation. *Kidney Int.*48(suppl52):75-78,1995
44. Ma LJ, Nakamura S, Whitsitt JS, Marcantoni C, Davidson JM, Fogo AB. Regression of sclerosis in aging by an angiotensin inhibition-induced decrease in PAI-1. *Kidney Int* 2000;58(6):2425-36
45. Mackenzie HS, Brenner BM. Antigen-independent determinants of late renal allograft outcome: the role of renal mass. *Cur Opin Nephrol Hypertens* 5:289-296,1996
46. Makoto K, Nariaki Y, Michio Y. Hypercoagulability and secondary hyperfibrinolysis may be related to abnormal lipid metabolism in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 76:56-61, 1997

47. Margaglione M, Grandone E, Vecchione G et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) antigen plasma levels in subjects attending a metabolic ward: relation to polymorphisms of PAI-1 and angiotensin-converting enzyme (ACE) genes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2082-2087
48. Massy ZA, Guijarro C, Kasiske BL. Clinical predictors of chronic renal allograft rejection. *Kidney Int* 48(suppl 52):85-88, 1995
49. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (t1/2). *Transplantation* 57(6):857-859,1994
50. Miller JA, Thai K, Scholey JW. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts response to losartan and angiotensin II. *Kidney Int* 56: 2173-2180,1999 (54)
51. Mittal R, Agarwal SK, Dash SC, Saxena S, Tiwari SC, Mehta SN, Bhuyan UN, Mehra NK. Clinical profile and course outcome of late acute rejection episodes in living-related donor renal allograft recipients. *Nephron* 71:40-43,1995
52. Morris PJ. Erek E(Çev ed). *Böbrek Transplantasyonu*.1997. S:87-88
53. Neugarten J, Srinivas T, Tellis V, Silbiger S, Greenstein S. The effect of donor gender on renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol*. 7:318-324,1996
54. Oikawa T, Freeman M, Lo W, Vaughan DE, Fogo A. Modulation of plasminogen activator inhibitor-1 in vivo: A new mechanism for the anti-fibrotic effect of renin-angiotensin inhibition. *Kidney Int* 51:164-172, 1997
55. Paul LC, Benediktsson H. Post-transplant hypertension and chronic allograft failure. *Kidney Int*.48(suppl 52):34-37,1995
56. Paya CV. Fungal infections in solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 16:677-678,1993

57. Peeters J, Roels P, Vanrethergehem Y. Chronic renal allograft failure: Clinical overview. *Kidney Int* 48(suppl 52):97-101, 1995
58. Pouteil-Nouble C, Ecochard R, Landrison G, Donia-Maged A, Tardy JC, Bosshard S, Colom S, Beutel H, Aymard M, Touraine JL. Cytomegalovirus infection an etiological factor for rejection. *Transplantation* 55(4):851-857, 1993
59. Raine AE, Does antihypertensive therapy modify chronic allograft failure?. *Kidney Int* 48(suppl52):43-47, 1995
60. Reinke P, Fietze E, Döcke WD, Kern F, Ewert R, Volk HD. Late acute rejection in long term renal allograft recipients. *Transplantation* 58(1):35-42, 1994
61. Rubin HR. Infectious disease complications after renal transplantation. *Kidney Int* 44: 221-236, 1993
62. Sanders CE, Curtis JJ. Role of hypertension in chronic renal allograft dysfunction. *Kidney Int* 48(suppl):43-47, 1995
63. Sayegh MH, Carpenter C. Renal Transplantation, In: Rich R ed. *Clinical Immunology Principle and Practice* Vol 11. 1996.S: 1608-1621
64. Schmidt S, Beige J, Walla-Freidel M. A polymorphism in the gene for the angiotensin II type 1 receptor is not associated with hypertension. *J Hypertens* 15:1385-1388, 1997
65. Sechi LA, Grady EF, Griffin CA, Kalinyak JE, Schambelan M: Distribution of angiotensin II receptor subtypes in rat and human kidney: *Am J Physiol* 262: F236-240, 1992
66. Shihab FS, Bennett WM, Tanner AM, Andoh TF: Ang II blockade decreases TGF and matrix proteins in cyclosporine nephropathy. *Kidney Int* 52:660-673, 1997

67. Siragy HM, Howell NL, Ragsdale NV, Carey RM: Renal interstitial fluid angiotensin. Modulation by anesthesia, epinephrine, sodium depletion, and renin inhibition. *Hypertension* 25:1021-1024, 1995
68. Siragy HM. AT₁ and AT₂ receptors in the kidney: role in disease and treatment: *Am J Kid Dis* 36 (Suppl 1), 2000
69. Sndam DR, Rubin RH, Werner BG. New developments in cytomegalovirus infection prevention and management. *Am J Kidney Dis* 21(2):217-228,1993
70. Solez K, Axelsen RA, Hallgrimur B, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, Croker BP, Droz D, Dunill MS, Halloran PF, Hayry P. International standardization of criteria for histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 44:411-422,1993
71. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *New Eng J Med*.131(6):365-376, 1994
72. Szabo A, Lutz J, Schleimer K. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on growth factor mRNA in chronic renal allograft rejection in the rat. *Kidney Int* 57(3):982,2000
73. Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjersto DW. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 57(10): 1450-1454,1994
74. Tiret L, Bonnardeaux A, Poirier O. Synergistic effect of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on risk of myocardial infarction. *Lancet* 344:910-913,1994
75. Tolkoff-RubinNE, Rubin RH. Complications of Renal Transplantation. *Textbook of Nephrology*. Fourth edition . Massry SG, Glassock RJ (ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001,S:1652-58

76. Tomooka S, Borde WA, Marshall BC, Noble NA. Glomerular matrix accumulation is linked to inhibition of plasmin protease system. *Kidney Int* 42:1462-1469,1992
77. Tomura S, Nakamura Y, Doi M, Ando R, Ida T, Chida Y, Ootsuka S, Shinoda T, Yanagi H, Tsuchiya S, Marumo F. Fibrinogen, coagulation factor 7, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and lipid as cardiovascular risk factor in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27(6):848-854,1996
78. van den Walle AW: Mechanisms of IgA deposition in the mesangium. *Contrib Nephrol* 104: 138-146, 1993
79. van Saase JL, van der Woude FJ, Thorogood J, Hollander AA, van Es LA, Weening JJ, van Bockel JH, Bruijn JA. The relation between acute vascular and interstitial renal allograft rejection and subsequent chronic rejection. *Transplantation* 59:1280-1285,1995
80. Vasalli JD, Sappino AP, Belin D. The plasminogen activator/plasmin system. *J Clin Invest* 1991;88:1067-1078 2P-21
81. Vaughan DE, Shen C, Lazos SA. Angiotensin II induces plasminogen activator inhibitor-1 in vitro. *Circulation* 86(suppl):557,1992
82. Vipond MN, Whavell SA, Thompson JN, Dudley HAF. Peritoneal fibrinolytic activity and intraabdominal adhesion. *Lancet* 335:120-122,1990
83. Williams JD, Coles GA. Proteinuria-A direct cause of renal morbidity?. *Kidney Int* 45:443-450,1994
84. Winkelmann BR, Hager J, Kraus W, Merlini P, Keavney B, Grant PJ, Muhlestein JB, Granger CB. Genetics of coronary heart disease: Current understanding and future prospects. *Am Heart J* 140: 11-26, 2000

85. Wolf G, Neilson EG: Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 3:1531-1540, 1993
86. Yamamoto T, Noble NA, Cohen AH, Nast CC, Hishida A, Gold L, Bordew A. Expression of transforming growth factor isoforms in human glomerular disease. *Kidney Int* 49: 461-469, 1996

